

1. PLATELET AGGREGATION INHIBITORS

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

2. LUNG NEOPLASMS

Diterbitkan untuk

Ujian Disertasi Tahap II

# PENGARUH OBAT ANTIPLATELET PADA MANFAAT KERJA SITOSTATIKA UNTUK PENGOBATAN KEGANASAN PARU PRIMER STADIUM LANJUT

Ek

Dis k 46/02

Not

P



MILIK  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

Oleh:

**HARSONO NOTOPURO**

NIM. 098810523/D

**PROGRAM PASCA SARJANA**

**UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**SURABAYA**

**1993**

**PENGARUH OBAT ANTIPLATELET  
PADA MANFAAT KERJA SITOSTATIKA  
UNTUK PENGOBATAN KEGANASAN  
PARU PRIMER STADIUM LANJUT**

**DISERTASI**

Untuk  
memperoleh gelar  
Doktor dalam Ilmu Kesehatan  
pada Universitas Airlangga, Surabaya  
di bawah pimpinan Rektor Universitas Airlangga

**Prof. dr. Bambang Rahino Setokoesoemo**

untuk dipertahankan dihadapan  
Rapat Terbuka Senat Universitas Airlangga  
pada hari Sabtu tanggal 16 Oktober 1993  
pk. 10.00

Oleh:

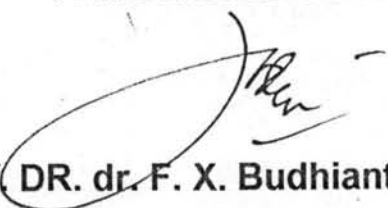
**Harsono Notopuro**

Lahir di Lawang, 11 Januari 1943

**UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA**

1993

PEMBIMBING UTAMA



Prof. DR. dr. F. X. Budhianto Suhadi

N.I.P.: 130 261 497

PEMBIMBING I



Prof. dr. S. Untario

N.I.P.: 130 058 179

PEMBIMBING II



Prof. DR. dr. Thomas Kardjito

N.I.P.: 130 261 514

Panitia Penguji Disertasi

Program Doktor (S - 3)

- Ketua : Prof. DR. dr. Marsetio Donosepoetro
- Anggota : 1. Prof. dr. Asmino  
2. Prof. dr. S. Untario  
3. Prof. dr. Siti Budina Kresno  
4. Prof. DR. dr. Askandar Tjokroprawiro  
5. Prof. DR. dr. F.X. Budhianto Suhadi  
6. Prof. DR. dr. Thomas Kardjito

Ditetapkan dengan Surat Keputusan Rektor Universitas Airlangga  
No. 724 / PT03.H / I / 1993. Tanggal. 20 Agustus 1993.

Dipersembahkan kepada:

- \* Para penderita serta keluarganya  
yang menjadi soko guru saya.
- \* Para kedua orang tua dan guru guru saya  
yang memandu jalan saya.
- \* Para sejawat dan istri saya  
yang berjalan seiring bersama saya.
- \* Para mahasiswa dan anak saya  
yang mengarahkan pandangan saya kemasa depan.

## UCAPAN TERIMA KASIH.

Pertama-tama saya panjatkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan hidayah Nya sehingga penulisan disertasi ini dapat diselesaikan.

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Pemerintah Republik Indonesia, dalam hal ini Departemen Pendidikan dan Kebudayaan yang telah mengizinkan saya mengikuti pendidikan doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya. Selanjutnya pada kesempatan ini disampaikan rasa terima kasih yang setulusnya kepada:

1. Rektor Universitas Airlangga Surabaya Prof. dr. H.R. Soedarso Djojonegoro (lama) dan Prof. dr. Bambang Rahino Setokoesoemo (baru), atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program S3 di program Pascasarjana Universitas Airlangga.
2. Prof. DR. Soetarjadi Apt., atas kesempatan serta berbagai fasilitas pendukung yang diberikan pada saya untuk mengikuti program S3 yang beliau kelola.
3. Prof. dr. Karijadi Wirjoatmodjo, direktur RSUD dr. Sutomo beserta staf atas dukungan serta ijin yang diberikan selama menyelesaikan disertasi ini.
4. Prof. dr. I.G.N. Ranuh, DSAK (lama) dan Prof. dr. H.R. Soemarto, dekan Fakultas Kedokteran Unair atas kesempatan yang beliau berikan pada saya serta ijin penggunaan segala fasilitas yang ada di Laboratorium/Instalasi Patologi Klinik FK Unair/RSUD dr. Sutomo.

5. Prof. DR. dr. F.X. Budhianto Suhadi DSPK selaku kepala laboratorium/Instalasi Patologi Klinik FK Unair/RSUD dr. Sutomo dan sekaligus pembimbing utama saya yang telah memberikan bimbingan dan dorongan yang tidak ternilai sejak dimulainya kerangka penelitian sampai penyelesaian disertasi ini. Beliau telah banyak mendidik, membimbing, mendorong dan memberikan saran-saran yang amat berharga sekaligus memberi jalan keluar sehingga saya dapat menyelesaikan disertasi ini dengan lancar.
6. Prof. dr. S. Untario DSAK, kepala seksi hematologi Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD dr. Sutomo selaku pembantu pembimbing saya yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan yang amat berharga dengan tidak mengenal lelah. Beliau telah banyak membantu dan menumbuhkan semangat menemukan kebenaran lewat ilmu, khususnya tentang konsep-konsep hematologi pada penelitian ini.
7. Prof. DR.dr. Thomas V.M. Kardjito DSP, selaku pembantu pembimbing yang memberikan pada saya konsep-konsep berfikir dalam upaya menemukan kebenaran lewat ilmu. Beliau telah memberikan bimbingan dan pengarahan teknis dan spiritual dengan tidak mengenal lelah. Beliau pula yang memberikan kesempatan pada saya untuk meneliti penderita-penderita yang beliau rawat. Pada beliau juga saya mempelajari bagaimana melakukan pendekatan kejiwaan serta cara-cara motivasi penderita sehingga penderita menjadi patuh mengikuti tata cara penelitian.
8. Prof. DR. dr. Marsetio Donosepoetro DSPK, mantan kepala Laboratorium/Instalasi Patologi Klinik FK Unair/RSUD dr. Sutomo yang

memberikan kesempatan pada saya untuk bekerja dilaboratorium yang beliau pimpin waktu itu, serta banyak sekali menanamkan dasar-dasar filosofis berfikir ilmiah dalam memecahkan persoalan-persoalan laboratorium.

9. Prof. DR. dr. H. Askandar Tjokroprawiro, Kepala Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam FK Unair/RSUD dr. Sutomo, yang memberikan dorongan, semangat untuk mempelajari dan mengembangkan tes agregasi trombosit (TAT). Beliau pula yang memberikan kesempatan pada saya untuk meneliti penderita-penderita beliau sehingga saya dapat mempelajari konsep-konsep terapan dari TAT.
10. Prof. dr. Asmino, guru besar Radiologi FK Unair/RSUD dr. Sutomo (emeritus) yang memberikan bimbingan, dorongan serta cara-cara menulis disertasi. Beliau pula yang meskipun teramat sibuk dan kondisi kesehatan yang kurang prima, tetapi beliau masih menyempatkan serta meluangkan waktu untuk konsultasi, diskusi dan saran-saran perbaikan menyeluruh dari disertasi ini. Untuk ini saya mengucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya.
11. Prof. dr. Siti Budina Kresno DSPK, guru besar Patologi Klinik FKUI, yang banyak memberikan semangat dan dorongan untuk menyelesaikan disertasi ini.
12. Prof. dr. Rachmat Santoso, guru besar dalam Ilmu Patologi Anatomi, yang telah memberikan banyak sekali masukan dan perbaikan mengenai usulan disertasi pada tahap-tahap awal.
13. Dr. I.B. Djelantik DSPK, staf Laboratorium Patologi Klinik FK Unair/RSUD dr. Sutomo, atas kesediaan beliau menggantikan tugas-



tugas saya di urusan Pascasarjana Laboratorium Patologi Klinik FK Unair. Atas kesempatan tersebut perkenankan saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

14. Prof. dr. Soebandiri, kepala seksi Hematologi dan Onkologi medik Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam FK Unair/RSUD dr. Sutomo, yang banyak menuntun, membimbing serta memberikan saran-saran yang bermanfaat dalam penyelesaian disertasi ini.
15. Dr. Widodo Jatim MSc Ph.D., staf pada Laboratorium Ilmu Kesehatan Masyarakat FK Unair yang banyak membantu, membimbing, memberikan saran-saran serta konsultasi statistik, sehingga disertasi ini dapat diselesaikan dengan lancar.
16. DR. Zainudin Apt., yang telah memberikan bimbingan, diskusi dan pengarahan dan menumbuhkan semangat menemukan kebenaran lewat sistematika keilmuan.
17. Prof. DR.dr. Pitono Soeparto dan Prof. dr. Edi Pranowo Sudibjo MPH staf pengajar epidemiologi klinik program Pascasarjana Unair yang telah banyak memberikan petunjuk mengenai dasar-dasar penyusunan dan analisis data penelitian.
18. DR. drh. Sarmanu MS staf pengajar statistik program Pascasarjana Unair yang banyak memberikan saran tentang dasar-dasar penyusunan dan analisis data penelitian.
19. Dr. Francis Lothe, senior consultant WHO Health Laboratory, Geneva Swiss, yang banyak membantu fasilitas untuk mengadakan uji pemantapan mutu, uji validitas dan realibilitas.

20. Prof. S M Lewis MBBS,DCP, FRC Path, London Post Graduate School, England yang memberikan konsep-konsep pengawasan mutu dan cara-cara standarisasi pemeriksaan hematobiologi.
21. Prof. DR. Verstraete MD, dari laboratorium hematologi dan hemostasis, departmen Ilmu Penyakit Dalam, Catholic Hospital, Vrij Universiteit, Belgia yang memberikan saran-saran tentang pengukuran optik fotometri bahan-bahan kromogenik yang dipakai dalam penelitian ini.
22. DR. Robert Smith MD MPH, dari CDC Atlanta Georgia, USA yang banyak memberikan saran serta cara-cara kalibrasi tes agregasi trombosit.
23. DR. Dientefass MD dan Kronenbergh MD dari Prince Alfred Hospital, Sidney, Australia yang memberikan asupan serta standarisasi beberapa pemeriksaan reologi darah.
24. Prof. Prawase Wasi MD. PhD. DSc. dan Prof. Supa Na-Korn MD dari departemen Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Sirijaj, Bangkok, Thailand yang memberikan kesempatan pada saya untuk bekerja sebagai fellow WHO di departemen yang beliau pimpin.
25. Prof. VA Lovric MD, mantan deputy director New South Wales Red Cross, Sydney, Australia yang banyak membantu memberikan asupan kepustakaan yang tidak ternilai manfaatnya untuk membantu kelancaran penelitian ini.
26. Dr. Tony Sajimin MPH, MSc, DSAK, PhD dari bagian Epidemiologi Klinik FK Gama yang telah banyak memberikan petunjuk tentang analisis data uji coba klinik yang dipakai penelitian ini.

27. Prof. dr. Atasiati Idajati, guru besar dalam bidang Mikrobiologi FK Unair yang sangat banyak memberikan masukan aspek imunologi dan saran-saran dalam penyelesaian disertasi ini.
28. DR. dr. Indro Handojo DSPK, staf Lab. Patologi Klinik Unair/RSUD dr. Sutomo yang sangat banyak memberikan masukan, saran serta perbaikan mengenai usulan disertasi pada tahap-tahap awal.
29. Dr. Solichul Hadi DSPK, dr. Ferry H. Soedewo MS DSPK; dr. M. Yolanda Probohusodo DSPK; dr. Wyanda Hidayati Teguh Sylvaranto MS DSPK; dr.Rr.Sutyastuti Pohan MS DSPK; selaku teman sejawat di laboratorium Patologi Klinik yang memberikan dorongan serta memberi kesempatan pada saya untuk mengikuti program ini.
30. Dr. Boediwarsono, dr. Netty RHT DSAK, dr. Bambang Permono DSAK, dr. H. Lukman Icksan dan dr. H. Alfian Sutowadi (alm) selaku teman seminat hematologi dan para beliaulah yang menuntun dan memberi wawasan dalam bidang hematologi dan transfusi darah.
31. Prof. dr. J. A. Wibowo (alm), dan dr. V. Sidharta Direktur Rumah Sakit Katolik Surabaya, dr. Djuanda (alm) dan dr. Wicaksono Suryohusodo Direktur Rumah Sakit Adi Husada Surabaya, dr. Andre Prasetio dan dr. W. O. Panda Direktur Rumah Sakit William Booth Surabaya, dr. H. Abdul Murad Husin (mantan Direktur R.S. Budi Mulia) dan dr. S. Wirawan Direktur Rumah Sakit Budi Mulia Surabaya yang memberi kesempatan pada saya untuk meneliti dan mempelajari data rekam medik penderita yang dirawat di Rumah Sakit tersebut.

32. Kepada DR. Paulus Sutoyo Dipl. Chemist, DR. Bina Suhendra Dipl. Chemist dari Boehringer Mannheim yang banyak membantu pengadaan reagen serta konsultasi statistik laboratorium.
33. Saudara Januar dari Behring Werke membantu dalam pengadaan reagen serta konsultasi ke Jerman.
34. Bapak Tjokro Widjojo dari Farm Italia yang memberi kesempatan pada saya untuk mengikuti kursus "Clinical Trials in Oncology" di Melbourne , Australia pada tahun 1985. Dan beliau pula banyak memberi bantuan pengadaan kepustakaan yang tidak terhingga banyaknya, sehingga membawa peran yang cukup besar dalam menunjang kelancaran penelitian ini.
35. Saudara Hendra Hoediyono dari Hoecht dan bapak Winarto dari Boehringer Ingelheim, Bapak Widjaja (alm) dan Saudara Kurniawan dari Asta Werke yang banyak membantu dalam penyediaan kepustakaan, dimana berkat peran dan kerja sama para beliaulah, maka penelitian ini dapat berjalan lancar.
36. Saudara Suwijono dari Cutter Lab. yang membantu banyak dalam pembuatan, penyuntingan dan pengadaan slide.
37. Semua staf non edukatif bagian perpustakaan Fakultas Pascasarjana Unair, yang dengan senang hati telah membantu saya selama dalam penyusunan disertasi ini sampai selesai.
38. Semua staf non edukatif bagian perpustakaan Fakultas Kedokteran Unair, yang telah ikut membantu penyediaan kepustakaan sehingga disertasi ini dapat diselesaikan dengan lancar.

39. Semua teman sejawat di Fakultas Kedokteran Unair yang telah memberikan dorongan dan bantuan sampai selesainya penulisan disertasi ini.
40. Semua rekan-rekan peserta program S3 jurusan Ilmu Kesehatan yang telah memberikan dorongan dan bantuan sampai terselesaikannya penulisan disertasi ini.
41. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu disini, yang secara langsung maupun tidak langsung telah membantu dari awal penelitian sampai penulisan disertasi ini selesai

Pada kesempatan ini juga ingin saya sampaikan rasa hormat dan terima kasih saya kepada kedua orang tua saya almarhum, yaitu bapak Lamono dan Ibu Marliani yang dengan penuh kasih sayang dan pengorbanannya telah mengasuh, membesarkan dan mendidik saya serta memberikan semangat dan kesempatan untuk menuntut ilmu setinggi-tingginya serta bertaqwa kepada Tuhan Yang Maha Esa. Juga kepada kakek saya almarhum dimana beliau dengan kesederhanaannya dengan sabar menanamkan pengertian tentang tugas dan kewajiban orang hidup. Tuntutlah ilmu setinggi-tingginya, tetapi jangan lupa dengan Tuhanmu.

Ahkir dari ucapan terima kasih saya tujukan kepada istri saya Lalita Padma Sri dan anak saya Albert Purwanto atas kerelaan dan keiklasan untuk mendampingi saya, memberi kesempatan yang seluas-luasnya, dorongan dan semangat serta percaya diri pada saya untuk menyelesaikan penelitian dan disertasi ini. Atas kepedihan dan penderitaannya selama saya tidak dapat mendampinginya, dapatlah digunakan disertasi ini sebagai obat penawar duka. Saya berjanji akan merawat dan membesarkanmu serta

membantu sepenuhnya meraih cita-citamu selama nyawa dikandung badan.  
Dan mohon diterima persembahan disertasi ini sebagai salah satu bukti dari  
cintaku. Amin .....

Surabaya, 5 Agustus 1993.

## DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
DAFTAR ISTILAH .....	xx
DAFTAR BATASAN DAN KRITERIA .....	xxii
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
I. Latar Belakang Masalah.....	1
II. Perumusan Masalah.....	6
III. Tujuan Penelitian .....	7
IV. Manfaat Penelitian .....	8
BAB II. TINJAUAN KEPUSTAKAAN .....	9
I Insidens Keganasan Paru Primer.....	9
II. Gambaran Klinik.....	13
III. Pendekatan Melalui Terapi Konvensional.....	14
IV. Pendekatan Melalui Tahapan Perbaikan Lingkungan Mikro .....	15
IV.A. Hubungan Struktur Anatomi Fungsional dan Sistem Hemostasis Fibrinolisis .....	15
IV.B. Aspek Fungsional Sel Endotel .....	18
IV.C. Interaksi Trombosit dan Dinding Pembuluh Darah .....	20
IV.D. Proses Aktivasi Trombosit.....	21
IV.D.1. Adhesi.....	21
IV.D.2. Agregasi .....	22
IV.D.3. Reaksi Pelepasan.....	23
IV.E. Reaksi Pembentukan Aktivator Koagulasi .....	26
V. Sel Ganas Paru Sebagai Aktivator Sistem Koagulasi dan Fibrinolisis.....	28
VI. Klasifikasi Obat yang Mempengaruhi Faal Trombosit.....	38
VII. Jenis Reseptor Agonis pada Trombosit .....	41

	VIII. Pengaruh Obat Antiplatelet Terhadap Kerja Obat Sitostatika FAM.....	48
	IX. Pengukuran Kualitas hidup .....	52
	X. Pengobatan Antiplatelet Dipandang dari Sudut Ekonomi Kesehatan .....	56
BAB III.	PENJELASAN MASALAH.....	59
	I. Penjelasan Operasional .....	59
	II. Manfaat Sitostatika.....	61
	III. Penjelasan Hubungan Antar Variabel Penelitian .....	62
BAB IV	KERANGKA TEORI .....	63
	I. Data Laboratorium, Hematologi dan Klinik.....	63
	II. Proses Aktivasi Trombosit In Vitro .....	69
	III. Aktivasi Trombosit In Vivo.....	70
	IV. Gangguan Sirkulasi Mikro.....	71
BAB. V	HIPOTESIS.....	76
	I. Hipotesis Utama .....	76
	II. Hipotesis Kerja .....	76
BAB. VI.	MATERI , METODE PENELITIAN DAN ANALISIS DATA.....	78
	I. Sampel Penderita.....	78
	I.A. Kriteria Inklusionum .....	78
	I.B. Kriteria Eksklusionum.....	79
	II. Stratifikasi Penderita .....	80
	III. Cara Mendapatkan Sampel.....	81
	IV. Model, Rancang Bangun Penelitian.....	84
	V. Jumlah Kasus Penderita .....	85
	VI. Jumlah Kasus Yang Memenuhi Syarat .....	86
	VII. Rancangan dan Alur Penelitian.....	87
	VIII. Prosedur Pengumpulan Data .....	88
	IX. Perlakuan Penderita.....	96
	X. Prosedur Analisis Data.....	98
BAB VII.	HASIL-HASIL PENELITIAN .....	103
	I. Data Dasar .....	103
	II. Data Penelitian.....	113
	III Data Tambahan.....	150
BAB VIII.	PEMBAHASAN .....	159
	Persyaratan Uji Coba Murni .....	159
	Pemilihan Anggota Sampel dan Uji Validitas .....	160
	Frekuensi Keganasan Paru Primer Stadium Lanjut.....	161



	Pengaruh Gambaran Histopatologi pada Beberapa Parameter Awal Penelitian.....	162
	Homogenisasi Penderita.....	163
	Aktivasi Trombosit pada Keganasan Paru.....	168
	Alasan Pemilihan Paduan ASA, DPL dan FAM.....	172
	Pengamatan Parameter Penelitian.....	174
	Efektifitas Pengobatan Antiplatelet.....	183
	I. Efektivitas Obat Antiplatelet Dipandang Dari Sudut Konsep Teori.....	183
	II. Efektifitas Obat Antiplatelet Dari Sudut Pandang Konsep Profesi.....	187
	Reaksi Samping Penambahan Obat Antiplatelet.....	190
	Arti Evaluasi Petanda Tumor Pada KPP.....	191
BAB IX.	RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN-SARAN.....	195
	Ringkasan.....	195
	Kesimpulan.....	198
	Saran-saran.....	201
BAB X.	SUMMARY.....	205
	DAFTAR KEPUSTAKAAN.....	209
LAMP. I.	STATUS PENAMPILAN KARNOFSKY.....	225
LAMP. II.	KRITERIA KEBERHASILAN OBAT.....	228
LAMP. III.	SKOR ANGKA KEBERHASILAN RATA-RATA OBAT.....	237
LAMP. IV.	CARA MENENTUKAN SKOR HIPERKOAGULOBILITAS.....	238
LAMP. V.	MENENTUKAN "CUT OFF" STATUS HIPERKOAGULOBILITAS.....	240
LAMP. VI.	DAFTAR DAN DATA PENDERITA.....	241
LAMP. VII.	DATA PENGOLAHAN STATISTIK.....	271
LAMP. VIII.	KUMPULAN METODOLOGI LABORATORIUM.....	327
	2,3 Difosfo Gliserat.....	327
	$\beta$ - Trombo Globulin.....	330
	Platelet Factor-4.....	337
	Enzygnost TAT.....	344
	Elisa D - Dimer.....	349
	Elisa FPA.....	353
	Berichrom Antitrombin III (AT-3).....	358
	Viskositas darah / plasma.....	361
	Tes Agregasi Trombosit (TAT).....	363
	TES Agregasi Trombosit dengan Agrego - Meter.....	364
	Beberapa istilah tes Agregasi Trombosit.....	373

	Halaman
NSE EIA Roche .....	377
MCA Roche .....	380
Abbot CEA - Monoclonal .....	383
LAMP. IX. SURAT PERSETUJUAN TINDAKAN MEDIK .....	386
RIWAYAT HIDUP.....	397

## DAFTAR TABEL

Halaman

### DATA DASAR:

DD - 1.	Frekuensi sebaran keganasan paru berdasarkan luas proses dan umur penderita. ....	103
DD - 1A.	Sebaran jumlah penderita berdasarkan kelompok perlakuan dan pembanding serta luasnya proses keganasan paru.....	105
DD - 2.	Sebaran umur (tahun) pada keganasan paru kelompok perlakuan dan pembanding.....	106
DD - 3.	Frekuensi sebaran jenis kelamin penderita keganasan paru .....	107
DD - 4.	Sebaran jenis kelamin penderita keganasan paru .....	108
DD - 5.	Sebaran berat badan (KG) penderita keganasan paru.....	108
DD - 6.	Pola umur (tahun) dan luasnya proses keganasan paru .....	109
DD - 7.	Gambaran pola berat badan (Kg) dan luasnya proses keganasan paru.....	109
DD - 8.	Gambaran pola histopatologi keganasan paru.....	110
DD - 9.	Sebaran dan frekuensi histopatologi berdasar kelompok perlakuan dan pembanding .....	111
DD - 10.	Evaluasi histopatologi berdasarkan luasnya proses keganasan.....	111
DD - 11.	Pola jenis agonis tes agregasi trombosit pada keganasan paru primer .....	112
DD - 12.	Tes agregasi trombosit dan produk aktivasi trombosit pada keganasan paru primer.....	113

### DATA POKOK PENELITIAN :

DP - 1.	Sebaran data variabel penelitian awal pada keganasan paru bukan sel kecil (KPBSK).....	114
DP - 2.	Sebaran data variabel penelitian awal keganasan paru proses terbatas dan keganasan paru proses luas.....	115
DP - 3.	Skor hiperkoagulabilitas awal kelompok penderita KPP proses terbatas vs KPP proses luas.....	117

	Halaman
DP - 4.	Skor hiperkoagulabilitas awal pada penderita keganasan paru ..... 117
DP - 5.	Status penampilan awal (QLM) pada penderita keganasan paru..... 118
DP - 6.	Kadar 2,3 DPG awal pada penderita keganasan paru ..... 119
DP - 7.	Kadar antitrombin 3 (AT <sub>3</sub> ) pada penderita keganasan paru..... 119
DP - 8.	Viskositas darah awal pada penderita keganasan paru ..... 120
DP - 9.	Viskositas plasma awal pada penderita keganasan paru..... 121
DP - 10	Gambaran runtun waktu beberapa variabel penelitian pada proses keganasan paru terbatas ..... 122
	Skor hiperkoagulabilitas ..... 122
	Kadar 2,3 DPG ..... 123
	Kadar AT <sub>3</sub> ..... 123
	Viskositas darah ..... 123
	Viskositas plasma ..... 123
DP - 11	Gambaran runtun waktu waktu beberapa variabel penelitian pada proses keganasan paru luas ..... 124
	Skor hiperkoagulabilitas, ..... 124
	Kadar 2,3 DPG ..... 124
	Viskositas darah ..... 124
	Viskositas plasma ..... 125
DP - 12.	Perbaikan status penampilan akhir - awal (QLA -QLM) pada penderita keganasan paru ..... 129
DP - 13.	Perbaikan hiperkoagulabilitas akhir - awal (D-A) pada penderita keganasan paru ..... 130
DP - 13A.	Perbedaan skor hiperkoagulabilitas akhir kelompok FAM + DPL + ASA..... 132
DP - 14.	Perbaikan 2,3 DPG (DPG <sub>4</sub> - DPG <sub>1</sub> ) pada penderita keganasan paru ..... 132
DP - 15.	Perbedaan antitrombin 3 akhir - awal pada keganasan paru..... 134
DP - 16.	Perbedaan viskositas darah akhir - awal pada penderita keganasan paru..... 135
DP - 17.	Perbedaan viskositas plasma akhir - awal pada penderita keganasan paru..... 136
DP - 18.	Respons obat sitostatika (FAM) pada penderita keganasan paru..... 137

	Halaman
DP - 19.	Status penampilan akhir pada penderita keganasan paru ..... 139
DP - 20.	Perubahan-perubahan variabel penelitian dan respons obat pada keganasan paru ..... 140
DP - 21.	Korelasi skor hiperkoagulabilitas awal, perbaikan derajat hiperkoagulabilitas, status penampilan akhir dan respons obat..... 142
DP - 22.	Korelasi skor hiperkoagulabilitas awal, perbaikan derajat hiperkoagulabilitas, status penampilan akhir dan respons obat..... 143
DP - 23.	Korelasi status penampilan awal, status penampilan akhir, respons obat, perbaikan status penampilan dan perbaikan hiperkoagulabilitas pada 32 kasus keganasan paru yang mendapat perlakuan Rx standard + antiplatelet ..... 144
DP - 24.	Korelasi status penampilan awal, status penampilan akhir, respons obat, perbaikan status penampilan dan perbaikan hiperkoagulabilitas pada 33 kasus keganasan paru yang mendapat perlakuan Rx standard..... 145
DP - 25	Uji regresi ganda (multiple regression): status penampilan terhadap skor hiperkoagulabilitas..... 146
DP - 26.	Uji regresi ganda (multiple regression): respons obat terhadap skor hiperkoagulabilitas..... 147
DP - 27.	Uji regresi ganda (multiple regression): perbaikan status penampilan terhadap skor hiperkoagulabilitas. .... 148
DP - 27 A.	Penurunan indeks platelet pada keganasan paru primer. .... 149

#### DATA TAMBAHAN:

DT - 1	Pengaruh jenis histopatologi terhadap skor hiperkoagulabilitas awal pada keganasan paru terbatas..... 150
DT - 2.	Pengaruh jenis histopatologi terhadap status penampilan awal keganasan paru terbatas..... 150
DT - 3	Pengaruh jenis histopatologi terhadap skor hiperkoagulabilitas awal pada keganasan paru luas..... 151
DT - 4	Pengaruh jenis histopatologi terhadap status penampilan awal pada keganasan paru luas. .... 151
DT - 5.	Persentasi penderita dan jumlah pengantar pada tiap kunjungan ..... 152
DT - 6	Persentasi penderita yang diantar keluarga pada tiap kunjungan ..... 153

	Halaman
DT - 7	Kategori pengantar bukan keluarga pada kunjungan bulan keenam ..... 153
DT - 8.	Reaksi samping obat pada 32 kasus KPP yang mendapat sitostatika (FAM) dan antiplatelet (DPL + ASA)..... 154
DT - 9.	Reaksi samping obat pada 33 kasus KPP yang mendapat sitostatika (FAM)..... 155
DT - 10.	Petanda tumor pada Keganasan paru ..... 156
DT - 11.	Spesifisitas (Sp) dan sensitivitas (Se) petanda tumor tunggal (NSE atau MCA atau CEA) ..... 156
DT - 12.	Spesifisitas (Sp) dan sensitivitas (Se) dwi petanda tumor (NSE + MCA atau NSE + CEA atau CEA + MCA) ..... 157
DT -13.	Spesifisitas (Sp) dan sensitivitas (Se) tri petanda tumor (NSE + MCA + CEA)..... 157
DT - 14.	Spesifitas dan sensitivitas petanda tumor tunggal dan gabungan..... 158

#### DATA LAIN-LAIN:

T II - 1	Insidens disesuaikan terhadap umur per 100.000 penduduk ..... 10
T II - 2	Pola kombinasi berdasarkan Patologi 1977 - 1988 ..... 11
T II - 3	Insidens KPP di Suranaya ..... 12
T III - 1.	Daftar jenis variabel penelitian ..... 62
T VI -1.	Nomer urut kasus KPP proses perlakuan dan KPP proses pembandingan ..... 83
T VIII - 1.	Parameter penelitian pada keganasan paru stadium lanjut..... 181
T VIII - 2	Spesifitas dan sensitivitas petanda tumor tunggal dan gabungan ..... 193

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
<b>GAMBAR :</b>	
II - 1. Insidens KPP dan beberapa tumor padat di Amerika Serikat periode tahun 1930 - 1980 .....	9
I - 2. Interaksi trombosit dan dinding pembuluh darah .....	21
II - 3. Titik tangkap sistem protease pada sistem pembekuan darah ....	28
II - 4. Mekanisme tumor menghancurkan matriks ekstra selular .....	30
II - 5. Sel ganas paru sebagai aktivator koagulasi - fibrinolisis serta produk hasil aktivasinya .....	31
II - 6. Pengaruh trombin pada sel endotel kapiler .....	32
II - 7. Pengaruh trombin pada jaringan epitel .....	32
II - 8. Proses aktivasi trombosit oleh plasmin dan komplemen .....	33
II - 9. Hubungan antara enersi dan ketahanan hidup sel .....	37
II - 10. Hubungan reaktivitas trombosit, proses ishemia dan terjadinya TNF .....	38
II - 11. Produk aktivasi sel trombosit .....	47
II - 12. Reaksi dasar trombosit yang mengalami aktivasi .....	48
II - 13. Titik tangkap FAM pada tingkat selular .....	50
IV - 1. Titik tangkap ASA pada reaksi aktivasi trombosit .....	66
IV - 2. Interaksi inhibitor dan stimulator pada reaksi aktivasi trombosit .....	67
IV - 3. Titik tangkap ASA dan DPL pada reaksi aktivasi trombosit .....	68
IV - 4. Titik tangkap ASA - DPL dan FAM pada sistem koagulasi fibrinolisis yang mengalami aktivasi akibat sel ganas paru .....	73
IV - 5. Alur pemikiran operasional kerangka teori .....	75
VI - 1. Rancangan penelitian .....	88
VI - 2. Waktu pengambilan contoh laboratorium .....	94
VI - 3. Prosedur pengolahan data .....	101
VII - 1. Frekuensi dan sebaran umur pada KPP, dimana frekuensi terbanyak ditemukan pada umur diatas 50 tahun .....	104
VII - 2. Frekuensi dan sebaran umur pada KPP proses terbatas, dimana frekuensi terbanyak ditemukan pada umur diatas 50 tahun .....	104
VII - 3. Frekuensi dan sebaran umur pada KPP proses luas, dimana frekuensi terbanyak ditemukan pada umur diatas 50 tahun .....	105

VII - 4.	Sebaran umur pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) dan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK). Pada ke-4 kelompok penelitian tidak didapat perbedaan.....	106
VII - 5.	Variabel awal penelitian pada KPP proses terbatas dan KPP proses luas. Terdapat perbedaan yang bermakna antar skor hiperkoagulabilitas, status penampilan, kadar 2,3 DPG, antitrombin - 3, dan viskositas darah. Viskositas plasma tidak berbeda. ....	116
VII - 6.	Variabel penelitian awal pada KPP proses terbatas, kelompok perlakuan tidak berbeda dengan kelompok pembanding. Pada KPP proses luas juga didapat tidak ada perbedaan antar variabel penelitian pada kelompok perlakuan dan pembanding.....	121
VII - 7.	Skor hiperkoagulabilitas pada KPP proses terbatas nampak adanya penurunan pada kelompok perlakuan (KPPTT) dengan taraf kemaknaan statistik $< 0,01$ . Pada KPP proses luas nampak adanya penurunan pada kelompok perlakuan (KPPLT) dengan taraf kemaknaan statistik $< 0,05$ .....	125
VII - 8.	Kadar 2,3 DPG nampak meningkat pada kelompok perlakuan baik pada KPP proses terbatas (KPPTT) maupun pada KPP proses luas (KPPLT). ....	126
VII - 9.	Kadar antitrombin 3 pada KPP proses terbatas meningkat pada kelompok perlakuan (KPPTT). Pada KPP proses luas kadar antitrombin 3 tidak berbeda antara kelompok perlakuan (KPPLT) dan pembanding (KPPLK). ....	127
VII - 10.	Viskositas darah pada KPP proses terbatas nampak menurun pada kelompok perlakuan (KPPTT). Pada proses luas tidak nampak adanya perbedaan antara kelompok perlakuan (KPPLT) dan pembanding (KPPLK). ....	127
VII - 11.	Viskositas plasma pada KPP proses terbatas dan luas tidak nampak adanya perbedaan antara kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) dan pembanding (KPPTK, KPPLK). ....	128
VII - 12.	Perbaikan status penampilan pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK). ....	129
VII - 13.	Perbaikan status hiperkoagulabilitas pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK). ....	131
VII - 14.	Peningkatan kadar 2,3 DPG pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK). ....	133



VII - 15.	Peningkatan antitrombin 3 pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK).....	134
VII - 16.	Penurunan viskositas darah pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK).....	135
VII - 17.	Penurunan viskositas plasma pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) tidak berbeda dibandingkan dengan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK).....	136
VII - 18.	Respons obat pada KPP proses terbatas nampak adanya peningkatan pada kelompok perlakuan (KPPTT). Pada KPP proses luas tidak nampak adanya perbedaan antara kelompok perlakuan (KPPLT) dan kelompok pembanding (KPPLK). .....	138
VII - 19.	Status penampilan akhir pada kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK).....	139

## DAFTAR SINGKATAN

$\alpha$ TMP	=	$\alpha$ Trimethopterin
X	=	Nilai rerata, mean.
$\beta$ TG	=	Beta Thromboglobulin
ADP	=	Adenosin Di Phosphate
Anova	=	Analysis of Varians
ASA	=	Acetyl Salicylic Acid
AT <sub>3</sub>	=	Antithrombin 3
ATP	=	Adenosin Tri Phosphate
CEA	=	Carcinoma Embryonic Antigen
CT-Scan	=	Computerized Tomography Scanning
D1	=	Waktu penderita datang untuk kedua kali.
D2	=	Waktu penderita datang untuk ketiga kali.
D3	=	Waktu penderita datang untuk keempat kali (akhir penelitian)
DD	=	Data dasar
DNA	=	Deoxyribose Nucleic Acid'
DO	=	Drop Out
D <sub>0</sub>	=	Waktu penderita datang untuk pertama kali (awal penelitian)
DP	=	Data penelitian
DPL	=	Dipyridamol
DT	=	Data tambahan
E	=	Eligible
FAM	=	Fluorouracil, Adriamycin, Mitomycin-C
FDP	=	Fibrinogen Degradation Product
FDP-D	=	Fibrinogen Degradation Product, fraksi Dimer
FPA	=	Fibrino Peptide A
HE	=	Health Education yaitu penjelasan pada penderita serta keluarganya tentang rencana pengobatan yang akan diberikan
HMWK	=	High molecular weight Kininogen

K	=	Kontrol = Kelompok yang mendapat sitostatika standar (FAM)
Kel.	=	Kelompok
KPBSK	=	Keganasan Paru Bukan Sel Kecil
KPP	=	Keganasan Paru Primer
KPSK	=	Keganasan Paru Sel Kecil
LSD	=	Least Significant Difference
MCA	=	Mucin Carcinoma Antigen
NK	=	Natural Killer Cell
NSCLC	=	Non Small Cell Lung Cancer
NSE	=	Neuron Specific Enolase
P	=	Progressif
PAF	=	Platelet Activating Factor
PDGF	=	Platelet Derived Growth Factor
PF <sub>3</sub>	=	Platelet Faktor 3
PF <sub>4</sub>	=	Platelet Faktor 4
PGE <sub>1</sub>	=	Prostaglandin E <sub>1</sub>
PGI <sub>2</sub>	=	Prostacyclin
PKK	=	Pembinaan Kesejahteraan Keluarga
Protap	=	Prosedur tetap
QLA	=	kualitas hidup akhir
QLA-QLM	=	perbaikan kualitas hidup
QLM	=	kualitas hidup awal
RDO	=	Relative Drop Out
RN	=	Respons Negatif
RNA	=	Ribose Nucleic Acid
Ro	=	respons obat
RP	=	Remisi Parsial
RS	=	Rumah Sakit
RT	=	Remisi Total
SCLC	=	Small Cell Lung Cancer
SCu-PA	=	Single Chain Plasminogen Activator
SD	=	Standar deviasi

T	=	Tes= Kelompok yang mendapat sitostatika standar (FAM) + antiplatelet
TAT	=	Tes Agregasi Trombosit
TAT-Ko	=	Trombin Anti Trombin Kompleks
Tabel P	=	Tabel pembahasan
TGF	=	Transforming Growth Factor
TNF	=	Tumor Necrosis Factor
TXA <sub>2</sub>	=	Thromboxane A <sub>2</sub>
t-PA	=	Tissue Type Plasminogen Activator
UPF	=	Unit Pelaksana Fungsional
USG	=	Ultra Sonografi
u-PA	=	Urokinase Plasminogen Activator, Urinary Type Plasminogen Activator
VD	=	Viskositas Darah
VP	=	Viskositas Plasma
vs	=	versus, terhadap
vWF	=	Von Willebrandt Factor

## DAFTAR ISTILAH

Analisis biaya dan masalahat	=	cost benefit analysis
Asam arakhidonat	=	arachidonic acid
Ayap balik	=	feed back
Bronkus	=	bronchus
Ektoderm	=	ectoderm
Endoperoksida	=	endoperoxide
Endotel	=	endothel
Endotelium	=	endothelium
Epitel	=	epithel
Fibroblas	=	fibroblast
Fosfolipase	=	phospholipase
Granula padat	=	dense granules
Kariotip	=	karyotype
Katekolamin	=	catecholamine
Kendala	=	constraint
Kolesterol	=	cholesterol
Kompleks	=	complex
Kualitas hidup	=	quality of life
Laju malih	=	turn over rate
Leukotrien	=	leukotrienes
Lipo-oksigenase	=	lipo-oxygenase
Mesenkim	=	mesenchyme
Prostasiklin	=	prostacycline

Psikosis	= psychosis
Rantum	= dependent
Reologi	= rheology
Reseptor	= receptor
Resistan	= resistant
Sel sasaran	= target cell
Siklo-oksigenase	= cyclo-oxygenase
Status penampilan	= performance status
Terapi	= therapy
Toraks	= thorax
Transmitter	= transmitter
Trigliserid	= triglyceride
Uji regresi ganda	= multiple regression test

## DAFTAR BATASAN DAN KRITERIA

Abnormal	: data yang secara statistik tidak wajar, berhubungan dengan penyakit dan diharapkan dapat diobati.
Agonis	: bahan biokimia antara lain kolagen, ADP dan epinefrin yang bila ditambahkan pada larutan suspensi trombosit dapat memicu reaksi aktivasi trombosit
Dwi petanda tumor	: kombinasi petanda tumor yaitu CEA + MCA; CEA +NSE; MCA +NSE.
Efektivitas obat antiplatelet (ASA + DPL)	: kemampuan obat antiplatelet memperbaiki skor hiperkoagulabilitas.
Hiperkoagulabilitas	: peningkatan skor tes agregasi trombosit dan produk aktivasinya, dimana sumasi skor lebih dari 6,00.
Hipokoagulabilitas	: penurunan skor tes agregasi trombosit dan produk aktivasinya dimana sumasi skor kurang dari 6.00
Indeks Platelet	: Jumlah sel trombosit yang mengelilingi 10 sel ganas paru yang didapat dari sediaan aspirasi kelenjar supraklavikular.

- Kasus eligibel** : kasus yang memenuhi persyaratan untuk prosedur pengolahan statistik, yaitu kasus yang mempunyai data awal (D0): data setelah 2 bulan (D1), data setelah 4 bulan (D2) dan data akhir (D3).
- Kelompok pembanding** : kelompok yang mendapat terapi sitostatika (FAM).
- Kelompok perlakuan** : kelompok yang mendapat terapi sitostatika (FAM) dan antiplatelet (ASA + DPL).
- Kualitas hidup** : konsep global yang meliputi gejala-gejala penyakit, kesanggupan fungsional dan sosial serta persepsi individu tersebut mengenai penyakitnya.
- Manfaat sitostatika** : pengaruh obat tambahan yang diberikan pada penderita kelompok perlakuan, disamping sitostatika standar terhadap respons obat dan status penampilan.
- Normokoagulabilitas** : tes agregasi trombosit normal dan tidak didapat kenaikan skor produk aktivasi trombosit, yaitu skor = 6.
- Perbaikan kadar 2,3 DPG** : beda kadar 2,3 DPG dalam sel darah merah pada akhir dan awal penelitian.
- Perbaikan kadar antitrombin - 3** : beda kadar antitrombin-3 akhir dan awal penelitian.



- Perbaikan status hiperkoagu- : beda status hiperkoagulabilitas akhir dan  
labilitas awal penelitian.
- Perbaikan status penampilan : beda status penampilan akhir dan awal  
penelitian.
- Perbaikan viskositas darah : beda viskositas darah akhir dan awal  
penelitian.
- Perbaikan viskositas plasma : beda viskositas plasma akhir dan awal  
penelitian.
- Petanda tumor : senyawa biokima yang dihasilkan oleh  
sel-sel ganas, atau merupakan produk  
sel tubuh sebagai respons terhadap  
proses keganasan dan setelah disintesa  
maka petanda tumor ini akan dibebaskan  
kedalam peredaran darah.
- Petanda tumor gabungan : kombinasi tiga petanda tumor yaitu: CEA  
+ MCA + NSE.
- Petanda tumor tunggal : petanda tumor CEA atau MCA atau NSE
- Realibilitas : pengukuran berulang-ulang tentang hal  
yang sama juga memberikan hasil yang  
sama.

- Respons obat : pengaruh obat sitostatika pada beberapa parameter radiologi atau patologi penderita yang dinyatakan dalam skala kategori yaitu: remisi total (RT), diberi nilai 12, remisi parsial (RP) diberi nilai 8, tidak respons (TR) diberi nilai 4 dan progresif diberi nilai 0.
- Sehat : konsep yang elastik mengenai keadaan fisik, mental dan kehidupan sosial dimana individu tersebut sama sekali tidak menunjukkan tanda sakit atau kelemahan.
- Sensitivitas : proporsi orang-orang yang menderita penyakit menunjukkan hasil tes diagnostik positif untuk penyakit tersebut.
- Skor hiperkoagulabilitas : sumasi skor tes agregasi trombosit dan skor produk aktivasi trombosit.
- Spesifisitas : proporsi dari orang-orang tanpa penyakit yang menunjukkan hasil tes diagnostik negatif untuk penyakit tersebut.

Status penampilan Karnofsky : merupakan salah satu instrumen untuk mengukur kuantitatif dengan sistem skor; bagaimana pengaruh intervensi medik, program perawatan kesehatan terhadap perasaan sehat dan nyaman penderita, terutama yang meliputi aspek fisik.

Validitas : mengukur sesuai dengan ukuran yang ingin diukur.

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### I. Latar Belakang Masalah

Keganasan bronkus (keganasan paru primer) merupakan keganasan yang paling sering ditemukan pada kaum pria di negara-negara Barat. Pada kaum wanita keganasan jenis ini terdapat terbanyak setelah keganasan payudara, usus besar dan kulit. Di negara Inggris dan Amerika Serikat insidens untuk kaum pria cukup tinggi yaitu 73,7 kasus per 100.000 penduduk dan 51,2 kasus per 100.000 penduduk. Sedang di Skotland insidens untuk keganasan bronkus ini adalah tertinggi di dunia yaitu 83,9 kasus per 100.000 penduduk (Spiro, 1988)

Di Indonesia insidens keganasan bronkus dan selanjutnya disebut keganasan paru primer (KPP) hanya didapatkan dari laporan berbagai rumah sakit pusat pendidikan dokter/dokter spesialis. Kesan umum yang didapatkan dari laporan-laporan tersebut adalah (Rab.; 1982; Harsono dan Kardjito, 1985, 1989; Busroch, 1989; Jusuf, 1989; Makes, 1989):

- a. Jumlah penderita KPP di berbagai rumah sakit besar cukup tinggi.



- b. Angka-angka yang dilaporkan dari berbagai rumah sakit menunjukkan tendensi yang meningkat dari tahun ke tahun.

Di Surabaya selama kurun waktu 1965 - 1988 jumlah kasus keganasan paru primer cenderung meningkat, kalau pada kurun waktu 1965 - 1975 di dapatkan 0 - 2 kasus per bulan (Rab, 1982), maka pada kurun waktu 1983-1988 didapatkan 2-3 kasus per bulan (Harsono dan Kardjito, 1985, 1989 )

Pada 32 kasus yang dikumpulkan Harsono. dan Kardjito selama periode Juli 1983 - 1985 didapatkan :

- a. Gambaran histopatologi berupa "non small cell lung cancer" (NSCLC) yang selanjutnya disebut keganasan paru bukan sel kecil (KPBSK) di dapatkan pada 31 kasus.
- b. Gambaran histopatologi "small cell lung cancer" (SCLC) yang selanjutnya disebut keganasan paru sel kecil (KPSK) didapatkan pada 1 kasus.

Pada 31 KPBSK (keganasan paru bukan sel kecil) pada waktu datang sudah didapatkan 18 kasus (60%) dengan metastasis dalam sumsum tulang dan ini berarti bahwa kasus-kasus KPBSK datang dalam stadium lanjut. Hal ini juga dijumpai pada studi kasus di Hongkong (Lam, 1985) dan Jakarta (Jusuf, 1989).

Angka kematian, meskipun sudah terdapat banyak kemajuan dibidang teknik kedokteran ternyata tetap tinggi yaitu ditaksir di

Inggris empat per lima jumlah kematian kaum pria di negara tersebut. (Spiro, 1988). Di Amerika Serikat pada tahun 1987 didapat 150.000 penduduknya menderita KPP dan angka kematian akibat penyakit tersebut adalah 136.000 penderita (Holmes, 1988 dan Kris, 1988)

Terapi sitostatika untuk kasus-kasus KPBSK baik di Inggris (Spiro dkk. 1988) maupun di Amerika Serikat (Ebenhardt dkk., 1992; Shepherd dkk. 1992) tidak memberikan hasil yang memuaskan. Respons hanya didapatkan sekitar 20 - 30% dan sama sekali tidak didapatkan perpanjangan harapan hidup (median ketahanan hidup = 26 minggu). Intensifikasi dosis obat serta kombinasi bermacam-macam sitostatika tidak menambah jumlah kasus yang memberi respons, tetapi menambah efek samping obat dan menambah resiko rawat inap ulang dan tidak jarang menimbulkan reaksi fatal (perdarahan, sepsis) (Chebowski, 1990; Clinton, 1992).

Terapi pembedahan hanya mempunyai harapan, kalau keganasan paru diketemukan pada stadium dini (stadium I) (Goldstraw, 1988).

Terapi imunologi dengan memasukkan "Tice BCG" intrapleural hanya berhasil baik pada stadium I pasca bedah dan pada pemantauan selama 2 tahun, Mc Kneally dkk. menemukan 93% bebas gejala pada kelompok perlakuan, sedangkan pada kelompok pembanding hanya 67%. Bila "Tice BCG" tersebut diberikan secara subdermal, skarifikasi atau intradermal, sama sekali tidak memberi efek yang lebih baik, bila dibandingkan dengan kelompok pembanding (Spiro, 1988). Juga suatu stimulator imunologi yang kuat yaitu

*Corynebacterium parvum* yang diberikan secara intravena, tidak memberi hasil yang lebih baik dari kelompok pembanding (Spiro, 1988).

Peran radioterapi baik pra bedah, pasca bedah maupun radioterapi yang diberikan bersamaan dengan sitostatika, masih memerlukan penelitian prospektif terkontrol lebih lanjut. Hanya pada kasus sindrom vena cava superior peran radioterapi untuk maksud paliatif memberi harapan yang baik (Hansen, 1988; Rees, 1992).

Pada proses keganasan bronkus atau keganasan paru primer (KPP) sering didapatkan tanda-tanda hiperkoagulabilitas yaitu (Sun, 1974, 1979; Hagedorn, 1982; Rickles, 1983; Dovark, 1987; Edwards, 1987; Harsono dkk 1989-b, 1989-c; Silversteen, 1992.):

- a. Sering tersumbatnya peralatan yang dipakai penderita untuk akses vena (surflo, venflon, abocath).
- b. Sering terjadi tromboflebitis pada tempat infus.
- c. Adanya tromboflebitis yang berpindah-pindah.
- d. Pada pemeriksaan darah sering dijumpai adanya trombositosis dan peningkatan kadar fibrinogen.
- e. Pada kasus keganasan paru primer 80% tes agregasi trombosit ternyata meningkat.

Mempertimbangkan keberhasilan pengobatan masa kini (sitostatika, bedah, radioterapi, imunostimulasi) yang kurang memuaskan dan adanya fenomena hiperkoagulabilitas, maka timbul pertanyaan mendasar yaitu apakah faktor tidak berhasilnya terapi

**tersebut berkaitan dengan adanya fenomena hiperkoagulabilitas tadi? Apakah dengan memperbaiki fenomena hiperkoagulabilitas manfaat sitostatika dapat ditingkatkan?**

Dalam penelitian ini sebagai "model" untuk mempelajari pengaruh antiplatelet terhadap manfaat sitostatika pada proses keganasan digunakan keganasan paru primer stadium lanjut dengan alasan:

- a. Didapat kecenderungan peningkatan agregasi trombosit pada 80% kasus keganasan paru stadium lanjut.
- b. Insidens di beberapa rumah sakit di Surabaya cukup tinggi yaitu dua sampai tiga kasus per bulan.
- c. Besar dan ukuran tumor dapat diikuti dengan cara-cara relatif mudah (radiologi).
- d. Diagnosa jaringan/sitologi mudah dibuat.

Contoh:

- d.1. Biopsi/aspirasi jarum halus kelenjar supraclavicular.
  - d.2. Sitologi sputum, cairan pleura, cairan ascites.
  - d.3. Biopsi/aspirasi sumsum tulang.
  - d.4. Biopsi/brushing waktu endoskopi serat optik bronkus
- e. Tumor sering disertai gejala-gejala paraneoplasia yang menonjol antara lain :
    - e.1. perubahan reologi darah.
    - e.2. nyeri otot dan tulang.
    - e.3. gangguan hormonal.



Sebagian besar dari gejala-gejala tersebut diatas dapat diukur di klinik secara kuantitatif (skor hiperkoagulabilitas dan status penampilan dari Karnofsky).

- f. Ketahanan hidup penderita dan penelitian longitudinal relatif singkat, sehingga hasil cepat dapat dievaluasi.

Karena itu dengan menggunakan kasus-kasus keganasan paru primer stadium lanjut, didapatkan suatu model eksperimen yang "baik" untuk mempelajari apakah dengan memperbaiki mikroreologi dapat ditingkatkan manfaat kerja sitostatika.

## II. Perumusan Masalah

Berdasarkan atas gambaran pola laboratorium dan asumsi yang ada, maka dapat dirumuskan beberapa masalah pokok sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan derajat hiperkoagulabilitas awal antara penderita keganasan paru primer (KPP) proses terbatas dengan penderita keganasan paru primer (KPP) kelainan yang luas ?
2. Apakah pemberian obat ASA + DPL pada penderita KPP proses terbatas dapat memperbaiki derajat hiperkoagulabilitas?
3. Apakah pemberian obat ASA + DPL pada penderita KPP proses luas dapat memperbaiki derajat hiperkoagulabilitas ?
4. Apakah terdapat perbedaan pengaruh pemberian obat ASA dan DPL terhadap derajat hiperkoagulabilitas pada penderita

KPP kelainan terbatas dibandingkan dengan penderita KPP kelainan luas?

5. Apakah pemberian kombinasi ASA - DPL dan sitostatika pada kasus-kasus KPP kelainan terbatas dengan KPP kelainan luas memberikan manfaat yang sama ?

### **III. TUJUAN PENELITIAN :**

#### **III.A. Tujuan Umum**

Tujuan penelitian adalah memperoleh data apakah dengan menurunkan derajat hiperkoagulabilitas darah penderita keganasan paru primer stadium lanjut dapat meningkatkan kualitas hidup dan respons obat sitostatika

#### **III.B. Tujuan Khusus**

Untuk mengetahui pengaruh pemberian paduan obat antiplatelet (ASA dan DPL) disertai sitostatika (FAM) apakah dapat :

1. Menurunkan derajat hiperkoagulabilitas akhir penderita KPP proses terbatas dan KPP proses luas.
2. Meningkatkan manfaat kerja sitostatika pada penderita KPP proses terbatas dan KPP proses luas.

Jadi dalam penelitian ini dinilai pengaruh tambahan obat antiplatelet pada penderita KPP yang mendapat FAM. Yang dimaksud menilai adalah mengukur pengaruh pemberian obat ASA dan DPL,

mengadakan deskripsi terhadap tindakan tersebut serta melakukan uji signifikans (berarti tidaknya) pengaruh obat tersebut terhadap kerja sitostatika.

Dalam pengertian manfaat kerja sitostatika yang dimaksud adalah perbaikan kualitas hidup dan respons obat .

#### IV. MANFAAT PENELITIAN

Dalam upaya mengoptimisasikan dan meningkatkan efektifitas perawatan rehabilitasi penyakit progresif degeneratif serta usaha peningkatan kualitas hidup khusus untuk penyakit keganasan paru stadium lanjut maka nilai guna penelitian ini adalah :

1. Dengan menurunkan derajat hiperkoagulabilitas darah penderita, dimana dipakai paduan ASA dan DPL yang harganya relatif murah, maka dapat ditingkatkan manfaat obat sitostatika FAM pada kasus-kasus tersebut. Hal ini tercermin pada peningkatan kualitas hidup dan perbaikan respons obat pada kelompok perlakuan.
2. Secara analogi dengan kejadian tersebut diatas, maka untuk tumor padat lain yang disertai fenomena hiperkoagulabilitas (misalnya: tumor ganas rektum, pankreas) dapat dipertimbangkan pemakaian obat antiplatelet untuk meningkatkan manfaat kerja obat sitostatika.



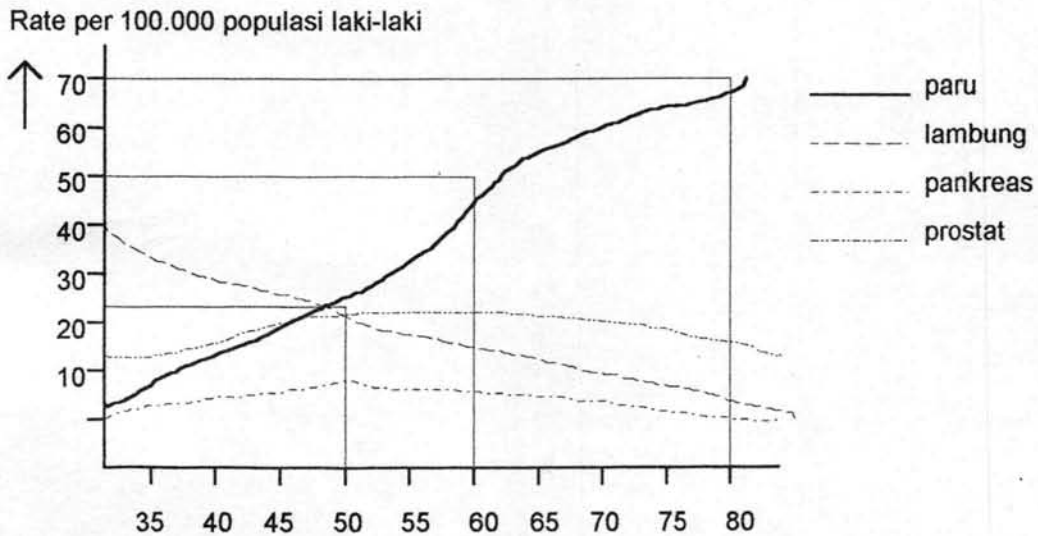
## BAB II

### TINJAUAN KEPUSTAKAAN

#### I. Insidens Keganasan Paru Primer

Di negara-negara yang maju didapatkan kecenderungan insidens KPP terus meningkat.

Sebagai contoh dapat dilihat pada grafik KPP di Amerika Serikat periode th 1930 - 1980. (Johnston, 1992)



GAMBAR II - 1. Insidens KPP dan beberapa tumor padat di Amerika Serikat periode tahun 1930 - 1980.

Dikutip dari Johnston, 1992.

Di Amerika Serikat tahun 1987 diduga terdapat 150.000 penduduknya menderita KPP dan diperkirakan dalam tahun itu juga angka kematian akibat penyakit tersebut 136.000 penderita (Holmes, 1988; Kris, 1988). Insidens di Amerika Serikat cukup tinggi yaitu 51,2 kasus per 100.000 penduduk (Spiro, 1980). Dalam tabel T II - 1 dapat dilihat 10 negara di dunia yang mempunyai insidens KPP cukup tinggi.

**TABEL T II - 1. INSIDENS DISESUIKAN TERHADAP UMUR PER 100.000. PENDUDUK.**

No.	Negara	Pria	Wanita
1.	Skotland	83,9	17,1
2.	Inggris dan Wales	73,7	14,8
3.	Nederland	70,7	4,4
4.	Belgia	69,5	5,6
5.	Chekoslovakia	66,4	5,5
6.	Finlandia	54,1	3,8
7.	Luksemburg	54,1	3,8
8.	Irlandia Utara	53,0	11,0
9.	Austria	51,2	12,2
10.	Amerika Serikat	51,2	12,2

Dikutip dari Spiro, 1988.

Di Australia KPP merupakan kanker terbanyak pada pria dan kanker peringkat keempat pada wanita. Insidens 51 per 100.000 penduduk dan angka kematian 43 per 100.000 penduduk (Mc.Kendrik, 1992).

Di negara-negara Asia yang telah maju misalnya Hongkong dan Taiwan juga didapatkan peningkatan insidens KPP ( Lam, 1985).

Indonesia terdiri dari 17.000 pulau dengan luas 2 juta km<sup>2</sup> dan berpenduduk 178 juta jiwa (berdasarkan sensus 1990). Tidak adanya pencatatan kanker berdasarkan populasi penduduk menyebabkan sulitnya mengetahui secara tepat prevalen dan insidens kanker di Indonesia. Pencatatan data dari beberapa rumah sakit besar di beberapa daerah di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan insidens 2 - 8 % pertahun dalam satu dasa warsa terakhir. Sejak tahun 1989 keganasan merupakan penyebab kematian nomor enam di Indonesia, setelah penyakit infeksi, kardiovaskular, kecelakaan lalu lintas, defisiensi nutrisi dan kelainan bawaan (Tjindarbumi, 1992).

Dalam lokakarya pengendalian kanker di Ciloto 1988 dari 17 laboratorium Patologi seluruh Indonesia, selama periode 1977 - 1988 didapat keganasan paru menduduki peringkat keempat dengan frekuensi relatif 9,0% dan lengkapnya dapat dilihat pada table T II -2 .

**TABEL T II - 2. POLA KOMBINASI BERDASARKAN PATOLOGI TAHUN 1977 - 1988.**

No.	Jenis keganasan	Frek. relatif (%)
1.	Cervix	16,0
2.	Hati (Hepatoma)	12,0
3.	Payu dara	10,0
4.	Paru	9,0
5.	Kulit	7,5
6.	Nasofaring	7,0
7.	Limfoma	6,0
8.	Lekemia	5,0
9.	Kolorektal	4,5
10.	Lain - lain	1,9

Dikutip dari National Workshop on Cancer Control, Ciloto, 1988.

Data lain tentang keganasan paru primer didapatkan dari laporan berbagai rumah sakit pusat pendidikan dokter/dokter spesialis dan kesan umum yang didapatkan dari laporan-laporan tersebut adalah (Rab, 1982; Harsono dan Thomas Kardjito, 1985, 1989; Busroh, 1989; Jusuf, 1989; Makes, 1989):

1. Jumlah penderita KPP diberbagai rumah sakit besar cukup tinggi.
2. Angka-angka yang dilaporkan dari berbagai rumah sakit menunjukkan kecenderungan yang meningkat dari tahun ke tahun.

Di Surabaya KPP dilaporkan oleh berbagai peneliti:

**TABEL T II - 3.:**

No.	Peneliti	Kurun waktu (tahun)	Jumlah kasus	Kasus per bulan
1.	Lunardi J, Santoso R (Rab, 1984)	1965 - 1969	66	0 - 1
2.	Lulu M ( Rab, 1984)	1973 - 1975	73	1 - 2
3.	Harsono N, Thomas K ( Harsono, 1985)	Juli 1983 - Januari 1985	62	2 - 3
4.	Harsono N, Thomas K ( Harsono, 1989)	Januari 1985 - Juli 1989	63	2 - 3
5.	Unit Rekam Medik RSUD Dr. Sutomo (Buku Tahunan 1988 RSUD Dr. Sutomo)	1988	59	4 - 5





## II. Gambaran Klinik

Karena gejala-gejala klinik KPP sangat bervariasi antara lain: sesak nafas, batuk darah, serangan asma, nyeri tulang, suara serak, adanya benjolan di leher, fraktur patologik, maka sebagian besar kasus KPP datang pada stadium lanjut (Goldstraw, 1988; Hansen, 1988; Nirwan 1989; Surya Tenggara dkk, 1990)

Hal tersebut menimbulkan banyak kesulitan karena penderita dengan akibat penyakitnya yang berlarut-larut maka timbul keadaan :

- II.A. Gangguan faal organ-organ vital antara lain jantung, ginjal dan hati.
- II.B. Gangguan gizi, mineral dan vitamin.
- II.C. Adanya anak sebar lokoregional maupun metastasis yang jauh.
- II.D. Gangguan imunologi.

Oleh sebab itu tindakan pembedahan relatif sulit pelaksanaannya dan hal ini sangat mengurangi harapan hidup penderita (Holmes, 1988; Busroh, 1989, Harsono , 1989)

Di negara-negara maju ketahanan hidup setelah tiga tahun pasca bedah (lobektomi paru radikal disertai diseksi kelenjar getah bening mediastinum ipsilateral) adalah 77%. Dibanding dengan kelompok penderita KPP stadium sama dengan sitostatika hanya mempunyai ketahanan hidup rata-rata bervariasi antara 4 - 13 bulan (Kris, 1989).

Peran sitologi dan diagnostik patologi kanker paru masih terbatas pada fasilitas di kota-kota besar (Yulianti 1988, 1989).

### III. Pendekatan Melalui Terapi Konvensional

Holmes ( 1988) membuat uji klinik yang melibatkan 130 penderita KPP yang mendapat berbagai kombinasi tindakan pengobatan yang bedah radikal, radioterapi, imunoterapi dan terapi sitostatika multimodal.

Kesan yang didapatkan bahwa faktor prognostik yang paling penting untuk menentukan ketahanan hidup adalah :

- III.A. Status penampilan menurut skala Karnofsky sebelum tindakan.
- III.B. Kemampuan ahli bedah toraks untuk mengambil "sebanyak mungkin" tumor tersebut.

Intensifikasi maupun peningkatan dosis sitostatika, radioterapi dan imunoterapi tidak banyak mempengaruhi ketahanan hidup penderita. Holmes (1988) mendapatkan ketahanan hidup rata-rata adalah 18 bulan setelah diagnosa pertama ditegakkan. Lam (Hongkong, 1985), Kris (Amerika Serikat, 1988), Holmes (Amerika Serikat, 1988), Jusuf (Jakarta, 1989-a, 1989-b, 1989-c, 1990), Shiu (Hongkong, 1990), Ebenhardt (Amerika Serikat, 1992), Gatzemeier (Republik Federasi Jerman, 1992) dan Shepherd (Amerika Serikat, 1992) dengan cara manipulasi kombinasi sitostatika, radioterapi juga tidak berhasil meningkatkan ketahanan hidup penderita KPP stadium III.

#### **IV. Pendekatan Melalui Tahapan Perbaikan Lingkungan Mikro.**

##### **IV.A. Hubungan Struktur Anatomi Fungsional dan Sistem Hemostasis Fibrinolisis.**

Secara anatomi histologi unit fungsional paru terkecil adalah alveolus yang terdiri atas membran basali, pneumosit tipe 1, pneumosit tipe 2 dan makrofag alveoli. Tebal dinding alveolus paru antara 5 - 10 mikron dan dikelilingi oleh pembuluh darah kapiler (Wijaya dan Tanumihardja, 1989).

Jaringan ikat membentuk kerangka atau matriks dinding alveoli dan komponen utamanya adalah (Tammeling dkk, 1986).

IV.A.1. Kolagen interstitial tipe I, tipe III dan tipe IV.

IV.A.2. Serat elastik (elastin dan mikrofibril)

IV.A.3. Proteoglikan intersitital.

IV.A.4. Fibronektin.

Endotel merupakan lapisan dalam pembuluh darah, terdiri atas satu sel yang tersusun secara berkesinambungan. Panjang sel adalah 25 - 50 u dan tebal 0,1 - 3 u. Tebal dan tatanan sel endotel bervariasi berdasarkan tempat dan fungsi pembuluh darah tersebut. Misalnya tipis dan berkesinambungan di pembuluh darah otot, mempunyai fenestra di pembuluh darah paru, organ endokrin, saluran kemih, diskontinu di pembuluh darah hati, diskontinu serta

mempunyai kemampuan fagositik di limpa dan sumsum tulang. (Akkermann, 1986).

Sel-sel endotel mempunyai glikokaliks terdiri atas glikoprotein, proteoglikan dan heparin sulfat. Dalam sel endotel terdapat organel yang khas yaitu "Weibel Palady body" granula dengan ukuran 0,1 - 3  $\mu$  yang berisikan banyak tubuli dan F VIII - VWF. Terdapat banyak vesikel pada membran plasma sel endotel yang bilamana vesikel-vesikel tersebut bergabung akan membentuk transelular, sehingga terjadi komunikasi kearah lapisan subendotel. Jalan lain untuk mencapai subendotel adalah melalui "open junction" antar sel, dimana terdapat paling banyak di venula post kapiler. Dengan adanya histamin, serotonin dan reaksi radang "open junction" akan bertambah besar (Fraser, 1988).

Organ diberi batasan yaitu bagian dari tubuh yang disesuaikan dengan situasi dan kondisi setempat dan mempunyai kemampuan untuk melakukan tugas-tugas khusus (Engelberg, 1989). Bila dilihat dari batasan tersebut diatas endotelium adalah merupakan suatu organ sebab (Shepro, 1982; Marsh, 1990).

IV.A.4.a) Setiap daerah tubuh mempunyai struktur endotel yang sudah disesuaikan dengan fungsinya.

Misalnya : endotel yang melapisi pembuluh darah paru disesuaikan untuk pertukaran gas dan endotel yang melapisi saluran cerna

disesuaikan untuk penyerapan molekul-molekul nutrisi.

IV.A.4.b) Setiap sel mempunyai sistem transpor bahan-bahan esensial dan mempunyai aktivitas metabolik.

IV.A.4.c) Mempunyai beberapa ciri yang sama :

IV.A.4.c.1) Rasio luas permukaan vs volum, tinggi.

IV.A.4.c.2) Terjadi proses metabolisme intensif pada tiap sel.

IV.A.4.c.3) Pemaparan terus menerus sel-sel endotel terhadap sel-sel darah dan bahan-bahan dalam plasma.

Interaksi antara trombosit dan sel endotel terjadi yaitu berdasar sifat sel endotel yang mempunyai kemampuan (Oesman F dkk, 1988; Sixma dkk, 1991):

1. Sebagai prokoagulan :
  - 1.1. Sintesis VWF, Faktor V.
  - 1.2. Tempat melekat kompleks protrombinase.
  - 1.3. Sekresi faktor jaringan.
  - 1.4. Mediator pelepasan IL - 1.
  - 1.5. Mengikat faktor IXa, VIIa.
  - 1.6. Mengikat HMWK.
  - 1.7. Aktivitasi faktor Hageman.
2. Sebagai antikoagulan :
  - 2.1. Sintesis bahan-bahan serupa heparin, heparan sulfat, trombomodulin, protein S, PGI<sub>2</sub>.

- 2.2. Aktivitas protein C.
- 2.3. Bersama AT<sub>3</sub> inaktivasi trombin dan aktivator V.
- 2.4. Menghambat aktivasi monosit prokoagulan.
- 2.5. Sintesis AT<sub>3</sub>.
3. Sebagai fibronolisis:
  - 3.1. Sekresi tPA (tissue type plasminogen aktivator), uPA (urokinase plasminogen aktivator) dan plasminogen.
  - 3.2. Sekresi inhibitor terhadap aktivator plasminogen.

#### **IV.B. Aspek Fungsional Sel Endotel**

(Hemker, 1982; Hemker dkk, 1991)

Dengan adanya perbenihan jaringan sel endotel dapat dikatakan bahwa sel endotel adalah sel yang metabolik aktif yaitu dapat mengambil metabolit-metabolit di sirkulasi darah dan dapat mensintesis sendiri-sendiri bahan-bahan subendoteliumnya sendiri. Sel endotel juga mensintesis bahan-bahan yang berpartisipasi dalam proses koagulasi dan fibrinolisis. Dikenal bahwa sel endotel mampu mensintesis prostaglandin yang terpenting adalah prostasiklin yang merupakan inhibitor trombosit dan bahan vasodilator yang kuat. Juga dibuat enzim "angiotensin converting enzyme" (ACE) yang berfungsi merubah:

1. Angiotensin I → angiotensin II.
2. Bradikinin → bentuk-bentuk degradasi.

Sel endotel juga berfungsi membersihkan beberapa molekul dalam sirkulasi darah antara lain :

1. Prostaglandin F  $2\alpha$ .
2. Serotonin.
3. Adenosin.
4. Bentuk-bentuk nukleotida dari adenin.
5. Histamin.
6. C<sub>3a</sub>.

Disamping itu  $\alpha_2$  makroglobulin (anti protease) plasma secara spesifik akan diabsorpsi oleh sel endotel.

Sel endotel yang melapisi kapiler alveoli paru juga mempunyai beberapa sifat yang khusus yang sangat berkaitan dengan tugas utama paru antara lain adalah rasio luas permukaan dan volume adalah sangat tinggi sehingga dimungkinkan adanya pemaparan terus menerus dalam waktu relatif lama antara sel-sel endotel dan bahan-bahan dalam plasma. Fungsi ini amat penting untuk mekanisme pertukaran gas-gas darah (Tammeling, 1983).

Keadaan ini secara bioreologi mempunyai beberapa konsekuensi (Leonard, 1982; Richler, 1983; Rickles, 1983) antara lain :

1. Aliran darah dalam kapiler-kapiler alveoli relatif lebih lambat.
2. Adanya kerusakan dinding alveoli menyebabkan waktu pemaparan antara dinding yang rusak dan bahan-bahan dalam darah relatif lebih lama, sehingga dimungkinkan

aktivasi faktor-faktor prokoagulan dan fibrinolisis dalam jumlah banyak.

3. Terjadi proses metabolisme dan interaksi sel trombosit terhadap sel endotel yang sangat intensif. Adanya interaksi tersebut disebabkan karena sel endotel mempunyai banyak kemampuan fungsional antara lain sebagai antikoagulan dan pemacu fibrinolisis.

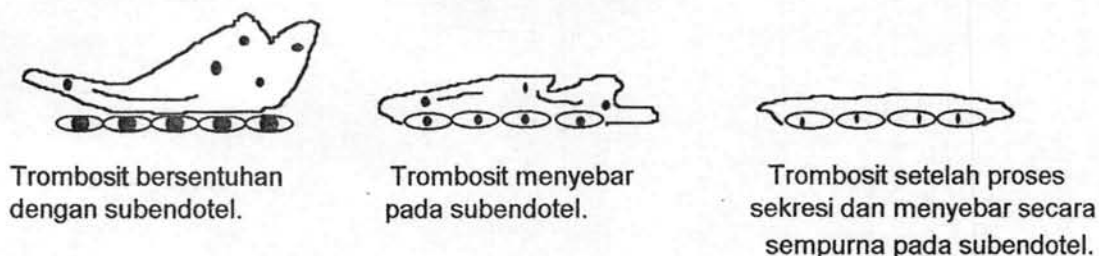
#### **IV.C. Interaksi Trombosit dan Dinding Pembuluh Darah.**

(Akkermann, 1986).

Dalam keadaan fisiologik trombosit tidak melekat pada sel endotel dan bila sel endotel akibat sesuatu hal mengalami kerusakan, sehingga terpapar subendotel maka trombosit akan melekat pada lapisan subendotel tersebut. Secara mikroskopis elektron didapatkan bahwa perlekatan tersebut terjadi antara trombosit dan serabut mikrofibril kolageni yang terdapat pada membran basal. Trombosit pertama-tama melekat pada lapisan subendotel dan kemudian menyebar pada lapisan tersebut dan pada saat yang sama tersebut berlangsung juga proses sekresi.

Untuk proses adhesi dan penyebaran sepanjang lapisan subendotel tersebut diperlukan faktor von Willebrandt dan fibronektin.





Gambar II - 2. Interaksi trombosit dan dinding pembuluh darah.

Dikutip dari Akkermann : 1986.

#### IV.D. Proses Aktivasi Trombosit

(Cobert, 1982; Holmsen, 1989, Detwiler dkk, 1992)

Bila trombosit mengalami aktivasi maka terjadi beberapa reaksi bertahap yaitu :

**IV.D.1. Adhesi:** melekatnya trombosit pada dinding pembuluh darah.

Bila permukaan trombo resistan yang terdiri atas lapisan tunggal sel-sel endotel mengalami perubahan, maka trombosit akan bersentuhan dengan jaringan ikat dinding pembuluh darah atau jaringan ekstra vaskular. Interaksi antara reseptor trombosit dan makro molekul jaringan ikat dapat secara langsung, misalnya kolagen.

Kadang-kadang untuk jenis jaringan lain diperlukan kofaktor (faktor von Willebrandt).

Jenis reaksi adhesi yang terjadi tergantung pada :

IV.D.1.a) Susunan dan tatanan sel-sel endotel yang sangat bervariasi, sesuai struktur anatomi histologi sistem pembuluh darah.

IV.D.1.b) Situasi hemodinamik dan bioreologi lingkungan dimana terjadi interaksi antara trombosit dan dinding pembuluh darah.

IV.D.1.c) Reseptor membran trombosit.

Kolagen dapat merangsang adhesi trombosit melalui reseptor GPIa. Adanya peristiwa adhesi menyebabkan terjadinya perubahan pada struktur membran, sekaligus menyebabkan aktivasi reseptor-reseptor yang lain serta selanjutnya akan menimbulkan proses aktivasi trombosit.

**IV.D.2. Agregasi :** melekatnya sel trombosit satu sama lain.

Reaksi berantai meliputi mekanisme metabolik dan molekuler yang menyebabkan jaringan molekul yang menghubungkan struktur membran ekstra selular, transmembran dan membran intra platelet.

Rangkaian reaksi berantai tersebut diatas meliputi peristiwa-peristiwa sebagai berikut:

IV.D.2.a) Pada posisi transmembran terdapat kompleks GP yang rantum kalsium (GP IIb dan GP IIa) yang merupakan struktur jembatan penghubung intraselular dan ekstraselular.

IV.D.2.b) Pada permukaan sitoplasma membran trombosit bahan kompleks GP yaitu GP IIb/IIIa melekat pada "actinomycin" dengan

suatu protein penghubung yang secara biokimia dikenal sebagai "alfa actinin".

IV.D.2.c) Pada permukaan luar dari membran trombosit GP IIa/IIb mengikat "adhesive protein" antara lain fibrinogen, fibronektin, VWF dan trombospondin. Bahan tersebut dapat berasal dari plasma atau dari trombosit yang mengalami reaksi pelepasan. Fibrin (ogen) dan fibronektin adalah bahan utama dari proses koagulasi. Thrombospondin akan melekat pada dinding luar trombosit dan menjadi GP IV. Akibat adanya hubungan antara struktur membran ekstra selular dan membran intra selular, maka terjadi perubahan muatan listrik pada membran trombosit, sehingga trombosit mudah melekat satu sama lain (mekanisme flip-flop).

**IV.D.3. Reaksi pelepasan:** Keluarnya bahan-bahan aktif dari granula alfa dan "dense body".

Trombosit mempunyai :

IV.D.3.a) Granula alfa:

Kebanyakan faktor-faktor aktif disintesis di megakariosit dan disimpan dalam granula alfa yaitu:



- IV.D.3.a.1) Faktor yang berkaitan dengan proses adhesi yaitu VWF.
- IV.D.3.a.2) Faktor yang berkaitan dengan proses agregasi antara lain, fibrinogen, fibronektin, thrombospondin dan VWF.
- IV.D.3.a.3) Faktor yang berkaitan dengan proses koagulasi, Faktor V, fibrinogen dan fibronektin.
- IV.D.3.a.4) Platelet faktor 4 (PF4) yang mengikat heparin.
- IV.D.3.a.5)  $\beta$  Tromboglobulin.
- IV.D.3.a.6) Platelet derived growth faktor (PDGF), suatu faktor mitogenik yang menyebabkan migrasi, proliferasi dan mempunyai pengaruh khusus terhadap otot polos pembuluh darah. Disamping itu juga didapat "growth factor" lain yaitu "transforming growth factor" (TGF) alfa dan beta yang mengendalikan proses mekano-kariositogenesis.

#### IV.D.3.b) Granula padat (dense granula).

Dalam granula padat didapatkan

IV.D.3.b.1) Nukleotida dan zat amin: adenosin diphosphate ( ADP ) dan serotonin (5-hidroksitriptamin). Bila bahan tersebut dilepaskan dalam peredaran darah, mereka menyebabkan proses agregasi trombosit-trombosit lainnya dan reaksi vasospastik.

IV.D.3.b.2) Kalsium yang terionisasi ( $Ca^{2+}$ ).

Dalam lisosom terdapat berbagai enzim lisosomal antara lain hidrolase asam. Adanya rangsangan dari luar menyebabkan pelepasan serentak dari molekul-molekul tersebut dan bahan metabolit intermedier dari jalur prostaglandin. Semua bahan-bahan ini menyebabkan aktivasi trombosit dan juga menyebabkan proses agregasi trombosit-trombosit lainnya (positive feed back loop). Setelah reaksi pelepasan maka produk-produk trombosit tadi merangsang kaskade

koagulasi sehingga darah lebih mudah untuk trombosis.

#### **IV.E. Reaksi Pembentukan Aktivator Koagulasi.**

Rangsangan reseptor membran trombosit oleh bahan spesifik menyebabkan :

##### **IV.E.1. Aktivasi fosfolipase A<sub>2</sub> dan C.**

Aktivasi metabolisme fosfoinositid dan asam arakhidonat. Reaksi tersebut menyebabkan beberapa protein spesifik mengalami fosforilasi dan kadar c-AMP menurun. Kadar kalsium bebas mula-mula meningkat di membran dan kemudian kadar kalsium tersebut juga mengalami peningkatan di sitoplasma.

##### **IV.E.2. Adanya fluks kalsium, polimerisasi "actin" dan fosforilasi miosin yang diperlukan untuk aktivasi enzimatik (ATP-ase) dan aktivasi mekanik (kontraksi) dari "actomyosin complex". Kalsium membentuk ikatan kompleks dengan protein yang spesifik yaitu "Ca modulin" dan kompleks ini dapat me "modulasi" berbagai reaksi enzimatik dalam trombosit. Kalsium juga merupakan kofaktor berbagai reaksi enzimatik misalnya : kinase yang merangsang reaksi dan modulasi proses fosforilase dalam trombosit. Akibat dari rangkaian reaksi tersebut yaitu adanya fluks kalsium dari kontraksi kompleks actomyocin maka terjadi perubahan struktur dan fungsi membran**

trombosit, sehingga produk metabolit aktivasi dari granula alfa dan "dense body" dengan mudah dapat berdifusi keluar.

Hiperkoagulabilitas adalah konsep keadaan klinik dimana darah cenderung untuk trombosis (Boisclair, 1990).

Dalam laboratorium peristiwa tersebut dapat diamati berdasar kelompok tesnya (Hirsh, 1982; Soetanto, 1982, Koepke, 1984,.) dapat dibagi :

1. Respons sementara terhadap reaksi radang :
  - 1.1. Perubahan tes koagulasi darah.
  - 1.2. Aktivitas fibrinolisis menurun.
  - 1.3. Adanya tromboplastin jaringan dalam sirkulasi.
  - 1.4. Antitrombin 3 menurun.
  - 1.5. Trombositosis.
  - 1.6. Perubahan tes faal trombosit.
2. Tes yang mencerminkan adanya proses aktivasi koagulasi darah atau adanya reaksi pelepasan trombosit.
  - 2.1. Fibrinogen degradation product (FDP).
  - 2.2. Kompleks fibrin.
  - 2.3. "Turn over fibrinogen".
  - 2.4. Kompleks trombin anti trombin.
  - 2.5. Fibrino peptide A.
  - 2.6. Platelet f4 dan  $\beta$  thromboglobulin.

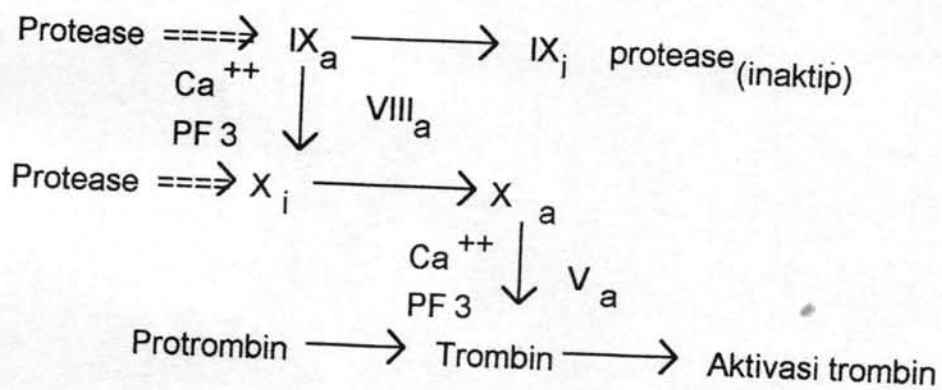
## V. Sel Ganas Paru Sebagai Aktivator Sistem Koagulasi dan Fibrinolisis

Sel ganas paru mempunyai sifat-sifat mengaktivasi sistem koagulasi dan fibronolisis melalui :

V.A. "Terbentuk" nya trombin secara langsung yaitu melalui berbagai sistem protease dan titik tangkap enzim tersebut adalah:

V.A.1. Faktor X, menimbulkan teraktivasinya jalur bersama (common pathway) (Curatallo, 1979; Gordon, 1987).

V.A.2. Faktor IX, dan setelah aktivasi protease tersebut dengan faktor IX tadi membentuk kompleks yang inaktif (Matthes, 1992).



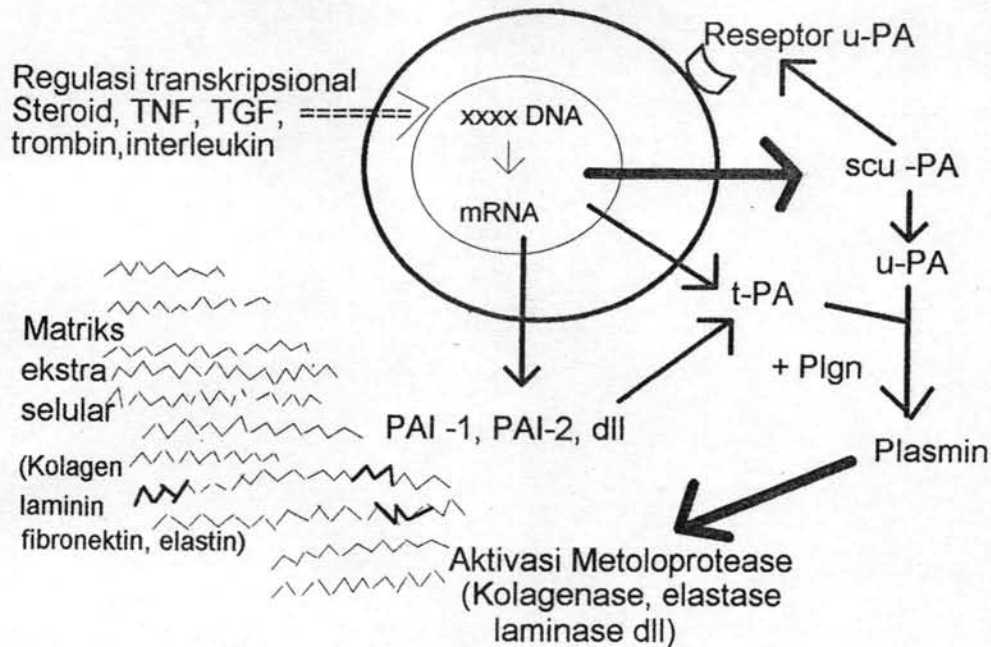
GAMBAR II -3. Titik tangkap sistem protease pada sistem pembekuan darah.



V.B. "Terbentuk"-nya trombin secara tidak langsung (indirek) yaitu bila tumor menghasilkan sitokin dan sitokin tersebut akan mengaktivasi sel endotel, sel monosit dan netrofil.

Trombin yang terbentuk, baik secara langsung atau tidak langsung akan :

1. Mengaktivasi sel-sel trombosit lainnya (positive feed back loop) (Hemker, 1991).
2. Merangsang sel ganas paru membuat "lebih banyak" uPA dan SCu-PA. Kedua bahan tersebut akan mengubah plasminogen menjadi plasmin, yang selanjutnya "memecah" fibrinogen/fibrin (Roche, 1989) dan mengaktivasi metolo protease (terdiri atas kolagenase, elastase, laminase dan lain-lain) (Kwaan, 1991) dengan akibat ;
  - 2.a) Terbentuk FDP monomer dan bentuk-bentuk polimerisasinya. (Wajima, 1991)
  - 2.b) Penghancuran matriks ekstra selular, sehingga mempermudah sel ganas untuk bermigrasi (Baylin, 1982; Calabressi, 1985).



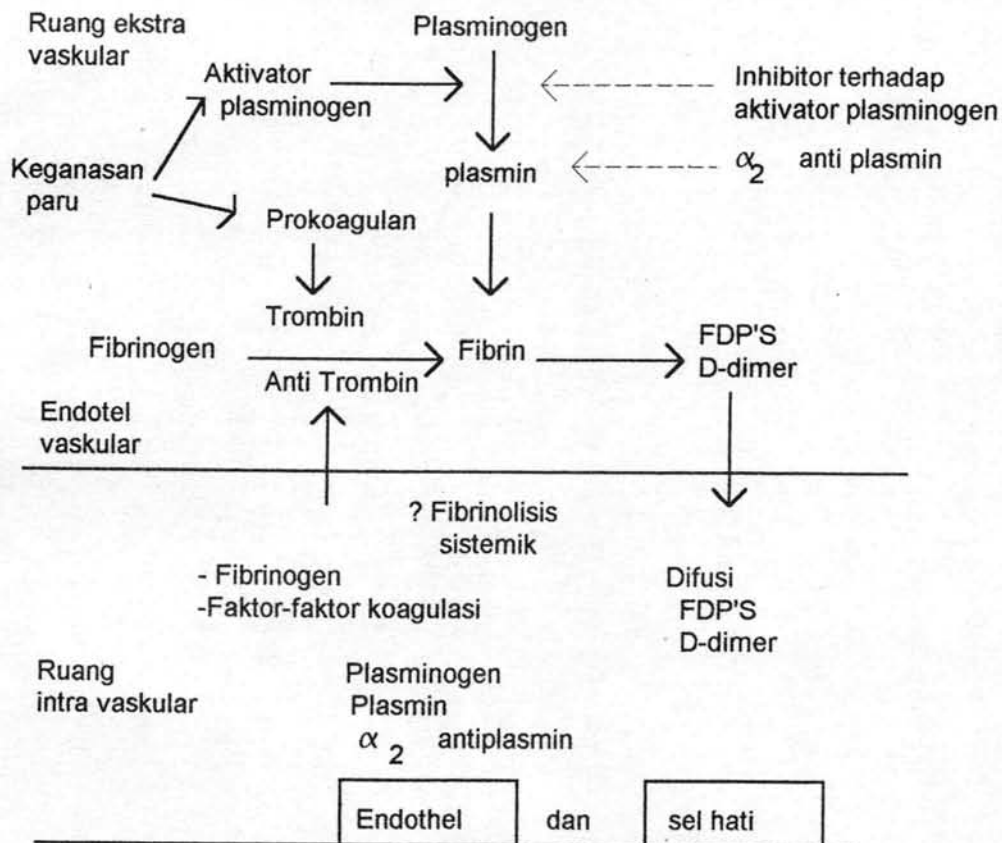
Gambar II - 4. Mekanisme tumor menghancurkan matriks ekstra selular.

Dikutip dari Kwaan HC : 1991.

3. Pada sel endotel kapiler akan menimbulkan peningkatan permeabilitas dan merangsang pembentukan "pembuluh darah baru" (neoangiogenesis) dimana tatanan sel endotelnya lebih "inferior", sehingga mudah ditembus oleh sel-sel ganas. Disamping itu sel endotel kapiler akan lebih mudah dilekati oleh sel radang (PMN, monosit) sehingga lumen kapiler akan lebih sempit, sehingga terjadi gangguan aliran darah dan transpor oksigen (Rickles et al 1988; Carney et al, 1992).

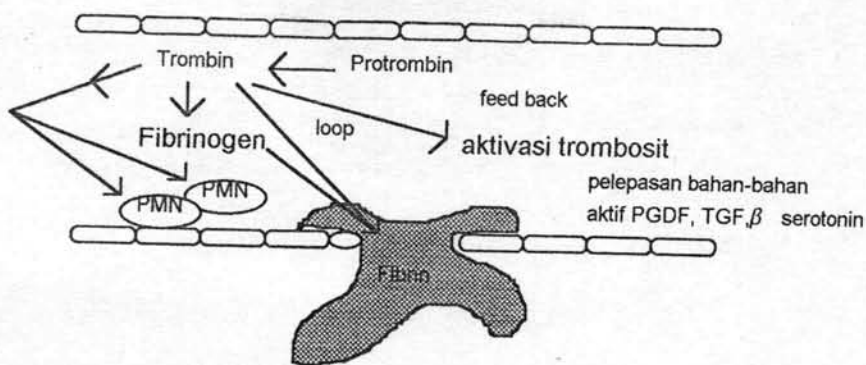
Jadi singkatnya bila terjadi interaksi antara trombin dan sel endotel kapiler, maka terjadilah urutan peristiwa sebagai berikut:

1. Permeabilitas vaskular meningkat.
2. Adhesi sel-sel radang pada endotel.
3. Terjadi neo angiogenesis.
4. Pelepasan bahan-bahan aktif antara lain PDGF, TGF $\beta$ , serotonin dan lain-lainnya.



GAMBAR II - 5. Sel ganas paru sebagai aktivator koagulasi - fibrinolisis serta produk hasil aktivasinya.

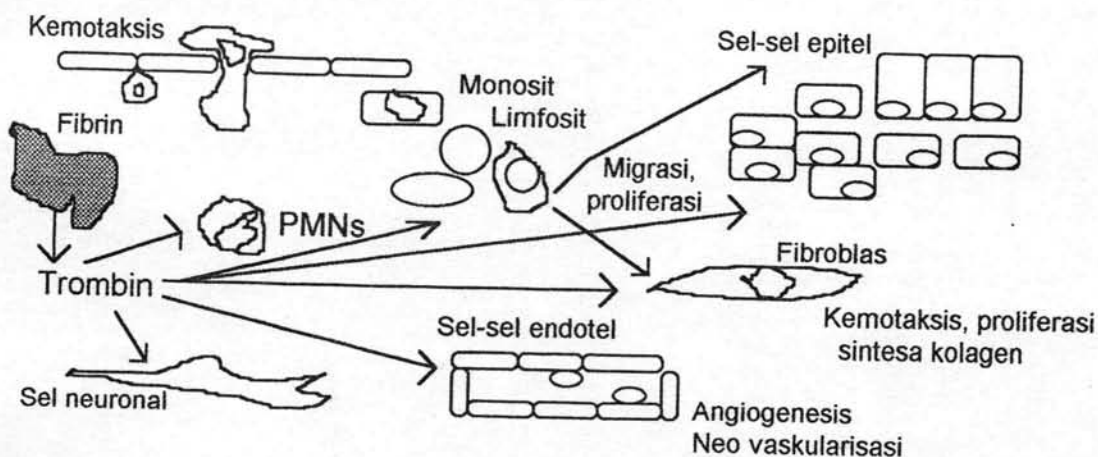
Dikutip dari : Wajima T, 1991.



Gambar II - 6. Pengaruh trombin pada sel endotel kapiler.  
Dikutip dari Carney dkk: 1992.

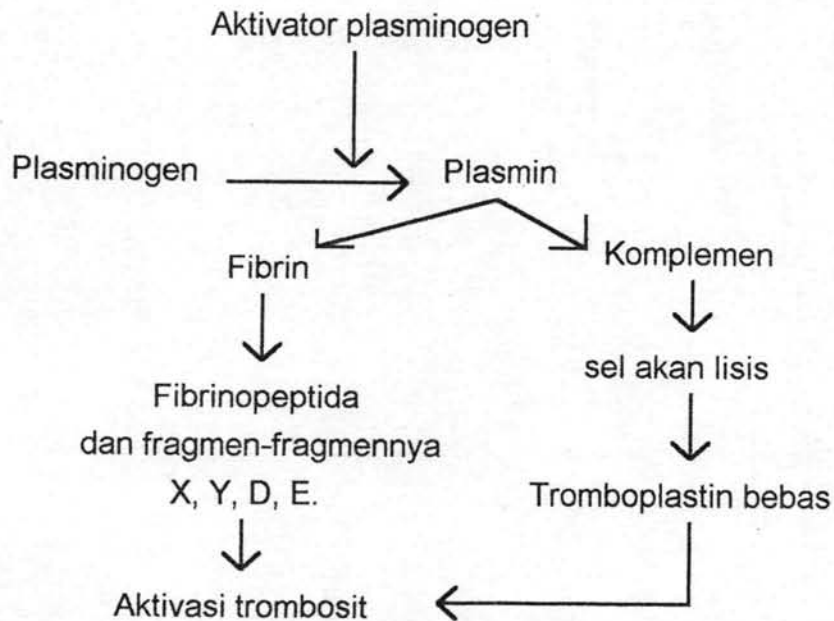
Trombin yang terbentuk akan mempengaruhi sistem sel lainnya (Carney et al, 1992):

1. Akibat produksi PDGF (platelet derived growth factor) terjadi rangsangan proliferasi sel yang potensial untuk berpoliferasi (fibroblas, sel ganas paru).
2. Pada sel neuron kecuali terjadi proliferasi, juga terjadi dediferensiasi, sehingga berakibat menurunnya nilai ambang nyeri.



Gambar II -7. Pengaruh trombin pada jaringan epitel.  
Dikutip dari Carney dkk: 1992.

3. Pada sel ganas paru juga didapat reseptor "epidermal growth factor" (EGF-R) dan sel tersebut mempunyai kemampuan mensintesa "epidermal growth factor" (EGF) dan u-PA (urokinase type plasminogen aktivator). Bila terjadi aktivasi EGF-R oleh trombin, maka terjadi modulasi sintesa u-PA dan bila aktivasi cukup kuat akan lebih banyak dibentuk SCu-PA (single chain plasminogen aktivator) yang mempunyai sifat resistan terhadap pengaruh anti aktivator plasminogen (Kwaan, 1991). Adanya aktivator plasminogen tersebut akan merangsang sistem fibrinolisis (Hemker, 1982; Ratnof and Forbes, 1984).



GAMBAR II - 8. Proses aktivasi trombosit oleh plasmin dan komplemen.

Kecuali sifat sel ganas paru yang secara spesifik dapat merangsang sistem koagulasi fibrinolisis, juga didapatkan beberapa keadaan nonspesifik yang dapat menunjang dan memodulasi reaksi aktivasi trombosit yaitu antara lain :

1. Kerusakan jaringan paru akibat pertumbuhan tumor dan karena sistem pembuluh darah paru mempunyai luas permukaan yang relatif luas, maka pemaparan langsung sel tumor pada sistem darah dan komponen-komponennya akan sangat mempengaruhi keseimbangan proses koagulasi dan fibrinolisis darah (Fraser et al, 1989).
2. Adanya reaksi peradangan sebagai respons host terhadap tumor dan pembebasan TNF (tumor necrosis factor) sebagai akibat adanya jaringan tumor yang nekrosis akan sangat mengaktivasi makrofag dan netrofil. TNF juga dapat menimbulkan beberapa kelainan laboratorium antara lain leukositosis, meningkatnya LED dan hiperagregasi trombosit. Kecuali itu TNF juga menimbulkan gejala-gejala sistemik antara lain hiperpireksi, nyeri otot dan tulang, mual, nafsu makan berkurang, sephalgia dan lain-lainnya. TNF dapat menyebabkan aktivasi sel makrofag dan sel netrofil, sehingga sel-sel tersebut lebih mudah melekat pada endotel. Pengaruh TNF pada sel-sel endotel menyebabkan peningkatan ekspresi trombogenik dan antifibrinolisis (Balkwill, 1987). Pada sel tumor paru sendiri TNF merangsang pembentukan SCU-PA (Dosne, 1991). Makrofag yang aktif akan melepaskan interleukin-1

(IL-1) yang merangsang limfosit T dan selanjutnya limfosit T akan melepaskan interleukin-2 (IL-2) yang menyebabkan proliferasi limfosit T lainnya (Dosne, 1991).

Aktivasi sel netrofil oleh trombin akan melepaskan beberapa jenis protease antara lain :

1. Elastase adalah yang paling kuat dan sanggup memecah elastin dan protein jaringan ikat lain, sehingga sanggup menghancurkan dinding alveoli sehingga mengurangi unit fungsional paru dan kalau cukup banyak dapat menimbulkan hipoksia.
2. Katepsin C menyerupai elastase, tetapi potensinya lebih rendah dan dilepas bersama elastase.
3. Kolagenase hanya bisa memecah kolagen tipe I.
4. Aktivator plasminogen yaitu u-PA dan t-PA dan adanya zat ini menyebabkan plasminogen menjadi plasmin .Bahan tersebut yaitu pasmin dapat merusak fibrin dan mengaktivasi proenzim elastase serta bekerja sinergistik.

Aktivasi sel makrofag dan sel netrofil juga menyebabkan dibebaskannya oksidan-oksidan antara lain, superoksida, hidrogen peroksida dan hiperhalida radikal.

Bahan-bahan oksidan ini dapat merusak sistem alveoli dengan cara (Wijaya, 1989):

1. Peningkatan beban oksigen ekstraselular yang tinggi dapat secara langsung merusak sel terutama pneumosit tipe 1.

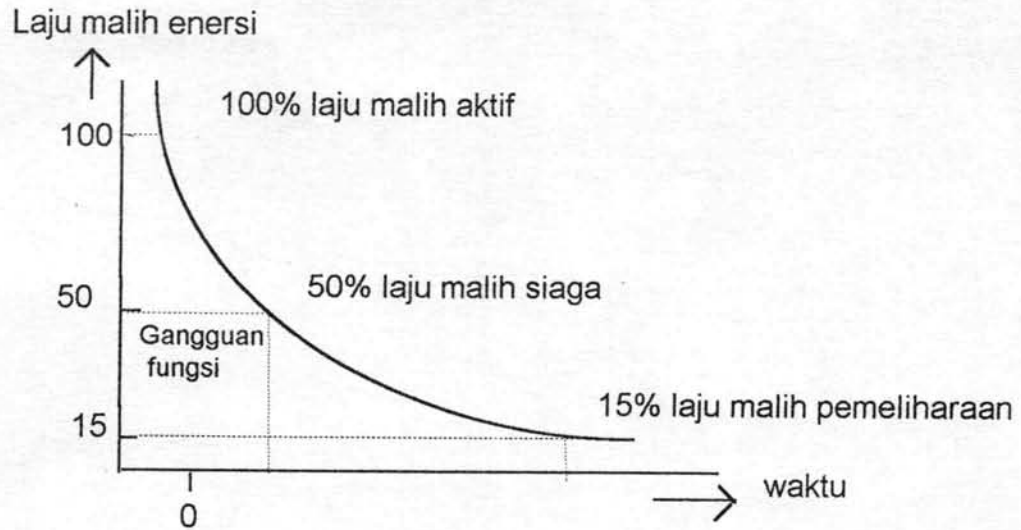
2. Jaringan ikat mengalami modifikasi, sehingga lebih peka terhadap proteolisis.
3. Secara langsung berinteraksi dengan alfa-1 antitripsin sehingga daya antiproteasenya menurun.

Hipoksia selular jaringan antara lain dapat diamati di laboratorium dengan mengukur kadar 2,3 DPG dalam darah (Benardini, 1987).

Oksigen diperlukan untuk mempertahankan enersi sel dan enersi sel diperlukan untuk kelangsungan hidup sel. Enersi sel diperlukan untuk (Hennerice, 1991):

1. Laju malih pemeliharaan (maintenance turn over): kebutuhan enersi minimal yang diperlukan untuk mempertahankan struktur sel. Jika enersi ini tidak ada, terjadi kerusakan sel yang "irreversibel" dan sel akan mati.
2. Laju malih siaga (stand by turn over): kebutuhan enersi yang dibutuhkan oleh sel untuk kebutuhan mendadak, sehubungan fungsi sel tersebut.  
Contoh: mempertahankan kadar  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Ca}^{++}$  intraselular secara konstan.
3. Laju malih aktif (activity turn over) : sehubungan dengan laju malih (turn over) enersi sel yang biologi aktif.





Gambar II - 9. Hubungan antara enersi dan ketahanan hidup sel.

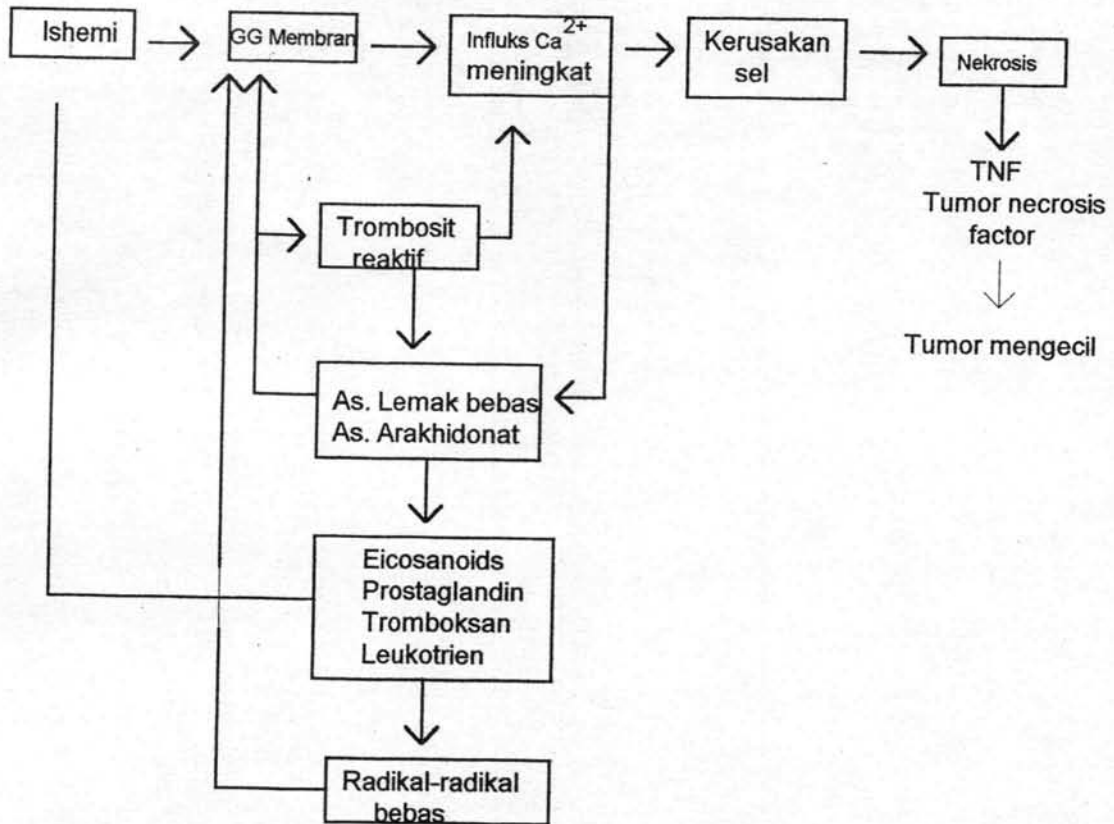
Bila enersi sel tinggal 50% dari normal (laju malih siaga) maka mulai timbul gangguan fungsi sel antara lain gangguan pompa sodium, transpor intraselular, kalsium dan lain-lainnya.

Bila enersi sel tinggal 15% atau kurang, maka sel akan mati dan mengalami lisis. Akibatnya dibebaskan banyak bahan tromboplastin yang nantinya dapat mengaktivasi trombosit.

Kecuali itu adanya kerusakan sel. akan menimbulkan TNF, yang dapat memberikan gejala-gejala sistemik pada penderita. Secara pertahanan biologi TNF dapat menyebabkan lisisnya sel-sel lain sehingga ukuran tumor dapat mengecil (lihat bagan B II - 4).

Ishemi juga merusak dinding membran trombosit sehingga trombosit mengalami aktivasi dan akan dibebaskan asam arakhidonat, selanjutnya bahan-bahan eicosanoid dan leukotrien. Bahan yang terakhir ini akan merangsang sel monosit dan makrofag membentuk radikal-radikal bebas

(super oksida, halida bebas dll) (lihat bagan B II - 4) yang selanjutnya juga akan merusak dinding sel lainnya.



GAMBAR II - 10. Hubungan reaktivitas trombosit, proses ishemia dan terjadinya TNF. (Tumor necrosis factor)

Dikutip dari Hennerice : 1991.

## VI. Klasifikasi Obat yang Mempengaruhi Faal Trombosit

(Numano, 1985 ; Bogner, 1988; Drouet, 1989)

### VI.A. Obat yang bekerja pada reseptor membran.

Agonis yang spesifik: ADP, tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) platelet activating factor (PAF), trombin, epinefrin dan serotonin.

VI.B. Obat yang bekerja pada "binding sites".

Obat dalam golongan ini merupakan inhibitor terhadap proses adhesi protein spesifik prokoagulan terhadap molekul GP IIb/IIIa; GP Ib - VWF dan GPIa - kolagen.

VI.B.1. FDP.

VI.B.2. Casein derived degradation product.

VI.B.3. Ticlopidin.

VI.C. Obat yang mengganggu jalur prostaglandin.

Dari asam arakhidonat sampai terjadinya TXA<sub>2</sub> meliputi berbagai reaksi enzimatik dan diantaranya yang terpenting adalah enzim siklo oksigenase, yang kerja enzim tersebut dapat dihambat oleh beberapa obat anti inflamasi antara lain oleh ASA (acetyl salicylic acid) atau aspirin.

Hambatan enzim ini oleh aspirin (ASA) bersifat tidak reversibel dan rantung dosis. Dalam dosis besar aspirin akan menghambat metabolisme prostaglandin dalam sel endotel (PGI<sub>2</sub>) dan mengganggu keseimbangan hemostasis dan fibrinolisis pada trombosit (TxA<sub>2</sub>).

Konsep ini menyebabkan diperkenalkannya obat yang menghambat jalur prostaglandin trombosit tahap akhir yaitu tromboksen sintetase (Dazoxiben). Dengan menghambat TxA<sub>2</sub> sintetase terjadi penimbunan endoperoksida trombosit yang akan dimetabolisir oleh sel-sel endotel dan terbentuk PGI<sub>2</sub>. Jadi kerja obat Dazoxiben (penghambat TxA<sub>2</sub> sintetase) adalah menghambat TxA<sub>2</sub> dan merangsang PGI<sub>2</sub> vaskular.

VI.D. Obat yang merubah bioavailibilitas kalsium.

Pada umumnya obat-obat tergolong kelompok ini tidak banyak berpengaruh pada faal trombosit.

Contoh :

VI.D.1. Fenotiazin yang dipakai sebagai anestetik lokal, berfungsi sebagai stabilisator membran, dapat merubah aliran kalsium membran.

VI.D.2. Nifedipin menghambat aliran kalsium dari ekstraselular → intraselular.

VI.E. Obat yang mengganggu aktivitas membran fosfolipase.

Efek inhibisi enzim ini menyebabkan tidak terbentuknya prostaglandin, leukotrien dan derivat-derivat fosfatidilinositol.

Contoh: mepacrin suatu obat antimalaria, mempunyai efek dalam percobaan invitro dan untuk kerja invivo diperlukan dosis amat besar.

VI.F. Obat yang meningkatkan c - AMP.

c-AMP mengatur kadar sitosol kalsium dengan cara:

VI.F.1. Pompa kalsium spesifik dalam "dense tubuler system"

VI.F.2. Aktivitas kinase spesifik untuk fosforilasi "light chain" dari miosin. Peningkatan c-AMP akan menghambat faal trombosit. Kadar sitosol c-AMP dipengaruhi oleh sistem enzim yaitu adenilate siklase (yang mensintesa c-AMP) dan fosfodiesterase (yang mendegradasi c-AMP).

Aktivitas adenilate siklase distimulasi oleh agonis seperti misalnya: prostaglandin E (PGE<sub>1</sub>) atau PGI<sub>2</sub> melalui reseptor spesifik pada membran.

Dipyridamol: merupakan inhibitor pada proses pemasukan adenosin dan pada kadar yang tinggi akan menghambat kerja fosfodiesterase. Dikatakan juga dipyridamol memperkuat efek PGI<sub>2</sub> vaskular.

VI.G. Obat yang mengganggu kerja sama trombosit dan proses koagulasi.

Heparin: karena efek antitrombin, maka heparin akan mengganggu efek trombin sebagai pemicu proses agregasi.

## VII. Jenis Reseptor Agonis pada Trombosit

(Philips, 1985)

### VII.A. Reseptor Kolagen

Interaksi trombosit dengan jaringan subendotel menyebabkan sekresi dan agregasi trombosit. Dari percobaan laboratorium ternyata aktivator yang paling baik adalah bentuk kolagen yang "fibrillar", yaitu bentuk yang terdapat terbanyak dalam jaringan subendotel (bentuk kolagen lain adalah rantai peptida tunggal, monomer triheliks, fibril, amorf)

Tentang reseptor untuk kolagen terdapat 2 hipotesis yaitu :

#### VII.A.1. Hipotesa transferase :

Adhesi trombosit pada kolagen adalah akibat "kaitan" kompleks substrat enzim antara residu "galactosyl hydroxylysine" dan "kolagen glycosyltransferase" pada trombosit.

#### VII.A.2. Hipotesa fibronektin :

Fibronektin adalah glikoprotein yang terdapat pada membran trombosit, mempunyai berat molekul 250.000. Fibronektin mengikat langsung kolagen atau permukaan jaringan dimana terdapat jaringan rentang (net work) kolagen.

#### VII.B. Reseptor Adenosin Difosfat (ADP)

Bahan ADP dapat menyebabkan agregasi trombosit dan bahan ADP tersebut terdapat dalam darah bila ada ruda paksa vaskular, hemolisa, kerusakan jaringan dan reaksi pelepasan trombosit (granula "dense bodies").

Bahan lain seperti adrenalin, trombin dan 5 hidroksitriptamin dapat menyebabkan reaksi agregasi tanpa memerlukan ADP.

Rupanya peran utama ADP adalah menyebabkan perubahan bentuk trombosit, kadar ADP 0,5 uM sudah cukup untuk menimbulkan reaksi perubahan bentuk tersebut. Sifat reseptor adalah spesifik yaitu ATP menghambat efek reaksi ADP, sedangkan AMP dan difosfat purin/pirimidin lain tidak mempunyai efek terhadap ADP.

ADP terikat pada 2 reseptor yaitu :

VII.B.1. Reseptor yang menyebabkan perubahan bentuk trombosit mungkin aktin.

VII.B.2. Reseptor yang menghambat adenilate siklase menyebabkan penurunan kadar c-AMP intraselular.

VII.C. Reseptor adrenergik  $\alpha$ :

Dua katekolamin yaitu epinefrin dan norepinefrin menyebabkan agregasi trombosit.

Reseptor adrenergik  $\alpha$  terdapat pada membran plasma dan bersifat spesifik terhadap adrenergik  $\alpha$  mengadakan ikatan dengan enzim adenilate siklase serta menghambat kerja enzim tersebut, akibatnya kadar c-AMP intraselular akan menurun. Fungsi lain dari reseptor  $\alpha$  adrenergik adalah berupa induksi agregasi antar platelet.

VII.D. Reseptor Trombin :

Reseptor untuk mengikat trombin berdasar reaksi kinetiknya ada 2 macam afinitet yaitu reseptor dengan afinitet tinggi (400-700) dan afinitet rendah (50.000). Secara biokimia ternyata reseptor tadi berupa glikoprotein yaitu glikoprotein V dan glikoprotein Ib (glycocalycin).

Bila trombin berikatan dengan reseptor-reseptor tadi, terjadi reaksi hidrolisa yang spesifik dan produk metabolitnya akan merangsang granula alfa untuk melakukan reaksi sekresi.

#### VII.E. Reseptor Prostaglandin :

Prostaglandin mempengaruhi trombosit dengan cara :

VII.E.1. Bahan yang merangsang agregasi trombosit, dibentuk intraselular yaitu PGG<sub>2</sub> dan PGH<sub>2</sub>.

VII.E.2. Bahan yang menghambat aktivitas trombosit yaitu :

VII.E.2.a) PGI<sub>2</sub> (Prostasiklin) yang dibentuk oleh dinding pembuluh darah.

VII.E.2.b) PGD<sub>2</sub> dibuat oleh trombosit.

VII.E.2.c) PGE<sub>1</sub> (pada keadaan normal tidak ada dalam darah).

Bila PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> dan PGE<sub>1</sub> terikat pada reseptor membran trombosit, terjadi aktivasi adenilate siklase, sehingga meningkatkan kadar c-AMP dan selanjutnya terjadi hambatan reaksi sekresi dan agregasi.

#### VII.F. Reseptor Faktor von Willebrandt

Glikoprotein Ib, adalah reseptor fungsional untuk faktor VIII/VWF dan bentuk glikoprotein ini yang terlibat pada proses adhesi trombosit pada lapisan subendotel.

VWF bertindak selaku jembatan antara trombosit dan dinding pembuluh darah, sebab keduanya mempunyai reseptor VWF tersebut.



Ristocetin tidak menyebabkan agregasi trombosit, tetapi menyebabkan aglutinasi.

#### VII.G. Reseptor Agregasi

Agregasi trombosit adalah peristiwa permukaan membran (membrane surface interface) dan dapat terjadi tanpa melibatkan sel darah merah atau darah putih.

Pada penelitian kasus-kasus penyakit tromboasteni Glanzman ternyata reseptor agregasi tersebut adalah suatu glikoprotein yaitu glikoprotein IIb dan III.

#### VII.H. Reseptor 5-Hidroksitriptamin

Trombosit mempunyai 2 sistem transpor aktif untuk 5 hidroksitriptamin kedalam sel tersebut :

VII.H.1. Membran plasma : memerlukan  $\text{Na}^+$  dan enersi, berfungsi memasukkan 5 hidroksitriptamin dari lingkungan luar kedalam sel (melawan gradien konsentrasi).

VII.H.2. Membran "dense body": setelah 5 hidroksitriptamin masuk dalam sel, maka bahan tersebut diangkut secara aktif melintasi membran "dense body" dan didalam "dense body" maka 5 hidroksitriptamin akan membentuk kompleks dengan ADP, ATP dan  $\text{Ca}^{++}$ . Interaksi dengan trombosit menyebabkan perubahan bentuk trombosit dan reaksi agregasi.

### VII.I. Reseptor Fibrinogen

Interaksi ADP dan fibrinogen pada membran trombosit diperlukan untuk agregasi trombosit. Pada proses agregasi dengan ADP terjadi perubahan bentuk trombosit dan pada waktu ini terpapar reseptor-reseptor untuk fibrinogen. Secara biokimia ternyata reseptor fibrinogen tergolong glikoprotein Ib dan atau III.

### VII.J. Reseptor Endotoksin

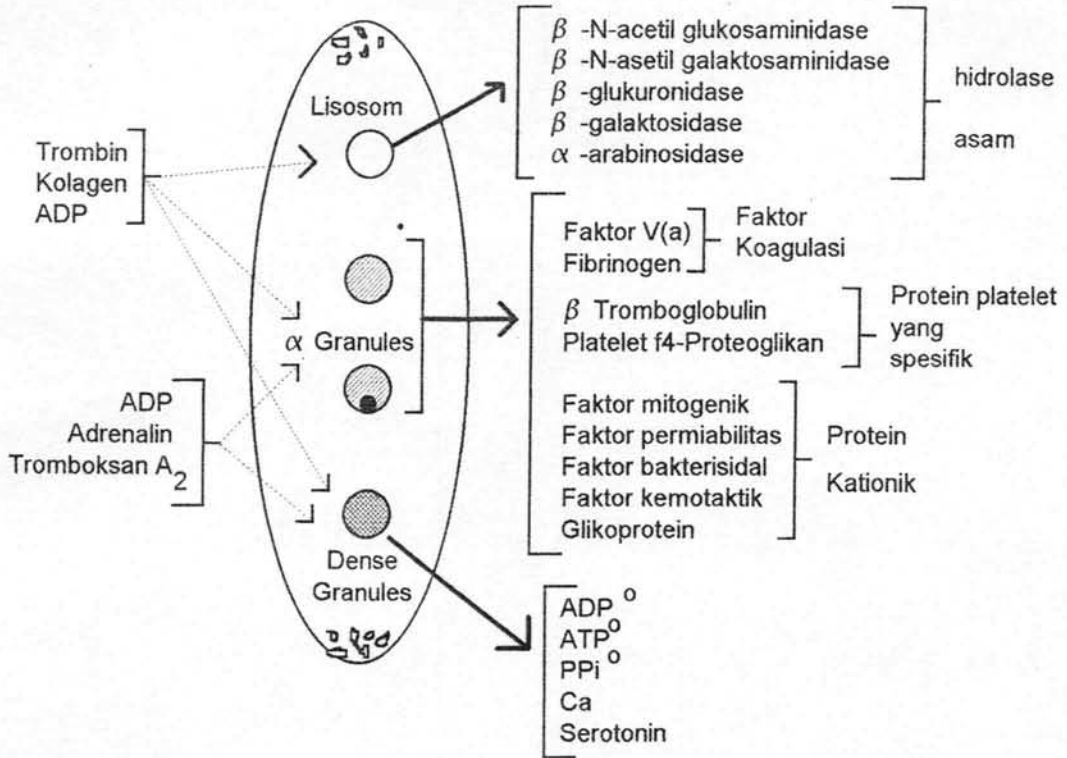
Penambahan lipopolisakaride B (endotoksin) dari *Salmonella enteridis* pada trombosit manusia membebaskan 5 hidroksitriptamin dan platelet faktor-3 (fosfolipid) dan bahan ini akan mengaktivasi trombosit-trombosit lainnya lebih lanjut.

### VII.K. Reseptor Fc

IGG dan kompleks imun yang terlarut akan terikat pada Fc reseptor dan glikoprotein Ib serta menimbulkan reaksi agregasi trombosit .

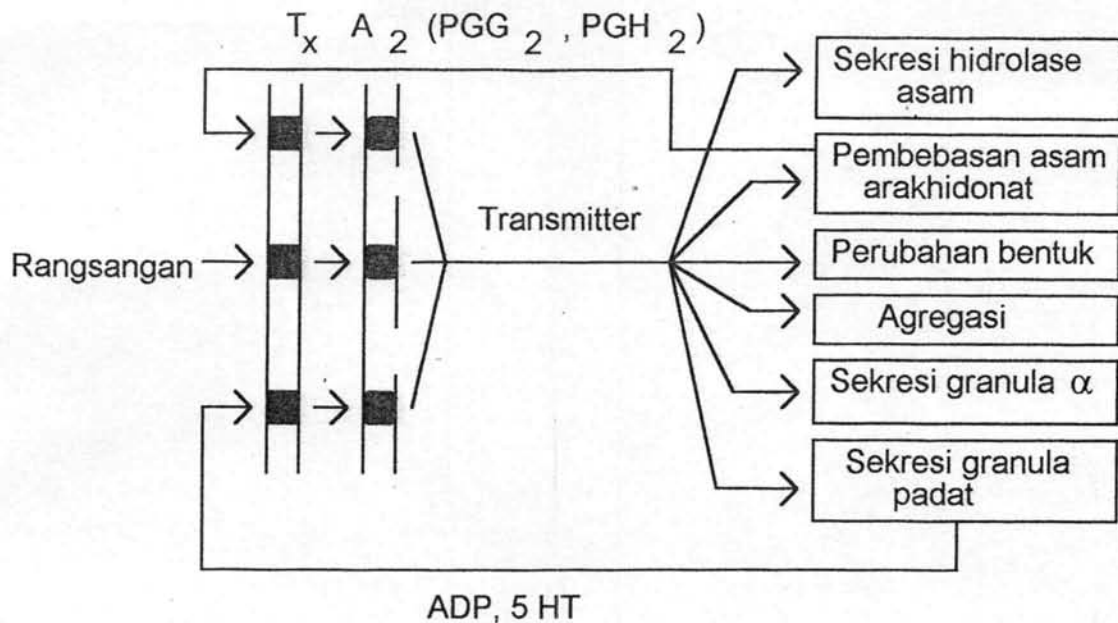
Fc reseptor mungkin juga merupakan suatu glikoprotein Ib.

Hasil akhir dari rangsangan reseptor-reseptor agonis trombosit menimbulkan agregasi yaitu sifat dari trombosit yang mengalami aktivasi menjadi "sticky" dan melekat satu sama lain.



Gambar II - 11. Produk aktivasi sel trombosit.

Dikutip dari Hirst : 1985.



GAMBAR II - 12. Reaksi dasar trombosit yang mengalami aktivasi.  
Dikutip dari Marcus, 1985.

#### VIII. Pengaruh Obat Antiplatelet Terhadap Kerja Obat Sitostatika FAM (Fluorouracil, adriamycin dan mitomycin-c)

Obat-obat golongan antrasiklin (adriamycin) mengadakan ikatan dengan suatu enzim spesifik pada membran, yaitu "membrane bound quinone reducing enzymes". Ikatan tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas dinding sel, yang tercermin pada gangguan pompa natrium, meningkatnya kalsium intraselular dan masuknya beberapa molekul-molekul obat. Kecuali itu perubahan obat antrasiklin dalam bentuk oksida menjadi bentuk reduksi menghasilkan banyak oksigen dan radikal-radikal bebas. Bahan-bahan tersebut akan menyebabkan kerusakan membran sel dan struktur-struktur intraselular lainnya (membran lipid dari mitochondria) (Dorr, 1982).

Obat-obat sitostatika yang sekarang lebih mudah masuk ke dalam sel sebagai akibat peningkatan permeabilitas membran mempunyai beberapa titik tangkap antara lain (Cline, 1980; Goldman, 1982):

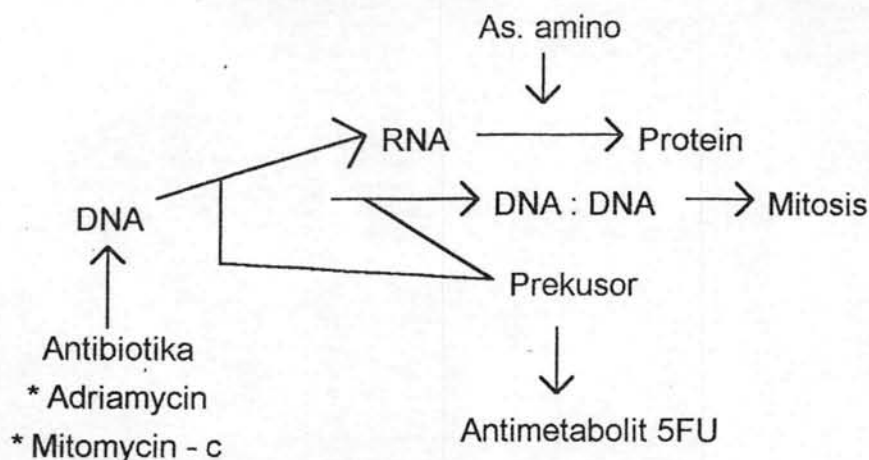
VIII.A. Fluorouracil sebagai obat antimetabolit, menyebabkan kurang tersedianya prekursor untuk DNA dan RNA. Hal ini disebabkan karena 5 fluorouracil pada tingkat selular dapat menghambat sintesa  $\alpha$  TMP dan merubah sintesa serta fungsi RNA.

VIII.B. Adriamycin dan mitomycin-c sebagai obat alkilator dapat mengadakan interkalasi (sandwiching) dengan DNA "double stranded" dan ikatan ini dapat menyebabkan:

VIII.B.1. Penurunan kelarutan DNA dalam larutan aquaous

VIII.B.2. Inhibisi enzim polimerase, nuklease sehingga terjadi gangguan sintesa DNA, RNA.

VIII.B.3. Kerusakan pada "strand" DNA, berupa terputusnya rangkaian asam amino yang menyusun DNA. Untuk proses reaksi ini mutlak diperlukan oksigen dan reaksi ini menerangkan efek sitoreduksi yang cepat dari obat-obat tersebut.



GAMBAR II - 13. Titik tangkap FAM pada tingkat selular.

Dikutip dari Cline dan Haskel, 1980.

Dengan demikian secara teoritis pemberian paduan sitostatika fluorouracil, adriamycin dan mitomycin-c cukup efektif untuk mengendalikan proliferasi sel ganas paru. Tetapi kenyataannya keberhasilan respons obat adalah rendah yaitu bervariasi antara 20-30% (Cline dan Haskel, 1980; Minna, 1981). Di Jakarta pemberian paduan tersebut pada 30 kasus KPP stadium lanjut selama periode 1981 - 1983 didapat angka respons obat berupa remisi parsial sebesar 43,3%. Status penampilan mengalami perbaikan pada 30% dari kasus, menetap pada 30% kasus serta mengalami kemunduran pada 40% kasus. Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa angka keberhasilan sitostatika fluorouracil, adriamycin dan mitomycin-c bila ditinjau baik dari sudut respons obat dan perbaikan status penampilan memberi hasil yang belum memenuhi harapan (Jusuf, 1985)

Pada keganasan paru, sebagai akibat aktivasi trombosit maka terbentuk "suatu kompleks" antara trombosit yang teraktivasi, faktor

koagulasi dan hasil proteolisis yang melapisi permukaan sel ganas tersebut (Rickles, 1983, 1988). Akibat dari hal tersebut maka interaksi antara molekul-molekul obat dan dinding membran sel akan mengalami hambatan (Goldman, 1982). Disamping itu agregat-agregat trombosit serta bentukan kompleksnya dapat menempel pada lapisan endotel pembuluh darah kapiler (Warren, 1972; Peersche, 1992) dengan akibat terhambatnya aliran darah (Leonard, 1982), sehingga transpor oksigen dapat terganggu. Karena itu reaksi-reaksi redoks intraselular terganggu, sehingga kemampuan molekul-molekul sitostatika merusak DNA menjadi berkurang (Ruiz, 1989).

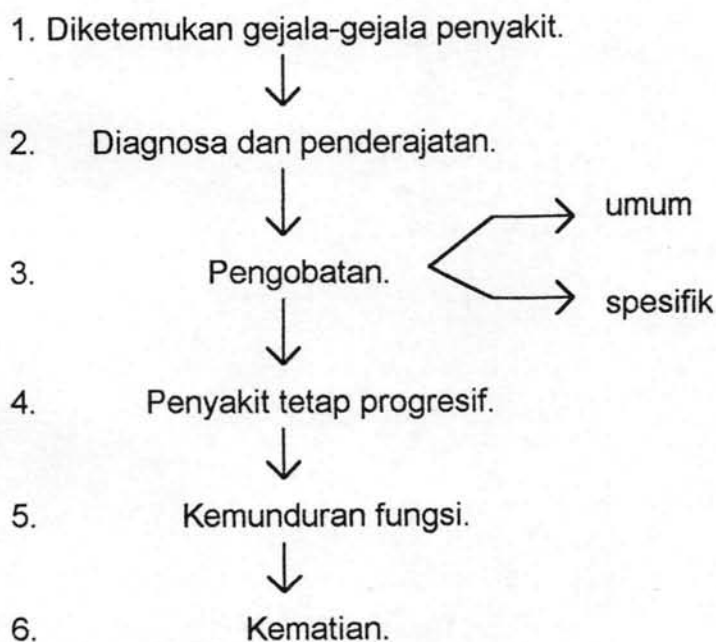
Dengan memberikan kombinasi ASA dan DPL yang bekerja menghambat aktivasi trombosit (Mills, 1982) diharapkan tidak terjadi pembentukan kompleks yang melapisi sel ganas tersebut, sehingga molekul obat sitostatika dapat lebih mudah mencapai dinding sel tumor ganas. Tidak adanya perlekatan kompleks trombosit dengan dinding pembuluh darah akan lebih memperlancar aliran darah di tempat tersebut, sehingga transpor oksigen menjadi lebih optimal (Obrien, 1989). Akibatnya daya kerja obat sitostatika dapat optimal dan secara klinik hal ini dapat dinilai dengan kriteria respons obat menurut WHO (Monfardini, 1987)

## IX. Pengukuran Kualitas Hidup

Menurut Donovan dkk (1989) tujuan pengobatan proses keganasan disamping pengendalian proses keganasannya, juga perlu dipertimbangkan adanya usaha untuk meningkatkan perasaan kenyamanan hidup (sense of well being).

Pemikiran Donovan tersebut sejalan pula dengan konsep global WHO tentang istilah "sehat" yang mengatakan antara lain "Health is not only the absence of infirmity and disease but also a state of physical, mental and social well being".

Melihat proses perjalanan penyakit keganasan paru yang berjalan progresif, maka oleh Minna (1985) digambarkan sebagai tahapan-tahapan sebagai berikut:





Maka kiranya terapi penunjang untuk mendapatkan perasaan "nyaman" bagi penderita keganasan paru merupakan faktor yang penting untuk menilai keberhasilan pengelolaan.

Untuk mengukur secara semikuantitatif perasaan "kenyamanan hidup" maka dikembangkan konsep kualitas hidup (quality of life).

"Quality of life" yang nanti akan disebut kualitas hidup merupakan konsep global yang meliputi gejala-gejala penyakit, kesanggupan fungsional dan persepsi individu tersebut mengenai penyakitnya (Mc Evoy, 1990)

Untuk menyusun instrumen yang ideal guna mengukur kualitas hidup maka perlu dipertimbangkan beberapa hal (Donnovan 1989) antara lain :

IX.A. Pemahaman tentang konsep kualitas hidup.

IX.A.1. Meliputi topik domain fisik, psikologi, spiritual, sosial.

IX.A.2. Meliputi topik dan respons alternatif yang mampu mencerminkan aspek positif kualitas hidup.

IX.B. Uji khas psikometri.

IX.B.1. Reliabilitas

IX.B.2. Validitas: konstruk, isi, konkuren dan nilai ramal.

IX.C. Tanggap terhadap perubahan kualitas hidup.

IX.C.1. Jumlah item per domain sedikitnya lima dan jumlah seluruh item harus cukup adekuat.

IX.C.2. Mencakup juga respons alternatif.

IX.C.3. Memberikan subskala/skor.

IX.D. Berasal dari data penderita.

IX.D.1. Penderita diharapkan dapat memberi data awal.

IX.D.2. Memakai "self report" sebagai teknik penyempurnaan data.

IX.E. Dapat diterima oleh penderita, pemberi jasa kesehatan dan pelaksana penelitian.

IX.E.1. Waktu mengisi data singkat.

IX.E.2. Mudah pemberian dan sistem skornya. Dipakai form pertanyaan tertutup dan skala kategori.

IX.E.3. Dapat difahami oleh sebagian besar populasi.

IX.E.4. Topik pertanyaan dianggap relevan oleh responder.

Dalam penelitian dimana dipakai portokol yang memberi harapan hidup yang sama dan kasus penelitian terdiri atas kasus-kasus yang mempunyai prognosa buruk, maka penilaian kualitas hidup adalah amat memegang peran dalam menentukan manfaat dari masing-masing portokol (Sherman, 1987; Fergusson, 1991).

Secara operasional pengukuran kualitas hidup dapat diartikan sebagai berikut mengukur secara kuantitatif dengan sistem skor bagaimana pengaruh intervensi medis, program perawatan kesehatan terhadap perasaan "sehat" dan "nyaman" penderita yang meliputi aspek fisik, mental dan sosial (Mainpour, 1989)

Dari batasan tersebut diatas jelaslah bahwa:

1. Untuk penelitian lapangan peran pengukuran mobilitas fisik dan kemampuan melakukan pekerjaan adalah faktor dominan (Fries 1982; Tugwell, 1987, Mainpour, 1989; Berreta 1992).

2. Kepuasan, spiritual dan persepsi penderita terhadap penyakitnya dipengaruhi oleh banyak faktor nonmedik antara lain: faktor lingkungan, latar belakang pendidikan, agama, adat serta kepercayaan setempat. (Mc Evoy, 1990; Karjalainan, 1990; Wigger, 1990; Clipp, 1991)

Di luar negeri pun banyak tes uji psikometrik demikian yang mempunyai derajat reliabilitas dan validitas yang berbeda dari tempat ke tempat serta sangat tergantung pada situasi serta kondisi lingkungannya (Levine, 1988; Brunner, 1989; Kaasa, 1990).

Pada keganasan paru, karena adanya gejala paraneoplasia dan kecepatan proses infiltrasi serta metastasis, maka gejala-gejala berupa kemunduran fungsi organ serta keluhan subjektif amat menonjol. Gangguan tadi dapat menimbulkan gangguan penampilan penderita seperti yang tercermin pada kegiatan melakukan pekerjaan sehari-hari, kegiatan aktivitas merawat diri sendiri dan lamanya penderita memerlukan waktu istirahat serta tidur.

Untuk mengukur kualitas hidup penderita yang berdasar pada status penampilan, tersedia metoda Karnofsky yang menurut Sukardi (1990) secara operasional sudah merupakan tes baku sebab :

1. Tes Karnofsky dirancang oleh ahli tes dan banyak dikutip dalam banyak buku ajar Onkologi (Monfardini, 1987; Vincent de Vitta, 1989)
2. Isinya, yaitu 10 butir item, sudah tertentu dan tidak dimodifikasi dan tiap skala item mempunyai skor 10.

3. Aturan untuk pelaksanaan dan penskoran sudah ditetapkan dan harus diikuti sesuai panduan yang sudah disepakati.
4. Norma-norma, yaitu metoda memperbandingkan penampilan penderita dengan penderita lain, sudah ditetapkan.
5. Evaluasi berupa kualifikasi data tes sudah ditetapkan dalam panduan tes (lihat lampiran I).

#### **X. Pengobatan Antiplatelet Dipandang dari Sudut Ekonomi Kesehatan**

Dipandang dari sudut ekonomi kesehatan, yaitu skala prioritas penggunaan sitostatika dan adjuvan, maka obat antiplatelet mempunyai skor yang relatif tinggi, yaitu skor 16 dari jumlah maksimal skor 20 (Sutoto, 1989).

Secara garis besar dasar-dasar penyusunan skor adalah sebagai berikut :

- X.A. Prognosis = 0, sebab obat antiplatelet tidak dapat memperbaiki ketahanan hidup kasus-kasus KPP (Goldman, 1982; Edward, 1987).
- X.B. Tujuan pengobatan paliatif dapat dicapai (skor 4) seperti dilihat pada penelitian pendahuluan yang melibatkan 7 kasus, yang mendapat antiplatelet optimal (ASA 100 mg dan DPL 50 mg). Ternyata semuanya hiperagregasi setelah satu bulan mendapat obat tersebut, menjadi normoagregasi (Harsono, 1989-a).

X.C. Motivasi dan ketaatan penderita juga dapat dicapai (skor 4). Hal itu dapat dibuktikan pada penelitian 21 kasus KPP yang mendapat antiplatelet tiap minggu dipantau secara kualitatif untuk melihat adanya ASA dalam urin (Harsono, 1989-a).

X.D. Toksisitas obat juga rendah (skor 4), sebab 21 kasus KPP yang mendapat berbagai dosis ASA dan DPL, hanya menunjukkan gejala hemates yang positif pada faecesnya (Harsono, 1989).

X.E. Beban dana juga relatif rendah (skor 4), yaitu harga :

Aspirin (ASA) ..... Rp. 16,00/hari.

Dipyridamol (DPL) ... Rp. 420,00/hari.

----- +

Jumlah ..... Rp. 436,00/hari.

1 bln : 30 x Rp. 436,- = Rp. 13.080,-

6 bln : 6 x Rp. 13.080,- = Rp. 78.480,-

Sebagai perbandingan 1 (satu) paket pengobatan sitostatika membutuhkan :

10 amp. 5 Fluoracil = 10 x Rp. 20.000,- = Rp.200.000,-

10 vial Mitomycin-C = 10 x Rp. 18.000,- = Rp.180.000,-

9 vial Adriamycin = 9 x Rp. 35.000,- = Rp.315.000,-

-----  
Total = Rp.695.000,-

Untuk periode 6 bulan, sedikitnya diperlukan 3 paket pengobatan dengan biaya 3 x Rp. 695.000,- = Rp. 2.085.000,--

Penambahan obat antiplatelet tidak memberatkan beban ekonomi penderita.

(Antiplatelet = Rp. 78.480,00 dan sitostatika Rp. 2.085.000,00)

Kesimpulan :

Ditinjau dari sudut ekonomi kesehatan, penambahan antiplatelet pada pengobatan sitostatika, standar mempunyai dampak yang positif dan biaya yang relatif rendah.



## BAB III

### PENJELASAN MASALAH

#### I. Penjelasan Operasional.

I.A. Kualitas hidup penderita diukur sesuai dengan kriteria skor status penampilan (performance status) menurut Karnofsky (lihat lampiran I). Skor status penampilan diukur pada awal penelitian dan akhir penelitian (D<sub>0</sub> dan D<sub>3</sub>), dinyatakan dalam skala 0 - 100, seperti tercantum dalam buku panduan pengelolaan keganasan WHO 1987.

I.B. Angka keberhasilan obat, adalah respons penderita terhadap obat sitostatika dan respons tadi diberi skor sebagai berikut :

1. Remisi total (RT)(lengkap) ..... 12
2. Remisi parsial (RP) ..... 8
3. Tidak respons (TR) (menetap) ..... 4
4. Progresif (P) . ..... 0

Kriteria tentang remisi total, parsial, tidak respons dan progresif adalah sesuai kriteria WHO tahun 1987. (lihat lampiran III)

I.C. Skor hiperkoagulabilitas. adalah sistem skor terhadap beberapa parameter hiperkoagulabilitas yang terdiri atas :



## 1. Tes Agregasi Trombosit.

Zat Pencetus	Skor		
	Hiper	Hipo	Normo
Kolagen	2	-2	0
ADP	2	-2	0
Epinefrin	2	-2	0
Agregasi spontan	4	-	-
Jumlah	10	-6	0

## 2. Produk Aktivasi Trombosit

Produk Aktivasi Trombosit	Skor
Platelet faktor 4 (PF <sub>4</sub> )	1
Fibrinopeptide A (FPA)	1
FDP dimer (FDP-D)	1
Beta tromboglobulin ( $\beta$ TG)	1
Thrombin antitrombin kompleks (TAT-Ko)	1

Disebut hiperkoagulabilitas bila skor sumasi tes agregasi trombosit dan produk aktivasi trombosit > 6.0 (lihat lampiran IV dan lampiran V).

I.D. Indeks platelet adalah penurunan jumlah trombosit yang mengelilingi 10 sel ganas paru pra dan pasca perlakuan. Sel ganas paru tersebut di dapat dari evaluasi sediaan hapus kelenjar getah bening supraklavikular yang mengalami metastasis KPP. Sediaan hapus tersebut dicat dengan May Grundwald Giemsa.

I.E. Kepatuhan penderita minum obat dapat diketahui secara berkala dengan memantau secara kuantitatif kadar obat dalam darah (metode TDX - ABBOT) atau secara kualitatif dalam urin

(metode kimiawi). Dalam penelitian ini dipakai kapsul yang berisikan DPL 50 mg dan ASA 100 mg. Yang dipantau yaitu kadar ASA dalam urine secara kualitatif dengan pereaksi  $\text{FeCl}_3$  (Tes Gehard). Pemantauan dilakukan pada waktu awal penelitian dan waktu penderita datang periksa ulang (D<sub>0</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>).

- I.F. Efek samping obat antiplatelet dicatat dari rekam medik penderita, yaitu perasaan tidak enak di ulu hati, muntah darah, berak darah, mudah berdarah, serangan asma, nyeri kepala dan selanjutnya diberi skala reaksi toksik obat sesuai WHO 1987 (lihat lampiran VI).

## **II. Manfaat Sitostatika :**

yaitu besaran yang didapatkan dari respons obat (yang diukur menurut kriteria WHO, 1987) dan status penampilan penderita menurut skala status penampilan Karnofsky (yang diukur menurut kriteria WHO, 1987).

### III. Hubungan Antar Variabel Penelitian.

**TABEL T III -1. DAFTAR JENIS VARIABEL PENELITIAN**

SEBAB	HUBUNGAN	AKIBAT
<b>VARIABEL BEBAS</b>		<b>VARIABEL TERGANTUNG</b>
* Obat anti platelet		* Derajat hiperkoagulabilitas
<b>VARIABEL MODERATOR</b>		* Angka keberhasilan rata-rata obat (respons obat)
* Luas tumor:		* Kualitas hidup
- Tumor terbatas (limited)	<b>HUBUNGAN INTERVENING</b>	* 2,3 DPG
- Tumor meluas (extensive)	* Perbaikan mikroeologi	* VD,VP
* Berat badan	* Perbaikan perfusi obat	* AT <sub>3</sub>
* Umur		
<b>VARIABEL KENDALI</b>		
* Stadium I dan II pada proses KPP		
<b>VARIABEL RAMBANG</b>		
* Jenis kelamin		



## BAB IV

### KERANGKA TEORI

I. **Data laboratorium, hematologi dan klinik** ditemukan bahwa pada keganasan paru ada dua jalur proses aktivasi trombosit yaitu :

I.A. Melalui aktivasi proses koagulasi, sehingga terdapatnya trombin.

I.B. Melalui aktivasi proses fibrinolisis, sehingga didapat FDP (fibrinogen degradation product) dan derivat-derivatnya (fragmen X, Y, D, E) serta bentuk polimerisasinya yaitu D-dimer.

FDP dan derivat-derivatnya merupakan aktivator trombosit yang kuat, sehingga trombosit menjadi reaktif dan selanjutnya terjadi reaksi modulasi kaskade koagulasi sehingga terdapat trombin dalam jumlah banyak.

Trombin yang terbentuk tadi :

1. Merangsang sel trombosit lainnya untuk mengeluarkan bahan-bahan aktif (PDGF, TGF, serotonin dan ADP) yang nantinya akan merupakan rangkaian ayap balik (feed back loop) bagi proses aktivasi berikutnya.
2. Merangsang sel ganas paru untuk melepaskan UPA (urokinase plasminogen -activator) dalam bentuk rantai

2. Merangsang sel ganas paru untuk melepaskan UPA (urokinase plasminogen activator) dalam bentuk rantai tunggal (SCu-PA) (single chain urokinase plasminogen activator) dan aktivator plasmin jenis ini resistan terhadap kerja antiplasmin. Akibatnya SCu-PA, dapat menghancurkan matriks selular lebih mudah (sebab tidak dihambat oleh antiplasmin), sehingga sel ganas tersebut dapat bermigrasi tanpa hambatan (memperbesar derajat invasi sel-sel ganas). Juga produk-produk aktivasi trombosit serta metabolit-metabolitnya lebih mudah berdifusi kesekitarnya.
3. Menyebabkan adhesi faktor-faktor pembekuan darah disekeliling dinding sel trombosit (fibrin, fibrinogen, F VIII dan VWF), sehingga terbentuk kompleks sel trombosit dan sel ganas yang menyebabkan sulitnya dipenetrasi oleh molekul-molekul obat sitostatika.
4. Pada sel endotel kapiler dapat menimbulkan :
  - 4.1. Meningkatkan permeabilitas vaskular, sehingga produk-produk metabolit sel ganas lebih mudah masuk kedalam sistem sirkulasi dan selanjutnya akan mengaktifasi lagi trombosit lainnya (rangkaian ayap balik)
  - 4.2. Mempermudah adhesi sel radang pada dinding endotel, sehingga dapat mempersempit lumen dan merusak sel endotel tersebut.

- 4.3. Melepaskan PDGF (platelet derived growth factor) yang merangsang sel fibroblas untuk berpoliferasi, TPA (tissue plasminogen activator) yang merangsang reaksi fibrinolitik.
- 4.4. Menimbulkan angiogenesis, yaitu terbentuknya dinding pembuluh darah yang mempunyai tatanan dan kualitas inferior serta bersifat permeabel. Akibatnya, sel ganas serta produk-produknya lebih mudah dapat masuk kedalam sistem sirkulasi.

Dengan demikian jelaslah bahwa pada akhir dari semua rangkaian kejadian diatas terdapat peningkatan daya invasi sel-sel ganas dan daya difusi produk/metabolit proses aktivasi kedalam organ-organ tubuh lainnya.

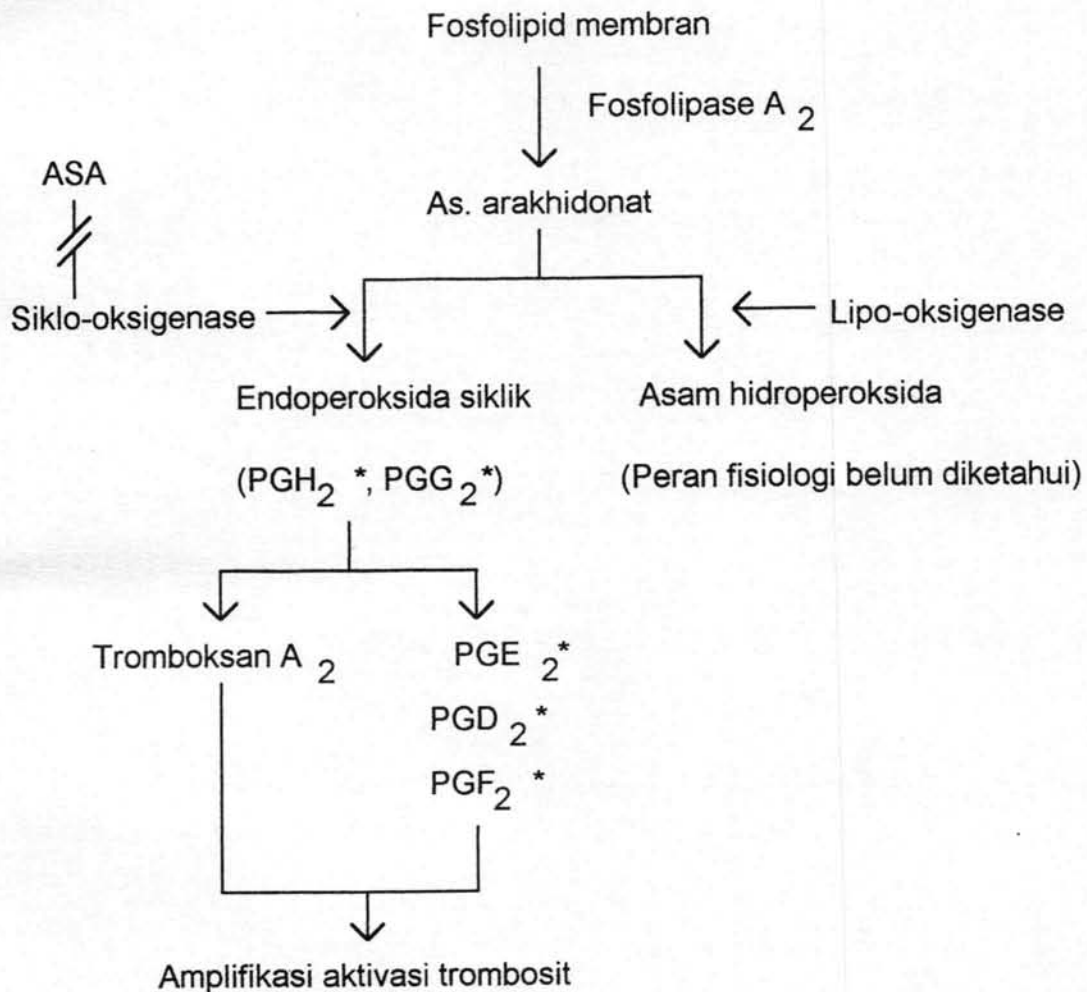
Kemampuan sel ganas untuk bermigrasi juga bertambah, sebab u-PA dan SCu-PA menyebabkan :

1. Hilangnya kemampuan sel-sel tumor untuk melekat pada suatu media.
2. Menurunnya daya adhesi antar sel tumor.
3. Sel berubah bentuk dan terdapat kecenderungan untuk berbentuk bola.
4. Peningkatan agglutinasi sel tumor oleh lektin.
5. Hilangnya benang-benang aktin intraselular.
6. Peningkatan proliferasi sel.

Dengan memanfaatkan obat antiplatelet yang mempunyai titik tangkap ganda diharapkan aktivasi trombosit dapat dikendalikan. Sebagai antiplatelet, dipilih kombinasi asam salisilat (ASA = acetyl salicylic acid) (cafenol) dan dipyridamol (DPL) (persantin).

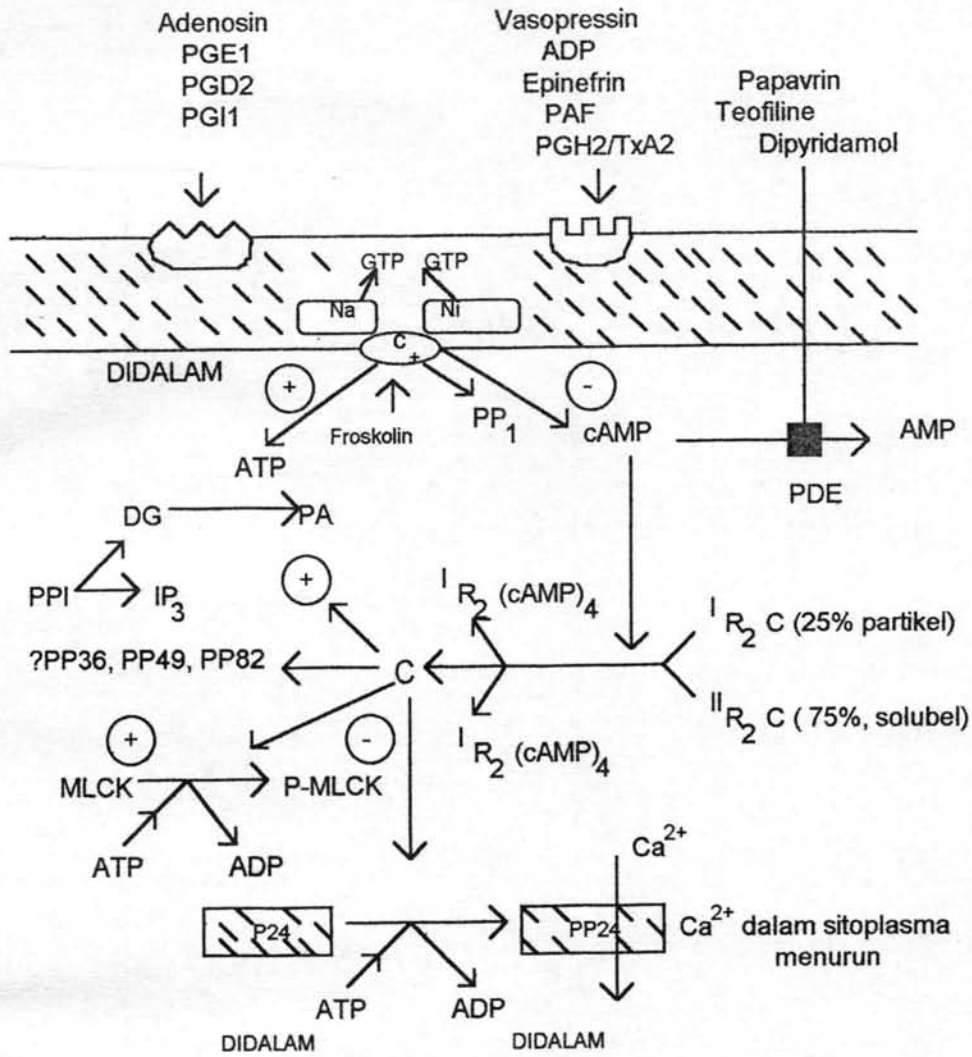
Asam salisilat (ASA) menghambat kerja enzim (siklo-oksigenase), secara "irreversibel" dan .rantum dosis (lihat gambar IV - 1)

Dipyridamol (DPL), merupakan inhibitor pada proses pemasukan adenosin dan pada kadar yang tinggi akan menghambat kerja fosfodiesterase. Juga dikatakan DPL memperkuat efek PGI<sub>2</sub> vaskular (lihat gambar IV - 2 dan gambar IV - 3).



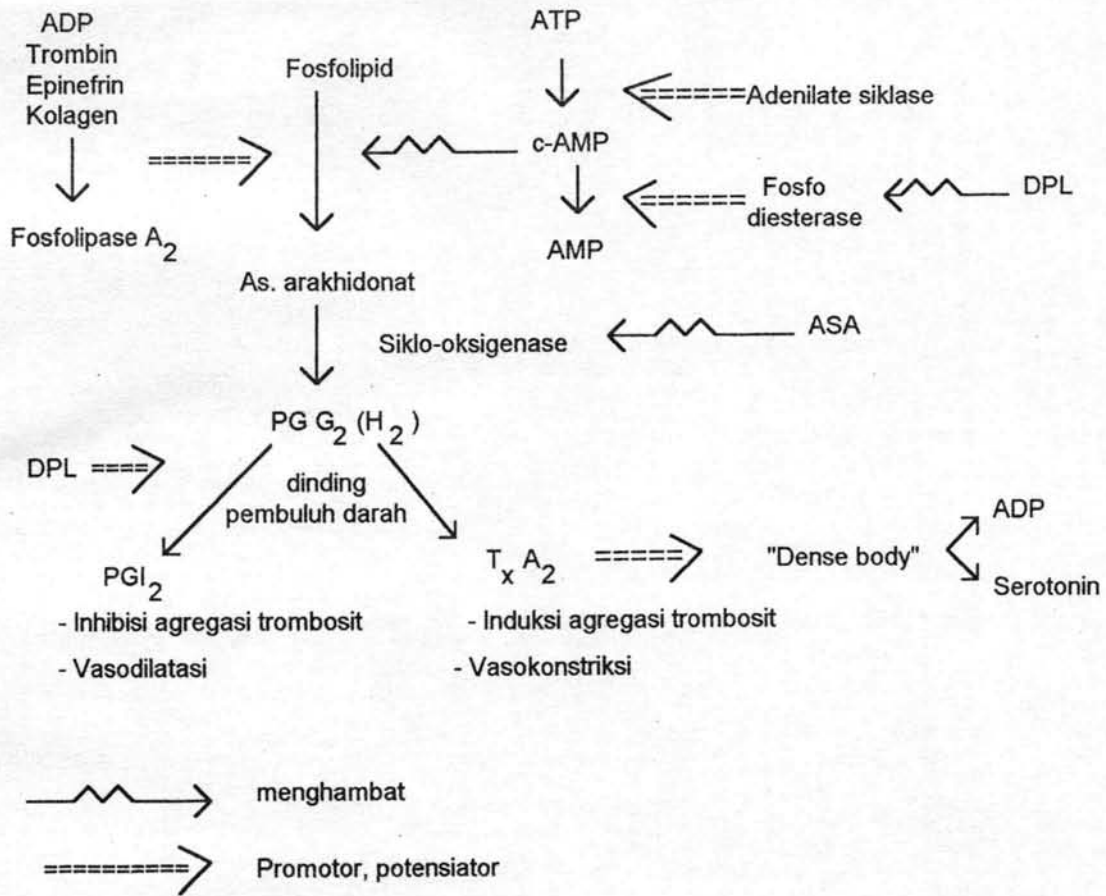
GAMBAR IV - 1. Titik tangkap ASA pada reaksi aktivasi trombosit.





GAMBAR IV - 2. Interaksi inhibitor dan stimulator pada reaksi aktivasi trombositis

Dikutip dari Holmsen : 1991



GAMBAR IV - 3. Titik tangkap ASA dan DPL pada reaksi aktivasi trombosit.

Kombinasi ASA dan DPL dapat menghambat reaktivitas trombosit seperti terlihat pada bagan B IV - 3 dengan cara :

1. Menaikkan kadar c-AMP sehingga perubahan fosfolipid menjadi asam arakhidonat dihambat.
2. Menghambat secara "irreversibel" perubahan enzim siklo oksigenase sehingga reaksi asam arakhidonat menjadi PGG<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>) dihambat.
3. Didinding pembuluh darah terjadi peningkatan PGI<sub>2</sub>, yaitu bahan yang dapat menghambat agregasi trombosit serta dapat menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah.

II. **Proses aktivasi trombosit** pada kasus-kasus di laboratorium dapat diamati secara:

II.A. Kimia fisik, yaitu terjadinya agregasi trombosit bila pada suspensi trombosit ditambahkan larutan epinefrin, kolagen atau ADP dalam konsentrasi yang optimal.

Kadar optimal tersebut adalah  $1,5 \times 10^{-7}$  mol/l untuk epinefrin, 5 ug/ml untuk kolagen dan  $5 \times 10^{-6}$  mol/l untuk ADP.

Bahan-bahan seperti epinefrin, kolagen dan ADP disebut juga platelet agonis. Pada penelitian lebih lanjut ternyata reaksi antara trombosit dan tiap jenis agonisnya mempunyai pola yang sama yaitu terjadi peristiwa sesuai urutan sebagai berikut :

1. Perubahan bentuk.
2. Agregasi.
3. Sekresi granula "dense" dan granula alfa.
4. Dibebaskan bahan-bahan arakhidonat.
5. Sekresi hidrolase asam.

Kualitas agregasi yaitu terjadinya agregasi primer atau agregasi sekunder tergantung dari intensitas reaksi antara reseptor dan agonis yang bersangkutan. Adanya sel trombosit yang dekat satu sama lain dan adanya aktivasi jalur rantom siklo oksigenase menimbulkan terjadinya agregasi sekunder.

Obat ASA dengan menghambat enzim siklo oksigenase dapat meniadakan terjadinya agregasi sekunder.

II.B. Biokimiawi yaitu dengan teknik mikro elisa dapat dibuktikan :

II.B.1. Produk sekresi granula alfa :

II.B.1.a)  $\beta$  tromboglobulin ( $\beta$ TG)

II.B.1.b) Platelet faktor 4 (PF4)

II.B.2. Produk interaksi kompleks

II.B.2.a) Trombin antitrombin kompleks (TAT-Ko)

II.B.3. Produk fibrinolisis

II.B.3.a) FDP - dimer (FDP-D)

II.B.3.b) Fibrinopeptide A (FPA)

Adanya produk biokimia yang bervariasi patogenesisnya tersebut sesuai dengan hemopatokimiawi selular keganasan paru, yaitu terjadi status dinamika antara proses aktivasi koagulasi dan fibrinolisis.

III. **Aktivasi trombosit in vivo** yang reaktif akan mudah mengalami agregasi. Adanya agregat-agregat trombosit serta produk-produknya (PDGF,  $TGF\beta$ , serotonin) serta adanya interaksi antara trombosit yang teraktivasi dengan sel endotel menyebabkan:

III.A. Kerusakan kontinuitas endotel.

III.B. Berkumpulnya sel-sel PMN (polymorphonuklear), sel monosit dan limfosit ditempat interaksi tersebut. Keadaan ini akan mempersempit lumen pembuluh darah dan menimbulkan kerusakan sel endotel.

III.C. Rangsangan proliferasi fibroblas yang dapat mempengaruhi tonus otot polos sekeliling pembuluh darah.

III.D. Terjadi proses dediferensiasi dan proliferasi reseptor sel-sel saraf, sehingga nilai ambang nyeri menurun.

III.E. Lebih mudahnya difusi bahan-bahan akibat aktivasi trombosit, antara lain TNF (tumor necrosis factor)

Semua hal tersebut diatas dapat mempengaruhi kelancaran aliran darah pada sirkulasi mikro.

**IV. Gangguan sirkulasi mikro** menimbulkan berbagai masalah, antara lain:

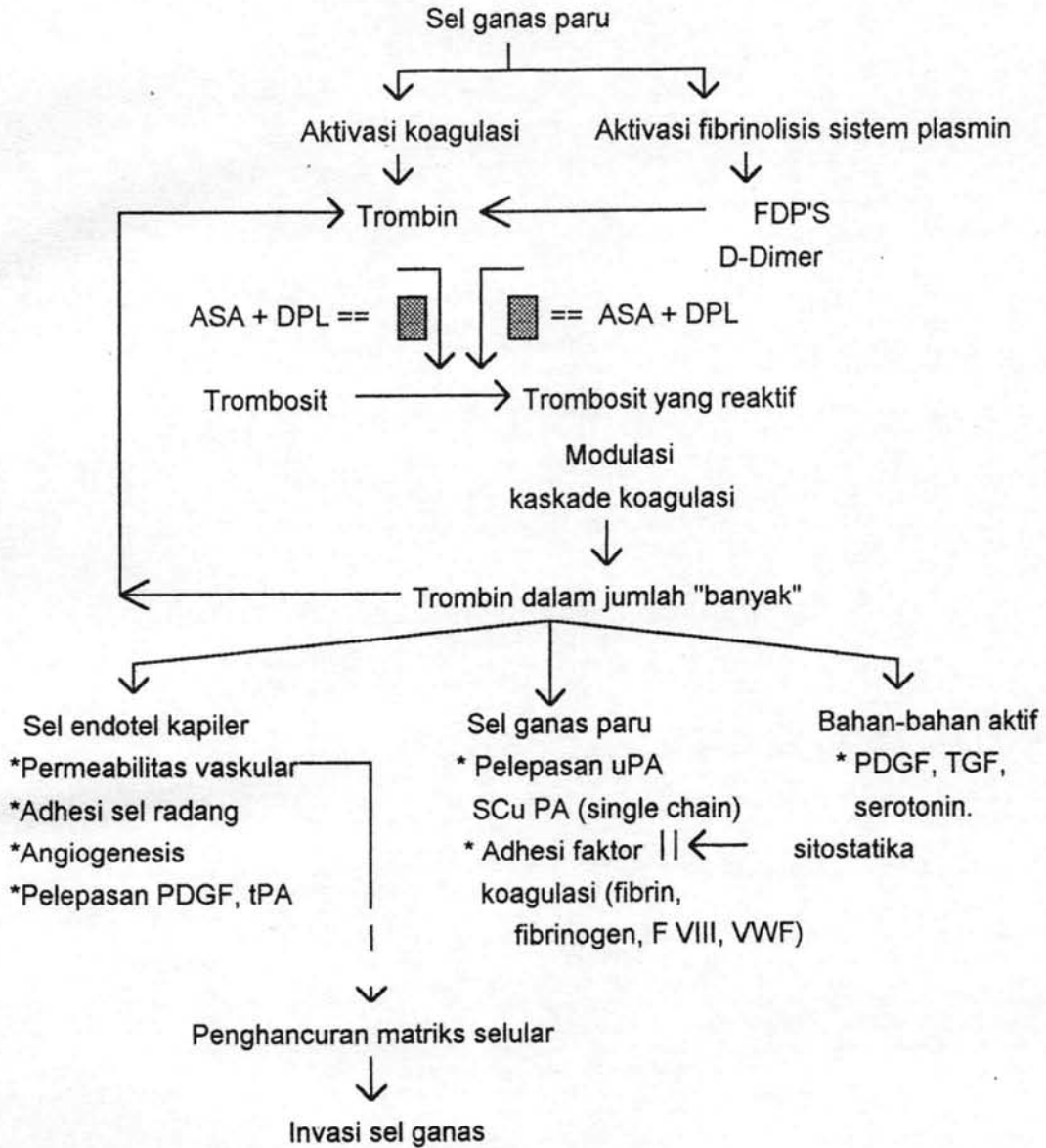
IV.A. Akibat aliran darah yang lambat dan faktor prokoagulan yang dilepaskan oleh sel-sel paru yang mengalami degenerasi keganasan, terjadilah perlekatan antara sel trombosit yang teraktivasi serta agregatnya pada sekeliling sel tumor tersebut. Juga pada dinding sel tumor tersebut terkonsentrasi fibrin serta faktor-faktor pembekuan darah (VIII, VWF, Va dll). Akibat dari hal-hal tersebut diatas maka terjadilah hambatan difusi dan penetrasi obat sitostatika pada sel tumor tersebut.

IV.B. Agregat-agregat trombosit serta produknya dapat mempersempit lumen pembuluh darah, baik secara mekanik langsung (sumbatan) atau secara kimia farmakologi tidak langsung, yaitu melalui mediator-mediator yang dibebaskan oleh sel tumor yang dapat mempengaruhi fibroblas subendotel dan kontraksi otot polos pada dinding pembuluh darah. Akibatnya terjadilah hipoksia sel-sel jaringan yang mengakibatkan persaingan antara 2,3 DPG dengan oksigen untuk berkaitan dengan reseptor-reseptor spesifiknya. Seperti dapat dilihat pada gambar II - 4 adanya hipoksia jaringan dapat menimbulkan kerusakan membran sel trombosit dan

juga akan menimbulkan kerusakan sel-sel jaringan tubuh dan bila kadar oksigen mencapai titik kritis 15% dari harga normal, seperti terlihat pada gambar II - 6, sel akan nekrosis dan dibebaskan TNF. Dalam situasi biologis tertentu TNF mempunyai arti defensif, yaitu mempunyai daya memperkecil ukuran sel tumor. Adanya kecenderungan perbaikan hipoksia selular jaringan antara lain dapat diamati dilaboratorium dengan mengukur kadar 2,3 DPG (Bernardini.;1987). Usaha memperbaiki sirkulasi, yaitu mencegah terjadinya agregat-agregat trombosit, interaksi trombosit dengan sel endotel, pelepasan produk dan/atau metabolit dari trombosit yang teraktivasi, dilakukan dengan cara menghambat aktivasi trombosit dengan pemberian obat kombinasi ASA dengan DPL untuk jelasnya dapat dilihat pada gambar II - 7 . Dengan berhasilnya dikendalikan aktivasi trombosit yang dalam penelitian ini (lihat gambar IV - 1) berupa proses mengendalikan derajat hiperkoagulabilitas, maka diharapkan dapat ditingkatkan nilai manfaat sitostatika pada keganasan paru primer seperti tercermin pada:

1. Peningkatan status penampilan penderita yang dapat diukur secara kuantitatif dengan sistem skala status penampilan dari Karnofsky (Monfardini; 1987).
2. Peningkatan respons obat sitostatika pada keganasan paru primer yang dapat diukur secara kuantitatif dengan

sistem skala respons obat menurut WHO (Monfardini; 1987).



GAMBAR IV - 4. Titik tangkap ASA - DPL dan FAM pada sistem koagulasi fibrinolisis yang mengalami aktivasi akibat sel ganas paru.

Secara operasional, kerangka teori dapat digambarkan sebagai suatu sistem, yaitu dimana masukannya berupa penderita KPP stadium lanjut. Untuk mendapatkan ketajaman analisis statistik, masukan tadi distratifikasi berdasarkan derajat invasi penyakitnya menjadi KPP proses terbatas dan luas. Kemudian dilakukan randomisasi dan didapat kelompok perlakuan serta pembandingnya.

Proses yang terjadi yaitu pada kelompok perlakuan diberikan antiplatelet (ASA + DPL) dan sitostatika (FAM), kelompok pembanding hanya mendapat sitostatika (FAM). Selama proses berlangsung diamati perubahan parameter reologi yaitu perbaikan derajat hiperkoagulabilitas, viskositas darah dan lain-lainnya (lihat gambar IV - 5).

Keluaran yang didapat berupa perbaikan status penampilan dan respons obat, yang mencerminkan manfaat sitostatika pada kelompok penelitian tersebut.

Perbaikan derajat hiperkoagulabilitas juga dapat diamati dengan menghitung jumlah trombosit yang mengelilingi sel ganas paru. Pada kelompok ASA + DPL + FAM di dapat penurunan jumlah trombosit yang mengelilingi sel ganas paru lebih banyak bila dibandingkan dengan kelompok FAM. Dengan metoda morfologi sederhana ini manfaat penambahan anti platelet dari sudut pandang pendekatan ilmiah dapat dibuktikan.







## **BAB V**

### **HIPOTESIS**

Dasar pemikiran hipotesis, yaitu dengan adanya peran obat antiplatelet yang dapat mengendalikan derajat hiperkoagulabilitas darah, diharapkan dapat meningkatkan manfaat kerja sitostatika. Berlandaskan latar belakang teori, perumusan masalah dan tujuan serta manfaat penelitian, maka dapat dirumuskan hipotesis alternatif terarah, yang terdiri atas hipotesis utama dan hipotesis kerja sebagai berikut:

#### **Hipotesis utama:**

**Penurunan derajat hiperkoagulabilitas darah penderita keganasan paru primer stadium lanjut meningkatkan manfaat kerja obat sitostatika.**

#### **Hipotesis kerja :**

1. Derajat hiperkoagulabilitas awal penderita KPP proses terbatas lebih rendah dari pada penderita KPP proses luas.
2. Derajat hiperkoagulabilitas akhir penderita KPP proses terbatas kelompok yang mendapat antiplatelet dan sitostatika lebih rendah dari pada penderita KPP proses terbatas kelompok yang mendapat sitostatika.

3. Derajat hiperkoagulabilitas akhir penderita KPP proses luas kelompok yang mendapat antiplatelet dan sitostatika lebih rendah dari pada penderita KPP proses luas kelompok yang mendapat sitostatika.
4. Pada pemberian pengobatan paduan (FAM) dan antiplatelet (ASA + DPL), derajat hiperkoagulabilitas akhir kelompok penderita KPP proses terbatas lebih rendah dari pada kelompok penderita KPP proses luas.
5. Penurunan derajat hiperkoagulabilitas darah pada penderita KPP stadium lanjut memperbaiki kualitas hidup dan respons obat sitostatika.



## BAB VI

### MATERI , METODE PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

#### I. Sampel Penderita

I.A. **Kriteria inklusionum:** kriteria penderita yang dimasukkan dalam penelitian adalah

I.A.1. Penderita dengan data sitologi dan/atau histopatologi yang menyokong KPBSK (keganasan paru bukan sel kecil).

I.A.2. Status penampilan berdasar skala Karnofsky lebih dari 40.

I.A.3. Penderita tidak mempunyai kelainan saluran cerna (gastritis, duodenitis), yang potensial dapat menimbulkan perdarahan hebat gastrointestinal. Adanya gastritis, duodenitis ditegakkan dengan anamnesis, diagnosa fisik dan kalau perlu studi saluran cerna bagian atas.

I.A.4. Sebelum dimulai pemberian terapi, penderita diusahakan agar :

I.A.4.a) Hb  $>$  10 g/dl

I.A.4.b) Jumlah lekosit  $>$   $4 \times 10^9/l$

I.A.4.c) Trombosit  $> 100 \times 10^9/l$

Bila kadar Hb  $< 10g/dl$ , dilakukan transfusi sel darah merah yang dipekatkan (packed red cell). Transfusi dengan trombosit pekat diberikan bila jumlah trombosit  $< 100 \times 10^9/l$ .

I.A.5. Status hiperkoagulabilitas  $> 6,00$

I.A.6. Surat persetujuan tertulis dari penderita atau dari keluarga penderita yang bertanggung jawab.

**I.B. Kriteria eksklusionum:** kriteria penderita yang tidak dimasukkan dalam penelitian, yaitu bila didapat satu atau lebih keadaan yang tersebut dibawah :

I.B.1. Penderita T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, karena stadium ini adalah calon yang baik untuk tindakan bedah elektif.

I.B.2. Penderita yang sebelumnya sudah mendapat terapi sitostatika, radioterapi dan antiplatelet.

I.B.3. Menderita keganasan ganda, misalnya limfoma maligna dan karsinoma epidermoid paru.

I.B.4. Keadaan penderita yang "imuno compromised", misalnya SLE, rheumatoid arthritis.

I.B.5. Penderita dengan payah jantung kongestif.

I.B.6. Penderita dengan gagal ginjal menahun, yaitu kadar kreatinin  $> 2,5 mg/dl$ .

I.B.7. Penderita dengan hipertensi berat (diastole  $> 110 mm Hg$ ).

- I.B.8. Penderita dengan kegagalan faal hati yaitu kadar bilirubin  $> 3,0$  mg/dl.
- I.B.9. Diabetes berat disertai ketoasidosis.
- I.B.10. Psikosis.
- I.B.11. Sepsis.

## II. Stratifikasi Penderita

Penderita dikelompokkan kedalam dua kategori berdasarkan proses keganasan yang terjadi yaitu :

- II.A. Keganasan Paru Primer Proses Terbatas (limited disease).
  - II.A.1. Status penampilan menurut skala status penampilan menurut Karnofsky  $> 60$ .
  - II.A.3. Masa tumor tidak memenuhi seluruh hemitoraks.
  - II.A.4. Pembesaran kelenjar hilus, supraklavikular monolateral, akibat proses metastasis.
  - II.A.5. Efusi hemitoraks monolateral dan tidak mencapai tinggi separuh rongga toraks.

Catatan: Kalau dilakukan pengelompokan berdasarkan derajat penyebaran menurut sistem TNM (Hermanek, Sobin, 1987) maka dalam kelompok kategori KPP proses terbatas termasuk antara lain :

1.  $T_1N_2M_0$
2.  $T_2N_2M_0$
3.  $T_3N_{1-2}M_0$



## II.B. Keganasan Paru Primer Proses Luas (extensive disease).

II.B.1. Status penampilan berdasarkan skala Karnofsky > 40.

II.B.2. Seluruh toraks terkena proses keganasan.

II.B.3. Perikard mungkin juga sudah terkena penjararan proses keganasan.

Catatan : Kalau dilakukan pengelompokan berdasarkan derajat penyebaran menurut sistem TNM (Hermanek dan Sobin, 1987) maka dalam kelompok kategori KPP proses luas termasuk antara lain :

1.  $T_{1-3}N_3M_0$
2.  $T_4N_{1-3}M_0$
3.  $T_{1-3}N_{1-3}M_1$

## III. Cara Mendapatkan Sampel

Pada penderita yang memenuhi kriteria inklusionum dan sesudah dikelompokkan kemudian dilakukan "random allocation by treatment" (randomisasi alokasi perlakuan). Untuk mendapat nomer urut perlakuan dilakukan dengan teknik permutasi, yaitu dengan menggunakan parameter sebagai berikut:

\* Kelompok perlakuan : 2

\* Rasio alokasi 1:1

\* Blocking :

\*\* Jumlah blok = 4

\*\* Besar blok = 12:8:6:4

- \* T = Kelompok perlakuan yaitu kelompok yang mendapat terapi anti platelet (ASA + DPL) dan sitostatika standar (FAM)
- \* K = Kelompok pembandingan yaitu kelompok yang hanya mendapat terapi sitostatika standar (FAM)

**TABEL T VI -1. NOMER URUT KASUS KPP PROSES PERLAKUAN DAN KPP PROSES PEMBANDING**

KPP Proses Terbatas			KPP Proses Luas		
No. Kasus	T	K	No. Kasus	T	K
1	-	K	1	-	K
2	T	-	2	T	-
3	-	K	3	-	K
4	-	K	4	-	K
5	-	K	5	-	K
6	T	-	6	T	-
7	T	-	7	-	K
8	T	-	8	-	K
9	-	K	9	T	-
10	-	K	10	T	-
11	T	-	11	T	-
12	T	-	12	T	-
13	-	K	13	T	-
14	-	K	14	T	-
15	T	-	15	-	K
16	T	-	16	T	-
17	T	-	17	-	K
18	T	-	18	-	K
19	-	K	19	-	K
20	-	K	20	T	-
21	T	-	21	T	-
22	-	K	22	T	-
23	T	-	23	-	K
24	T	-	24	T	-
25	-	K	25	-	K
26	-	K	26	-	K
27	-	K	27	T	-
28	T	-	28	-	K
29	T	-	29	T	-
30	-	K	30	-	K
31	-	K	31	-	K
32	T	-	32	T	-
33	-	K	33	-	K
34	-	K	34	-	K
35	-	K	35	-	K
36	T	-	36	T	-

Penjelasan:

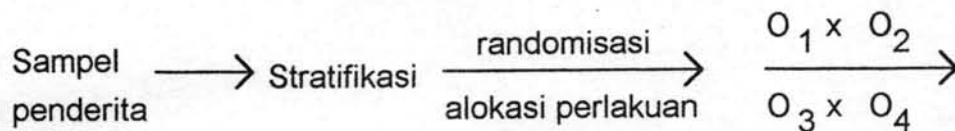
\* T = kelompok mendapat perlakuan, yaitu mendapat sitostatika FAM dan antiplatelet.

\* K = kelompok pembanding, yaitu hanya mendapat sitostatika FAM.

#### IV. Model, Rancang Bangun Penelitian

Acak, pengukuran berulang, pra tes dan pasca tes.

Pendekatan penelitian dilakukan secara eksperimental, komparatif dan laboratorik. Ditinjau dari sudut farmakologi jenis penelitian termasuk penelitian tersamar sepihak, sebab peneliti mengetahui jenis obat aktif dan plasebo yang diberikan pada penderita



$O_1$  dan  $O_2$  = KPP proses terbatas.

$O_3$  dan  $O_4$  = KPP proses luas.

$O_1$  dan  $O_3$  = Kelompok perlakuan (FAM + Antiplatelet)

$O_2$  dan  $O_4$  = Kelompok pembanding (FAM)

Catatan :

Anggota kasus perlakuan dan pembanding didapat dengan teknik permutasi.

## V. Jumlah Kasus Penderita Dihitung Dengan Rumus

- a. Rumus Casagrande, Pike dan Smith (Simon, 1982)

$$P = 0,05; \text{ Power} = 0,90$$

$$\text{Keberhasilan terendah} = 0,10$$

$$\text{Beda keberhasilan tertinggi dan terendah} = 0,40$$

Didapatkan  $n = 56$  penderita.

- b. Rumus Rumpke dengan  $\alpha = 0,05; \beta = 0,10$  (Askandar, 1985)

Didapat  $n$  sebanyak 53 penderita.

- c. Rumus Empirik (Fletcher, 1991)

$$N = \frac{1}{\Delta p\alpha p\beta}$$

$$N = \frac{1}{40 \times 0,05 \times 0,10} = 50$$

dimana:

$\Delta$  = Perbedaan persentasi respons obat FAM + antiplatelet terhadap respons obat FAM

$p\alpha$  = kesalahan  $\alpha$ , probabilitas penyimpangan tipe I (misalnya: hasil positif palsu)

$p\beta$  = kesalahan  $\beta$ , probabilitas penyimpangan tipe II (misalnya: hasil negatif palsu)

Dengan memperhatikan kemungkinan "drop out" 10%, maka jumlah kasus yang diteliti sebanyak 60 kasus, terbagi atas 30 kasus KPP proses terbatas dan 30 kasus KPP proses luas.

## VI. Jumlah Kasus Yang Memenuhi Syarat

Jumlah kasus yang didapatkan pada penelitian periode Januari 1988 sampai dengan Desember 1991 terdiri atas 89 kasus dengan rincian sebagai berikut: 10 kasus sudah diterapi sebelumnya (misalnya penderita sebelum masuk penelitian oleh dokter yang merawat sudah diberikan teofilin, steroid, cafenol), 5 kasus dengan data tidak lengkap, 4 kasus menolak rencana pengobatan.

Yang memenuhi syarat (eligible) adalah:  $89 \text{ kasus} - 19 \text{ kasus} = 70 \text{ kasus}$ .

Dari 70 kasus yang memenuhi syarat setelah proses stratifikasi didapatkan 34 kasus keganasan paru primer proses terbatas; 36 kasus keganasan paru primer proses luas.

Selanjutnya pada 34 kasus KPP proses terbatas dilakukan randomisasi dengan alokasi perlakuan dan didapatkan 16 kasus perlakuan dan 18 kasus pembanding. Dengan cara randomisasi yang sama maka pada 36 kasus KPP proses luas didapat 17 kasus perlakuan dan 19 kasus pembanding.

Dari 16 kasus KPP proses terbatas kelompok perlakuan didapat 3 kasus dengan metastasis kelenjar supraklavikular dan dari 17 kasus perlakuan KPP proses luas didapatkan 7 kasus. Dari 18 kasus KPP proses terbatas kelompok pembanding didapatkan 2 kasus dengan metastasis kelenjar supraklavikular dan dari 19 kasus KPP proses luas kelompok pembanding didapat 9 kasus.

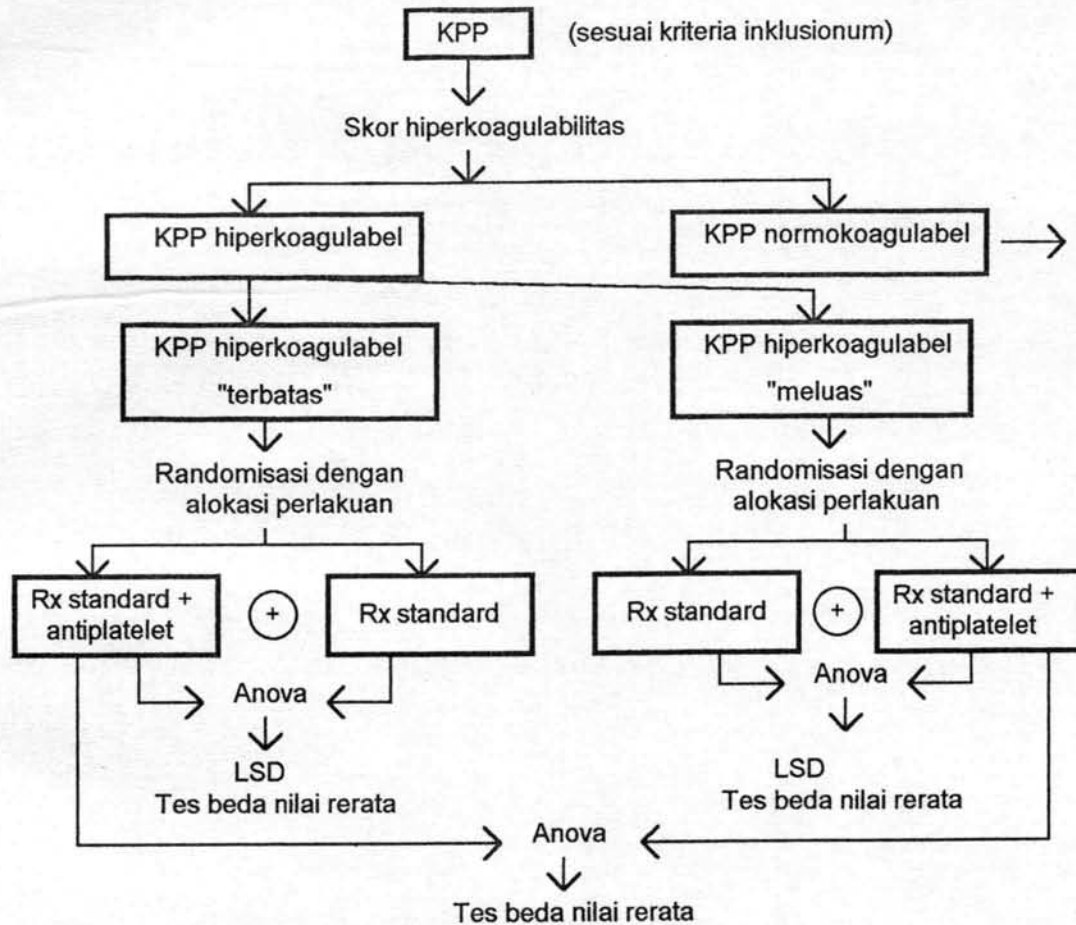
Berdasar atas skor hiperkoagulabilitas dilakukan "matching" sehingga didapat kelompok perlakuan 2 kasus KPPT dan 6 kasus KPPL. Pada kelompok pembanding didapatkan 2 kasus KPPT dan 6 kasus KPPL. Karena sedikitnya jumlah kasus kategori stratifikasi, maka untuk analisis statistik, kasus KPPT dan KPPL digabung. Dengan demikian didapat 8 kasus perlakuan KPP yang "matched" dengan 8 kasus pembandingnya. Adapun tujuan dari pengumpulan sampel dengan metastasis kelenjar supraklavikular ini adalah untuk melihat pola trombosit terhadap sel ganas paru. Penilaian dari pola tersebut didapat dengan membuat sediaan hapus dari aspirasi jarum halus kelenjar supraklavikular tersebut.

Pada perjalanan penyakit terdapat 5 kasus yang meninggal setelah studi data dasar, yaitu 4 kasus keganasan paru proses lanjut kelompok pembanding dan 1 kasus keganasan paru proses lanjut kelompok perlakuan.

Data yang dianalisa terdiri atas 34 kasus keganasan paru primer proses terbatas dan 31 kasus keganasan paru primer proses luas.

## **VII. Rancangan dan Alur Penelitian**

Untuk mendapatkan data informasi tentang pengaruh penambahan obat antiplatelet pada pengobatan sitostatika penderita keganasan paru primer stadium lanjut dan hasil keluaran tindakan tersebut maka dibuat rancangan penelitian sebagai berikut:



GAMBAR VI - 1. Rancangan penelitian.

## VIII. Prosedur Pengumpulan Data

### VIII.A. Tiap penderita diperiksa:

VIII.A.1. Data dasar: yaitu sebelum dilakukan tindakan pengobatan (FAM) dan antiplatelet (ASA + DPL). Kelompok pembanding mendapat sitostatika standar (FAM).

Data dasar terdiri atas :



VIII.A.1.a) Data vital: umur, jenis kelamin dan berat badan.

VIII.A.1.b) Darah lengkap:

VIII.A.1.b.1) LED ditentukan sesuai cara Westergren.

VIII.A.1.b.2) Hemoglobin ditentukan secara fotometri dengan metode Sian methemoglobin menurut Drabkin.

VIII.A.1.b.3) Jumlah sel darah putih dan sel trombosit dihitung dengan alat hitung elektronik sel darah, Contraves digicell 3100 dan Contraves trombocell 1000.

VIII.A.1.c) Biokimia darah :

VIII.A.1.c.1) Uji faal organ: hati, ginjal.

VIII.A.1.c.2) Kadar gula puasa, 2 jam setelah makan, kolesterol, trigliserid dan kadar asam urat.

Pemeriksaan biokimia darah dilakukan sesuai tata penanganan tiap penderita baru yang masuk rawat inap.

VIII.A.1.d) Data reologi :

VIII.A.1.d.1) Viskositas darah dan plasma dengan cara Oswald.

VIII.A.1.d.2) Test agregasi trombosit dengan faktor pencetus adrenalin (Katalog Sigma No.8555), ADP (Katalog Sigma No.8553) dan kolagen (Katalog Sigma No.8851). Ditentukan dengan alat agregometer "ELVI" dan grafik agregasi direkam dengan "OMNI" X-Y recorder.

VIII.A.1.d.3) Mikro elisa untuk mendeteksi produk aktivasi trombosit:

1. Beta tromboglobulin ( $\beta$ TG). Katalog Boehringer Mannheim No. 998095.
2. Platelet faktor 4 (PF<sub>4</sub>). Katalog Boehringer Mannheim No. 998109.
3. FDP-dimer (FDP-D). Katalog Boehringer Mannheim No. 998117.
4. Thrombin Antitrombin kompleks (TAT-Ko). Katalog Behring No. OURCG 11.

5. FPA (Fibrinopeptide A).  
Katalog Boehringer  
Mannheim No. 759406.

VIII.A.1.e) Antitrombin-3: ditentukan dengan cara "chromogenic substrate assay". Katalog Behring OUBP 15.

VIII.A.1.f) Kadar 2,3 DPG: ditentukan secara fotometri. Katalog Boehringer Mannheim No. 14833.

VIII.A.1.g) Sitologi sputum atau cairan tubuh (cairan pleura) sesuai prosedur patologi (laboratorium Patologi Opak-Surabaya) dan kalau ada :

VIII.A.1.g.1) Aspirasi jarum halus kelenjar supraklavikular dikerjakan oleh peneliti sendiri dengan menggunakan JMS aspiration pistol, jarum 22G atau 23G dan dibuat sediaan hapus yang dicat dengan May Grundwald Giemsa. Kemudian dengan pembesaran minyak imersi dilakukan penghitungan jumlah

trombosit yang mengelilingi 10 sel ganas paru. Untuk konfirmasi patologi, maka dibuat sediaan yang "air dried" dan sediaan dalam fiksasi alkohol 70%. Evaluasi konfirmasi sitopatologi dilakukan oleh dr. J.H.Lunardhi.

VIII.A.1.g.2) Aspirasi sumsum tulang diperiksa oleh peneliti sendiri dan bahan biopsi sumsum tulang diperiksakan pada laboratorium Patologi Sumbawa - Surabaya.

(Dr. Kusumowardojo M.Sc)

VIII.A.1.g.3) Aspirasi jarum halus tumor paru oleh ahli bedah toraks (Dr.Med.Puruhito dan kawan-kawan).

VIII.A.1.h) Skor status penampilan penderita sesuai skala Karnofsky.

VIII.A.1.i) Petanda tumor : MCA (Katalog Roche 0720917) CEA (Katalog Abbot 4746/R2) dan NSE (Katalog Roche No. 0720925) yang ditentukan dengan cara mikro elisa.

- VIII.A.2. Data lengkap diambil sebelum tiap seri pemberian sitostatika berikutnya.
- VIII.A.3. Kalau situasi klinik membutuhkan pemeriksaan khusus.
- VIII.A.4. Pada akhir penelitian, data akhir adalah sesuai data dasar dan ditambah nilai respons obat sitostatika dan skor penampilan Karnofsky sesuai kriteria WHO 1987.
- VIII.A.5. Evaluasi radiologi toraks dilakukan sesuai protap R.S. yang bersangkutan dan buku ajar radiologi (Eiken, 1972; Kho, 1988; Palmer, 1990). Evaluasi foto dada P.A. dilakukan pada awal dan akhir penelitian. Pengukuran besar tumor dilakukan oleh peneliti sendiri, dengan mengukur diameter yang terpanjang dikalikan dengan diameter tegak lurus yang terpanjang. Bila pada foto toraks terdapat lesi yang multipel maka ditentukan jumlah sumasi masing-masing luas lesi tersebut. Semua pengukuran dilakukan berdasar skala metrik dan dinyatakan dalam centimeter (lihat lampiran II). Bilamana ada indikasi klinik diantara periode-periode tersebut dilakukan pemotretan khusus.

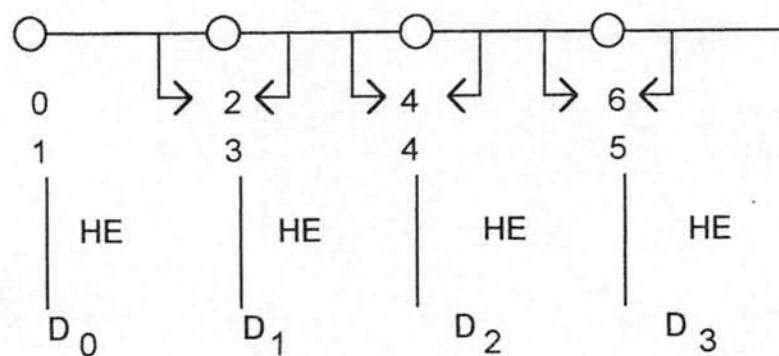
Misalnya:

1. Sesak napas bertambah, maka dibuat foto toraks P.A. dan lateral, untuk melihat ada/tidaknya efusi paru.
2. Nyeri panggul, maka dibuat foto panggul, os femur kanan dan kiri, untuk melihat ada/tidaknya anak sebar (metastasis) di daerah tersebut.

Pemeriksaan USG dan CT-Scan hanya dilakukan bila ada indikasi misalnya:

1. Peningkatan transaminase (SGOT,SGPT) memerlukan USG hepar.
2. Nyeri kepala disertai gangguan kesadaran memerlukan CT-Scan.

#### VIII.B. Pengambilan contoh bahan untuk pemeriksaan laboratorium.



GAMBAR VI - 2. Waktu pengambilan contoh laboratorium.

Contoh bahan diambil pada waktu penderita akan diberi seri sitostatika I (D<sub>0</sub>); bulan kedua yaitu sebelum sitostatika II (D<sub>1</sub>); bulan keempat yaitu sebelum sitostatika III (D<sub>2</sub>); bulan keenam yaitu akhir penelitian (D<sub>3</sub>).

1. Darah Na<sub>2</sub> EDTA sebanyak: 2 ml, untuk darah lengkap dan 2 ml untuk uji viskositas darah dan plasma.
2. Darah Na sitrat 3,8% dengan perbandingan 9:1 yaitu 1 cc Na sitrat 3,8% dan 9 cc darah untuk uji agregasi trombosit dan penentuan kadar antitrombin-3.
3. Darah dengan pereagen khusus untuk penentuan:
  - 3.1.  $\beta$  Tromboglobulin ( $\beta$ TG)
  - 3.2. Platelet faktor<sub>4</sub> (PF<sub>4</sub>)
  - 3.3. Thrombin antitrombin kompleks (TAT-Ko)
  - 3.4. FDP dimer (FDP-D)
  - 3.5. Fibrinopeptide A (FPA)
4. Darah heparin untuk penentuan kadar 2,3 DPG.

**Kriteria data :**

1. Eligible (E) : bila tersedia data D<sub>0</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> dan D<sub>3</sub>.
2. Relative Drop Out (RDO):
  - 2.1. Salah satu data; D<sub>1</sub> atau D<sub>2</sub> atau D<sub>3</sub> : "Missing"

- 2.2. Pemberian sitostatika tertunda akibat :
  - 2.2.1. Adanya penyakit sekunder yang merupakan indikasi pantang bagi pemberian sitostatika berikutnya dan menyebabkan penundaan.
  - 2.2.2. Kedatangan penderita yang tidak sesuai jadwal yaitu :
    - 2.2.2.1. lebih 3 hari pada D1.
    - 2.2.2.2. lebih 4 hari pada D2.
    - 2.2.2.3. lebih 5 hari pada D3.
3. Drop out (DO):
  - 3.1. Timbul reaksi sehingga pengobatan sitostatika merupakan indikasi pantang bagi pemberian sitostatika seterusnya.
  - 3.2. Timbul reaksi sehingga pengobatan ASA-DPL, merupakan indikasi pantang.
  - 3.3. Dua data atau lebih "Missing".

## IX. Perlakuan Penderita

IX.A. Tiap penderita atau keluarganya yang bertanggung jawab, diberi penjelasan tentang penyakit penderita, rencana pengobatan, waktu datang kontrol dan harapan mendatang bagi penderita. Tujuan tindakan ini (HE) adalah untuk mempertinggi kepatuhan penderita dan mencegah drop out.



IX.B. Terapi sitostatika yang dipakai sesuai protokol UICC tahun 1985 dan Anwar J. dari R.S. Persahabatan Jakarta 1989 yaitu :

IX.B.1 Tiap paket terdiri atas :

IX.B.1.a) 5Fluorouracil 1000 mg i.v.

IX.B.1.b) Adriamycin 40 mg i.v.

IX.B.1.c) Mitomycin-C 10 mg i.v.

IX.B.2. Tiap penderita mendapat 3 paket dan jarak antara tiap paket 6 - 8 minggu.

IX.C Obat antiplatelet dimasukkan dalam kapsul yang berisi ASA 100 mg dan DPL 50 mg diberikan 3 kali sehari sehabis makan selama seri pengobatan sitostatika seluruh sekuensial (6 bulan). Kepatuhan penderita minum kapsul dipantau dengan memeriksa ASA dalam urin secara kualitatif dengan pereaksi Fe Cl<sub>3</sub> setiap penderita datang kontrol. Bila dua kali kontrol pereaksi Fe Cl<sub>3</sub> tidak memberi reaksi terhadap adanya ASA maka penderita akan dikeluarkan dari penelitian, kecuali itu juga dilakukan "capsule count" yaitu menghitung sisa kapsul obat yang belum terminum, pada waktu penderita datang untuk periksa ulang.

## IX. D. Bagan prosedur pengumpulan data.

Tahap penelitian	D <sub>0</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
Jenis penelitian				
<b>DATA DASAR :</b>				
1. Umur	+	-	-	-
2. Jenis kelamin	+	-	-	-
3. Berat badan	+	-	-	-
<b>DATA PENELITIAN :</b>				
I. Pengamatan laboratorium.				
1. TAT	+	+	+	+
2. Produk aktivasi	+	+	+	+
3. 2,3 DPG	+	+	+	+
4. AT <sub>3</sub>	+	+	+	+
5. VD, VP	+	+	+	+
II. Skor penampilan	+	-	-	+
III. Respons obat	+	-	-	+
IV. Indeks Platelet	+	-	-	+
<b>DATA TAMBAHAN</b>				
I. Sitologi / histopatologi	+	-	-	-
II. Petanda tumor CEA, NSE, MCA	+	-	-	-
III. Jumlah dan kategori pengantar penderita	+	+	+	+
IV. Efek samping obat	+	+	+	+

X. **Prosedur Analisis Data**

X.A. Dilakukan uji normalitet pada seluruh data penderita.

X.B. Berdasarkan atas luas proses keganasan paru dapat dibedakan dua kelompok yaitu :

X.B.1. KPP dengan proses terbatas = 34 kasus.

X.B.2. KPP dengan proses luas = 36 kasus.

X.C. Pemilihan kelompok perlakuan dan kelompok pembanding dilakukan secara randomisasi alokasi perlakuan. Nomer urut kasus didapatkan dengan cara permutasi.

Awal penelitian :

	KPP Proses Terbatas		KPP Proses Luas	
	Kel. Perlakuan	Kel. Pembanding	Kel. Perlakuan	Kel. Pembanding
Jumlah penderita (n)	16	18	17	19

Setelah 1 paket terapi :

	KPP Proses Terbatas		KPP Proses Luas	
	Kel. Perlakuan	Kel. Pembanding	Kel. Perlakuan	Kel. Pembanding
Jumlah penderita (n)	16	18	16	15

Catatan :

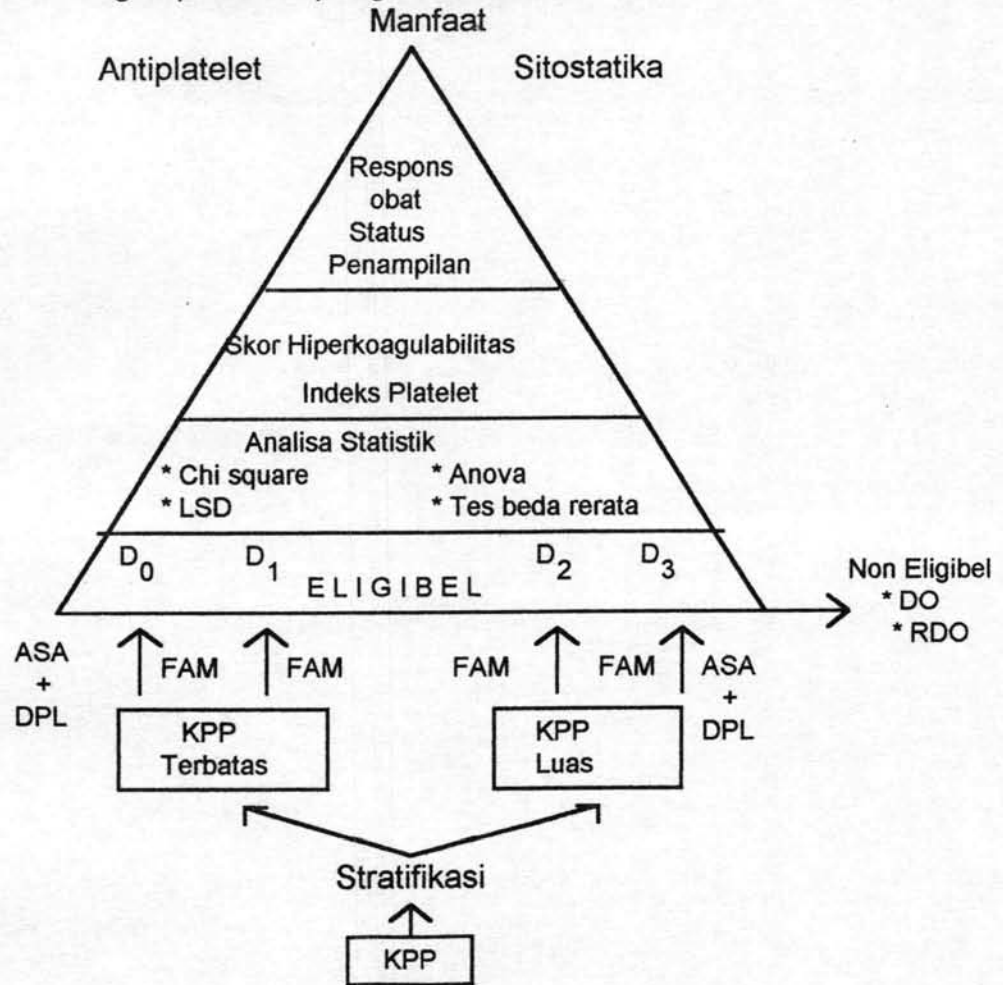
"Drop out" karena meninggal sebanyak 1 penderita KPP proses luas kelompok perlakuan dan 4 penderita KPP proses luas kelompok pembanding.

Setelah 3 paket terapi:

	KPP Proses Terbatas		KPP Proses Luas	
	Kel. Perlakuan	Kel. Pembanding	Kel. Perlakuan	Kel. Pembanding
Jumlah penderita (n)	16	18	16	15

- X.D. Analisa statistik dilakukan dengan uji
  - X.D.1. Chi-square untuk melihat ciri-ciri yang berbeda pada masing-masing kelompok
  - X.D.2. Analysis of varians - one way untuk menentukan apakah pemberian terapi bermanfaat guna memperbaiki status penampilan penderita.
  - X.D.3. Test LSD untuk melihat secara lebih tajam perbedaan antar kelompok penelitian.
  - X.D.4. Student "t" test untuk melihat adanya perbedaan variabel antar kelompok.
  - X.D.5. Tes beda rerata untuk melihat adanya perbedaan nilai rerata antar kelompok.
  - X.D.6. Analisis korelasi Pearson dipakai untuk meneliti arah hubungan dan mencari koefisien hubungan antar variabel.
  - X.D.7. Analisis regresi ganda dipakai untuk meneliti hubungan antar variabel dengan tujuan untuk membuat peramalan.
- X.E. Penyusunan instrumen untuk menilai keluaran penelitian.
  - X.E.1 Penelitian sendiri: skor hiperkoagulailitas (lihat lampiran)
  - X.E.2. Kepustakaan:
    - X.E.2.a. Skala status penampilan dari Karnofsky (WHO 1987).
    - X.E.2.b) Kriteria keberhasilan pengobatan (Respons obat) (WHO 1987)

X.F. Bagan prosedur pengolahan data



GAMBAR VI - 3. Prosedur pengolahan data.

XI. Penilaian Manfaat Penelitian

Untuk menilai manfaat penelitian ini dilakukan pembuktian dari sudut:

1. **Statistik** yaitu dengan metoda analisis statistik inferensial dibuktikan apakah dengan mempengaruhi proses terjadinya

hiperkoagulabilitas pada KPP dapat meningkatkan respons obat dan kualitas hidup.

2. **Ilmiah** yaitu dengan pengamatan mikroskopik ditentukan adanya penurunan jumlah sel trombosit yang mengelilingi sel ganas baru pada kasus-kasus KPP stadium lanjut kelompok FAM + ASA + DPL dibandingkan terhadap kelompok FAM.



## BAB VII

### HASIL PENELITIAN

#### I. DATA DASAR

#### FREKUENSI KEGANASAN PARU

Pada 70 kasus KPP yang didapat selama 1 Januari 1988 sampai dengan 31 Desember 1991 dikelompokkan dalam kategori umur dengan jarak interval 10 tahun seperti terlihat pada tabel DD - 1. Dari tabel tersebut nampak bahwa frekuensi terbanyak terdapat pada umur diatas 50 tahun. Untuk kelompok KPP proses terbatas didapat 74% dari populasi kelompok tersebut dan untuk KPP proses luas didapat 86%.

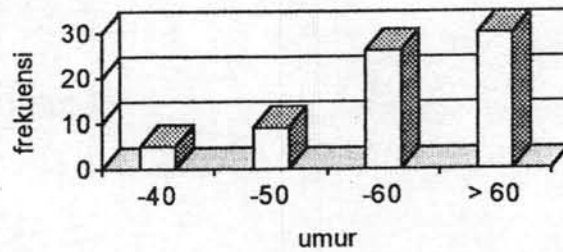
**TABEL DD - 1. FREKUENSI SEBARAN KEGANASAN PARU BERDASARKAN LUAS PROSES DAN UMUR PENDERITA**

Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas		Jumlah (N)
Umur	Frekuensi	Umur	Frekuensi	
31 - 40	4	31 - 40	1	5
41 - 50	5	41 - 50	4	9
51 - 60	10	51 - 60	16	26
> 60	15	> 60	15	30
Jumlah (N)	34	Jumlah (N)	36	70



## FREKUENSI KEGANASAN PARU PRIMER

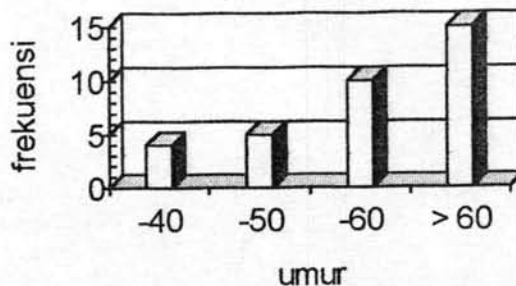
Frekuensi dan sebaran umur pada 70 kasus KPP yang ditemukan selama periode 1 Januari 1988 sampai dengan 31 Desember 1991, secara grafis dapat dilihat pada GAMBAR VII - 1.



GAMBAR VII - 1. Frekuensi dan sebaran umur pada KPP, dimana frekuensi terbanyak ditemukan pada umur diatas 50 tahun.

## FREKUENSI KEGANASAN PARU PRIMER PROSES TERBATAS

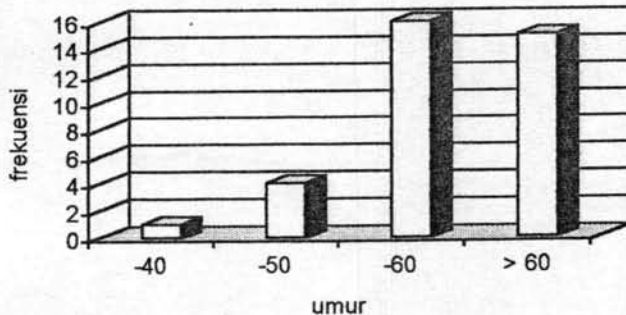
Frekuensi dan sebaran umur pada 34 kasus KPP proses terbatas yang ditemukan selama periode 1 Januari 1988 sampai dengan 31 Desember 1991, secara grafis dapat dilihat pada GAMBAR VII - 2.



GAMBAR VII - 2. Frekuensi dan sebaran umur pada KPP proses terbatas, dimana frekuensi terbanyak ditemukan pada umur diatas 50 tahun.

### FREKUENSI KEGANASAN PARU PRIMER PROSES LUAS

Frekuensi dan sebaran umur pada 36 kasus KPP proses luas yang ditemukan selama periode 1 Januari 1988 sampai dengan 31 Desember 1991. Presentasi secara grafis dapat dilihat pada GAMBAR VII - 3.



GAMBAR VII - 3. Frekuensi dan sebaran umur pada KPP proses luas, dimana frekuensi terbanyak ditemukan pada umur diatas 50 tahun.

### JUMLAH PENDERITA TIAP KELOMPOK PENELITIAN

Setelah upaya randomisasi dengan alokasi perlakuan, didapatkan jumlah anggota kelompok penelitian seperti terlihat pada tabel DD - 1A.

TABEL DD - 1A. SEBARAN JUMLAH PENDERITA BERDASARKAN KELOMPOK PERLAKUAN DAN PEMBANDING SERTA LUASNYA PROSES KEGANASAN PARU

Keganasan KPP proses	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding	Jumlah (N)
Terbatas	16	18	34
Luas	17	19	36
Jumlah (N)	33	37	70

## POLA SEBARAN UMUR TIAP KELOMPOK PENELITIAN

Pada tiap kelompok penelitian didapat rerata nilai umur penderita seperti terlihat pada tabel DD - 2. Dari tabel tersebut nampak bahwa sebaran umur pada keganasan proses paru terbatas dan proses paru luas tidak berbeda pada kelompok perlakuan dan pembanding.

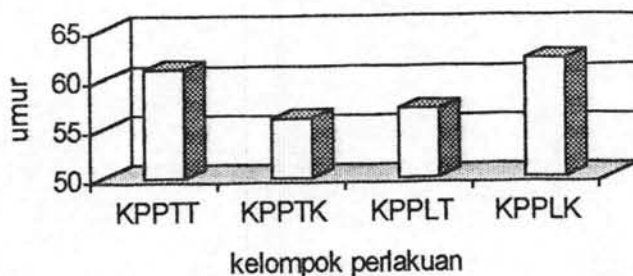
$$F = 1,193 \quad DF = 66 \quad P = 0,32$$

**TABEL DD - 2. SEBARAN UMUR (TAHUN) PADA KEGANASAN PARU KELOMPOK PERLAKUAN DAN PEMBANDING**

	Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding
Jumlah (N)	16	18	17	19
Rerata nilai ( $\bar{X}$ )	61,06	56,28	56,71	62,26
Standar deviasi (SD)	9,567	15,048	9,081	11,878

## UMUR PENDERITA KEGANASAN PARU PRIMER

Sebaran umur pada penderita KPP kelompok perlakuan (16 kasus KPP proses terbatas, 18 kasus KPP proses luas) dan KPP kelompok pembanding (17 kasus KPP proses terbatas, 19 kasus KPP proses luas) dapat dilihat pada GAMBAR VII - 4.



**GAMBAR VII - 4.** Sebaran umur pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) dan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK). Pada ke-4 kelompok penelitian tidak didapat perbedaan.

## JENIS KELAMIN PENDERITA KEGANASAN PARU

Jumlah kasus pria dan wanita pada KPP proses terbatas dan KPP proses luas dapat dilihat pada tabel DD - 3. Dari tabel tersebut nampak bahwa frekuensi terbanyak terdapat pada pria. Pada kelompok KPP proses terbatas didapat 74% dari populasi kelompok tersebut dan kelompok KPP proses luas didapat sebanyak 86%.

**TABEL DD - 3. FREKUENSI SEBARAN JENIS KELAMIN PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Pria	Wanita	Jumlah (N)
Keganasan Paru Proses Terbatas	25	31	56
Keganasan Paru Proses Luas	9	5	14
Jumlah (N)	34	36	70

## SEBARAN JENIS KELAMIN

Pada tiap kelompok penelitian didapat penderita pria dan wanita seperti terlihat pada tabel DD - 4. Dari tabel tersebut nampak bahwa sebaran jenis kelamin pada keganasan paru proses terbatas dan proses luas tidak berbeda pada kelompok perlakuan dan pembandingan.

$$X^2 = 3,06 \quad DF = 3 \quad P = 0,38$$

**TABEL DD - 4. SEBARAN JENIS KELAMIN PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Keganasan Paru				Jumlah (N)
	Proses Terbatas		Proses Luas		
	Perlakuan	Pembandingan	Perlakuan	Pembandingan	
Pria	12	13	16	15	56
Wanita	4	5	1	4	14
Jumlah (N)	16	18	17	19	70

**SEBARAN BERAT BADAN**

Pada tiap kelompok penelitian didapat rerata nilai berat badan penderita seperti terlihat pada tabel DD - 5. Dari tabel tersebut nampak bahwa sebaran berat badan pada keganasan paru proses terbatas dan proses luas tidak berbeda secara statistik pada kelompok perlakuan dan pembandingan.

$$F = 0,761 \quad DF = 66 \quad P = 0,52$$

**TABEL DD - 5. SEBARAN BERAT BADAN (KG) PENDERITA KEGANASAN PARU**

Jumlah (N)	Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan 16	Kelompok Pembandingan 18	Kelompok Perlakuan 17	Kelompok Pembandingan 19
Rerata Nilai ( $\bar{X}$ )	49,56	51,22	46,59	49,16
Standar deviasi (SD)	7,500	8,36	7,755	11,553

### PENGARUH UMUR TERHADAP LUAS PROSES KEGANASAN

Pada 34 kasus KPP proses terbatas dan 36 kasus KPP proses luas didapat rerata nilai umur seperti terlihat pada tabel DD - 6. Dari tabel tersebut nampak bahwa pola umur tidak berbeda secara bermakna antara keganasan paru proses terbatas dan proses luas.

$$t = -0,39 \quad DF = 68 \quad P = 0,70$$

**TABEL DD - 6. POLA UMUR (TAHUN) DAN LUASNYA PROSES KEGANASAN PARU**

Paru	Jumlah Kasus	Rerata Nilai	SD	SE
Proses Terbatas	34	58,5	12,81	2,20
Proses Luas	36	59,6	10,87	1,81

### PENGARUH BERAT BADAN TERHADAP LUAS PROSES KEGANASAN

Pada 34 kasus KPP proses terbatas dan 36 kasus KPP proses luas didapat rerata nilai berat badan seperti terlihat pada tabel DD - 7. Dari tabel tersebut nampak bahwa pola berat badan tidak berbeda secara bermakna antara keganasan paru terbatas dan proses keganasan paru luas.

$$t = 1,15 \quad DF = 68 \quad P = 0,26$$

**TABEL DD - 7. GAMBARAN POLA BERAT BADAN (KG) DAN LUASNYA PROSES KEGANASAN PARU**

Paru	Jumlah Kasus	Rerata Nilai	SD	SE
Proses Terbatas	34	50,4	8,16	1,40
Proses Luas	36	47,9	9,89	1,65

## PENGARUH HISTOPATOLOGI TERHADAP LUAS PROSES KEGANASAN

Pada keempat kelompok penelitian didapat frekuensi gambaran histopatologi seperti terlihat pada tabel DD - 8. Dari tabel tersebut nampak bahwa pola gambaran histopatologi secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok pembanding baik pada keganasan paru proses terbatas dan proses paru luas.

$$X^2 = 8,04 \quad DF = 6 \quad P = 0,24$$

**TABEL DD - 8. GAMBARAN POLA HISTOPATOLOGI KEGANASAN PARU**

Jenis Histopatologi	Keganasan Paru Proses				Jumlah (N)
	Terbatas		Luas		
	Perlakuan	Pembanding	Perlakuan	Pembanding	
Unclassified	--	1	4	1	6
Epidermoid	11	10	10	11	42
Adenokarsinoma	5	7	3	7	22
Jumlah (N)	16	18	17	19	70

## FREKUENSI JENIS HISTOPATOLOGI KELOMPOK PERLAKUAN DAN PEMBANDING.

Pada 64 kasus KPP stadium lanjut yang terdiri atas 29 kasus kelompok perlakuan dan 35 kasus kelompok pembanding didapat gambaran histopatologi seperti tabel DD - 9. Dari tabel tersebut nampak bahwa sebaran dan frekuensi histopatologi jenis epidermoid dan adeno-karsinoma pada kelompok perlakuan dan pembanding secara statistik tidak berbeda bermakna .

$$X^2 = 0,06 \quad DF = 1 \quad P = 0,80$$

**TABEL DD - 9. SEBARAN DAN FREKUENSI HISTOPATOLOGI BERDASAR KELOMPOK PERLAKUAN DAN PEMBANDING**

Keganasan paru	Jenis histopatologi		Jumlah (N)
	Epidermoid	Adenokarsinoma	
Kel. Perlakuan	20	9	29
Kel. Pembanding	22	13	35
Jumlah (N)	42	22	64

Catatan : kasus "unclassified" sebanyak 6 kasus tidak diikutkan analisis.

**PENGARUH JENIS HISTOPATOLOGI TERHADAP LUASNYA KEGANASAN**

Jenis histopatologi pada 64 kasus KPP stadium lanjut yang terdiri atas 32 kasus KPP proses terbatas dan 32 kasus KPP proses luas dapat dilihat pada tabel DD - 10. Dari tabel tersebut nampak bahwa sebaran dan frekuensi histopatologi secara statistik tidak berbeda bermakna pada KPP proses terbatas dan KPP proses luas.

$$x^2 = 0,000001 \quad DF = 1 \quad P = 1,00$$

**TABEL DD - 10. EVALUASI HISTOPATOLOGI BERDASARKAN LUASNYA PROSES KEGANASAN**

Keganasan Paru	Jenis Histopatologi		Jumlah (N)
	Epidermoid	Adenokarsinoma	
Proses Terbatas	21	11	32
Proses Luas	21	11	32
Jumlah (N)	42	22	64

Catatan : kasus "unclassified" sebanyak 6 kasus tidak diikutkan analisis.



## JENIS AGONIS TES AGREGASI TROMBOSIT

Jenis agonis yang terdiri atas kolagen, ADP dan epinefrin diteliti pada 34 kasus KPP proses terbatas dan 36 kasus KPP proses luas. Persentasi masing-masing agonis pada tiap strata KPP dapat dilihat pada tabel DD - 11. Dari tabel tersebut nampak bahwa kolagen dan ADP merupakan agonis yang banyak berperan dalam KPP proses terbatas dan proses luas. Pada KPP proses luas kasus-kasus dengan agregasi spontan terhadap epinefrin lebih banyak dijumpai bila dibandingkan dengan KPP proses terbatas.

**TABEL DD - 11. POLA JENIS AGONIS TES AGREGASI TROMBOSIT PADA KEGANASAN PARU PRIMER**

Jenis Agonis	Keganasan Paru Primer	
	Proses Terbatas %	Proses Luas %
Kolagen	68	75
ADP	41	53
Epinefrin: * Pola umum	3	2
* Agregasi spontan dengan Epinefrin	3	25
Jumlah (N)	34	36

## EVALUASI LABORATORIUM UNTUK DETEKSI PRODUK AKTIVASI TROMBOSIT.

Pada 34 kasus KPP proses terbatas dan 36 kasus KPP proses luas dilakukan pemeriksaan laboratorium untuk melihat secara analitik tahapan aktivasi trombosit yang meliputi tahap reaktif, agregasi trombosit, pembentukan bahan kompleks dan fibrinolisis. Persentasi tiap produk dapat dilihat pada tabel DD - 12. Dari tabel tersebut nampak bahwa baik pada KPP proses terbatas dan proses luas terjadi reaksi aktivasi trombosit.

**TABEL DD - 12. TES AGGREGASI TROMBOSIT DAN PRODUK AKTIVASI TROMBOSIT PADA KEGANASAN PARU PRIMER**

Keganasan Paru Primer		
Pemeriksaan Laboratorium	Proses Terbatas (%)	Proses Luas (%)
Tes Agregasi Trombosit	100	100
Produk Aktivasi:		
* Reaksi pelepasan :		
$\beta$ - TG	100	100
PF <sub>4</sub>	100	100
* Reaksi generasi trombin :		
TAT-Ko	100	100
* Reaksi fibrinolisis		
FDP-D	82	86
FPA	82	92
Jumlah (N)	34	36

## II. DATA POKOK PENELITIAN

### DATA PENELITIAN AWAL KPP STADIUM LANJUT

Pada 70 kasus KPP yang didapat selama penelitian (1 Januari 1988 sampai dengan 31 Desember 1991) ditentukan skor status penampilan dan evaluasi laboratorium yang meliputi penentuan skor hiperkoagulabilitas, kadar 2,3 DPG, AT<sub>3</sub>, viskositas darah dan viskositas plasma. Rerata nilai masing-masing variabel dapat dilihat pada tabel DP - 1. Dari tabel tersebut nampak bahwa pada KPP didapatkan penurunan kadar 2,3 DPG dan AT<sub>3</sub>. Viskositas darah meningkat, sedangkan viskositas plasma tidak berbeda dengan populasi normal.

**TABEL DP - 1. SEBARAN DATA VARIABEL PENELITIAN AWAL PADA KEGANASAN PARU BUKAN SEL KECIL (KPBSK)**

Data awal pada 70 kasus keganasan paru:

	Rerata Nilai	SD	Range	Median	Mode
Skor Hiperkoagulabilitas	8,0	1,30	6 - 11	7,0	7,0
Status Penampilan (Karnofsky)	66	7,7	40 - 70	70	70
Kadar 2,3 DPG (Mmol/l eritrosit) (N = 4,83 ± 0,15)	4,3	0,56	2,1 - 5,5	4,3	4,4
Kadar AT <sub>3</sub> (% Normal) N = 80 - 120	69	10,8	39 - 87	70	70
Viskositas Darah (Cp) (N = 3,5 - 5,1)	5,9	0,74	4,4 - 7,5	5,8	5,5
Viskositas Plasma (Cp) N = 1,4 - 1,8	1,7	0,19	1,2 - 2,1	1,7	1,8

### **DATA PENELITIAN AWAL KEGANASAN PARU PROSES TERBATAS DAN KEGANASAN PARU PROSES LUAS**

Pada 70 kasus KPP stadium lanjut yang terdiri atas 34 kasus KPP proses terbatas dan 36 kasus KPP proses luas ditentukan skor status penampilan dan evaluasi laboratorium yang meliputi penentuan skor hiperkoagulabilitas, kadar 2,3 DPG, AT<sub>3</sub>, viskositas darah dan viskositas plasma. Rerata nilai masing-masing variabel dapat dilihat pada tabel DP - 2. Dari tabel tersebut nampak adanya perbedaan antara KPP proses terbatas dan proses luas yaitu pada nilai skor hiperkoagulabilitas, status penampilan, kadar 2,3 DPG, AT<sub>3</sub> dan viskositas darah. Viskositas plasma tidak berbeda baik pada KPP proses terbatas maupun pada KPP proses luas.

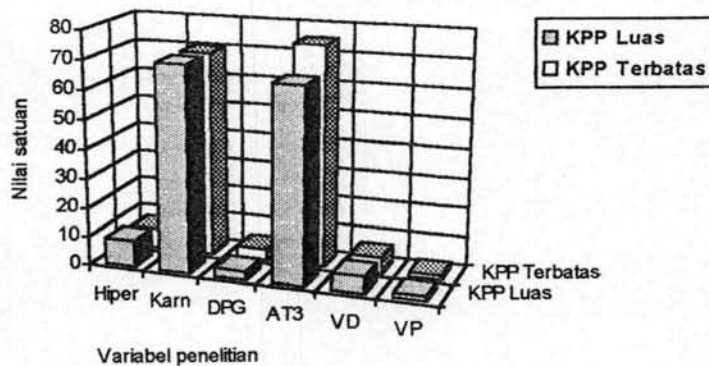
**TABEL DP - 2. SEBARAN DATA VARIABEL PENELITIAN AWAL  
KEGANASAN PARU PROSES TERBATAS DAN  
KEGANASAN PARU PROSES LUAS**

	Keganasan Paru Proses Terbatas Data Awal (N = 34)	Keganasan Paru Proses Luas Data Awal (N = 36)
<b>Skor Hiperkoagulabilitas</b>		
Rerata Nilai	7,5	8,4
SD	0,83	1,50
Range	7,0 - 9,0	6,0 - 11,0
Median	7,0	9,0
Mode	7,0	9,0
<b>Status Penampilan (Karnofsky)</b>		
Rerata Nilai	67	65
SD	5,6	9,1
Range	60 - 70	40 - 70
Median	70	70
Mode	70	70
<b>2,3 DPG (Mmol/l eritrosit): Nilai normal = 4,68 - 4,98</b>		
Rerata Nilai	4,5	4,0
SD	0,42	0,56
Range	3,9 - 5,5	2,1 - 5,3
Median	4,0	3,0
Mode	5,6	4,4
<b>AT<sub>3</sub> (%Normal) Nilai normal = 80 -120</b>		
Rerata Nilai	75,1	64,0
SD	5,80	11,76
Range	60,0 - 87,0	39,0 - 85,0
Median	75,0	66,0
Mode	70,0	70,0
<b>Viskositas Darah (Cp) Nilai normal = 3,5 - 5,1</b>		
Rerata Nilai	5,6	6,1
SD	0,61	0,79
Range	4,4 - 7,5	4,4 - 7,4
Median	5,5	6,0
Mode	5,5	5,8

	Keganasan Paru Proses Terbatas Data Awal (N = 34)	Keganasan Paru Proses Luas Data Awal (N = 36)
Viskositas Plasma (Cp) Nilai normal = 1,4 - 1,8		
Rerata Nilai	1,6	1,7
SD	0,16	0,20
Range	1,4 - 7,5	1,3 - 2,1
Median	1,6	1,7
Mode	1,8	1,6

### VARIABEL PENELITIAN AWAL

Perbedaan variabel penelitian awal pada 34 kasus KPP proses terbatas dan 36 kasus KPP proses luas dapat dilihat pada GAMBAR VII - 5.



GAMBAR VII - 5. Variabel awal penelitian pada KPP proses terbatas dan KPP proses luas. Terdapat perbedaan yang bermakna antar skor hiperkoagulabilitas, status penampilan, kadar 2,3 DPG, antitrombin - 3, dan viskositas darah. Viskositas plasma tidak berbeda.

### SKOR HIPERKOAGULABILITAS AWAL

Skor hiperkoagulabilitas awal pada 34 kasus KPP terbatas dibandingkan terhadap 36 kasus KPP luas. Rerata nilai dari masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel DP - 3. Pada tabel tersebut nampak

bahwa skor hiperkoagulabilitas awal pada KPP proses terbatas berbeda secara bermakna terhadap KPP proses luas.

$$DF = 69 \quad F = 9,822 \quad P = 0,00025.$$

**TABEL DP - 3. SKOR HIPERKOAGULABILITAS AWAL KELOMPOK PENDERITA KPP PROSES TERBATAS VS KPP PROSES LUAS**

KPP Proses	N	Rerata Nilai	F ratio	Probab
Terbatas	34	7,529	9,822	2,545E-0.3
Luas	36	8,444		

### SKOR HIPERKOAGULABILITAS AWAL KELOMPOK PENELITIAN

Rerata nilai skor hiperkoagulabilitas awal pada ke - 4 kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel DP - 4. Dari tabel tersebut nampak bahwa pada KPP proses terbatas dan proses luas didapat skor hiperkoagulabilitas kelompok perlakuan tidak berbeda dengan kelompok pembanding.

$$F = 3,519 \quad DF = 66 \quad P = 0,02$$

LSD untuk level 0,01

**TABEL DP - 4. SKOR HIPERKOAGULABILITAS AWAL PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding
Jumlah (N)	16	18	17	19
Rerata Nilai ( $\bar{X}$ )	7,56	7,50	8,65	8,26
Standar deviasi (SD)	0,892	0,786	1,544	1,668

## SKOR STATUS PENAMPILAN AWAL

Rerata nilai status penampilan awal pada keempat kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel DP - 5. Dari tabel tersebut nampak bahwa status penampilan awal kelompok pembanding dan perlakuan baik pada proses paru luas dan proses paru terbatas secara statistik tidak berbeda bermakna.

$$F = 0,593 \quad DF = 66 \quad P = 0,62$$

**TABEL DP - 5. STATUS PENAMPILAN AWAL (QLM) PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding
Jumlah (N)	16	18	17	19
Rerata nilai ( $\bar{X}$ )	66,88	67,78	64,71	65,26
Standar deviasi (SD)	6,021	5,483	10,073	8,412

## KADAR 2,3 DPG AWAL

Rerata nilai kadar 2,3 DPG awal pada keempat kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel DP - 6. Dari tabel tersebut nampak bahwa pada penderita KPP proses terbatas dan KPP proses luas, kadar 2,3 DPG awal kelompok perlakuan tidak berbeda dengan kelompok pembanding.

$$F = 7,61 \quad DF = 66 \quad P = 0,0001$$

LSD untuk level 0,01

**TABEL DP - 6. KADAR 2,3 DPG AWAL PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding
Jumlah (N)	16	18	17	19
Rerata nilai ( $\bar{X}$ )	4,47	4,61	4,19	3,90
Standar Deviasi(SD)	0,451	0,391	0,390	0,655

**KADAR ANTITROMBIN-3 AWAL**

Rerata nilai kadar antitrombin 3 awal pada keempat kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel DP - 7. Dari tabel tersebut nampak bahwa pada penderita KPP proses terbatas dan KPP proses luas, kadar AT<sub>3</sub> awal kelompok perlakuan tidak berbeda dengan kelompok pembanding.

$$F = 8,359 \quad DF = 66 \quad P = 0,0001$$

LSD untuk level 0,01

**TABEL DP - 7. KADAR ANTITROMBIN-3 (AT<sub>3</sub>) PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding
Jumlah (N)	16	18	17	19
Rerata nilai ( $\bar{X}$ )	73,81	76,33	64,76	63,37
Standar Deviasi (SD)	5,913	5,594	9,344	13,793



## VISKOSITAS DARAH AWAL

Rerata nilai viskositas darah awal pada keempat kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel DP - 8. Dari tabel tersebut nampak tidak ada perbedaan bermakna, viskositas darah awal pada keempat kelompok penelitian.

$$F = 2,573$$

$$DF = 66$$

$$P = 0,06$$

**TABEL DP - 8. VISKOSITAS DARAH AWAL PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding
Jumlah (N)	16	18	17	19
Rerata nilai ( $\bar{X}$ )	5,69	5,56	6,11	6,06
Standar Deviasi (SD)	0,415	0,742	0,733	0,869

## VISKOSITAS PLASMA AWAL

Rerata nilai viskositas plasma awal pada keempat kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel DP - 9. Dari tabel tersebut nampak bahwa tidak ada perbedaan bermakna, viskositas plasma awal pada keempat kelompok penelitian.

$$F = 1,774$$

$$DF = 66$$

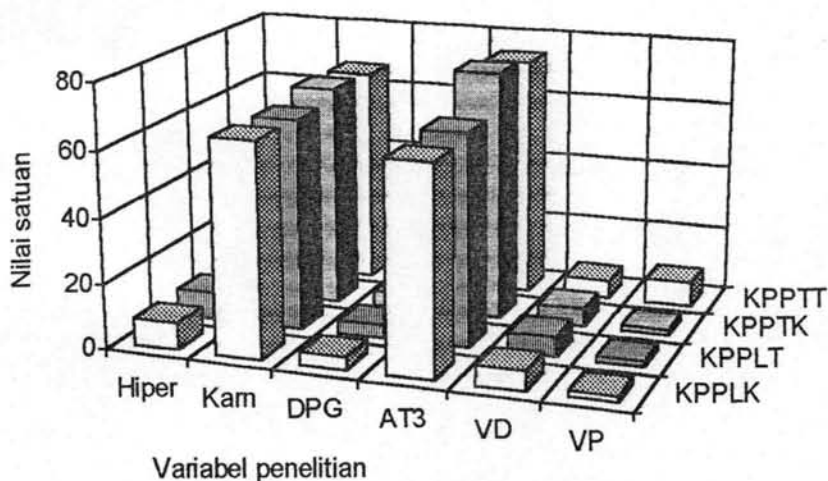
$$P = 0,161$$

**TABEL DP - 9. VISKOSITAS PLASMA AWAL PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding
Jumlah (N)	16	18	17	19
Rerata nilai ( $\bar{X}$ )	1,62	1,63	1,68	1,75
Standar Deviasi (SD)	0,138	0,182	0,222	0,187

### VARIABEL PENELITIAN AWAL KELOMPOK PENELITIAN

Variabel penelitian awal yang meliputi skor hiperkoagulabilitas, status penampilan, kadar 2,3 DPG, antitrombin 3, viskositas darah dan viskositas plasma pada kelompok perlakuan (16 kasus KPPTT, 17 kasus KPPLT) dan KPP kelompok pembanding (18 kasus KPPTK, 19 kasus KPPLK) dapat dilihat pada GAMBAR VII - 6.



**GAMBAR VII - 6.** Variabel penelitian awal pada KPP proses terbatas, kelompok perlakuan tidak berbeda dengan kelompok pembanding. Pada KPP proses luas juga didapat tidak ada perbedaan antar variabel penelitian pada kelompok perlakuan dan pembanding.

## ANALISIS RUNTUN WAKTU BEBERAPA VARIABEL LABORATORIUM

Pada 34 kasus KPP proses terbatas dan 36 kasus KPP proses luas dilakukan analisis runtun waktu pada hasil evaluasi laboratorium yang meliputi skor hiperkoagulabilitas, kadar 2,3 DPG, AT<sub>3</sub>, viskositas darah dan viskositas plasma. Tahapan analisis meliputi tahap D<sub>0</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>. Data yang diperoleh dapat dilihat pada tabel DP - 10 dan tabel DP -11. Dari tabel DT - 10 nampak bahwa pada kelompok KPP proses terbatas didapat penderita kelompok perlakuan dengan gambaran skor hiperkoagulabilitas; 2,3 DPG; AT<sub>3</sub> dan viskositas darah mulai kelihatan berbeda dibandingkan dengan kelompok pembanding setelah tahap D<sub>2</sub>, yaitu tahap sebelum pemberian paket sitostatika ke III, kira-kira bulan keempat penelitian. Viskositas plasma tidak berbeda selama penelitian. Dari tabel DT - 11 nampak bahwa pada kelompok KPP proses luas didapat pada penderita kelompok perlakuan dengan gambaran kadar 2,3 DPG mulai kelihatan berbeda dibandingkan dengan kelompok pembanding setelah tahap D<sub>2</sub>, yaitu tahap sebelum pemberian paket sitostatika ke III, kira-kira bulan keempat penelitian. Skor hiperkoagulabilitas, AT<sub>3</sub>, viskositas darah, viskositas plasma tidak berbeda selama penelitian.

**TABEL DP - 10. GAMBARAN RUNTUN WAKTU BEBERAPA VARIABEL PENELITIAN PADA PROSES KEGANASAN PARU TERBATAS**

### Skor Hiperkoagulabilitas

Tahap penelitian	D <sub>0</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
Kelompok. Perlakuan	7,56	7,06	6,31	6,31
Kelompok Pembanding	7,50	7,56	7,28	7,28
P	0,83	0,05	0,0001	0,00001
F	0,047	4,283	19,356	31,706
	Tb	Tb	B	B

**Kadar 2,3 DPG (Mmol/L eritrosit)**

Tahap penelitian	D <sub>0</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
Kelompok. Perlakuan	4,5	5,0	6,3	7,1
Kelompok Pembanding	4,6	4,7	5,6	5,1
P	0,35	0,14	0,0001	0,00001
F	0,89	2,26	51,61	205,99
	Tb	Tb	B	B

**Kadar AT<sub>3</sub> (% Normal)**

Tahap penelitian	D <sub>0</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
Kelompok. Perlakuan	73,8	84,9	111,6	128,7
Kelompok Pembanding	76,3	82,9	96,7	103,1
P	0,21	0,45	0,0002	0,00001
F	1,63	0,57	17,21	48,12
	Tb	Tb	B	B

**Viskositas Darah (Cp)**

Tahap penelitian	D <sub>0</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
Kelompok. Perlakuan	5,7	5,2	4,4	4,2
Kelompok Pembanding	5,6	5,4	5,5	5,4
P	0,53	0,22	0,00001	0,00001
F	0,40	1,55	34,17	44,00
	Tb	Tb	B	B

**Viskositas Plasma (Cp)**

Tahap penelitian	D <sub>0</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
Kelompok. Perlakuan	1,6	1,6	1,7	1,7
Kelompok Pembanding	1,6	1,6	1,6	1,6
P	0,80	0,65	0,73	0,62
F	0,07	0,21	0,12	0,25
	Tb	Tb	Tb	Tb

Catatan : Tb = tidak bermakna ( $P > 0,01$ ).

B = bermakna ( $P < 0,01$ )

**TABEL DP - 11. GAMBARAN RUNTUN WAKTU BEBERAPA VARIABEL PENELITIAN PADA PROSES KEGANASAN PARU LUAS**

**Skor Hiperkoagulabilitas**

Tahap penelitian	D <sub>0</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
Kelompok Perlakuan	8,63	8,50	7,63	6,81
Kelompok Pembanding	8,27	8,33	8,27	8,27
P	0,54	0,76	0,028	0,02
F	0,386	0,093	1,238	5,982
	Tb	Tb	Tb	Tb

**Kadar 2,3 DPG (Mmol/L eritrosit)**

Tahap penelitian	D <sub>0</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
Kelompok Perlakuan	4,2	4,3	5,0	5,4
Kelompok Pembanding	3,9	3,5	3,5	3,7
P	0,12	0,51	0,001	0,0003
F	2,50	0,45	13,87	17,24
	Tb	Tb	B	B

**Kadar AT<sub>3</sub> (% Normal)**

Tahap penelitian	D <sub>0</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
Kelompok Perlakuan	64,8	67,4	79,1	90,5
Kelompok Pembanding	63,4	58,7	64,2	66
P	0,73	0,41	0,69	0,15
F	0,12	0,69	0,16	2,14
	Tb	Tb	Tb	Tb

**Viskositas Darah (Cp)**

Tahap penelitian	D <sub>0</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
Kelompok Perlakuan	6,1	5,4	5,0	4,9
Kelompok Pembanding	6,1	4,5	4,4	4,4
P	0,84	0,99	0,27	0,15
F	0,04	0,0002	1,28	2,19
	Tb	Tb	Tb	Tb

### Viskositas Plasma (Cp)

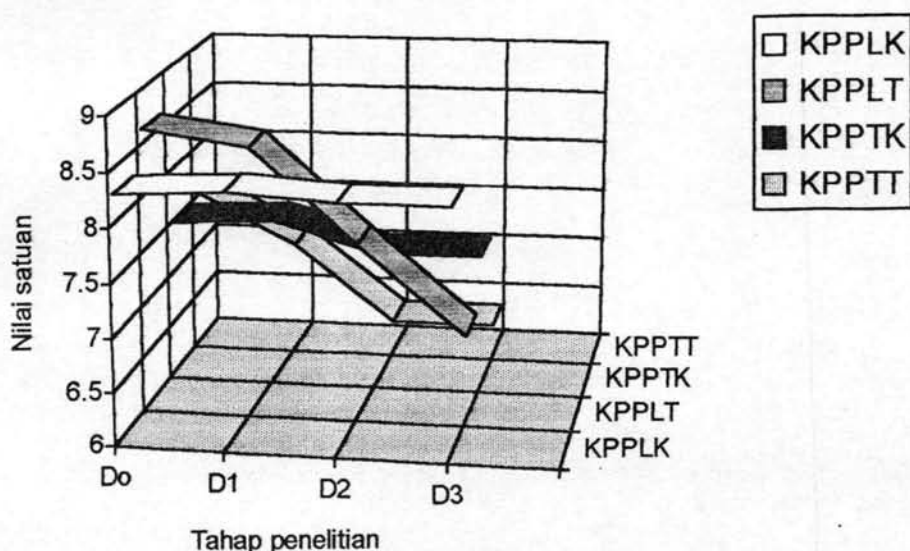
Tahap penelitian	D <sub>0</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
Kelompok Perlakuan	1,7	1,6	1,6	1,6
Kelompok Pembanding	1,7	1,3	1,3	1,3
P	0,35	0,67	0,31	0,23
F	0,91	0,18	1,05	1,50
	Tb	Tb	Tb	Tb

Catatan: - Tb = tidak bermakna ( $P > 0,01$ )

B = bermakna ( $P < 0,01$ )

### PENGAMATAN SKOR HIPERKOAGULABILITAS

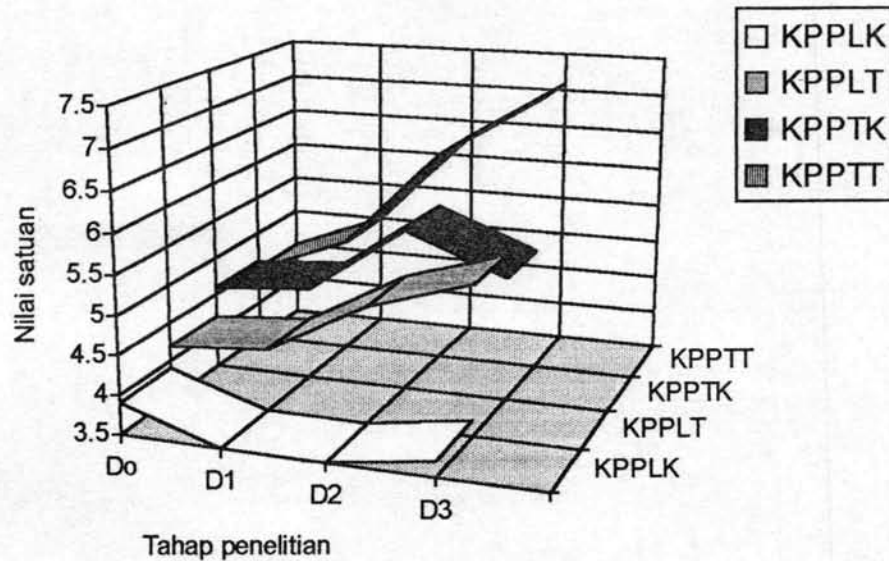
Perubahan skor hiperkoagulabilitas pada 4 tahap pengamatan (D<sub>0</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> dan D<sub>3</sub>) selama berlangsungnya penelitian dapat dilihat pada GAMBAR VII - 7.



GAMBAR VII - 7. Skor hiperkoagulabilitas pada KPP proses terbatas nampak adanya penurunan pada kelompok perlakuan (KPPTT) dengan taraf kemaknaan statistik  $< 0,01$ . Pada KPP proses luas nampak adanya penurunan pada kelompok perlakuan (KPPLT) dengan taraf kemaknaan statistik  $< 0,05$ .

## PENGAMATAN KADAR 2,3 DPG

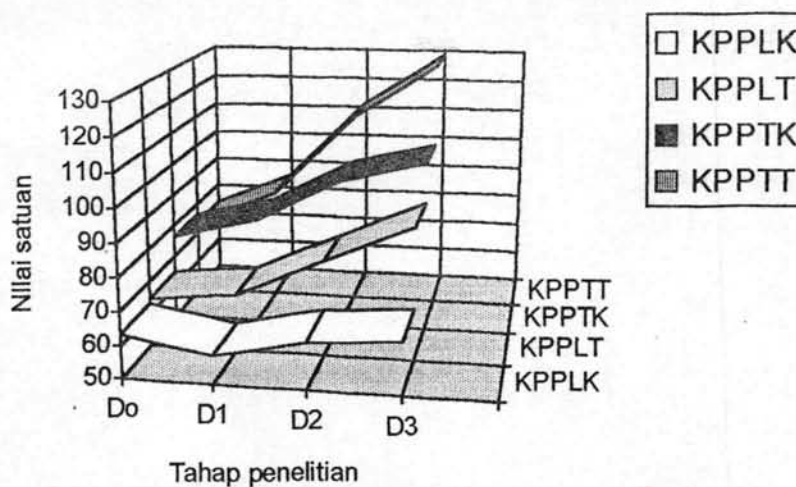
Perubahan kadar 2,3 DPG pada 4 tahap pengamatan ( $D_0$ ,  $D_1$ ,  $D_2$  dan  $D_3$ ) selama berlangsungnya penelitian dapat dilihat pada GAMBAR VII - 8.



GAMBAR VII - 8. Kadar 2,3 DPG nampak meningkat pada kelompok perlakuan baik pada KPP proses terbatas (KPPTT) maupun pada KPP proses luas (KPPLT).

## PENGAMATAN KADAR ANTITROMBIN 3.

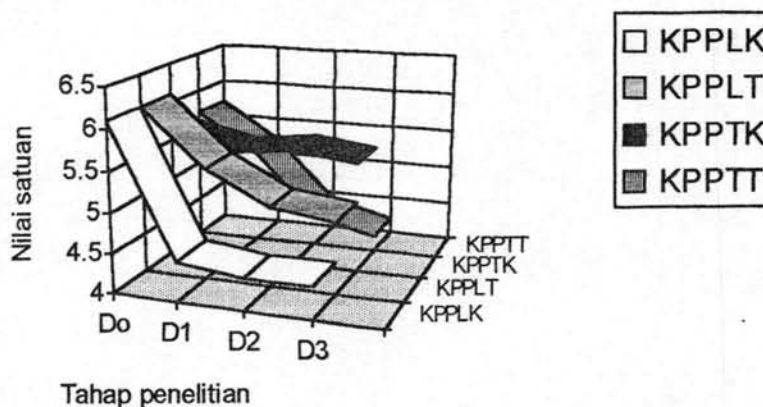
Perubahan antitrombin 3 pada 4 tahap pengamatan ( $D_0$ ,  $D_1$ ,  $D_2$  dan  $D_3$ ) selama berlangsungnya penelitian dapat dilihat pada GAMBAR VII - 9.



GAMBAR VII - 9. Kadar antitrombin 3 pada KPP proses terbatas meningkat pada kelompok perlakuan (KPPTT). Pada KPP proses luas kadar antitrombin 3 tidak berbeda antara kelompok perlakuan (KPPLT) dan pembandingan (KPPLK).

#### PENGAMATAN VISKOSITAS DARAH

Perubahan viskositas darah pada 4 tahap pengamatan ( $D_0$ ,  $D_1$ ,  $D_2$  dan  $D_3$ ) selama berlangsungnya penelitian dapat dilihat pada GAMBAR VII - 10.

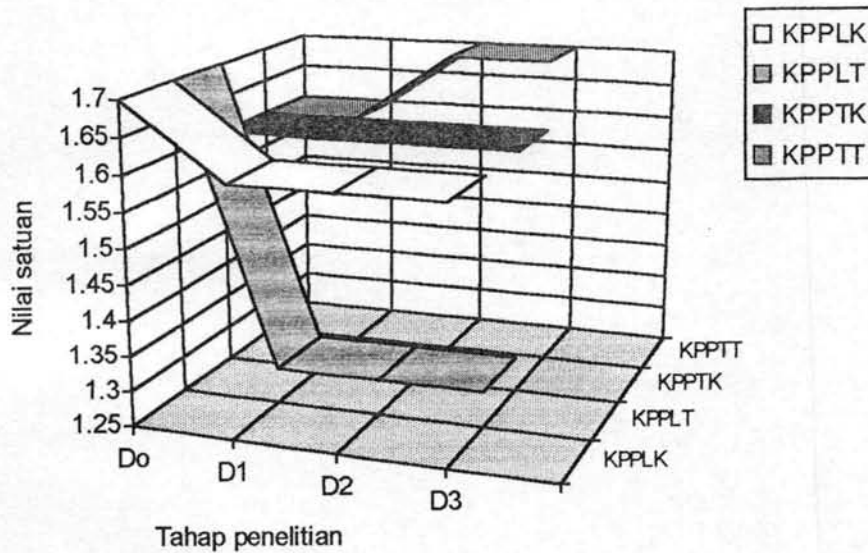


GAMBAR VII - 10. Viskositas darah pada KPP proses terbatas nampak menurun pada kelompok perlakuan (KPPTT). Pada proses luas tidak nampak adanya perbedaan antara kelompok perlakuan (KPPLT) dan pembandingan (KPPLK).



## PENGAMATAN VISKOSITAS PLASMA

Perubahan viskositas plasma pada 4 tahap pengamatan ( $D_0$ ,  $D_1$ ,  $D_2$  dan  $D_3$ ) selama berlangsungnya penelitian dapat dilihat pada GAMBAR VII - 11.



GAMBAR VII - 11. Viskositas plasma pada KPP proses terbatas dan luas tidak nampak adanya perbedaan antara kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) dan pembanding (KPPTK, KPPLK).

## PERBAIKAN STATUS PENAMPILAN

Rerata nilai perbaikan status penampilan pada keempat kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel DP - 12. Dari tabel tersebut nampak bahwa perbaikan status penampilan (Karnofsky) pada kelompok perlakuan lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pembanding baik pada KPP proses terbatas maupun pada KPP proses luas.

$$F = 23,78 \quad DF = 64 \quad P = 0,00001$$

LSD untuk level 0.01

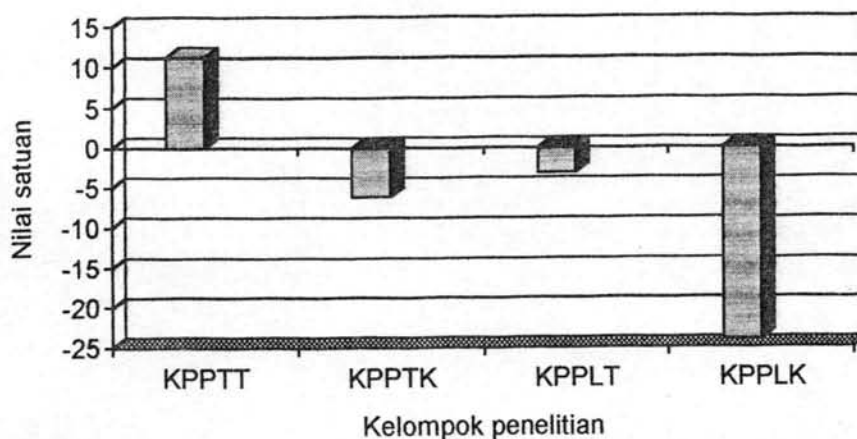
**TABEL DP - 12. PERBAIKAN STATUS PENAMPILAN AKHIR - AWAL (QLA -QLM) PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Keganasan Paru			
	Proses Terbatas		Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding
Jumlah (N)	16	18	16	15
Rerata nilai ( $\bar{X}$ )	11,25	- 6,1	- 3,13	- 24,00
Standar Deviasi (D)	7,880	12,897	13,022	12,421

Catatan : Pada KPP proses luas, terjadi kematian satu kasus kelompok perlakuan dan kematian empat kasus kelompok pembanding.

#### PERBAIKAN STATUS PENAMPILAN

Perbaikan status penampilan pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) dan KPP kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK) dapat dilihat pada GAMBAR VII - 12.



**GAMBAR VII - 12.** Perbaikan status penampilan pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK)

## PERBAIKAN HIPERKOAGULABILITAS

Rerata nilai perbaikan hiperkoagulabilitas pada keempat kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel DP -13. Dari data tabel DP - 13 setelah dilakukan uji anova one way serta untuk menambah ketajaman analisis kelompok penelitian tiap strata dilakukan tes beda rerata nilai antar kelompok. Pada KPP proses terbatas didapat perbaikan hiperkoagulabilitas berbeda secara bermakna antara kelompok perlakuan dan pembanding ( $T = 3,998$ ,  $DF = 32$   $P = 0,0032$ ). Pada KPP proses luas didapat perbaikan hiperkoagulabilitas berbeda secara bermakna antara kelompok perlakuan dan pembanding ( $T = - 4,719$   $DF = 29$   $P = 0,000003$ ).

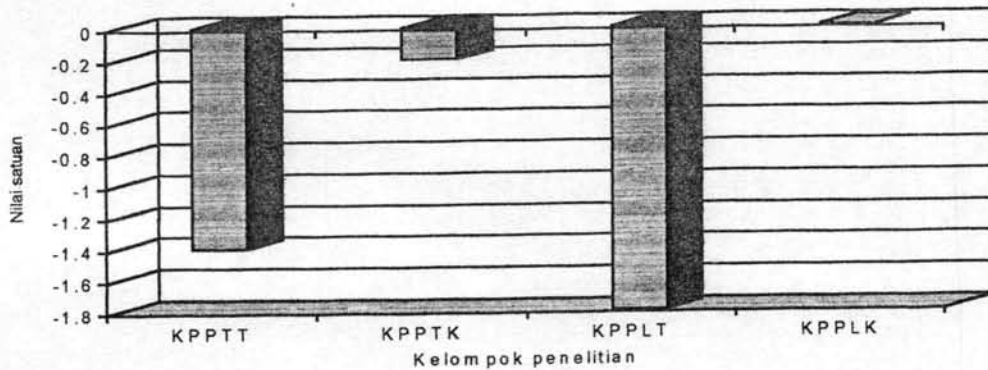
$$F = 10,344 \quad DF = 58 \quad P = 0,001$$

**TABEL DP - 13. PERBAIKAN HIPERKOAGULABILITAS AKHIR - AWAL (D-A) PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding
Jumlah (N)	16	18	16	15
Rerata nilai ( $\bar{X}$ )	- 1,4	- 0,2	- 1,8	0,00
Standar Deviasi (SD)	- 0,58	0,64	- 0,95	0,86

## PERBAIKAN STATUS HIPERKOAGULABILITAS

Perbaikan status hiperkoagulabilitas pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) dan KPP kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK) dapat dilihat pada GAMBAR VII - 13.



GAMBAR VII - 13. Perbaikan status hiperkoagulabilitas pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK).

## SKOR HIPERKOAGULABILITAS AKHIR

Untuk melihat efektifitas paduan DPL dan ASA menurunkan hiperkoagulabilitas maka dilakukan evaluasi skor hiperkoagulabilitas akhir kelompok perlakuan KPP proses terbatas dan KPP proses luas. Rerata nilai dari kedua kelompok tersebut dapat dilihat pada tabel DP - 13 A. Dari tabel tersebut nampak bahwa skor hiperkoagulabilitas akhir KPP proses terbatas dan KPP proses luas, kelompok perlakuan secara statistik tidak berbeda secara bermakna.

$$F = 2,456 \quad DF = 30 \quad P = 0,1276$$

**TABEL DP - 13 A. PERBEDAAN SKOR HIPERKOAGULABILITAS AKHIR KELOMPOK FAM + DPL + ASA**

**KPP proses terbatas vs KPP proses luas**

	Rerata Nilai	F ratio	Prob
KPP proses terbatas	6,125	2,456	0,1276
KPP proses luas	6,813		

**PERBAIKAN 2,3 DPG**

Rerata nilai dari perbaikan kadar 2,3 DPG pada keempat kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel DP - 14. Dari tersebut nampak bahwa baik pada KPP proses terbatas dan KPP proses luas didapat perbaikan kadar 2,3 DPG pada kelompok perlakuan lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pembanding.

$$F = 75,97 \quad DF = 61 \quad P = 0,00001$$

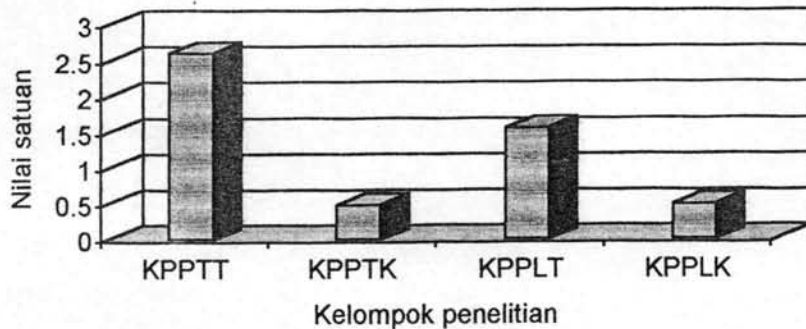
LSD untuk level 0.01

**TABEL DP-14. PERBAIKAN 2,3 DPG (DPG<sub>4</sub> - DPG<sub>1</sub>) PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding
Jumlah (N)	16	18	16	15
Rerata nilai (X)	2,61	0,48	1,56	0,49
Standar Deviasi (SD)	0,406	0,313	0,668	0,433

## PENINGKATAN KADAR 2,3 DPG

Peningkatan kadar 2,3 DPG pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) dan kelompok KPP kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK) dapat dilihat pada GAMBAR VII - 14.



GAMBAR VII - 14. Peningkatan kadar 2,3 DPG pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK).

## PERBEDAAN ANTITROMBIN 3

Rerata nilai dari peningkatan antitrombin 3 pada keempat kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel DP -15. Dari tabel tersebut nampak bahwa baik pada KPP proses terbatas dan luas didapat perbaikan kadar  $AT_3$  kelompok perlakuan lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pembanding.

$$F = 16,942 \quad DF = 61 \quad P = 0,00001$$

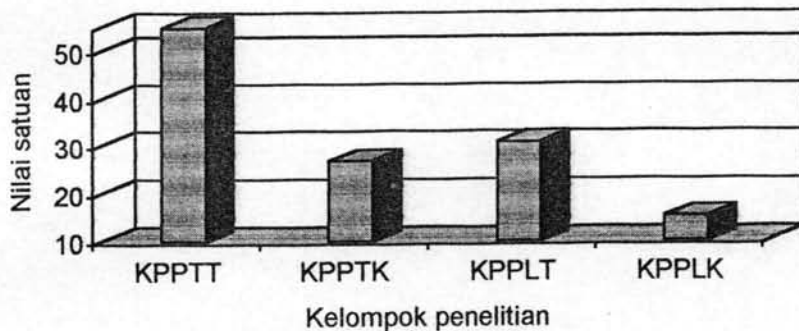
LSD untuk level 0.01

**TABEL DP - 15. PERBEDAAN ANTITROMBIN 3 AKHIR - AWAL PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding
Jumlah (N)	16	18	16	15
Rerata nilai (X)	54,88	26,72	30,69	15,13
Standar Deviasi (SD)	10,868	13,586	25,848	7,900

### PERBAIKAN ANTITROMBIN 3

Perbaikan antitrombin 3 pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) dan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK) dapat dilihat pada GAMBAR VII - 15.



**GAMBAR VII - 15.** Peningkatan antitrombin 3 pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK).

### PERBEDAAN VISKOSITAS DARAH

Rerata nilai penurunan viskositas darah pada keempat kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel DP - 16. Dari data tabel DP - 16 setelah dilakukan uji anova one way serta untuk menambah ketajaman analisis kelompok penelitian tiap strata maka dilakukan tes beda rerata nilai antar

kelompok tersebut. Pada KPP proses terbatas didapatkan penurunan viskositas darah pada kelompok perlakuan ( $T = 11,728$        $DF = 32$        $P = 0,00002$ ).

Demikian juga pada KPP proses luas didapatkan penurunan viskositas darah pada kelompok perlakuan ( $T = - 1,643$        $DF = 29$        $P = 0,006$ ).

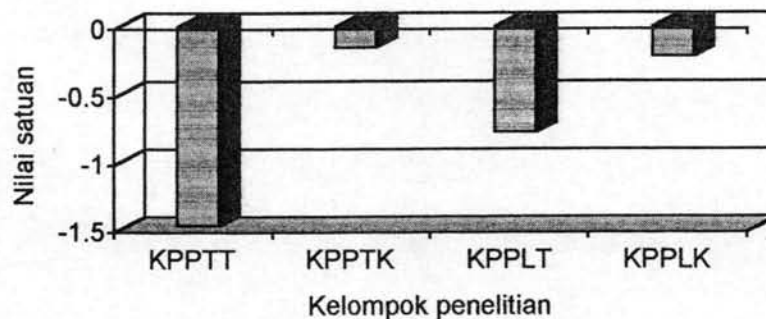
$F = 19,394$        $DF = 58$        $P = 0,00001$

**TABEL DP - 16. PERBEDAAN VISKOSITAS DARAH AKHIR - AWAL PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding
Jumlah (N)	16	18	16	15
Rerata nilai ( $\bar{X}$ )	- 1,47	- 0,15	- 0,78	- 0,22
Standar deviasi (SD)	- 0,83	0,50	- 0,13	0,43

#### PERBAIKAN VISKOSITAS DARAH

Perbaikan viskositas darah pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) dan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK) dapat dilihat pada GAMBAR VII - 16.



**GAMBAR VII - 16. Penurunan viskositas darah pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK).**



## PERBEDAAN VISKOSITAS PLASMA

Rerata nilai dari penurunan viskositas plasma pada keempat kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel DP - 17. Dari tabel tersebut nampak bahwa tidak ada perbedaan bermakna viskositas plasma pada keempat kelompok penelitian.

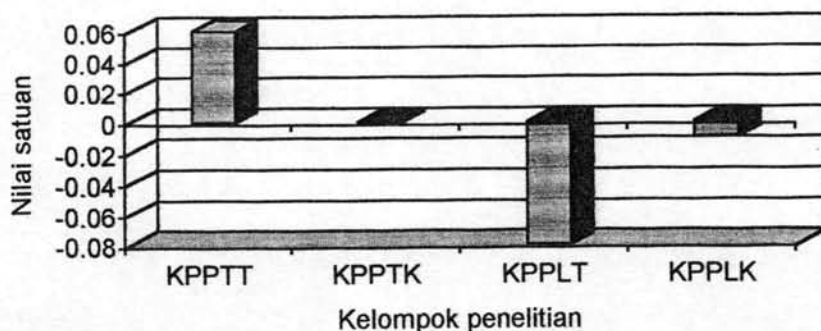
$$F = 0,814 \quad DF = 58 \quad P = 0,56$$

**TABEL DP - 17. PERBEDAAN VISKOSITAS PLASMA AKHIR - AWAL PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding
Jumlah (N)	16	18	16	15
Rerata nilai ( $\bar{X}$ )	0,06	0,00	- 0,08	- 0,01
Standar deviasi (SD)	0,06	- 0,03	0,05	- 0,04

## PERBAIKAN VISKOSITAS PLASMA

Perbaikan viskositas plasma pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) dan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK) dapat dilihat pada GAMBAR VII - 17.



**GAMBAR VII - 17. Penurunan viskositas plasma pada KPP kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) tidak berbeda dibandingkan dengan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK).**

## RESPONS OBAT SITOSTATIKA

Pada keempat kelompok penelitian disaat tahap D<sub>3</sub> dilakukan penentuan respons obat sitostatika sesuai kriteria WHO 1987. Rerata nilai dari masing-masing kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel DP - 18. Dari data tabel DP - 18 setelah dilakukan uji anova one way serta untuk menambah ketajaman analisis kelompok penelitian tiap strata maka dilakukan tes beda rerata nilai antar kelompok tersebut. Pada KPP proses terbatas didapat peningkatan respons obat pada kelompok perlakuan ( $T = 3,643$   $DF = 32$   $P = 0,00005$ )

Pada KPP proses luas tidak didapatkan perbedaan respons obat antara kelompok perlakuan dan kelompok pembanding ( $T = - 0,0781$   $DF = 29$   $P = 0,23$ ).

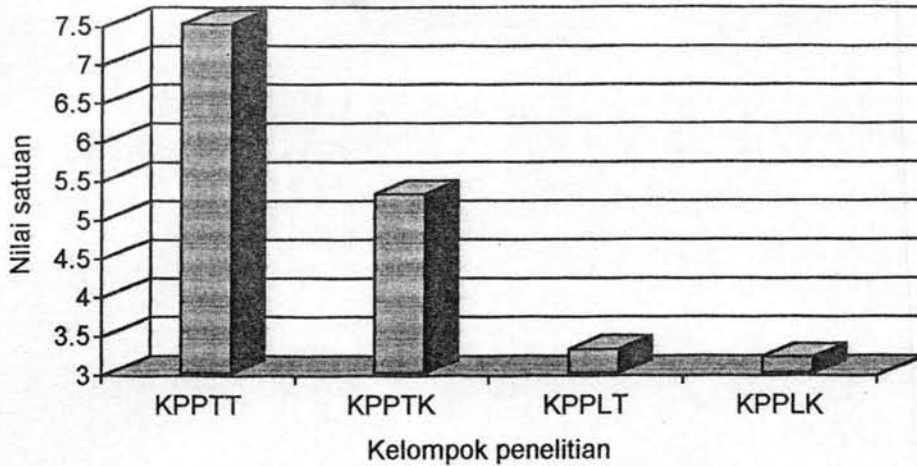
$$F = 13,225 \quad DF = 58 \quad P = 0,0001$$

**TABEL DP - 18. RESPONS OBAT SITOSTATIKA (FAM) PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding
Jumlah (N)	16	18	16	15
Rerata nilai ( $\bar{X}$ )	7,5	5,3	3,3	3,2
Standar deviasi (SD)	2,44	0,11	1,29	1,36

## RESPONS OBAT

Respons obat pada kelompok yang mendapat FAM + ASA + DPL (KPPTT, KPPLT) dan kelompok yang mendapat FAM (KPPTL, KPPLK) dapat dilihat pada GAMBAR VII - 18.



GAMBAR VII - 18. Respons obat pada KPP proses terbatas nampak adanya peningkatan pada kelompok perlakuan (KPPTT). Pada KPP proses luas tidak nampak adanya perbedaan antara kelompok perlakuan (KPPLT) dan kelompok pembanding (KPPLK)

### STATUS PENAMPILAN AKHIR

Untuk melihat adanya pengaruh paduan obat ASA dan DPL dalam upaya peningkatan keadaan umum penderita dilakukan penentuan skor status penampilan akhir pada keempat kelompok penelitian. Rerata nilai dari skor status penampilan akhir masing-masing kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel DP - 19. Dari data tabel DP - 19 setelah dilakukan uji anova one way serta untuk menambah ketajaman analisis kelompok penelitian tiap strata maka dilakukan tes beda rerata nilai antar kelompok tersebut.

Pada KPP proses terbatas didapat peningkatan status penampilan akhir pada kelompok perlakuan lebih banyak dibanding dengan kelompok pembanding ( $T = 4,813$   $DF = 32$   $P = 0,00002$ ). Demikian juga halnya pada KPP proses luas peningkatan status penampilan akhir pada kelompok perlakuan lebih banyak dibanding dengan kelompok pembanding ( $T = 3,359$   $DF = 29$   $P = 0,0001$ ).

F = 8,826

DF = 58

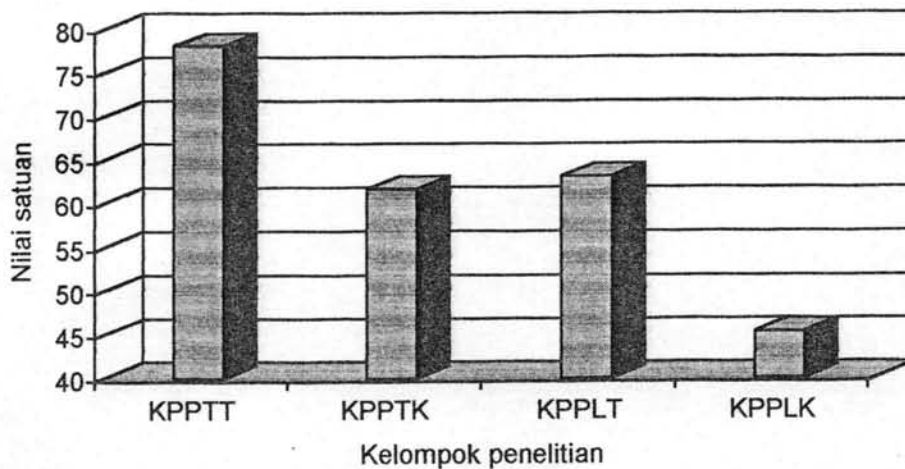
P = 0,0001

**TABEL DP - 19. STATUS PENAMPILAN AKHIR PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding	Kelompok Perlakuan	Kelompok Pembanding
Jumlah (N)	16	18	16	15
Rerata nilai ( $\bar{X}$ )	78,13	61,67	63,13	45,33
Standar deviasi (SD)	14,35	- 3,12	3,28	- 15,06

### STATUS PENAMPILAN AKHIR

Status penampilan akhir pada ke empat kelompok penelitian dapat dilihat pada GAMBAR VII - 19.



**GAMBAR VII - 19. Status penampilan akhir pada kelompok perlakuan (KPPTT, KPPLT) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pembanding (KPPTK, KPPLK).**

## RANGKUMAN VARIABEL PROSES DAN KELUARAN

Selama penelitian terjadi perubahan variabel proses yang meliputi perbaikan skor hiperkoagulabilitas, peningkatan kadar 2,3 DPG, AT<sub>3</sub>, penurunan viskositas darah dan viskositas plasma. Variabel keluaran meliputi perbaikan status penampilan dan respons obat. Rerata nilai masing-masing variabel dapat dilihat pada tabel DP - 20. Dari tabel tersebut dapat dilihat pada KPP proses terbatas kelompok perlakuan ditemukan perbaikan skor hiperkoagulabilitas dan status penampilan. Juga didapat peningkatan kadar 2,3 DPG, AT<sub>3</sub> dan respons obat. Viskositas plasma tidak berbeda antara kelompok perlakuan dan pembanding sedangkan viskositas darah didapatkan penurunan pada kelompok perlakuan. Pada KPP proses luas kelompok perlakuan didapat perbaikan skor hiperkoagulabilitas dan status penampilan. Kadar 2,3 DPG dan AT<sub>3</sub> juga meningkat. Viskositas darah pada kelompok perlakuan juga menurun. Respons obat dan viskositas plasma tidak berbeda antara kelompok perlakuan dan pembanding.

**TABEL DP - 20. PERUBAHAN-PERUBAHAN VARIABEL PENELITIAN DAN RESPONS OBAT PADA KEGANASAN PARU**

### Keganasan paru proses terbatas

Kelompok		Perlakuan N = 16	Pembanding N = 18	Nilai P
Perbaikan skor hiperkoagulabilitas		1,40	0,20	< 0,01
Peningkatan	* 2,3 DPG	2,61	0,48	< 0,01
	* AT <sub>3</sub>	54,88	26,72	< 0,01
Peningkatan viskositas	* darah	-1,47	-0,15	< 0,01
	* plasma	0,06	0,00	> 0,05
Perbaikan status penampilan		11,25	-6,11	< 0,01
Respons obat		7,50	5,30	< 0,01

**Keganasan paru proses luas :**

Kelompok		Perlakuan N = 16	Pembanding N = 15	Nilai P
Perbaikan skor hiperkoagulabilitas		1,80	0,00	< 0,01
Peningkatan	* 2,3 DPG	1,56	- 0,49	< 0,01
	* AT <sub>3</sub>	30,69	15,13	< 0,01
Peningkatan viskositas	* darah	- 0,78	- 0,22	< 0,01
	* plasma	0,08	0,01	> 0,05
Perbaikan status penampilan		- 3,13	- 24,00	< 0,01
Respons obat		3,30	3,20	> 0,05

**KORELASI VARIABEL PROSES DAN KELUARAN PADA KEGANASAN PARU PRIMER PROSES TERBATAS DAN PROSES LUAS**

Dalam penelitian ini terdapat variabel proses yang meliputi antara lain skor hiperkoagulabilitas dan perbaikan derajat hiperkoagulabilitas. Variabel keluaran terdiri atas skor status penampilan dan respons obat. Dengan menggunakan korelasi Pearson dicari arah dan kekuatan hubungan antar variabel tersebut yang dapat dilihat pada tabel DP - 21 dan DP -22. Dari tabel DP - 21 (KPP proses terbatas) dapat dilihat bahwa status penampilan akhir berkorelasi dengan respons obat ( $r = 0,47$ ;  $P < 0,01$ ) dan perbaikan derajat hiperkoagulabilitas ( $r = - 0,53$ ;  $P < 0,001$ ). Skor hiperkoagulabilitas awal berkorelasi dengan perbaikan derajat hiperkoagulabilitas ( $r = 0,64$  ;  $P < 0,001$ ).

Dari tabel DP - 22 (KPP proses luas) dapat dilihat bahwa hanya status penampilan akhir berkorelasi dengan respons obat ( $r = 0,50$  ;  $P < 0,01$ ).

TABEL DP - 21. KORELASI SKOR HIPERKOAGULABILITAS AWAL, PERBAIKAN DERAJAT HIPERKOAGULABILITAS, STATUS PENAMPILAN AKHIR DAN RESPONS OBAT

Keganasan paru proses terbatas (N = 34)

Korelasi Pearson

	Skor hiperkoagulabilitas awal	Status penampilan akhir	Respons obat	Derajat perbaikan hiperkoagulabilitas
Skor hiperkoagulabilitas awal	1,000	0,2512	0,0303	- 0,6439 **
Status penampilan akhir	0,2512	1,0000	0,4661 *	- 0,5273 **
Respons obat	0,0303	0,4661 *	1,000	- 0,2341
Derajat perbaikan hiperkoagulabilitas	- 0,6439 **	- 0,5273 **	- 0,2341	1,000

Catatan: 1 - taile signif : \* 0,01

2 - taile signif : \*\* 0,001

**TABEL DP - 22. KORELASI SKOR HIPERKOAGULABILITAS AWAL, PERBAIKAN DERAJAT HIPERKOAGULABILITAS, STATUS PENAMPILAN AKHIR DAN RESPONS OBAT**

**Keganasan Paru Proses Luas (N = 31)**

**Korelasi Pearson**

	Skor hiperkoagulabilitas awal	Status penampilan akhir	Respons obat	Derajat perbaikan hiperkoagulabilitas
Skor hiperkoagulabilitas awal	1,000	- 0,22295	- 0,1719	- 0,2957
Status penampilan akhir	- 0,2295	1,0000	0,5030 *	- 0,2524
Respons obat	0,1719	0,5030	1,000	- 0,0360
Derajat perbaikan hiperkoagulabilitas	- 0,2957	0,2524	- 0,0360	1,000

Catatan: 1 - taile signif : \* 0,01

2 - taile signif : \*\* 0,001

### **KORELASI VARIABEL PROSES DAN KELUARAN PADA KEGANASAN PARU PRIMER KELOMPOK PERLAKUAN**

Dalam penelitian ini terdapat variabel proses yang terdiri atas perbaikan derajat hiperkoagulabilitas dan variabel keluaran yang terdiri atas status penampilan awal, status penampilan akhir, perbaikan status penampilan dan respons obat. Dengan menggunakan korelasi Pearson dicari arah dan kekuatan hubungan antar variabel pada KPP proses terbatas



yang dapat dilihat pada tabel DP - 23, nampak bahwa respons obat berkorelasi dengan status penampilan akhir ( $r = 0,77$ ;  $P < 0,001$ ), perbaikan status penampilan ( $r = 0,81$ ;  $P < 0,001$ ) dan perbaikan derajat hiperkoagulabilitas ( $r = 0,44$ ;  $P < 0,001$ ).

**TABEL DP - 23. KORELASI STATUS PENAMPILAN AWAL, STATUS PENAMPILAN AKHIR, RESPONS OBAT, PERBAIKAN STATUS PENAMPILAN DAN PERBAIKAN HIPERKOAGULABILITAS PADA 32 KASUS KEGANASAN PARU YANG MENDAPAT PERLAKUAN RX STANDARD + ANTIPLATELET.**

#### Korelasi Pearson

	QLM	QLA	Respons	Hasil	Hasil-hasil
QLM	1,000	0,7527 **	0,3971	0,4538 *	0,5152 *
QLA	0,7527 **	1,000	0,7657 **	0,9284 **	0,6527 **
Respons	0,3971	0,7657 **	1,000	0,8119	0,4359 **
Hasil	0,4538	0,9284 **	0,8119 **	1,000	0,5924 **
Hasil-hasil	0,5152*	0,6527**	0,4359 *	0,5924 **	1,000

Catatan : 1 - taile signif : \* 0,01.

2 - taile signif : \*\* 0,001

QLM = status penampilan awal

QLA = status penampilan akhir

Hasil = perbaikan status penampilan.

Hasil-hasil = perbaikan derajat hiperkoagulabilitas.

## KORELASI VARIABEL PROSES DAN KELUARAN PADA KEGANASAN PARU PRIMER KELOMPOK PEMBANDING

Dalam penelitian ini terdapat variabel proses yang terdiri atas perbaikan derajat hiperkoagulabilitas dan variabel keluaran yang terdiri atas status penampilan awal, status penampilan akhir, perbaikan status penampilan dan respons obat. Dengan menggunakan korelasi Pearson dicari arah dan kekuatan hubungan antar variabel KPP kelompok pembanding yang dapat dilihat pada tabel DP - 24. Dari tabel tersebut nampak bahwa respons obat berkorelasi dengan status penampilan akhir ( $r = 0,70$ ;  $P < 0,001$ ), perbaikan status penampilan ( $r = 0,63$ ;  $P < 0,001$ ) dan perbaikan derajat hiperkoagulabilitas ( $r = 0,62$ ;  $P < 0,001$ ).

**TABEL DP-24 KORELASI STATUS PENAMPILAN AWAL, STATUS PENAMPILAN AKHIR, RESPONS OBAT, PERBAIKAN STATUS PENAMPILAN DAN PERBAIKAN HIPERKOAGULABILITAS PADA 33 KASUS KEGANASAN PARU YANG MENDAPAT PERLAKUAN RX STANDARD.**

### Korelasi Pearson

	QLM	QLA	Respons	Hasil	Hasil-hasil
QLM	1,000	0,7278 ***	0,6180 ***	0,5128 ***	0,7669 ***
QLA	0,7278 ***	1,000	0,6983 ***	0,9620 ***	0,6678 ***
Respons	0,6180 ***	0,6983 ***	1,000	0,6280 ***	0,6202 ***
Hasil	0,5128 ***	0,9620 ***	0,6280 ***	1,000	0,5305 **
Hasil-hasil	0,7669 ***	0,6678 ***	0,6202 ***	0,5305 **	1,000

Catatan : 1 - taile signif : \* 0,01.

2 - taile signif : \*\* 0,001

QLM = status penampilan awal

QLA = status penampilan akhir

Hasil = perbaikan status penampilan.

Hasil-hasil = perbaikan derajat hiperkoagulabilitas.

### **TAHAP PENENTU UNTUK MERAMALKAN KEBERHASILAN PENGOBATAN**

Sehubungan pada analisis korelasi Pearson didapat hubungan antara status penampilan, perbaikan status penampilan, status hiperkoagulabilitas dan respons obat maka dicoba untuk mencari tahap penelitian mana yang merupakan tahap penentu. Tahap tadi dipakai untuk meramalkan keberhasilan pengobatan. Untuk ini dipakai uji regresi ganda dimana garis persamaan regresi antar variabel KPP proses terbatas dapat dilihat pada tabel DP - 25, DP - 26 dan DP - 27. Dari tabel-tabel tersebut nampak bahwa tahap D<sub>2</sub> merupakan tahap kritis yang dapat meramalkan status penampilan akhir (persamaan garis regresinya adalah  $QLA = 107,66 - 6,17 D_2$ ), respons obat (persamaan garis regresinya adalah  $RO = 10,79 - 0,81 D_2$ ) dan perbaikan status penampilan (persamaan garis regresinya adalah  $QLA - QLM = 39,30 - 6,05 D_2$ ).

### **TABEL DP - 25. UJI REGRESI GANDA (MULTIPLE REGRESSION). STATUS PENAMPILAN TERHADAP SKOR HIPERKOAGULABILITAS.**

**KELOMPOK KEGANASAN PARU PROSES TERBATAS.**

Dependent variabel: status penampilan akhir (QLA)

Independent variabel:

1. Skor hiperkoagulabilitas awal D<sub>0</sub>.
2. Skor hiperkoagulabilitas tahap D<sub>1</sub>
3. Skor hiperkoagulabilitas tahap D<sub>2</sub>
4. Skor hiperkoagulabilitas tahap D<sub>3</sub>

Variables in Equation

Variabel	B	SEB	Beta	T	Sig T
C	- 6.16749	1.37864	- .49100	- 4.474	.00001
(constant)	107.66244	10.30830		10.444	.00001

Persamaan garis regresi (metode stepwise):

$$QLA = 107,66 - 6,17D_2$$

**TABEL DP - 26. UJI REGRESI GANDA (MULTIPLE REGRESSION).  
RESPONS OBAT TERHADAP SKOR  
HIPERKOAGULABILITAS.**

KELOMPOK KEGANASAN PARU PROSES TERBATAS.

Dependent variabel: Respons (R<sub>0</sub>)

Independent variabel:

1. Skor hiperkoagulabilitas awal D<sub>0</sub>
2. Skor hiperkoagulabilitas tahap D<sub>1</sub>
3. Skor hiperkoagulabilitas tahap D<sub>2</sub>
4. Skor hiperkoagulabilitas tahap D<sub>3</sub>

**Variables in Equation**

Variabel	B	SEB	Beta	T	Sig T
C	-.806119	.19697	-.45829	-4.093	.00001
(constant)	10.78954	1.47275		7.326	.00001

Persamaan garis regresi:

$$R_o = 10,79 - 0,81 D_2$$

**TABEL DP - 27. UJI REGRESI GANDA (MULTIPLE REGRESSION).  
PERBAIKAN STATUS PENAMPILAN TERHADAP SKOR  
HIPERKOAGULABILITAS.**

KELOMPOK KEGANASAN PARU PROSES TERBATAS.

Dependent variabel: peningkatan status penampilan (QLA - QLM)

Independent variabel:

1. Skor hiperkoagulabilitas awal  $D_0$
2. Skor hiperkoagulabilitas tahap  $D_1$
3. Skor hiperkoagulabilitas tahap  $D_2$
4. Skor hiperkoagulabilitas tahap  $D_3$

**Variables in Equation**

Variabel	B	SEB	Beta	T	Sig T
A	-6.05488	1.35082	-.49173	-4.482	.00001
(constant)	39.29588	10.10025		3.891	.00002

Persamaan garis regresi:

$$QLA - QLM = 39,30 - 6,05 D_2$$

## INDEKS PLATELET

Penilaian secara morfologi efektifitas paduan ASA dan DPL untuk menurunkan derajat hiperkoagulabilitas, dilakukan dengan cara menghitung jumlah platelet yang mengelilingi 10 sel ganas paru pra dan pasca perlakuan. Pembuatan sediaan dengan cara aspirasi jarum halus pada kelenjar supraklavikular kemudian dibuat sediaan hapus yang dicat dengan May Grunwald Giemsa. Nilai rerata jumlah platelet yang mengelilingi 10 sel ganas paru dapat dilihat pada tabel DP - 27 A. Dari tabel tersebut nampak bahwa penurunan indeks platelet pada KPP kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan dengan KPP kelompok pembanding.  $T = 8,2319$        $DF = 7$   
 $P = 0,000003$ .

**TABEL DP - 27 A. PENURUNAN INDEKS PLATELET PADA KEGANASAN PARU PRIMER.**

KPP	Rerata Nilai	F ratio	Prob.
Kelompok Perlakuan (N = 8)	35,000	8,232	0,000003
Kelompok Pembanding (N = 8)	8,125		

### III. DATA TAMBAHAN

#### PENGARUH JENIS HISTOPATOLOGI PADA KEGANASAN PARU PRIMER PROSES TERBATAS

Pada 21 kasus KPP jenis karsinoma epidermoid dan 11 kasus KPP jenis adeno karsinoma ditentukan skor hiperkoagulabilitas dan status penampilan awal. Nilai rerata masing-masing variabel tersebut dapat dilihat pada tabel DT - 1 dan DT - 2. Dari kedua tabel tersebut nampak bahwa pada KPP proses terbatas jenis histopatologi (karsinoma epidermoid, adeno karsinoma) tidak berpengaruh terhadap skor hiperkoagulabilitas awal ( $t = 0,97$  DF = 30 P = 0,34) dan status penampilan awal ( $t = 0,16$  DF = 30 P = 0,873).

**TABEL DT - 1. PENGARUH JENIS HISTOPATOLOGI TERHADAP SKOR HIPERKOAGULABILITAS AWAL PADA KEGANASAN PARU PRIMER PROSES TERBATAS.**

Jenis histopatologi	Skor hiperkoagulabilitas awal			
	N	Rerata nilai	SD	SE
Epidermoid	21	7,7	0,86	0,19
Adenokarsinoma	11	7,4	0,81	0,24

**TABEL DT - 2. PENGARUH JENIS HISTOPATOLOGI TERHADAP STATUS PENAMPILAN AWAL KEGANASAN PARU PRIMER PROSES TERBATAS**

Jenis histopatologi	Skor hiperkoagulabilitas awal			
	N	Rerata nilai	SD	SE
Epidermoid	21	67,7	5,39	1,18
Adenokarsinoma	11	67,4	6,47	1,95

### PENGARUH JENIS HISTOPATOLOGI PADA KEGANASAN PARU PRIMER PROSES LUAS

Pada 21 kasus KPP jenis karsinoma epidermoid dan 11 kasus KPP jenis adeno karsinoma ditentukan skor hiperkoagulabilitas dan status penampilan awal. Nilai rerata masing-masing variabel tersebut dapat dilihat pada tabel DT - 3 dan DT - 4. Dari kedua tabel tersebut nampak bahwa pada KPP proses luas jenis histopatologi (karsinoma epidermoid, adeno karsinoma) tidak berpengaruh terhadap hiperkoagulabilitas awal ( $t = 1,70$ ;  $DF = 30$ ;  $P = 0,09$ ) dan status penampilan awal ( $t = - 1,02$ ;  $DF = 30$ ;  $P = 0,32$ ).

**TABEL DT - 3. PENGARUH JENIS HISTOPATOLOGI TERHADAP SKOR HIPERKOAGULABILITAS AWAL PADA KEGANASAN PARU PRIMER PROSES LUAS**

Jenis histopatologi	Skor hiperkoagulabilitas awal			
	N	Rerata nilai	SD	SE
Epidermoid	21	8,7	1,38	0,30
Adenokarsinoma	11	7,8	1,47	0,44

**TABEL DT - 4. PENGARUH JENIS HISTOPATOLOGI TERHADAP STATUS PENAMPILAN AWAL PADA KEGANASAN PARU PRIMER PROSES LUAS.**

Jenis histopatologi	Skor hiperkoagulabilitas awal			
	N	Rerata nilai	SD	SE
Epidermoid	21	63,8	10,24	2,23
Adenokarsinoma	11	67,3	6,47	1,95



## PENGANTAR PENDERITA

Untuk mendapatkan gambaran bagaimana keterlibatan orang-orang sekelilingnya terhadap penderita maka dicatat data jumlah pengantar tiap kali penderita berkunjung seperti terlihat pada tabel DT - 5. Pada tabel tersebut nampak bahwa dari data 70 kasus yang didapat pada awal penelitian dimana selanjutnya dilakukan pengamatan pada 65 kasus (sehubungan 5 kasus meninggal pada tahap Do) didapat kesan bahwa makin lama proses penelitian berlanjut makin sedikit jumlah pengantar.

**TABEL DT - 5. PERSENTASI PENDERITA DAN JUMLAH PENGANTAR PADA TIAP KUNJUNGAN**

Kunjungan bulan ke	N >	Jumlah pengantar					
		5	4	3	2	1	0
0 Awal penelitian	70	20 (N=16)	70 (N=49)	1 (N=1)	6 (N=4)	-	-
2	65	-	52 (N=34)	25 (N=16)	15 (N=10)	8 (N=5)	-
4	65	-	-	10 (N=7)	65 (N=42)	25 (N=6)	-
6	65	-	-	-	14 (N=9)	84 (N=55)	2 (N= 1)

## KETERLIBATAN KELUARGA PENDERITA

Untuk mendapat gambaran bagaimana keterlibatan keluarga penderita maka dikumpulkan data persentasi penderita yang diantar keluarga setiap kali berkunjung seperti terlihat pada tabel DT - 6. Pada tabel tersebut nampak bahwa peran keluarga dominan pada tahap awal (Semua penderita diantar keluarganya pada awal kunjungan) dan selanjutnya berkurang bila penelitian

berlanjut. Pada akhir penelitian hanya 65% penderita yang diantar oleh keluarganya.

**TABEL DT - 6. PERSENTASI PENDERITA YANG DIANTAR KELUARGA PADA TIAP KUNJUNGAN**

Kunjungan bulan ke	N	$\bar{E}$ penderita yang diantar	%
0 (awal penelitian)	70	70	100
2	65	54	83
4	65	52	80
6 (akhir penelitian)	65	42	65

### KETERLIBATAN PENGANTAR BUKAN KELUARGA

Untuk mendapatkan gambaran bagaimana kategori pengantar bukan keluarga maka dicatat data kategori pengantar pada 23 penderita yang datang berkunjung tanpa disertai keluarganya. Pada tabel tersebut nampak bahwa rupanya pekerja sosial belum dimanfaatkan oleh para penderita.

**TABEL DT - 7. KATEGORI PENGANTAR PENDERITA BUKAN KELUARGA PADA KUNJUNGAN BULAN KEENAM**

(N = 23)

Kategori pengantar	N	%
1. Teman "baik"	9	40
2. Majikan/ bekas majikan	5	22
3. Rohaniwan	4	17
4. Ketua "kring" agama setempat	3	13
5. Sopir pribadi	2	8
6. Pekerja sosial	--	--

**REAKSI SAMPING OBAT ASA DAN DPL**

Untuk melihat adanya efek samping obat ASA dan DPL diperbandingkan jenis reaksi obat sesuai gradasi WHO 1987. Data-data tersebut didapat pada rekam medik penderita dan selanjutnya dirangkum seperti terlihat pada tabel DT- 8 dan DT - 9. Pada kedua tabel tersebut nampak adanya perbedaan yaitu hemates yang positif ditemukan lebih banyak pada kelompok yang mendapat FAM disertai paduan DPL dan ASA.

**TABEL DT - 8. REAKSI SAMPING OBAT PADA 32 KASUS KPP YANG MENDAPAT SITOSTATIKA (FAM) DAN ANTIPLATELET (DPL + ASA)**

Jenis reaksi samping obat	Gradasi WHO					
	0	1	2	3	4	5
Lekopeni	32 (100)	-	-	-	-	-
Trombositopeni	32 (100)	-	-	-	-	-
Anemi	32 (100)	-	-	-	-	-
Bilirubin	32 (100)	-	-	-	-	-
Transaminase ALAT /ASAT	30 (94)	2 (6)	-	-	-	-
Panas > 38 <sup>o</sup> C	29 (91)	2 (6)	1 (3)	-	-	-
Alopecia	20 (61)	10 (31)	3 (8)	-	-	-
Mual / muntah	23 (72)	7 (22)	1 (3)	1 (3)	-	-
Hematest positif	7 (27)	20 (63)	5 (10)	-	-	-

Keterangan : (N) = persen

**TABEL DT - 9. REAKSI SAMPING OBAT PADA 33 KASUS KPP YANG MENDAPAT SITOSTATIKA (FAM)**

Jenis reaksi samping obat	Gradasi WHO					
	0	1	2	3	4	5
Lekopeni	33 (100)	-	-	-	-	-
Trombositopeni	33 (100)	-	-	-	-	-
Anemi	33 (100)	-	-	-	-	-
Bilirubin	32 (97)	1 (3)	-	-	-	-
Transaminase ALAT /ASAT	30 (91)	2 (6)	1 (3)	-	-	-
Panas > 38 <sup>0</sup> C	20 (61)	8 (24)	4 (15)	-	-	-
Alopecia	18 (55)	15 (45)	-	-	-	-
Mual / muntah	22 (67)	11 (33)	-	-	-	-
Hematest positif	15 (45)	17 (52)	1 (3)	-	-	-

Keterangan : (N) = persen

### PETANDA TUMOR

Pada 70 kasus KPP stadium lanjut diperiksa kadar CEA, MCA dan NSE. Tujuan pemeriksaan ini adalah untuk melihat derajat heterogenitas keganasan paru. Jumlah kasus dengan petanda tumor yang meningkat (tunggal dan gabungan) serta strata keganasannya dapat dilihat pada tabel DT - 10. Dari tabel tersebut nampak bahwa kadar NSE yang meningkat banyak dijumpai pada KPP proses terbatas. Peningkatan tri petanda tumor (NSE + MCA + CEA) dijumpai hanya pada kasus-kasus KPP proses luas.

**TABEL DT - 10. PETANDA TUMOR PADA KEGANASAN PARU**

Jenis petanda tumor yang meningkat	Stadium terbatas (Jumlah kasus) (T)	Stadium Luas (Jumlah kasus) (L)
NSE	15	4
MCA	5	2
CEA	2	1
NSE + MCA	4	5
NSE + CEA	3	5
CEA + MCA	2	2
NSE + MCA + CEA	0	5

Catatan: T = KPP proses terbatas

L = KPP proses luas.

### PETANDA TUMOR SEBAGAI ALAT BANTU DIAGNOSTIK

Sebagai alat bantu diagnostik petanda tumor yang dipakai harus cukup sensitif dan spesifik. Hasil uji spesifisitas dan sensitivitas petanda tumor tunggal dan gabungan dapat dilihat pada tabel DT - 11, 12 dan 13. Dari tabel-tabel tersebut nampak bahwa uji sensitifitas petanda tumor tunggal atau gabungan adalah rendah dan bervariasi dari 0,14 sampai 0,47. Keadaan demikian menyebabkan uji petanda tumor baik tunggal atau gabungan kurang sesuai untuk dipakai sebagai alat bantu diagnostik.

**TABEL DT - 11. SPESIFISITAS (SP) DAN SENSITIVITAS (SE) PETANDA TUMOR TUNGGAL (NSE ATAU MCA ATAU CEA)**

	L	T	Jumlah
Positif	17	22	39
Negatif	19	12	31
Jumlah	36	44	70

$$Sp = 0,35 \quad Se = 0,47$$

Catatan: T = KPP proses terbatas

L = KPP proses luas.

**TABEL DT - 12. SPESIFISITAS (SP) DAN SENSITIVITAS (SE) DWI PETANDA TUMOR (NSE + MCA ATAU NSE + CEA ATAU CEA + MCA)**

	L	T	Jumlah
Positif	12	9	21
Negatif	24	25	49
Jumlah	36	34	70

$$Sp = 0,73 \quad Se = 0,33$$

Catatan: T = KPP proses terbatas

L = KPP proses luas.

**TABEL DT - 13. SPESIFISITAS (SP) DAN SENSITIVITAS (SE) TRI PETANDA TUMOR (NSE + MCA + CEA)**

	L	T	Jumlah
Positif	5	0	5
Negatif	31	34	65
Jumlah	36	34	70

$$Sp = 1,00 \quad Se = 0,14$$

Catatan : T = KPP proses terbatas

L = KPP proses luas

### PETANDA TUMOR SEBAGAI ALAT PERAMAL LUAS KEGANASAN

Sesuai dengan kepustakaan KPP stadium lanjut terdiri atas sel-sel yang heterogen dengan berbagai derajat kemampuan diferensiasi serta maturasi. Dengan demikian pada KPP stadium lanjut disintesis berbagai petanda tumor. Untuk membuktikan hal ini dilakukan uji spesifisitas pada tri petanda tumor seperti terlihat pada tabel DT - 14. Dari tabel tersebut nampak bahwa uji tri petanda tumor dapat dipertimbangkan pemakaiannya untuk meramalkan luasnya proses keganasan.

**TABEL DT - 14. SPESIFITAS DAN SENSITIVITAS PETANDA TUMOR TUNGGAL DAN GABUNGAN**

	Spesifitas (Sp)	Sensitivitas (Se)
Petanda tumor tunggal	0,35	0,47
Dwi petanda tumor	0,73	0,33
Tri petanda tumor	1,00	0,14





## BAB VIII

### PEMBAHASAN

#### Persyaratan Uji Coba Murni

Rancangan penelitian mempergunakan rancangan uji coba murni. Sampel penelitian yang didapat sesuai kriteria inklusionum diambil secara acak dengan randomisasi alokasi perlakuan. Jumlah sampel penelitian didapat dari tabel Casagrande, Pike dan Smith (Simon, 1982), tabel Rûmpke (Askandar 1985) dan dihitung sendiri dari rumus empirik (Fletcher, 1991) berkisar 50 - 56 penderita. Penentuan jumlah sampel adalah amat penting untuk penelitian ini, sebab jumlah sampel terlalu besar menyebabkan adanya perbedaan statistik yang bermakna tanpa ada signifikansi klinik, sedangkan jumlah sampel terlalu kecil menyebabkan kesulitan menemukan perbedaan statistik yang bermakna (Piantadosis, 1990). Bila ditemukan hasil sampel kecil yang tidak berbeda secara statistik juga tidak mempunyai arti statistik maupun klinik (Norman, 1989). Untuk penelitian ini dengan memperhitungkan kemungkinan "drop out"  $\pm 10\%$ , maka diambil jumlah sampel minimal 60 sampel dan pada kenyataan didapatkan 70 sampel. Jumlah sampel terdiri dari 34 KPP proses terbatas dan 36 KPP proses luas dimana stratifikasi tersebut berdasar derajat penjalaran keganasan paru, yaitu apakah mengenai satu hemitoraks, kedua hemitoraks dan menyebar ke tempat organ vital lainnya.

Kelompok perlakuan yaitu kelompok yang mendapat pengobatan terapi sitostatika standar yaitu: 5 fluorouracil, adriamycin, mitomycin-c (FAM) dan antiplatelet yaitu cafenol (aspirin) dengan persantin (dipyridamol). Kelompok pembandingan hanya mendapat terapi sitostatika yaitu: 5 fluorouracil, adriamycin dan mitomycin-c (FAM). Kasus yang masuk kelompok perlakuan dan pembandingan didapat dengan teknik random permutasi dan dengan cara demikian didapat kasus keganasan paru proses terbatas dengan pengelompokan sebanyak 16 kasus perlakuan dan 18 kasus pembandingan. Pada keganasan paru proses luas, didapatkan 17 kasus perlakuan dan 19 kasus pembandingan. Dengan demikian pada penelitian ini telah dilakukan randomisasi, replikasi dan perlakuan banding, sehingga persyaratan rancangan percobaan murni telah dipenuhi (Suntoyo, 1991). Dalam penelitian ini dilakukan replikasi pada 70 kasus keganasan paru bukan sel kecil stadium lanjut yang, untuk ketajaman analisis jumlah tersebut distratifikasi lagi berdasar luasnya proses keganasan menjadi keganasan paru proses terbatas dan keganasan paru proses luas. Tindakan replikasi ini berguna untuk meningkatkan ketepatan hasil percobaan, memperluas jangkauan penelitian dan memperkecil kesalahan sistematis uji coba (Eckhard, 1990-b).

### **Pemilihan Anggota Sampel dan Uji Validitas**

Pelaksanaan pemilihan anggota sampel dengan teknik permutasi alokasi perlakuan, juga merupakan proses randomisasi untuk menjaga

adanya validitas generalisasi populasi serta menambah dasar asumsi statistik inferensialnya (Cochran, 1959, Feinstein, 1985).

Langkah pemilihan anggota kelompok perlakuan dan pembanding dengan permutasi juga merupakan upaya perlakuan agar kemaknaan penelitian lebih sensitif, mempunyai nilai validitas internal dan eksternal yang optimal (Sylvester dkk, 1982; Jackson, 1985;).

Validitas internal dapat dilihat pada upaya perlakuan randomisasi sehingga didapatkan pola umur (tabel DD-2), jenis kelamin (tabel DD-4), berat badan (tabel DD-5), gambaran histopatologi (tabel DD-8), jumlah anggota sampel (tabel DP-3) yang secara statistik tidak berbeda antara kelompok perlakuan dan pembanding pada keganasan paru proses terbatas dan proses luas.

Validitas eksternal dapat dilihat pada kesamaan nilai parameter penelitian awal yaitu skor hiperkoagulabilitas (tabel DP-4), kadar 2,3 DPG (tabel DP-6), kadar AT<sub>3</sub> (tabel DP-7), viskositas darah (tabel DP-8), viskositas plasma (tabel DP-9) dan status penampilan awal (tabel DP-5). Parameter-parameter tersebut tidak berbeda pada kelompok perlakuan dan kelompok pembanding keganasan paru proses luas dan proses terbatas .

### **Frekuensi Keganasan Paru Primer Stadium Lanjut**

Frekuensi terbanyak pada usia diatas 50 tahun, dimana frekuensi sebanyak 74% ditemukan pada keganasan paru primer stadium lanjut proses terbatas dan frekuensi sebanyak 86% ditemukan pada keganasan paru primer lanjut proses luas (tabel DD-1). Pada keganasan paru proses terbatas didapatkan frekuensi pria sebesar 74% dan pada keganasan paru proses

luas didapatkan frekuensi pria sebanyak 86% (tabel DD-3). Hal ini sesuai dengan data epidemiologi yang dilaporkan oleh UICC (Spiro dkk, 1988).

### **Pengaruh Gambaran Histopatologi Pada Beberapa Parameter Awal Penelitian**

Gambaran histopatologi keganasan paru primer stadium lanjut jenis karsinoma epidermoid dan adenokarsinoma tidak mempengaruhi derajat hiperkoagulabilitas awal ( $P > 0,05$ ) dan status penampilan awal ( $P > 0,05$ ) (lihat tabel DT-1 s/d DT-4), juga tidak didapatkan perbedaan stadium luasnya penyakit pada perbedaan pola gambaran histopatologi  $P > 0,05$ ) (lihat tabel DD-10). Hal ini mungkin disebabkan karena kedua jenis histopatologi (karsinoma epidermoid dan adenokarsinoma) pada tingkat hematologi selular mempunyai pola yang sama pada proses invasi dan penyebaran sel ganas yaitu pembentukan pembuluh darah baru dengan tatanan disertai kualitas yang inferior (neo angiogenesis) sehingga mudah ditembus oleh sel-sel ganas (Wajima, 1991). Sel ganas paru baik jenis karsinoma epidermoid maupun jenis adenokarsinoma mampu membuat "single chain plasminogen activator" (SCu-PA) yang resistan terhadap anti plasmin, sehingga zat tersebut (SCu-PA) dapat leluasa menghancurkan matriks ekstraselular (Kircheimer, 1991; Kwaan, 1991). Disamping itu SCu-PA juga mempermudah sel ganas untuk aktivasi trombosit, karena SCu-PA menyebabkan kelompok sel-sel ganas cenderung membentuk bola, sehingga memperluas permukaannya dengan akibat kemungkinan pemaparan sel-sel ganas terhadap trombosit bertambah (Kwaan, 1991).

### Homogenisasi Penderita

Untuk analisa inferensial dilakukan uji "anova one-way", "student t test" dan "chi-square" pada variabel penelitian data dasar dan data awal penelitian. Pada keadaan yang memerlukan pemilahan lebih teliti untuk kelompok perlakuan dan pembanding dilakukan "uji anova one way" dilanjutkan dengan uji LSD dan tes beda antar rerata.

Untuk mencegah kemungkinan ketidak sesuaian faktor peluang pada jumlah sampel 70 penderita, maka pada awal penelitian pada kelompok perlakuan dan kelompok pembanding dilakukan uji statistik "anova one way", "student t test" dan "chi square".

Pada awal penelitian didapat data kelompok perlakuan dan kelompok pembanding terhadap proses keganasan paru terbatas dan luas sebagai berikut :

1. Sebaran umur tidak berbeda pada kelompok perlakuan dan kelompok pembanding pada proses keganasan paru terbatas dan luas (lihat tabel DD-2).

$$F = 1,193 \quad DF = 66 \quad P = 0,32$$

2. Sebaran jenis kelamin tidak berbeda pada kelompok perlakuan dan kelompok pembanding pada proses keganasan paru terbatas dan luas (tabel DD-4).

$$F = 1,006 \quad DF = 66 \quad P = 0,38$$

3. Sebaran berat badan penderita tidak berbeda pada kelompok perlakuan dan kelompok pembanding pada proses keganasan paru terbatas dan luas (tabel DD-5).

$$F = 0,761 \quad DF = 66 \quad P = 0,52$$

4. Tidak didapatkan beda statistik yang bermakna antara frekuensi jenis histopatologi karsinoma epidermoid dan adenokarsinoma antar kelompok perlakuan dan kelompok pembanding (tabel DD-9).

$$X^2 = 0,06 \quad DF = 1 \quad P = 0,80$$

5. Sebaran jumlah penderita berdasarkan kelompok perlakuan dan pembanding serta luasnya keganasan paru (keganasan paru proses terbatas dan keganasan paru proses luas) tidak berbeda secara statistik (tabel DD - 1A)

$$F = 0,637 \quad DF = 66 \quad P = 0,59.$$

Untuk melihat luas proses keganasan berdasarkan faktor umur, berat badan dan frekuensi jenis histopatologi dilakukan uji statistik "student t test " dan "chi square" pada 34 KPP proses terbatas dan 36 KPP proses luas

Perbandingan keganasan paru proses terbatas dan keganasan paru luas memberikan hasil sebagai berikut :

1. Tidak ada perbedaan bermakna secara statistik antara umur kelompok keganasan paru proses terbatas dan keganasan paru proses luas (tabel DD-6).

$$t = - 0,39 \quad DF = 68 \quad P = 0,70$$

2. Tidak ada beda bermakna secara statistik antara berat badan kelompok keganasan paru proses terbatas dan keganasan paru proses luas (tabel DD-7).

$$t = -1,15 \quad DF=68 \quad P = 0,26$$

3. Pada keganasan paru proses terbatas dan keganasan paru proses luas tidak didapatkan perbedaan secara statistik antar frekuensi jenis histopatologi karsinoma epidermoid dan adenokarsinoma (tabel DD-10)

$$X^2 = 0,000001 \quad DF=1 \quad P = 1,00$$

Evaluasi data awal variabel penelitian utama pada penderita berdasar luas keganasan paru memberikan kesimpulan sebagai berikut:

- 1.a. Skor hiperkoagulabilitas awal kelompok perlakuan dan kelompok pembandingan ada proses keganasan paru terbatas tidak berbeda (tabel DP-4).

- 1.b. Skor hiperkoagulabilitas awal kelompok perlakuan dan kelompok pembandingan pada proses keganasan paru luas tidak berbeda (tabel DP-4).

$$F = 3,519 \quad DF=66 \quad P = 0,02$$

LSD untuk tingkat 0,01

Cochrans-C  $P = 0,160$

Bartlett Box F  $P = 0,013$

- 2.a. Status penampilan awal kelompok perlakuan dan kelompok pembandingan pada proses keganasan paru terbatas tidak berbeda (tabel DP-5).

- 2.b. Status penampilan awal kelompok perlakuan dan kelompok pembanding pada proses keganasan paru luas tidak berbeda (tabel DP-5).

$$F = 0,593 \quad DF=66 \quad P = 0,62$$

LSD untuk tingkat 0,01

Cochrans-C  $P = 0,62$

Bartlett-Box F  $P = 0,06$

- 3.a. Kadar 2,3 DPG awal kelompok perlakuan dan kelompok pembanding pada proses keganasan paru terbatas tidak berbeda (tabel DP-6).

- 3.b. Kadar 2,3 DPG awal kelompok perlakuan dan kelompok pembanding pada proses keganasan paru luas tidak berbeda (tabel DP-6).

$$F = 7,61 \quad DF= 66 \quad P = 0,0001$$

LSD untuk tingkat 0,01

Cochrans-C  $P = 0,022$

Bartlett Box F  $P = 0,083$

- 4.a. Kadar AT<sub>3</sub> awal kelompok perlakuan dan kelompok pembanding pada proses keganasan paru terbatas tidak berbeda (tabel DP-7).

- 4.b. Kadar AT<sub>3</sub> awal kelompok perlakuan dan kelompok pembanding pada proses keganasan paru luas tidak berbeda (tabel DP-7).

$$F = 8,354 \quad P = 0,0001$$

LSD untuk tingkat 0,01

Cochrans-C  $P = 0,001$

Bartlett Box F  $P = 0,0001$

- 5.a. Viskositas darah awal kelompok perlakuan dan kelompok pembanding pada proses keganasan paru terbatas tidak berbeda (tabel DD-8).



- 5.b. Viskositas darah awal kelompok perlakuan dan kelompok pembanding pada proses keganasan paru luas tidak berbeda (tabel DD-8).  
 $F = 2,573$                        $DF=66$                        $P = 0,06$   
 LSD untuk tingkat 0,01  
 Cochrans-C  $P = 0,204$  .  
 Bartlett-Box  $F$                        $P = 0,050$
- 6.a. Viskositas plasma awal kelompok perlakuan dan kelompok pembanding pada proses keganasan paru terbatas tidak berbeda (tabel DP-9).
- 6.b. Viskositas plasma awal kelompok perlakuan dan kelompok pembanding pada proses keganasan paru luas tidak berbeda (tabel DP-9).  
 $F = 1,774$                        $DF= 66$                        $P = 0,16$   
 LSD untuk tingkat 0,01  
 Cochrans-C  $P = 0,298$   
 Bartlett-Box  $F$                        $P = 0,352$

Dengan demikian dapat disimpulkan, bahwa pada 70 kasus yang diteliti tersebut, didapatkan faktor peluang yang sama bagi kelompok perlakuan dan pembanding dalam variabel sebaran umur, jenis kelamin, berat badan, frekuensi jenis histopatologi dan alokasi jumlah kasus. Luas proses keganasan juga tidak berbeda pada berbagai kelompok umur, berat badan awal dan frekuensi histopatologi.

Data awal variabel penelitian utama yaitu skor hiperkoagulabilitas, status penampilan awal, kadar 2,3 DPG, kadar antitrombin 3, viskositas

darah dan viskositas plasma juga tidak berbeda antara kelompok perlakuan dan pembanding pada penderita KPP proses terbatas.

Pada KPP proses luas, data awal variabel penelitian utama tersebut juga tidak berbeda secara statistik.

Untuk "p" dipilih 0,01 sebab pada penelitian dengan jumlah sampel 70 diharapkan pengaruh faktor peluang pada beda hasil penelitian kelompok perlakuan dan kelompok pembanding seminimal mungkin (Ingelfinger, 1987; Piantadosi, 1990).

### **Aktivasi Trombosit Pada Keganasan Paru**

Berdasar pola aktivasi trombosit yang didapat dari penelitian ini, dapat dijelaskan sebagian peristiwa hematokimiawi selular proses keganasan paru primer stadium lanjut.. Diketemukannya peningkatan kadar beta tromboglobulin dan platelet faktor-4 pada semua kasus keganasan paru primer stadium lanjut (100%), merupakan suatu petanda adanya reaksi aktivasi trombosit, yaitu reaksi pelepasan granula alfa (lihat gambar II-7). Reaksi aktivasi trombosit, disebabkan oleh karena sel ganas paru mensintesis beberapa bahan prokoagulan antara lain: CP (cancer procoagulant), TNF (tumor necrosis factor) terutama fraksi beta dan TF (tissue factor). CP mempunyai kemampuan untuk mengaktivasi jalur intrinsik yaitu terbentuknya F IX<sub>a</sub>, disusul F VIII<sub>a</sub> dan kemudian bersama F V dan ion kalsium akan membentuk protrombinase. Akibat rangkaian reaksi tersebut protrombin akan dirubah menjadi trombin. Khusus untuk sel ganas paru, CP yang dihasilkan dapat langsung mengaktivasi F X dan peristiwa ini menjelaskan mengapa diantara beberapa proses keganasan tumor padat,

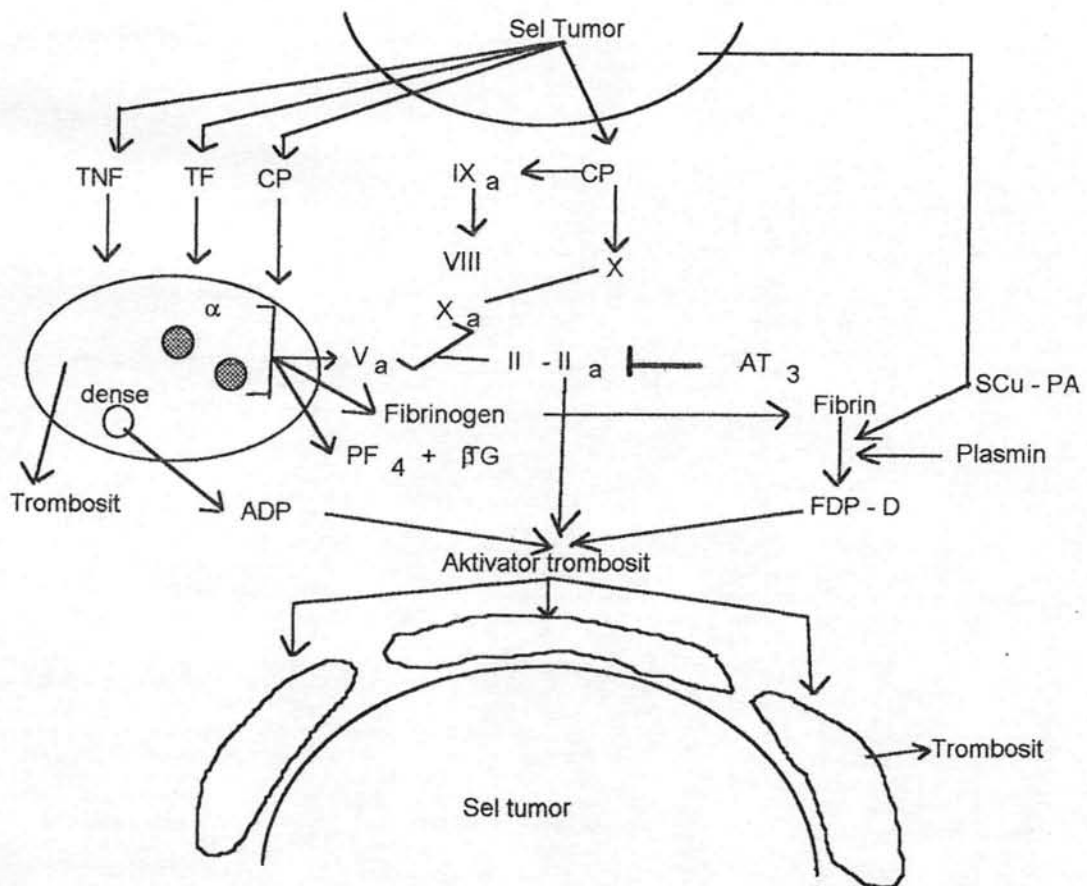
keganasan paru primer mempunyai derajat hiperkoagulabilitas yang tinggi (Curatallo, 1979; Gordon, 1987). TF yang disintesis oleh sel ganas paru mempunyai kemampuan untuk mengaktivasi F VII dan selanjutnya bersama F V, fosfolipid, F X dan ion kalsium (jalur bersama) akan membentuk juga protrombinase yang dapat merubah protrombin menjadi trombin. Terbentuknya trombin melalui proses aktivasi sistem koagulasi akan menimbulkan reaksi berantai berikutnya, antara lain : perubahan fibrinogen menjadi fibrin dan merangsang reaksi aktivasi trombosit-trombosit lainnya (reaksi aktivasi trombosit secara tidak langsung). Disamping itu akibat terdapatnya trombin yang bebas tadi akan menyebabkan terpaparnya reseptor-reseptor fibrinogen baik yang terdapat pada dinding sel trombosit, maupun yang terdapat pada dinding sel tumor ganas (Gordon, 1992). Keadaan ini menyebabkan terbentuknya kompleks fibrinogen - fibrin yang melapisi sel-sel ganas. Kecuali itu dengan adanya lapisan tersebut menyebabkan kecenderungan melekatnya trombosit yang teraktivasi (dimana reseptor fibrinogen sudah terpapar) pada lapisan tersebut. Salah satu sifat khusus dari sel ganas paru, adalah kemampuan sel ganas tersebut untuk mensintesis SCu-PA (Kwaan, 1991). Bahan tersebut menyebabkan reaksi proteolisis kompleks fibrinogen-fibrin sehingga terbentuk produk-produk proteolisisnya antara lain: FPA (fibrinopeptide A) dan FDP-D (FDP-dimer).

Pada keganasan paru primer proses terbatas, ternyata FPA dan FDP-D meningkat pada 82% dari kasus. Pada keganasan paru primer proses luas, kadar FPA meningkat pada 86% dari kasus dan kadar FDP-D meningkat pada 92% dari kasus.

Dengan demikian, serta berdasarkan sudut pandang hematokimiawi selular sel ganas paru primer stadium lanjut maka dapat dibuktikan asumsi penelitian ini yaitu:

**pada proses keganasan paru primer stadium lanjut terjadi aktivasi trombosit, sistem koagulasi disusul reaksi generasi trombin. Disamping itu juga terjadi aktivasi sistem fibrinolisis disusul proteolisis kompleks fibrinogen-fibrin.**

Untuk jelasnya rangkaian peristiwa asumsi penelitian ini dapat dilihat pada gambar VIII - 1.



Gambar VIII - 1. Interaksi sel trombosit dan sel tumor.

Pendekatan histopatologi selular pada penelitian ini tidak dikerjakan, sehubungan kesulitan mendapatkan contoh sel ganas asal yaitu berupa lesi diparu. Hal ini disebabkan karena sebagian besar kasus-kasus penelitian ini merupakan keganasan paru primer yang sudah inoperabel. Bahan aspirasi jarum halus (*fine needle aspiration*) yang didapatkan dari kelenjar getah bening regional yang aksesabel (*kelenjar supraclavicular*), tidak mencerminkan histopatologi sel ganas asal, sebab sel ganas yang bermetastasis ke kelenjar getah bening regional tersebut sudah mengalami beberapa tahapan seleksi biologik (Baylin, 1982).

Pola agonis tes agregasi trombosit pada keganasan paru primer proses terbatas dan luas mempunyai persamaan dan perbedaan. Persamaannya ialah bahwa agonis yang paling sering sebagai pencetus agregasi trombosit adalah kolagen (68% pada KPP proses terbatas, 75% pada KPP proses luas) dan ADP (41% pada KPP proses terbatas, 53% pada KPP pada proses luas) (tabel DD-11). Hal ini dapat difahami sebab sel ganas paru menghasilkan protease yang menyebabkan lisisnya membran basal sel endotel, sehingga sel trombosit dapat terpapar langsung pada jaringan sub endotel yang kaya akan serabut-serabut mikrofibril kolagen. Akibat adanya kerusakan jaringan juga terjadi pelepasan ADP dalam jumlah yang cukup besar (Hager dkk, 1991).

Perbedaan pola yang ditemukan adalah, bahwa tes agregasi trombosit terhadap epinefrin yang spontan lebih sering ditemukan pada KPP proses luas, bila dibandingkan dengan KPP proses terbatas (25% pada KPP proses luas dan 3% pada KPP proses terbatas) (tabel DD-11). Hal ini dapat dijelaskan bahwa pada KPP proses luas, terjadi kerusakan luas yang

meliputi seluruh tatanan "micro vascular", sehingga dibebaskan banyak bahan-bahan antara lain derivat-derivat asam arakhidonat dan endotelin yang sifatnya amat mirip dengan epinefrin (Schuster, 1991). Akibat proses "neoangiogenesis", terbentuknya sel-sel endotel yang bersifat lebih "inferior", antara lain didapatkannya "inter cell junction" yang lebih lebar, sehingga bahan-bahan tersebut dapat dengan mudah masuk kesistem intravaskular dan selanjutnya bahan-bahan tersebut mengaktifasi sel-sel trombosit (Dvorak, 1987; Wajima, 1991; Zachrski, 1992).

### **Alasan Pemilihan Paduan ASA, DPL dan FAM**

Sebagai antiplatelet dipakai asam salisilat (ASA, Cafenol) sebanyak 100 mg dan dipyridamol (DPL, Persantin) sebanyak 50 mg. Pada penelitian pendahuluan yang dilakukan oleh tim peneliti (Harsono dkk, 1989) yang melibatkan 21 kasus KPP stadium lanjut didapatkan bahwa paduan dosis ASA 100 mg dan DPL 50 mg diberikan dalam kapsul sebanyak tiga kali sehari sehabis makan, memberi efek memperbaiki secara optimal tes agregasi trombosit dan kadar 2,3 DPG dalam eritrosit penderita. Efek awal dari perbaikan tes agregasi dan kadar 2,3 DPG sudah dapat diamati setelah 3 minggu pemberian obat antiplatelet tersebut. Selama berlangsungnya penelitian yaitu selama 4 minggu, dipantau juga darah lengkap, kadar amonia dalam darah dan uji darah samar dalam faeces. Pada penderita yang mendapat antiplatelet didapatkan uji darah samar dalam faeces semuanya positif dan juga didapatkan kenaikan kadar amonia darah. Kelainan laboratorium yang diketemukan pada 21 kasus yang diteliti tersebut tidak memberikan gejala klinik. (Harsono dkk, 1989). Rendahnya efek samping

ASA dan DPL juga dilaporkan oleh beberapa peneliti lain (Breddin, 1989; Drouet, 1989; O'Brien, 1989)

Dipandang dari sudut ekonomi kesehatan berdasarkan skala prioritas (Sutoto, 1989) pemberian ASA dan DPL tidak menambah beban finansial penderita. Dalam sistem skala tersebut nilai yang didapat dari aplikasi ASA dan DPL adalah 16 dari nilai maksimal 20 (lihat bab Tinjauan Kepustakaan).

Sebagai obat sitostatika dipilih FAM (Fluorouracil, adriamycin dan mitomycin-c) dengan alasan antara lain;

1. Ketiga obat tersebut mempunyai titik tangkap kerja farmakologi yang berbeda (Cline, 1980; Dorr, 1982, Goldman, 1982).
2. Efek keberhasilan obat bervariasi antara 20 - 43,3 %. Penelitian di RS Persahabatan selama periode 1981 - 1983 pada 30 kasus KPP stadium lanjut didapatkan remisi parsial 43,3%, perbaikan status penampilan 30%, status penampilan yang menetap didapat 30% dan status penampilan yang mengalami kemunduran 60% (Jusuf, 1989-a). Pada penelitian pendahuluan yang dilakukan oleh tim peneliti di Surabaya yang melibatkan 31 kasus stadium lanjut didapat, remisi total 9% (3 kasus), remisi parsial 50% (16 kasus) dan respons negatif (memburuk) pada 41% (12 kasus) (Harsono dkk, 1989).
3. Efek samping obat fluorouracil, adriamycin dan mitomycin-c masih juga dapat diterima oleh para penderita. Pengalaman di RS Persahabatan, Jakarta pada 30 kasus KPP stadium lanjut didapat efek samping obat antara lain, 6,7% (2 kasus) mengalami penyulit hematologi dan bersifat reversibel, setelah sitostatika dihentikan sementara. Pada 56,5% (17 kasus) didapat gejala gastrointestinal yaitu mual, muntah dan nafsu

makan menurun. Pada 17 kasus tersebut gejala samping tersebut bersifat reversibel dan cepat dapat diatasi, dengan memberikan sediaan antiemetik pra infus. Rontoknya rambut atau alopecia didapat pada 70% dari kasus dan bersifat reversibel. Rambut akan tumbuh kembali bila sitostatika dihentikan. (Jusuf, 1989-a).

Pertimbangan negatif tentang pemakaian paduan FAM adalah dari masalah tingginya harga obat.. Pada awal penelitian ini yang dimulai pada bulan Agustus 1988, harga seluruh paket obat sitostatika selama 6 bulan adalah sebesar Rp. 2.085.000,--. Akibat dari tingginya harga obat sitostatika tersebut menyebabkan cakupan sampel penelitian, terdiri dari para penderita yang dirawat di RS swasta, di Surabaya. Hal ini perlu dipakai sebagai bahan pertimbangan dalam penerapan generalisasi populasi keganasan paru stadium lanjut.

### **Pengamatan Parameter Penelitian**

Pada keganasan paru stadium lanjut sebanyak 70 kasus, setelah distratifikasi berdasar derajat penjararan proses penyakit didapatkan 34 kasus KPP proses terbatas dan 36 kasus KPP proses luas. Pada analisa statistik didapatkan skor hiperkoagulabilitas KPP proses terbatas lebih rendah dari pada skor hiperkoagulabilitas KPP proses luas (7,53 vs 8,44 dengan  $P < 0,01$  lihat tabel DP-3).

**Dengan ini hipotesis kerja butir pertama dapat dibuktikan.**

Sekuensial paket obat sitostatika diberikan dengan jarak waktu dua bulan, sebab waktu ganda keganasan paru jenis karsinoma sel epidermoid



adalah 58 hari dan jenis sel adenokarsinoma adalah 83 hari dan waktu ganda rata-rata  $\pm$  70 hari (Hellmann, 1989; Jusuf, 1989-a; Jusuf, 1989-b; Jusuf, 1990).

Sekuensial paket obat tahap ke-III adalah tahap terpenting, sebab pada tahap ini terjadi perbedaan bermakna secara statistik antara kelompok pembandingan dan kelompok perlakuan ( $P < 0,01$ ).

Pada keganasan paru proses terbatas perbedaan tadi meliputi skor hiperkoagulabilitas, kadar 2,3 DPG, kadar AT<sub>3</sub> dan viskositas darah ( $P < 0,01$ ). Pada keganasan paru proses luas perbedaan tersebut hanya dijumpai pada kadar 2,3 DPG ( $P < 0,01$ ). Bila dipakai taraf kemaknaan statistik  $P < 0,05$  ternyata didapat perbedaan pada nilai skor hiperkoagulabilitas.

Jadi pada KPP proses terbatas, skor hiperkoagulabilitas akhir kelompok yang mendapat FAM + ASA + DPL lebih rendah dari skor hiperkoagulabilitas akhir kelompok yang mendapat FAM saja (6,31 vs 7,28 dengan  $P < 0,01$  lihat tabel DP-10).

**Dengan ini hipotesis kerja butir kedua dapat dibuktikan.**

Pada KPP proses luas, skor hiperkoagulabilitas akhir kelompok yang mendapat FAM + ASA + DPL lebih rendah dari skor hiperkoagulabilitas akhir kelompok yang mendapat FAM saja (6,82 vs 8,27 dengan  $P < 0,05$  lihat tabel DP-10).

**Dengan ini hipotesis kerja butir ketiga dapat dibuktikan.**

Secara laboratorik juga dapat diamati, bahwa perubahan-perubahan variabel perbaikan reologi baru memperlihatkan perbedaan yang bermakna setelah tahap ketiga ( $D_2$ ), sehingga efek hambatan maksimal proses koagulasi dan fibrinolisis terjadi pada tahap sitostatika ketiga ( $D_2$ ). Dengan demikian dapat difahami, bahwa perubahan status penampilan adalah paling bermakna setelah tahap ketiga. Secara statistik pada KPP proses terbatas dengan uji regresi ganda juga dapat dilihat, bahwa status penampilan akhir (QLA) dipengaruhi oleh perubahan skor hiperkoagulabilitas tahap ketiga ( $D_2$ ), dengan persamaan garis regresinya, yaitu  $QLA = 107,66 - 6,17D_2$ . (tabel DP - 25). Dengan uji statistik yang sama juga dapat diamati, bahwa perubahan status penampilan pada KPP proses terbatas, dipengaruhi oleh skor hiperkoagulabilitas tahap ketiga ( $D_2$ ), dimana persamaan garis regresinya adalah  $(QLA-QLM) = 39,30 - 6,05D_2$  (tabel DP-27)

Pada uji korelasi Pearson didapatkan adanya korelasi antara perbaikan derajat hiperkoagulabilitas dan respons obat baik pada kasus KPP yang mendapat pengobatan FAM + antiplatelet (32 kasus pada  $r = 0,81$ ) (tabel DP-23) dan KPP yang mendapat pengobatan FAM (33 kasus pada  $r = 0,63$ ) (tabel DP-24).

Respons obat berkorelasi dengan status penampilan akhir dengan  $r = 0,50$  (tabel DP-21 dan DP-22). Nilai relatif rendahnya korelasi ini disebabkan karena respons obat dan status penampilan penderita dipengaruhi banyak faktor. Faktor-faktor yang mempengaruhi respons obat antar lain:

1. Sifat kinetik sel ganas paru, yaitu sebagai sel ganas tumor padat maka fraksi yang berpoliferasi adalah sedikit. Obat sitostatika (FAM) hanya efektif pada waktu sel dalam stadium proliferasi (Eckhard, 1990-a).
2. Sifat heterogenitas sel ganas paru menyebabkan instabilitas genetik, yang kemudian dapat menimbulkan seleksi sekuensial sel ganas berdasar kariotip, derajat diferensiasi, kemampuan invasi dan metastasis. Akhirnya pada sel ganas paru tersebut secara hipotetis dapat dipisahkan atas dua klon, yaitu klon tanpa kemampuan diferensiasi tetapi disertai kemampuan derajat proliferasi relatif tinggi dan klon yang mempunyai kemampuan diferensiasi disertai derajat proliferasi relatif rendah, tetapi mampu mensintesa enzim, hormon dan bahan-bahan metabolik lain yang dapat menimbulkan gejala paraneoplasia. Sitostatika (FAM) hanya mampu mengendalikan secara optimal klon dengan kemampuan proliferasi tinggi dan kemampuan ini dinyatakan secara klinik berupa respons obat. Gejala paraneoplasia merupakan gejala sistemik dan justru dihasilkan oleh klon dengan kemampuan proliferasi rendah dan klon ini kurang dapat dikendalikan oleh sitostatika. Sebagian dari gejala paraneoplasia tersebut disebabkan oleh akibat adanya proses aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolisis oleh trombin. Faktor inilah yang dengan pemberian obat antiplatelet (ASA + DPL) akan dikendalikan manifestasinya dan secara klinik dapat diukur dengan skala penampilan Karnofsky (Sherman, 1987; Love, 1990).
3. Resistansi obat. Salah satu sebab timbulnya resistansi obat sitostatika kombinasi 5 fluorouracil, adriamycin dan mitomycin-c adalah

"hipoksemi" selular. Hal ini disebabkan karena baik adriamycin maupun mitomycin-c untuk menimbulkan reaksi interkalasi dan pemecahan DNA memerlukan oksigen (Bertino, 1986). Pada keganasan paru derajat oksigenisasi selular dapat diperkirakan dari kadar 2,3 DPG. Pada tabel DP-10, tabel DP-11 dan tabel DP - 14 dapat dilihat bahwa dimasa awal penelitian kadar 2,3 DPG rendah, dan kemudian meningkat secara bermakna pada kelompok perlakuan (kelompok keganasan paru yang mendapat sitostatika dan antiplatelet). Dengan tersedianya oksigen, maka efek FAM dapat lebih optimal dan merupakan salah satu faktor yang akan menghambat terjadinya resistansi.

4. Respons obat nampaknya juga tergantung pada stadium penyakit. Respons obat pada keganasan paru terbatas lebih baik dari pada respons obat pada keganasan paru luas (baik pada kelompok perlakuan dan kelompok pembanding). Salah satu penjelasan dalam hal ini adalah, bila dilihat pada pola pertumbuhan sel-sel ganas stadium lanjut yang pada umumnya mengikuti kurva Gompertzian (Love, 1990). Dalam hal ini makin besar dan makin luas tumornya (stadium keganasan paru proses luas) maka fraksi sel-sel yang aktif berpoliferasi relatif makin sedikit dan dengan demikian efektivitas obat sitostatika juga makin berkurang (Goldman, 1982).

Respons obat berupa evaluasi radiologi toraks dibuat hanya pada awal dan akhir penelitian dengan asumsi, bahwa pada tahap awal dan tahap berikutnya pada pemberian sitostatika, terjadi perubahan-perubahan selular pada sel tumor dan sel host, sehingga terjadi berbagai gambaran reaksi

radang imunologi, degenerasi sel, perdarahan intra tumor (Murgo, 1987; Rees, 1992).

Hal ini menimbulkan berbagai kesulitan waktu mengukur diameter tumor. Bila terdapat peradangan imunologi maka batas antara tumor dan jaringan sekitarnya tidak jelas (shaggy). Pada proses degenerasi sel, terjadi autolisis, sehingga besar tumor cepat mengecil kesatu arah saja dengan demikian ukuran diameter tumor berubah secara tidak merata. Pada perdarahan intra tumor, ukuran tumor cepat membesar, sedangkan sebetulnya volum sel-sel ganas tidak banyak berubah (Fraser, 1988).

Pada bulan kelima dan keenam, yaitu 1-2 bulan setelah sitostatika paket ketiga, biasanya sudah terjadi keseimbangan antara sel-sel tumor dan sekitarnya (sel fibroblas, pneumosit, matriks ekstraselular dan lain-lainnya), sehingga ukuran tumor dapat dinilai secara lebih akurat (Fraser, 1988; Makes, 1989). Dalam penelitian ini juga dapat dilihat bahwa perbaikan maksimal 2,3 DPG terjadi pada tahap ketiga yaitu lebih kurang 4 bulan setelah dimulai penelitian. Jadi paket sitostatika ketiga dapat bekerja lebih optimal dari pada paket-paket yang sebelumnya. Juga pada prosedur FAM menurut WHO, bila setelah tiga paket tidak ada kemajuan, maka paket berikutnya tidak perlu diberikan lagi (Monfardini, 1987). Secara statistik pada keganasan paru stadium lanjut proses terbatas dengan uji regresi ganda juga dapat dilihat bahwa pengaruh perubahan skor hiperkoagulabilitas tahap ketiga ( $D_2$ ) menentukan respons obat (RO) dimana garis persamaan regresinya  $RO = 10,74 - 0,81 D_2$  (tabel DP-26).

Status penampilan akhir pada KPP yang mendapat pengobatan FAM + antiplatelet (32 kasus) berkorelasi dengan perbaikan derajat hiperkoagulabilitas ( $r=0,65$ ) (tabel DP-23).

Status penampilan akhir pada KPP yang mendapat FAM (33 kasus) juga berkorelasi dengan perbaikan derajat hiperkoagulabilitas ( $r = 0,67$ ) (tabel DP-24).

Jadi dengan memperbaiki derajat hiperkoagulabilitas dapat ditingkatkan manfaat obat sitostatika seperti tercermin pada perbaikan respons obat dan status penampilan akhir penderita (lihat tabel T IX - 1) (Rickles, 1988).

Penilaian skor status penampilan Karnofsky dilakukan pada awal dan akhir penelitian untuk menghindari pengaruh imbas psikologi keluarga pada status penampilan penderita. Biasanya pada bulan-bulan pertama penderita sangat emosional, sehingga sulit dilakukan pengukuran status penampilan Karnofsky secara objektif (Spiegel, 1990).

Status penampilan akhir penderita berdasar skala Karnofsky pada kelompok perlakuan nampak lebih baik dari pada kelompok pembanding (tabel DP-19). Hal ini disebabkan karena pada kelompok perlakuan yang mendapat antiplatelet terjadi hambatan aktivasi proses kaskade koagulasi dan fibrinolisis dengan akibat akhir, yaitu produksi TNF (tumor necrosis factor) akan lebih rendah. TNF dapat memberikan gejala sistemik (panas, rasa lesu, mual, rasa ngilu seluruh badan ) dan gejala laboratorik, yaitu laju endap darah (LED) meningkat, lekositosis, peningkatan fraksi protein keradangan akut (Ballkwill, 1987). Keadaan ini semua sangat mempengaruhi status penampilan penderita. Uraian ini sesuai dengan konsep bagaimana

ASA + DPL dapat mengendalikan aktivasi koagulasi dan fibrinolisis, seperti terlihat pada gambar II - 7. Pada penelitian ini peristiwa tersebut berupa perbaikan skor hiperkoagulabilitas, kadar 2,3 DPG, AT<sub>3</sub>, viskositas darah, status penampilan dan respons obat seperti terlihat pada tabel T VIII - 1.

**TABEL T VIII - 1. PARAMETER PENELITIAN PADA KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT**

Parameter	KEGANASAN PARU				Analisa Statistik		
	Terbatas		Luas		F	P	B
	Perlaku - an	Pemban -ding	Perlaku - an	Pemban - ding			
Penurunan Skor Hiper - koagulabilitas	1,40	0,20	1,80	0,00	10,34	0,001	B
Peningkatan * 2,3 DPG	2,61	0,48	1,56	0,49	75,970	0,00001	B
* AT <sub>3</sub>	54,88	26,72	30,69	15,13	16,942	0,00001	B
Penurunan Viskositas * Darah (CP)	1,47	0,15	0,78	0,22	19,394	0,00001	B
* Plasma(CP)	0,06	0,00	0,08	0,01	0,814	0,56	Tb
Peningkatan status pe - nampilan Karnofsky	11,23	-6,1	-3,13	-24,00	23,78	0,00001	B
Respons Obat	7,5	5,3	3,30	3,20	13,225	0,0001	B*

Pada uji "Anova one way"

B = beda secara bermakna.

Tb = tidak berbeda secara bermakna.

\* Catatan:

Pada tes beda rerata:

KPP Terbatas: kelompok perlakuan > kelompok pembanding.

KPP Luas : kelompok perlakuan = kelompok pembanding.

Penilaian status penampilan dilakukan pada awal penelitian dan akhir penelitian dengan tujuan mendapatkan status penampilan se"murni" mungkin pada akhir penelitian. Seperti sudah diuraikan dalam bab tinjauan kepustakaan status penampilan dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain: "mood" dan afeksi penderita, pengaruh keluarga serta pemahaman penderita akan penyakitnya (Donovan, 1989; Knobf, 1990; Wigger, 1990; Singer, 1991). Status penampilan penderita pada awal penelitian cenderung lebih tinggi dari pada sebenarnya, sehubungan dengan sifat orang di Surabaya yaitu penderita tidak boleh tahu tentang penyakitnya dan semua anggota keluarga cenderung untuk membesar-besarkan hati penderita (Menno, 1992). Juga pada kunjungan kedua dan ketiga (bulan kedua dan keempat) masih terdapat kecenderungan seperti tersebut diatas. Hal ini dapat diamati pada penelitian ini, yaitu dari jumlah pengantar penderita yang ikut datang waktu penderita periksa ulang .Jumlah pengantar terbanyak ditemukan pada awal kedatangan penderita dan selanjutnya makin berkurang dengan berlanjutnya proses pengobatan (lihat tabel DT-5).

Pada akhir penelitian hampir 80% penderita datang di"kawal" oleh seorang pengantar (dari tabel DT-6). Juga dapat dilihat, bahwa sebanyak 23 penderita (35%) datang tanpa diantar oleh anggota keluarga tetapi diantar oleh orang-orang yang mempunyai ikatan batin dengan penderita (teman baik, majikan atau bekas majikan, rohaniwan, ketua kring agama, sopir pribadi). Penderita pada tahap ini juga dapat diwawancarai lebih pribadi, tanpa terlibatnya faktor pengantarnya. Dalam keadaan ini didapat skor penampilan penderita berdasar wawancara dengan penderita sendiri, tanpa



melibatkan faktor keluarga. Dengan kata lain, skor penampilan pada stadium ini adalah yang paling representatif. (Siminoff, 1989).

Dengan demikian dapat diasumsikan bila pada akhir dan awal penelitian terdapat perbedaan peningkatan yang bermakna antara status penampilan, bahwa beda tersebut betul-betul mempunyai arti klinik dan dapat digeneralisasikan pada kelompok populasi khusus tersebut (KPP stadium lanjut) (Fergusson, 1991).

## **Efektifitas Pengobatan Antiplatelet**

### **I. Efektivitas Obat Antiplatelet Dipandang Dari Sudut Konsep Teori**

Pada penelitian ini dipakai obat antiplatelet (ASA + DPL) untuk menghambat reaksi aktivasi trombosit serta produk interaksinya. Tindakan tersebut bertujuan untuk menurunkan derajat hiperkoagulabilitas darah penderita KPP stadium lanjut. Akibat dari intervensi tersebut, teoritis dapat terjadi beberapa kendala yang kurang menguntungkan, antara lain penurunan kadar TNF (Balkwill, 1987), tidak adanya perlekatan sel-sel ganas pada dinding pembuluh darah (Warren, 1972) dan menurunnya daya kohesi antar sel-sel ganas (Baylin, 1982)

TNF yang diproduksi sel ganas yang mengalami nekrosis, secara konsep pertahanan biologi, mempunyai tujuan untuk merusak sel-sel ganas lainnya. Akibat dari proses tersebut ukuran tumor akan mengecil atau dengan kata lain tumor yang mampu membuat TNF

dalam jumlah besar, cenderung untuk mengalami autolisis (Helmann, 1982).

Kemampuan sel ganas untuk melekat satu sama lain (kohesi) dan afinitas sel ganas untuk melekat pada dinding pembuluh darah (adhesi) secara konsep pertahanan biologi dimaksudkan untuk menghambat metastasis (Baylin, 1982). Dengan demikian penambahan antiplatelet ditakutkan akan meningkatkan insidens mikrometastasis. Karena sel ganas paru merupakan prokoagulan yang kuat (Gordon, 1987), maka bila terjadi mikrometastasis, proses koagulasi akan teraktivasi (Curatallo, 1979; Mathess, 1992). Secara laboratorik terjadinya proses aktivasi koagulasi dapat dipantau dari menurunnya kadar AT<sub>3</sub> (Koepke, 1984).

Analisis biaya dan masalahat pada penambahan antiplatelet terhadap paduan sitostatika adalah sebagai berikut:

- I.A. Meskipun pada kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar TNF, kerja obat sitostatika tetap efektif. Pada penelitian ini, penurunan kadar TNF dapat diamati secara tidak langsung, dengan melihat adanya perbaikan status penampilan (pada KPP proses terbatas: 11,25 vs - 6,1 dengan  $p < 0,01$ , pada KPP proses luas: - 3,13 vs - 24,00 dengan  $p < 0,01$ , tabel DP-12) dan status penampilan akhir (pada KPP proses terbatas: 78,13 vs 61,67 dengan  $p < 0,01$ , pada KPP proses luas: 63,13 vs 45,33 dengan  $p < 0,01$ , table DP-19). Penambahan obat antiplatelet, meningkatkan efek sitostatika dan itu dapat diamati pada skor respons obat kelompok perlakuan penderita KPP

proses terbatas (skor respons obat kelompok perlakuan vs kelompok pembanding adalah 7,5 vs 5,3 dengan  $P < 0,01$ , tabel DP-18).

- I.B. Meskipun kemampuan melekatnya sel ganas pada dinding pembuluh darah (adhesi) dan kemampuan melekatnya antar sel ganas (kohesi) berkurang, tetapi pada pengamatan hematologi selama seluruh sekuens penelitian, tidak dijumpai adanya proses mikrometastasis pada kelompok perlakuan. Pada penelitian ini, tidak adanya proses mikrometastasis secara tidak langsung dapat diamati, bahwa kadar  $AT_3$  mengalami peningkatan secara bermakna, baik pada KPP proses terbatas maupun pada KPP proses luas (KPP proses terbatas: 54,88 vs 26,72; KPP proses luas: 30,69 vs 15,13 dengan  $P < 0,01$ ; Tabel DP-15).
- I.C. Tidak melekatnya sel ganas pada dinding pembuluh darah dapat dilihat secara tidak langsung dari pola 2,3 DPG selama sekuens penelitian. Pada gangguan aliran pembuluh darah yang menimbulkan hipoksia jaringan, maka kadar 2,3 DPG akan menurun (Bernardini, 1987). Pada penelitian ini dapat diamati, bahwa kadar 2,3 DPG dalam sel darah merah pada kelompok perlakuan mengalami peningkatan (KPP proses terbatas: 2,61 vs 0,48 dengan  $P < 0,01$ ; KPP proses luas: 1,56 vs 0,49 dengan  $P < 0,01$ ; Tabel DP-14). Kadar 2,3 DPG akhir pada kelompok perlakuan lebih tinggi (KPP proses terbatas: 7,1

vs 5,1 dengan  $P < 0,01$ ; KPP proses luas: 5,4 vs 3,7 dengan  $P < 0,01$ ; tabel DP-11).

- I.D. Efektifitas antiplatelet (ASA + DPL) menurunkan derajat hiperkoagulabilitas dapat diamati secara morfologi sederhana yaitu dengan melihat jumlah trombosit yang mengelilingi sel ganas paru, pra dan pasca perlakuan. Dalam penelitian ini dihitung jumlah trombosit yang mengelilingi 10 sel ganas paru dan ternyata didapat penurunan jumlah trombosit yang bermakna pada kelompok perlakuan ( $P < 0,01$ ). Keuntungan dari cara evaluasi ini adalah dapat dibuktikan secara langsung dan sederhana, pengaruh antiplatelet dan sekaligus menunjang serta membuktikan kebenaran ilmiah penelitian ini.

Dengan demikian dapat disimpulkan :

**Meskipun penurunan derajat hiperkoagulabilitas darah penderita KPP stadium lanjut mempunyai beberapa kendala yang kurang menguntungkan, tetapi secara analisis biaya dan masalah didapat nilai tambah, berupa peningkatan manfaat sitostatika yaitu peningkatan status penampilan dan respons obat pada penderita KPP proses terbatas dan peningkatan status penampilan pada KPP proses luas.**

**Dari sudut pandang konsep teori penurunan derajat hiperkoagulabilitas dapat dibuktikan melalui pembuktian ilmiah.**

## II. Efektifitas Obat Antiplatelet Dari Sudut Pandang Konsep Profesi.

Reaksi aktivasi trombosit, generasi trombin dan disposisi fibrin oleh sel ganas paru menyebabkan terbentuknya suatu lapisan kompleks yang menyelimuti sel ganas tersebut (Detwiler dkk, 1992). Lapisan tersebut akan mempersulit transpor molekul sitostatika kedalam sel sasaran (Goldman, 1982).

Bila reaksi aktivasi trombosit dihambat dengan obat antiplatelet, maka lapisan kompleks tersebut tidak terjadi, sehingga molekul sitostatika dapat dengan mudah masuk kedalam sel dan melakukan efek farmakologinya. Untuk adriamycin dan mitomycin-c diperlukan derajat oksigenasi jaringan yang optimal (Dorr, 1982).

Kecuali itu, sel ganas yang dilapisi oleh kompleks trombosit, faktor koagulasi dan produk proteolisisnya akan mengalami kerusakan membran sel dengan akibat sel ganas tersebut akan nekrosis dan dibebaskannya TNF dalam jumlah banyak (Balkwill, 1997). Pada evaluasi fisik situasi ini memberikan gambaran perubahan ukuran tumor (Fraser, 1989).

Pada pemberian paduan sitostatika dan antiplatelet, didapatkan hambatan pada pembentukan lapisan kompleks disekeliling sel ganas, sehingga molekul sitostatika dapat lebih mudah masuk kedalam sel ganas dan respons obat meningkat (lihat gambar II - 7). Pada penelitian ini, peristiwa tersebut dapat dilihat dari respons pemberian obat pada penderita KPP proses terbatas yang menunjukkan bahwa respons secara statistik lebih tinggi dari kelompok pembanding (7,5 vs 5,3 dengan  $P < 0,01$ ; Tabel DP-18). Pada KPP proses luas,

sehubungan dengan teori Gompertzian (Love, 1990), dimana jumlah sel yang berpoliferasi hanya sedikit, maka respons obat, baik pada kelompok perlakuan dan kelompok pembanding, tidak bermakna perbedaannya secara statistik (3,30 vs 3,20 dengan  $P < 0,05$ ; Tabel DP-18). Hal ini dapat dijelaskan bahwa hanya sel-sel ganas yang berpoliferasi saja yang rentan terhadap sitostatika (Goodman, 1982; Sherman, 1987; Eckhard, 1990-a).

Kemampuan ASA dan DPL untuk mengendalikan derajat hiperkoagulabilitas sama efektifnya, baik pada KPP proses terbatas maupun pada KPP proses luas. Dalam penelitian ini dapat diamati pada kelompok perlakuan yaitu KPP proses luas yang pada awal penelitian mempunyai skor hiperkoagulabilitas lebih tinggi dari derajat hiperkoagulabilitas KPP proses terbatas (8,65 vs 7,56 dengan  $P < 0,01$ ); Tabel DP-4). Data yang diperoleh pada akhir penelitian menunjukkan baik pada KPP proses luas dan KPP proses terbatas mempunyai skor hiperkoagulabilitas yang tidak bermakna perbedaannya secara statistik (6,81 vs 6,13 dengan  $P > 0,05$ ; Tabel DP-13).

**Dengan demikian hipotesis kerja butir keempat tidak terbukti.**

Hal ini justru menguntungkan situasi klinik yaitu paduan ASA dan DPL mempunyai peluang yang sama ( $P > 0,05$ ) untuk menurunkan derajat hiperkoagulabilitas pada KPP proses terbatas dan KPP proses luas.

Jadi paduan ASA dan DPL memiliki kemampuan menurunkan derajat hiperkoagulabilitas, sesuai dengan pengamatan para peneliti lain (Bogner, 1988; Berddin, 1989; O'Brian, 1989).

Hal ini mempunyai implikasi, bahwa kerusakan dinding sel akibat deposisi bahan kompleks (trombosit yang reaktif, faktor pembekuan darah serta produk proteolisisnya) pada dinding sel dapat dihambat, sehingga produksi TNF dapat diturunkan.

Dalam penelitian ini peristiwa tersebut dapat diamati pada hasil perbaikan status penampilan (pada KPP proses terbatas: 11,25 vs -6,1 dengan  $P < 0,01$ ; KPP proses luas -3,13 vs -24,00 dengan  $P < 0,01$ ; Tabel DP - 19) dan skor status penampilan akhir (KPP proses terbatas: 78,13 vs 61,67 dengan  $P < 0,01$ ; KPP proses luas: 63,13 vs 45,33 dengan  $P < 0,01$ ; Tabel DP-12)

Dengan demikian dapat disimpulkan:

1. **Antiplatelet (ASA dan DPL) dapat menurunkan derajat hiperkoagulabilitas pada keganasan paru primer stadium lanjut. Hal ini dapat dibuktikan secara pembuktian statistik.**
2. **Manfaat penambahan ASA dan DPL pada paduan sitostatika FAM:**
  - 2.1. **Pada KPP proses terbatas meningkatkan status penampilan dan respons obat.**
  - 2.2. **Pada KPP proses luas hanya meningkatkan status penampilan.**

**Demikianlah hipotesis kerja kelima dapat dibuktikan.**

Dengan dapat dibuktikan adanya kebenaran pada hipotesis kerja pertama, kedua, ketiga dan kelima serta ditolaknya kebenaran hipotesis kerja keempat, membuktikan kebenaran hipotesis utama yaitu: bila derajat hiperkoagulabilitas darah penderita keganasan paru primer stadium lanjut diturunkan maka manfaat sitostatika berupa peningkatan respons obat dan kualitas hidup dijumpai pada KPP proses terbatas, sedangkan pada KPP proses luas hanya dijumpai peningkatan kualitas hidup.

### **Reaksi Samping Penambahan Obat Antiplatelet**

Pada evaluasi reaksi samping kelompok KPP yang mendapat obat FAM dan antiplatelet (kelompok perlakuan) terhadap kelompok KPP yang hanya mendapat FAM (kelompok pembanding) didapatkan bahwa, pada kelompok perlakuan terdapat lebih banyak hemates yang positif (88%) dibandingkan dengan kelompok pembanding (55%). Melihat tidak adanya penyulit hematologi (trombositopeni) pada kedua kelompok tersebut, maka diduga banyaknya hemates yang positif disebabkan oleh aspirin. Kelemahan dari asumsi ini adalah data darah lengkap tidak diperiksa setiap minggu. Pada penelitian ini data darah lengkap untuk segi praktis dan menghemat biaya hanya diperiksa setiap penderita datang untuk mendapat pengobatan sitostatika ulang. Hal ini berdasar atas pengalaman 30 kasus KPP di Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta dimana efek penyulit hematologik didapat 6,7% selama seluruh seri pengobatan (6 bulan) (Jusuf



1989-a; Jusuf 1990). Mengingat pula bahwa selama kurun waktu berlangsungnya penelitian ini, tidak dijumpai penderita datang akibat penyulit hematologi (perdarahan, stomatitis, krisis anemia) maka kiranya asumsi tersebut diatas masih dapat dipertanggung jawabkan. Karena hemates yang positif tersebut tidak menimbulkan gejala-gejala klinik, maka keadaan tersebut tidak mempengaruhi status penampilan penderita. (Breddin, 1989; O'Brien, 1989)

### **Arti Evaluasi Petanda Tumor Pada Keganasan Paru Primer**

Petanda tumor adalah senyawa biokimia atau imunokimia yang terdapat pada sel maupun jaringan atau cairan tubuh, yang menunjukkan adanya keganasan atau asal usul sel ganas, maupun tingkat keganasan. (Widjaja, 1992). Hingga beberapa tahun yang lalu pengertian laboratorik petanda tumor adalah suatu senyawa biokimia yang dihasilkan oleh sel-sel ganas, atau merupakan produk sel tubuh sebagai respons terhadap proses keganasan dan setelah disintesa, dibebaskan kedalam peredaran darah (Liu, 1985).

Pengertian petanda tumor masa kini meliputi berbagai kategori bahan-bahan yang dihasilkan oleh sel-sel ganas ataupun sel-sel jinak sebagai reaksi terhadap adanya proses keganasan. Bahan-bahan tersebut dapat ditemukan intraselular atau dalam cairan tubuh maupun jaringan dan dapat diukur di laboratorium secara kualitatif atau kuantitatif dengan cara-cara kimia, imunologi atau biologi molekuler. Petanda tumor sekarang diklasifikasikan sebagai "host response marker", "proliferation marker",

"differentiation marker" dan "destruction marker". Dengan demikian petanda tumor dapat digunakan untuk mendeteksi atau mengidentifikasi serta memantau proses keganasan sebelum maupun sesudah pengobatan (Bonfieri, 1990). Petanda tumor yang ideal harus spesifik untuk suatu jenis keganasan tertentu dan sensitif untuk diagnosa dini serta mudah pelaksanaannya sebagai uji penyaringan. Sayangnya sebagian besar petanda tumor yang ditemukan hingga kini belum adanya yang spesifik atau sensitif untuk maksud demikian (Kresno, 1993).

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan CEA, MCA dan NSE pada 70 kasus penelitian KPP proses terbatas dan luas. Dasar pemilihan dari ketiga petanda tumor tersebut adalah untuk memberikan gambaran heterogenitas biokimia selular KPP. Seperti telah diketahui CEA berkaitan dengan sel-sel yang berasal dari jaringan mesenkim (endoderm), MCA berkaitan dengan sel-sel yang berasal dari jaringan epitel (ektoderm) dan NSE berasal dari jaringan neuroendokrin (Liu, 1985). Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa pada 70 kasus yang diteliti tersebut terdapat berbagai variasi peningkatan dan kombinasi ketiga petanda tumor tersebut. Gambaran demikian adalah sesuai dengan konsep heterogenitas selular KPP (Calabressi, 1985).

Dari tabel DT-10 dapat dilihat bahwa peningkatan kadar NSE lebih banyak didapatkan dibandingkan dengan peningkatan kadar CEA atau MCA. Ini berarti, bahwa pada KPP stadium lanjut, peran sel-sel yang berasal dari jaringan neuroendokrin harus difikirkan. Banyaknya peran sel-sel dengan dasar ontogeni neuroendokrin amat berkaitan dengan gejala-gejala

paraneoplasia (panas, lesu, lemah, rasa linu) dan laboratorik (hiperkoagulabilitas, leukositosis, meningkatnya LED dll) (Lane, 1984).

Makin luas dan heterogen proses keganasan paru, makin banyak pula petanda tumor yang meningkat, seperti dapat dilihat pada penelitian ini, bahwa peningkatan kadar CEA, MCA dan NSE secara bersama dapat diamati pada 5 kasus KPP proses luas, sedangkan pada KPP proses terbatas tidak ditemukan. Peningkatan dua petanda tumor bersama ditemukan pada 12 kasus KPP proses luas dan 7 kasus KPP proses terbatas. Hal ini dapat difahami bahwa dengan makin meluasnya proses keganasan, sehubungan dengan sifat heterogenitas selular KPP, maka macam petanda tumor yang diproduksi dapat bertambah.

**TABEL T VIII - 2. SPESIFITAS DAN SENSITIVITAS PETANDA TUMOR TUNGGAL DAN GABUNGAN**

Jenis	Spesifitas (Sp)	Sensitivitas (Se)
Petanda Tumor Tunggal	0,35	0,47
Dwi Petanda Tumor	0,37	0,33
Tri Petanda Tumor	1,00	0,14

Dari tabel dapat dilihat, bahwa petanda tumor tunggal dan atau petanda tumor gabungan (MCA, CEA dan NSE), tidak banyak membantu menegakkan diagnosa klinik sehubungan dengan sensitivitas tes yang rendah (Se= 0,14 - 0,47). **Untuk keperluan meramalkan luasnya proses keganasan (KPP stadium lanjut proses terbatas vs proses luas),**

**evaluasi tri petanda tumor (CEA, MCA dan NSE) dapat dianjurkan penggunaannya. (Sp = 1,00) (Harsono dkk, 1992).**

Pada penelitian ini tidak dilakukan pemantauan kadar petanda tumor, sehubungan sifat khas KPP stadium lanjut (Fraser, 1989). Pada perjalanan penyakit dapat terjadi perdarahan intratumor yang menyebabkan rangsangan pada sel-sel ganas KPP dengan akibat terjadi peningkatan kadar petanda tumor yang cepat. Sebaliknya tumor KPP yang terletak dekat dengan bronkus dapat mengadakan erosi pada bronkus tersebut dan akhirnya tumor akan mengadakan drainase keluar. Dalam hal ini terjadi penurunan yang cepat dari petanda tumor. Dalam penelitian ini dan dari kepustakaan yang ada (Fraser, 1989; Mc Kendrick, 1992) tidak dapat diramalkan kasus KPP mana yang akan mengalami perdarahan intratumor dan kasus KPP mana yang akan mengalami drainase.



## BAB IX

### RINGKASAN, KESIMPULAN & SARAN-SARAN

#### Ringkasan

Pada 70 kasus keganasan paru primer stadium lanjut dilakukan stratifikasi berdasarkan atas luas penjaralan proses keganasan menjadi 34 kasus keganasan paru primer proses terbatas dan 36 kasus keganasan paru primer proses luas. Selanjutnya dilakukan randomisasi, replikasi dan perlakuan banding dengan cara alokasi acak perlakuan. Nomer acak kasus perlakuan dan pembanding didapatkan dengan cara permutasi. Dengan demikian didapatkan pada keganasan paru primer proses terbatas sebanyak 16 kasus perlakuan dan 18 kasus pembanding, pada keganasan paru luas didapatkan 17 kasus perlakuan dan 19 kasus pembanding. Kasus perlakuan mendapatkan paket sitostatika FAM sebanyak tiga kali selama proses penelitian (interval 6-8 minggu) dan obat antiplatelet (ASA+DPL) selama seluruh proses penelitian. Kasus pembanding hanya mendapat paket sitostatika FAM sebanyak tiga kali selama proses penelitian (interval 6-8 minggu).

Pada seluruh kasus penelitian data dasar yaitu jenis kelamin, umur, berat badan dan jenis histopatologi, diperiksa dan dilakukan uji statistik untuk

menguji validitas internal. Data awal penelitian pokok yang terdiri atas skor hiperkoagulabilitas, status penampilan menurut Karnofsky, kadar 2,3 DPG dalam sel darah merah, antitrombin-3, viskositas darah, viskositas plasma juga diuji statistik untuk melihat validitas eksternal. Pada akhir penelitian ditentukan respons obat menurut konsensus WHO 1987 dan status penampilan menurut Karnofsky.

Pada kasus keganasan paru primer proses terbatas kelompok yang mendapat sitostatika FAM dan antiplatelet (ASA + DPL) memang mengalami penurunan skor hiperkoagulabilitas, viskositas darah dan peningkatan kadar 2,3 DPG, antitrombin-3 serta status penampilan menurut Karnofsky, secara statistik bermakna dibandingkan dengan kelompok yang mendapat FAM saja. viskositas plasma sama sekali tidak dipengaruhi oleh obat antiplatelet. Respons obat pada kelompok perlakuan yang mendapat sitostatika FAM dan antiplatelet juga lebih baik secara bermakna bila dibandingkan dengan kelompok pembanding yang hanya mendapat FAM saja.

Keadaan yang sama secara biokimia dan statistik juga diamati pada kelompok keganasan paru proses luas. Pada kelompok perlakuan didapatkan kenaikan kadar 2,3 DPG cukup bermakna dibandingkan dengan kelompok pembanding. Skor status penampilan menurut Karnofsky, menunjukkan kecenderungan untuk menurun pada kelompok perlakuan dan pembanding, tetapi penurunan pada kelompok pembanding lebih banyak dari pada kelompok perlakuan.

Respons obat dan status penampilan Karnofsky pada kelompok yang mendapat perlakuan sitostatika FAM dan antiplatelet ternyata juga

dipengaruhi oleh luasnya proses keganasan. Pada keganasan paru proses terbatas respons obat dan status penampilan Karnofsky pasca terapi lebih baik secara statistik bila dibandingkan dengan keganasan paru proses luas. **Dengan demikian pembuktian secara statistik bahwa penambahan anti platelet dapat meningkatkan status penampilan pada KPP proses terbatas dan luas dapat dibuktikan. Peningkatan respons obat didapatkan pada KPP proses terbatas.**

Pengamatan sediaan aspirasi kelenjar getah bening penderita KPP memberikan gambaran bahwa indeks platelet menurun pada kelompok perlakuan. **Dengan demikian pembuktian secara ilmiah bahwa paduan ASA dan DPL menurunkan derajat hiperkoagulabilitas dapat dibuktikan.**

Untuk melihat adanya imbas psikologi keluarga terhadap segi afek penderita, maka pada penelitian ini dicari informasi jumlah pengantar serta persentasi keluarga yang mengantar pada tiap tahapan kunjungan (bulan 0,2,4,6). Ternyata makin lama proses penelitian berjalan, maka jumlah pengantar dan persentasi keluarga yang mengantar juga lebih sedikit. Bila dilihat jenis kategori pengantar (selain keluarga) ternyata pekerja sosial belum banyak dimanfaatkan oleh penderita. Untuk ini kiranya pula dipikirkan pemanfaatan anggota PKK, kelompok pengajian, kelompok karismatik dan petugas unit perawatan singkat (day care unit).

Uji status penampilan hidup melibatkan segi afek penderita, karenanya perlu dipikirkan pengaruh keluarga pada aspek psikologi penderita. Bila dilihat dari jumlah dan jenis kategori pengantar penderita terhadap frekuensi kunjungan, maka kiranya pada kunjungan ke IV, didapat gambaran yang lebih representatif dalam segi afek penderita.



Pada penelitian ini didapat beberapa data tambahan laboratorik yaitu pola petanda tumor dan pola skor hiperkoagulabilitas pada KPP jenis histopatologi epidermoid dan adenokarsinoma. Petanda tumor baik sendiri-sendiri (petanda tumor tunggal) maupun gabungan tidak banyak berperan bagi diagnostik, sehubungan dengan spesifisitas dan sensitivitasnya yang rendah. Gabungan petanda tumor (CEA + MCA + NSE) mempunyai arti untuk meramalkan luasnya proses keganasan.

Jenis histopatologi keganasan (karsinoma epidermoid atau adeno karsinoma) ternyata tidak berpengaruh pada skor hiperkoagulabilitas awal dan status penampilan Karnofsky.

Efek samping obat berupa uji darah samar yang "positif" pada tinja penderita kelompok perlakuan, didapat lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pembanding. Karena uji darah samar yang positif tadi, tidak memberi gejala-gejala klinik, maka tidak mempengaruhi status penampilan penderita. Juga bila ditinjau dari segi ekonomi kesehatan, penambahan obat antiplatelet pada paket sitostatika, tidak menambah beban finansial penderita.

## **Kesimpulan**

Hasil penelitian prospektif pada 34 penderita KPP proses terbatas dan 36 penderita KPP proses luas mengenai pengaruh tambahan terapi antiplatelet (ASA dan DPL) dan sitostatika (FAM) adalah sebagai berikut :

1. KPP Kelompok Perlakuan

- 1.1. Skor hiperkoagulabilitas awal KPP proses terbatas lebih rendah dari pada KPP proses luas ( $P < 0,01$ ).
- 1.2. Skor hiperkoagulabilitas akhir KPP proses terbatas tidak berbeda terhadap KPP proses luas ( $P > 0,05$ ).

**ASA dan DPL berkhasiat menurunkan derajat hiperkoagulabilitas, terutama pada proses luas.**

## 2. KPP Proses Terbatas

- 2.1. Skor hiperkoagulabilitas akhir lebih rendah pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok pembanding ( $P < 0,01$ ).
- 2.2. Status penampilan akhir (kualitas hidup) lebih tinggi pada kelompok perlakuan ( $P < 0,01$ ).
- 2.3. Respons obat lebih baik pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok pembanding ( $P < 0,01$ ).

## 3. KPP Proses Luas

- 3.1. Skor hiperkoagulabilitas akhir pada kelompok perlakuan lebih rendah terhadap kelompok pembanding dengan kemaknaan statistik  $0,01 < P < 0,05$ .
- 3.2. Skor status penampilan akhir (kualitas hidup) lebih tinggi pada kelompok perlakuan ( $P < 0,01$ ).
- 3.3. Respons obat pada kelompok perlakuan tidak berbeda secara bermakna terhadap kelompok pembanding ( $P > 0,05$ ).

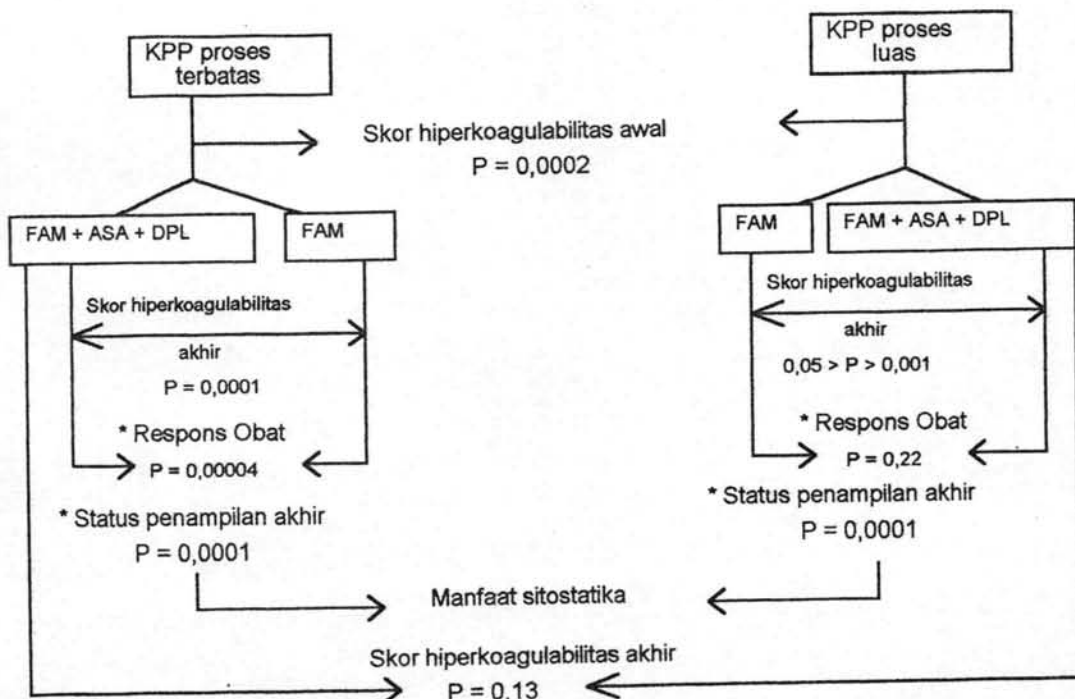
4. Pengamatan Indeks Platelet

Pada kelompok perlakuan terjadi penurunan indeks platelet lebih besar secara bermakna dibandingkan dengan kelompok pembanding ( $P < 0,01$ ).

KESIMPULAN AKHIR PENELITIAN:

Tambahan pemberian antiplatelet pada KPP terbatas meningkatkan kualitas hidup dan respons obat, pada KPP luas hanya kualitas hidup. Hal tersebut dapat dibuktikan berdasar pembuktian ilmiah dan statistik.

BAGAN KESIMPULAN



GAMBAR IX - 1. Bagan kesimpulan.

## Saran-Saran

- I. Perlu adanya penelitian tentang pembacaan luas kelainan paru, karena kriteria WHO (1987) hanya menguraikan luas kelainan paru sebagai hasil perkalian antara diameter terpanjang dan garis tegak lurus yang terpanjang. Pada nodul yang multipel maka luas lesi adalah jumlah luas masing-masing nodul tersebut.  
Kesukaran yang timbul adalah :
  - I.A. Sering nodul paru tersebut bentuknya tidak beraturan.
  - I.B. Penentuan waktu yang "ideal" untuk membaca luas lesi paru tersebut guna menilai respons obat. Hal ini disebabkan karena pada pemberian sitostatika terjadi berbagai reaksi yang bervariasi dari infiltrasi sel radang, fibroblas dan reaksi imunologi yang menyebabkan batas nodul menjadi kabur. Keadaan menjadi lebih rumit, bila terjadi perdarahan intratumor atau pecahnya nodul peribronchial, sehingga terjadi drainase isi nodul ke bronkus bersangkutan. Situasi demikian menyebabkan perubahan ukuran lesi secara cepat.
  - I.C. Adanya efusi pleura atau penebalan pleura (Schwarte) juga mempersulit deteksi nodul dan mempengaruhi pengukuran diameter nodul serta ukuran nodul lainnya.
- II. Untuk penelitian proses keganasan paru, dimana respons terhadap obat sitostatika kurang baik, sehingga prognosa ketahanan hidup antara kelompok perlakuan dan pembanding tidak banyak berbeda, maka sebagai alternatif untuk menilai keberhasilan obat dipakai skala

status penampilan menurut Karnofsky. Memang dimasa sekarang, dimana para anggota masyarakat masih sangat menghargai aspek fisik penderita tanpa banyak mempertimbangkan aspek sosial dan kejiwaan penderita, maka skala status penampilan menurut Karnofsky masih dapat dipergunakan. Bila derajat pengetahuan masyarakat lebih maju dan mulai memahami arti kesehatan dalam arti luas ("sehat" adalah sehat jasmani, kejiwaan dan sosial), maka skala status penampilan menurut Karnofsky yang hanya menekankan aspek fisik saja kurang memadai. Untuk itu perlu dipertimbangkan konsep pengukuran kualitas hidup yang penilaiannya meliputi dimensi fisik, sosial dan kejiwaan guna menilai respons obat sitostatika. Kesukaran penilaian kualitas hidup yang mencakup ketiga dimensi tersebut adalah menyusun kuesioner yang relevan bagi para responden. Indonesia dengan berbagai latar belakang kesukuan dan budaya, kiranya menyusun kuesioner tersebut akan melibatkan banyak kegiatan multidisiplin, pusat-pusat studi dan rumah sakit pendidikan.

- III. Berdasar hasil evaluasi petanda tumor pada penelitian ini dan dari penelusuran kepustakaan, proses keganasan paru merupakan proses heterogen dan paling sedikit dapat dikenal dua kelompok klon sel-sel ganas yaitu:
  - III.A. Klon yang mempunyai kemampuan proliferasi tinggi, tetapi derajat diferensiasinya rendah. Kelompok ini adalah rentan terhadap obat sitostatika.

III.B. Klon yang mempunyai kemampuan proliferasi rendah, tetapi derajat diferensiasinya tinggi. Kelompok ini adalah resistan terhadap sitostatika.

Melihat hal-hal tersebut, maka harus difikirkan petanda-petanda untuk memilih kelompok keganasan paru mana yang peka terhadap sitostatika dan kelompok mana yang kurang peka.

Secara laboratorium perlu dicari pemecahannya melalui jawaban atas pertanyaan sebagai berikut :

- a. Adakah petanda tumor khusus yang dapat memberi petunjuk kemampuan diferensiasi sel ganas paru?
  - b. Adakah petanda genetik yang dapat menunjukkan gen-gen yang mengendalikan kedua klon tersebut?
- IV. Perlu penelitian lanjut tentang pengaruh penambahan obat antiplatelet pada tumor padat ganas yang sampai sekarang mempunyai prognosa kurang baik dan respons terhadap obat sitostatika rendah. Dalam klinik tumor padat ganas sedemikian dijumpai pada karsinoma rektum dan karsinoma pankreas.
- V. Melihat perlunya kepatuhan minum obat antiplatelet sebagai salah satu faktor yang menunjang keberhasilan pengobatan, maka tiap penderita dan keluarganya perlu diberi informasi yang sederhana dan jelas tentang tujuan, serta harapan program pengobatan yang akan diberikan. Dalam penelitian ini penjelasan demikian diberikan setiap kali penderita datang berkunjung. Melihat kesibukan masing-masing sejawat dan pusat-pusat kesehatan kiranya penjelasan dan motivasi penderita dapat di delegasikan pada individu pekerja sosial (PKK,

kelompok pengajian, kelompok karismatik) dan petugas-petugas unit perawatan singkat (day care unit). Juga kiranya perlu dikembangkan konsep "hospice" dan dikaitkannya kegiatan "hospice" dengan kegiatan penyuluhan pada penderita dalam usaha meningkatkan kepatuhan penderita memakai obat yang dianjurkan.





## BAB X

### SUMMARY

A total of 70 previously untreated patients with advanced primary lung cancers were stratified according to their spreading into 34 cases of limited primary lung cancer limited process and 36 cases of primary extensive lung cancer .

By using random allocating by the number of treatment that groups were randomized, replicated and comparisons were made between the treatment against the control group. The random number for the treatment and control group were obtained by using permutation technique. Using this method there were 16 treatment cases and 18 control cases in primary lung cancer limited process group. In lung cancer extensive process there were 17 treatment cases and 19 control cases. The treatment cases received cytostatic drugs (FAM) three times with an 6-8 week's interval combined with anti platelet therapy (ASA+DPL) throughout the investigation. On the other hand, the control cases only receive cytostatic drugs (FAM), which was given three times during the same period with the same interval of administration.

At the start of the investigation, such vital data : calendar age, weight, sex and histopathology and or cytology types of the lesion were gathered. Some statistical tests were done on those data to obtain an impression of their internal validity. The research data such as : hypercoagulable scores, the concentration of 2,3 DPG in the red blood cells, the anti thrombin-3, the

blood viscosity, the plasma viscosity and the Karnofsky performance status were collected and some statistical tests were done on those data to get some impression of their external validity. At the end of the investigation, besides the above data, the drug response score according to the WHO 1987 consensus was also obtained.

It appeared in primary lung cancer limited disease, that the hypercoagulable scores and the blood viscosity of the patients who received cytostatic drugs combined with anti platelet therapy were decreased. While the concentration of 2,3 DPG in the red blood cells, the anti thrombin 3 and the Karnofsky performance status were increased. The drug response of the treatment group who received cytostatic drugs (FAM) combined with antiplatelet therapy had higher scores compared with the control group who only received cytostatic drugs (FAM) only.

In primary lung cancer extensive disease the same studies were done and the biochemistry profile showed that cytostatic drugs (FAM) combined with antiplatelet only influenced the 2,3 DPG in the red blood cells. The treatment cases had higher concentration of 2,3 DPG in their red blood cells compared with the control cases. Meanwhile though the Karnofsky performance status showed a decrease in both groups, statistical studies gave evidence that the treatment cases showed much slower decreases in performance status compared with the control cases.

To get some impression of the influence of the extensive process to Karnofsky performance status and drug response combined with antiplatelet, we compared the 16 cases of primary lung cancer limited process to the 16 cases of primary lung cancer extensive process. It was shown that the

Karnofsky performance status and the drug response were better in primary lung cancer limited process. **These data support the statistical evidence of this investigation.**

**In order to get scientific evidence, the platelet index was counted before and after treatment. It was shown that the platelet index was decreased in the treatment group.**

To see the influence of the family member on the affective attitude of the patients, some additional data such as how many people escorted the patients and the percentage family member escorted the patients on every visit (the first visit, two, four and six months later) were taken. It was shown that the number of people and the percentage the family members who escorted the patient decreased as the process lasted longer. To evaluate the study of patient's performance status we should consider the impact of his or her family on the patient affection and attitude. From the table of the frequency visit and the data about how many people escorted the patient, we can see that by the of visit IV we could neglect the family influence, so that we can get a more representative picture of the patient's affect. These data showed that when we scored the patient according to the Karnofsky performance status at the end of the investigation we get more "pure" patient attitude toward his or her illness.

From this investigation we also noticed that the social worker was not fully utilized by the patient. This problem had many causes among others the ignorance of the patient of its existence and the absence of contact between the social worker organization and the patient . To solve this problem we could take such measures as giving upgrading courses to PKK members and

holding group discussions and eventually encouraging their participation in social and rehabilitation programs for cancer patients.

In this investigation, there appeared also additional informative data such as the pattern of tumor marker, the pattern of hypercoagulable score of epidermoid and adenocarcinoma type of lung cancer. It becomes obvious that a single tumor marker or a dual combination of them did not have diagnostic value, because of their low specificity and sensitivity. A panel combination of the three tumor markers (CEA, MCA and NSE) seems to have value in predicting the extension of the disease. Also it was shown that the histological type of the lung tumors did not influence the hypercoagulable score and the performance status.

The only significant side effect of cytostatic drugs combined with antiplatelet therapy was positive occult blood loss. In our investigation it was shown that the treatment cases had more often positive tests compared with the controls. Since the occult blood loss did not produce any clinical symptoms, it does not effect the patient's performance status.

From the economical point of view, the addition of antiplatelet drugs to the cytotoxic therapy does not provide a significant burden to the patient.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akkermann JWN, Niewenhius NK, Sixma JJ. (1986). Thrombosis and Atherosclerosis. Boehringer Ingelheim, Leiden, pp 29 - 60.
- Askandar Tjokroprawiro. (1989). Metodologi Penelitian. Airlangga University Press, Surabaya.
- Balkwill F, Burke F, Talbot D, Tavernien J, Osborn R, Naylor S, Durbin H, Tiers W. (1987). Evidence for Tumor Necrosis Factor Production in Cancer. *Lancet* 11, 1229 - 1232.
- Baylin AL, Hart JR, Fidler IJ (1982). Biology of Cancer Metastasis. In De Vita VT, Helmann S, Rosenberg SA (eds): Cancer, Principles and Practice of Oncology. J B Lippincott, Philadelphia, pp 80 -88.
- Bernardini E, Halfoun LRC, Fernandes T (1987). Treatment of Diabetic Microangiopathy with Oral Buflomedil. *Folio Medica* 95, 1 - 21.
- Berretta Giani (1991). Cancer Treatment Medical Guide. Farm Italia Carlo Erba, Milano, pp 15 -21.
- Bertino JR. (1986). Acquired Drug Resistance in Cancer Cells. In : Petersdorf (ed). Harrison Update VII Oncology. Mc Graw Hill, London, pp 81 - 91.
- Bogner PH (1988). Handbook of Pharmacologic Therapeutics. Little Brown, Boston, pp 185 - 193.
- Boisclair MD, Ireland H, Lane DA. (1990). Assesment of Hypercoagulable States by Measurement of Activation Fragments and Peptides. *Blood Review* 4, 25 - 40.

- Bonfrier JMC. (1990). Working group on tumor marker criteria. Tumor biology 11, 287.
- Breiddin HK (1989). Current Perspectives in the Antiplatelet Therapy of Thrombotic Disorders. Semin in Thromb and Hemost 15, 144-149.
- Brunner KW. (1989). Quality of Life Psychological Aspects of Adjuvant Therapy of Breast Cancer. Recent Results in Cancer Research 115, 239 - 243.
- Busroh IDJ (1989). Beberapa Masalah Pembedahan Tumor Ganas di Rumah Sakit Persahabatan - Jakarta. Konas POI ke I. Jakarta, 11 - 14 Oktober 1989.
- Calabressi P, Spremulli EN and Dexter D (1985). Biology and Pattern of Metastasis. In Calabressi P, Stein PS, and Rosenberg SA (eds) Medical Oncology. Mc Millan, Toronto, pp 138 - 156.
- Carney DH, Rebin W, Mc. Croskey L. (1992). Role of High Affinity Thrombin Receptors in Post Clotting Cellular Effects of Thrombin. Semin in Thromb and Hemost 18, 91 - 103.
- Chlebowski RT, Bulcavage H, Grosvenou M, Oktay E, Block JB, Chlebowski JS, Ali I, Elashoff R. (1990). Hydrazine Sulfat Influence on Nutritional Status and Survival in Non Small Cell Lung Cancer. J.Clin Oncol 8, 9 - 15.
- Cline MJ, Haskel CM. (1980). Cancer Chemotherapy. WB Saunders, 3rd ed, Philadelphia.
- Clinton FJ. (1992). Cancer in the Elderly. In Tjokroprawiro A, Siregar P, Konthen PG, Widjaja D, Hamami HH dan Tandra H (eds): Geriatric Medicine. Dutch Foundation Postgraduate Course VII - Indonesia. Airlangga University School of Medicine, Dr.Sutomo Teaching Hospital - Surabaya. pp 78-86. Surabaya, November 16 - 19, 1992.

- Clipp EC, George LK (1992). Patients with Cancer and Their Spouse Caregivers, Perceptions of Illness Experience. Cancer 69, 1079 -1079.
- Cobert BL, Smith STh, Das PC (1982).  $\beta$  Thromboglobulin a Story of Value ?. In Sibingga S Th, Das PC and Manucci PM (eds),: Blood Transfusion and Problems of Bleeding. Martinus Nyhoff, Dordrecht, pp 53 - 63.
- Cochran WG (1959). Sampling Techniques. John Willey & Sons Inc, New York.
- Curatallo (1979). Evidence that Cells from Experimental Tumors can Activate Coagulation Factor X . Br.J. Cancer 40, 228 - 233.
- Detwiler TC, Chang AC, Speziale MV, Browne PC, Miller JJ and Chen K. (1992). Complexes of Thrombin with Proteins Secreted by Activated Platelets. Semin In Thromb and Hemost 18, 60-66.
- Donovan K, Fisher-Sanson RW and Redman S. (1989). Measuring Quality of Life in Cancer Patient. J of Clin. Oncology 7, 959 - 968.
- Dorr RT, Albert DS. (1982). Pharmacology of Doxorubicin. In Jones SE Farm (ed): Current Concepts in the use of Doxorubicin Chemotherapy. Carlo Erba, Milano, pp 3 - 20.
- Dosne AM, Beaupain R, Samama M. (1991). Tumor Necrosis Factor Stimulates Urokinase Type Plasminogen Activator and Inhibitor type I. Production in lung Carcinoma Cells: Treatment of Monolayer and Tridimensional Cultures. Semin in Thromb and Hemost 17, 240-245.
- Drouet L, Caen JP. (1989). Current Perspective in The Treatment of Thrombotic Disorders. Semin in Thromb and Hemost 15, 111-122.
- Dvorak HF. (1987). Thrombosis and Cancer. Human Pathol, 18, 275 - 284.
- Ebenhardt W and Niederle W. (1992). Ifosfamide in Non Small Cell Lung Cancer, a Review . Seminars in Oncology 19, 40-48.

- Eckhard S. (1990-a). Systemic Therapies. In Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR and Bosch FX (eds) : Manual of Clinical Oncology UICC, Springer - Verlag, Berlin. pp 122 - 137.
- Eckhard S. (1990-b). Clinical Trials. In Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR and Bosch FX (eds): Manual of Clinical Oncology. UICC, Springer - Verlag, Berlin. pp 138 - 142.
- Edwards RL, Rickles FR, Moritz TE, Henderson WG, Zacharshi LR, Fonman WB, Cornell CJ, Focier RJ, O Donnel JF, Haadly E. (1987). Abnormalities of Blood Coagulation Test in Patient with Cancer, Effect of Anticoagulation. Am J Clin Path 88, 596 - 602.
- Eiken M. (1972). Roentgen Diagnosis of the Chest. Year Book Medical Publishers, Inc, Chicago.
- Engelbergh H. (1989). Endothelium in Health and Disease. Semin in Thromb and Hemost 15, 178-183.
- Feinstein AR. (1985). Clinical Epidemiology. Saunders, Philadephia. pp 705.
- Fergusson RJ and Cull A. (1991). Quality of Life Measurement for Patients Under Going Treatment for Lung Cancer. Bronchus 7, 11-17.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. (1991). Sari Epidemiologi Klinik. Diterjemahkan oleh Toni Sadjimin. Gajah Mada University Press edisi II, Yogyakarta. Hlm 253.
- Fraser RG, Pare JAP, Pare PD, Fraser RS, Genereux GP. (1989). Diseases of the Chest, 3<sup>rd</sup>, WB Saunders, Philadelphia.
- Fries JF, Spitz DW, Young DY. (1982). The Dimensions of Health Outcomes: The Health Assesment Questionnaire Disability and Pain Scales. J.Rheumatol 9, 789 - 793.



- Gatzemeier U, Heckmayer M, Hossfeld DK, Zchaber R, Achterrath W, Lenaz L. (1990). Phase II Study of Carboplatin on Untreated, Inoperable Non - Small Cell Lung Cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 26, 369-372.
- Goldman DI. (1982). Pharmacokinetics of Antineoplastic Agents at Cellular Level. In Chebner BA (ed): Pharmacologic Principles of Cancer Treatment. Saunders WB, Philadelphia, pp 15 - 44.
- Goldstraw P, Spiro SG, Yarnold JR. (1988). Treatment at Brompton Hospital and Royal Marsden Hospital. In Hoogstraten B, Addis BJ, Hansen HH, Martini N and Spiro SG (eds) : Lung Tumors, UICC, Springer - Verlag, Berlin, pp 133 - 157.
- Gordon SG. (1987). Cancer procoagulant. In Muszbek (ed): Hemostasis and Cancer. CRC press, Florida, pp 20 - 29.
- Gordon SG. (1992). Cancer Cell Procoagulant Clinic in Hematology/Oncology of North America 6, 1359 - 1374.
- Hagedorn AB, Bowie EJW, Elvebach LR, Owen CA. (1982). Coagulation Abnormalities in Patients with Inoperable Lung Cancer. *Mayo Clin Proc* 49, 649 - 653.
- Hager GM , Osthoff KS, Sorg G. (1991). Endothel Activation, Inflammatory Response and Angiogenesis. *Bio Medical Progress* 4, 17 - 20.
- Hansen HH, Hirsch FR, Rorth M.(1988). Treatment at Finsen Institute. In Hoogstraten B, Addis BJ, Hansen HH, Martini N and Spiro SG (eds): Lung Tumors. UICC, Springer - Verlag, Berlin, pp 97 - 109.
- Harsono, Thomas Kardjito, Budiwarsono, Wardoyo K dan Pohan S. (1985). Epidemiologic Pattern of Bone Marrow Biopsy of Nonhematologic Malignancy in Dr. Sutomo General Hospital. Cancer in Asia and Pasific. Jakarta, October, 29 - 31, 1985.

- Harsono, Thomas Kardjito. (1989). Patient data on file 1983 - 1989, Surabaya.
- Harsono, Thomas Kardjito, FX Budhianto S. (1989-a). Pengaruh obat Antiplatelet terhadap Hiperagregasi Platelet pada Keganasan Paru Primer. Konas P.O.I. ke I. Jakarta, 11 - 14 Oktober 1989.
- Harsono, Thomas Kardjito, FX Budhianto S. (1989.- b). Hubungan Hipoalbuminemi dan Derajat Hiperagregasi Trombosit pada Keganasan Paru Primer. Konas P.H.T.D.I. ke VI. Jakarta, 17 - 22 Oktober 1989.
- Harsono, Thomas Kardjito, FX Budhianto S. (1989-c). Hiperreaktivitas Trombosit ada Keganasan Paru. Konas P.O.I. ke I. Jakarta, 11 - 14 Oktober 1989.
- Harsono Notopuro, FX Budhianto S, Thomas Kardjito: Arti Diagnostik Penggunaan Petanda Tumor Tunggal dan Gabungan untuk Meramal Luasnya Keganasan Paru Lanjut. Bulletin Pasca Sarjana. *Sedang dicetak*.
- Hellmann S, De Vita VT. (1982). Principles of Cancer Biology: Criteria of Cellular Proliferation . In de Vita Helman S and Rosenberg SA (eds) Cancer Principles and Practice of Oncology. JB Lippincott, 3 rd, Philadelphia, pp 73 - 93.
- Hemker HC, Bagum S and Lindhart. (1991). The Mechanisme of Thrombin Formation. In Sibinga C Ths, Das PC and Manucci PM (eds): Coagulation and Blood Transfusion. Kluwer Academic Press, Boston, pp 3 - 16.
- Hemker HC. (1982). The Biochemistry of Blood Coagulation. In Sibinga S. Th and Engelfriet F (eds): Blood Transfusion and Problems of Bleeding. Martinus Nyhoff, Dordrecht, pp 3 - 14.
- Hennerice M, Hacke W, Gelmers HJ and Kramer G. (1991). The Cascade Reactions in the Course of an Ishemi Lesion, Leading to Metabolic Derangement, Patho Physiology of Cerebral Ishemia. In Hennerice M,

- Hacke W, Selmen NJ and Kramer G (eds): Cerebral ischemia, UICC, Springer - Verlag, Berlin, pp 18 - 30.
- Hermanek P, Sobin LH. (1987). TNM, Classification of Malignant Tumours. UICC, Springer Verlag, Berlin, pp 69 - 73.
- Hirsh J. (1982). Laboratory Diagnosis of Thrombosis. In Colman RW, Hirsh J, Marden VJ and Salzman EW (eds): Hemostasis and Thrombosis. J. B. Lippincott, Philadelphia, pp. 789 - 804.
- Holmes CE. (1988). Current Status of Adjuvant Chemotherapy in The Treatment of Non Small Cell Cancer. In De Vita V.T, Helman S and Rosenberg SA. (eds): Advances in Oncology. JB Lippincott, Philadelphia, pp 259 - 272.
- Holmsen H. (1982). Platelet Secretion. In Colman RW, Hirsh J, Marden VJ and Salzman EW (eds): Hemostasis and Thrombosis. JB Lippincott, Philadelphia, pp. 390 - 403.
- Holmsen H. (1991). Metabolism of Platelet. In Williams JW, Buetler E, Erslev AY and Lichtmann MA (eds): Hematology. Mc Graw Hill, New York, pp 1200 - 1233..
- Ingelfinger JA; Mosteller F, Thibodean LA, Ware JH. (1987). Biostatistic in Clinical Medicine 2<sup>nd</sup>. Mac Millan, London.
- Jackson RRP. (1985). The Evaluation of Clinical Trials. Post Grad Med Journal 61, 133 - 139.
- Johnston S (1992). Incidence rates of Common Cancers in United States (1930 - 1980). UICC Advanced Clinical Oncology Course. Jakarta, October 4 - 9, 1992.
- Jusuf A, Suryanto E, Hudoyo A. (1985). The Relationship between Smoking and Lung Cancer in Persahabatan Hospital Jakarta. Cancer in Asia and Pasific. Jakarta, 29 - 31 Oktober 1985.

- Jusuf A, Suryanto E. (1989-a). Pengalaman Kemoterapi Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil dengan Paduan obat 5 Fluorouracil, Adriamycin dan Mitomycin-C di RS. Persahabatan. Konas POI ke I. Jakarta, 11 - 14 Oktober 1989.
- Jusuf A. (1989-b). Kanker Paru di Indonesia. Paru 3, hlm 11-22.
- Jusuf A. (1989-c.). Kemoterapi Kanker Paru. Konas .P.O.I ke I. Jakarta, 11 - 14 Oktober 1989.
- Jusuf A. (1990). Penderajatan dan Garis-garis Besar Pengobatan Kanker Paru. Dalam Junus F, Surya Tenggara W dan Jusuf A (eds): Simposium Kanker Paru, Diagnosis dan Terapi. Hlm 51 - 60. Jakarta, 13 Agustus 1990.
- Kaasa S. (1990). Measuring Quality of Life in Clinical Trials. Broadsheet, the Ondansetron Breast Cancer Emesis study Group, coordinated by B. Mc Quadel Glaxo group research, pp 30 - 33.
- Karjalainem S and Pukkala E. (1990). Social Class as a Prognostic Factor in Breast Cancer Survival. Cancer 66, 819 - 826.
- Kho FY. (1988). Diagnostic Radiology. PG Publishing, Singapore.
- Kircheimer JC, Binder BR (1991). Function of Receptor Bound Urokinase. Semin in Thromb and Hemost 17, 246 - 250.
- Knobf MT. (1990). Symptoms and Rehabilitation Needs of Patients with Early Stage Breast Cancer during Primary Therapy. Cancer 66 (Supplement), 1392 - 1401.
- Koepke JA. (1984). Laboratory Hematology. Vol I dan Vol.II, Churchill. Living Stone 1st ed , London.
- Kresno SB. (1993). Evaluation of Tumor Markers, 5th Asean Conference in Medical Laboratory Technology, Jakarta, July 21 - 24, 1993.

- Kris NG, Gralle RJ, Martini N, Stappleman ND, Burke MT (1988). Preoperative and Adjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Non Small Cell Lung Cancer. In Borne RF, (ed) :Curative Strategies for Advanced Solid Tumor. Hematology - Oncology Clinic of North America 2, 407 - 415.
- Kwaan HC. (1991). Components of Plasminogen Plasma System in Human Tumor Cell Lines. Semin in Thromb and Hemost 17, 175 - 182.
- Lam WK. (1985). The Experience of Chemotherapy of Lung Cancer in Hongkong. Cancer in Asia and Pasific. Jakarta, October 29 - 31, 1985.
- Lane M. (1984). Metabolic Abnormalities in Cancer Patients. In Smith FE and Lane M (eds): Medical Complications of Malignancy. John Wiley & Sons, New York, pp 245 - 268.
- Laporan catatan medik RSUD Dr. Sutomo - Surabaya. (1988). Staf direktur RSUD Dr. Sutomo - unit rekam medik, Surabaya.
- Leonard EF. (1982). Rheology of Thrombosis. In Colmann RW, Hirsh J, Marden VJ and Salzman EW (eds) : Hemostasis and Thrombosis. JB Lippincott, Philadelphia, pp 755 - 765.
- Levine MN, Guyett GH, De Pauw S, Goodyear MD, Hryniuk WM, Arnold A, Findlay B, Skillings JR, Bramwell VH, Levin L, Bush H, Abu Zahra H and Katalik J. (1988). Quality of life in stage II Breast Cancer an Instrument for Clinical Trials. J Clin Oncology 6, 1798 - 1820.
- Liu FJ, Duben JL, von Laufen, Bishop ML. (1985). Tumor Markers. In Bishop ML, Duben JL, Von Laufen and Fody EP (eds): Clinical Chemistry. JB Lippincott, Philadelphia, pp 496 - 503
- Love, RR. (1990). Natural History of Cancer in Human. In Hossfeld, Sherman CD, Love RR and Bosch FX (eds): Manual of Clinical Oncology. UICC Spinger - Verlag, Berlin, pp 20 - 30

- Mainpour CM, Feigl Polly, Metch B, Hayden KA, Meyskens FL, Crowley J. (1989). Quality of Life End Points in Cancer Clinical Trials: Review and Recommendations. J of Natl Cancer Institute 81, 485 - 491.
- Makes D. (1989). Peran Radio Diagnostik, Imaging pada Kanker Paru. Konas P.O.I. ke I. Jakarta, 11 - 14 Oktober 1989.
- Marcus AJ. (1982). Platelet Agregation. In Colman RW, Hirsh J, Marden VJ and Salzman EW (eds): Hemostasis and Thrombosis. JB Lippincott, Philadelphia, pp 380 - 394.
- Marsh HM. (1990). Metabolic Integrity of Spesific Organ System. Clin Chem 3618(B), 1547 - 1551.
- Mathes BK, Bleyl H. (1992). Factor IX i Antithrombin (IXcAT) and Thrombin - Antithrombin (TAT) Complexes in Lung Cancer Patients. Ann Hematol 64, 35 - 39.
- Mc Evoy M.D and Mc Corckle R. (1989). Quality of Life Issues in Patient with Disseminated Breast Cancer. Cancer 66 (Supplement), 1416 - 1421.
- Mc Kendrick J. (1992). Breast Ca, Lung Ca, Clinical Application of Biological Response Modifier. UICC Advanced Clinical Oncology Course. Jakarta, October 4 - 9, 1992.
- Menno S, Alwi M. (1992). Antropologi Perkotaan, Rajawali Pers, Jakarta.
- Mills DCB. (1982). The Mechanism of Action of Antiplatelet Drugs. In Colman RW, Hirsh J, Marden VJ and Salzman EW (eds) : Hemostasis and Thrombosis. JB Lippincott, Philadelphia, pp 1058 - 1067.
- Minna JD, Pass H, Glatstein E, Zehde DC. (1989). Lung Cancer. In De Vita VT Hellman S, Rosenberg (eds): Cancer Principles and Practice of Oncology 3<sup>rd</sup> ed. JB Lippincott, Philadelphia, pp 591 - 687.

- Monfardini S, Brunner K, Crowther D, Eckhardt S. (1987). Manual of Adult and Pediatric Medical Oncology. UICC Springer - Verlag, Berlin.
- Murgo AJ. (1987). Thrombotic Microangiopathy in the Cancer Patient Including those Induced by Chemotherapy Agents. Seminar in Hematology 24, 161 - 177.
- Nirwan A, Yogi T dan Aditama. (1989). Deteksi Dini dan Skrining Kanker Paru. Konas P.O.I. ke I. Jakarta, 11 - 14 Oktober 1989.
- Norman S. (1986). Statistics. BC Decker Inc, Singapore.
- Numano F. (1985). Arteriosclerosis and Antiplatelet Therapy. Drugs of Today 21, 41 - 49.
- O'Brien JR. (1989). Perspective on Antiplatelet Drugs. Semin in Thromb and Hemost 15, 171 - 177.
- Oesman F dan Setiabudy R. (1988). Fisiologi Hemostasis dan Fibrinolisis . Dalam Setiabudy R dan Wirawan R (eds): Simposium Hemostasis dan Trombosis. Hlm 1 - 10. Jakarta 13 Agustus 1988.
- Palmer PES, Cockshott WP, Hegedees V, Samuel E (alih bahasa L Hartono). (1990). Petunjuk membaca Foto untuk Dokter Umum. EGC, Jakarta.
- Peerschke EIB, (1992). Events Occuring after Thrombin induced Fibrinogen Binding to Platelets. Semin in Thromb and Hemost 18, 34 - 43.
- Philips DR. (1982). Platelet membranes and Receptors Function. In Colman RW, Hirsh J, Marden VJ and Salzman EW (eds): Hemostasis and Thrombosis. JB Lippincott , Philadelphia, pp. 444 - 458.
- Piantadosi S. (1990). Hazards of Small Clinical Trials. J of Clin Oncol 8, 1 - 3.

- Rab T. (1982). Suatu Penilaian Stadium Klinik Kanker Paru di Indonesia. Monograph - EGC, Jakarta.
- Ratnoff OD, Forbes DC. (1984). Hemostasis and Malignancy. In Ratnoff OD and Forbes DC (eds): Disorders of Hemostasis. Grune Stratton, Toronto, pp 352 - 366.
- Rees G. (1992). Principles and Practice of Radiation Therapy, UICC Advances Clinical Oncology Course. Jakarta, 4 - 9 October 1992.
- Richler FK, Edwards RL. (1983). Activation of Blood Coagulation in Cancer. Blood 62, 14 - 31.
- Rickles FR, Edwards RL, Barbe, Cronlund M. (1983). Abnormalities of Blood Coagulation in Patient with Cancer: Fibrinopeptide A Generation and Tumor Growth. Cancer 51, 301 - 307.
- Rickles FR, Hancoch WW, Edwards RL, Zacharski LR. (1988). Anti Metastatic Agents Role of Cellular Procoagulants in the Pathogenesis of Fibrin Disposition in Cancer and the use of Anticoagulants and/or Antiplatelet Drugs in Cancer Treatment. Semin Thromb Hemost 14, 88 - 94.
- Roche E, Paramo JA, Cuesta B, Hernandez M, Paloma MJ, Rifon JAF. (1989). Clotting activation and Impairment of Fibrinolysis in Malignancy. Thromb.Res. 54, 699 - 707.
- Ruiz MA, Marngan I, Estelles A, Nevarvo I, Espana F, ALberole V, Sar Juan L, Aznar J, Conde G.(1989). The Influence of Chemotherapy on Plasma Coagulation and Fibrinolytic Systems in Lung Cancer Patient. Cancer 63, 643 - 648.
- Shepherd FA, Evano WK, Goss PE, Latreille J, Logan D, Marown J, Stewart D, Wareen E, Paul K, (1992). Ifosfamide Cisplatin and Ectoposide (ICE) in The Treatment of Advanced Non Small Cell Lung Cancer. Semin on Oncology 19, 54 - 58.



- Shepro D. (1982). Physiology of the Vessel Wall. In Colman RW, Hirsh J, Marden VJ and Salzman EW (eds): Hemostasis and Thrombosis. JB Lipincott, Philadelphia, pp 534 - 545.
- Sherman CD, Calman KC Eckhardt S, Elsebar I, Firat D, Hossfeld DK, Pannier JP, Salvadori B. (1987). Manual of Clinical Oncology. UICC, Springer - Verlag, Berlin.
- Shiu WCT. (1990). Recent Advances in Chemotherapy of Lung Cancer. Junus F Jusuf A (eds): Dalam Simposium Kanker Paru Diagnosis dan Terapi. Hlm 70. Jakarta.(abstrak), 10 Maret 1990.
- Shuster HP. (1991). Antithrombin III in Clinical Sepsis. The Basis of The Sepsis and Antithrombin III (Sat III) Study. Bio Medical Progres 4, 29 - 32.
- Silversteen RI and Wachman RL. (1992). Cancer and Clotting, Trousseau's Warning (editorial). New Eng J of Med 327, 1163 - 1164.
- Siminoff LA, Fetting JH and Abeloff MD. (1989). Doctor Patient Communication about Breast Cancer Adjuvant Therapy. J Clin Oncol 7, 1192 - 1200.
- Simon RM. (1982). Design and Conduct of Trials. In de Vita, Helman S and Resenberg SA (eds): Cancer, Principles and Practice of Oncology. JB Lippincott, Philadelphia, pp 199 - 219.
- Singer PA, Tash ES, Stoching C, Rubin C, Siegler M and Weichselbaum R. (1991). Sex or Survival; Trade Offs Between Quality and Quantity of Live. J Clin Oncology 9, 328 - 324.
- Sixma JJ, De Groot PHG. (1991). Platelet Adhesion to Vessel Wall. In Sibinga C. Ths, Das PC and Van Loghem JJ (eds): Coagulation and Blood Transfusion. Kluwer Academic Press, Boston, pp 84 - 91.
- Spiegel D. (1990). Facilitating Emotional Coping During Cancer Treatment. Cancer 66, 1422 - 1426.

- Spiro SG, Hoogstraten B, Addis BJ, Hansen HH, Martini N. (1988). Epidemiology in Lung Tumors. In Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR and Spiro SG, eds). Lung Cancer. UICC, Springer - Verlag, Berlin, pp 3 - 8.
- Sukardi DK. (1990). Bagaimanakah Caranya Menentukan Test yang Baik. Dalam Sukardi (ed) Analisis Test Psikologis. Rineka Cipta. . 186 - 197. Jakarta.
- Sun NCJ, Bowie EJU, Kazmire FJ. (1974). Blood Coagulation Studies in Patients with Cancer. Mayo Clin Proc 49, 636 - 641.
- Sun NCJ, Mc Afee W, Hun GJ, Weener JM. (1979). Hemostatic Abnormalities in Malignancy a Prospective Study of One Hundred Eight Patients. Am J Clin Path 71, 10 - 16.
- Suntoyo YS. (1991). Percobaan Analisa dan Interpretasinya. Gramedia Pustaka Utama. Hlm 4 - 9. Jakarta.
- Surya Tenggara W, Kurniadjaja H dan Swidarmoko B. (1990). Aspek Klinik Kanker Paru. Junus F, Surya Tenggara W dan Jusuf A (eds): Dalam Simposium Kanker Paru, Diagnosis dan Terapi. Hlm 9 - 14. Jakarta 10 Maret 1990.
- Sutanto I, Setiabudhy R. (1988). Pemeriksaan Laboratorium pada Trombosis. Setiabudhy R dan Wirawan R (eds): Dalam Simposium Hemostasis dan Trombosis. Hlm 37 - 42. Jakarta, 13 Agustus 1983.
- Sutoto. (1989). Prioritas Penggunaan Sitostatika. Konas P.O.I. ke I. Jakarta, 11 - 14 Oktober 1989.
- Sylvester RJ, Machini D, Staguet MJ. (1982). Cancer Clinical Trial Portocols. In Halman KE (ed). Treatment of Cancer. Chapman Hall, London, pp 861 - 871.

- Tammeling GJ, Quanjer Ph G. (1986). Pulmonary Circulation. In Tamelling GJ, Quanjer Ph G (eds): Contour of Breathing. Boehringer Ingelheim, Leiden, pp 65-96.
- Tjindarbumi D. (1992). Cancer care in the Host Country Present Situation and Future Direction. UICC Advanced Clinical Oncology Course. Jakarta, October 4 - 9, 1992.
- Tugwell P, Bombardier C, Buchanan WW, Goldsmith CH, Grace E, Hanna B. (1987). The Mactor Patients Preference Disability Questionnair on Individualized Functional Priority Approach for Assesing Improvement in Physical Disability in Clinical Trials in Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 14,. 446 - 451.
- Wajima T. (1991). Fibrinolytic Profiles in Patient with Carcinoma of Lungs. Semin in Thromb and Hemost 17, 280 - 285.
- Warren BA, Vals O. (1972). The Adhesion of Thromboplastic Tumor Emboli to Vessel Wall. In Vivo. Br J Exp Pathol 53, 301 - 313.
- Widjaja A. (1992). Petanda Tumor untuk diagnosis Uji saring dan Pemantauan Terapi Kanker. Program Pustaka Prodia, seri petanda Tumor 02, Jakarta.
- Wigger JH, Donovan KO, Redman S and Sanson Fisher RW. (1990). Cancer Patient Satisfaction with Care. Cancer 66, 610 - 616.
- Wijaya SH, Tanuwiharja BY. (1989). Sindrom Obstruktif Difusi pada Tuberkulosis. In Junus F dan Jusuf A (eds): Paru Obstruktif menahun. F.K.U.I.Press. Hlm 23 - 32. Jakarta, 5 Nopember 1988.
- Yuliati HA(1989). Peran Sitologi dan Patologi dalam Diagnosa Kanker Paru, serta Problem yang dihadapi. Konas P.O.I. ke I. Jakarta, 11 - 14 Oktober 1989.

Yuliati HA. (1988). Pendekatan Baru, Diagnosa dan Klasifikasi Kanker Paru. Suatu penelitian eksperimental komparatif murni. Disertasi FK Unair Maret 1988.

Zachrski LR, Wojtukiewicz MZ, Constantini V, Ornstein DL and Memoli VA. (1992). Pathways of Coagulation / Fibrinolysis Activation in Malignancy. Semin in Thromb and Hemost 18,104 -116.

**LAMPIRAN I****STATUS PENAMPILAN KARNOFSKY**

No.	JENIS KEGIATAN	Skala
1.	Aktivitas normal, tidak ada keluhan dan tidak ada gejala dari penyakitnya	100
2.	Aktivitas normal, ada gejala dari penyakitnya tetapi tidak mengganggu aktivitas kegiatan sehari-hari	90
3.	Aktivitas normal, meskipun untuk mencapai kegiatan sehari-hari (sesuai penampilan sebelum sakit) penderita harus berusaha seoptimal mungkin. Terdapat beberapa tanda dan gejala dari penyakitnya.	80
4.	Penderita sanggup mengurus segala kebutuhan pribadinya sendiri. Tidak sanggup untuk melaksanakan kegiatan aktivitas sehari-hari. Penderita hanya dapat melakukan pekerjaan ringan seperti pekerjaan tata usaha, menjaga toko, resepsionis dan lain-lainnya	70

5.	Penderita dapat mengurus sebagian besar kebutuhan pribadinya sendiri dan untuk beberapa hal yang khusus memerlukan sedikit bantuan dari orang lain. Penderita dapat melakukan aktivitas pekerjaan ringan terbatas dan penderita tidak dapat meninggalkan rumah kediamannya tanpa di"kawal" orang lain. Jenis pekerjaan yang masih dapat dilakukan antara lain membantu menjaga cucu di rumah, kerajinan rumah tangga misalnya menjahit, menyulam dan sebagainya.	60
6.	Untuk melaksanakan beberapa kegiatan pribadi memerlukan bantuan orang lain. Penderita juga memerlukan perawatan medik. Penderita kadang-kadang melakukan pekerjaan ringan dan tidak memerlukan bantuan tenaga perawat/ pembantu perawat untuk melaksanakan sebagian besar kebutuhan pribadinya. Memerlukan kunjungan perawat "home care" untuk menjelaskan pemberian obat-obatan dan memberikan laporan secara berkala pada dokter yang merawat.	50
7.	Penderita memerlukan bantuan orang lain untuk mengurus sebagian besar kebutuhan pribadinya, memerlukan sarana penunjang dan perawatan khusus. Penderita menghabiskan lebih dari 50% waktunya di tempat tidur, hampir tidak dapat melakukan aktivitas kegiatan sehari-hari dan mutlak perlu bantuan orang lain. Dengan dibantu penderita masih dapat didudukkan dan berdiri.	40

8.	Keadaan umum penderita kurang baik, sulit untuk makan dan minum. Memerlukan secara mutlak perawatan rumah sakit.	30
9.	Keadaan umum jelek, perlu segera masuk rumah sakit dan memerlukan pengobatan penunjang secara aktif	20
10.	Keadaan agonal dan situasi cepat memburuk dan penderita akan meninggal.	10
11.	Meninggal	5

## LAMPIRAN II

### KRITERIA KEBERHASILAN OBAT

#### I. Parameter objektif

- I.A. Kategori A :kelainan yang dapat diukur dua dimensi.
  - I.A.1. Nodul paru pada X foto toraks.
  - I.A.2. Nodul subkutan.
  - I.A.3. Kelenjar getah bening.
  - I.A.4. Lesi osteolitik pada tulang.
- I.B. Kategori B: kelainan yang dapat diukur, tetapi tidak dua dimensi.
  - I.B.1. Pembesaran hati.
  - I.B.2. Masa intrabdominal.
- I.C. Kategori C: kelainan yang tidak dapat diukur, tetapi dapat di dokumentasikan secara fotografis.
  - I.C.1. "Lymphangitic pulmonary metastasis".
  - I.C.2. Ascites,dimana sitologi harus positif didapat sel-sel ganas (sitologi klas IV/V).
    - I.C.2.a) Refrakter terhadap diuretika.
    - I.C.2.b) Stabil tanpa perlu diuretika.
    - I.C.2.c) Tidak perlu diuretika dan parasintesis selama penelitian.

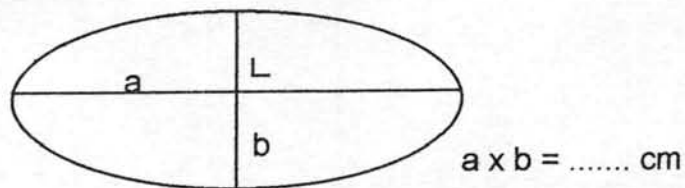


- I.C.3. Kelainan peradangan kulit.
- I.D. Kategori D : parameter indirek :
  - I.D.1. Enzim hati.
  - I.D.2. Kadar kalsium.
  - I.D.3. Data-data laboratorium klinik lainnya.

## II. Metode pengukuran tumor pada organ individual

### II.A. Parameter kategori A

- II.A.1. Luas lesi adalah diameter yang terpanjang dikalikan dengan diameter tegak lurus yang terpanjang.



- II.A.2. Bila terdapat lesi yang multipel pada satu organ, maka ditentukan jumlah dari masing-masing hasil perkalian diameter terpanjang dengan diameter tegak lurus yang terpanjang.
  - II.A.3. Sebagai alat ukur dipakai penggaris atau jangka dan dinyatakan dalam sistem metrik.
- ### II.B. Parameter kategori B
- II.B.1. Pada kelainan yang hanya dapat diukur dengan dimensi tunggal maka pengukuran dilakukan dengan penggaris dan hasil pengukuran dinyatakan dalam sistem metrik.

- II.B.2. Khusus untuk hepar, dipakai jumlah dari ketiga ukuran yaitu jarak dari prosesus xiphoideus, margin kosta kiri dan margin kosta kanan 10 cm lateral dari prosesus xiphoideus.
- II.C. Parameter kategori C
  - II.C.1. USG hati.
  - II.C.2. CT Scan kepala.
  - II.C.3. Foto lesi lokal pre-terapi dan post-terapi.
- II.D. Parameter kategori D
  - II.D.1. Data laboratorium yang diukur pra perlakuan dan pengamatan serial.
  - II.D.2. CT Scan yang bertujuan mencari ada/tidaknya tumor.

### III. Respons objektif pengobatan

Khusus untuk keganasan paru, kategori A dinilai dari X-foto toraks, kategori B dengan palpasi

#### III.A. Untuk kategori A dan B.

Remisi total (RT) : Menghilangnya semua lesi-lesi, sedikitnya selama 4 minggu.

Remisi parsial (RP) : Mengecilnya 50% tumor primer untuk selama 4 minggu tanpa ada penambahan besar tumor-tumor lainnya lebih dari 25%.

Tidak respons (TR) : Mengecilnya lesi < 50% dan ada penambahan besar lesi-lesi lain < 25%.

Progresif (P) : 1. Adanya lesi-lesi baru yang tadinya tidak ada.  
2. Lesi bertambah > 25% (lebih dari satu).  
3. Bila 1 (satu) lesi, syaratnya adalah diameter lebih dari 2 cm dan perbesaran > 50%.

III. Untuk kategori C (dinilai dari USG dan CT-Scan).

Remisi lengkap (RL) : Menghilangnya semua lesi-lesi, sedikitnya selama 4 minggu.

Remisi parsial (RP) : Pengecilan > 50% dan didokumentasi dengan cara fotografi.

Tidak respons (TR) : Tidak ada perubahan yang berarti atau lesi bertambah besar dan kurang dari 25 %.

Progresif (P) : 1. Adanya lesi-lesi baru yang tadinya tidak ada.  
2. Pembesaran lesi > 25%.

#### IV. Respons objektif untuk metastasis tulang

Dinilai dari foto radiologi tulang.

Remisi lengkap (RL) : Menghilangnya semua lesi-lesi sedikitnya 4 minggu.

Remisi parsial (RP) : 1. Penurunan ukuran dari lesi.  
2. Transformasi blastik dari lesi-lesi osteolitik.  
3. Pengurangan densitas dari lesi-lesi blastik sedikitnya 4 minggu.

Tidak respons (TR) : Tidak ada perubahan sedikitnya selama 8 minggu.

Progresif (P) : 1. Adanya lesi-lesi baru.  
2. Pembesaran dari lesi-lesi yang ada.

#### V. Reaksi toksitas kombinasi obat sitostatika dan ASA-DPL

Pada tiap penderita diperhatikan :

1. Mulai terjadinya tanda-tanda toksik.
2. Dosis kumulatif terjadinya dosis toksik.
3. Waktu yang berlangsung selama efek toksik.
4. Komplikasi yang terjadi akibat toksitas.

## A. HEMATOLOGI

1. Lekopeni  $< 4 \times 10^9/l$  ( $N = 5 \times 10^9 - 10 \times 10^9/l$ )

Skor toksitas :

0 tidak toksik  $> 4 \times 10^9/l$

1 3 - 3,999

2 2 - 2,999

3 1 - 1,999

4  $< 1$

2. Netropeni (segmen dan juvenil)  $< 1,5 \times 10^9/l$

( $N = 2 - 7 \times 10^9/l$ )

0 tidak toksik  $> 1,5 \times 10^9/l$

1 1 - 1,499

2 0,5 - 1,999

3 0,25 - 0,4999

4  $< 0,25$

3. Trombositopenia  $< 100 \times 10^9/l$

( $N = 150 - 350 \times 10^9/l$ )

0 tidak toksik  $> 100 \times 10^9/l$

1 75 - 99,99

2 50 - 74,99

3 25 - 49,99

4  $< 25$

## B. HEPAR

Fosfatase alkali, Transaminase dan bilirubin

0	< batas atas dan nilai rujukan.
1	1,5 - 2 x batas atas.
2	2,1 - 5 x batas atas.
3	> 5 x batas atas.

## C. GINJAL

## 1. Kreatinin.

0	< 1,5 mg/dl
1	1,5 - 2 mg/dl
2	2,1 - 3,5 mg/dl

## 2. Klearans kreatinin.

	Pria	Wanita
0	> 65 ml/menit	> 40 ml/menit
1	51 - 65 ml/menit	31 - 40 ml/menit
2	30 - 50 ml/menit	20 - 30 ml/menit
3	< 30 ml/menit	< 20 ml/menit

## 3. Proteinuria.

0	negatif
1	1+ (< 300 mg%)
2	2+, 3+ (300 - 1000 mg%)
3	4+ (> 1000 mg%)

## D. BULI-BULI.

- 0 negatif.
- 1 hematuria mikroskopi.
- 2 gross hematuria.
- 3 ada bekuan-bekuan darah.

## E. TOKSITAS GASTRO INTESTINAL

## 1. Stomatitis.

- 0 tidak apa-apa.
- 1 eritema, nyeri.
- 2 ulserasi, penderita masih bisa makan.
- 3 penderita tidak bisa makan dan perlu infus

## 2. Mual, muntah.

- 0 tidak apa-apa.
- 1 mual, muntah.
- 2 muntah-muntah, dapat ditolerir penderita.
- 3 muntah-muntah, tidak dapat ditolerir dan perlu infus cairan.

## 3. Diare.

- 0 tidak apa-apa.
- 1 sementara ( $< 2$  hari).
- 2 tolerabel ( $> 3$  hari), tidak perlu infus cairan.
- 3 tidak dapat ditolerir, diperlukan infus

**F. ALOPECIA**

- 0 tidak apa-apa.
- 1 ringan.
- 2 diperhatikan dan dirasakan mengganggu.
- 3 botak, penderita depresif dan tidak mau keluar rumah.

**G. NEUROPATI PERIFER**

- 0 tidak apa-apa.
- 1 parestesia, nyeri, konstipasi  
DTR (deep tendon reflex) berkurang.
- 2 Parestesia, nyeri moderat, konstipasi berat  
DTR (deep tendon reflex) amat berkurang.
- 3 Parestesi, nyeri hebat  
DTR (deep tendon reflex) negatif.

**H. SPESIFIK OBAT**

- 0 tidak apa-apa
- 1 ringan
- 2 tolerabel, tidak diperlukan terapi penunjang.
- 3 intolerabel, diperlukan terapi penunjang misalnya infus, cairan, transfusi darah dan lain-lainnya.



**LAMPIRAN III****SKOR ANGKA KEBERHASILAN RATA-RATA OBAT**

Untuk mendapat suatu skor diteliti kembali ketahanan hidup 31 kasus

KPP yang terdiri atas :

3 penderita	RT
16 penderita	RP
12 penderita	RN

dan didapatkan

Kelompok	Rata-rata ketahanan hidup (bln)
RT	13
RP	7,5
RN	4

Skor yang didapatkan :

$$RT = 12$$

$$RP = 8$$

$$RN = 4$$

$$P = 0$$

## LAMPIRAN IV

### CARA MENENTUKAN SKOR HIPERKOAGULOBILITAS

Dari 38 kasus keganasan paru primer didapatkan 30 kasus dengan tanda-tanda :

1. Tromboflebitis berulang.
2. Test agregasi trombosit meningkat.
3. FDP darah meningkat.

Selanjutnya pada 30 kasus tersebut ditentukan :

1. Kadar Hb dengan cara sianmethemoglobin.
2. PCV dengan cara mikrohematokrit.
3. Beta tromboglobulin, PF4 , trombin antitrombin kompleks, FDP dimer dan FPA dengan cara mikro elisa.

Hasil yang didapat :

Jenis tes	Positif abnormal/meningkat
1. TAT	30
2. $\beta$ TG	18
3. PF4	18
4. TAT-Ko	20
5. FDP dimer	16
6. FPA	19

Sehingga rasio antar parameter adalah :

2 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1

Secara skala rasio tadi dapat di gambarkan :

- Test agregasi trombosit

	Hiperagregasi
Kolagen	2
Epinefrin	2
ADP	2
Spontan	4
Jumlah	10

- $\beta$ TG	1
- PF4	1
- TAT- Ko	1
- FDP dimer	1
- FPA	1
Jumlah	5

## LAMPIRAN V

### MENENTUKAN "CUTT OFF" STATUS HIPERKOAGULOBILITAS

1. Populasi terdiri atas 28 kasus DIC (disseminated intravaskular coagulation) dengan gejala-gejala trombosis yang menonjol :
  - kesadaran menurun
  - flelebitis berulang-ulang
  - kejang-kejangdan 16 kasus DIC (disseminated intravaskular coagulation) dengan gejala-gejala perdarahan yang menonjol yaitu :
  - hematemesis, melena
  - bekas tusukan infus yang terus berdarah
  - petekia, ekimosa
2. Pada kasus-kasus tersebut dilakukan penilaian skala hiperkoagulobilitas seperti yang tercantum pada lampiran III.
3. Hasil yang didapat berupa kurva semigaussian yang saling memotong pada titik skala 6,00.

## LAMPIRAN VI

## DAFTAR DAN DATA PENDERITA

## DAFTAR 1. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES TERBATAS

## DATA PENDERITA SERTA SEBELUM RANDOMISASI

No	N A M A	No. STATUS	No	N A M A	No. STATUS
1.	Ersn OSU	357/89	18.	Dmy	33121/90/WB
2.	Ny. Bsk	2865/89	19.	Ny.R.E.	33578/90/WB
3.	Ny.Sln	3894/89	20.	T.K.T.	1569/91
4.	P.S.	6806/89	21.	Isl.	2786/91
5.	I.W.G.	7105/89	22.	Sbr.	3474/91
6.	M.H.S.	7441/89	23.	D.R.	3949/91
7.	Ny.L.S.I.	7591/89	24.	I.W.T.	5086/91
8.	T.H.	7912/89	25.	Mtk.	4942/91
9.	S.H.	86/90	26.	H.G.M.D	6573/91
10	O.S.H.	626/90	27.	J.S.Sp.S.	6873/91
11	L.G.T.	19819/90	28.	Mrt	37294/91/WB
12.	H.K.	2098/90	29.	RsdI	38004/91/WB
13.	T.K.P.	4199/90	30.	I.B.S.	8880/91
14.	L.Y.T.	4543/90	31.	Sprt.	38159/91/WB
15.	Ny.SNH	5572/90	32.	Strn.	8900/91
16.	Smn.	5839/90	33.	Ny.L.	9145/91
17.	Ny.R.S.	7627/90	34.	B.A.	9237/91

## DAFTAR 2. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES LUAS

### DATA PENDERITA SERTA SEBELUM RANDOMISASI

No	N A M A	No. STATUS	No.	N A M A	No. STATUS
1.	S.L.	1117/89	19	Ny.M.W.	5207/90
2.	K.B.H.	4077/89	20.	Ptt	528/PS/90
3.	Kry	4436/89	21.	P.U.	2724/90
4.	A.S.	5110/89	22.	P.K.H.	612/PS/90
5.	Ny.W.M.	5158/89	23.	T.T.N.	279800/AH/90
6.	I.S.	5192/89	24.	Spd	27910/AH/90
7.	Krm	5471/89	25.	G.S.	631/PS/90
8.	W.H.	6626/89	26.	R.S.	7830/90
9.	J.T.	7873/89	27	Ajb	20491/WB/91
10.	A.K.	11/PS/90	28.	T.I.	3316/91
11.	B.S.	90198/AH/90	29.	M.U.	35090/WB/91
12.	Kmd.	36353/AH/90	30.	N.A.	36542/WB/91
13.	T.M.S.	3300/90	31.	H.C.	6561/91
14.	Ktd	348/PS/90	32.	Why	6700/91
15.	Ny. Jla	3636/90	33.	W.S.	37032/91
16.	H.M.	3999/90	34.	Ny. Wk.	7573/91
17.	O.B.T.	4213/90	35.	W.T.	10161/91
18.	I.B.P.	4494/90	36.	K.T.N.	10161/91

## DAFTAR 3. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES TERBATAS

## DATA JENIS HISTOPATOLOGI / SITOLOGI

No.	N A M A	JENIS HISTOPATOLOGI/SITOLOGI		
1.	Erns OSU		Adeno Ca	
2.	Ny. Bsk.		Adeno Ca	
3.	Ny.Sln	Epidermoid		
4.	S.P	Epidermoid		
5.	I.W.G.	Epidermoid		
6.	M.H.S.		Adeno Ca	
7.	Ny. L.S.I.		Adeno Ca	
8.	T.H.	Squamous		
9.	S.H.	Squamous, Creatinizing		
10.	L.G.T.	Squamous		
11.	H.K.	Squamous		
12.	O.S.H.			Undiff Ca
13.	T.K.P.			Undiff Ca
14.	L.Y.T.	Epidermoid		
15.	Ny. Snh	Epidermoid		
16.	Smn	Epidermoid		
17.	Ny. R.S.		Adeno Ca	
18.	Dmy	Epidermoid		
19.	Ny. R.E.		Adeno Ca	
20.	T.K.T.		Adeno Ca	
21.	Ism	Epidermoid		
22.	Sbr	Epidermoid		
23.	D.R.	Epidermoid		
24.	I.W.T.	Epidermoid		
25.	Mtk	Epidermoid		
26.	H.G.M.D.	Epidermoid		
27.	J.S.Sp.S.		Adeno Ca	
28.	Mrt	Epidermoid		
29.	Rsi		Adeno Ca	
30.	I.B.S.		Adeno Ca	
31.	Sprr		Adeno Ca.	
32.	Stn	Epidermoid		
33.	Ny.Lnn	Epidermoid		
34.	B.A.		Adeno Ca	

## DAFTAR 4. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES LUAS

## DATA JENIS HISTOPATOLOGI / SITOLOGI

No.	N A M A	JENIS HISTOPATOLOGI / SITOLOGI		
1.	S.L.	Epidermoid		
2.	K.B.H.			Anaplastic
3.	Kry		Adeno Ca	
4.	A.S.	Squamous		
5.	Ny. W.M.	Epidermoid		
6.	Ikdr	Epidermoid		
7.	Krm		Adeno Ca	
8.	W.H.		Adeno Ca	
9.	Y.T.	Epidermoid		
10.	Ny.A.K.			
11.	B.S.	Epidermoid		
12.	Kmd		Adeno Ca	
13.	T.M.S.		Adeno Ca	
14.	Ktd	Epidermoid		
15.	Ny.Yla		Adeno Ca	
16.	H.M.		Adeno Ca	
17.	O.B.T.	Epidermoid		
18.	I.B.P.	Epidermoid		
19.	Ny.W.M.		Adeno Ca	
20.	Ptt	Epidermoid		
21.	P.U.	Epidermoid		
22.	P.K.H.		Adeno Ca	
23.	Spd	Epidermoid		
24.	T.T.N.		Adeno Ca	
25.	G.S.	Epidermoid		
26.	R.S.		Adeno Ca	
27.	T.I.	Epidermoid		
28.	M.U.	Epidermoid		
29.	Ajb	Epidermoid		
30.	N.A.	Epidermoid		
31.	Hdk.		Adeno Ca	
32.	Why	Epidermoid		
33.	W.S.	Epidermoid		
34.	Ny.W.K.	Epidermoid		
35.	K.T.N.	Squamous		
36.	W.T.		Adeno Ca	



**DAFTAR 5. SKOR HIPERKOAGULABILITAS STATUS PENAMPILAN  
RESPONS OBAT KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT  
PROSES TERBATAS KELOMPOK PERLAKUAN**

No	NAMA	A	B	C	D	QLM	QLA	RO
1.	Ny. B.S.K.	7	7	6	6	70	70	8
2.	M.H.S.	7	7	7	7	70	80	8
3.	Ny.L.S.I.	9	7	7	6	70	80	8
4.	T.H.	7	7	6	6	70	90	8
5.	Hnr.	7	7	6	6	70	80	8
6.	O.S.H.	9	7	6	6	70	80	8
7.	Ny. Snh	9	9	7	6	70	80	8
8.	Smn	7	7	6	6	60	80	8
9.	Ny.R.S.	7	6	6	6	70	80	8
10.	Dmy	8	8	7	6	70	80	8
11.	Isn	7	7	6	6	70	70	4
12.	D.R.	7	6	6	6	70	80	4
13.	I.W.T.	7	7	6	6	70	70	8
14.	Mrt	7	7	6	7	60	70	8
15.	Rsdj	7	7	7	6	60	80	8
16.	Stn	9	7	6	6	60	80	8

A = Awal (Do)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

QLM = Status Penampilan Awal

QLA = Status Penampilan Akhir

RO = Respons Obat

**DAFTAR 6. SKOR HIPERKOAGULABILITAS STATUS PENAMPILAN  
RESPONS OBAT KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT  
PROSES TERBATAS KELOMPOK PEMBANDING**

No.	N A M A	A	B	C	D	QLA	QLM	RO
1.	Ersn Osu	7	7	7	7	50	40	4
2.	Ny. S.L.N.	7	7	8	8	60	60	4
3.	S.P.	8	8	7	8	70	70	8
4.	I.W.G.	7	7	7	6	70	80	4
5.	S.H.	7	7	7	7	70	70	8
6.	I.G.T.	7	7	6	7	70	70	4
7.	T.K.P.	7	7	7	7	60	70	8
8.	L.Y.T.	8	8	8	7	70	60	4
9.	Ny.R.E.	7	7	7	6	70	40	4
10.	T.K.T.	7	7	6	6	70	50	0
11.	Sbr.	8	8	8	8	70	70	8
12.	Mtk.	7	7	7	7	70	70	0
13.	H.G.M.D.	9	8	8	8	70	70	4
14.	J.S.Sp.S.	7	7	7	7	70	70	8
15.	I.B.S.	9	9	9	8	70	70	4
16.	Sprt.	7	8	7	8	70	40	8
17.	Ny.Lnn	7	8	7	8	70	40	4
18.	B.A.	9	9	8	8	60	40	0

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

QLM = Status Penampilan Awal

QLA = Status Penampilan Akhir

RO = Respons Obat

**DAFTAR 7. SKOR HIPERKOAGULABILITAS STATUS PENAMPILAN  
RESPONS OBAT KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT  
PROSES LUAS KELOMPOK PERLAKUAN**

No.	N A M A	A	B	C	D	QLM	QLA	RO
1.	K.B.H	7	7	5	5	80	60	4
2.	Ikdr.	9	9	9	7	80	70	4
3.	Y.T	11	11	9	9	70	90	4
4.	A.K.	9	9	7	5	70	70	4
5.	B.S.	9	9	7	7	70	60	4
6.	Kmd	9	9	7	7	50	60	4
7.	T.M.S.	9	9	9	7	70	70	4
8.	Ktd	9	9	9	5	50	20	0
9.	H.M.	7	9	7	5	70	70	4
10.	Ptt	7	5	5	5	70	70	4
11.	P.U.	9	9	7	7	70	70	4
12.	P.K.H.	11	9	9	9	50	30	0
13.	Ny.T.T.N.	7	7	7	7	70	70	4
14.	T.I. +	9	-	-	-	40	-	-
15.	Ajb	6	6	6	6	70	70	4
16.	Why	8	8	8	7	70	70	4
17.	W.T.	11	11	11	11	70	70	0

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

QLM = Status Penampilan Awal

QLA = Status Penampilan Akhir

RO = Respons Obat

**DAFTAR 8. SKOR HIPERKOAGULABILITAS STATUS PENAMPILAN  
RESPOS OBAT KEGANASANPARU STADIUM LANJUT  
PROSES LUAS KELOMPOK PEMBANDING**

No.	N A M A	A	B	C	D	QLM	QLA	RO
1.	S.L.	9	9	9	9	80	60	4
2.	Kry.	11	9	9	9	70	40	4
3.	A.S.	8	8	8	8	70	40	4
4.	Ny. W.M. +	8	-	-	-	50	-	-
5.	Krm.	7	8	8	8	70	60	4
6.	W.H.	11	11	11	11	70	40	4
7.	Ny.Jla.	8	8	8	8	70	40	0
8.	O.B.T. +	9	-	-	-	50	-	-
9.	I.B.P.	7	7	7	7	80	60	4
10.	Ny.W.M.	7	7	5	5	80	60	4
11.	Spd.	11	11	11	11	70	40	4
12.	G.S.	9	9	9	9	70	30	4
13.	R.S.	7	7	9	9	70	30	4
14.	M.O.	7	7	7	7	70	60	4
15.	Ntd.	7	9	7	7	70	40	4
16.	Hdk.	9	9	9	9	60	20	0
17.	W.S. +	9	-	-	-	50	-	-
18.	Ny.W.K. +	7	-	-	-	50	-	-
19.	D.RMK	6	6	7	7	70	60	8

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

QLM = Status Penampilan Awal

QLA = Status Penampilan Akhir

RO = Respons Obat

**DAFTAR 9. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES TERBATAS**

**DATA UMUR DAN BERAT BADAN PADA KELOMPOK PERLAKUAN**

No.	N A M A	UMUR (th)	BB (Kg)
1.	Ny. Bsk	40	67
2.	M.H.S.	77	38
3.	Ny.L.S.I.	65	59
4.	T.H.	52	54
5.	Hnr	62	50
6.	O.S.H.	62	45
7.	Ny.Snh	67	38
8.	Smn	48	50
9.	Ny.R.S.	73	65
10.	Dmy	60	52
11.	Ism	58	47
12.	D.R.	68	59
13.	I.W.T.	70	52
14.	Mrt	55	40
15.	RsdI	55	47
16.	Stn	65	48

BB = Berat Badan

**DAFTAR 10. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES TERBATAS**

**DATA UMUR DAN BERAT BADAN PADA KELOMPOK PEMBANDING**

No.	N A M A	UMUR (th)	BB (Kg)
1.	Ersn Osu	69	70
2.	Ny.Sln	45	50
3.	S.P.	61	57
4.	I.W.G.	60	56
5.	S.H.	70	66
6.	L.G.T.	81	54
7.	T.K.P.	75	62
8.	L.Y.T.	60	50
9.	Ny. R.E.	35	42
10.	T.K.T.	56	40
11.	Sbr	57	48
12.	Mtk	37	42
13.	H.G.M.D.	82	51
14.	J.S.Sp.S..	45	42
15.	I.B.S.	49	51
16.	Sprt	53	47
17.	Ny.Lnn	48	39
18.	B.A.	31	55

BB = Berat Badan

**DAFTAR 11. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES LUAS****DATA UMUR DAN BERAT BADAN PADA KELOMPOK PERLAKUAN**

No.	N A M A	UMUR (th)	BB (kg)
1.	K.B.H.	60	47
2.	Ikdr	57	50
3.	Y.T.	70	51
4.	A.K.	54	38
5.	B.S.	52	45
6.	Kmd.	58	44
7.	T.M.S.	43	41
8.	Ktd	49	37
9.	H.M.	55	68
10.	Ptt	63	58
11.	P.U.	43	45
12.	P.K.H.	52	48
13.	Ny.T.T.N.	73	45
14.	T.I. +	60	50
15.	Ajb.	60	47
16.	Why	45	38
17.	W.T.	70	40

BB = Berat Badan

**DAFTAR 12. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES LUAS****DATA UMUR DAN BERAT BADAN PADA KELOMPOK PEMBANDING**

No.	N A M A	UMUR (th)	BB (kg)
1.	S.L.	52	63
2.	Kry	52	50
3.	A.S.	69	40
4.	Ny.W.M. +	57	68
5.	Krm	64	50
6.	W.H.	82	40
7.	Ny. Jla	67	34
8.	O.B.T. +	73	65
9.	I.B.P.	55	53
10.	Ny. M.W.	75	65
11.	Spd	62	50
12.	G.S.	30	33
13.	R.S.	61	68
14.	M.O.	57	40
15.	Ntd	60	49
16.	Hdk	51	42
17.	W.S. +	70	43
18.	Ny. Wk. +	76	41
19.	D.Rmk	70	42

BB = Berat Badan



**DAFTAR 13. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES  
TERBATAS**

**KADAR 2,3 DPG PADA KELOMPOK PERLAKUAN**

No.	N A M A	A	B	C	D
1.	Ny. Bsk	4,3	4,5	6,4	7,0
2.	M.H.S.	4,4	4,8	5,9	7,4
3.	Ny.L.S.I.	4,2	5,0	6,0	7,2
4.	T.H.	5,5	6,0	7,0	7,4
5.	Hnr	5,1	6,0	7,0	7,5
6.	O.S.H.	4,6	5,0	6,9	7,2
7.	Ny.Snh	4,3	5,1	6,5	7,0
8.	Smn	5,0	5,2	7,0	7,2
9.	Ny. R.S.	4,4	5,1	6,4	7,0
10.	Dmy	4,0	5,0	6,1	6,9
11.	Ism	3,9	4,4	5,0	6,0
12.	D.R.	4,0	4,4	6,1	7,3
13.	I.W.T.	5,0	5,3	6,5	7,0
14.	Mrt	4,3	5,0	6,7	7,4
15.	RsdI	4,4	4,8	5,8	7,0
16.	Stn	4,2	4,4	5,0	6,9

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

**DAFTAR 14. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES TERBATAS**

**KADAR 2,3 DPG PADA KELOMPOK PEMBANDING**

No.	N A M A	A	B	C	D
1.	Ersn Osu	4,4	4,6	5,0	4,9
2.	Ny.Sln	4,2	4,8	5,0	5,0
3.	S.P.	5,0	4,8	5,5	5,9
4.	I.W.G.	5,1	5,6	6,0	6,0
5.	S.H.	4,6	4,6	5,0	4,8
6.	L.G.T.	4,3	4,0	4,5	4,4
7.	T.K.P.	5,0	5,3	4,9	5,5
8.	L.Y.T.	4,4	4,0	5,0	5,0
9.	Ny. R.E.	4,0	4,8	5,0	5,0
10.	T.K.T.	5,0	5,2	4,6	4,8
11.	Sbr	4,4	4,5	5,0	5,0
12.	Mtk	4,2	4,2	4,5	4,4
13.	H.G.M.D.	5,5	5,5	5,5	5,8
14.	J.S.Sp.S..	4,8	4,4	5,0	5,2
15.	I.B.S.	4,4	4,0	5,0	5,0
16.	Sprt	4,2	5,1	5,0	5,0
17.	Ny.Lnn	4,8	5,0	4,5	5,0
18.	B.A.	4,2	5,0	5,0	5,0

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

**DAFTAR 15. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES TERBATAS**

**KADAR 2,3 DPG PADA KELOMPOK PERLAKUAN**

No.	NAMA	A	B	C	D
1.	K.B.H.	4,1	4,5	5,0	5,0
2.	Ikdr	5,3	5,5	7,0	7,0
3.	Y.T.	4,4	4,8	5,0	6,0
4.	A.K.	4,0	4,0	4,8	5,0
5.	B.S.	4,5	5,0	6,0	6,0
6.	Kmd.	4,2	4,0	5,0	5,5
7.	T.M.S.	3,9	4,5	5,0	5,5
8.	Ktd	4,3	5,0	6,1	6,7
9.	H.M.	4,4	5,0	6,7	7,2
10.	Ptt	3,9	4,0	5,2	5,5
11.	P.U.	3,9	4,0	5,2	5,5
12.	P.K.H.	4,4	4,7	4,0	4,2
13.	Ny.T.T.N.	4,5	5,0	5,9	6,7
14.	T.I. +	4,0	--	--	--
15.	Ajb.	3,6	4,0	4,8	5,4
16.	Why	4,0	4,5	4,9	5,7
17.	W.T.	3,8	4,0	4,7	5,2

BB = Berat Badan

## DAFTAR 16. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES LUAS

### KADAR 2,3 DPG PADA KELOMPOK PEMBANDING

No.	N A M A	A	B	C	D
1.	S.L.	4,7	5,0	5,0	5,2
2.	Kry	4,9	5,0	5,5	5,5
3.	A.S.	4,4	4,0	4,3	4,7
4.	Ny.W.M. +	3,2	--	--	--
5.	Krm	4,0	4,0	4,1	4,0
6.	W.H.	4,4	5,0	4,9	4,5
7.	Ny. Jla	4,2	5,0	5,0	5,0
8.	O.B.T. +	3,3	--	--	--
9.	I.B.P.	4,5	5,2	5,0	6,1
10.	Ny. M.W.	3,9	4,5	4,0	4,0
11.	Spd	3,8	4,0	4,0	4,0
12.	G.S.	4,2	4,0	4,0	5,1
13.	R.S.	3,6	4,0	4,2	4,5
14.	M.O.	3,9	4,0	4,0	4,0
15.	Ntd	4,4	4,5	4,5	5,1
16.	Hdk	3,6	4,0	4,0	4,0
17.	W.S. +	2,1	--	--	--
18.	Ny. Wk. +	3,2	--	--	--
19.	D.Rmk	3,8	4,0	4,0	4,0

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

**DAFTAR 17. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES  
TERBATAS**

**KADAR ANTITROMBIN 3 PADA KELOMPOK PERLAKUAN**

No.	N A M A	A	B	C	D
1.	Ny. Bsk	753	80	110	110
2.	M.H.S.	80	85	135	140
3.	Ny.L.S.I.	80	113	120	125
4.	T.H.	60	85	120	130
5.	Hnr	67	80	100	115
6.	O.S.H.	72	80	102	132
7.	Ny.Snh	82	80	115	120
8.	Smn	75	90	110	140
9.	Ny. R.S.	70	90	123	135
10.	Dmy	80	80	130	140
11.	Ism	75	90	100	127
12.	D.R.	70	80	100	135
13.	I.W.T.	80	80	100	120
14.	Mrt	75	80	110	130
15.	RsdI	70	80	100	125
16.	Stn	70	85	110	135

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

**DAFTAR 18. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES  
TERBATAS**

**KADAR ANTITROMBIN 3 PADA KELOMPOK PEMBANDING**

No.	N A M A	A	B	C	D
1.	Ersn Osu	80	90	100	105
2.	Ny.Sln	70	80	100	110
3.	S.P.	75	80	100	115
4.	I.W.G.	80	80	110	125
5.	S.H.	69	80	100	107
6.	L.G.T.	79	89	100	100
7.	T.K.P.	82	90	110	110
8.	L.Y.T.	77	80	110	125
9.	Ny. R.E.	70	70	85	90
10.	T.K.T.	75	80	100	110
11.	Sbr	80	95	100	110
12.	Mtk	70	90	100	103
13.	H.G.M.D.	75	70	100	105
14.	J.S.Sp.S..	87	90	90	90
15.	I.B.S.	80	80	85	85
16.	Sprt	84	90	90	90
17.	Ny.Lnn	70	85	80	90
18.	B.A.	80	82	80	90

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

**DAFTAR 19. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES LUAS****KADAR ANTITROMBIN 3 PADA KELOMPOK PERLAKUAN**

No.	N A M A	A	B	C	D
1.	K.B.H.	55	60		
2.	Ikdr	80	84	90	110
3.	Y.T.	67	75	100	110
4.	A.K.	53	75	80	90
5.	B.S.	70	70	100	110
6.	Kmd.	65	80	110	120
7.	T.M.S.	70	75	100	110
8.	Ktd	80	80	90	110
9.	H.M.	72	80	100	135
10.	Ptt	60	65	80	75
11.	P.U.	55	60	75	80
12.	P.K.H.	57	62	80	80
13.	Ny.T.T.N.	72	80	100	120
14.	T.I. +	53	--	--	--
15.	Ajb.	70	70	85	100
16.	Why	52	59	75	89
17.	W.T.	70	70	80	100

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

**DAFTAR 20. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES LUAS****KADAR ANTITROMBIN3 PADA KELOMPOK PEMBANDING**

No.	N A M A	A	B	C	D
1.	S.L.	60	65	70	70
2.	Kry	55	60	70	70
3.	A.S.	80	75	90	100
4.	Ny.W.M. +	43	--	--	--
5.	Krm	70	70	72	70
6.	W.H.	65	70	85	90
7.	Ny. Jla	80	85	90	100
8.	O.B.T. +	39	--	--	--
9.	I.B.P.	75	80	85	90
10.	Ny. M.W.	85	90	110	115
11.	Spd	55	90	75	70
12.	G.S.	58	60	72	80
13.	R.S.	70	75	80	80
14.	M.O.	80	80	90	85
15.	Ntd	70	75	80	80
16.	Hdk	55	60	70	75
17.	W.S. +	50	--	--	--
18.	Ny. Wk. +	44	--	--	--
19.	D.Rmk	70	80	80	80

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)



**DAFTAR 21. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES  
TERBATAS**

**VISKOSITAS DARAH PADA KELOMPOK PERLAKUAN**

No.	N A M A	A	B	C	D
1.	Ny. Bsk	5,5	5,5	4,8	4,8
2.	M.H.S.	5,7	5,5	4,0	4,2
3.	Ny.L.S.I.	5,5	5,0	4,0	4,0
4.	T.H.	5,8	5,0	4,0	4,0
5.	Hnr	6,1	5,5	5,0	4,2
6.	O.S.H.	6,0	5,0	4,0	4,0
7.	Ny.SnH	5,3	5,0	4,1	4,3
8.	Smn	5,0	4,8	3,8	3,8
9.	Ny. R.S.	6,8	6,0	5,1	5,0
10.	Dmy	5,5	5,5	4,0	3,8
11.	Ism	5,7	5,0	4,0	4,0
12.	D.R.	5,8	5,8	4,8	3,7
13.	I.W.T.	5,3	5,0	4,0	3,8
14.	Mrt	6,0	5,7	5,0	5,0
15.	RsdI	5,7	5,0	4,3	4,3
16.	Stn	5,5	5,0	5,0	4,5

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

**DAFTAR 22. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES  
TERBATAS**

**VISKOSITAS DARAH PADA KELOMPOK PEMBANDING**

No.	N A M A	A	B	C	D
1.	Ersn Osu	4,8	4,8	5,0	4,8
2.	Ny.Sln	5,5	5,5	5,0	5,0
3.	S.P.	4,8	5,0	5,0	5,0
4.	I.W.G.	5,8	5,8	5,5	5,5
5.	S.H.	6,0	6,0	6,0	5,6
6.	L.G.T.	5,5	5,5	5,5	5,5
7.	T.K.P.	4,8	5,0	5,0	5,0
8.	L.Y.T.	7,5	7,0	6,9	6,5
9.	Ny. R.E.	4,4	4,4	4,4	4,4
10.	T.K.T.	6,8	6,5	6,5	6,5
11.	Sbr	5,5	5,5	5,7	5,5
12.	Mtk	5,7	5,5	5,5	5,5
13.	H.G.M.D.	5,8	5,8	6,0	5,8
14.	J.S.Sp.S..	6,0	6,0	6,0	6,1
15.	I.B.S.	5,3	5,3	5,3	5,3
16.	Sprt	5,0	5,5	5,5	5,4
17.	Ny.Lnn	5,5	4,8	5,0	5,0
18.	B.A.	5,3	5,0	5,0	5,0

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

**DAFTAR 23. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES LUAS****VISKOSITAS DARAH PADA KELOMPOK PERLAKUAN**

No.	N A M A	A	B	C	D
1.	K.B.H.	7,0	6,9	6,0	6,0
2.	Ikdr	5,9	5,7	5,7	5,7
3.	Y.T.	5,5	5,5	5,5	5,4
4.	A.K.	4,9	5,0	5,0	5,0
5.	B.S.	5,8	5,0	5,0	4,8
6.	Kmd.	6,1	6,0	5,5	5,5
7.	T.M.S.	6,0	5,5	5,5	5,5
8.	Ktd	5,7	5,5	5,0	5,0
9.	H.M.	6,8	6,7	5,0	5,0
10.	Ptt	5,5	5,0	5,4	4,4
11.	P.U.	6,7	6,0	6,0	6,0
12.	P.K.H.	5,8	5,8	5,0	5,0
13.	Ny.T.T.N.	4,8	4,4	4,0	4,0
14.	T.I. +	7,1	--	--	--
15.	Ajb.	6,5	6,0	5,5	5,5
16.	Why	6,8	6,5	5,0	5,0
17.	W.T.	7,0	6,5	6,5	6,5

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

**DAFTAR 24. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES LUAS****VISKOSITAS DARAH PADA KELOMPOK PEMBANDING**

No.	N A M A	A	B	C	D
1.	S.L.	6,2	6,0	6,0	6,0
2.	Kry	5,9	5,8	5,0	5,0
3.	A.S.	6,8	7,0	6,5	6,5
4.	Ny.W.M. +	5,8	--	--	--
5.	Krm	4,5	5,0	5,0	5,0
6.	W.H.	5,8	6,0	6,0	6,0
7.	Ny. Jla	4,4	4,0	4,0	4,0
8.	O.B.T. +	7,2	--	--	--
9.	I.B.P.	6,0	6,0	6,0	6,0
10.	Ny. M.W.	5,7	5,5	5,5	5,5
11.	Spd	6,5	6,0	6,0	6,0
12.	G.S.	6,7	6,5	6,0	6,0
13.	R.S.	6,7	6,5	6,0	6,0
14.	M.O.	4,6	5,0	5,0	5,0
15.	Ntd	6,1	6,0	5,3	5,5
16.	Hdk	5,8	6,0	6,0	6,0
17.	W.S. +	7,4	--	--	--
18.	Ny. Wk. +	6,9	--	--	--
19.	D.Rmk	7,0	6,5	7,0	7,0

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

**DAFTAR 25. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES TERBATAS**

**VISKOSITAS PLASMA PADA KELOMPOK PERLAKUAN**

No.	N A M A	A	B	C	D
1.	Ny. Bsk	1,5	1,5	1,4	1,4
2.	M.H.S.	1,7	1,7	1,7	1,7
3.	Ny.L.S.I.	1,5	1,6	1,6	1,6
4.	T.H.	1,8	1,7	1,6	1,8
5.	Hnr	1,8	1,8	1,8	1,8
6.	O.S.H.	1,4	1,4	1,4	1,4
7.	Ny.SnH	1,6	1,5	1,5	1,5
8.	Smn	1,8	1,8	2,8	2,8
9.	Ny. R.S.	1,6	1,7	1,7	1,7
10.	Dmy	1,6	1,6	1,6	1,7
11.	Ism	1,8	1,8	1,7	1,8
12.	D.R.	1,5	1,4	1,5	1,5
13.	I.W.T.	1,7	1,7	1,6	1,5
14.	Mrt	1,6	1,6	1,6	1,6
15.	RsdI	1,4	1,4	1,5	1,5
16.	Stn	1,6	1,6	1,5	1,5

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

**DAFTAR 26. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES  
TERBATAS**

**VISKOSITAS PLASMA PADA KELOMPOK PEMBANDING**

No.	N A M A	A	B	C	D
1.	Ersn Osu	1,7	1,7	1,7	1,8
2.	Ny.Sln	1,6	1,6	1,6	1,6
3.	S.P.	1,5	1,6	1,6	1,6
4.	I.W.G.	1,8	1,7	1,7	1,8
5.	S.H.	1,4	1,4	1,4	1,4
6.	L.G.T.	1,8	1,7	1,7	1,7
7.	T.K.P.	2,0	1,8	1,8	1,8
8.	L.Y.T.	1,8	1,8	1,7	1,8
9.	Ny. R.E.	1,6	1,5	1,5	1,7
10.	T.K.T.	1,5	1,6	1,7	1,7
11.	Sbr	1,8	1,8	1,8	1,7
12.	Mtk	1,4	1,5	1,5	1,5
13.	H.G.M.D.	1,7	1,6	1,7	1,5
14.	J.S.Sp.S..	1,7	1,7	1,7	1,7
15.	I.B.S.	1,8	1,8	1,6	1,5
16.	Sprt	1,5	1,5	1,5	1,5
17.	Ny.Lnn	1,4	1,5	1,5	1,5
18.	B.A.	1,4	1,6	1,6	1,6

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

**DAFTAR 27. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES LUAS****VISKOSITAS PLASMA PADA KELOMPOK PERLAKUAN**

No.	N A M A	A	B	C	D
1.	K.B.H.	2,1	2,0	2,0	2,0
2.	Ikdr	1,8	1,6	1,8	2,0
3.	Y.T.	1,6	1,8	1,8	1,8
4.	A.K.	1,5	1,7	1,8	1,6
5.	B.S.	1,7	1,8	1,8	1,8
6.	Kmd.	2,0	1,5	1,8	1,8
7.	T.M.S.	1,5	1,7	1,7	1,7
8.	Ktd	1,8	2,0	1,8	1,8
9.	H.M.	1,5	1,7	1,5	1,5
10.	Ptt	1,4	2,0	2,0	2,0
11.	P.U.	1,3	1,5	1,6	1,8
12.	P.K.H.	1,6	1,4	1,5	1,5
13.	Ny.T.T.N.	1,8	1,5	1,5	1,5
14.	T.I. +	2,0	1,6	1,6	1,6
15.	Ajb.	1,6	1,7	1,7	1,7
16.	Why	1,8	--	--	--
17.	W.T.	1,6	1,6	1,7	1,7

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)

## DAFTAR 28. KEGANASAN PARU STADIUM LANJUT PROSES LUAS

### VISKOSITAS PLASMA PADA KELOMPOK PEMBANDING

No.	N A M A	A	B	C	D
1.	S.L.	1,8	1,7	1,8	2,0
2.	Kry	2,0	2,1	2,1	1,8
3.	A.S.	1,7	1,7	2,0	1,8
4.	Ny.W.M. +	2,0	--	--	--
5.	Krm	1,5	1,5	1,5	1,5
6.	W.H.	1,8	1,8	1,5	1,8
7.	Ny. Jla	1,6	1,6	1,6	1,6
8.	O.B.T. +	1,9	--	--	--
9.	I.B.P.	1,76,0	1,7	1,6	1,6
10.	Ny. M.W.	1,5	1,5	1,5	1,5
11.	Spd	1,7	1,6	1,5	1,5
12.	G.S.	1,5	1,4	1,4	1,5
13.	R.S.	1,8	1,7	1,7	1,7
14.	M.O.	1,6	1,6	1,6	1,6
15.	Ntd	1,6	1,7	1,7	1,7
16.	Hdk	1,8	1,7	1,7	1,7
17.	W.S. +	2,1	--	--	--
18.	Ny. Wk. +	2,0	--	--	--
19.	D.Rmk	1,6	1,6	1,6	1,6

A = Awal (D0)

B = Kontrol I (D1)

C = Kontrol II (D2)

D = Kontrol III (D3)



**DAFTAR 29. PENURUNAN INDEKS PLATELET****KELOMPOK PERLAKUAN**

No.	Nama	Indeks Platelet		Perbaikan
		Pra	Pasca	
1.	Ny. Bsk	35	10	25
2.	Hnr	35	5	30
3.	KBH	35	10	25
4.	YT	55	15	40
5.	KMD	45	5	40
6.	Ptt	35	5	30
7.	Pkh	55	10	45
8.	Wt	55	10	45

**KELOMPOK PEMBANDING**

No.	Nama	Indeks Platelet		Perbaikan
		Pra	Pasca	
1.	Ersn OSU	35	25	10
2.	Tkp	35	20	15
3.	Krm	35	40	-5
4.	Wh	55	45	10
5.	Gs	45	45	0
6.	Ntd	35	25	10
7.	Kry	55	45	10
8.	Spd	55	40	15

## DAFTAR 30. UJI NORMALITET DATA AWAL PENELITIAN

KOLMOGOROV - Smirnov Goodness of Fit Test								
Distribution - NORMAL								
Most Extreme Differences Test								
	Case	Mean	Standard Deviation	Absolut	Positive	Negative	K - CZ	2- tailed P
A	70	8.00	1.30	.29401	.29401	-.19171	2.460	.000
QLM	70	66.14	7.67	.46392	.30751	-.46392	3.881	.000
SEX	70	1.20	.40	.49020	.49020	-.30980	4.101	.000
UMUR	70	59.10	11.78	.05906	.04562	-.05906	.494	.968
DPG <sub>1</sub>	70	4.284	.555	.13174	.13174	-.10158	1.102	.176
ANTIT <sub>1</sub>	70	69.43	10.84	.20673	.09334	-.206073	1.730	.005
VISKO <sub>1</sub>	70	5.857	.741	.12355	.12355	-.10059	1.034	.236
PLAS - MA <sub>1</sub>	70	1.673	.188	.15083	-.15083	-.12201	1.262	.083

## LAMPIRAN VII

## DATA PENGELOLAHAN STATISTIK

## I. DATA DASAR

**TABEL DD - 1. FREKUENSI SEBARAN KEGANASAN PARU BERDASARKAN LUAS PROSES DAN UMUR PENDERITA.**

KEGANASAN PARU PROSES TERBATAS		KEGANASAN PARU PROSES LUAS		TOTAL
UMUR	FREKUENSI	UMUR	FREKUENSI	
31 - 40	4	31 - 40	1	5
41 - 50	5	41 - 50	4	9
51 - 60	10	51 - 60	16	26
> 60	15	> 60	15	30
Jumlah	34		36	70

**TABEL DD - 1A. SEBARAN JUMLAH PENDERITA BERDASARKAN KELOMPOK PERLAKUAN DAN PEMBANDING SERTA LUASNYA PROSES KEGANASAN PARU.**

	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding	Total
Keganasan terbatas	16	18	34
Keganasan luas	17	19	36
n	33	37	70

F = 0,637

DF = 66

P = 0,59

**Analysis of variance**

Source of variance	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F Prob
Between group	3	.6853	.2284	.6373	.5937
Within group	66	23.6576	.3584		
Total	69	24.3429			

**TABEL DD - 2. SEBARAN UMUR (TAHUN) PADA KEGANASAN PARU KELOMPOK PERLAKUAN DAN PEMBANDING**

n = 70

M = 59,10

SD = 11,78

	Keganasan paru proses terbatas		Keganasan paru proses luas	
	Kelompok perlakuan 1	Kelompok pembanding 2	Kelompok perlakuan 3	Kelompok pembanding 4
n	16	18	17	19
M	61,06	56,28	56,71	62,26

F = 1,193

DF = 66

P = 0,319

**Analysis of variance**

Source of variance	Sum of squares	DF	Mean squares	F	Signif of F
Main effects	492.538	3	164.179	1.193	.319
Kelompok	492.538	3	164.179	1.193	.319
Explained	492.538	3	164.179	1.193	.319
Residual	9081.762	66	137.602		
otal	9574.300	69	138.708		

LSD untuk level 0,01

Cochrans - C P = 0,072

Barlett - Box F P = 0,154

Kelompok 1 = Kelompok 2 = Kelompok 3 = Kelompok 4

**TABEL DD - 3. FREKUENSI SEBARAN JENIS KELAMIN PENDERITA KEGANASAN PARU**

	Keganasan paru proses terbatas (%)	Keganasan paru proses luas (%)	Total
Pria	25	31	56
Wanita	9	5	14
Jumlah (N)	34	36	70

**TABEL DD - 4. SEBARAN JENIS KELAMIN PENDERITA KEGANASAN PARU.**

	Keganasan Paru				Total
	Proses Terbatas		Proses Luas		
	Perla- kuan	Pemban- ding	Perla- kuan	Pemban- ding	
Pria	12	13	16	15	56
Wanita	4	5	1	4	14
Jumlah (N)	16	18	17	19	70

Chi-square	DF	Significance	Min EF	Cell with EF < 5
3.06136	3	.3823	3.200	4 of 8 (50.0%)

$$\bar{X}^2 = 3,06 \quad DF = 66 \quad P = 0,40$$

**Analysis of variance jenis kelamin keganasan paru**

$$F = 1,006 \quad DF = 66 \quad P = 0,40$$

Source of variance	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F Prob
Between	3	.4898	.1633	1.0061	.3957
Within groups	66	10.7102	.1633		
Total	69	11.2000			

LSD untuk level 0,010

Cochrans - C P = 0,072

Barlett - Box F P = 0,154

Kelompok 1 = Kelompok 2 = Kelompok 3 = Kelompok 4

**TABEL DD - 5. SEBARAN BERAT BADAN (KG) PENDERITA KEGANASAN PARU.**

n = 70  $\bar{X}$  = 49,16 SD = 9,111

Jumlah (N)	Keganasan Paru Proses Terbatas		Keganasan Paru Proses Luas	
	Kelompok Perlakuan 16	Kelompok Pembanding 18	Kelompok Perlakuan 17	Kelompok Pembanding 19
Rerata Nilai ( $\bar{X}$ )	49,56	51,22	46,59	49,16
Standar deviasi (SD)	7.500	8.36	7.755	11.553

F = 0,761

DF = 66

P = 0,520

### Analysis of variance

Source of variance	Sum of squares	DF	Mean squares	F	Signif of F
Main effects	191.579	3	63.860	.761	.520
Kelompok	191.579	3	63.860	.761	.520
Explained	191.579	3	63.860	.761	.520
Residual	5538.693	66	83.874		
Total	5538.693	69	83.874		

LSD untuk level 0,010

Cochrans - C P = 0,097

Barlett - Box F P = 0,254

Kelompok 1 = Kelompok 2 = Kelompok 3 = Kelompok 4

**TABEL DD - 6. POLA UMUR (TAHUN) DAN LUASNYA PROSES KEGANASAN PARU:**

Paru	Jml kasus	Mean	SD	Se
Proses terbatas	34	58,5	12,81	2,20
Proses luas	36	59,6	10,87	1,81

$$t = -0,39$$

$$DF = 68$$

$$P = 0,697$$

**Uji "t" untuk umur dan luasnya proses keganasan**

		Pooled variance estimate			Separate variance estimate		
F value	2 tail Prob	t value	Degrees of freedom	2 tail Prob	t value	Degrees of freedom	t value
1.39	.341	.39	68	.697	.39	64.86	.689

**TABEL DD - 7. GAMBARAN POLA BERAT BADAN (KG) DAN LUASNYA PROSES KEGANASAN PARU**

Paru	Jml kasus	Mean	SD	SE
Proses Terbatas	34	50,4	8,16	1,40
Proses luas	36	47,9	9,89	1,65

$$t = 1,15$$

$$P = 0,255$$

$$DF = 68$$

**Uji "t" untuk berat badan dan luasnya proses keganasan paru.**

		Pooled variance estimate			Separate variance estimate		
F value	2 tail Prob	t value	Degrees of freedom	2 tail Prob	t value	Degrees of freedom	t value
1.47	.268	1.15	68	.255	1.15	66.81	.252

**TABEL DD - 8. GAMBARAN POLA HISTOPATOLOGI KEGANASAN PARU**

Jenis Histo-patologi	Keganasan Paru Proses				Jumlah (N)
	Terbatas		Luas		
	Perlakuan	Pembanding	Perlakuan	Pembanding	
Unclassified	--	1	4	1	6
Epidermoid	11	10	10	11	42
Adenokarsinoma	5	7	3	7	22
Jumlah (N)	16	18	17	19	70

$\bar{X}^2 = 8,04$

DF = 6

P = 0,235

Chi-square	DF	Significance	Min EF	Cell with EF < 5
8.04740	6	.2347	1.371	4 of 12 (33.3%)

**TABEL DD - 9. SEBARAN DAN FREKUENSI HISTOPATOLOGI BERDASAR KELOMPOK PERLAKUAN DAN PEMBANDING.**

Keganasan paru	Jenis histopatologi		Jumlah (N)
	Epidermoid	Adenokarsinoma	
Kel. Perlakuan	20	9	29
Kel. Pembanding	22	13	35
Jumlah (N)	42	22	64

$\bar{X}^2 = 0,06$

DF = 1

P = 0,80

Chi-square	DF	Significance	Min EF	Cell with EF < 5
.06142	1	.8043	9.969	None
.26232	1	.6085	Before yates correction	



**TABLE DD - 10. EVALUASI HISTOPATOLOGI BERDASARKAN LUASNYA PROSES KEGANASAN**

Keganasan Paru	Jenis Histopatologi		Jumlah (N)
	Epidermoid	Adenokarsinoma	
Proses Terbatas	21	11	32
Proses Luas	21	11	32
Jumlah (N)	42	22	64

$$\bar{X}^2 = 0,000001$$

$$DF = 1$$

$$P = 1,00$$

Chi-square	DF	Significance	Min EF	Cell with EF < 5
.000001	1	1.0000	11.000	None
.000001	1	1.0000	Before Yates correction	

## II. DATA POKOK PENELITIAN

**TABEL DP - 1. SEBARAN DATA VARIABEL PENELITIAN AWAL PADA KEGANASAN PARU BUKAN SEL KECIL (KPBSK)**

**Data awal pada 70 kasus keganasan paru**

	Mean	SD	Range	Median	Mode
Skor hiperkoagulabilitas	8,0	1,30	6 - 11	7,0	7,0
Skor status penampilan	66	7,7	40 - 70	70	70
Kadar 2,3 DPG (Mmol/l eritrosit) (N = 4,83 ± 0,15)	4,3	0,56	2,1 - 5,5	4,3	4,4
Kadar AT <sub>3</sub> (%Normal) (N = 80 - 120%)	69	10,8	39 - 87	70	70
Viskositas darah (Cp) (N = 3,5 - 5,1)	5,9	0,74	4,4 - 7,5	5,8	5,5
Viskositas plasma (Cp) (N = 1,4 - 1,8)	1,7	0,19	1,3 - 2,1	1,7	1,8

**TABEL DP - 2. SEBARAN DATA VARIABEL PENELITIAN AWAL  
KEGANASAN PARU PROSES TERBATAS DAN  
KEGANASAN PARU PROSES LUAS**

	Keganasan paru proses terbatas Data Awal (n = 34)	Keganasan paru proses luas Data Awal (n = 36)
<b>Skor Hiperkoagulabilitas</b>		
Mean	7,5	8,4
SD	0,83	1,5
Range	7,0 - 9,0	6,0 - 11,0
Median	7,0	9,0
Mode	7,0	9,0
<b>Status penampilan (Karnofsky)</b>		
Mean	67	65
SD	5,6	9,1
Range	60,0 - 70,0	40,0 - 70,0
Median	70,0	70,0
Mode	70,0	70,0
<b>2,3 DPG (Mmol/l eritrosit) (N = 4,83 ± 0,15)</b>		
Mean	4,5	4,0
SD	0,42	0,56
Range	3,9 - 5,5	2,1 - 5,3
Median	4,0	3,0
Mode	5,6	4,4
<b>AT<sub>3</sub> ( % normal) (80 - 120)</b>		
Mean	75,1	64,0
SD	5,80	11,76
Range	60,0 - 87,0	39,0 - 85,0
Median	75,0	66,0
Mode	70,0	70,0
<b>Viskositas darah (Cp) (3,5 - 5,1)</b>		
Mean	5,6	6,1
SD	0,61	0,79
Range	4,4 - 7,5	4,4 - 7,4
Median	5,5	6,0
Mode	5,5	5,8
<b>Viskositas plasma (Cp) (1,4 - 1,8)</b>		
Mean	1,6	1,7
SD	0,16	0,2
Range	1,4 - 7,5	1,3 - 2,1
Median	1,6	1,7
Mode	1,8	1,6

**TABEL DP - 3. SKOR HIPERKOAGULABILITAS AWAL KELOMPOK PENDERITA KPP PROSES TERBATAS VS KPP PROSES LUAS**

No.	KPPT	KPPL	No.	KPPT	KPPL
1	7.00	7.00	19	8.00	11.0
2	7.00	9.00	20	7.00	8.00
3	9.00	11.0	21	7.00	8.00
4	7.00	9.00	22	7.00	7.00
5	7.00	9.00	23	7.00	11.0
6	9.00	9.00	24	8.00	8.00
7	9.00	9.00	25	7.00	9.00
8	7.00	9.00	26	7.00	7.00
9	7.00	7.00	27	8.00	7.00
10	8.00	7.00	28	7.00	11.0
11	7.00	9.00	29	9.00	9.00
12	7.00	11.0	30	7.00	7.00
13	7.00	7.00	31	9.00	7.00
14	7.00	9.00	32	7.00	7.00
15	7.00	6.00	33	7.00	9.00
16	9.00	8.00	34	9.00	9.00
17	7.00	11.0	35	Missing	7.00
18	7.00	9.00	36	Missing	6.00

### Analysis of Variance

#### One way anova

Group	Mean	N
1	7.529	34
2	8.444	36
Grand mean	8.000	70

Source of variance	Sum of squares	DF	Mean squares	F ratio	F Prob
Between	14.641	1	14.641	9.882	2.545E-03
Within groups	101.359	68	1.491		
Total	116.00	69			

**TABEL DP - 4. SKOR HIPERKOAGULOBILITAS AWAL PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

n= 70       $\bar{X}$  = 8,00      SD = 1,297

	Keganasan paru proses terbatas		Keganasan paru proses luas	
	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding
	1	2	3	4
n	16	18	17	19
$\bar{X}$	7,56	7,50	8,65	8,26
SD	0,892	0,786	1,544	1,668

F = 3,519      DF = 66      P = 0,02

**Analysis of variance - Skor Hiperkoagulabilitas awal (A)**

Source of variance	Sum of squares	DF	Mean squares	F	Signif of F
Main effects	15.996	3	5.332	3.519	.020
Kelompok	15.996	3	5.332	3.519	.020
Explained	15.996	3	5.332	3.519	.020
Residual	100.004	66	1.515		
Total	116.000	69	1.515		

LSD untuk level 0,01

Cochrans - C      P = 0,160

Barlett - Box F      P = 0,013

	G	G	G	G
	r	r	r	r
	p	p	p	p
	2	1	4	3
Mean				
7.5000				
7.5625				
8.2632				
8.6471				
Group				
grp 2				
grp 1				
grp 4				
grp 3	*	*		

Kelompok 1 = Kelompok 2 .

Kelompok 3 = Kelompok 4

**TABEL DP - 5. STATUS PENAMPILAN AWAL (QLM) PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

$n = 70$        $\bar{X} = 66,14$        $SD = 7,669$

	Keganasan paru proses terbatas		Keganasan paru proses luas	
	Kelompok perlakuan	Kelompok pembandingan	Kelompok perlakuan	Kelompok pembandingan
	1	2	3	4
n	16	18	17	19
$\bar{X}$	66,88	67,78	64,71	65,26
SD	6,021	5,483	10,073	8,412

$F = 0,593$

$DF = 66$

$P = 0,62$

**Analysis of variance - status penampilan awal (QLM)**

Source of variance	Sum of squares	DF	Mean squares	F	Signif of F
Main effects	106.497	3	35.499	.593	.622
Kelompok	106.497	3	35.499	.593	.622
Explained	106.497	3	35.499	.593	.622
Residual	3952.075	66	59.880		
Total	4058.571	69	59.880		

LSD untuk level 0,010

Cochrans - C       $P = 0,058$

Barlett - Box F       $P = 0,055$

Kelompok 1 = Kelompok 2 = Kelompok 3 = Kelompok 4

**TABEL DP - 6. KADAR 2,3 DPG AWAL PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

$n = 70$        $\bar{X} = 4,284$        $SD = 0,555$

	Keganasan paru proses terbatas		Keganasan paru proses luas	
	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding
	1	2	3	4
n	16	18	17	19
$\bar{X}$	4,47	4,61	4,19	3,90
SD	0,451	0,391	0,390	0,655

$F = 7,610$

$DF = 66$

$P = 0,0001$

**Analysis of variance - kadar 2,3 DPG awal**

Source of variance	Sum of squares	DF	Mean squares	F	Signif of F
Main effects	5.467	3	1.822	7.610	.0001
Kelompok	5.467	3	1.822	7.610	.0001
Explained	5.467	3	1.822	7.610	.0001
Residual	15.805	66	.239		
Total	21.273	69	.308		

LSD untuk level 0,01

	G	G	G	G
	r	r	r	r
	P	P	P	P
	4	3	1	2
Mean	Group			
3.9000	grp 4			
4.1882	grp 3			
4.4750	grp 1	*		
4.6111	grp 2	*		

Cochrans - C       $P = 0,022$

Barlett - Box F       $P = 0,083$

Kelompok 1 = Kelompok 2 .

Kelompok 3 = Kelompok 4

**TABEL DP - 7. KADAR ANTITROMBIN-3 (AT<sub>3</sub>) PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

n= 70       $\bar{X}$  = 69,43      SD = 10,842

	Keganasan paru proses terbatas		Keganasan paru proses luas	
	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding
	1	2	3	4
n	16	18	17	19
$\bar{X}$	73,81	76,33	64,76	63,37
SD	5,913	5,594	9,344	13,793

F = 8,359      DF = 66      P = 0,0001

**Analysis of variance - kadar antitrombin 3**

Source of variance	Sum of squares	DF	Mean squares	F	Signif of F
Main effects	2233.225	3	744.408	744.408	0.0001
Kelompok	2233.225	3	744.408	744.408	0.0001
Explained	2233.225	3	744.408	744.408	0.0001
Residual	5877.917	66	89.059		
Total	8111.143	69	117.553		

LSD untuk level 0,010

	G	G	G	G
	r	r	r	r
	P	P	P	P
	4	3	1	2
Mean				
63.3684				
64.7647				
73.8125	*	*		
76.3330	*	*		

Cochrans - C      P = 0,001

Barlett - Box F      P = 0,0001

Kelompok 1 = Kelompok 2

Kelompok 3 = Kelompok 4

**TABEL DP-8. VISKOSITAS DARAH AWAL PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

$n = 70$

$\bar{X} = 5,86$

$SD = 0,741$

	Keganasan paru proses terbatas		Keganasan paru proses luas	
	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding
	1	2	3	4
n	16	18	17	19
$\bar{X}$	5,69	5,56	6,11	6,06
SD	0,415	0,742	0,733	0,869

$F = 2,573$

$DF = 66$

$P = 0,061$

**Analysis of variance - viskositas darah awal**

Source of variance	Sum of squares	DF	Mean squares	F	Signif of F
Main effects	3.966	3	1.3222	2.573	0.061
Kelompok	3.966	3	1.3222	2.573	0.061
Explained	3.966	3	1.3222	2.573	0.061
Residual	33.906	66	.514		
Total	37.871	69	.549		

LSD untuk level 0,01

Cochrans - C  $P = 0,204$

Barlett - Box F  $P = 0,050$

Kelompok 1 = Kelompok 2 = Kelompok 3 = Kelompok 4



**TABEL DP - 9. VISKOSITAS PLASMA AWAL PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

n= 70

 $\bar{X}$  = 1,67

SD = 0.188

	Keganasan paru proses terbatas		Keganasan paru proses luas	
	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding
	1	2	3	4
n	16	18	17	19
$\bar{X}$	1,62	1,63	1,68	1,75
SD	0,138	0,182	0,222	0,187

F = 1,774

DF = 66

P = 0,161

**Analysis of variance - viskositas plasma awal**

Source of variance	Sum of squares	DF	Mean squares	F	Signif of F
Main effects	.182	3	.061	1.774	.161
Kelompok	.182	3	.061	1.774	.161
Explained	.182	3	.061	1.774	.161
Total	2.438	69	.035		

LSD untuk level 0,01

Cochrans - C P = 0,298

Barlett - Box F P = 0,352

Kelompok 1 = Kelompok 2 = Kelompok 3 = Kelompok 4

**TABEL DP - 10. GAMBARAN RUNTUN WAKTU BEBERAPA VARIABEL PENELITIAN PADA PROSES KEGANASAN PARU TERBATAS**

**Kadar 2,3 DPG (Mmol/l eritrosit)**

	I	II	III	IV
Kelompok perlakuan	4,5	5,0	6,3	7,1
Kelompok pembanding	4,6	4,7	5,6	5,1
P	0,35	0,14	0,00001	0,00001
F	0,89	2,26	51,61	205,99

**Kadar AT<sub>3</sub> (% Normal)**

	I	II	III	IV
Kelompok perlakuan	73,8	84,9	111,6	128,7
Kelompok pembanding	76,3	82,9	96,7	103,1
P	0,21	0,45	0,0002	0,00001
F	1,63	0,57	17,21	48,12

**Viskositas darah (Cp)**

	I	II	III	IV
Kelompok perlakuan	5,7	5,2	4,4	4,2
Kelompok pembanding	5,6	5,4	5,5	5,4
P	0,53	0,22	0,00001	0,00001
F	0,40	1,55	34,17	44,00

**Viskositas plasma (Cp)**

	I	II	III	IV
Kelompok perlakuan	1,6	1,6	1,7	1,7
Kelompok pembanding	1,6	1,6	1,6	1,6
P	0,80	0,65	0,73	0,62
F	0,07	0,21	0,12	0,25

**TABEL DP - 10A. SKOR HIPERKOAGULOBILITAS**

1. Perbedaan skor hiperkoagulabilitas awal tahap A.  
Kelompok perlakuan dan kontrol.

**Hasil uji anova - one way**

Kelompok	Mean	SD	SE
Perlakuan	7.56	.892	.223
Kontrol	7.50	.786	.185

**Uji anova**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.331	.331	.0472	.8294
Within groups	32	22.4375	.7012		
Total	33	22.4706			

Kesimpulan : Tidak berbeda secara bermakna

2. Perbedaan skor hiperkoagulabilitas awal tahap B.  
Kelompok perlakuan dan kontrol.

**Hasil uji anova - one way**

Kelompok	Mean	SD	SE
Perlakuan	7.06	.680	.170
Kontrol	7.56	.705	.166

**Uji anova**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	2.592	2.0592	4.2839	.0466
Within groups	32	15.3819	.4807		
Total	33	17.4412			

Kesimpulan : Tidak berbeda secara bermakna

3. Perbedaan skor hiperkoagulabilitas awal tahap C.  
Kelompok perlakuan dan kontrol.

#### Hasil uji anova - one way

Kelompok	Mean	SD	SE
Perlakuan	6.31	.479	.120
Kontrol	7.28	.752	.166

#### Uji anova

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	7.8926	7.8926	19.3555	.0001
Within groups	32	13.0486	.4078		
Total	33	20.9412			

Kesimpulan : Berbeda secara bermakna  $P < 0,01$

4. Perbedaan skor hiperkoagulabilitas awal tahap D.  
Kelompok perlakuan dan kontrol.

#### Hasil uji anova - one way

Kelompok	Mean	SD	SE
Perlakuan	6.31	.342	.085
Kontrol	7.28	.752	.177

#### Uji anova

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	11.2565	11.2565	31.7055	.0001
Within groups	32	11.3611	.3550		
Total	33	22.6176			

Kesimpulan : Berbeda secara bermakna ( $P < 0,01$ )

**TABEL DP - 10 A. PENGAMATAN SKOR HIPERKOAGULOBILITAS KELOMPOK KEGANASAN PARU PROSES TERBATAS**

	A	B	C	D
Kelompok	7,50	7,06	6,31	6,12
Perlakuan	7,50	7,55	7,28	7,28
	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,01	P < 0,01

**PENELITIAN PADA PROSES KEGANASAN PARU LUAS**

**Kadar 2,3 DPG (Mmol/l eritrosit)**

	I	II	III	IV
Kelompok perlakuan	4,2	4,3	5,0	5,4
Kelompok pembanding	3,9	3,5	3,5	3,7
P	0,12	0,51	0,001	0,0003
F	2,50	0,45	13,87	17,24

**Kadar AT<sub>3</sub> (% Normal)**

	I	II	III	IV
Kelompok perlakuan	64,8	67,4	79,1	90,5
Kelompok pembanding	63,4	58,7	64,2	66
P	0,73	0,41	0,69	0,15
F	0,12	0,69	0,16	2,14

**Viskositas darah (Cp)**

	I	II	III	IV
Kelompok perlakuan	6,1	5,4	5,0	4,9
Kelompok pembanding	6,1	4,5	4,4	4,4
P	0,84	0,99	0,27	0,15
F	0,04	0,0002	1,28	2,19

**Viskositas plasma (Cp)**

	I	II	III	IV
Kelompok perlakuan	1,7	1,6	1,6	1,6
Kelompok pembanding	1,7	1,3	1,3	1,3
P	0,35	0,67	0,31	0,23
F	0,91	0,18	1,05	1,50

**TABEL DP -11A. KELOMPOK KEGANASAN PARU PROSES LUAS SKOR HIPERKOAGULOBILITAS.**

1. Perbedaan skor hiperkoagulabilitas awal tahap A.  
Proses keganasan paru luas.  
Kelompok perlakuan dan kontrol.

**Hasil uji anova - one way.**

Kelompok	Mean	SD	SE
Perlakuan	8,63	1,544	0,386
Kontrol	8,27	1,668	0,431

**Analysis of variance**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.9941	.9941	.3860	.5393
Within groups	29	74.6833	2.5753		
Total	30	75.6774			

Kesimpulan : Tidak berbeda secara bermakna

2. Perbedaan skor hiperkoagulabilitas awal tahap B.  
Proses keganasan paru luas.  
Kelompok perlakuan dan kontrol.

**Hasil uji anova - one way**

Kelompok	Mean	SD	SE
Perlakuan	8.50	1,592	0,398
Kontrol	8,33	1,448	0,374

**Analysis of variance**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.2151	.2151	.0926	.7630
Within groups	29	67.3333	2.3218		
Total	30	67.5484			

Kesimpulan : Tidak berbeda secara bermakna

3. Perbedaan skor hiperkoagulabilitas awal tahap C.  
Proses keganasan paru luas.  
Kelompok perlakuan dan kontrol.

**Hasil uji anova - one way.**

Kelompok	Mean	SD	SE
Perlakuan	7.63	1,628	0,407
Kontrol	8,27	1,580	0,408

**Analysis of variance**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	3.1876	3.1876	1.2378	.2750
Within groups	29	74.6833	2.5753		
Total	30	77.8710			

Kesimpulan : Tidak berbeda secara bermakna

4. Perbedaan skor hiperkoagulabilitas awal tahap D.  
Proses keganasan paru luas.  
Kelompok perlakuan dan kontrol.

Hasil uji anova - one way.

Kelompok	Mean	SD	SE
Perlakuan	6,81	1,721	0,430
Kontrol	8,27	1,580	0,408

Analysis of variance

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	16.3711	16.3711	5.9816	.0208
Within groups	29	79..3708	2.7364		
Total	30	95.7419			

Kesimpulan : Tidak berbeda secara bermakna pada  $p = 0,01$ , tetapi berbeda bermakna pada  $p = 0,05$

**TABEL DP - 11 B. PENGAMATAN SKOR HIPERKOAGULOBILITAS KELOMPOK KEGANASAN PARU PROSES LUAS**

	A	B	C	D
Kelompok	8,63	8,50	7,63	6,81
Perlakuan	8,27	8,33	8,27	8,27
	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$-0,01 < P < 0,05$

**TABEL DP - 11 C. PENGAMATAN SKOR HIPERKOAGULOBILITAS KELOMPOK KEGANASAN PARU**

1. Keganasan paru proses terbatas

	A	B	C	D
Kelompok	7,56	7,02	6,31	6,13
Perlakuan	7,50	7,56	7,28	7,28



## 2. Keganasan paru proses luas.

	A	B	C	D
Kelompok	8,63	8,50	7,63	6,81
Perlakuan	8,27	8,33	8,27	8,27

**TABEL DP - 11 D. KADAR 2,3 DPG PADA KEGANASAN PARU PROSES TERBATAS**

## ANALYSIS OF VARIANCE

## DPG 1

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.1569	.1569	.8841	0.3528
Within group	32	5.6478	.1765		
Total	33	5.8047			

## DPG 2

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.5532	.5532	2.2625	.1424
Within group	32	7.8244	.2445		
Total	33	8.3776			

## DPG 3

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	13.6353	13.6353	51.6100	0.0001
Within group	32	8.4544	.2642		
Total	33	22.0897			

## DPG 4

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	33.6475	33.6475	205.9940	.0001
Within group	32	5.2269	.1633		
Total	33	38.8744			

**TABEL DP - 11 E.KADAR ANTITROMBIN-3 KEGANASAN PARU PROSES TERBATAS**

**ANALYSIS OF VARIANCE**

**Antitrombin 3-1**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	53.8272	53.8272	1.60305	.2108
Within group	32	1056.4375	33.0137		
Total	33	1110.2647			

**Antitrombin 3-2**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	53.8272	53.8272	1.6305	.2108
Within group	32	1056.4375	33.0137		
Total	33	1110.2647			

**Antitrombin 3-3**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	1879.5037	1879.5037	17.2139	.0002
Within group	32	3493.9375	109.5037		
Total	33	5373.4412			

**Antitrombin 3-4**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	5565.1475	5565.1475	48.1260	.0001
Within group	32	3700.3819	115.6369		
Total	33	9265.5294			

**TABEL DP - 11 F. VISKOSITAS DARAH KEGANASAN PARU PROSES TERBATAS**

**ANALYSIS OF VARIANCE**

**Visko 1**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.1475	.1475	.3952	.5391
Within group	32	11.9419	.3732		
Total	33	12.9894			

**Visko 2**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.4315	.4315	1.5472	.2226
Within group	32	8.9238	.2789		
Total	33	12.0894			

**Visko 3**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	10.6281	10.6281	34.1736	0.0001
Within group	32	9.9522	.3110		
Total	33	20.5803			

**Visko 4**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	12.0569	12.0569	44.0085	.0001
Within group	32	8.7669			
Total	33	20.8238			

**TABEL DP - 11 G. VISKOSITAS PLASMA KEGANASAN PARU PROSS TERBATAS**

**ANALYSIS OF VARIANCE**

**Plasma 1**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.0018	.0018	.0683	.7955
Within group	32	0.8444	.0264		
Total	33	.8462			

**Plasma 2**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.0037	.0037	.2110	.6491
Within group	32	.5575	.0174		
Total	33	.5612			

**Plasma 3**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.0069	.0069	.1224	.7288
Within group	32	1.7955	.0561		
Total	33	1.8024			

**Plasma 4**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.0147	.0147	.2464	.6230
Within group	32	1.9100	.0597		
Total	33	1.9247			

TABEL DP - 11 H. KADAR 2,3 DPG KEGANASAN PARU PROSES LANJUT

ANALYSIS OF VARIANCE

DPG 1

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.1076	.1076	.4465	.5093
Within group	34	6.9917	.2411		
Total	35	7.0994			

DPG 2

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	5.4656	5.4656	2.1160	.1549
Within group	34	87.8241	2.5831		
Total	35	93.2897			

DPG 3

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	6.2420	6.2420	13.8735	.0008
Within group	34	13.0477	.4499		
Total	35	19.2897			

DPG 4

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	9.5317	9.5317	17.2306	.0003
Within group	34	16.0367	3.3943		
Total	35	25.5684			

**TBEL DP - 11 I. KADAR ANTITROMBIN-3 KEGANASAN PARU PROSES LUAS**

**ANALYSIS OF VARIANCE**

**Antitrombin 3-1**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	17.4923	17.4923	.1234	.7276
Within group	34	4821.4779	728.0585		
Total	35	4838.2222			

**ANTITROMBIN 3-2**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	59.4388	59.4388	.6936	.4118
Within group	34	2485.27086	85.6490		
Total	35	2544.70972			

**Antitrombin 3-3**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	60.5163	60.5163	.1597	.6924
Within group	34	10989.9708	378.9611		
Total	35	11050.3871			

**Antitrombin 3-4**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	1213.7130	1213.7130	2.1447	.1538
Within group	34	16411.7708	565.9231		
Total	35	17625.4839			

**TABEL DP - 11 J. VISKOSITAS DARAH KEGANASAN PARU PROSES  
LUAS**

**ANALYSIS OF VARIANCE**

**Visko 1**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.02600	.0260	.0403	.8421
Within group	34	21.9640	.6460		
Total	35	21.9900			

**Visko 2**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.0001	.0001	.0002	.9898
Within group	34	15.1173	.5213		
Total	35	15.1174			

**Visko 3**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.5644	.5644	1.2823	.2667
Within group	34	139.4430	4.1013		
Total	35	13.3284			

**Visko 4**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	1.0291	1.0291	2.1899	.1497
Within group	34	13.6277	.4699		
Total	35	14.6568			

**TABEL DP - 11 K. VISKOSITAS PLASMA KEGANASAN PARU PROSES  
LUAS**

**ANALYSIS OF VARIANCE**

**Plasma 1**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.0379	.0379	.9132	.3460
Within group	34	1.4121	.0415		
Total	35	1.4500			

**Plasma 2**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.0057	.0057	.1824	.6724
Within group	34	.9027	.0311		
Total	35	.9084			

**Plasma 3**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.0327	.0327	1.0470	.3147
Within group	34	.9060	.0312		
Total	35	.9387			

**Plasma 4**

Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F prob
Between group	1	.0388	.0388	1.5003	.2305
Within group	34	.7508	.0259		
Total	35	.7897			



**TABEL DP - 11 L. RAW REGRESION COEFFICIENT DARI KOVARIATE**

Hiperkoagulabilitas, kadar 2,3 DPG, antitrombin 3 awal terhadap variabel status penampilan akhir, respons obat, perbaikan hiperkoagulabilitas, viskositas darah dan plasma.

Kovariate variabel	Hiperkoagulabel	2,3 DPG awal	Anti-trombin 3	Nilai ETA
Status penampilan	- 2,607	9,437	0,088	0,67
Respons obat	- 0,412	1,904	0,039	0,73
Perbaikan hiperkoagulabel	- 0,364	- 0,172	- 0,002	0,63
Perbaikan viskositas darah	0,097	- 0,098	0,019	0,79
Perbaikan viskositas plasma	- 0,016	0,034	- 0,001	0,21

**TABEL DP - 12. PERBAIKAN STATUS PENAMPILAN AKHIR - AWAL (QLA-QLM) PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

n= 65       $\bar{X}$  = - 5,2      SD = 16,781

	Keganasan paru proses terbatas		Keganasan paru proses luas	
	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding
	1	2	3	4
n	16	18	16	15
$\bar{X}$	11,25	- 6,11	- 3,13	- 24,00
SD	7,880	12,897	13,022	12,421

F = 23,78

DF = 64

P = 0,00001

**Analysis of variance (QLA - QLM)**

Source of variance	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F Prob
Between group	3	97515.0107	3238.3369	23.7811	.0001
Within group	61	8306.5278	136.1726		
Total	64	18021.5385			

LSD untuk level 0,010

Cochrans - C P = 0,821

Barlett - Box F P = 0,115

Mean	Group	G r p 4	G r p 2	G r p 3	G r p 1
- 24.0000	grp 4				
- 6.1111	grp 2	*			
- 3.1250	grp 3	*			
11.2500	grp 1	*	*	*	

Kelompok 1 ≠ Kelompok 2

Kelompok 3 ≠ Kelompok 4

**TABEL DP - 13. PERBAIKAN HIPERKOAGULOBILITAS AKHIR- AWAL (D - A) PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

$n = 65$        $\bar{X} = -0,86$

	Keganasan paru proses terbatas		Keganasan paru proses luas	
	Kelompok perlakuan	Kelompok pembandingan	Kelompok perlakuan	Kelompok pembandingan
	1	2	3	4
n	16	18	16	15
$\bar{X}$	-1,4	-0,2	-1,8	0,00
SD	-0,58	0,64	-0,95	0,86

$F = 10,344$

$DF = 58$

$P = 0,001$

#### Analysis of variance (d - a)

Source of variance	Sum of squares	DF	Mean squares	F	Signif of F
Covariate	15.231	3	5.077	6.236	.001
A	13.398	1	13.398	16.456	.0001
DPG I	.348	1	.348	.428	.516
Anti T <sub>3</sub>	.001	1	.001	0.14	.906
Main effects	35.300	3	11.767	14.452	.0001
Kelompok	35.300	3	11.767	14.452	.0001
Explained	50.531	6	8.422	10.344	.0001
Residual	47.222	58	.814		
Total	97.754	64	1.52		

#### Hypothesis test for mean

Header data for : Selkoa

Label : Perbaikan hiperkoagulabilitas pada KPTT

Number of cases: 18.      Number of variables : 2

Difference between two group means: Pooled estimate of variance

	Group 1	Group 2
Mean	- 1.4	- .2
Std.Dev.	- .58	.64
N	16	18

Difference = -1.20

Std. error of difference = .304

T = - 3.9977.      DF = 32.      Group 1 : KPPA.

Group 2 : KPPB.

Prob. = 1.762E - 04.

### Hypothesis test for means

Header data for : Selkoal

Label : Perbaikan hiperkoagulabilitas pada KPTL

Number of cases: 19.      Number of variables : 2.

Difference between two group means: Pooled estimate of variance

	Group 1	Group 2
Mean	- 1.80	0.00
Std.Dev.	-.95	.86
N		

Difference = -1.80

Std. error of difference = .412

T = - 4.7191.      DF = 29      Group 1 : KPPA

Group 2 : KPPB

Prob. = 2.767E - 05

**TABEL DP - 13 A. PERBEDAAN SKOR HIPERKOAGULABILITAS AKHIR  
KELOMPOK FAM + DPL + ASA**

No.	KPPT	KPPL
1.	6.00	5,00
2	7.00	7.00
3	6.00	9.00
4	6.00	5,00
5	6.00	7.00
6	6.00	7.00
7	6.00	7.00
8	6.00	5,00
9	6.00	5,00
10	6.00	5,00
11	6.00	7.00
12	6.00	9.00
13	6.00	7.00
14	7.00	Missing
15	6.00	6.00
16	6.00	7.00
17	Missing	11.00

### Analysis of variance

#### One way anova

Skor hiperkoagulabilitas KPP terbatas vs KPP luas (FAM + ASA + DPL)

Group	Mean	N
1	6.125	16
2	6.813	16
Grand mean	6.469	32

Source of variance	Sum of squares	DF	Mean squares	F ratio	F Prob
Between group	3.781	1	3.781	2.456	.1276
Within group	46.188	30	1.540		
Total	49.969	31			

**TABEL DP - 14. PERBAIKAN 2,3 DPG (DPG<sub>4</sub> - DPG<sub>1</sub>) PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

n = 65.       $\bar{X} = 1,27.$       SD = 0,999.

	Keganasan paru proses terbatas		Keganasan paru proses luas	
	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding
	1	2	3	4
n	16	18	16	15
$\bar{X}$	2,61	0,48	1,56	0,49
SD	0,406	0,313	0,668	0,433

F = 75,974.      DF = 61.      P = 0,0001

**Analysis of variance perbaikan kadar 2,3 DPG (DPG<sub>4</sub> - DPG<sub>1</sub>)**

Source of variance	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F Prob
Between group	3	50.3343	16.7781	75.9742	.00001
Within group	61	13.4712	.2208		
Total	64	63.8055			

Cohran - C      P = 0,010

Barlett - Box      P = 0,0022

LSD untuk level 0.01

Kelompok 1 ≠ Kelompok 2

Kelompok 3 ≠ Kelompok 4

Mean	Group	G r p 2	G r p 4	G r p 3	G r p 1
.4833	grp 2				
.4933	grp 4				
1.5563	grp 3	*	*		
2.6125	grp 1	*	*	*	

**TABEL DP - 15. PERBEDAAN ANTITROMBIN 3 AKHIR - AWAL PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

n = 65

X = 31,951,27

SD = 21,277

	Keganasan paru proses terbatas		Keganasan paru proses luas	
	Kelompok perlakuan	Kelompok pembandingan	Kelompok perlakuan	Kelompok pembandingan
	1	2	3	4
n	16	18	16	15
X	54,882,61	26,72	30,69	15,13
SD	10,868	13,586	25,848	7,900

F = 16,9417.

DF = 61.

P = 0,00001.

### Analysis of variance

Source of variance	DF	Sum of squares	Mean squares	F ratio	F Prob
Between group	3	13168.3296	4389.4432	16.9417	.00001
Within group	61	15804.5319	259.0907		
Total	64	28972.8615			

Cohran - C P = 0,0001

Barlett - Box P = 0,0001

LSD untuk level 0.010

Kelompok 1 ≠ Kelompok 2

Kelompok 3 ≠ Kelompok 4

		G	G	G	G
		r	r	r	r
		p	p	p	p
		4	2	3	1
Mean	Group				
15.1333	grp 4				
26.7222	grp 2				
30.6875	grp 3	*			
54.8750	grp 1	*	*	*	*

**TABEL DP - 16. PERBEDAAN VISKOSITAS DARAH AKHIR - AWAL PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

n= 65      X = - 0,65.

	Keganasan paru proses terbatas		Keganasan paru proses luas	
	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding
	1	2	3	4
n	16	18	16	15
X	-1,47	- 0,15	- 0,78	- 0,22
SD	- 0,83	0,50	- 0,13	0,43

F = 13,3947.      DF = 58.      P = 0,00001.

**ANALYSIS OF VARIANCE**

Source of variance	Sum of squares	DF	Mean squares	F	Signif of F
Covariate	1.777	3	.592	3.498	.021
A	.933	1	.933	5.510	.021
DPG I	.115	1	.115	.676	.414
Anti T <sub>1</sub>	1.431	1	1.431	8.450	.005
Main effects	17.926	3	5.975	35.291	.0001
Kelompok	17.926	3	5.975	35.291	.0001
Explained	19.702	6	3.284	19.394	.0001
Residual	9.820	58	.169		
Total	29.522	64	.461		



covariate raw regression coefficient

A = .097

Anti  $T_1 = .091$

DPG = - .098

### HYPOTESIS TESTS FOR MEAN

Header data for : B : VDT . Label : Perbaikan viskositas darah pada KPPT.

Number of cases : 18      Number of variables : 2

Difference between two group means: Pooled estimate of variance

	Group 1	Group 2
Mean	- 1.47	- .15
Std.dev	- .83	.50
N	16	18

Difference = - 1.32

Std error of difference = .115

T = - 11.7284 (D.F. = 32). Group 1 = KPPA

Group 2 = KPPB

Prob. = 2.200E-13

### HYPOTESIS TESTS FOR MEAN

Header data for : B : VDL . Label : Perbaikan viskositas darah pada KPPL

Number of cases : 19      Number of variables : 2

Difference between two group means: Pooled estimate of variance

	Group 1	Group 2
Mean	- .78	- .22
Std.dev	- .13	.43
N	16	18

Difference = - .56

Std error of difference = .212

T = - 1.64344 (D.F. = 29) Group 1 = KPPA

Group 2 = KPPB

Prob. = .0555

**TABEL DP - 17. PERBEDAAN VISKOSITAS PLASMA AKHIR - AWAL PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

n= 65      X = - 0,13

	Keganasan paru proses terbatas		Keganasan paru proses luas	
	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding
	1	2	3	4
n	16	18	16	15
X	0,06	0,00	- 0,08	- 0,01
SD	0,06	- 0,03	0,05	- 0,04

F = 0,814

DF = 58

P = 0,563

### Analysis of variance

Source of variance	Sum of squares	DF	Mean squares	F	Signif of F
Covariate	.038	3	0.13	.409	.747
A	.027	1	.027	.857	.358
DPG I	.014	1	.014	.436	.512
Anti T <sub>1</sub>	.007	1	.007	.231	.632
Main effects	.114	3	.038	1.219	.311
Kelompok	.114	3	.0387	1.219	.311
Explained	.152	6	.025	.814	.563
Residual	1.803	58	.031		
Total	1.954	64	.031		

covariate raw regresion coefficient

A = .097

Anti  $T_1$  = .091

DPG = - .098

**TABEL DP - 18. RESPONS OBAT SITOSTATIKA (FAM) PADA PENDERITA KEGANASAN PARU**

n= 65

X = 4,5

	Keganasan paru proses terbatas		Keganasan paru proses luas	
	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding
	1	2	3	4
n	16	18	16	15
X	7,5	5,3	3,3	3,2
SD	2,44	0,11	1,29	1,36

F = 13,225

DF = 58

P = 0,0001

**ANALYSIS OF VARIANCE**

Source of variance	Sum of squares	DF	Mean squares	F	Signif of F
Covariate	91.073	3	30.358	11.338	.0001
DPG I	16.650	1	16.650	6.218	.0001
Anti $T_1$	42.885	1	42.885	16.017	.0001
Main effects	121.387	3	40.462	15.112	.0001
Kelompok	121.387	3	40.462	15.112	.0001
Explained	212.460	6	35.410	13.225	.0001
Residual	155.294	58	2.677		
Total	367.754	64	5.746		

covariate raw regresion Coefficient

A = - .412.097

Anti  $T_1$  = .039

DPG = 1.904

## HYPOTESIS TESTS FOR MEANS

Header data for : B : ROPT. Label : Respons obat KPP terbatas

Number of cases : 18 Number of variables : 2

Difference between two group means: Pooled estimate of variance

	Group 1	Group 2
Mean	7.50	5.30
Std.dev	2.440	0.111
N	16	18

Difference = 2.306

Std error of difference = .778

T = 3.6426344 (D.F. = 32) Group 1 = KPPTA

Group 2 = KPPTB

Prob. = 4.724E-04

## HYPOTESIS TESTS FOR MEANS

Header data for : B : ROPL. Label : Respons obat KPP luas

Number of cases : 19 Number of variables : 2

Difference between two group means: Pooled estimate of variance

	Group 1	Group 2
Mean	3.10	2.50
Std.dev	1.290	1.360

Difference = 0.600

Std error of difference = .619

T = -.7812344 (D.F. = 29) Group 1 = KPPLA

Group 2 = KPPLB

Prob. = .2205

**TABEL DP - 19. STATUS PENAMPILAN AKHIR PADA PENDERITA  
KEGANASAN PARU**

n= 65      X = 62.31

	Keganasan paru proses terbatas		Keganasan paru proses luas	
	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding	Kelompok perlakuan	Kelompok pembanding
	1	2	3	4
n	16	18	16	15
X	78,13	61,67	63,13	45,33
SD	14,35	61,67	63,13	45,33

F = 8,826

DF = 58

P = 0,0001

#### ANALYSIS OF VARIANCE

Source of variance	Sum of squares	DF	Mean squares	F	Signif of F
Covariate	2197.753	3	732.584	4.334	.008
A	667.288	1	667.288	3.948	.052
DPG I	1053.804	1	1053.804	6.235	.015
Anti T <sub>1</sub>	31.503	1	31.503	.186	.668
Main effects	6752.820	3	2250.940	13.317	.0001
Kelompok	6752.820	3	2250.940	13.317	.0001
Explained	8903.573	6	1491.762	8.826	.0001
Residual	9803.274	58	169.022		
Total	18753.846	64	293.029		

covariate raw regression coefficient

A = - 2.607

Anti T<sub>1</sub> = .088

DPG = 9.437

#### HYPOTESIS TESTS FOR MEANS

Header data for : B : QLAT.      Label : Status penampilan akhir-awal KPPT

Number of cases : 18      Number of variables : 2

Difference between two group means: Pooled estimate of variance

	Group 1	Group 2
Mean	78.13	61.67
Std.dev	3.12	14.35
N	16	18

Difference = 15.46

Std error of difference = 3.77

T = 4.8132 (D.F. = 32) Group 1 = KPPTA

Group 2 = KPPTB

Prob. = 1.709E-054

#### HYPOTESIS TESTS FOR MEANS

Header data for : B : QLAL Label : Status penamilan akhir KPPL

Number of cases : 19 Number of variables : 2

Difference between two group means: Pooled estimate of variance

	Group 1	Group 2
Mean	63.13	45.33
Std.dev.	3.28	- 15.06
N	16	15

Difference = 17.80

Std error of difference = .5.482

T = -3.3592 (D.F. = 29) Group 1 = KPPLA

Group 2 = KPPLB

Prob. = .1.101E-03

**TABEL DP - 20. PERUBAHAN-PERUBAHAN VARIABEL PENELITIAN DAN RESPONS OBAT PADA KEGANASAN PARU PRIMER**

**Keganasan paru proses terbatas**

Kelompok		Perlakuan N = 16	Pembanding N = 18	Nilai P
Perbaikan skor hiperkoagulabilitas		1,40	0,20	< 0,01
Peningkatan	* 2,3 DPG	2,61	0,48	< 0,01
	* AT <sub>3</sub>	54,88	26,72	< 0,01
Peningkatan viskositas	* darah	1,47	0,15	< 0,01
	* plasma	0,06	0,00	> 0,05
Perbaikan status penampilan		11,25	- 6,11	< 0,01
Respons obat		7,50	5,30	< 0,01

**Keganasan paru proses luas :**

Kelompok		Perlakuan N = 16	Pembanding N = 18	Nilai P
Perbaikan skor hiperkoagulabilitas		1,80	0,00	< 0,01
Peningkatan	* 2,3 DPG	1,56	- 0,49	< 0,01
	* AT <sub>3</sub>	30,69	15,13	< 0,01
Peningkatan viskositas	* darah	0,78	0,22	< 0,01
	* plasma	0,08	0,01	> 0,05
Perbaikan status penampilan		- 3,13	- 24,00	< 0,01
Respons obat		3,30	3,20	> 0,05

**TABEL DP - 21. KORELASI SKOR HIPERKOAGULABILITAS AWAL, PERBAIKAN DERAJAT HIPERKOAGULABILITAS, STATUS PENAMPILAN AKHIR DAN RESPONS OBAT**

**Keganasan paru proses terbatas**

**Korelasi Pearson**

	Skor hiper - koagulabel awal	Status penampilan akhir	Respons obat	Derajat perbaikan hiperkoagulabilitas
Skor hiperkoagulabilitas	1,000	0,2512	0,0303	- 0,6439 **
Status penampilan	0,2512	1,0000	0,4661 **	- 0,5273 **
Respons obat	0,303	0,4661 *	1,000	- 0,2341
Derajat perbaikan koagulabilitas	- 0,6439 **	- 0,5273**	- 0,2341	1,000

n = 34

1 - taile signif : \* - 0,01

2 - taile signif : \*\* - 0,001

Status penampilan akhir berkorelasi dengan respons obat ( $r = 0,4664$  dengan taraf kemaknaan 0,01)

Status penampilan akhir berkorelasi perbaikan derajat hiperkoagulabilitas ( $r = 0,5273$  dengan taraf kemaknaan 0,001).

Skor hiperkoagulabilitas awal berkorelasi dengan perbaikan derajat hiperkoagulabilitas ( $r = 0,6439$  dengan taraf kemaknaan 0,001)



**TABEL DP - 22. KORELASI SKOR HIPERKOAGULABILITAS AWAL, PERBAIKAN DERAJAT HIPERKOAGULABILITAS, STATUS PENAMPILAN AKHIR DAN RESPONS OBAT**

**Keganasan paru proses luas**

**Korelasi Pearson**

	Skor hiper - koagulabilitas awal	Status penampilan akhir	Respons obat	Derajat perbaikan hiperkoagulabilitas
Skor hiperkoagulabilitas	1,000	- 0,22295	- 0,1719	- 0,2957
Status penampilan	- 0,2295	1,0000	0,5030*	- 0,2514
Respons obat	0,1719	0,5030*	1,000	- 0,0360
Derajat perbaikan koagulabilitas	0,2957	0,2524	- 0,0360	1,000

n = 31

1 - taile signif : \* - 0,01

2 - taile signif : \*\* - 0,001

Status penampilan akhir berkorelasi dengan respons obat ( $r = 0,5030$  dengan taraf kemaknaan 0,01)

**TABEL DP - 23. KORELASI STATUS PENAMPILAN AWAL, STATUS PENAMPILAN AKHIR, RESPONS OBAT, PERBAIKAN STATUS PENAMPILAN DAN PERBAIKAN STATUS HIPERKOAGULABILITAS PADA 32 KASUS KEGANASAN PARU YANG MENDAPAT PERLAKUAN RX STANDAR + ANTIPLATELET.**

**Korelasi Pearson:**

	QLM	QLA	Respons	Hasil	Hasil-hasil
QLM	1.000	.7525**	.3971	.4538*	.5152*
QLA	.7525**	1.000	.7657**	.9284**	.6527**
Respons	.3971	.7657**	1.000	.8110**	.4359**
Hasil	.4538*	.9284**	.8199**	1.000	.5924**
Hasil-hasil	.5152*	.6527**	.4359**	.5924**	1.000

**TABEL DP - 24. KORELASI STATUS PENAMPILAN AWAL, STATUS PENAMPILAN AKHIR, RESPONS OBAT, PERBAIKAN STATUS PENAMPILAN DAN PERBAIKAN STATUS HIPERKOAGULABILITAS PADA 33 KASUS KEGANASAN PARU YANG MENDAPAT PERLAKUAN RX STANDAR.**

**Korelasi Pearson**

	QLM	QLA	Respons	Hasil	Hasil-hasil
QLM	1.000	.7278**	.6180**	.5128**	.7669*
QLA	.7278**	1.000	.6983**	.9620**	.6678**
Respons	.6180**	.6983**	1.000	.6280**	.6202**
Hasil	.5128**	.9620**	.6280**	1.000	.5305**
Hasil-hasil	.7669*	.6678**	.6202**	.5305**	1.000

Respons obat bekorelasi dengan :

- Kualitas hidup akhir.
- Perbaikan status penampilan.
- Perbaikan derajat hiperkoagulabilitas.

**TABEL DP - 25. UJI REGRESI GANDA ( MULTIPLE REGRESSION)  
STATUS PENAMPILAN TERHADAP SKOR  
HIPERKOAGULABILITAS.**

KELOMPOK KEGANASAN PARU PROSES TERBATAS.

Dependent variabel: status penampilan akhir (QLA)

Independent variabel:

1. Skor hiperkoagulabilitas awal  $D_0$ .
2. Skor hiperkoagulabilitas tahap  $D_1$
3. Skor hiperkoagulabilitas tahap  $D_2$
4. Skor hiperkoagulabilitas tahap  $D_3$

Variables in Equation

Variabel	B	SEB	Beta	T	Sig T
C	- 6.16749	1.37864	- .49100	- 4.474	.00001
(constant)	107.66244	10.30830		10.444	.00001

Persamaan garis regresi (metode stepwise):

$$QLA = 107,66 - 6,17D_2$$

Kesimpulan: Status penampilan akhir ditentukan oleh skor hiperkoagulabilitas tahap III ( $D_2$ )

**TABEL DP - 26. UJI REGRESI GANDA (MULTIPLE REGRESSION).  
RESPONS OBAT TERHADAP SKOR  
HIPERKOAGULABILITAS.**

KELOMPOK KEGANASAN PARU PROSES TERBATAS.

Dependent variabel: Respons (Ro)

Independent variabel:

1. Skor hiperkoagulabilitas awal D<sub>0</sub>
2. Skor hiperkoagulabilitas tahap D<sub>1</sub>
3. Skor hiperkoagulabilitas tahap D<sub>2</sub>
4. Skor hiperkoagulabilitas tahap D<sub>3</sub>

**Variables in Equation**

Variabel	B	SEB	Beta	T	Sig T
C	-.806119	.19697	-.45829	-4.093	.00001
(constant)	10.78954	1.47275		7.326	.00001

Persamaan garis regresi:

$$R_o = 10,79 - 0,81 D_2$$

Kesimpulan : Respons obat dipengaruhi oleh skor hiperkoagulabilitas tahap III (D<sub>2</sub>)

**TABEL DP - 27. UJI REGRESI GANDA (MULTIPLE REGRESSION).  
PERBAIKAN STATUS PENAMPILAN TERHADAP SKOR  
HIPERKOAGULABILITAS.**

KELOMPOK KEGANASAN PARU PROSES TERBATAS.

Dependent variabel: peningkatan status penampilan (QLA - QLM)

Independent variabel:

1. Skor hiperkoagulabilitas awal D<sub>0</sub>
2. Skor hiperkoagulabilitas tahap D<sub>1</sub>
3. Skor hiperkoagulabilitas tahap D<sub>2</sub>
4. Skor hiperkoagulabilitas tahap D<sub>3</sub>

Variables in Equation

Variabel	B	SEB	Beta	T	Sig T
A	- 6.05488	1.35082	- .49173	- 4.482	.00001
(constant)	39.29588	10.10025		3.891	.00002

Persamaan garis regresi:

$$QLA - QLM = 39,30 - 6,05 D_2$$

Kesimpulan: Perbaikan status penampilan ditentukan oleh skor hiperkoagulabilitas tahap III (D<sub>2</sub>)

**TABEL DP-27 A. PENURUNAN INDEKS PLATELET PADA KEGANASAN  
PARU PRIMER.**

**HYPOTHESIS TESTS FOR MEANS**

Header data for : B: PLTASP label : Aspirasi kelenjar getah bening  
supraklavikular.

Number of cases : 8

Number of variabel : 2

Hypothesized Diff. = .0000

Mean = 28.9750

Std Dev. = 9.2341

Std error = 3.2647

N = 8 (cases = 1 to 8)

T = 8.2319 (D.F = 7) Group 1 : tes

Group 2 : kontrol

Prob. = 3.796E-05

**TABEL DP - 28. UJI REGRESI PENINGKATAN STATUS PENAMPILAN TERHADAP SKOR HIPERKOAGULABILITAS AWAL**

Dependent variable : Peningkatan status penampilan (QLA - QLM)

Independent variable:

1. Skor hiperkoagulabilitas awal (Do)

**Variables in the equation**

Variabel	B	SEB	Beta	T	Sig T
Do	4.27228	1.96591	.33671	2.173	.0336
(Constant)	27.37485	11.24339			

Persamaan garis regresi:

$$(QLA - QLM) = 27,37 + 4,27Do$$

**TABEL DP - 29. UJI REGRESI PENINGKATAN STATUS PENAMPILAN TERHADAP PERBAIKAN DERAJAT HIPERKOAGULABILITAS PADA KEGANASAN PARU PROSES TERBATAS**

Dependent variable : Peningkatan status penampilan (QLA - QLM)

Independent variable: Perbaikan derajat hiperkoagulabilitas (d-a)

**Variables in the equation**

Variabel	B	SEB	Beta	T	Sig T
(d-a)	- 4.73560	1.60322	- .34878	- 2.54	.0044
(Constant)	- 9.31067	2.40278		- 3.875	.0003

Persamaan garis regresi:

$$(d - a) = - 9,31 - 4,74 (QLA - QLM)$$

**TABEL DP - 30. UJI REGRESI PENINGKATAN STATUS PENAMPILAN AKHIR TERHADAP PERBAIKAN DERAJAT HIPERKOAGULABILITAS PADA KEGANASAN PARU TERBATAS**

Dependent variable : status penampilan akhir (QLA )

Independent variable: perbaikan derajat hiperkoagulabilitas (d - a)

**Variables in the equation**

Variabel	B	SEB	Beta	T	Sig T
(d - a)	- 4.09978	1.66685	- .29599	-2.460	.0167
(Constant)	58.77557	2.49814		23.378	.0000

Persamaan garis regresi:

$$(d - a) = - 58,78 - 4,10 (QLA)$$

**TABEL DT - 1. PENGARUH JENIS HISTOPATOLOGI TERHADAP SKOR HIPERKOAGULABILITAS AWAL PADA KEGANASAN PARU TERBATAS.**

Jenis histopatologi	Skor hiperkoagulabilitas awal			
	n	Mean	SD	SE
Epidermoid	21	7,7	0,86	0,19
Adenokarsinoma	11	7,4	0,81	0,24

$$t = 0,97$$

$$DF = 30$$

$$P = 0,34$$



## Uji "t"

F value	2 tail Prob	Pooled variance estimate			Separate variance estimate		
		t value	Degrees of freedom	2 tail Prob	t value	Degrees of freedom	t value
1.12	.888	.97	33	.341	.99	21.48	.355

**TABEL DT - 2. PENGARUH JENIS HISTOPATOLOGI TERHADAP STATUS PENAMPILAN, KEGANASAN PARU PROSES TERBATAS.**

Jenis histopatologi	Status penampilan awal			
	n	Mean	SD	SE
Epidermoid	21	67,6	5,39	1,18
Adenokarsinoma	11	67,3	6,47	1,95

$$t = 0,16$$

$$DF = 30$$

$$P = 0,873$$

## Uji "t"

F value	2 tail Prob	Pooled variance estimate			Separate variance estimate		
		t value	Degrees of freedom	2 tail Prob	t value	Degrees of freedom	t value
1.44	.467	.16	.30	.873	.15	17.45	.881

**TABEL DT - 3. PENGARUH JENIS HISTOPATOLOGI TERHADAP SKOR HIPERKOAGULABILITAS AWAL PADA KEGANASAN PARU LUAS.**

Jenis histopatologi	Skor hiperkoagulabilitas awal			
	n	Mean	SD	SE
Epidermoid	21	8,7	1.38	0.30
Adenokarsinoma	11	7.8	1.47	0.44

$$t = 1.70$$

$$DF = 30$$

$$P = 0,09$$

## Uji "t"

F value	2 tail Prob	Pooled variance estimate			Separate variance estimate		
		t value	Degrees of freedom	2 tail Prob	t value	Degrees of freedom	t value
1.13	.778	1.70	30	.099	1.67	19.34	.111

**TABEL DT - 4. PENGARUH JENIS HISTOPATOLOGI TERHADAP STATUS PENAMPILAN AWAL PADA KEGANASAN PARU LUAS.**

Jenis histopatologi	Status penampilan awal			
	n	Mean	SD	SE
Epidermoid	21	63,8	10,24	2,23
Adenokarsinoma	11	67,3	6,47	1,95

$t = -1,02$

DF = 30

P = 0,3209

## Uji "t"

F value	2 tail Prob	Pooled variance estimate			Separate variance estimate		
		t value	Degrees of freedom	2 tail Prob	t value	Degrees of freedom	t value
2.51	.137	- 1.02	30	.317	- 1.17	28.73	.252

## LAMPIRAN VIII

### KUMPULAN METODOLOGI LABORATORIUM

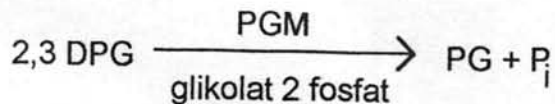
#### 2,3 DIFOSFO GLISERAT (2,3DPG)

Boehringer Mannheim Katalog No.14833

#### Prinsip Tes :

2,3 DPG oleh pengaruh fosfoglisarat mutase (PGM) dan glikolat - 2 - fosfat diubah menjadi fosfatgliserat (PG).

1.



2 - PG dan 3 - PG dapat terjadi via reaksi 1. melalui proses isomerisasi (2).

3 - PG diubah oleh fosfoglisarat kinase (PGK) (3) menjadi 1,3 DPG dan ADP.

Enzim gliseraldehid 3 fosfat dehidrogenase (GAP-DH) merubah 1,3 DPG dan NADH dalam suasana asam menjadi gliseraldehid-3 fosfat (4).

Gliseraldehid-3 fosfat oleh triosefosfat isomerase (TIM) akan dirubah menjadi dihidroksi asetonfosfat (5)

Dihidroksi aseton-fosfat dengan NADH dalam suasana asam akan dirubah oleh gliserol-3 fosfat dehidrogenase (GDH) menjadi glyserol-3 fosfat dan NAD<sup>+</sup>

Jadi dalam rangkaian reaksi tadi per molekul 2,3 DPG akan dioksidasi 2 molekul NADH menjadi NAD<sup>+</sup>.

Perubahan NADH menjadi NAD<sup>+</sup>, dibaca serapannya pada gelombang cahaya ultra violet (340 nM)

**Bahan pemeriksaan :** Darah heparin, didinginkan dengan es mencair dan secepatnya dilakukan proses deproteinisasi.

**Proses deproteinisasi:**

Pipet kedalam tabung pemusing (kapasitas volume = 10 ml) dan campur baik-baik.

\* Asam perklorat 0,6 mol/l (didinginkan dengan air es) sebanyak 5,0 ml.

\* Darah 1,0 ml.

Bilaslah pipet dan pisahkan supernatan dengan pemusingan. Ambil 4 ml larutan supernatan yang jernih dan netralisasi dengan 0,5 ml potasium karbonat 2,5 mol/l. Biarkan 30 menit dalam bak es lalu saringlah presipitat perklorat dalam suasana dingin dan ambil 0,1 ml supernatan untuk penentuan kadar 2,3 DPG.

**Prosedur tes:**

- \* Panjang gelombang 340 nM
- \* Kuvet : 1 cm.
- \* Suhu pengukuran 20 - 25°C.

Pipet dalam kuvet	Blanko (ml)	Contoh bahan (ml)
Larutan I	2,00	2,00
Larutan II	0,05	0,05
Larutan III	0,05	0,05
Contoh bahan:		0,10
H <sub>2</sub> O	0,10	----
Campur, biarkan pada suhu 25 - 25 <sup>0</sup> C, baca serapan bahan setelah 5 menit.		
Larutan IV	0,02	0,02
Larutan V	0,02	0,02
Campur dan tunggu 25 menit, baca serapan		
$\Delta A_{340} = (A_1 - A_2) \text{ contoh} - (A_1 - A_2) \text{ blanko}$		
Kadar 2,3 DPG = $11,70 \times \Delta A_{340} \times 100/PCV \text{ Mmol/l}$		

**Harga normal = 4,83 ± 0,15 Mmol/l.**

**Reagensia:**

1. Larutan 1 : 70 ml triethanol amine pH 7,6  
Juga berisi Mg Cl<sub>2</sub> dan EDTA
2. Larutan 2 : berisi 24 mg ATP dan 8,2 mg NADH
3. Larutan 3 : berisi PGM 25 u  
berisi PGK 1600 u  
berisi GAPDH 25 u  
berisi TIM 870u  
berisi GDH 230 u
- Larutan 4 : berisi PGM 620 u
- Larutan 5 : berisi garam sikloheksil amonium dan glikolat - 2 fosfat

## $\beta$ - TROMBO GLOBULIN ( $\beta$ -TG)

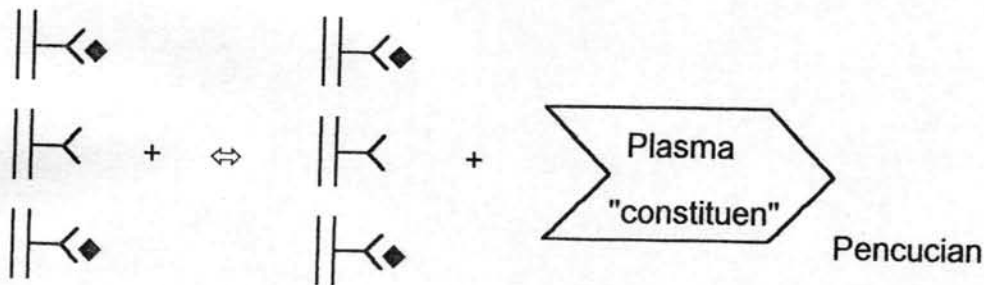
Katalog Boehringer Mannheim No. 998.095

### Prinsip tes :

#### Reaksi imunokimia tahap I:

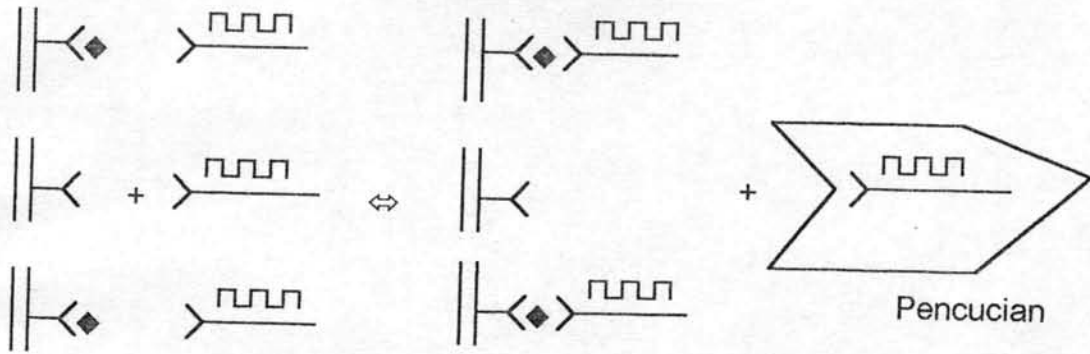
Antibodi spesifik (Fab<sub>2</sub> Fragments) terhadap  $\beta$ -TG secara berlebihan dilekatkan pada dinding tabung reaksi.

Bila ditambahkan antigen bebas ( $\beta$ -TG dalam plasma) maka terjadi reaksi ikatan antara kedua bahan tersebut. Kemudian dilakukan pencucian, sehingga antigen yang belum terikat akan terbuang.



#### Reaksi Imunokimia tahap II :

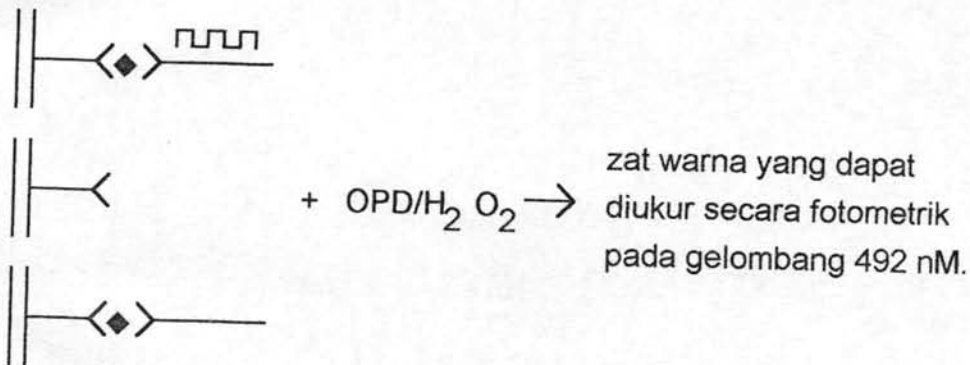
Karena antigen mempunyai beberapa determinan antigenik maka penambahan antibodi terhadap  $\beta$ -TG (dimana antibodi tersebut sudah dilabel dengan enzim perioksida) akan terbentuk "sandwich complexes" dimana antigen tersebut akan dikelilingi oleh antibodi.



Jumlah antibodi yang dilabel dengan peroksida yang terikat adalah sebanding dengan kadar antigen dalam contoh bahan yang diperiksa.

Bila ditambahkan substrat indikator warna (o-fenilen diamine-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) maka akan dibebaskan zat warna dari kuning sampai coklat. Intensitas warna tersebut sebanding dengan kadar antigen dan dapat diukur secara fotometrik.

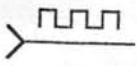
**Reaksi indikator:**



Serapan contoh bahan dibandingkan dengan kurva baku dan kadar contoh bahan dapat diukur.

**Keterangan :**

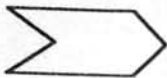
antibodi spesifik yang dilekatkan pada dinding tabung reaksi



antibodi yang dilabel enzim



antigen dalam contoh plasma



pencucian

**Pelaksanaan Tes:**

Encerkan → →  
contoh bahan

Lapisi dinding tabung reaksi dengan reagen elisa dan biarkan semalam pada suhu kamar.



tambahkan contoh bahan yang sudah diencerkan dan inkubasi 1 jam pada suhu kamar.



Pencucian



Tambahkan konjugat imun dan inkubasi selama 1 jam pada suhu kamar.



Pencucian



Tambahkan larutan substrat



Setelah 3 - 10 menit tambahkan larutan asam



Baca serapan setelah 10 - 120 menit.

**Evaluasi :** Kurva kalibrasi dibuat pada "double log graph paper" dengan mengencerkan secara serial larutan baku yang tersedia.



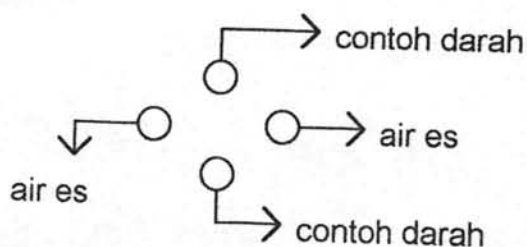
**Bahan pemeriksaan :**

Plasma darah yang didapatkan dengan mencampurkan darah dengan larutan Na Sitrat 0,11 Mol/l, teofilin, adenosin dan dipyridamol (tabung CTAD No. Katalog 1004999)

**Harga normal dalam plasma 10 - 40 i.u./ml**

**Persiapan pengambilan darah untuk uji  $\beta$ - TG:**

1. Ambil tabung CTAD (Boehringer Mannheim, katalog No. 1004999).
2. Siapkan tempat penampungan dengan pecahan-pecahan es.
3. Siapkan alat pemusing dan tempatkan tabung pemusing yang berisi air es berselang-seling dengan tabung pemusing yang berisi darah.

**Tehnik pengambilan darah :**

1. Dengan stasis seminimal mungkin, lakukan punksi langsung pada vena, begitu tetes pertama nampak dalam semprit, lepaskan torniquet secepatnya.
2. Buanglah 2 ml darah pertama dan ambillah 4,5 ml darah kedalam tabung CTAD.

3. Tempatkan tabung CTAD tersebut dalam tempat penampung yang sudah berisi penuh dengan pecahan-pecahan es.

**Persiapan contoh bahan :**

1. Dinginkan tabung CTAD tersebut dalam tempat penampung es sedikitnya 15 menit dan paling lama 60 menit.
2. Pusingkan dalam alat pemusing yang sudah dipersiapkan tadi dengan kecepatan 2000 g selama 30 menit.
3. Segera setelah pemusingan, pipetlah secara hati-hati sepertiga bagian plasma supernatan dengan memasukkan alat pengisap tepat ditengah-tengah lapisan supernatan.

**Perhatikan :**

- 3.1. Jangan mengisap lapisan atas, sebab lapisan atas berisi komponen trombosit dengan berat molekul rendah.
- 3.2. Jangan mengisap terlalu dekat pada lapisan "buffy coat" atau sel darah merah, sebab cemaran lekosit dan/atau sel darah merah akan membuat reaksi positif palsu.
4. Plasma yang didapatkan segera disimpan dalam "deep freeze" dengan suhu - 30°C.
5. Plasma tadi harus sudah ditentukan aktivitasnya dalam waktu kurang dari satu bulan

**Reagen :**

1. Larutan pelapis (Coating Solution): F(ab)<sub>2</sub> anti  $\beta$ -TG
2. Antibodi POD Konjugat : anti  $\beta$ -TG peroksidase
3. Substrat : O fenilen diamin.
4. Larutan dapar pengencer: albumin, Tween 20, larutan dapar fosfat.
5. Larutan pencuci : Sodium klorid, Tween.
6. Larutan baku  $\beta$ -TG:  $\beta$ -TG manusia yang dimurnikan berisi 100 i.u/vial.
7. Na OH pekat (katalog 1264200)
8. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%.
9. As Sulfat 25%.

**Peralatan:**

1. NUNC Maxiscorp tubes, NUNC Dynatech, Costar.
2. Tabung CTAD katalog 1004 999

**Teknik pelaksanaan tes (metode mikro):**

Pipet kedalam tabung elisa

\* Larutan I : 200 ul

Inkubasi semalam pada suhu 15 - 25°C, kemudian aspirasi isi tabung dan cucilah dengan 250 ul larutan 5 sebanyak tiga kali.

\* Contoh bahan yang sudah diencerkan 200 ul  
atau larutan baku.

Inkubasi 1 jam pada suhu 15 - 25°C, kemudian aspirasi isinya dan cucilah tiga kali dengan 250 ul larutan 5 sebanyak tiga kali.

\* Larutan 2 : 200 ul

Inkubasi 1 jam pada suhu 15 - 25°C, kemudian aspirasi isinya dan cucilah tiga kali dengan 250 ul larutan 5 sebanyak tiga kali.

\* Larutan 3 : 200 ul

Dengan menggunakan contoh yang sudah dioptimisasi tentukan waktu reaksi substrat, biasanya sekitar 120 - 180 detik.

Waktu reaksi substrat tersebut harus dipakai pada penentuan tes hari itu (kalau untuk lain kali harus ditentukan reaksi substrat lagi).

\* Asam sulfat 3 mol/l 50 ul.

Inkubasi 10 menit pada suhu 15 - 25°C dan baca serapannya dalam waktu 2 jam pertama.

#### Pembacaan kurva kalibrasi :

Pengenceran	tanpa diencerkan	1:2 ml	1:4 ml	1:8 ml	1:16 ml	1:32 ml	blanko
Larutan 6	5,0	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	--
Larutan 4	---	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
kadar $\beta$ - TG u/ml	20	10	5	2,5	1,25	0,63	0

#### Catatan:

1. Larutan baku yang tanpa diencerkan nanti akan dipakai untuk reaksi optimalisasi.
2. Semua kurva dibuat pada "double logarithmic graph paper".

## PLATELET FACTOR-4 (PF4)

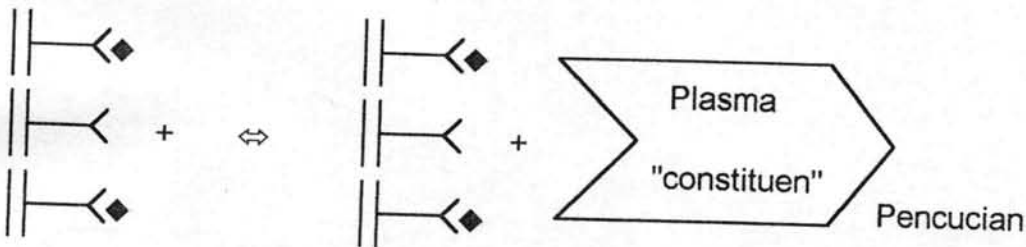
Katalog Boehringer Mannheim No. 998.109

### Prinsip tes :

#### Reaksi imunokimia tahap I:

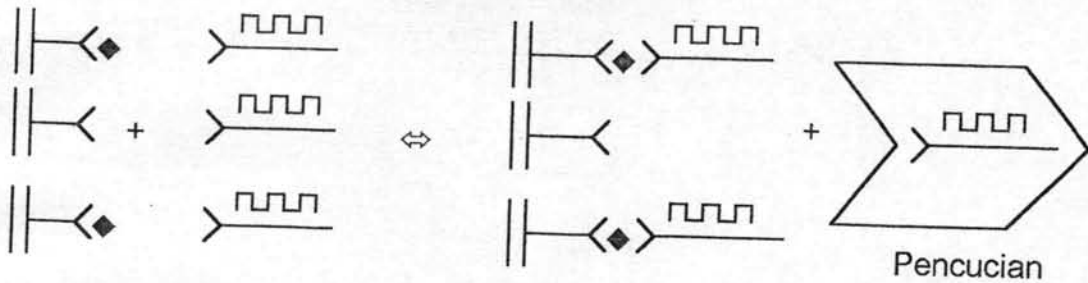
Antibodi spesifik (Fab2 Fragments) terhadap PF4 secara berlebihan dilekatkan pada dinding tabung reaksi.

Bila ditambahkan antigen bebas (PF4 dalam plasma) maka terjadi reaksi ikatan antara kedua bahan tersebut. Kemudian dilakukan pencucian, sehingga antigen yang belum terikat akan terbangun.



#### Reaksi imunokimia tahap II :

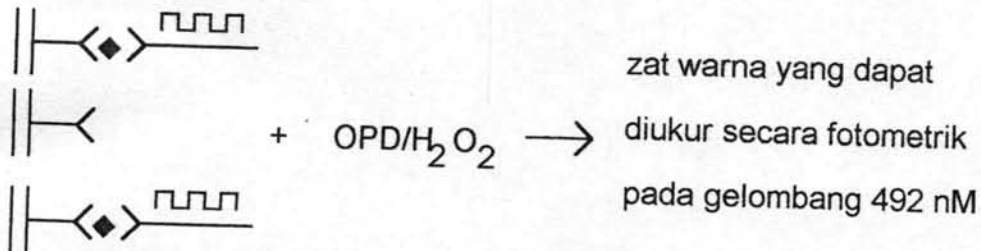
Karena antigen mempunyai beberapa determinan antigenik, maka penambahan antibodi terhadap PF4 (dimana antibodi tersebut sudah dilabel dengan enzim peroksida) akan terbentuk "sandwich complexes" dimana antigen tersebut akan dikelilingi oleh antibodi.



Jumlah antibodi yang dilabel dengan peroksida yang terikat adalah sebanding dengan kadar antigen dalam contoh bahan yang diperiksa.


Bila ditambahkan substrat indikator warna (o-fenilen diamine-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) maka akan dibebaskan zat warna dari kuning sampai coklat. Intensitas warna tersebut sebanding dengan kadar antigen dan dapat diukur secara fotometrik.

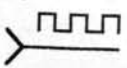
**Reaksi Indikator:**




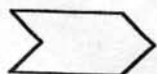
Serapan contoh bahan dibandingkan dengan kurva baku dan kadar contoh bahan dapat diukur.

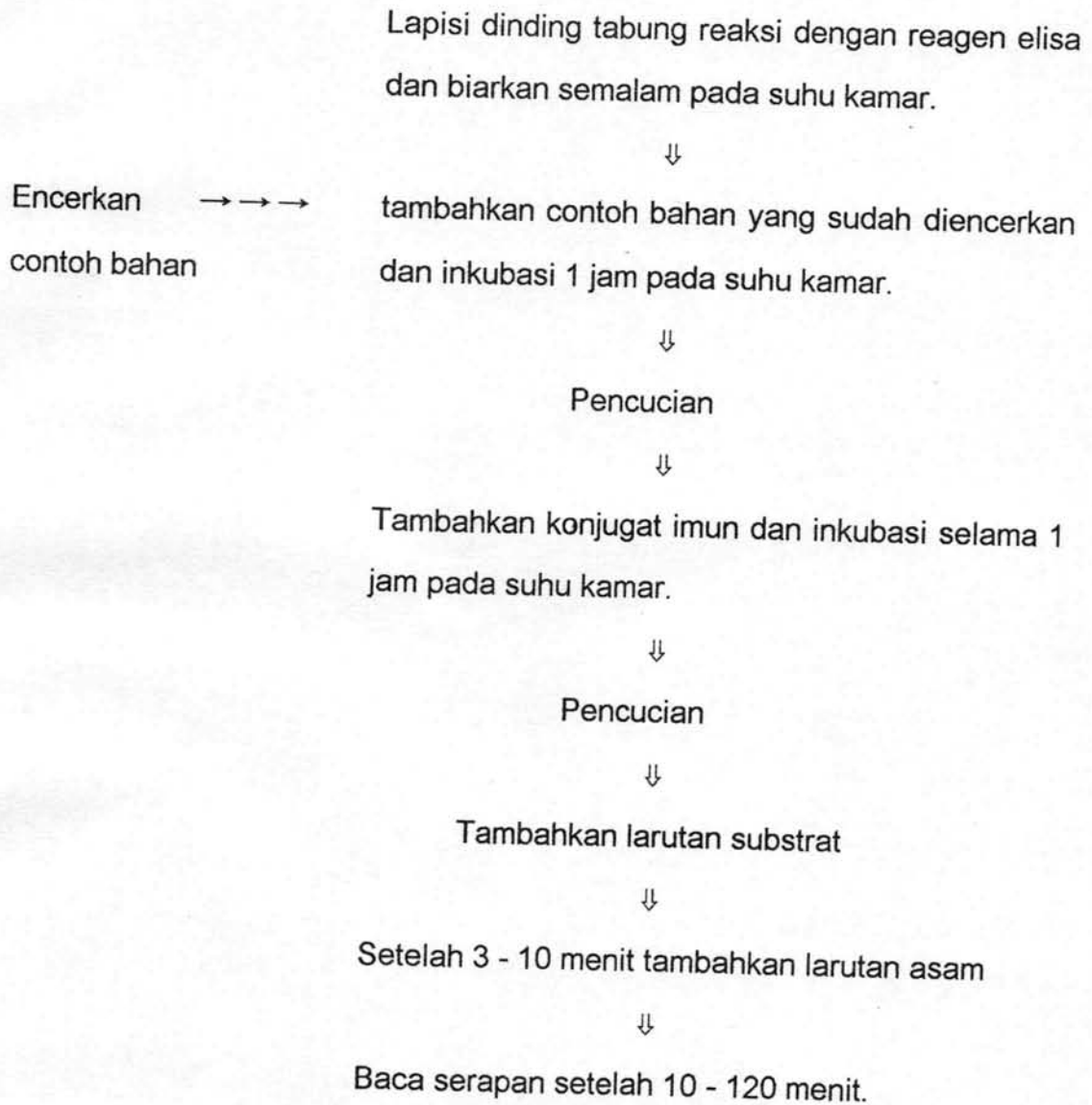
**Keterangan :**

 antibodi spesifik yang dilekatkan pada dinding tabung reaksi

 antibodi yang dilabel enzim

 antigen dalam contoh plasma

 pencucian

**Pelaksanaan Tes :**

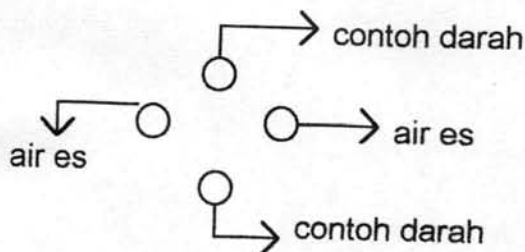
**Evaluasi :** Kurva kalibrasi dibuat pada "double log graph paper" dengan mengencerkan secara serial larutan baku yang tersedia.

**Bahan pemeriksaan :**

Plasma darah yang didapatkan dengan mencampurkan darah dengan larutan Na Citrat 0,11 Mol/l, teofilin, adenosin dan dipyridamol (tabung CTAD No. Katalog 1004999)

**Harga normal dalam plasma 0 - 5 iu/ml****Persiapan pengambilan darah untuk uji PF<sub>4</sub>:**

1. Ambil tabung CTAD (Boehringer Mannheim, katalog No. 1004999).
2. Siapkan tempat penampungan dengan pecahan-pecahan es.
3. Siapkan alat pemusing dan tempatkan tabung pemusing yang berisi air es berselang-seling dengan tabung pemusing yang berisi darah.

**Tehnik pengambilan darah :**

1. Dengan stasis seminimal mungkin, lakukan punksi langsung pada vena, begitu tetes pertama nampak dalam semprit, lepaskan torniquet secepatnya.
2. Buanglah 2 ml darah pertama dan ambillah 4,5 ml darah kedalam tabung CTAD.
3. Tempatkan tabung CTAD tersebut dalam tempat penampung yang sudah berisi penuh dengan pecahan-pecahan es.



**Persiapan contoh bahan :**

1. Dinginkan tabung CTAD tersebut dalam tempat penampung es sedikitnya 15 menit dan paling lama 60 menit.
2. Pusingkan dalam alat pemusing yang sudah dipersiapkan tadi dengan kecepatan 2000 g selama 30 menit.
3. Segera setelah pemusingan, pipetlah secara hati-hati sepertiga bagian plasma supernatan dengan memasukkan alat pengisap tepat ditengah-tengah lapisan supernatan.

**Perhatikan :**

- 3.1. Jangan mengisap lapisan atas, sebab lapisan atas berisi komponen trombosit dengan berat molekul rendah.
- 3.2. Jangan mengisap terlalu dekat pada lapisan "buffy coat" atau sel darah merah, sebab cemaran lekosit dan/atau sel darah merah akan membuat reaksi positif palsu.
4. Plasma yang didapatkan segera disimpan dalam "deep freeze" dengan suhu - 30°C.
5. Plasma tadi harus sudah ditentukan aktivitasnya dalam waktu kurang dari satu bulan.

**Reagen :**

1. Larutan pelapis (Coating Solution): F(ab)<sub>2</sub> anti PF<sub>4</sub>
2. Antibodi POD Konjugat : anti PF<sub>4</sub> peroksidase
3. Substrat: O fenilen diamin.

4. Larutan dapar pengencer: albumin, Tween 20 larutan dapar fosfat.
5. Larutan pencuci: Sodium klorid, Tween.
6. Larutan baku PF<sub>4</sub> : PF<sub>4</sub> manusia yang dimurnikan berisi 20 i.u/vial.
7. Na OH pekat (katalog 1264200)
8. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%.
9. As Sulfat 25%.

**Peralatan:**

1. NUNC Maxiscorp tubes, NUNC Dynatech, Costar.
2. Tabung CTAD katalog 1004 999

**Teknik pelaksanaan tes (metode mikro):**

Pipet kedalam tabung elisa

\* Larutan I : 200 ul

Inkubasi semalam pada suhu 15 - 25°C, kemudian aspirasi isi tabung dan cucilah dengan 250 ul larutan 5 sebanyak tiga kali.

\* Contoh bahan yang sudah diencerkan 200 ul

atau larutan baku.

Inkubasi 1 jam pada suhu 15 - 25°C, kemudian aspirasi isinya dan cucilah tiga kali dengan 250 ul larutan 5 sebanyak tiga kali.

\* Larutan 2 : 200 ul

Inkubasi 1 jam pada suhu 15 - 25°C, kemudian aspirasi isinya dan cucilah tiga kali dengan 250 ul larutan 5 sebanyak tiga kali.

\* Larutan 3 : 200 ul

Dengan menggunakan contoh yang sudah dioptimisasi tentukan waktu reaksi substrat, biasanya sekitar 120 - 180 detik.

Waktu reaksi substrat tersebut harus dipakai pada penentuan tes hari itu (kalau untuk lain kali harus ditentukan reaksi substrat lagi).

\* Asam sulfat 3 mol/l 50 ul.

Inkubasi 10 menit pada suhu 15 - 25°C dan baca serapannya dalam waktu 2 jam pertama.

#### Pembacaan kurva kalibrasi :

Pengenceran	tanpa diencerkan	1:2 ml	1:4 ml	1:8 ml	1:16 ml	1:32 ml	blanko
Larutan 6	5,0	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	--
Larutan 4	--	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
kadar $\beta$ -TG u/ml	20	10	5	2,5	1,25	0,63	0

#### Catatan:

1. Larutan baku yang tanpa diencerkan nanti akan dipakai untuk reaksi optimalisasi.
2. Semua kurva dibuat pada "double logarithmic graph paper".

## ENZYGNOST TAT

Enzim Immuno assay untuk penentuan Human  
thrombin/Antithrombin III Complex (TAT-Ko)  
Katalog Behring No. OURCG 50

### Reagen :

1. Enzygnost TAT : tabung yang dilapisi antibodi kelinci terhadap TAT (Thrombin antitrombin III complex).
2. Konjugat anti - AT III/POD : Anti AT III manusia berasal dari kelinci, di konjugasikan dengan perioksidase.
3. Dapar konjugat (TAT) untuk konjugat anti AT III/POD .
4. TAT plasma standar S<sub>1</sub> s/d S<sub>4</sub> (rentang konsentrasi dari 2 - 60 ug/l).
5. TAT plasma kontrol : nilainya dapat dilihat pada label.
6. Laurantan dapar "sample" (TAT).
7. Larutan pencuci POD (konestrat) : larutan dapar fosfat yang mengandung tween.
8. Larutan dapar substrat POD: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0,3 g/l dalam larutan dapar fosfat-sitrat.
9. Kromogen POD : O-fenil diamin dihidroklorid.
10. Larutan 0,5 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.
11. Foil perekat.

### Pengambilan contoh bahan :

Darah sitrat dengan perbandingan darah: Na Sitrat 0,11 Mol/l yaitu : 9 volum darah dan 1 volum sitrat dalam tabung plastik, campur baik-baik, hindari terjadinya buih, dan dalam waktu sebelum dua jam, contoh darah

tersebut sudah dipusingkan. Kecepatan pemusingan adalah 3000 rpm (1500 g) dan lama pemusingan adalah 10 menit. Pisahkan plasma dan simpan pada  $-20^{\circ}\text{C}$ .

**Prinsip tes :**

Enzygnost TAT adalah "enzim immunoassay" untuk penentuan TAT-Ko berdasar atas prinsip "sandwich".

Selama inkubasi pertama, TAT-Ko dalam plasma akan bereaksi dengan antibodi trombin (yang sudah dilekatkan pada dinding tabung reaksi). Setelah tahap pencucian, ditambahkan antibodi terhadap AT III manusia (yang sudah dikonjugasi dengan perioksidase), dimana bahan tersebut akan bereaksi dengan determinan AT<sub>3</sub> yang masih bebas.

Antibodi yang terkonjugasi tadi yang berlebihan dapat dihilangkan dengan melakukan reaksi pencucian lagi.

Achirnya aktivitas enzim yang masih terikat dengan adanya larutan hidrogen peroksida akan dibebaskan kromogen. Setelah waktu tertentu reaksi pembentukan kromogen dapat dihentikan dengan menambahkan larutan H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> encer. Intensitas warna yang terjadi adalah sebanding dengan kadar TAT-Ko dan dapat diukur secara fotometeri.

Kadar TAT-Ko pada plasma penderita dapat ditentukan kadarnya dengan membandingkannya pada kurva baku (dibuat dari standar yang sudah tersedia didalam kit).

**Precisi dan akurasi :**

CV intra assay 2 - 6%

CV inter assay 2,4 - 7%

Recovery rate 95 - 103%

**Perlengkapan :**

1. Piston type pipet : 100 ul, 200 ul, 1000 ul.
2. Alat pencuci.
3. Micro elisa reader dengan gelombang 492 nM
4. Penangas air 37°C.

**Persiapan :**

1. Encerkan larutan pencuci dengan aqua demineralisasi 1:20.
2. Tambahkan 200 ul konjugat anti AT III - POD pada 11 ml konjugat dapar = larutan konjugat encer.
3. Larutan plasma standar S<sub>1</sub> s/d S<sub>4</sub> dan plasma kontrol dengan 1 ml aqua bidest dan larutan tsb. akan mempunyai kadar S<sub>1</sub> = 2 ug/l; S<sub>2</sub> = 6 ug/l; S<sub>3</sub> = 20 ug/l; S<sub>4</sub> = 60 ug/l.
4. Inkubasi dapar/larutan substrat POD pada suhu 20 -25°C.

**Prosedur kerja :**

1. Ambil sejumlah tabung, sesuai kebutuhan.  
Perhatikan bahwa semua tes, termasuk standar, kontrol, contoh plasma dibuat duplikat. Sisa tabung yang tidak terpakai dikembalikan ke tempat semula.
2. Tambahkan pada masing-masing tabung 100 ul sample dapar.

Pipet : 100 ul standar 1 kedalam tabung 1 dan 2.  
100 ul standar 2 kedalam tabung 3 dan 4.  
100 ul standar 3 kedalam tabung 5 dan 6.  
100 ul standar 4 kedalam tabung 7 dan 8.  
100 ul plasma kontrol kedalam tabung 7 dan 8.  
100 ul plasma kontrol kedalam tabung 9 dan 10  
100 ul contoh plasma kedalam tabung 11 dan 12  
dst.

3. Beri tutup dengan foil perekat yang tersedia dan inkubasi 37°C selama 30 menit  $\pm$  2 menit dalam penangas air.
4. Bukalah penutup, aspirasi semua tabung dan lakukan pencucian dengan 2 ml larutan pencuci. Buatlah tahap ini dua kali dan lakukan aspirasi sebersih mungkin.
5. Tambahkan 200 ul larutan konjugat encer dari tabung 1 s/d selesai. Usahakan agar larutan konjugat encer tersebut waktu meneteskan tidak menempel pada dinding tabung.
6. Tutuplah dengan foil perekat dan inkubasi 37°C selama 30  $\pm$  2 menit.
7. Segera sebelum berakhirnya masa inkubasi tambahkan 10 cc larutan dapar substrat kedalam 1 vial kromogen
8. Buka foil perekat, aspirasi dan lakukan pencucian tiga kali lagi, lalu aspirasi lagi.
9. Tambahkan 200 ul larutan dapar kromogen yang baru dibuat.  
(7).

10. Tutup lagi dengan foil perekat dan inkubasi dalam gelap  $30 \pm 2$  menit pada suhu  $20 - 25^{\circ}\text{C}$ .
11. Buka foil perekat dan tambahkan 100 ul larutan  $\text{H}_2\text{SO}_4$  untuk menghentikan reaksi kromogen.
12. Baca serapan dalam waktu satu jam dengan "micro elisa reader" yang mempunyai gelombang 492 nM dengan air suling sebagai blanko.

**Evaluasi :**

1. Hitung serapan rata-rata contoh bahan.
2. Harga yang didapat pada ad 1. dibaca pada kurva baku dimana absis adalah konsentrasi dari 2 - 60 ug/l dan ordinat adalah serapan dari 0 - 2,00.

**Harga Normal : 1,0 - 4,1 ug/l**

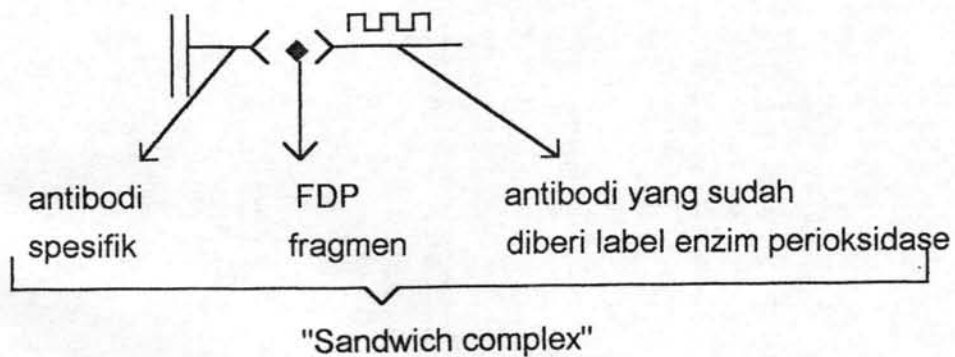


## ELISA D - DIMER

Boehringer - Mannheim katalog 998 117

### Prinsip tes :

1. Antibodi monoklonal spesifik terhadap fragmen FDP D-dimer dilekatkan pada dinding tabung plastik.
2. Bila ditambahkan antigen bebas FDP fragmen D-dimer akan terjadi reaksi ikatan kedua bahan tersebut. Kemudian dilakukan pencucian, sehingga bahan-bahan dan plasma yang tidak terikat akan terbuang.
3. Karena antigen FDP fragmen D-dimer mempunyai beberapa determinan lainnya maka penambahan antibodi terhadap FDP fragmen D-dimer (yang sudah dilabel dengan enzim peroksidase) akan membentuk ikatan "sandwich" dimana kompleks tersebut tersusun sebagai berikut :



4. Jumlah antibodi yang dilabel dengan peroksida yang terikat adalah sebanding dengan kadar antigen dalam contoh bahan yang diperiksa.

5. Bila ditambahkan substrat indikator warna (O Fenilen diamine - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) maka akan dibebaskan zat warna dari kuning sampai coklat. Intensitas warna tersebut sebanding dengan kadar antigen dan dapat diukur dengan fotometer.
6. Serapan contoh bahan dibandingkan dengan kurva standar dan kadar contoh bahan tersebut dapat diukur.

#### **Bahan pemeriksaan :**

Dari 9 bagian darah dan 1 bagian Na Sitrat 0,11 mol/l dicampur baik-baik tanpa timbul buih, lalu dipusingkan 10 menit 3000 rpm (2000 g) dan plasma dipisahkan. Selanjutnya plasma dapat disimpan pada -30°C selama 1 bulan. Sebelum dipakai plasma beku tersebut diletakkan pada penangas air 37°C selama 15 menit, lalu plasma tersebut diencerkan dengan dapar pengencer dengan perbandingan 1 bagian sitrat plasma dan 20 bagian dapar.

**Harga normal < 400 ng/ml.**

#### **Reagensia :**

- |   |   |
|---|---|
| 1. Larutan pelapis. (Coating Solution): | F(ab) <sub>2</sub> anti D-dimer dan IgG hibridoma monoklonal yang berasal dari tikus. |
| 2. Konjugat antibodi POD:.              | Anti FDP-D Peroksidase  |
| 3. Susbtrat:                            | O-Fenilediamin.   |
| 4. Dapar pengencer konsentrat :         | Albumin, tween 20, dapar fosfat.  |
| 5. Larutan pencuci:                     | Sodium khlorid, tween.  |

6. D-dimer standar : D-dimer manusia, 250 ng/vial.

**Tehnik pelaksanaan tes :**

Pipet kedalam tabung mikro elisa.

\* Larutan No.1 200 ul

Inkubasi 1 malam suhu 15°-25°C, aspirasi dan lakukan pencucian 3 kali dengan 250 ul larutan 5.

\* Contoh/standar yang diencerkan 200 ul.

Inkubasi 1 jam suhu 15°-25°C, aspirasi dan lakukan pencucian 3 kali dengan 250 ul larutan 5.

\* Larutan No. 2 200 ul

Inkubasi 1 jam suhu 15°-25°C, aspirasi dan lakukan pencucian 3 kali dengan 250 ul larutan 5.

\* Larutan No. 3 200 ul

Dengan menggunakan contoh yang sudah dioptimumkan tentukan waktu reaksi substrat, biasanya sekitar 120-180 detik. Waktu reaksi substrat tersebut harus dipakai pada penentuan tes hari itu (kalau untuk lain kali harus ditentukan reaksi substrat lagi).

\* Asam sulfat 3 mol/l 50 ul

Inkubasi 10 menit pada suhu 15°-25°C dan baca serapannya dalam waktu 2 jam pertama.

**Pembuatan kurva kalibrasi :**

Pengenceran	tanpa diencerkan	1:2 ml	1:4 ml	1:8 ml	1:16 ml	1:32 ml	blanko
Larutan 6	5,0	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	--
Larutan 4	--	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Kadar D-dimer mg/ml	50	25	12,5	6,25	3,12	1,60	0

**Catatan :**

1. Larutan standar yang tanpa diencerkan nanti akan dipakai untuk reaksi optimalisasi.
2. Semua kurva dibuat pada "double logarithmic graph paper".

## ELISA FPA (Fibrinopeptide A)

Boehringer - Mannheim katalog 759 406

### Prinsip tes:

"Enzym Immunoassay, competitive two step" yaitu bila plasma yang mengandung fibrinopeptide A (FPA) diinkubasi dengan antibodi fibrinopeptide A dalam jumlah tertentu dan tetap (konstan) maka terjadi ikatan kompleks antigen - antibodi. Konsentrasi antibodi yang berlebihan dan tidak terikat dengan fibrinopeptide A adalah berbanding terbalik dengan kadar FPA dalam contoh bahan.

Untuk menentukan kadar antibodi tersebut, aliquot dari campuran inkubasi dipindahkan secara berurutan kedalam tabung yang sudah dilapisi dengan FPA berlebih.

Kompleks antigen antibodi yang terikat pada dinding tabung akan membentuk kompleks "sandwich" dengan antibodi yang dilabel dengan POD. Jumlah dan kompleks ini mencerminkan kadar FPA dalam contoh bahan.

Kompleks "sandwich" tersebut dengan reaksi enzimatik peroksidase ( $H_2O_2$  ortho-fenilemediamin) akan terjadi reaksi warna yang dapat diukur spektrofotometri pada gelombang 492 nM.

Karena adanya hubungan terbalik antara aktivitas enzim yang terikat dan kadar antigen FPA, maka serapan akan menurun bila kadar FPA

meningkat. Hasil serapan yang didapat dibaca pada kurva baku yang dibuat dari beberapa standar FPA yang sudah diketahui kadarnya.

**Reagensia :**

1. Larutan pelapis (coating solution) : Fibrinopeptide A (12,5 ng)
2. Anti FPA antibodi : Serum anti FPA dari kelinci.
3. Konjugate antibodi POD : Anti rabbit IgG berasal dari kambing yang telah dikonjugasikan dengan POD.
4. Substrat : Ortho fenilemediamine 8 mg/vial.
5. Standar FPA : Fibrinopeptide A 12,5 ng/vial.
6. Antikoagulan : Na sitrat, heparin dan aprotinin.
7. Suspensi betonide : 80 mg/ml.
8. Tween 20 : 20%.
9. Larutan dapar pengencer : Albumin, Tween 20, dapar fosfat.
10. Larutan dapar pencuci : NaCl, Tween 20.
11. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%
12. Asam sulfat 25% (3 mol/l)
13. Microelisa plates, Dynatech Micro Elisa plates 11129B NUNC.

Contoh bahan : Plasma dengan antikoagulan khusus, yang berisi Na sitrat, heparin dan aprotinin

**Cara mendapatkan dan persiapan bahan pemeriksaan :**

1. Lakukan vena punksi dan 2 ml darah pertama dibuang.
2. Dalam tabung plastik, campurlah 1 vol larutan antikoagulan (larutan no. 6) dan 9 vol darah yang didapat pada ad 1.
3. Setelah dipusingkan 3000 rpm selama 10 menit, tambahkan larutan 7 (betonide) untuk menghilangkan fibrinogen.

**Caranya :**

- 3.1. Kocok larutan 7 baik-baik.
- 3.2. Tambahkan 2 ml plasma + 1 ml larutan 7 dalam tabung plastik.
- 3.3. Gojangkan dengan "shaker" selama 10 menit.
- 3.4. Pusingkan pada 3000 rpm selama 10 menit.
- 3.5. Ambillah larutan supernatan secara hati-hati dan lakukan tindakan  
3.2 s/d 3.5 sekali lagi pada larutan tsb.

Stabilitas dari "betonite treated plasma" : 1 bulan pada suhu - 30°C.

Sebelum penentuan tes campurlah:

720 ul "treated plasma"

100 ul larutan 8

200 ul larutan 9

**Pelaksanaan tes :**

Tahap pra- Inkubasi

\* Pipet kedalam tabung plastik

Contoh bahan/standar      500 ul





5. .Asam sulfat 50 ul.

Inkubasi 10 menit pada suhu 15 - 25°C dan baca serapan dalam 2 jam pertama.

### Pembuatan kurva baku :

#### Pengenceran

	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32
ml					
Larutan 5 (ml)	5,0	2,5	2,5	2,5	2,5
Larutan 9 (ml)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
FPA ng/ml	12,5	6,25	3,13	1,56	0,78

#### Optimasi dari reaksi substrat :

Standar dengan pengenceran tertinggi (1/32 sesuai 0,78 ng/dl) dipakai untuk menentukan optimasi reaksi substrat.

Contoh optimasi pertama diinkubasi selama 3 menit (yaitu dari penambahan larutan 4 sampai penghentian reaksi dengan menambah asam sulfat.

Serapan 1,0 - 1,5 menunjukkan waktu pengukuran optimal telah dicapai.

Serapan < 1,0 waktu inkubasi diperpanjang.

Serapan > 1,5 waktu inkubasi diperpendek.

#### Serapan dan interpretasi kurva baku :

Dengan nilai serapan sebagai ordinat dan kadar FPA dalam ng/ml sebagai absis buat kurva pada kertas semi log.

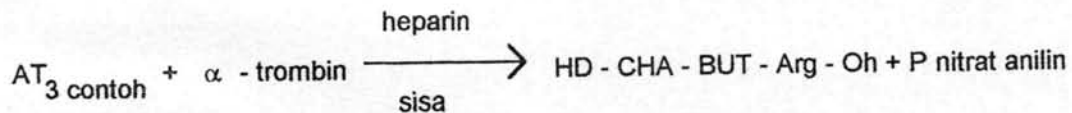
**Harga Normal : < 3 ng/ml**

**BERICHROM ANTITROMBIN III****(AT<sub>3</sub>)**

Katalog Behring OUBP - 11

**Prinsip tes:**

Antitrombin III (AT<sub>3</sub>) dalam contoh darah oleh heparin diubah menjadi inhibitor intermedia dan  $\alpha$ -trombin yang ada akan menjadi inaktif. Sisa dari trombin dapat ditentukan dengan reaksi kinetik dan bila reaksi ini terjadi maka terdapat kenaikan nilai serapan pada gelombang 405 nM sesuai reaksi.

**Reagen :**

1.  $\alpha$ -trombin : berisi  $\alpha$ -trombin sapi, heparin dan aprotinin.
2. Subtrat : D-Cyclohexyl alanyl-2 aminobutyryl arginyl - P nitro anilide (HD-CHA-But-Arg-PNA).
3. Larutan dapar : Tris HCl 100 Mmol/l  
NaCl 150 Mmol/l  
pH 8,2
4. Larutan dapar sitrat ORKH.
5. Larutan NaCl 9 g/l isotonik.
6. CTS plasma standar OUOL

7. CTS plasma normal OUOM
8. CTS plasma P<sub>1</sub> OUON

**Harga normal : 75 - 125 % normal.**

CV intra assay : 2,8 - 4,4 %

CV inter assay : 4,8 - 6,2 %

Pada nilai patologi :

CV intra assay : 2,5 - 7,5 %

CV inter assay : 5,8 - 8,1 %

### **Pelaksanaan tes**

- Bahan:
1. Plasma sitrat      1 bag Na sitrat (0,11 mol/l) dicampur dengan 9 bag darah vena. Lalu dipusingkan dengan kecepatan 3000 rpm (1500 g selama 10 menit. Plasma dipisahkan.
  2. Larutan plasma kerja. yaitu:      1 bag. plasma sitrat dicampur dengan 40 bagian NaCl isotonik (contoh 25 ul plasma sehat dicampur 1 ml NaCl isotonik)

Kuvet 10 mm

	Panjang gelombang 405 nM	
	Larutan blanko	Sampel
Na Cl isotonik	0,05 ml	---
Lar. plasma kerja	---	0,05
$\alpha$ trombin	1,0 ml	1,0 ml

Campur baik-baik, inkubasi selama 3 menit

Reagen substrat                      0,1 ml    0,1 ml

Campur dan ukurlah  $\Delta E$

$$AT_3 = [\Delta E / \text{min blanko} - \Delta E / \text{min sampel}] \times FL$$

% normal :

$$FL = \frac{\text{Nilai standar (dalam \% normal)}}{\Delta E / \text{min blanko} \quad \Delta E / \text{min plasma standar}}$$

## VISKOSITAS DARAH / PLASMA

### Prinsip tes :

Viskositas relatif ditentukan berdasarkan perbedaan waktu mengalir darah/plasma melalui tabung kapiler yang mempunyai diameter tertentu. Untuk maksud tersebut dipakai viskosimeter Ostwald.

Alat viskosimeter Ostwald mempunyai bentuk seperti huruf "U" dimana kaki pertama berupa tabung kapiler dan kaki kedua berupa tabung dengan diameter lebih lebar. Kaki tabung yang lebih lebar mempunyai daerah melebar pada pangkal kaki yang berfungsi sebagai reservoir. Kaki tabung kapiler mempunyai daerah yang melebar pada dekat ujung alasnya.

Pada kedua daerah yang melebar tersebut diberikan tanda yang nanti berfungsi sebagai garis ukur.

Waktu yang diperlukan oleh bahan cair melewati dua garis ukur tadi merupakan fungsi dari viskositas cairan tersebut.

### Peralatan :

1. Viskosimeter Ostwald.
2. Stop watch.
3. Penangas air 37°C.
4. Standar untuk viskosimeter
5. Slang karet.
6. Pipet.

**Pelaksanaan tes :**

1. Viskosimeter diletakkan pada posisi vertikal dan suhu diatur sekitar  $37^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{ C}$ .
2. Plasma didapat dengan memusingkan darah K<sub>2</sub>EDTA dengan kecepatan 3000 g selama 10 menit.
3. Tiga ml darah/plasma diisikan pada reservoar kaki yang lebar.
4. Dengan pertolongan pengisap dilakukan penyedotan pada kaki kapiler sehingga cairan mengisi reservoar pada kaki kapiler sampai garis tanda.
5. Hentikan penyedotan, maka cairan akan mengalir turun kearah kaki yang lebar dan mulai mengisi reservoar yang lebar.
6. Catat waktu dengan stop watch yaitu waktu yang diperlukan cairan untuk mengalir dan garis tanda pipa kapiler ke garis tanda pipa lebar.
7. Lakukan tindakan ad 3 s/d ad 6 sedikitnya tiga kali dan buat waktu rata-rata.
8. Setelah selesai, bilaslah dengan NaCl 0,15 m dua kali, lalu lakukan ad 3 s/d ad 6 dengan air suling sebanyak dua kali dan ukur waktu rata-rata.

**Kalkulasi hasil :**

$$\text{Viskositas} = \frac{\text{waktu mengalir darah/plasma}}{\text{waktu mengalir air suling}} \quad \text{Cp (centipoise)}$$

**Harga normal :****Viskositas darah : 3,5 - 5,1 Cp****Viskositas plasma : 1,4 - 1,8 Cp**

## TES AGREGASI TROMBOSIT

### (TAT)

#### Dasar Teori :

Bila terjadi kerusakan pembuluh darah, maka pada tempat yang rusak tersebut terbentuk "hemostatik platelet plug".

Agregasi trombosit membutuhkan :

1. Metabolisme trombosit yang optimal.
2. Adanya aktivitasi trombosit oleh bahan-bahan agonis.

misalnya : - Adenosin difosfat (ADP)

- Kolagen

- Epinefrin.

3. Terikatnya fibrinogen pada permukaan trombosit.

Agregasi trombosit dapat dipelajari dengan memakai spektrofotometer yang sudah dimodifikasi dan dikenal sebagai agregometer. Bahan yang dipakai adalah plasma kaya trombosit yang didapat dari darah sitrat.

Bahan agonis yang menyebabkan agregasi trombosit ditambahkan pada larutan plasma kaya trombosit dan perubahan-perubahan transmisi cahaya, sebagai akibat adanya pembentukan gumpalan-gumpalan trombosit dapat dicatat pada pencatat X-Y.

# TES AGREGASI TROMBOSIT (TAT) DENGAN AGREGOMETER

## Prinsip Dasar :

Trombosit dapat dirangsang untuk agregasi in vitro, bila pada plasma kaya trombosit diberikan larutan pencetus agregasi trombosit (antara lain: larutan adrenalin, ADP, kolagen, ristocetin, fosfolipid dan trombin). Proses agregasi tersebut dapat diikuti dengan spektrofotometer dan intensitas serta kecepatan agregasi tersebut dapat direkam dengan alat pencatat.

## Peralatan :

1. Agregometer "Elvi" 840.
2. Alat pencatat Logos 176 dual channel .
3. Kuvet untuk agregometer.
4. Butir-butir pengaduk untuk kuvet agregometer ( dilapisi teflon).
5. Tabung-tabung plastik.
6. Pipet plastik.
7. Semperit plastik.

## Reagensia :

1. Larutan "Tyrode " :
  - Na Cl : 8 g
  - KCL : 0,2 g
  - NaHCO<sub>3</sub> : 1 g



- $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{H}_2\text{O}$  : 0.05 g
- Glukosa : 1 g
- Aqua ad 1000 ml, pH : 7,35 (Bila belum, diatur dengan  
0,1 N HCL)

Disimpan pada suhu 4°C.

2. Larutan adrenalin.
3. Larutan ADP.
4. Larutan kolagen.
5. Plasma kaya trombosit (PRP = Plasma Rich Platelet)
6. Plasma miskin trombosit (PPP = Plasma Poor Platelet)

#### **Persiapan penderita :**

1. Penderita harus puasa 10 jam sebelum pemeriksaan, hanya boleh minum air putih.
2. Tujuh (7) hari sebelum diperiksa, penderita tidak boleh minum obat-obat sebagai berikut :
  - 2.1. Asam asetil salisilat (aspirin)
  - 2.2. Dipyridamole (persantin)
  - 2.3. Glyceryl guaiacolate (obat batuk)
  - 2.4. Prostaglandin E.
  - 2.5. Phenyl butazon (100 mg)
  - 2.6. Indomethasin (100 mg)
  - 2.7. Ibuprofen (300 mg)
  - 2.8. Sulfin pyrazon (anturan)
  - 2.9. Phentolamin.
  - 2.10. Dextran infus/intravena.

- 2.11. Chlorpromazin.
- 2.12. Diphenhydramin.
- 2.13. Amitriptylin.
- 3. Siapkan semperit 2 ml dan semperit 10 ml.  
Jarum ukuran 21G x 1 1/2". (Jarum hijau)
- 4. Botol K<sub>2</sub> EDTA dan tabung pemusing berkala yang berisi Na Sitrat 3,8% sebanyak 1 ml.

**Cara mengambil contoh darah untuk tes agregasi trombosit :**

Dipakai teknik "two syringe" dengan tujuan untuk menghindari kontaminasi dengan cairan jaringan (dapat mengaktivasi trombosit).

Dengan semperit 2 ml dan jarum ukuran 21G x 1 1/2" diambil darah vena sebanyak 2 ml dan dimasukkan dalam botol K<sub>2</sub> EDTA untuk penentuan kadar Hb, lekosit, PCV dan trombosit.

Kemudian semperit 2 ml dilepaskan dan diganti dengan semperit 10 ml dan diambil darah sebanyak 9 ml (perhatikan torniquet harus sudah dilepaskan, dan dihindari terjadinya buih).

Setelah mendapat darah yang cukup, lepaskan jarum dari vena, buat penekanan pada vena yang tadi ditusuk.

Sebelum memasukkan darah kedalam botol pemusing yang berisi Na Sitrat 3,8%, jangan lupa pula untuk melepaskan jarum dari semperit dan hindari terjadinya aliran turbulensi dan buih.

### **Persiapan bahan pemeriksaan (pembuatan PRP dan PPP)**

1. PRP harus segera dibuat dengan memusingkan darah sitrat pada alat pemusing dengan kecepatan 400 - 800 rpm selama 10 menit. Pindahkan plasma PRP tersebut dengan pipet plastik kedalam tabung plastik dan tempatkan dalam suhu kamar (tahan sampai 3 jam).
2. PPP dibuat dengan memusingkan 1 ml plasma PRP dengan kecepatan 3.500 - 6.000 rpm selama 10 -15 menit.
3. Selanjutnya untuk PRP yang akan dipakai dalam tes, kadar jumlah trombosit harus sekitar  $250-300 \times 10^9/l$  (Jumlah ini didapatkan dengan mencampur PRP dengan PPP dalam berbagai perbandingan).

### **Persiapan alat agregometer**

1. Nyalakan alat agregometer lihatlah apakah lampu indikator suhu ( $37^{\circ}\text{C}$ ) sudah menyala . Panasi alat tersebut sekitar 15 - 20 menit dan aturlah kecepatan butir pengaduk magnetik .
2. Pilihlah nilai simpangan alat pencatat yaitu diantara 1 dan 5 volt dan kecepatan gerak kertas (diantara 2 dan 6).
3. Aturlah garis "zero" dengan pertolongan "zero control "dari alat pencatat.

### **Persyaratan dan urutan pemeriksaan**

1. Untuk mendapatkan hasil yang optimal dengan larutan pencetus adrenalin plasma PRP harus diinkubasi disuhu kamar

minimum 60 menit dan untuk zat pencetus ADP maka plasma PRP harus diinkubasi disuhu kamar minimum 30 menit.

2. Untuk larutan pencetus kolagen, ristosetin, fosfolipid dan trombin PRP minimum harus diinkubasi 5 menit dalam suhu kamar.
3. Jadi urutan pemeriksaan adalah :
  - a. Kolagen
  - b. Ristosetin
  - c. Fosfolipid, trombin
  - d. ADP
  - e. Adrenalin
4. Siapkan larutan stok dari zat pencetus dan buatlah pengenceran sesuai tabel.

**Tabel II : Platelet Aggregating Reagents**

Reagen	Tube #	Volume reagen (ml)	Volume Tryodes	Dilution	Concentration	Final Concentration
ADP	1	Stock	0,0 ml	Undil	2060,0 uM	206,00 uM
	2	0,1 stock	0,9 ml	1:10	206,0 uM	20,60 uM
	3	0,1 Tube	0,9 ml	1:100	20,6 uM	2,6 uM
	4*	2 0,5 Tube 3	0,5 ml	1:200	10,3 uM	1,3 uM
Ephinephrine	1	Stock	0,0 ml	Undil	5500,0 uM	550,00 uM
	2	0,5 stock	27,0 ml	1:55	100,0 uM	10,00uM
	3	0,5 Tube	1,0 ml	1:110	50,0 uM	5,00 uM
	4 *	2 0,5 Tube 3	1,0 ml	1:220	25,0 uM	2,50uM
Collagen	1	Stock	0,0 ml	Undil	20,0 mg/ml	2,00mg/ml
	2	0,5 stock	0,5 ml	1:2	10,0 mg/ml	1,00 mg/ml
	3	0,5 Tube	0,5 ml	1:4	5,0 mg/ml	0,50 mg/ml
	4 *	2 0,5 Tube 3	0,5 ml	1:8	2,5 mg/ml	0.25 mg/ml
Ristocetin	1	Stock	0,0 ml	Undil	30,0 mg/ml	3,00 mg/ml
	2	0,2 stock	0,2 ml	1:2	15,0 mg/ml	1,50 mg/ml
	3	0,2 stock	0,3 ml	1:2,5	12,0 mg/ml	1,20 mg/ml
	4 *	0,2 stock	0,4 ml	1:3	10,0 mg/ml	1,00 mg.ml

\* Most normal platelets aggregate at this concentration

Dikutip dari Schmidt, RM : Hematology Prosedures Manual  
US Department of Health, Education and  
Welfare, 1977, p III-2

- Perhatikan bahwa plasma PRP dalam kuvet agregometer dibiarkan dulu selama 3 menit (supaya tercapai keseimbangan suhu) dan baru pipet larutan pencetus.

### **Pelaksanaan pemeriksaan agregasi trombosit**

1. Masukkan kuvet yang berisi larutan PRP.
2. Jalankan alat pengaduk elektromagnet dengan "stirrer control" dan jangan lupa untuk melihat apakah butir-butir pengaduk tersebut sudah berada dalam plasma PRP.
3. Aturlah kecepatan pengaduk dengan kontrol dan bacalah kecepatan berputar/menit pada meter, misalnya 1000 rpm.
4. Aturlah "base line" dari alat agregometer dengan "zero control" Perhatikan bahwa garis "base line" tidak seharusnya berimpit dengan garis bawah pencatat, sebab pada beberapa tes, alat penulis pen dapat melewati garis "base line" kearah bawah (vide rekaman dengan zat pencetus kolagen).
5. Keluarkan plasma PRP dan masukkan kuvet yang berisi larutan PPP dan aturlah "gain control", sehingga didapat simpangan maksimal dari alat pencatat. **JANGAN MERUBAH LAGI KONTROL DARI ALAT PENCATAT.**
6. Keluarkan kuvet PPP dan masukkan lagi kuvet PRP dan aturlah lagi, sehingga pen pencatat kembali ke titik "base line".
7. Kalau perlu aturlah dengan "zero point" dari agregometer dan **JANGAN SEKALI-SEKALI MERUBAH LAGI KONTROL ZERO DARI PENCATAT.**
8. Aturlah "gain control" pada skala 1 - 5 (biasa-nya 1) tergantung derajat amplifikasi yang diinginkan.
9. Jalankan kertas pencatat dan bila baik siapkan larutan PRP dan zat-zat pencetusnya.

10. Setelah 3 (tiga) menit pada PRP tersebut tambahkan larutan pencetus yang diinginkan sebanyak 0,05 ml.
11. .Mulai dengan larutan pencetus dengan kadar paling rendah, dan bila trombosit tidak agregasi atau terjadi agregasi yang lemah naikkan kadar zat pencetusnya (lihat tabel).
12. .Seharusnya pada zat pencetus ADP, adrenalin dan ristocetin terlihat adanya dua gelombang. Pada zat pencetus kolagen hanya terlihat 1 gelombang. Pola yang khas tersebut sudah dapat dilihat pada waktu 5 menit yang pertama dari pencatatan.

#### **Kadar faktor pencetus optimal pada orang normal**

1. ADP ..... 1,03  $\mu$ M
2. Adrenalin ..... 2,5  $\mu$ M
3. Kolagen ..... 0,25 mg/ml
4. Ristocetin ..... 1,2 mg/ml

**Catatan :Tes harus dikerjakan setelah 30 menit pengambilan darah dan maksimal 4 jam setelah pengambilan.**

#### **Interpretasi**

1. Agregasi maksimum : selisih perubahan transmisi dibagi dengan transmisi larutan PPP dan dinyatakan dalam persen.
2. Kecepatan agregasi : sudut antara :base line dan kurva agregasi

3. Masa laten : masa "laten" antara masa pemberian zat pencetus dan masa dimana mulai terlihat kurva pada grafik.

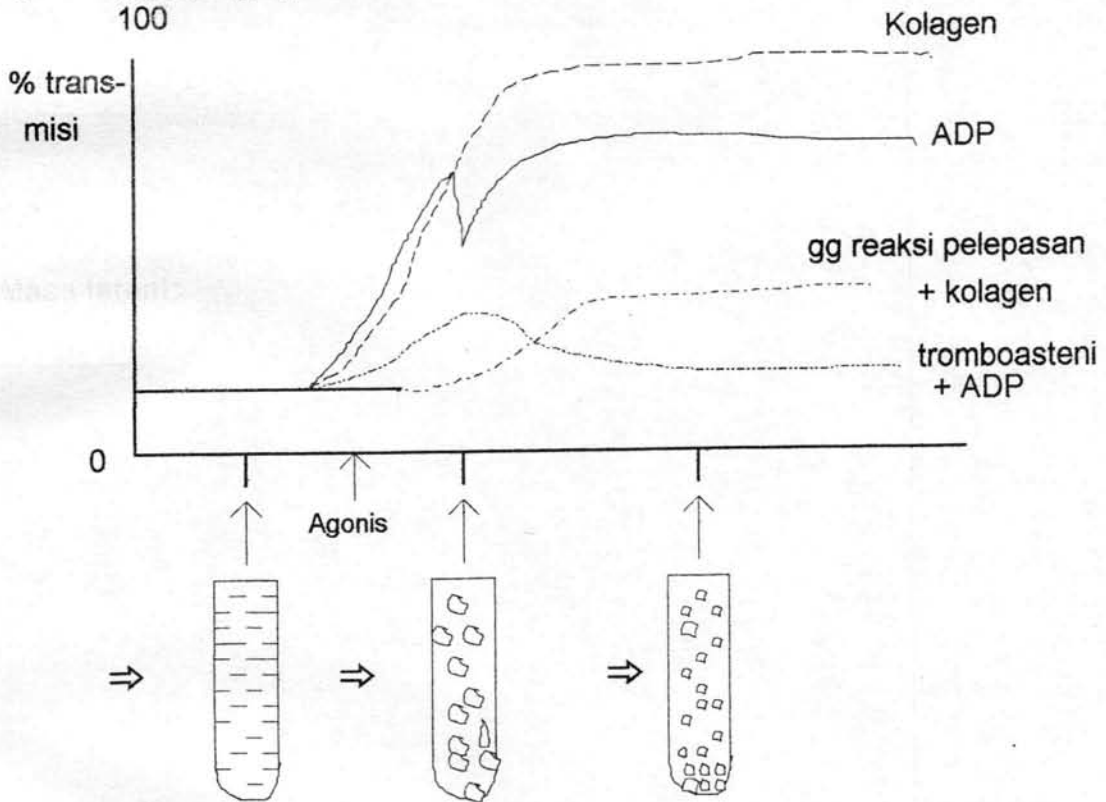
Contoh : Graph interval : 1,5 cm.

Kecepatan gerak kertas - 2,5 cm/min.

X = masa laten dalam detik.

$$60 \text{ (det)} : 2,5 \text{ (cm)} = X \text{ (det)} : 1,5 \text{ (cm)}$$

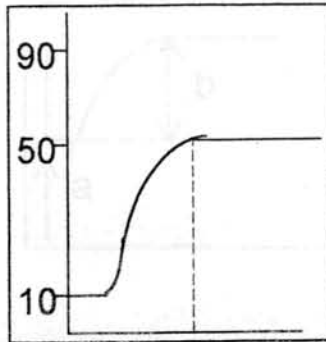
4. Indeks agregasi : dh/dt.  
100





## BEBERAPA ISTILAH TES AGREGASI TROMBOSIT.

### 1. Persen agregasi:



Perbandingan dalam persen (%) antara titik "plateau" kurva dan "basis kurva grafik." VS tinggi simpangan antara titik PRP dan titik PPP.

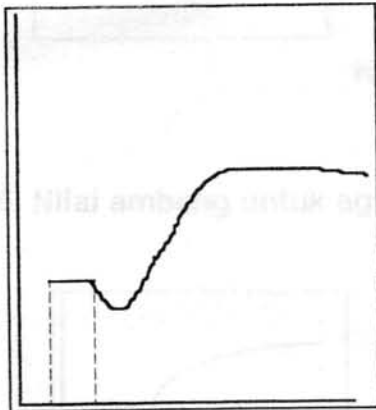
Persen agregasi (P.A.) :

$$50 - 10$$

$$\text{-----} \times 100 \%$$

$$90 - 10$$

### 2. Masa laten:



Waktu dalam detik antara diberikannya zat pencetus dan mulai pertama timbul reaksi agregasi.

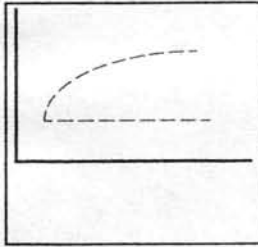
Masa laten (M.L.) :

$$\text{- Interval grafik} = 1,0 \text{ cm}$$

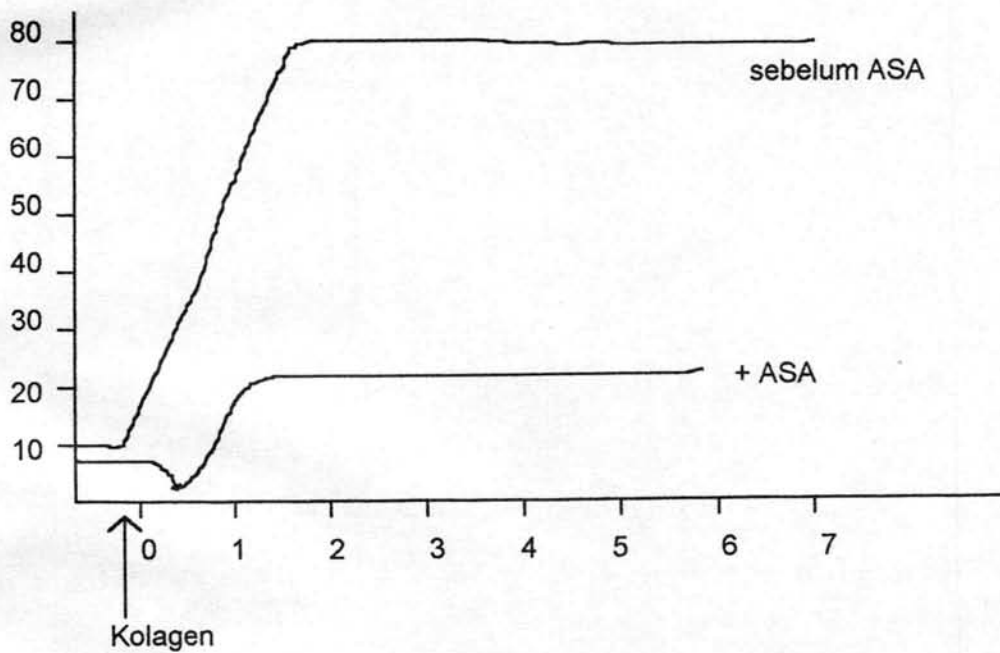
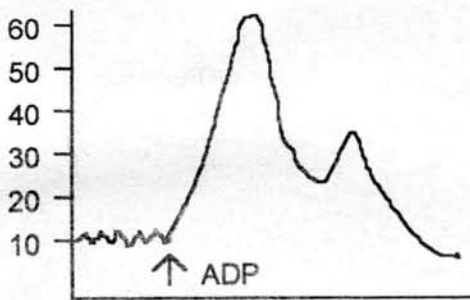
$$\frac{1}{25} \times 60$$

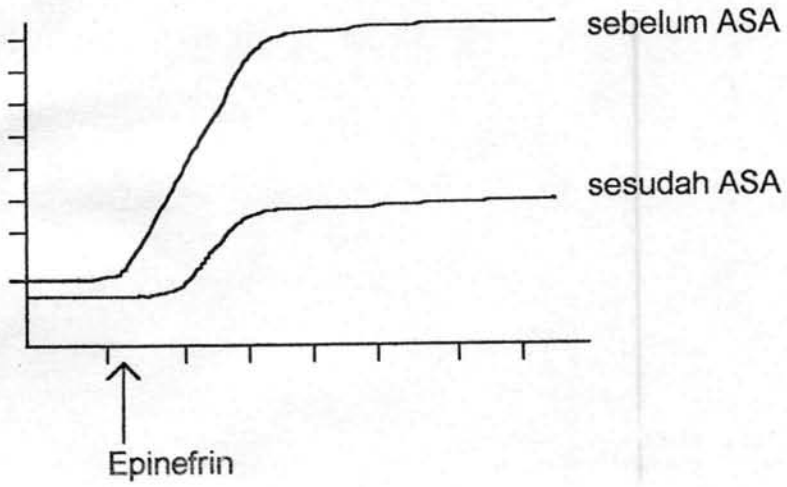
$$\text{- Kecepatan gerak kertas} = 2,5 \text{ cm/menit}$$

**6. Nilai ambang untuk agregasi monofasik (NAM) :**



Kadar ADP terendah untuk menimbulkan kurva agregasi monofasik.





## NSE EIA ROCHE

Katalog Roche no. 07 209 25

### Prinsip :

Pemeriksaan NSE EIA (Roche) merupakan "solid phase enzym immuno assay" yang berdasar "sandwich technique".

Pada sistem ini dipakai butir-butir polistirene yang dilapisi antibodi monoklonal tikus terhadap NSE dan antibodi poliklonal kelinci terhadap NSE.

Pada inkubasi serum penderita (yang mengandung NSE) atau larutan kontrol akan bereaksi simultan dengan antibodi monoklonal tikus dan antibodi poliklonal kelinci dan akan terbentuk "sandwich".

Butir-butir polistirene tersebut dicuci, untuk menghilangkan antibodi yang tidak terikat, dan butir-butir polistirene lalu diinkubasikan dengan larutan antibodi kambing terhadap imunoglobulin kelinci dimana antibodi tersebut sudah dikonjugasi dengan "horseradisk peroxidase".

Butir-butir polistirene tadi, lalu dicuci lagi untuk menghilangkan konjugat enzim antibodi yang tidak terikat, lalu butir-butir tersebut diinkubasi larutan substrat enzim kromogen.

Intensitas warna yang timbul adalah sebanding dengan kadar NSE. Kurva baku dibuat dengan larutan standar NSE yang berkadar 10, 25, 50, 100 dan 200 ng/ml.

NSE penderita dapat ditentukan dengan membandingkan serapannya dengan kurva baku yang telah dibuat tadi.

**Peralatan :**

1. Penangas air 37°C.
2. Fotometer Roche (Katalog 1028006) yang mempunyai panjang gelombang 490 -492 nm dan rentang serapan 0 - 2,5.
3. Pipet 0,025 ml, 0,25ml, 1,0 ml dan 5,0 ml. Pipet harus terbuat dari gelas, keramik atau plastik.

Bahan logam hendaknya dihindari sebab bila bersentuhan dengan sulfat, akan meningkatkan nilai NSE (positip palsu).

4. Pencuci Elisa Roche (katalog NO. 1028030)

**Bahan :**

- Serum yang didapatkan dari darah yang dibiarkan beku selama 30 menit, lalu dipusingkan .
- Serum tersebut diberi label, nama, No. register dan tanggal pengambilan lalu disimpan pada deep freeze - 15° sampai - 20°C.

## MCA ROCHE

Katalog Roche 0720917

"Mucin like Carcinoma Associated Antigen" (MCA) adalah glikoprotein molekul tinggi dengan sifat-sifat "mucin" terdapat pada epitel "mucinous".

### Prinsip :

Penentuan menurut teknik "solid phase immunoassay" dua tahap dan dasar prinsip-prinsip "sandwich".

Pada assay digunakan antibodi monoklonal tikus terhadap MCA (MA<sub>b</sub>b-12) pada kedua posisi dari "sandwich", dimana antibodi tersebut bertindak sebagai "capture antibodi" dan "detection antibody".

Pada tahap pertama, contoh darah penderita, standar MCA dan butir-butir polistirene yang sudah dilapisi MA<sub>b</sub>b-12 diinkubasi. Bila contoh darah tersebut mengandung MCA, maka MCA tersebut akan terikat pada antibodi yang melapisi butir-butir polistirene tersebut.

Setelah proses pencucian, konjugat anti MCA peroxidase ("anti MCA antibody b-12" yang dikonjugasikan dengan "horseradish peroxidase") ditambahkan pada campuran tadi. Setelah diinkubasi tahap kedua, "anti MCA peroxidase conjugate" yang tidak terikat dapat dilepaskan dengan teknik pencucian. Lalu substrat enzim ditambahkan dan campuran tadi diinkubasi lagi dan warna yang terjadi diukur secara fotometris. Intensitas warna sebanding dengan jumlah konjugat yang terikat pada butir-butir polisterene

**Pelaksanaan tes :**

		Tabung Reaksi							
	Reagen	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>4</sub>	S <sub>5</sub>	C	P <sub>1</sub>	RB
MCA	Standar 0 u/cc	50	-	-	-	-	-	-	-
MCA	Standar 10 u/cc	-	50	-	-	-	-	-	-
MCA	Standar 15 u/cc	-	-	50	-	-	-	-	-
MCA	Standar 25 u/cc	-	-	-	50	-	-	-	-
MCA	Standar 50 u/cc	-	-	-	-	50	-	-	-
MCA	Kontrol	-	-	-	-	-	50	-	-
MCA	Penderita	-	-	-	-	-	-	50	-
	Dapar	200	200	200	200	200	200	200	200
	Butir-butir Poli stirene	1	1	1	1	1	1	1	1
Inkubasi 37 <sup>o</sup> C selama 60 menit									
Cuci dengan Roche Washer									
	Anti MCA peroxidase	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
	Larutan kerja substrat	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Inkubasi 37 <sup>o</sup> C 60 menit									
C U C I									
	Substrat	250	250	250	250	250	250	250	250
Inkubasi 18 <sup>o</sup> - 26 <sup>o</sup> C selama 30 menit									
	Asam Sulfat	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml

Dari nilai serapan S<sub>1</sub> s/d S<sub>5</sub> buat kurva standar.

Baca serapan penderita terhadap kurva standar.

**Nilai Normal : < 15,0 u/ml**

## ABBOT CEA - EIA MONOCLONAL

Katalog Abbot 83 - 4746/R2

### Prinsip :

Merupakan "solid phase enzyme immunoassay" yang berdasar atas prinsip "sandwich".

Contoh bahan standar dan kontrol diinkubasi bersama dengan CEA (tikus monoclonal) dan anti CEA (tikus, monoklonal) yang dikonjugasi dengan "horse radish peroxidase" (HRPO).

Fase padat (solid phase) dari antibodi monoklonal yang terkonjugasi akan mengenal berbagai epitope pada molekul CEA. Selama proses inkubasi ini, antibodi yang dimobilisasi dan antibodi yang sudah dilabel enzim akan mengikat CEA dan membentuk "sandwich".

Bahan-bahan yang tidak terikat akan dihilangkan dengan mencuci butir-butir polistirene tersebut. Kemudian butir-butir polistirene akan diinkubasi dalam larutan dapar yang berisi O fenilenediamine (OPD) dan  $H_2O_2$ .

Reaksi antara substrat OPD dan HRPO menimbulkan warna kuning sampai oranye dan intensitas warna ini sesuai dengan kadar CEA dalam contoh bahan. Reaksi enzimatik tersebut dapat dihentikan dengan menambahkan IN asam  $H_2SO_4$  lalu intensitas warna yang timbul dibaca secara spektrofotometri pada panjang gelombang 492 nM. Serapan bahan penderita dapat dibaca pada kurva baku.



**Peralatan :**

1. Pipet 200 ul, 300 ul, 1 ml dan 5 ml.
2. Pipet 50 ul.
3. Pencuci otomatis, Quick wash.
4. Penangas air  $45 \pm 1^\circ\text{C}$ .
5. Analyzer Quantum yang mampu membaca gelombang 492 nM.
6. Mixer Vortex.

**Pelaksanaan :****Inkubasi.**

1. Pipet 50 ul contoh (standar, kontrol penderita) kedalam sumur minoplate.
2. Tambahkan 200 ul anti CEA konjugat.
3. Masukkan 1 butir polistirene yang sudah tersedia dalam sumur-sumur tersebut diatas.
4. Ketuk pelan-pelan "microplate" tersebut, sehingga butir-butir polistirene tersebut secara pasti sudah berada dalam sumur-sumur tadi.  
Beri tutup dengan foil perekat.
5. Inkubasi 2 jam pada suhu  $45^\circ \pm 1^\circ \text{C}$ .
6. Siapkan larutan dapar substrat.
7. Buka penutupnya dan cucilah dengan Quick wash.

## LAMPIRAN IX

### SURAT PERSETUJUAN TINDAKAN MEDIK

#### SURAT PERNYATAAN

Nama : .....

1. Sebagai partisipan proyek penelitian saya yang bertanda tangan dibawah ini, berumur diatas 20 tahun, secara sadar, sukarela dan tanpa paksaan dengan ini menyatakan :
  - a. Ingin ikut berpartisipasi dalam stusi terlampir menurut prosedur laboratorium yang telah direncanakan.
  - b. Akan mengikuti dan mematuhi studi ini yang menyangkut aspek kinetik obat sitostatika dan obat antiplatelet sesuai portokol studi yang telah direncanakan.
  - c. Akan mengikuti dan mematuhi studi tersebut yang menyangkut penilaian status penampilan dan evaluasi lainnya dalam hubungan studi kinetik obat.
2. Saya mengerti dan memahami, bahwa obat yang akan digunakan dalam studi ini telah mendapat pengesahan dari Departemen Kesehatan cq Dirjen POM dan tidak ada dokumen yang menyatakan adanya bahaya yang akan timbul pada penggunaan dosis yang dianjurkan oleh dokter yang merawat.
3. Setelah mempelajari garis besar dari protokol studi dan mendengarkan diskusi dan wawancara dengan pimpinan proyek, saya mengerti dan

memahami dengan sebenarnya maksud dan tujuan dari studi tersebut serta metode-metode yang digunakan.

4. Saya mengerti , bahwa studi serupa ini adalah biasa dikerjakan dan selama ini tidak ada laporan mengenai efek-efek yang tidak diinginkan pada partisipan.
5. Saya mengerti, bahwa saya dapat membatalkan pernyataan ini dan dapat menarik diri dari studi ini setiap waktu.
6. Saya tegaskan, bahwa saya setelah membaca, mengerti dan sadar akan isi surat pernyataan ini.

....., ..... 19 ...

Tanda tangan manusia

Pemimpin proyek:

serta:

(.....)

(.....)

Tanda tangan saksi:

(.....)

**FORM ISIAN**

Penelitian tentang pengaruh obat antiplatelet pada manfaat kerja sitostatika untuk pengobatan keganasan paru primer stadia lanjut.

Penanggung Jawab : Prof. DR. dr. Thomas Kardjito.

Peneliti : dr. Harsono Notopuro.

Pembantu peneliti : 1. Dr. Med. Moh. Amin.  
2. dr. J. Palilingan  
3. Dr. Med. Puruhito  
4. Dr. Med. Paul Tahelele  
5. Dr. Setiono Basuki  
6. Dr. A. Prasetio

**STATUS HIPERKOAGULABEL :**

TEST AGREGASI TROMBOSIT			
Kolagen	ADP	Epinefrin	Spt

PRODUK AKTIVASI					SKOR TOTAL
PF4	FP	FDP - D	$\beta$ TG	TAT-Ko	

**STATUS KESEGERAN JASMANI :**

	0	1	2	3	4
ECOG					
Karnofsky	90 -100	70 -80	50 -60	30 - 40	10 - 21
AJCC	H <sub>0</sub>	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>

.Berat badan = ..... kg.

Tinggi badan = ..... cm.

## LOKASI METASTASIS PADA AWAL PENELITIAN

Lokasi Organ	Penjalaran	Metode
	0 = tidak 1 = ADA, ringan → moderat 2 = ADA, luas dan massive. 9 = tidak tahu	B = biopsi S = bedah PE = diagnosa fisik XR = X-ray Sc = Scan C = kimia O = lain-lain
* Tumor paru primer		
* Paru kontra lateral Nodula Lymphangitic		
* Getah bening perifer * Getah bening non - perifer		
* Kulit / jaringan lemak Ipsilateral Jauh		
* Pleural		
* Mediastinum		
* Hati		
* Intra abdominal Ascites Lain-lain		
* Sumsum tulang		
* Tulang		
* CNS		
* Lain - lain		

## KRITERIA RESPONS

Kategori parameter	I	II	III	IV
* Tumor primer	x	x	x	
* Tumor paru kontralateral	...	...	...	
* Getah bening perifer	...	...	...	
non perifer	...	...	...	
* Kulit dan jaringan subkutan	...	...	...	
* Efusi pleura			...	
* Mediastinum	...	...	...	
* Hati		...	...	...
* Masa intra abdominal	...	...	...	
* Sumsum tulang				...
* Tulang	...	...	...	
* CNS			...	
Lain - lain				

## RESPONS TERHADAP TERAPI

Lokasi Organ	Kategori parameter			Total respons (overall objective respons)
	I *	II *	III *	
* Tumor primer				
* Tumor paru kontralateral				
* Getah bening periferal non periferal				
* Kulit dan jaringan Ipsilateral Jauh				
* Efusi pleural	x	x		
* Hati	x			
* Intra abdominal				
* Sumsum tulang	x	x		
* Tulang	x	x		
* CNS	x	x		
* Lain -lain				

\*) Isi RT, RP, TR, P

RT = Remisi total

RP = Remisi partial

TR = Tidak respons

K = Kematian

x) Tidak dapat diisi.



**CATATAN KHUSUS :**

## RIWAYAT HIDUP

### 1. Data Pribadi.

Nama : dr. Harsono Notopuro.  
Tempat / tgl lahir : Lawang, 11 Januari 1943.  
Agama : Roma Katolik.  
Jabatan : Lektor kepala madya/Hematologi / Lab. Instalasi  
Patologi Klinik FK Unair / RSUD Dr. Sutomo.  
Pangkat / golongan : Pembina Tk I / Gol. IV/b.  
NIP. : 130 325 827.  
Alamat : Jl. Tidar 96, Surabaya .  
Status keluarga : Kawin, 1 (satu) anak.

### 2. Riwayat hidup.

- \* SDK Pirngadi Surabaya , th 1949 - 1955.
- \* SMPK Petra Embong Wungu Surabaya, th 1955 - 1958.
- \* SMAK Petra Embong Wungu Surabaya, th 1958 - 1961.
- \* Fakultas Kedokteran Unair, th 1961 - 1967.
- \* Brevet dokter spesialis Patologi Klinik, th 1976.
- \* Program S3 Unair, 1 September 1988 s/d Februari 1993.

**Pendidikan tambahan:**

Dalam negeri:

- \* Clinical Oncology Course I : Jakarta th 1981.
- \* Clinical Oncology Course II : Jakarta th 1983.
- \* Quality Control in Haematology : Jakarta th 1985.
- \* Advanced Clinical Oncology Course : Jakarta th 1992.

Luar negeri :

- \* Clinical Haematology, Thailand th 1977.
- \* Clinical Trials in Oncology, Australia, th 1985.
- \* Teachers Course in Haematology, Australia, th 1986.

**Riwayat pekerjaan:**

1. Pengangkatan sebagai pegawai negeri th 1967.
2. Pengangkatan sebagai lektor kepala madya th 1990.
3. Tugas-tugas:
  - \* Kepala urusan pasca sarjana Lab. Patologi Klinik: th 1979 - 1988.
  - \* Kepala seksi Hematologi Lab. Patologi Klinik th 1978 - 1988.
  - \* Koordinator PS Imunologi FK Unair th 1985 - 1988.
  - \* Pendidik calon spesialis Patologi Klinik
  - \* Pendidik peserta program S2 Ilmu Kedokteran Dasar jurusan laboratorium medik.
  - \* Pendidikan peserta program S2 Imunologi.

- \* Anggota Tim Kanker RSUD Dr. Sutomo / FK Unair.
- \* Anggota Tim Bedah Jantung RSUD Dr. Sutomo / FK Unair.
- \* Anggota Tim Bedah Transplantasi Ginjal RSUD Dr. Sutomo /  
FK Unair.
- \* Anggota Komite Farmasi dan Terapi RSUD Dr. Sutomo.
- \* Anggota perhimpunan ilmiah dan profesi:

Dalam negeri : IAPI, IDI, PHTDI, Peralumni, PPHI,  
PEGI, IDSPK, Anggota Tim Pemantapan  
Mutu Regional Hematologi.

Luar negeri : International Society of Haematology,  
International Comitte on Standardization in  
Haematology.

Contra Oncologic Biologie Reserche  
Apligue.

New York Academy of Sciences.

### **Karangan ilmiah.**

#### **Pengarang Utama:**

1. Harsono, Thomas Kardjito, Budiwarsono, .Kusumowardojo dan Sutyastuti Pohan: Epidemiologic pattern of Bone Marrow Biopsy of Non Hematologic Malignancy in Dr. Sutomo General Hospital. Cancer in Asia Pasific, 1985.
2. Harsono, F.X. Budhianto Suhadi: Aspiration vs Bone Marrow Biopsy in Hematologic Malignancy. Cancer in Asia Pasific, 1985.

3. Harsono, S. Pohan, Wijanda Hidajati TS, Fery HS, Solichul Hadi dan Yolanda Probokusodo: Pemantauan Faal Hemostasis pada Kasus Hemolitik Uremi yang Mendapat Heparin Dosis Rendah. Konas PHTDI ke V, Semarang, 1986.
4. Harsono, F.X. Budhianto Suhadi dan Soetrisno Alibasah: Kadar CEA pada Keganasan Kolorektal. Konas IAPI ke IX, Semarang, 1987.
5. Harsono : Penatalaksanaan Perdarahan pada Masa Perioperatif Tindakan Bedah Mulut. Pertemuan Ilmiah Ikatan Dokter Gigi-Bedah Mulut, Surabaya, 1988.
6. Harsono. Thomas Kardjito, F.X. Budhianto Suhadi: Pengaruh Obat Antiplatelet terhadap Hiperagregasi Trombosit pada Keganasan Paru Primer. Konas POI ke-I, Jakarta, 1989.
7. Harsono. Thomas Kardjito, F.X. Budhianto Suhadi: Hipereaktivitas Trombosit pada Keganasan Paru Primer. Konas POI ke-I, Jakarta, 1989.
8. Harsono. Thomas Kardjito, F.X. Budhianto Suhadi: Hubungan Hipoalbuminemia dan Derajat Hiperagregasi Trombosit pada Keganasan Paru Primer, Konas PHTDI ke VI, 1989.
9. Harsono dan F.X. Budhianto Suhadi: Hipereaktivitas Trombosit pada Diabetik Nefropati Perkeni, Surabaya, 1989.
10. Harsono: Nilai Evaluasi Faal Pembekuan Darah pada kasus-kasus Hiperkoagulabilitas Konas PHTDI ke VI, Jakarta, 1989.
11. Harsono dan MB Mulyono: Pemantapan Mutu Kadar Hemoglobin periode 1986-1987 di Jawa Timur. Konas PHTDI ke VI, Jakarta, 1989.

12. Harsono, S. Pohan, Wijanda Hidajati TS, Fery HS, Solichul Hadi dan Yolanda Probokusodo: Gambaran Darah Tepi pada Mieloma Multipel. Konas PHTDI ke Vi, Jakarta, 1989.
13. Harsono, S. Pohan, Wijanda Hidajati TS, Fery HS, Solichul Hadi dan Yolanda Probokusodo: Evaluasi Faal Hemotasis pada Lupus Eritematosus. Konas PHTDI ke VI, Jakarta, 1989.
14. Harsono, S. Pohan, Wijanda Hidajati TS, Fery HS, Solichul Hadi dan Yolanda Probokusodo: Koagulasi Intravaskular Disseminata pada Malaria Tropika. Konas PHTDI ke VI, Jakarta, 1989.
15. Harsono: Demam berdarah Dengue (Aspek Diagnosa dari Sudut Pandang Hematologi) Pertemuan Ilmiah RS Adi Husada, 1990.
16. Harsono dan F.X. Budhianto Suhadi: Pengaruh Hipofibrinogenemi pada Pemeriksaan Protrombin Plasma kasus-kasus Sirosis Hepatis. Konas PPHI dan PEGI ke IV, Jakarta, 1990.
17. Harsono: Perawatan Porta Cath. Seminar Port a Cath dan cara-cara Akses Pembuluh darah. RS Adi Husada, Surabaya, 1991.
18. Harsono. Thomas Kardjito, F.X. Budhianto Suhadi dan S. Untario: Arti Diagnostik Penggunaan Petanda Tumor Tunggal dan Gabungan untuk Meramal Luasnya Keganasan Paru Stadia Lanjut. In Press, Jurnal Pasca Sarjana, Unair, 1992.