



**HUBUNGAN ANTARA JUMLAH LEUKOSIT DENGAN SKOR
KARNOFSKY PADA PASIEN KANKER PARU**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

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

**RONALD BAEHAQI
G2A008169**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2012**

HUBUNGAN ANTARA JUMLAH LEUKOSIT DENGAN SKOR KARNOFSKY PADA PASIEN KANKER PARU

Ronald Baehaqi¹, Fathur Nur Kholis²

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker paru saat ini semakin meningkat jumlahnya dan menjadi salah satu masalah kesehatan dunia termasuk di Indonesia. Patogenesis kanker dipengaruhi oleh sistem imun dan inflamasi. Hasil pengukuran skor Karnofsky berkaitan erat dengan kualitas hidup dan keadaan fungsional fisik pasien. Deteksi dini tanda dan gejala klinis kanker paru sangat membantu upaya terapi selanjutnya, serta dapat membantu mengurangi angka mortalitas penderita.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara jumlah leukosit dengan skor Karnofsky.

Metode: Desain penelitian yang digunakan adalah observasional dengan pendekatan belah lintang.

Hasil dan kesimpulan: Ada hubungan berlawanan arah antara jumlah leukosit dengan skor Karnofsky. Ditemukan paling banyak gambaran klinis berupa sesak nafas dan batuk. Sebagian pasien kanker paru memiliki jumlah leukosit di atas batas normal, dan sebagiannya lainnya memiliki jumlah leukosit yang normal. Skor Karnofsky pasien kanker paru cukup variatif dari 20% sampai dengan 90%.

Kata kunci: Kanker paru, gambaran klinis, jumlah leukosit, skor Karnofsky.

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

² Staf Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

*CORRELATION BETWEEN LEUKOCYTE COUNT AND KARNOFSKY SCORE
IN LUNG CANCER PATIENT*

Ronald Baehaqi¹, Fathur Nur Kholis²

ABSTRACT

Background: Lung cancer is currently increasing in number and become one of the world's health problems, including in Indonesia. Pathogenesis of cancer is influenced by the immune system and inflammation. Karnofsky score of measurement results is closely related to quality of life and physical functional status of patients. Early detection of clinical signs and symptoms of lung cancer is helping to further therapy, and can help reduce patient mortality.

Aim: This study aims to provide an overview of the clinical picture, levels of leukocytes, and Karnofsky score in patients with lung cancer.

Methods: This research was based on observational study with cross-sectional approach.

Results and conclusions: In patients with lung cancer, found most of the clinical features of shortness of breath and coughing. Majority of lung cancer patients have leukocyte counts above the normal limit, and some others have a normal leukocyte count. Karnofsky score of lung cancer patients is quite varied from 20% to 90%

Key words: Lung cancer, clinical presentation, leukocyte count, Karnofsky score.

¹ Student of Medical Faculty Diponegoro University, Semarang.

² Lecturer in Department of Internal Medicine Medical Faculty Diponegoro University, Semarang.

PENDAHULUAN

Menurut klasifikasi *World Health Organisation* (WHO) terdapat empat tipe sel utama yang mencakup 88% keganasan primer di paru yaitu karsinoma squamosa atau epidermoid, karsinoma sel kecil (*oat cell carcinoma*), adenokarsinoma (termasuk bronkioalveolar), dan karsinoma sel besar (karsinoma sel besar *anaplastic*).¹

Kanker paru saat ini semakin meningkat jumlahnya dan menjadi salah satu masalah kesehatan dunia termasuk di Indonesia. Karsinoma paru di Indonesia menduduki peringkat ke-4 dari seluruh kanker yang sering ditemukan di rumah sakit.^{2,3} Kasus penyakit kanker yang ditemukan di Provinsi Jawa Tengah pada tahun 2009 sebesar 24.204 kasus lebih sedikit dibandingkan dengan tahun 2008 sebanyak 27.125 kasus, di mana 784 kasus (3,24%) merupakan kanker paru.⁴

Patogenesis kanker dipengaruhi oleh sistem imun dan inflamasi. Hubungan antara inflamasi dan kanker pertama kali ditemukan pada tahun 1863 oleh Virchow, yang mengamati leukosit pada jaringan neoplastik. Telah ditemukannya hubungan antara kanker dengan infeksi tertentu (hepatitis B kronik dan hepatoselular karsinoma), dan kondisi inflamatorik (penyakit Crohn dan kolorektal karsinoma) mendukung teori bahwa kanker sering ditemukan pada organ-organ yang mengalami inflamasi kronik.⁵ Sebagai contoh, merokok yang merupakan faktor resiko kanker paru, sering dikaitkan dengan meningkatnya marker inflamasi.⁶ Kadar leukosit adalah marker inflamasi non-spesifik yang sering meningkat pada infeksi akut atau kronis, dan juga sering meningkat pada perokok.⁷

Pada studi yang dilakukan oleh Karen Margolis, wanita post menopausal dengan kadar leukosit yang tinggi juga sangat beresiko terkena kanker payudara, kolorektal, endometrial, dan paru.⁸ Beberapa studi prospektif sebelumnya telah menemukan bahwa kadar leukosit dapat dikaitkan dengan angka mortalitas penderita kanker⁹⁻¹¹. Tapi pada salah satu studi¹² yang dilakukan di Korea oleh Jee SH tidak menunjukkan keterkaitan antara kadar leukosit dengan angka mortalitas, sedangkan pada studi lainnya¹³ ditemukan keterkaitan tersebut spesifik pada kanker yang berhubungan dengan merokok. Berdasarkan pada 4 penelitian sebelumnya ditemukan bahwa kadar leukosit dan protein C-reaktif berhubungan dengan meningkatnya resiko kanker *colorectal*.¹⁴⁻¹⁷ Hubungan tersebut ditemukan sangat signifikan pada kanker yang berkaitan dengan merokok, dan tidak signifikan pada orang yang tidak pernah merokok.^{18,19}

Hasil penilaian status performa digunakan untuk menilai keadaan umum pasien kanker, menilai apakah pasien dapat menerima kemoterapi, dan untuk menentukan terapi paliatif optimal yang dapat diberikan. Ada beberapa sistem penilaian yang digunakan. Sistem penilaian yang umum digunakan adalah skor Karnofsky dan skor Zubrod. Sedangkan untuk anak-anak digunakan skor Lansky. Hasil pengukuran skor Karnofsky berkaitan erat dengan kualitas hidup dan keadaan fungsional fisik pasien.²⁰

Deteksi dini tanda dan gejala klinis kanker paru sangat membantu upaya terapi selanjutnya, serta dapat membantu mengurangi angka mortalitas penderita. Pada penelitian yang dilakukan oleh Buccheri, ditemukan adanya kaitan erat

antara diagnosis dini kanker baik insidental maupun tidak, dengan pencapaian hasil terapi yang lebih baik.²¹

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara jumlah leukosit dengan skor Karnofsky pada pasien kanker paru di RSUP dr. Kariadi, Semarang. Selain itu, penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai gambaran klinis pada pasien kanker paru agar memudahkan deteksi dini kanker.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional study*. Penelitian ini dilakukan terhadap pasien kanker paru yang dirawat di RSUP dr. Kariadi, Semarang pada periode Januari sampai dengan Juni 2010. Variabel dalam penelitian ini adalah gambaran klinis, jumlah leukosit dan skor Karnofsky. Subyek penelitian dipilih berdasarkan metode *consecutive sampling*. Data yang diperoleh diuji normalitasnya, kemudian dilakukan analisa bivariat antara jumlah leukosit terhadap skor Karnofsky pasien kanker paru menggunakan uji korelasi *Gamma*.

HASIL

Setelah dilakukan penelitian di bagian rekam medik RSUP dr. Kariadi Semarang, terhadap pasien kanker paru periode Januari sampai dengan Juni 2010, didapatkan 48 pasien kanker paru yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Diagnosis dibagi menjadi dua yaitu *small cell carcinoma* dan *non-small cell carcinoma* berdasarkan diagnosis utama yang tercantum di rekam medik.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Variabel	Jumlah	Persentase
Jenis kelamin		
- Pria	34	70,8
- Wanita	14	29,2
Diagnosis		
- Small cell carcinoma	3	6,3
- Non-small cell carcinoma	45	93,8
Umur		
- 10-20	4	8,3
- 20-30	4	8,3
- 30-40	2	4,2
- 40-50	8	16,7
- 50-60	15	31,3
- 60-70	11	22,9
- 70-80	4	8,3

Gambaran klinis

Pasien kanker paru yang memenuhi kriteria penelitian mempunyai gambaran klinis yang didapatkan dari keluhan penderita, anamnesis, dan pemeriksaan fisik.

Tabel 2. Gambaran klinis

Gambaran klinis	Jumlah	Persentase
Nyeri dada	11	22,9
Sesak nafas	29	60,4
Batuk	29	60,4
Mual	5	10,4
Hemoptisis	4	8,3
Penurunan berat badan	9	18,8
Demam	2	4,2

Jumlah leukosit

Jumlah leukosit pasien kanker paru didapatkan dari hasil pemeriksaan laboratorium darah rutin. Data jumlah leukosit dibagi menjadi tiga kelompok, kelompok pertama adalah kelompok yang memiliki nilai di bawah batas normal (1,5 – 3,99 ribu/mm³), kelompok kedua adalah kelompok yang memiliki nilai dalam batas normal (4,00 – 11,00 ribu/mm³), dan kelompok ketiga adalah kelompok yang memiliki nilai di atas batas normal (11,01 – 47,10 ribu/mm³). Di mana nilai leukosit 1,5 ribu/mm³ dan 47,10 ribu/mm³ adalah nilai minimum dan maksimum yang didapatkan dalam penelitian.

Tabel 3. Jumlah leukosit

Jumlah leukosit (ribu/mm³)	Jumlah	Persentase
1,5 – 3,99	3	6,3
4,00 – 11,00	24	50,0
11,01 – 47,10	21	43,8

Skor karnofsky

Skor Karnofsky pasien kanker paru didapat dari data evaluasi skor karnofsky pasien yang tercantum pada data rekam medis. Skor Karnofsky memiliki nilai 0% - 100% seperti yang pada tabel berikut.

Tabel 4. Skor Karnofsky

Skor Karnofsky	Jumlah	Persentase
100%	0	0
90%	2	4,2
80%	8	16,7
70%	10	20,8
60%	3	6,3
50%	6	12,5
40%	9	18,8
30%	8	16,7
20%	2	4,2
10%	0	0
0%	0	0

Hubungan antara jumlah leukosit dengan skor Karnofsky

Hubungan antara jumlah leukosit dengan skor Karnofsky dianalisis dengan uji hipotesis Gamma, dengan hasil sebagai berikut.

Tabel 5. Hubungan antara jumlah leukosit dengan skor Karnofsky

Skor Karnofsky	Jumlah leukosit (ribu/mm ³)			Nilai korelasi
	1,5 – 3,99	4,00 – 11,00	11,01 – 47,10	
0%	0	0	0	-0,480
10%	0	0	0	
20%	0	1	1	
30%	0	2	6	
40%	0	4	5	
50%	1	3	2	
60%	0	2	1	
70%	0	5	5	
80%	1	6	1	
90%	1	1	0	
100%	0	0	0	

Dari tabel 13 diperoleh nilai korelasi sebesar -0,480 yang menunjukkan bahwa ada korelasi berkekuatan sedang dengan arah korelasi yang berlawanan.

PEMBAHASAN

Dari data yang telah didapatkan, terlihat bahwa dari 48 pasien kanker paru di RSUP dr. Kariadi periode Januari sampai dengan Juni 2010 34 (70,8%) di antaranya adalah pria dan 14 (29,2%) wanita, hasil ini sesuai dengan penelitian

Jemal yang mendapatkan jumlah pasien kanker paru pria lebih banyak dari wanita.²² Dalam penelitian ini didapatkan jenis kanker paru *non-small cell carcinoma* lebih banyak dari jenis *small cell carcinoma*, hasil ini sesuai dengan teori yang dikemukakan oleh Alberg yang menyatakan jumlah insidensi *small cell carcinoma* lebih sedikit dibandingkan dengan insidensi *non-small cell carcinoma*.⁴⁶

Dengan melihat data gambaran klinis pasien, didapatkan gambaran klinis terbanyak adalah sesak nafas dan batuk, hasil ini sesuai dengan penelitian Buccheri yang dilakukan pada tahun 2004 di mana gejala klinis yang paling banyak ditemukan pada pasien kanker paru adalah sesak nafas dan batuk.²¹

Dari data jumlah leukosit pasien didapatkan sebanyak 21 (43,8%) pasien memiliki jumlah leukosit di atas batas normal, hasil ini sesuai dengan hasil penelitian Erlinger, dan Karen, yang menyatakan bahwa ada korelasi antara peningkatan jumlah leukosit dengan insidensi dan angka kematian pasien kanker paru,^{8,10} beberapa studi prospektif sebelumnya telah menemukan bahwa kadar leukosit dapat dikaitkan dengan angka mortalitas penderita kanker,⁹⁻¹¹ meskipun pada penelitian ini tidak bertujuan untuk membuktikan hubungan antara keduanya.

Skor karnofsky adalah salah satu dari sistem penilaian status performa yang digunakan pada pasien kanker, hasil pengukuran skor karnofsky berkaitan erat dengan kualitas hidup dan keadann fungsional fisik pasien.²⁰ Dari data penelitian tidak didapatkan pasien dengan skor Karnofsky 0%, 10%, dan 100%.

Pasien terbanyak dengan skor Karnofsky 70% yaitu sejumlah 10 orang (20,8%) dan jumlah pasien terkecil adalah pasien dengan skor Karnofsky 20% dan 90% yaitu sejumlah 2 orang (4,2%).

Dari hasil uji hipotesis Gamma yang dilakukan terhadap jumlah leukosit dan skor Karnofsky, didapatkan hasil nilai korelasi $-0,480$ yang berarti ada hubungan berlawanan arah antara jumlah leukosit dengan skor Karnofsky. Pada pasien dengan jumlah leukosit di atas normal didapat skor Karnofsky yang rendah, dan sebaliknya pada pasien dengan jumlah leukosit normal didapat skor Karnofsky yang tinggi. Hasil ini berhubungan dengan hasil penelitian Erlinger, dan Karen, yang menyatakan bahwa ada korelasi antara peningkatan jumlah leukosit dengan insidensi dan angka kematian pasien kanker paru.^{8,10}

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah tidak lengkapnya data rekam medis sehingga mengurangi jumlah sampel yang dapat diteliti.

SIMPULAN

Ada hubungan berlawanan arah antara jumlah leukosit dengan skor Karnofsky pada pasien kanker paru. Sebagian pasien kanker paru memiliki jumlah leukosit di atas batas normal, dan sebagiannya lainnya memiliki jumlah leukosit yang normal. Pada pasien kanker paru, ditemukan paling banyak gambaran klinis berupa sesak nafas dan batuk.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai skor Karnofsky pada pasien kanker paru sebagai penunjang ketepatan terapi. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai karakteristik-karakteristik lain pada pasien kanker paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lam PT, Leung MW, Tse CY. Identifying prognostic factors for survival in advanced cancer patients: A prospective study. 2007. Available from: Hong Kong Med J.
2. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survioship. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 584-94
3. Rasyid R, Kamsso S, Suratman E, Bestral. The characteristics and two-year survival rate of lung cancer patients at Dharmais Cancer Hospital in period January 1998-November 2001.[online]2002[cited 2010 Jun 8];1-6, available from: URL: <http://www.ekologi.litbang.depkes.go.id/>
4. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah Tahun 2009. Jawa Tengah (Indonesia): Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah; 2009.
5. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001; 357(9255):539-45.
6. Das I. Raised C-reactive protein levels in serum from smokers. *Clin Chim Acta* 1985;153(1):9-13.
7. Helman N, Rubenstein LS. The effects of age, sex, and smoking on erythrocytes and leukocytes. *Am J Clin Pathol* 1975;63(1):35-44.
8. Karen L, Rebecca J, Cynthia A, Ana Maria Lopez, Anne McTiernan. Prospective Study of Leukocyte Count as a Predictor of Incident Breast, Colorectal, Endometrial, and Lung Cancer and Mortality in

Postmenopausal Women. *Arch Intern Med* [Internet]. 2012 [cited 2012 January 25]; 167(9):901. Available from: www.archinternmed.com

9. Grimm RH, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. *JAMA*. 1985;254(14):1932-37.
10. Erlinger TP, Muntner P, Helzlsouer KJ. WBC count and the risk of cancer mortality in a national sample of U.S. adults: results from the Second National Health and Nutrition Examination Survey Mortality Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(6):1052-56.
11. Shankar A, Wang JJ, Rochtchina E, Yu MC, Kefford R, Mitchell P. Association between circulating white blood cell count and cancer mortality: a populationbased cohort study [published correction appears in *Arch Intern Med*. 2006;166(6):681]. *Arch Intern Med*. 2006;166(2):188-94.
12. Jee SH, Park JY, Kim HS, Lee TY, Samet JM. White blood cell count and risk for all-cause, cardiovascular and cancer mortality in a cohort of Koreans [published online ahead of print October 12, 2005]. *Am J Epidemiol*. 2005;162(11):1062-69. doi:10.1093/aje/kwi326.
13. Friedman GD, Fireman BH. The leukocyte count and cancer mortality. *Am J Epidemiol*. 1991;133(4):376-80.
14. Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA*. 2004;291(5):585-90.
15. Il'yasova D, Colbert LH, Harris TB, et al. Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the Health Aging and Body Composition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(10):2413-18.
16. Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Plasma C-reactive protein and risk of colorectal cancer in a nested case-control study: Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(4):690-95.

17. Lee YJ, Lee HR, Nam CM, Hwang UK, Jee SH. White blood cell count and the risk of colon cancer. *Yonsei Med J.* 2006;47(5):646-56.
18. Yano K, Grove JS, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD, Tracy RP. Plasma fibrinogen as a predictor of total and cause specific mortality in elderly Japanese American men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(6):1065-70.
19. Ko WF, Helzlsouer KJ, Comstock GW. Serum albumin, bilirubin, and uric acid and the anatomic site specific incidence of colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(24):1874-5.
20. Patricia AG, Charles MH, Robert A, Nancy LS, Jessie S. Estimating the quality of life in a clinical trial of patients with metastatic lung cancer using the karnofsky performance status and the functional living index-cancer. 1988. *UCLA Cancer* 61:849-56.
21. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* 2004; 24: 898–904
22. Jemal, A; Bray, F, Center, MM, Ferlay, J, Ward, E, Forman, D (2011-02-04). "Global cancer statistics". *CA: a cancer journal for clinicians* 61 (2): 69–90.
23. Aditiawarman. Hubungan ketahanan hidup 1 tahun penderita kanker paru yang dirawat di RS Dr. Kariadi Semarang dengan faktor-faktor yang berhubungan. Karya akhir PPDS I. FK UNDIP, 2003.[online]2010[cited 2010 Jun 8]; available from: [URL:http://www.eprints.undip.ac.id](http://www.eprints.undip.ac.id).
24. Bruce N. Ames, Lois Swirsky Gold, and Walter C. Willett. The causes and prevention of cancer. 1995. *Proc. Natl. Acad. Sci.*
25. Minna JD. Neoplasma of the lung. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, et al. (editors) *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York. McGraw Hill. 2009:506
26. Brasher VL. Kanker paru. Dalam Devi Y. *Aplikasi klinis patofisiologi, pemeriksaan dan manajemen*. Cetakan I. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2008.
27. Underwood JCE. *Patologi umum dan sistematik*, Vol 1, Ed 2. Editor edisi bahasa Indonesia: Sarjadi. Jakarta : EGC, 1999 : 189-239, 257-305

28. Greenberg PD. Mechanism of tumor immunology. Dalam : Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB, editor. Medical immunology, 10th ed. Singapore : McGraw-Hill, 2003 : 568-77
29. Bosman FT. Aspek-aspek fundamental kanker. Dalam : van de Velde CJH, Bosman FT, Wagener DJT, editor. Onkologi, Cetakan 5 rev. Alih bahasa: Arjono. Houten : Bohn Stafleu Van Loghum, 1996 : 3-35, 467-92
30. Robbins SL. Cotran RS, Kumar V. Buku saku dasar patologi penyakit, Ed 5. Alih bahasa : Tjarta A, Himawan S, Kurniawan AN. Jakarta : EGC, 1999 : 152-88, 619-52
31. Corwin EJ. Buku saku patofisiologi. Alih bahasa : Pendit BU. Editor edisi bahasa Indonesia : Pakaryaningsih E. Jakarta : EGC, 2000 : 86-108
32. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: Diagnosis and management. American Family Physician; 2007; 75: 56-63
33. National Cancer Institute. Non-small cell lung cancer treatment: Cellular classification of non-small cell lung cancer. [online]2011[cited 2011 Jan 3]; available from: URL: <http://www.cancer.gov>
34. Porta RR, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg; 2009; 15: 4-9
35. Indrawati. Hematologi Rutin. Dalam : Suromo Lisyani, RH Banundari, KS Indranila,dkk. Diktat Pegangan Kuliah Patologi Klinik I. Semarang 2005: 15
36. Lawrence WL. The Phagocytic Leucocytes-Morphology Kinetics and Function. In : Stiene-Martin CA, Lotspeich-Steininger CA, Koepke JA. Clinical Hematology Principles, Procedures, Correlations 2nd ed. Philadelphia : Lippincott, 1998 : 303-14
37. Brown B. Hematology, principles and procedures 4th ed. Philadelphia : Lea & Febringer, 1984 : 33-9, 93-112
38. Hoffbrand, A.V. Kapita Selektta Hematologi. Jakarta: EG; 2005. 104-109.
39. Fischbach Frances, Dunning Marshall. Blood Studies; Hematology and Coagulation. In : A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests 7th ed. Philadelphia : Lippincott, 2004 : 46-62

40. Sacher RA, McPherson RA, Brahm U. Pendit. Metode Hematologi. Dalam: Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium . Jakarta : EGC, 2004 : 54-6
41. Suromo Lisyani. Imunologi Dasar. Dalam : Suromo Lisyani, RH Banundari, KS Indranila. Diktat Pegangan Kuliah Patologi Klinik I. Semarang 2005: 52-72
42. Turgeon ML. Clinical haematology theory and procedures 2nd ed. Boston : Little, Brown and company, 1993 : 129-39, 144-45, 306-47
43. Lisa MC, Zena W. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420(6917): 860–867
44. Karnofsky DA, Burchenal JH. (1949). "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer." In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press. Page 196.
45. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncology*. 1984; 2:187-193.
46. Alberg AJ, Samet JM. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine* (5th ed.). Saunders Elsevier;2010.