



PENGARUH ANEMIA PADA KANKER TERHADAP KUALITAS HIDUP DAN HASIL PENGOBATAN

Pidato Pengukuhan
Jabatan Guru Besar Tetap
dalam Bidang Ilmu Penyakit Dalam pada Fakultas Kedokteran,
diucapkan di hadapan Rapat Terbuka Universitas Sumatera Utara,
Gelanggang Mahasiswa, Kampus USU, 17 Desember 2005

Oleh:
AZMI SARIEDJ KAR

**UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
MEDAN
2005**

Yang terhormat,

Bapak Menteri Pendidikan Nasional Republik Indonesia,

Bapak Ketua dan Bapak/Ibu Anggota Majelis Wali Amanat Universitas Sumatera Utara,

Bapak Ketua dan Bapak/Ibu Anggota Senat Akademik Universitas Sumatera Utara,

Bapak Ketua dan Anggota Dewan Guru Besar Universitas Sumatera Utara,

Bapak Rektor Universitas Sumatera Utara,

Bapak/Ibu Pembantu Rektor Universitas Sumatera Utara,

Para Dekan, Ketua Lembaga dan Unit Kerja, Dosen, dan Karyawan di lingkungan Universitas Sumatera Utara,

Bapak dan Ibu para undangan, keluarga, teman sejawat, mahasiswa, dan hadirin yang saya muliakan.

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Mengawali pidato pengukuhan Guru Besar ini, marilah kita memanjatkan puji syukur kepada Allah SWT atas karunia-Nya kepada kita semua, sehingga pada pagi hari ini kita dapat berkumpul menghadiri upacara ini dalam keadaan sehat wal'afiat.

Salam dan salawat kita sampaikan kepada Nabi Besar Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabat-sahabatnya sampai ke akhir zaman, semoga kita memperoleh safaatnya di akhirat nanti.

Dengan keputusan Menteri Pendidikan Nasional Republik Indonesia Nomor 38259/A2.7/KP/2005 tanggal 30 Juni 2005 terhitung mulai tanggal 1 Juli 2005, saya telah diangkat sebagai Guru Besar Tetap dalam bidang Ilmu Penyakit Dalam pada Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Kepada Pemerintah Indonesia, khususnya Menteri Pendidikan Nasional saya mengucapkan terima kasih atas kepercayaan dan kehormatan yang dilimpahkan kepada saya, dengan pengangkatan saya dalam jabatan akademik yang tertinggi pada Universitas Sumatera Utara.

Semoga Allah SWT melimpahkan kepada saya kekuatan lahir dan batin, serta memberikan petunjuk dan tuntunan dalam melaksanakan tugas mulia mencerdaskan anak bangsa. Untuk itu saya mohon doa restu para hadirin sekalian.

Hadirin sekalian,

Mengikuti kebiasaan yang lazim dalam lingkungan Perguruan Tinggi pada penerimaan Jabatan Guru Besar Tetap, dengan segala kerendahan hati perkenankanlah saya dalam kesempatan ini menyampaikan kepada sidang yang mulia pidato pengukuhan dengan judul:

PENGARUH ANEMIA PADA KANKER TERHADAP KUALITAS HIDUP DAN HASIL PENGOBATAN

I. Pendahuluan

Anemia merupakan komplikasi yang sering terjadi pada penderita keganasan (kanker). Penyebabnya dan mekanismenya kompleks dan multifaktor. Sering kali tidak diikuti dengan gejala adanya infiltrasi ke sumsum tulang atau adanya kehilangan darah, hemolisis, kelainan ginjal, hati atau endokrin, ataupun adanya tanda-tanda defisiensi nutrisi (1). Anemia yang disebabkan oleh kanker, bisa terjadi sebagai efek langsung dari keganasan, dapat sebagai akibat produksi zat-zat tertentu yang dihasilkan kanker, atau dapat juga sebagai akibat dari pengobatan kanker itu sendiri. Pada waktu-waktu yang lalu, anemia yang terjadi pada pasien kanker selalu dihubungkan dengan anemia karena penyakit kronik. Jenis anemia ini sekarang disebut sebagai anemia yang berhubungan dengan kanker atau *Cancer-Related Anemia* (CRA). Efek ini dikenal sebagai sindroma paraneoplastik.

II. Prevalensi Anemia pada Kanker

Prevalensi anemia pada penderita kanker bergantung kepada tipe (jenis) kanker dan stadium tumor, jenis dan mulainya pengobatan kanker, dan keadaan lain yang menyertai yang dapat menyebabkan anemia dan juga keadaan yang dapat memperberat anemia yang sudah ada (2).

Statistik yang berhubungan dengan prevalensi anemia pada pasien kanker bergantung kepada berapa nilai hemoglobin yang diambil sebagai batas terbawah untuk menyatakan anemia. Kalau dipakai nilai 12 g/dl sebagai batas terbawah normal, Harrison *et.al.* telah me-*review* data secara retrospektif acak dari 202 pasien kanker yang menjalani terapi sinar, didapati 45% pasien adalah anemia sebelum pengobatan, dan menjadi 57% setelah pengobatan (3).

Pada tabel berikut dapat dilihat prevalensi anemia pada pasien kanker yang menjalani terapi (4).

Tabel 1.
Prevalensi Anemia pada pasien kanker yang mendapat terapi.

Jenis Kanker	Prevalensi anemia (< 12 g/dl).(%)
1. Keganasan hematologi	72
2. Tumor solid	66
3. Kanker colorektal	67
4. Kanker paru	63
5. Karsinoma cervix	82

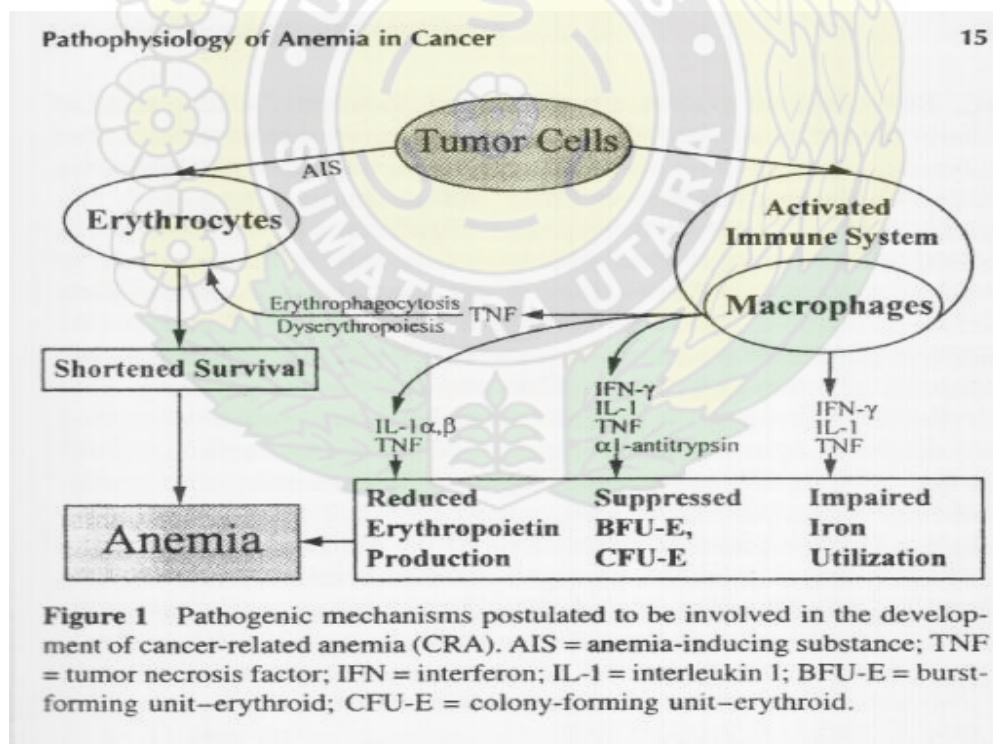
RS Mocharnuk: Cancer and Treatment-Related Anemia: Clinical Considerations. Medscape, August 8, 2003.

The European Cancer Anaemia Survey (ECAS) mengumpulkan data dari 15.367 pasien dari 748 pusat kanker di 24 negara Eropa yang dikumpulkan mulai Januari sampai Juni 2001, ditemukan 72% dari 2780 pasien keganasan hematologi dan 66% dari 10.067 pasien dengan tumor solid adalah pasien anemia (4). Bila pasien-pasien tersebut kemudian menjalani pengobatan penyakitnya, seperti tindakan bedah, kemoterapi, radioterapi, atau

kemoterapi/radioterapi, angka anemia akan meningkat lagi. Pasien-pasien keganasan hematologi yang mendapat kemoterapi atau kemoterapi/radioterapi dan mengalami anemia sehubungan dengan terapi tersebut, akan mencapai angka anemia tertinggi dari semua keganasan, masing-masing 58% dan 74%

III. Patofisiologi Anemia pada Pasien Kanker

Terjadinya anemia pada penderita kanker (tumor ganas), dapat disebabkan karena aktivasi sistem imun tubuh dan sistem inflamasi yang ditandai dengan peningkatan beberapa petanda sistem imun seperti interferon, *Tumor Necrosis Factor (TNF)* dan interleukin yang semuanya disebut sitokin, dan dapat juga disebabkan oleh sel kanker sendiri (Gambar 1).



Gambar 1. Mekanisme yang diduga sebagai penyebab terjadinya anemia pada kanker.(1).

A. Anemia disebabkan oleh sitokin.

Anemia pada pasien kanker terjadi karena adanya aktivasi sistem imun dan sistem inflamasi oleh keganasan tersebut, serta beberapa sitokin yang dihasilkan oleh sistem imun dan inflamasi seperti interferon (INF), *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan interleukin-1 (IL-1) merupakan bahan-bahan yang merangsang untuk terjadinya anemia. Di samping itu, keganasan tersebut juga dapat mempunyai efek langsung untuk terjadinya anemia.

Pada keganasan hematologi didapati adanya kadar INF- γ dan neopterin, suatu petanda adanya aktivasi imunitas seluler. Kadar neopterin berhubungan nyata dengan kadar INF- γ dan berhubungan terbalik dengan hemoglobin dan besi (5). Hubungan ini menandakan adanya aktivasi imunitas seluler dan mungkin adanya hubungan antara aktivasi makrofag dan anemia pada pasien ini. Konsentrasi INF- γ juga meningkat pada penyakit kronik lain dan juga berhubungan dengan aktivitas penyakitnya (6).

Kadar TNF tergantung pada jenis keganasan dan aktivitasnya. Pasien dengan penyakit yang aktif kadar TNF-nya akan meningkat, walau penyakitnya kadang tidak dapat diketahui. Sesuai dengan penemuan dari beberapa studi klinis maupun eksperimental, paparan kronik pada TNF dapat menyebabkan anemia. Pada fase I studi klinis, pasien yang diobati dengan TNF dilaporkan menderita anemia.

Interleukin-1 (IL-1), seperti juga TNF, adalah sitokin yang mempunyai kerja yang luas di dalam proses respon imun dan inflamasi. Konsentrasi IL-1 juga meningkat pada artritis rheumatoid dan penyakit kronik lain yang berhubungan dengan anemia karena penyakit kronik (ACD= Anemia of Chronic Disease).

Massa sel darah merah secara normal ditentukan oleh umur dari sel darah merah itu dan dari kecepatan produksinya. Anemia terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara kedua faktor tersebut. Pada anemia karena kanker, kedua faktor tersebut sangat menentukan. Yang paling penting adalah adanya kegagalan relatif dari sumsum tulang dalam meningkatkan produksi sel darah merah guna mengimbangi (mengkompensasi) pendeknya umur sel darah merah tersebut.

Mekanisme patogenik berikut telah dirumuskan sebagai yang bertanggung jawab terhadap terjadinya anemia yang diperantarai oleh interleukin-1, interferon, dan *tumor necrosis factor*, yaitu:

1. Gangguan pemakaian zat besi.
2. Penekanan terhadap sel progenitor eritrosit (sel darah merah).
3. Produksi eritropoetin tidak memadai.
4. Pemendekan umur sel darah merah (eritrosit).

1. Gangguan pemakaian zat besi

Gambaran khas anemia karena penyakit kronik adalah kadar besi serum, mampu ikat besi (TIBC = *Total Iron Binding Capacity*) dan jenuh tranferin rendah, sedang kadar feritin sebagai besi simpan cukup adekuat (7). Pada penderita-penderita ini ada korelasi terbalik antara hemoglobin dengan feritin dan dengan aktivasi imun seluler (IFN- γ , neopterin), menandakan bahwa aktivasi makrofag mungkin turut mengganggu metabolisme besi dan menimbulkan anemia (5, 8). Metabolisme besi tidak terganggu oleh INF- γ saja, tetapi juga oleh TNF. Sitokin lain yang juga mengganggu metabolisme besi adalah IL-1. Sitokin ini mampu meningkatkan produksi feritin, yang dapat bertindak sebagai perangkap terhadap besi yang kemudian akan dipakai pada proses eritropoiesis (pembentukan sel darah merah) (9).

Mekanisme lain yang juga bertanggung jawab terhadap gangguan metabolisme besi adalah adanya gangguan pada *Transferin Receptor* (TFR) pada sel darah merah. Eritroblas pada pasien anemia karena penyakit kronik jumlahnya berkurang, dan TFR pada sel-sel tersebut afinitasnya terhadap transferin menurun dibandingkan dengan eritroblas orang normal (10). Pada keadaan infeksi, keganasan dan kelainan imunologis, IL-1, IL-6 dan TNF meningkatkan konsentrasi protein fase akut α 1-antitripsin yang mampu menahan eritropoiesis dengan cara mengganggu pengikatan transferin ke TFR dan internalisasi kompleks TFR-transferin (11).

2. Penekanan terhadap sel progenitor eritrosit (sel darah merah)

Mekanisme lain yang turut menciptakan anemia karena penyakit kronik adalah penekanan terhadap sel progenitor eritrosit di sumsum tulang, sehingga eritropoiesis terganggu. INF- γ , IL-1, dan TNF menahan eritropoiesis invitro maupun invivo, dan ketiga sitokin ini bekerja secara sinergis atau saling menguatkan kerja yang lain guna menekan eritropoiesis (9, 12). Efek inhibisi dari IL-1 memerlukan adanya T- limfosit yang diperantarai oleh IFN- γ , dan efek inhibisi dari TNF memerlukan adanya sel-sel stroma sumsum tulang yang diperantarai oleh INF-B (13). Efek inhibisi dari INF- γ pada CFU-E invitro dapat diperbaiki dengan dosis tinggi Eritropoietin (Epo) (13), sedang efek supresif dari IL-1 dan TNF pada CFU-E juga dapat diatasi dengan Eritropoietin (14, 15). Hasil ini menunjukkan bahwa efek Eritropoietin pada penderita-penderita ini sebagian dapat diatasi dengan efek supresif dari sitokin-sitokin ini pada sel progenitor eritrosit.

3. Produksi eritropoietin tidak memadai

Pada penderita anemia karena kanker, sel progenitor eritrosit memberikan respon yang baik terhadap Epo, tetapi respon Epo terhadap anemia mengalami gangguan. Telah banyak dilakukan penelitian pada pasien kanker yang mengalami anemia, namun hasilnya masih saling bertentangan. Pada pasien kanker, produksi Epo terganggu oleh tumor atau oleh terapi yang dilakukan yang mengganggu fungsi ginjal, terutama oleh obat kemoterapi yang menghambat sintesis RNA (16). Pada beberapa jenis kanker, ada yang mengalami penurunan respon terhadap Epo, sehingga defisiensi relatif Epo ini mungkin merupakan faktor yang turut mengambil bagian terhadap menurunnya eritropoiesis sehingga terjadi anemia pada kanker.

Gangguan respon Epo yang terlihat pada anemia pada kanker mungkin sebagai hasil adanya efek supresi dari IL-1 (α atau β) atau TNF terhadap sel-sel yang memproduksi Epo. Sitokin ini dapat menghambat produksi Epo pada kultur sel hepatoblastoma (17). Efek supresi dari IL-1 dan TNF terhadap produksi Epo pada sel-sel hepatoblastoma terjadi pada tingkat mRNA Epo.

Pada pasien dengan mieloma multiple dan penyakit Waldenstrom, supresi respon Epo juga diakibatkan karena terjadinya hiperviskositas. Pada pasien ini kadar Epo berbanding terbalik dengan viskositas darah, dan turunnya kadar Epo pada peningkatan viskositas plasma paralel dengan penurunan mRNA Epo ginjal (18).

4. Pemendekan umur sel darah merah

Pada penderita dengan anemia karena penyakit kronik, umur sel darah merah biasanya 60-90 hari, lebih pendek dari umur sel darah pada orang normal yang berada sekitar 120 hari (19, 20). Bila darah orang normal ditransfusikan kepada pasien penderita kanker lanjut, umur sel darah merah ini (*life span*) akan memendek (21). Secara klinis maupun secara eksperimental data ini menunjukkan bahwa efek ini diperantarai oleh IL-1 dan TNF. Pada pasien artritis reumatoid, pemendekan umur sel darah merah ini berhubungan dengan kadar IL-1 (19). Pemberian TNF berulang pada tikus menyebabkan diseritropoiesis (22), akan menyebabkan menurunnya sintesis sel darah merah serta menurunkan umur sel darah merah yang bersirkulasi sehingga pada akhirnya akan menyebabkan anemia (23). Selain itu, TNF dapat menginduksi diseritropoiesis dan eritrofagositosis pada mencit dalam penelitian eksperimental malaria (24). Efek TNF tersebut mungkin dapat menurunkan eritropoiesis dan memendekkan umur sel darah merah pada pasien anemia karena kanker.

Saat ini ditemukan bahwa suatu protein yang disebut substansi penyebab anemia (AIS = *Anemia-Inducing Substance*) telah dapat diidentifikasi di dalam plasma pasien penderita kanker lanjut. Substansi ini menurunkan resistensi osmotik dari sel darah merah (25), yang juga didapatkan di dalam sitosol dan fraksi inti dari sel kanker. Mekanisme yang mendasari terjadinya peningkatan fragilitas osmotik di dalam sel darah merah, bergantung pada inhibisi metabolisme (influks glukosa, aktivitas piruvat kinase, dan konsentrasi ATP) dari sel tersebut. Nampaknya AIS adalah spesifik untuk penyakit keganasan dan tidak berhubungan dengan kelainan inflamatoar kronik yang lain (25).

B. Anemia karena efek langsung Neoplasma

Faktor yang berhubungan langsung dengan kanker, digambarkan pada Tabel 2. Kebanyakan tumor adalah tumor ganas solid, seperti kanker payudara dan prostat yang kemudian menginvasi sumsum tulang. Sering terabaikan sebagai faktor yang menyebabkan anemia, bahwa keganasan ini juga menyebabkan reaksi desmoid atau reaksi fibrotik, yaitu terjadinya peningkatan proses fibrosis di dalam sumsum tulang yang akan mengurangi volume rongga sumsum tulang dan matrix sinusoid. Proses ini dapat menyebabkan gangguan pelepasan sel darah yang matang dari sumsum tulang, sehingga dapat menghasilkan gambaran leuko-eritroblastik dengan sel darah merah dan sel-sel mieloid yang belum matang yang dapat terlihat pada pemeriksaan darah tepi.

Tabel 2.
Anemia pada Kanker: Efek Langsung dari Keganasan

Kehilangan darah (pendarahan) akut ataupun kronik.	Keganasan dari saluran cerna Kanker kepala dan leher Kanker urogenital. Kanker pada cervix dan vagina
Pendarahan dalam tumor sendiri (intratumor)	Sakoma Melanoma yang sangat besar Hepatoma Kanker ovarium Tumor cortex adrenal
Anemia karena proses phagositosis dari eritrosit	Retikulositosis histiocytic medular Limfoma histiositik Neoplasma histiositik yang lain.
Penggantian sumsum tulang	Leukemia Limoma Mieloma Carcinoma (payudara, prostat)

Penyebab langsung dari anemia pada keganasan disebabkan oleh substansi atau protein yang dihasilkan oleh kanker sendiri (Tabel 3).

Deposit dari amiloid pada mieloma dan amiloidosis dapat secara ekstensif menggantikan sumsum tulang. Terbentuknya antibodi pada leukemia limfositik kronik, limfoma, dan kadang-kadang keganasan tumor padat (solid) yang akan menyebabkan timbulnya anemia hemolitik imun. Terjadinya anemia hemolitik mikroangiopati, yang dilihat pada sebagian keganasan tumor solid, dapat menghasilkan prokoagulans pada kanker.

Tabel 3.
Anemia disebabkan oleh produk dari kanker.

Zat	Mekanisme	Jenis Keganasan
Amiloid	Infiltrasi ke sumsum tulang	Diskrasia sel plasma
Antibodi	Anemia hemolitik otoimun	Leukemia limfositik kronik Limfoma, Adenokarsinoma
Protein prokoagulans	Anemia hemolitik mikroangiopatik	Keganasan saluran cerna (musin) Kanker prostat

IV. Gambaran Klinis Anemia pada Penderita Kanker

A. Efek anemia pada penderita kanker

Anemia berat telah diketahui merupakan dasar dari berbagai komplikasi fisiologis seperti sesak nafas, sakit kepala, lelah, vertigo, menurunnya fungsi kognitif, gangguan fungsi tidur dan seksual, dan banyak gangguan lain (26).

Sering kali manifestasi fisik yang serius merupakan tanda pertama dari anemia sebelum anemia sendiri diketahui secara klinis.

Secara klinis konsekuensi anemia dapat dilihat pada Tabel 4 berikut.

Tabel 4.
Konsekuensi Klinis dari Anemia pada Penderita Kanker

Gangguan oksigenasi jaringan.
Gangguan fungsi organ.
Gangguan kualitas hidup.
Meningkatkan kerentanan terhadap terjadinya pendarahan karena trombositopenia.
Meningkatkan angka kematian pasca operasi.
Meningkatkan kemungkinan mendapat transfusi darah pasca kemoterapi.
Meningkatkan absorpsi besi bila eritropoiesis tidak efektif.
Menurunkan umur kehidupan (karena infeksi HIV).

1. Gejala anemia

Kira-kira 75% dari semua pasien kanker melaporkan adanya rasa lelah (*fatigue*) (27) yang dapat dimanifestasikan sebagai rasa lemah, kurang energi, sulit memulai dan mengakhiri suatu pekerjaan, serta rasa ingin tidur saja seharian. Rasa lelah merupakan gejala utama pada pasien kanker. Anemia juga menyebabkan berbagai keluhan lain seperti palpitasi (rasa berdebar), gangguan fungsi kognitif, mual, menurunnya temperatur kulit, gangguan fungsi imun, vertigo, sakit kepala, nyeri dada, nafas pendek, dan depresi.(28).

2. Gambaran Klinis dari Anemia

a. Lelah dan menurunnya kualitas hidup

Anemia karena kanker dapat mempunyai efek yang sangat penting terhadap kualitas hidup seseorang penderita kanker. Pada satu studi didapatkan bahwa rasa lelah (*fatigue*) berhubungan dengan gangguan fisik, emosi, psikologis yang mempengaruhi setiap aspek kehidupan sehari-hari (29). Vogelzang dan kawan-kawan pada survai *Fatigue Coalition* lebih dari 400

penderita kanker, mendapatkan 60% dari penderita menyatakan bahwa rasa lelah itu lebih mengganggu daripada rasa nyeri akibat kanker (30).

Kemampuan kerja dari mereka juga mengalami gangguan, seperti dilaporkan oleh Curt bahwa rata-rata penderita kanker akan mangkir kerja 4,2 hari lebih banyak daripada orang lain dalam sebulan karena gangguan rasa lelah tersebut (27). Sekitar 30% penderita dengan kadar hemoglobin yang rendah menyatakan tidak dapat bekerja, walaupun mereka tidak mengatakan adanya keluhan lelah dibandingkan dengan pekerja yang lain (28).

b. Meningkatnya angka kematian

Anemia juga meningkatkan risiko mortalitas pada pasien kanker. Caro dkk. *Me-review* 60 tulisan terhadap angka kematian dari pasien-pasien kanker yang dihubungkan dengan kadar hemoglobinnya atau adanya anemia, mendapatkan bahwa risiko relatif kematian berbeda bergantung dari jenis kankernya. Secara umum adanya anemia meningkatkan angka kematian sampai 65% (1.65; 95% CI, 1.54-1.77). Pasien anemia dengan kanker leher-kepala dan limfoma, mempunyai angka kematian tertinggi yaitu 75% (1.75;95% CI, 1.37-2.23) dan 67% (1.67;95% CI,1.54-1.77) masing-masing.(31).

c. Menurunnya efektivitas pengobatan

Salah satu cara anemia meningkatkan angka kematian adalah dengan mempengaruhi efektivitas pengobatan. Anemia mengganggu respon pengobatan radiasi (terapi sinar), karena anemia mengurangi kemampuan darah untuk mengangkut oksigen sehingga jaringan kekurangan oksigen. Anemia menyebabkan terjadinya hipoksia tumor yang akan menyebabkan tumor-tumor solid resisten terhadap ionisasi radiasi dan beberapa bentuk kemoterapi. Hipoksia juga mengganggu jumlah sel yang dihancurkan pada waktu terapi dengan cara memodulasi proliferasi sel dan posisi sel tumor pada siklus sel (32). Sebaliknya, bila oksigenasi sel tumor cukup, maka lebih mudah mengontrol tumor tersebut.(33). Banyak studi yang mempelajari efek-efek ini, terutama untuk tumor-tumor paru, kepala dan leher, pelvis, dan organ genitourinaria (34).

Pada studi terhadap lebih dari 200 penderita tumor kepala dan leher, didapatkan bahwa anemia sedang merupakan suatu faktor independen sebagai faktor prognostik yang mengontrol gejala-gejala *loco-regional carcinoma* sel skuamosa terhadap terapi radiasi (RR,1.6;95% CI,1.0-2.7) (35). Penelitian retrospektif terhadap lebih dari 600 pasien kanker cervix, didapatkan bahwa walaupun anemia pra-pengobatan tidaklah merupakan suatu prediktor, namun bila kadar hemoglobin > 12 g/dl selama terapi radiasi dapat merupakan suatu prediksi akan keberhasilan terapi dan kehidupan bebas sakit (*disease-free survival*) (36).

V. Tindakan Pencegahan dan Pengobatan Anemia pada Kanker

Pada penderita anemia pada kanker, tata laksana yang terbaik adalah mengatasi penyebab anemia yang merupakan tindakan paling optimal. Beberapa penyebab seperti defisiensi nutrisi, mudah untuk diidentifikasi dan diobati. Keadaan-keadaan lain seperti adanya pendarahan samar, infeksi, atau hemolisis sel darah merah memerlukan evaluasi yang mendalam dan terapi yang tepat. Kalau anemia tidak begitu nyata penderita biasanya tidak bergejala, tetapi suatu pemeriksaan baku seperti pemeriksaan darah secara reguler harus dilakukan. Pada beberapa kasus, bila anemia disebabkan oleh kemoterapi yang bersifat mielosupresif, pemberian kemoterapi pada siklus berikutnya dapat ditunda atau dosis obat harus dikurangi (2).

1. Defisiensi nutrisi

Bila kehilangan darah sedikit-sedikit yang terus-menerus tidak merupakan suatu problem utama, tetapi gejala anemia tidak juga teratasi, maka harus dicari/diperiksa kemungkinan adanya defisiensi besi, asam folat, atau vitamin B12, dan terapi suplemen harus diberikan kalau ditemukan tanda-tanda defisiensi (37). Kalau anemia tidak berat, terapi suplemen cukup untuk menghilangkan gejalanya dan mengembalikan hemoglobin ke batas normal.

2. Defisiensi zat besi

Pemberian zat besi diperlukan sebagai kombinasi dengan pengobatan yang menstimulasi eritropoiesis, seperti rHuEPO, untuk mengobati anemia secara efektif, dan juga akan mengurangi kebutuhan rHuEPO untuk mengoreksi hemoglobin. Defisiensi besi fungsional, sebagai akibat dari penggunaan yang tidak adekuat dan adanya gangguan transpor besi guna eritropoiesis, merupakan keadaan yang sering menyebabkan respon rHuEPO tidak adekuat di antara penderita gagal ginjal dan juga mungkin merupakan faktor penting pada anemia kronik pada kanker. Besi dapat diberikan secara oral atau intravena, walau ada gangguan gastrointestinal yang agak mengganggu dan potensial terjadinya ketidakpatuhan pada pemakaian oral. Pemberian besi intravena, juga kadang-kadang kurang mengenakan dan mahal, kadang-kadang dapat diikuti dengan beberapa gejala efek samping seperti anafilaksis (2).

3. Transfusi sel darah merah

Transfusi sel darah merah hanya diberikan pada kasus anemia akut setelah terjadi pendarahan, pada kasus anemia kronik yang bergejala tetapi tidak berhasil dengan terapi besi, dan pada pasien anemia yang berat yang tidak cukup waktu untuk menerima pemberian rHuEPO. Walaupun di negara-negara maju, transfusi relatif aman, namun masih juga terjadi efek samping atau penyulit pada transfusi sel darah merah, misalnya infeksi oleh karena transfusi, reaksi alloimunisasi dan imunosupresi yang merupakan hal-hal penting yang harus dipertimbangkan sebelum memberikannya. Terutama imunosupresi yang akan meningkatkan pertumbuhan sel tumor.

Banyak studi melaporkan bahwa transfusi sel darah merah perioperatif selalu disertai dengan menurunnya angka kehidupan (*survival rate*), tidak bergantung kepada besarnya tumor, status penampilan, atau faktor-faktor prediktif yang potensial, sesudah reaksi dari kanker seperti pada operasi kanker kepala dan leher, colon, paru dan sarkoma (38). Mengapa hal ini terjadi masih merupakan perdebatan. Mekanisme yang diajukan adalah

adanya proses imunomodulasi yang berhubungan dengan transfusi, yang mungkin dicetuskan oleh menurunnya CD4+ limfosit dan sel natural killer, disfungsi monosit/makrofag atau aspek-aspek lain respon imun (39).

Namun, beratnya anemia, keparahan gejala seperti adanya sesak nafas dan pembesaran jantung, atau adanya kondisi-kondisi lain yang memperberat gejala anemia, merupakan perhatian dan penentuan apakah transfusi sel darah merah memang diperlukan.

4. Terapi dengan menstimulasi eritropoiesis

Dengan adanya kemajuan pada teknik rekombinan DNA dan dapat dibuat faktor-faktor pertumbuhan hematopoietik (*Haematopoietic Growth Factors*), penggunaan rHuEPO lebih dari satu dekade yang lalu, telah menunjukkan pendekatan baru terhadap pengobatan dan pencegahan terjadinya anemia pada kanker. Pada penderita-penderita yang kadar EPO endogennya rendah, pemberian EPO eksogen memberikan manfaat. Mekanisme kerjanya dan efek imunologik dan hematologiknya ekuivalen dengan EPO endogen (40).

Walaupun terapi pada anemia terhadap keganasan telah difokuskan pada pengobatan penyebab yang mendasari, telah banyak laporan adanya perbaikan dari massa sel darah merah dengan pemberian rHuEPO pada pasien penyakit kanker yang menjalani pengobatan dengan radiasi dan kemoterapi, seperti cisplatin dan carboplatin. Peneliti-peneliti juga melaporkan bahwa ada perbaikan dari kualitas hidup yang dihubungkan dengan pemberian EPO. Ludwig dkk. telah melaporkan pengalaman dengan menggunakan EPO pada pasien dengan sindroma mielodisplasia dan mieloma multipel. Respon baik bila peningkatan hemoglobin di atas 2 g% dari data awal, dilihat pada 43% pasien. Pengalaman dengan pasien keganasan nonmieloid yang mendapat kemoterapi di Amerika, menunjukkan bahwa respon terjadi pada 50% hingga 60% pada pasien yang diobati dengan EPO, dan rata-rata respon sekitar 75% pada pasien dengan peningkatan hemoglobin lebih besar atau sama dengan 1 g/dl.

Pada studi di Jepang, kanker kepala dan leher yang menjalani terapi radiasi menunjukkan peningkatan kadar hemoglobin dengan injeksi EPO berkesinambungan. Dua percobaan pada kanker ovarium yang diobati dengan carboplatin dan etoposide, dengan atau tanpa EPO, menunjukkan perbaikan dengan peningkatan hemoglobin pada kelompok yang menerima EPO. Studi awal, acak, dengan EPO tanpa label, pada terapi radiasi pasien dengan kanker paru, buah dada dan kanker prostat menunjukkan juga peningkatan rata-rata kadar hemoglobin selama pengobatan. Sebagai tambahan studi kontrol-acak dibutuhkan untuk menjelaskan defenisi dan efikasi dari EPO dan penanganan anemia pada penyakit kanker (41).

Eritropoietin yang sekarang ada di pasaran terdiri atas Epo Alfa, Epo Beta, dan Darbepoetin Alfa.

a. Epoetin Alfa.

Banyak studi menggunakan rHuEpo- α dengan dosis 150 U/kg diberikan subkutan dua atau tiga kali per minggu. Satu penelitian memberikan dosis 40.000 U sekali seminggu memberikan hasil yang sama, cara ini sebenarnya sangat memudahkan bagi pasien (42).

Studi lain yang mencari efek profilaksis dari rHuEpo- α terhadap terjadinya anemia pada kanker, terutama pada keadaan yang sangat memungkinkan untuk terjadinya anemia. Penggunaan dosis rendah 100 U/kg tiga kali seminggu secara nyata menurunkan dan menunda terjadinya anemia akibat pengobatan kemoterapi (43). Pemberian profilaksis sejak awal terapi akan memberikan hasil yang lebih baik daripada tindakan koreksi belakangan setelah pemberian terapi kanker, guna mencegah efek samping obat.

b. Epoetin Beta.

Voigtman *et.al.* melakukan penelitian terhadap pasien-pasien tumor solid dan keganasan hematologi, dan mendapatkan bahwa dosis untuk kedua tipe keganasan tersebut harus diberikan berbeda, yaitu untuk pasien tumor solid diberikan dengan dosis 2000-10.000 IU EPO tiap hari, sedang untuk keganasan hematologi dosisnya 5000-10.000 IU. Pada pasien dengan kelainan

pada *stem-cell* yang memberikan respon agak kurang baik, diberikan dengan dosis 10.000 IU per hari atau lebih besar.

Secara umum pasien-pasien tersebut memberikan respon cukup cepat dengan pemberian eritropoietin beta pada tahap awal (44).

c. Darbepoetin Alfa.

Darbepoetin alfa adalah suatu protein perangsang eritropoiesis baru untuk mengobati anemia pada kanker. Darbepoietin alfa terikat pada reseptor yang sama dan mekanisme aksi yang sama dengan EPO endogen maupun rHuEPO, namun secara biokimia berbeda, karena mengandung tambahan dua rantai karbohidrat terikat-N (*N-linked carbohydrate chains*). Penambahan molekul asam sialik pada protein yang baru ini (dari 14 pada rHuEPO menjadi 22 pada darbepoietin alfa) menyebabkan pemanjangan waktu bersihan eritropoietin, akibatnya masa *half life*-nya memanjang tiga kali lipat daripada rHuEPO, seperti yang telah dibuktikan pada penderita gagal ginjal kronik. Bila diberikan pada penyakit ginjal dengan dosis 0.45 µg/kg sekali seminggu atau setiap dua minggu, darbepoietin alfa sama efektifnya dengan rHuEPO. Kalau diberikan tiga kali seminggu cukup efektif untuk mempertahankan kadar hemoglobin tanpa ada bukti adanya pembentukan antibodi. (45).

Pemberian darbepoietin alfa setiap 3 minggu telah dilaporkan cukup ditoleransi dan cukup efektif. Pada percobaan plasebo terkontrol, kira-kira 50% pasien mendapat 6.75 µg/kg darbepoietin alfa sekali 3 minggu mencapai respon hemoglobin yang cukup memadai, dan dosis lebih tinggi menunjukkan respon yang juga lebih baik (46).

VI. Kesimpulan

Anemia adalah penyakit yang cukup sering terjadi pada keganasan, dapat didiagnosis pertama sekali setelah ada keganasan. Anemia ini dapat mempunyai akibat yang kurang baik terhadap kualitas hidup, kemanfaatan pengobatan sinar dan kemoterapi. Oleh karena banyak mekanisme yang melatarbelakangi anemia pada penyakit kanker, perlu untuk dikenali

penyebab-penyebab yang bisa diobati. Untuk melakukan pengobatan yang berhasil, tidak hanya diperlukan pengetahuan akan obat-obat kemoterapi, tindakan operasi dan radioterapi saja, tetapi juga perlu mengamati keadaan kualitas hidup pasien. Pengetahuan tentang ilmu hematologi mutlak diperlukan untuk mendeteksi ada tidaknya anemia serta dapat mengidentifikasi etiologinya.

Transfusi sel darah merah mempunyai dampak yang kadang malah merugikan penderita, di samping kurangnya sediaan komponen darah, juga kurangnya kemampuan teknik penyediaan komponen darah di Usaha Tranfusi Darah di daerah-daerah.

Dengan tersedianya rekombinan eritropoietin saat ini, sangat membantu dalam pengobatan penderita anemia pada kanker, namun harganya masih sangat tinggi, sehingga pengobatan yang adekuat juga masih jauh dari jangkauan sebagian besar penderita anemia karena kanker.

VII. Saran

Mengingat bahwa lebih dari 50% dari penderita kanker sebelum menjalani pengobatan telah menderita anemia, dan akan meningkat mendekati 75%-90% bila telah mendapat pengobatan operasi, radioterapi, atau kemoterapi, maka perlu kiranya hal-hal berikut dapat diperhatikan:

1. Bagi para dokter atau paramedis, perlulah mengetahui apakah seorang pasien kanker mengalami anemia saat pertama kali perawatan maupun selama melalui tindakan pengobatan, di antara siklus-siklus pengobatan kemoterapi, serta dapat mencari etiologi, kemudian dapat mengobatinya secara tepat.
2. Kualitas hidup penderita kanker merupakan target pertama dalam usaha pengobatan, karena tidak semua penderita kanker akan dapat benar-benar sama sekali bebas dari penyakitnya.
3. Karena tidak semua orang mempunyai kemampuan finansial yang sama, maka *cost-effectiveness* pengobatan suportif harus dipertimbangkan benar-benar.

Demikianlah uraian saya mengenai pentingnya pengobatan suportif terutama anemia pada pasien kanker ini, serta mekanisme dan saran pengobatan ini dapat merupakan suatu keharusan bagi siapa saja yang bergerak di bidang onkologi.

Hadirin yang saya muliakan,

Kepada Rektor USU, Prof. dr. Chairuddin P. Lubis, D.T.M.&H., Sp.A.(K.), dan segenap anggota Senat Akademik dan Dewan Guru Besar USU dan Dekan FK USU Prof. dr. T. Bahri Anwar, Sp. J.P. (K.), beserta segenap anggota senat Dewan Pertimbangan Fakultas FK USU yang telah menyetujui dan menerima saya bergabung di lingkungan Dewan Guru Besar, saya beserta keluarga mengucapkan terima kasih.

Terima kasih saya kepada mantan Kepala Bagian Ilmu Kedokteran Masyarakat dan Pencegahan FK USU, dr. B. Sitepu Pandebesie, M.P.H. (alm.) kemudian Prof. dr. Bachtiar Ginting, M.P.H. (alm.) yang menerima saya menjadi stafnya, dan kemudian mengizinkan saya untuk mengambil spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.

Demikian juga kepada Alm. dr. R. Soetadi, Sp.P.D. yang meminta saya untuk menjadi stafnya di Divisi Hematologi, dan kepada Prof. dr. Harun Rasyid Lubis, Sp.P.D., K.G.H. yang mengirimkan saya mendapat pendidikan tambahan ke Rijk Universiteit Groningen, Negeri Belanda, untuk memperdalam Ilmu Hematologi-Onkologi Medik, saya ucapkan banyak terima kasih.

Kepada Prof. dr. Martin Halie, sebagai Kepala Divisi Hematologi di Bagian Penyakit Dalam, RS Pendidikan Universitas Groningen, Negeri Belanda, yang sangat menerima saya untuk mendapat pendidikan Ilmu Hematologi, mungkin karena Ibu beliau adalah orang Indonesia, dari suku Minahasa (Manado), saya merasa sangat berhutang budi.

Kepada Prof. dr. Kadri, yang menerima saya menjadi staf di Bagian Penyakit Dalam, saya ucapkan terima kasih yang tidak terhingga.

Terutama kepada dr. Mohammad Arifin (alm.) yang pada saat itu sebagai Wakil Kepala Bagian serta Ibu Arifin (almh.), yang saya anggap sebagai

orang tua kedua saya, yang mendorong saya agar memilih Ilmu Penyakit Dalam untuk spesialisasi saya, saya ucapkan terima kasih saya yang tidak terhingga.

Saya ucapkan juga terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. dr. Ari Haryanto Reksodiputro, Sp.P.D.,K.H.O.M., mantan Kepala Sub-bagian Hematologi-Onkologi Medik FK-UI, dan Prof. Dr. Zubairi Djoerban, Sp.P.D., K.H.O.M. yang sekarang sebagai Kepala Sub-bagian Hematologi-Onkologi Medik, atas dorongannya untuk secepatnya mengambil Konsultan Hematologi-Onkologi Medik.

Ucapan terima kasih saya tujukan kepada Prof. dr. E.N. Kosasih, Sp.P.D., Sp.P.K., mantan Kepala Bagian Patologi Klinik FK USU dan dr. Gino Tann, Ph.D. yang telah mendidik saya di bidang laboratorium hematologi.

Terima kasih yang sangat tulus saya tujukan kepada senior-senior saya, sejawat saya dan guru-guru saya di Departemen Penyakit Dalam FK USU, Prof. dr. Kadri, dr. M. Arifin, dr. Indra Utama, Prof. dr. Boloni Marpaung, dr. R. Soetadi, Prof. dr. Kariman Soedin, dr. Muharman Idham, Prof. dr. Habibah Hanum Nasution, Prof. dr. O. K Moehadsjah, Prof. dr. Azhar Tandjung, dr. Rusli Pelly, dr. Nuraisyah, Prof. dr. Harun R. Lubis, Prof. dr. Pengarapen Tarigan, Prof. dr. T. Renady Haroen, Prof. dr. Soetomo Kasiman, Prof. dr. Lukman Hakim Zain, Prof. dr. M.Yusuf Nasution, dan semua staf yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Yang tidak boleh dilupakan adalah terima kasih saya yang paling besar saya tujukan kepada pasien-pasien saya yang menjadi guru besar terbesar saya, tanpa mereka saya tidak akan jadi apa-apa.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada para Direktur RS Pendidikan, RS H. Adam Malik, RS dr. Pirngadi dan RS Tembakau Deli, yang pernah menjadi lahan pendidikan saya dan yang sampai sekarang masih menjadi lahan pendidikan bagi murid-murid saya.

Tidak lupa saya sampaikan terima kasih yang tulus atas dorongan, kesetiakawanan teman-teman saya sekelas di SMA Teladan Negeri Bahagian-B, Jalan Seram, Medan, angkatan ke-3, 1960-1963, Prof. DR. Ir. T. Chairun Nisa Haris, M.Sc., dr. Zairul Arifin, Dra. Zaidar Maharani, Titi Suparti, dr. Defina Chan, Yusra Yusuf Bahruni, Ir. Muthi Ullah (alm.), dr. Tumpak S.M.L.

Tobing (alm.), dr. Suwarni Usman (almh.) dan angkatan-angkatan sebelumnya dan sesudahnya, antara lain kepada Prof. dr. Harwinta F. Eyoer, Prof. dr. Aslim D. Sihotang, Prof. dr. Pandapotan Panjaitan, Prof. dr. Nerseri Barus, dr. Datten Bangun, Prof. dr. David Simanjuntak, dr. Yuritna Arifin, dan lain-lain yang tidak dapat saya sebutkan semua, yang selama ini sangat mesra dengan saya.

Dan kepada guru-guru saya di SMA, Palit D. Harahap, Suharto, Bahrum Siregar, Sabaruddin Ahmad, Dies Ginting, Diapari Nasution, C.M. Simarankir, M. Syarif, P.B. Harahap, Sitorus, Manurung, dan beberapa nama yang masih saya ingat. Guru-guru saya di SMP Negeri 2 Medan, Kayamuddin Nasution, Ansariah Hara, Daulat Tampubolon dan guru-guru saya di SR Tanjung Morawa Kiri Hulu (Senembah Mij), Tjitro Prawiro, Mendur, Mursid, Mariati, Sutrisno, dan lain-lain yang membangun keinginan saya untuk terus bersekolah, benar-benar letak terima kasih yang paling besar kepada mereka-mereka ini. Pahlawan tanpa nama.

Sembah sujud saya kepada kedua orang tua saya, Ibu saya Hindun Lubis yang telah meninggal 10 tahun yang lalu dan Ayah saya Saridjan Kr., yang sekarang masih berada di antara kami, yang telah mengasuh, mendidik kami dengan kasih sayang, orang tua yang sederhana yang melihat anak-anaknya sekolah tanpa mengetahui secara jelas sekolah apa, kemana, jadi apa, namun sangat memperhatikan pendidikan anak-anaknya, bahwa pendidikan itu perlu. Tidak ada kata terima kasih yang tepat untuk mereka, kecuali terima kasih yang tidak habis-habisnya. Mereka adalah segalanya.

Kepada kedua mertua saya Bapak H. Kalimin Sunar dan Ibu Hj. Kasiani, yang secara tidak langsung turut membantu dalam proses pendidikan dan pelaksanaan tugas-tugas saya, saya ucapkan ribuan terima kasih.

Akhirnya kepada istri tercinta saya, Indarsih Darmawani, yang sering berkeluh kalau kamar tidur kami penuh dengan hamparan buku di mana-mana. Di lantai, di bawah tempat tidur, di meja komputer, di dinding kamar, bahkan kamar mandi. Kepadamu abang mohon maaf, dan terima kasih atas pengertian serta kesetiiaannya mendampingi. Kepada anak-anak saya, dr. Eko Cipta Burnama, Ramadhoni Dwipayana, S.T., Ratih Dhana Wulan Triharini, dan Ayu

Nurul Zakiah yang sering saya desak untuk terus sekolah dan rajin membaca. Mereka adalah hiburan dan tempat senda gurau saya di rumah. Papa ucapkan terima kasih kepada kalian yang mengerti kelakuan dan sikap papa yang kadang-kadang tidak peduli. Apalagi cucu tunggal kami Bagus Hilmi Habibi yang membuat rumah jadi hidup dengan keceriaannya dan lagu-lagu lantunannya, mbah sangat gembira tapi tidak punya banyak waktu untukmu, mbah mohon maaf.

Kepada semua yang berpartisipasi pada acara ini juga saya ucapkan terima kasih, yang mungkin kurang berkenan, namun semua itu saya kembalikan kehadirat Allah SWT, semoga amalan saudara-saudara diterimanya.

Wabillahi taufik wal hidayah.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.



KEPUSTAKAAN

1. Nowroussian M., Kasper C., Oberhoff C., Essers U., Voigmann R., Gallasch W., *et.al.*. Pathophysiology of Cancer-Related Anemia. In: Smyth J.F., Boogaerts MA, R.-M.Ehmer B, editors. RhErythropoietin in Cancer Supportive Treatment. 1st ed. New York: Marcel Dekker, Inc; 1996. p. 13-34.
2. Gillespie T.W. Anemia in Cancer: Therapeutic Implication and Interventions. *Cancer Nurs* 2003;26(2):119-128.
3. Harrison L.B., Shasha D., White G.C., Ramdeen B. Radiotherapy-Associated Anemia: the Scope of the Problem. *Oncologist* 2000;5 (suppl 2):17.
4. Kane B. 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology The Treatment of Secondary Anemia. In: Medscape; 2002.
5. Denz H., Fuchs D., Huber H., Nachbaur D., Reibnegger G., Thaler J, *et.al.*. Correlation between neopterin, interferon-gamma and haemoglobin in patients with haematological disorders. *Eur J. Haematol* 1990; 44:186-189.
6. Hooks J.J., Moutsopoulos H.M., Geiss S.A., Stahl NI, Decker J.L., Notkins A.L. Immune Interferon in the Circulation of Patients with Autoimmune Disease. *N Engl J Med* 1979;301:5-8.
7. Cartwright G.E. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1966;3:351-375.
8. Fuchs D., Zangerle R., Artner-Dworzak E., Weiss G., Fritsch P., Tilz G.P., *et.al.*. Association between Immune Activation, Changes of Iron Metabolism and Anemia in Patients with HIV infection. *Eur J. Haematol* 1993;50(90-94).
9. Means R.T., Krantz S.B. Progress in Understanding the Pathogenesis of the Anemia of Chronic Disease. *Blood* 1992;80:1639-1647.
10. Feelders R.A., Vreugdenhil G., Dijk J.Pv., Swaak A.J., Eijk H.Gv.. Decreased Affinity and Number of Transferrin Receptors on Erythroblasts in the Anemia of Rheumatoid Arthritis. *Am J. Hematol* 1993;43:200-204.

11. Graziadei I., Gaggl S., Kaserbacher R., Braunsteiner H., Vogel W. The Acute-phase Protein A1-antitrypsin Inhibits Growth and proliferation of Human Early Erythroid Progenitor Cells (K562) Invitro By Interfering With Tranferrin Iron Uptake. *Blood* 1994;83(260-268).
12. Blick M., Sherwin S.A., Rosenblum M., Gutterman J. Phase I Study Of Recombinant Tumor Necrosis Factor In Cancer Patients. *Cancer Res* 1987; 47:2986-2989.
13. Means RT, Krantz SB. Inhibition of Human Erythroid Colony-Forming Units by Gamma Interferon Can Be Corrected by Recombinant Human Erythropoietin. *Blood* 1991;78:2564-2567.
14. Johnson C.S., Keckler D.J., Topper M.I., Braunschweiger P.G., Furmanski P. Invivo Hematopoietic Effects of Recombinant Interleukin-1a in Mice: Stimulation of Granulocytic, Monocytic, Megakaryocytic, and Early Erythroid Progenitors, Suppression of Late-Stage Erythropoiesis, and Reversal of Erythroid Suppression with Erythropoietin. *Blood* 1989;73(678-683).
15. Johnson C.S., Cook C.A., Furmanski P. Invivo Suppression of Erythropoiesis by Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α): Reversal of Exogenous Erythropoietin (EPO). *Exp Hematol* 1990;18:109-113.
16. Jelkmann W., Wolff M., Fandrey J.. Inhibition of Erythropoietin Production by Cytokines and Chemotherapy May Contribute to the Anemia in Malignant Diseases. in: vaupel p, et a, editors. *Oxygen transport to tissue*. Vol XV. New York: Plenum Press; 1994. p. 525-530.
17. Jelkmann W. Biology of erythropoietin. *Clin Invest* 1994;72(suppl):S3-S10.
18. Singh A, Eckardt K.U., Zimmermann A., Gotz K.H., Hamann M., Ratcliffe PJ, *et.al*. Increased Plasma Viscosity as a Reason For Inappropriate Erythropoietin Formation. *J. Clin Invest* 1993;91:251-256.
19. Salvazini C., Casali B., Salvo D., *et.al*. The Role of Interleukin I, Erythrocpoietin, and Red Blood Bound Immunoglobins in The Anemia of 5heumatoid Arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:241-246.
20. Zucker S. Anemia in Cancer. *Cancer Invest* 1985;3:249-260.

21. Hyman G.A., Gellhorn A., Harvey J.L. Studies on the Anemia of Disseminated Malignant Neoplastic Disease. II Study of Life Span of the Erythrocyte. *Blood* 1956;11(618-631).
22. Ulich T.R., Castillo J., Yin S. TNF Exerts Dose Dependent Effects on Erythropoiesis In vivo. *Exp Hematol* 1990;18:311-315.
23. Moldawer L, Marano M, Wei H., Fong Y., Silen M., Kuo G., *et.al.*. Cachectin/tumor necrosis factor- α alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989;3:1637-1643.
24. Clark I.A., Chaudhri G. Tumour Necrosis Factor May Contribute to the Anemia of Malaria by Causing Dyserythropoiesis and Erythrophagocytosis. *Br. J. Haematol* 1988;70:99-103.
25. Honda K., Ishiko O., Tatsuta I., Deguchi M., Hirai K., Nakata S, *et.al.*. Anemia-inducing Substance from Plasma of Patients with Advanced Malignant Neoplasms. *Cancer Res* 1995;55:3623-3628.
26. Sabbatini P. Treating Cancer Symptoms Improves Quality of Life: Part 1. Treatment of Anemia and Fatigue. *Int J Pharmacol* 2000;14:88-91.
27. Curt G.A. Impact of Fatigue on Quality of Life in Oncology Patients. *Semin Hematol* 2000;37:14-17.
28. Cella D. Factors Influencing Quality of Life in Cancer Patients: Anemia and Fatigue. *Semin Oncol* 1998;25:43-46.
29. Sobrero A, Puglisi F, Guglielmi A, *al e.* Fatigue: a Main Component of Anemia Symptomatology. *Semin Oncol* 2001;28(suppl 8):15-18.
30. Vogelzang N.J., Breitbart W., Cella D., *al e.* Patient, Caregiver, and Oncologist Perceptions of Cancer-Related Fatigue: Results Of A Tripart Assessment Survey. *Semin Hematol* 1997;34(suppl 2):4-12.
31. Caro J.J., Salas M., Ward A., *al e.* Anemia as an Independent Prognostic Factor for Survival in Patients with Cancer: a Systemic, Quantitative Review. *Cancer* 2001;91:2214-2221.
32. Vaupal P., Kelleher D.K., Hockel M.. Oxygen Status of Malignant Tumors: Pathogenesis of Hypoxia and Significance for Tumor Therapy. *Semin Oncol* 2001;28(suppl 8):29-35.

33. Antonadou D., Caradmakis E., Serris G. Effect of Administration of Recombinant Human Erythropoietin in Patients with Pelvic Malignancies During Radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998;54:483.
34. Kumar P. Tumor Hypoxia and Anemia: Impact on the Efficacy of Radiation Therapy. *Semin Hematol* 2000;37 (suppl 6):4-8.
35. Dubray B., Mosseri V., Brunin F., al e. Anemia is Associated with Lower Local-Regional Control and Survival After Radiation for Head And Neck Cancer: a Prospective Study. *Radiology* 1996(201):553-558.
36. Thomas G. The Effect of Hemoglobin Level on Radiotherapy Outcomes: the Canadian Experience. *Semin Oncol* 2001;28(suppl 8):60-65.
37. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced Anemia in Adults: Incidence and Treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616-1634.
38. Henry D. Changing Patterns of Care in the Management of Anemia. *Semin Oncol* 1992;19:3-7.
39. Blumberg N., Heal J. Immunomodulation by Blood Transfusion: an Evolving Scientific and Clinical Challenge. *Am J Med* 1996;101:299-308.
40. Faulds D., Sorkin EM. Epoetin (recombinant human erythropoietin): a new of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in anaemia and the stimulation of erythropoiesis. *Drugs* 1989;38:863-899.
41. Saba H.I. Anemia in Cancer Patients: Introduction and Overview. In: *Oncology/Hematology DoM*, editor.: H. Lee Moffit Cancer Center Research Institute, University of South Florida School of Medicine, Tampa, Fla.
42. Gabrilove J.L., Cleeland C., Livingston R.B., al e. Clinical Evaluation of Once-Weekly Dosing of Epoetin Alfa in Chemotherapy Patients: Improvements in Hemoglobin and Quality of Life are Similar To Three-Times-Weekly Dosing. *J Clin Oncol* 2001;19:2875-2882.
43. Abels R. Erythropoietin for Anaemia in Cancer Patients. *Eur J Cancer* 1993; 29A(Suppl 2):S2-S8.
44. Voigtmann R., Nowrousian M.R., Essers U., Clemens M., Heidemann E., Mittermuller F, *et.al.*. rhEPO in the Treatment of Anemia Associated

with Malignancy. In: Smyth J.F., Boogaerts M.A., Ehmer BR-M, editors. *rhErythropoietin in Cancer Supportive Treatment*. New York: Marcel Dekker, Inc; 1996. p. 113-127.

45. Vanrenterghem Y., Barany P., Mann J. Novel Erythropoiesis-Stimulating Protein (NESP) Maintains Hemoglobin in ESRD Patients when Administered Once Weekly or Once Every Other Week (Abstract A1365). *J Am Soc Nephrol* 1999;10:270A.
46. Kotasek D., Berg R., Poulsen E., Colowick A. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase I/II Dose Finding Study of ARANESP Administered Once Every Three Week in Solid Tumor Patients. *Blood* 2000;96 (11 Suppl 1):294a.



RIWAYAT HIDUP

1. DATA PRIBADI

Nama : dr. Azmi Sariedj Kar
NIP : 130517446
Pangkat / Golongan : Pembina Tk. I / IV/b.
Tempat/Tgl lahir : Tanjung Morawa, Deli Serdang
17 Maret 1942.
Agama : Islam
Nama Ayah : Saridjan Kr.
Nama Ibu : Hindun Lubis bt H.Hasan Lubis
Nama Istri : Indarsih Darmawani
Nama Anak : 1. dr. Eko Cipta Burnama
2. Ramadhoni Dwipayana, ST.
3. Ratih Dhana Wulan Triharini
4. Ayu Nurul Zakiah
Menantu : dr. Juliani Agustina
Nama Cucu : Bagus Hilmi Habibi
Alamat : Jl. Pembangunan Baru 1-A,
Simpang Limun, Medan 20219.
Kantor : Fak. Kedokteran USU Medan
Jl.Dr.Mansoer 5, Kampus USU, Padang Bulan,
Medan.
Jabatan : Kepala Divisi Hematologi-Onkologi Medik di
Departemen Penyakit Dalam FK USU

2. PENDIDIKAN

SR : SR Tanjung Morawa Kiri Hulu, Deli Serdang, 17 Juli 1956
SMP : SMP Negeri 2, Medan, 9 Juli 1960
SMA : SMA Negeri Teladan Bahagian B, Medan, 10 Juli 1963
PT : FK USU, Medan, 29 Agustus 1973

3. PENDIDIKAN TAMBAHAN

- Spesialisasi : Ilmu Penyakit Dalam, FK USU, 1979-1984.
Hematologi : Sub-Bagian Hematologi Universitas Groningen,
Negeri Belanda, Pimpinan Prof. dr. Martin Halie, 1990.
Konsultan : Hematologi-Onkologi Medik, PAPDI, 2001.

4. KURSUS-KURSUS / LOKAKARYA

1. Pentaloka Andrologi, Jakarta 1981.
2. Lokakarya Thalassemia, Prigen, Jatim, 12/12/96.
3. Lokakarya Onkologi, UI, RS Dharmais, Jakarta, 23/2/97.
4. Kongres dan Lokakarya *Asean Thalassemia*, Jakarta, 11/9/97.
5. *Course on Basic Sciences in Oncology and Paediatric Oncology III*, FKUI Jakarta 6-8 Januari 1997.
6. Workshop Leukemia: USU April 2004.
7. DHF Course: USU 3 Maret 2004.
8. Kursus Biologi Molekuler USU 2004.
9. Kursus Imunologi USU April- Juni 2004.
10. Pelatihan Teknik Sampling & Penghitungan Besar Sampel, Angkatan II, Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat UNAIR, Surabaya 4-5 Agustus 2004.
11. Pelatihan *Structural Equation Modeling*, Angkatan VI, Lembaga Penelitian UNAIR dan Pengabdian kepada Masyarakat, Surabaya, 28 Sept- 1 Oktober 2004.
12. *The Multidisciplinary Cancer Management of Solid Tumor: Today & Tomorrow*, Dutch Foundation Postgraduate Medical Course, 29 Nov - 1 Desember 2004, Jakarta.
13. Pelatihan Analisis Regresi Linier, Ordinal & Regresi Logistik, Angkatan III, Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat UNAIR, Surabaya, 6-7 September 2005.

4. RIWAYAT PEKERJAAN

- 1974 - 1979 : Staf pengajar di Bagian Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Pencegahan FK USU.
- 1980 - sekarang : Staf pengajar di Departemen Penyakit Dalam FK USU, dalam mata pelajaran Hematologi dan Onkologi Medik.
- 1995 - sekarang : Staf pengajar di Fak. Kedokteran Gigi USU.
- 1985 - 1990 : Staf pengajar di FISIPOL Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan.
- 1992 - 2004 : Sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK USU.
- 1997 - sekarang : Kepala Divisi Hematologi - Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FK USU.

5. KARYA ILMIAH.

a. Sebagai penulis utama:

1. Azmi S. Kar, M. Yusuf Nasution, Harun R. Lubis, Sani P. Nasution: Pola Kegawatan Medik pada Usia Lanjut di Bagian Penyakit Dalam RS Dr. Pirngadi, Simposium Critical Care medicine I, Medan, 1982.
2. Azmi S. Kar, H. Hanum Nasution: Pemakaian Bromazepam pada Penderita Psikosomatik, KOPAPDI V, Jakarta, 1984.
3. Azmi S. Kar, Azhar Tanjung, Rusli Pelly: Asma Bronkiale di Bagian Penyakit Dalam RS Dr. Pirngadi, Simposium Sehari Asma Bronkial, Medan 1984.
4. Azmi S. Kar: Leukemia pada Orang Dewasa di Bagian Penyakit Dalam RS Dr. Pirngadi, Medan, Simposium Leukemia dan Limfoma II, Medan, 1988.
5. Azmi S. Kar, T. Panjaitan: Kadar Fibrinogen pada Penderita Infark Miokard Akut, PERKI, Bandung, 10/10/93.
6. Azmi S. Kar, Gustan Syahri: Kadar Eritropoetin pada Penderita Gagal Ginjal Kronik, PHTDI VII, 1994.

7. Azmi S. Kar, Tambatua Panjaitan: Fibrinogen Level in Acute Myocardial Infartion, PHTDI VII, Medan, 1994.
8. Azmi S. Kar, Daud Ginting, Tambar Kembaren: Pemakaian Immunoglobulin Dosis Tunggal pada Purpura Trombositopenik Idiopatik, Buletin SEHAT RS Dr. Pirngadi, No.01/Tahun I-1995, Medan, ISSN 0852-9191.
9. Azmi S. Kar: Frekuensi Defisiensi G6PD pada Pengujung di RS Dr. Pirngadi, Medan, KOPAPDI IX, Padang, 1996.
10. Azmi S. Kar: Pemakaian Immunoglobulin pada ITP, Ceramah Ilmiah di RS. H. Adam Malik, 11/11/1996.
11. Azmi S. Kar: Gangguan Hemostasis pada Uremia, Naskah Ilmiah, FK USU, 1996.
12. Azmi S. Kar: Koagulasi Intravaskuler Diseminata pada Tumor Ganas Solid, Naskah Ilmiah, FK USU, 1997.
13. Azmi S. Kar: Pengaruh Obat Hipoglikemik Oral Glibenklamid terhadap Fungsi Trombosit pada DM tipe 2, LP USU No. 5308/J05/PG.K/97.
14. Azmi S. Kar, Saut Marpaung, Nuraisyah, Herman Hariman: Pengaruh Glibenklamid terhadap Fungsi Trombosit pada Penderita Diabetes Melitus tipe 2, PERSADI, Denpasar, 1998.
15. Azmi S. Kar: Gangguan Fungsi Trombosit pada Diabetes Melitus, Naskah Ilmiah, FK USU, 1998.
16. Azmi S. Kar: Gangguan Fungsi Trombosit pada Diabetes Melitus, Majalah Kedokteran Nusantara, in press, 1999.
17. Azmi S. Kar: Prevalensi Defisiensi Glukosa-6-Fosfat Dehidrogenase pada Suku Batak, Majalah Kedokteran Nusantara, in press, 1999.
18. Azmi S. Kar , Nazrin B. Sitompul: Disseminated Intravascular Coagulation after First Cycle Chemotherapy of Solid Tumor without Metastases, 4th International of The Asian Clinical Oncology Society (ACOS), Bali 4-7 Agustus 1999.
19. Azmi S. Kar: Peranan Onkologi Medik pada Penatalaksanaan penderita Kanker, Seminar Pencegahan, Deteksi Dini, dan Penatalaksanaan Kanker, Medan 29 Juli 2000.

20. Azmi S. Kar: Pemakaian Imunoglobulin Intravena Dosis Kecil pada Penderita Purpura Trombositopenik. Kongres PHTDI X, Semarang, Oktober 2001.
 21. Azmi S. Kar dan Edward Siagian: Penatalaksanaan Demam Netropenia. MKN 2004.
 22. Azmi S. Kar, Titik Larasati, Dairion Gatot: Perbandingan Kadar Fibrinogen antara Penderita Hipertensi Ringan dan Sedang, Jurnal Kedokteran Methodist, Vol. 2, No. 2, September 2004, hal.79-83.
 23. Azmi S. Kar, Izwar: Mieloma Multipel di RS Dr. Pirngadi dan RS H. Adam Malik Medan selama lima tahun (1995-2000), Jurnal Kedokteran Methodist, Vol. 2, No. 2, September 2004.
 24. Azmi S. Kar: Sindroma Antifosfolipid, Majalah Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Vol 38, No.1, Maret 2005, hal. 136-139.
- b. Sebagai penulis pembantu:
1. Yamin Wijaya, Azmi S. Kar: Shock Kardiogenik, Interdepartemental Conference in Shock, Medan 1981.
 2. K.Sudin, Azmi S. Kar: Cholera, Simposium Kegawatan Medik Darudat, Medan 1982.
 3. K.Sudin, Azmi S. Kar: Disentri, Simposium Kegawatan Medik Darurat, Medan 1982.
 4. K.Sudin, Azmi S. Kar: Demam Tifoid, Simposium Kegawatan Medik Darurat, Medan 1982.
 5. K.Sudin, Azmi S. Kar: Terapi Cairan, Simposium Kegawatan Medik Darurat, Medan 1982.
 6. Mabel Sihombing, Azmi S. Kar, R.Soetadi: Pemeriksaan Hemostasis pada Penderita Cirrhosis Hati, PHTDI V, Semarang, 1986.
 7. Muhammad Nasution, Azmi S. Kar, R. Soetadi, Iman Sukiman, H. M. Najib Dahlan Lubis: Eritrolekemia, KOPAPDI V, Semarang, 1986.
 8. R. Butar-Butar, Azmi S. Kar, R. Soetadi, Adi Kusuma A, Nurmansyah: Anemia Hemolitik Otoimun, KOPAPDI V, Semarang, 1986.

9. Gustan Syahri A. M., Rosihan Sipayung, Azmi S. Kar, R. Soetadi: Pengobatan Anemia Aplastik dengan Steroid, KOPAPDI VI, Jakarta, 1990.
10. Heryanto Yoesoef, Azmi S. Kar: Reaksi Tranfusi yang Terjadi di Bagian Penyakit Dalam RS Dr. Pirngadi, PHTDI, Jakarta, 1990.
11. H.P.M. Sianipar, Azmi S. Kar, R. Soetadi: Pola Penderita Anemia pada Divisi Hematologi Laboratorium Penyakit Dalam FK USU-RS Dr. Pirngadi Medan, PHTDI VI, Jakarta, 1990.
12. Rosihan Sipayung, Azmi S. Kar, R. Soetadi: Idiopatik Trombositopenik Purpura Kronik, Hasil Pengobatan dengan Prednison, PHTDI VI, Jakarta, 1990.
13. Refli Hasan, Azmi S. Kar: Gambaran Klinis Penderita-Penderita Leukemia yang Dirawat di RS Dr. Pirngadi, Medan. PHTDI VII, Surabaya, 1997.
14. Refli Hasan dan Azmi S. Kar: Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Leukemia pada Pasien-Pasien yang Berobat Jalan dan Rawat Inap pada Divisi Hematologi RS Dr. Pirngadi Medan, PHTDI VIII, Surabaya 1998.
15. Dasril Efendi dan Azmi S. Kar: Pola Klinis Leukemia Mieloblastik Akut di RS Dr. Pirngadi dan RSH Adam Malik pada Periode 5 tahun, KOPAPDI X, Surabaya 7-11 Juli 2000.
16. Suara Ginting dan Azmi S. Kar: Prevalensi Defisiensi Glukosa-6-fosfat Dehidrogenase pada Suku Karo, KOPAPDI X, Surabaya 2000.
17. Jerahim Tarigan, Azmi S. Kar, Nuraisyah: Pemeriksaan D-Dimer pada Diabetes Mellitus Tipe 2, KOPAPDI X, Surabaya 2000.
18. Gunadi dan Azmi S. Kar: Prevalensi Defisiensi G6PD pada Suku Jawa, KOPAPDI X, Surabaya 2000.
19. Adlin Herry dan Azmi S. Kar: Prevalensi Defisiensi G6PD pada Suku Aceh, KOPAPDI X, Surabaya 2000.
20. Ida Nensi Gultom dan Azmi S. Kar: Trombositosis Esensial (primer), KOPAPDI X, Surabaya 2000.
21. Suhaemi dan Azmi S. Kar: Chronic Myeloid Leukemia in Pirngadi Hospital Medan, KOPAPDI X, Surabaya 2000.
22. Elias Tarigan, Azmi S. Kar: Hipoaktivitas Trombosit pada Penyakit Mieloproliferatif, KOPAPDI X, Surabaya 2000.

23. Soroy Lardo, Azmi S. Kar: Hubungan Kadar Fibrinogen dengan Umur pada Penderita Hipertensi Ringan dan Sedang. Kongres PHTDI X, Semarang, Oktober 2001.
24. Dairion Gatot, Azmi S. Kar: Kadar Fibrinogen pada Hipertensi Ringan dan Sedang di RSUP H. Adam Malik dan RSUD Dr.Pirngadi, Medan. Kongres PHTDI X, Semarang, Oktober 2001.
25. Izwar, Azmi S. Kar: Mieloma Multipel di RSUD Dr.Pirngadi dan RSUP H. Adam Malik Medan selama lima tahun. Kongres PHTDI X, Semarang, Oktober 2001.
26. Mohammad Dirga, Azmi S. Kar: Gambaran Hemoglobin pada Penduduk Dewasa yang Melakukan Pemeriksaan Darah di RSUD Dr.Pirngadi Medan. Kongres PHTDI X, Semarang, Oktober 2001.
27. Savita Handayani, Azmi S. Kar: Gambaran Penyakit Berdasarkan BMP di Divisi Hematologi-Onkologi Medik Bagian Penyakit Dalam FK USU,RSUP H. Adam Malik dan RSUD Dr. Pirngadi Medan, 1995-2000. Kongres PHTDI, Semarang, Oktober 2001.
28. Titik Larasati, Azmi S. Kar: Koagulas Intravaskuler Diseminata pada Sepsis, Majalah Penyakit Dalam Udayana, vol.3,N0.1, Januari 2002, hal 75-82.
29. Zulkhairi, Azmi S. Kar: Penatalaksanaan Muntah Akibat Kemoterapi, The Indonesian Journal of International Medicine, Vol. 36, no. 4, Oktober-Desember 2004, hal. 227-234.

6. KEGIATAN YANG DIKUTI

1. *Workshop on Education Measurement*, FK USU, 1974.
2. Penataran P4, Medan, 1981.
3. Simposium Rabies dan Tetanus, Medan 1981.
4. Simposium Sehari Penyakit Hati, Medan, 1981.
5. Simposium Betabloker, 1981.
6. Panel Diskusi Profesi Kedokteran kaitannya dengan Hukum dan Etika, Medan 1982.

7. Simposium Nasional Masalah Penyakit Ginjal dan Saluran Kemih, Medan 1982.
8. Kongres *Critical Care Medicine I*, Jakarta 1982.
9. Kongres IDPI III, 1983.
10. Simposium Konsep Baru penanggulangan Payah Jantung dan Hipertensi, Medan 1983.
11. Simposium Osteoartrosis, Medan 1983.
12. Ceramah Ilmiah Immunologi oleh Dr. Evan M. Hersch, 1983.
13. Ceramah Ilmiah Pandangan Masa Kini terhadap Pengobatan Hipertensi, 1983.
14. Simposium *Parenteral Nutrition*, Medan 1983.
15. Ceramah Ilmiah Mengenai Penyakit Asma, 1983.
16. Ceramah Peningkatan Kewaspadaan terhadap obat Hepatotoksik, 1983.
17. KPPIK V, Medan, 1984.
18. Ceramah Ilmiah Rematologi, 1984.
19. Ceramah Ilmiah Calcium Antagonis, 1984.
20. Seminar Aspek Terapi pada Gangguan Psikosomatik, 1984.
21. Simposium Masalah Penyakit Jantung Rematik Dewasa Ini, 1984.
22. Simposium Anxietas, 1984.
23. KOPAPDI V, Jakarta 1984.
24. Simposium Transfusi Darah dan Permasalahannya, Jakarta, 1985.
25. Konas PHTDI V Semarang, 1986.
26. *Colloquium* in Nephrology Kuala Lumpur 1986.
27. KOPAPDI VI, Ujung Pandang 1987.
28. Simposium Leukemia dan Limfoma II, Medan, 1988.
29. Panitia Simposium Leukemia dan Limfoma II, Medan 1988.
30. AKTA V, Medan, 1989.
31. Konas PHTDI VI Jakarta, 1990.
32. Workshop Epidemiologi Klinik, FK USU, 1990.
33. Konas PEGI , Medan 1993.
34. Anggota Panitia Konas PEGI 1993.
35. KOPAPDI VIII, Denpasar, 1993.

36. Konas PHTDI VII Medan, 1994.
37. Ketua I Konas PHTDI VII Medan, 1994.
38. Kongres Perki VII Bandung, 1994.
39. Konker Persatuan Onkologi Indonesia, Bandung, 1995.
40. Workshop Thalassemia, Prigen, Jatim, 1996.
41. Anggota Panitia Pernefri Medan, 1996.
42. Kongres Pernefri Medan, 1996.
43. Seminar Penelitian, IKIP Medan, 1996.
44. KOPAPDI IX, Padang, 1996.
45. Kongres/Workshop Thalassemia Asean, Jakarta, 1997.
46. Workshop Onkologi, Jakarta, 1997.
47. Konas PHTDI VIII Surabaya, 1997.
48. ISH Congress, Singapura, 1997.
49. Workshop on Fertilization, Medan, 1997.
50. Workshop on Statistic, Medan, 1997.
51. Konas PERKI VIII, Semarang, 1998.
52. Simposium Mikroorganisme Penyebab dan Penanggulangan Infeksi Sal. Nafas dengan Levofloxacin, 1998.
53. KOPERKI Semarang, April 1999.
54. *Update in Cardiology*, Jakarta Juli 1999.
55. Kongres ACOS IV, Bali 4-7 Agustus 1999.
56. KOPAPDI X, Surabaya, 7-11 Juli 2000.
57. Seminar Pencegahan, Pendeteksian Dini, dan Penatalaksanaan Kanker, RS H. Adam Malik, Medan 29 Juli 2000.
58. *International Society of Hematology Asia-Pacific Division Congress*, 24-28 Oktober 2001, Bangkok, Thailand.
59. *Fourth Malaysian Haematology Congress*, 14-17 Maret 2002, Penang, Malaysia.
60. *World Congress International Hematology Society*, Seoul, Korea 2002.
61. Pertemuan Bakorna Hompedin, Jakarta 2003 (Hotel Grand Melia).
62. Pertemuan Bakornas Hompedin, Jakarta 2003 (Hotel Mellenium).
63. Pertemuan Bakornas Hompedin, Agustus 2003 Bandung.

64. Pertemuan Bakornas Hompedin, Jakarta 2004 (Aryaduta Hotel).
65. Pertemuan Bakornas Hompedin, Jakarta 2004 (Hotel Borobudur).
66. Pertemuan Bakornas Hompedin, Jakarta 2004 (Hotel Marriot).
67. Kongres *International Society of Hematology Asia Pacific Division*, di Nagoya, Jepang, 2004.
68. *3th Congress of Eijkman Institute*, 1-3 Oktober 2004, Yogyakarta.
69. *5th Annual Meeting of Indonesian Society on Thrombosis Hemostasis: From Myth to Reality*, 17-18 Desember 2004, Jakarta.
70. Kongres Nasional X PHTDI, 14-16 April 2005, Denpasar, Bali.
71. PIT Penyakit Dalam USU, April 2005, Hotel Danau Toba, Medan.
72. PIN III Masyarakat Paliatif Indonesia, 7-8 Mei 2005, Yogyakarta.
73. Kongres Nasional Hemofilia I, Jakarta, 10-11 September 2005.
74. *The 2nd Meeting of the Indonesia-Singapore Networking on Hematology-Medical Oncology of Internal Medicine*, Batam, September 16-18, 2005.
75. Pertemuan Ilmiah Nasional ke-3 PB PAPDI, Bandung 23-25 September 2005.

