

GAMBARAN KARAKTERISTIK PASIEN MIELOMA MULTIPEL DI RSUP SANGLAH PADA TAHUN 2014-2015

I Gede Wahyu Mahasuarya Pinatih¹, Ni Made Renny Anggreni Rena²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Divisi Hematologi Onkologi Medik Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Sanglah
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Koresponding author: I Gede Wahyu Mahasuarya Pinatih¹

wahyumahasuarya@gmail.com

ABSTRAK

Mieloma multipel adalah keganasan sel plasma dalam sumsum tulang yang khas disertai lesi osteolitik dan terdapat protein monoklonal dalam serum serta urine. Angka kejadian mieloma multipel pada skala dunia diperkirakan sekitar 86.000 kasus per tahun. Untuk mengetahui data serta karakteristik pasien mieloma multipel di RSUP Sanglah Denpasar pada tahun 2014-2015, telah dilakukan penelitian deskriptif retrospektif. Populasi target penelitian ini adalah penderita multipel mieloma yang berobat dari tahun 2014 sampai tahun 2015 di RSUP Sanglah Denpasar. Dengan teknik *total sampling* didapatkan sampel sebanyak 23 orang dengan proporsi terbesar kelompok usia >50 tahun sebanyak 82,6%, jenis kelamin laki-laki sebanyak 65,2%, pekerjaan yakni petani sebanyak 10 orang. Pada kategori keluhan pasien hampir seluruh sampel memiliki keluhan lemas yaitu sebanyak 95,7%. Proporsi terbesar pada kategori temuan pemeriksaan fisik adalah anemia sebanyak 87%. Pada kategori temuan laboratorium didapatkan rerata leukosit sebesar $6,51 \times 10^3/\text{mm}^3 \pm 2,864$, trombosit sebesar $168,62 \times 10^3/\text{mm}^3 \pm 121,232$, dan urea sebesar 26,45 g/hari $\pm 32,268$. Proporsi kadar hemoglobin terbesar adalah 8-9,9 g/dl sebanyak 39,1%, kadar kreatinin < 2 mg/dl sebanyak 82,6%, kadar serum kalsium < 10 mg/dl sebanyak 30,4%, dan jumlah sel plasma 30% - 70% sebanyak 52,2%. Proporsi terbesar pada kategori pengobatan adalah kemoterapi sebanyak 100% dan kondisi sewaktu pulang membaik sebesar 73,9%.

Kata Kunci : Mieloma Multipel, Karakteristik Penderita, Sanglah

ABSTRACT

Multiple myeloma is cancer of blood cell that develops in the bone marrow, characterized by osteolytic lesion and monoclonal protein in the serum and urine. The incidence of multiple myeloma in all over the world is around 86.000 case per year. A descriptive retrospective was established to know about the characteristics of patient with multiple myeloma in RSUP Sanglah during 2014-2015. The target populations of this study are the patients who were suffering from multiple myeloma and hospitalized in RSUP Sanglah for period of 2014-2015. A total of 23 sample was found using total sampling technique with the biggest proportion of age >50 years with a percentage of 82.6%, the biggest proportion of gender is male with a percentage of 65.2%, the biggest proportion of occupation is farmer in total 10 persons. Almost all of the sample complained about weakness with a percentage of 95.7%. The biggest proportion of physical examination is anemic look with a percentage of 87%. The mean value of laboratory examination are leukocyte $6.51 \times 10^3/\text{mm}^3 \pm 2.864$, platelet $168.62 \times 10^3/\text{mm}^3 \pm 121.232$, and uremic nitrogen 26.45 g/hari ± 32.268 . The biggest

plasma count 30%-70% with a percentage of 52.2%. The biggest proportion of the treatment is chemotherapy with a percentage of 100% and 73.9% of sample show improvement by the time they were discharged from hospital.

Keywords: *Multiple Myeloma, the characteristic of the patients, Sanglah*

PENDAHULUAN

Mieloma multipel adalah keganasan sel plasma dalam sumsum tulang yang khas disertai dengan lesi osteolitik dan terdapat protein monoklonal dalam serum serta urin¹. Kejadian kanker diperkirakan akan terus meningkat menjadi 180% dalam 15 tahun ke depan karena terjadinya transisi epidemiologi².

Diperkirakan angka kejadian mieloma multipel pada skala dunia sekitar 86.000 kasus insiden terjadi setiap tahun (47.000 laki-laki dan 39.000 perempuan). Sekitar 63.000 orang dilaporkan meninggal setiap tahun (33.000 laki-laki dan 30.000 perempuan). Tingkat kejadian tahunan berjumlah 1,7 per 100.000 orang pada laki-laki dan 1,2 per 100.000 orang pada perempuan³. Perbandingan etnis dalam populasi di Amerika Serikat menunjukkan kejadian mieloma multipel hampir dua kali lipat antara kulit hitam dibandingkan dengan orang kulit putih, sementara orang-orang asal Asia, terutama Cina dan Jepang, mengalami kejadian yang jauh lebih rendah⁴.

Angka kejadian mieloma multipel (MM) di Indonesia khususnya di Bali masih banyak yang belum dilaporkan, maka dari itu peneliti ingin mencari data mengenai karakteristik mieloma multipel di Bali khususnya di RSUP Sanglah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jumlah penderita mieloma multipel pada periode tahun 2014 sampai tahun 2015 jika dikelompokkan berdasarkan usia, jenis kelamin, pekerjaan, jenis keluhan, pemeriksaan fisik, temuan laboratorium, jenis pengobatan serta kondisi pasien sewaktu pulang dari RSUP Sanglah Denpasar.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian yang digunakan adalah jenis penelitian deskriptif retrospektif yang di maksudkan untuk mendeskripsikan data sebagaimana adanya dan hasil yang diperoleh selanjutnya digambarkan berdasarkan tujuan penelitian yang akan dicapai. Populasi target penelitian adalah penderita multipel mieloma yang berobat dari tahun 2014 sampai tahun 2015 di RSUP Sanglah Denpasar.

Sampel penelitian merupakan penderita multipel mieloma yang berobat dari tahun 2014 sampai tahun 2015 di RSUP Sanglah Denpasar yang memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi. Kriteria inklusi yaitu, pasien yang datang berobat dan di diagnosis mieloma multipel oleh dokter di RSUP Sanglah Denpasar pada tahun 2014 sampai tahun 2015. Kriteria eksklusi yaitu, Pasien multipel mieloma tidak memiliki data lengkap mencakup usia, jenis kelamin, keluhan, dan pemeriksaan fisik yang dilakukan.

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli 2016 sampai bulan September 2016 di RSUP Sanglah Denpasar. Teknik pengumpulan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah total sampling. Metode ini menjadi pilihan bagi peneliti, mengingat tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat gambaran karakteristik pasien mieloma multipel di RSUP Sanglah pada tahun 2014-2015. Data yang digunakan adalah data rekam medis pasien yang akan dicatat beberapa komponen, seperti: usia, jenis kelamin, pekerjaan, jenis keluhan, pemeriksaan fisik, temuan laboratorium, jenis pengobatan serta kondisi pasien sewaktu pulang. Penelitian ini telah dinyatakan layak secara etik dengan nomor protokol 204.01.1.2016.

HASIL

Tabel 1. Distribusi Proporsi Penderita Mieloma Multipel Berdasarkan Sosiodemografi di RSUP Sanglah Tahun 2014-2015

Karakteristik Sosiodemografi	Jumlah (n = 23)	
	Frekuensi	Proporsi (%)
Usia		
Usia <50 Tahun	4	17,4
>50 Tahun	19	82,6
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	15	65,2
Perempuan	8	34,8
Pekerjaan		
Petani	10	43,5
Pegawai Swasta	5	21,7
PNS	1	4,3
Wiraswasta	2	8,7
Ibu Rumah Tangga	4	17,4
Tidak Bekerja	1	4,3

Tabel 1 memperlihatkan distribusi proporsi penderita mieloma multipel di RSUP Sanglah berdasarkan sosiodemografi. Usia terbanyak >50 tahun 82,6%, kemudian <50 tahun 17,4%; Jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki yaitu 65,2% dan perempuan 34,8%; (3) Pekerjaan terbanyak adalah petani 10 orang, serta pekerjaan terendah adalah PNS dan tidak bekerja 1 orang

Tabel 2. Distribusi Proporsi Penderita Mieloma Multipel Berdasarkan Keluhan di RSUP Sanglah tahun 2014-2015

Keluhan	Jumlah (n = 23)	
	Frekuensi	Proporsi (%)
Demam	4	17,4
Mual dan Muntah	1	4,3
Lemas	22	95,7
Sesak Nafas	4	17,4
Sakit Kepala	8	34,8
Perdarahan	3	13
Nyeri Tulang	18	78,3
Nyeri Sendi	7	30,4
Penurunan Berat Badan	6	26,1

Tabel 2 memperlihatkan distribusi proporsi penderita mieloma multipel berdasarkan keluhan terbanyak yang dialami pasien di RSUP Sanglah adalah, lemas sebanyak 22 orang (95,7%), kemudian keluhan terendah adalah mual dan muntah sebanyak 1 orang (4,3%).

Tabel 3. Distribusi Proporsi Penderita Mieloma Multipel Berdasarkan Temuan Pemeriksaan Fisik di RSUP Sanglah tahun 2014-2015

Pemeriksaan Fisik	Jumlah (n = 23)	
	Frekuensi	Proporsi (%)
Infeksi	6	26,1
Limfadenopati	2	8,7
Hepatomegali	2	8,7
Kardiomegali	6	26,1
Splenomegali	2	8,7
Anemia	20	87
Fraktur	3	13
Patologis		
Lumpuh	3	13
Asites	1	4,3

Tabel 3 memperlihatkan distribusi proporsi penderita mieloma multipel di RSUP Sanglah berdasarkan temuan pemeriksaan fisik terbanyak yaitu, anemia sebanyak 20 orang

(87%) dan asites terendah sebanyak 1 orang (4,3%).

Tabel 4. Distribusi Proporsi Penderita Mieloma Multipel Berdasarkan Tipe Pengobatan di RSUP Sanglah tahun 2014-2015

Pengobatan	Jumlah (n = 22)	
	Frekuensi	Proporsi (%)
Kemoterapi	23	100
Medika-mentosa	21	91,3
Radiasi	1	4,3
Transfusi Darah	15	65,2

Tabel 4 memperlihatkan distribusi proporsi penderita mieloma multipel di RSUP Sanglah berdasarkan tipe pengobatan terbanyak adalah kemoterapi sebanyak 23 orang (100%), dan terendah adalah radiasi sebanyak 1 orang (4,3%).

Tabel 5. Distribusi Proporsi Penderita Mieloma Multipel Berdasarkan Temuan Laboratorium di RSUP Sanglah tahun 2014-2015

Temuan Laboratorium	Rerata ± simpang baku	Median	Min*	Max**
Leukosit	$6,51 \times 10^3/mm^3 \pm 2,864$	6,16	3	13
Trombosit	$168,62 \times 10^3/mm^3 \pm 121,232$	170	17	518
Urea	$26,45 \text{ g/hari} \pm 32,268$	15	6	147

*minimum, **maximum

Tabel 5 memperlihatkan distribusi proporsi penderita mieloma multipel di RSUP Sanglah berdasarkan temuan laboratorium yaitu, rerata leukosit sebesar $6.51 \times 10^3/mm^3 \pm 2.864$, trombosit sebesar $168.62 \times 10^3/mm^3 \pm 121.232$, dan urea sebesar $26.45 \text{ g/hari} \pm 32.268$.

Tabel 6. Distribusi Proporsi Penderita Mieloma Multipel Berdasarkan Level Hemoglobin di RSUP Sanglah tahun 2014-2015

Hemoglobin	Jumlah (n = 23)	
	Frekuensi	Proporsi (%)
<6 g/dl	3	13
6-7,9 g/dl	8	34,8
8-9,9 g/dl	9	39,1
>10 g/dl	3	13

Tabel 6 memperlihatkan distribusi proporsi penderita mieloma multipel di RSUP Sanglah berdasarkan level hemoglobin terbanyak yaitu level hemoglobin 8-9,9 g/dl sebesar 39,1%, dan terendah adalah level hemoglobin >10 g/dl sebesar 13%.

Tabel 7. Distribusi Proporsi Penderita Mieloma Multipel Berdasarkan Kadar Kreatinin di RSUP Sanglah tahun 2014-2015

Kadar Kreatinin	Jumlah (n = 23)	
	Frekuensi	Proporsi (%)
< 2 mg/dl	19	82,6
≥ 2 mg/dl	4	17,4

Tabel 7 Distribusi proporsi penderita mieloma multipel di RSUP Sanglah berdasarkan kadar kreatinin. Penderita mieloma multipel dengan kadar kreatinin < 2 mg/dl sebanyak 19 orang (82,6%), dan kadar kreatinin ≥ 2 mg/dl sebanyak 4 orang (17,4%).

Tabel 8. Distribusi Proporsi Penderita Mieloma Multipel Berdasarkan Serum Kalsium di RSUP Sanglah tahun 2014-2015

Serum Kalsium	Jumlah (n = 13)	
	Frekuensi	Proporsi (%)
< 10 mg/dl	7	30,4
≥ 10 mg/dl	6	26,1

Tabel 8 Distribusi proporsi penderita mieloma multipel di RSUP Sanglah berdasarkan serum kalsium. Penderita mieloma multipel dengan serum kalsium < 10 mg/dl sebanyak 7 orang (30,4%), dan dengan serum kalsium ≥ 10 mg/dl sebanyak 6 orang (26,1%).

Tabel 9. Distribusi Proporsi Penderita Mieloma Multipel Berdasarkan Jumlah sel plasma di RSUP Sanglah tahun 2014-2015

Jumlah Sel Plasma	Jumlah (n = 20)	
	Frekuensi	Proporsi (%)
< 30%	8	34,8
30% - 70%	12	52,2
> 70%	-	-

Tabel 9 memperlihatkan distribusi proporsi penderita mieloma multipel di RSUP Sanglah berdasarkan jumlah sel plasma. jumlah sel plasma 30% - 70% merupakan jumlah terbanyak yaitu 12 orang (52,2%), jumlah sel plasma <30% sebanyak 8 orang (34,8%), dan tidak terdapat data pasien yang menunjukkan jumlah sel plasma diatas 70%.

Tabel 10. Distribusi Proporsi Penderita Mieloma Multipel Berdasarkan Kondisi Sewaktu Pulang di RSUP Sanglah tahun 2014-2015

Kondisi Pulang	Jumlah (n = 20)	
	Frekuensi	Proporsi (%)
Meninggal	1	4,3
Tetap	2	8,7
Membaik	17	73,9

Tabel 10 memperlihatkan distribusi proporsi penderita mieloma multipel di RSUP Sanglah berdasarkan kondisi sewaktu pulang, yaitu membaik sebanyak 17 orang (73,9%), 2 orang tetap (8,7%), dan 1 orang meninggal (4,3%).

PEMBAHASAN

Penelitian ini mendapatkan 23 sampel pasien yang di diagnosis MM pada tahun 2014-2015 di RSUP Sanglah Denpasar. Proporsi penderita mieloma multipel di RSUP Sanglah berdasarkan sosiodemografi yaitu, pasien dengan usia >50 tahun sebesar 82,6%, dan <50 tahun 17,4%. Hasil ini memiliki kemiripan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hilman Tadjoeidin di Indonesia pada tahun 2011 yang menyatakan bahwa 65,71% penderita mieloma multipel di Indonesia berusia di atas 50 tahun⁵, serta penelitian yang dilakukan oleh *American Cancer Society* pada tahun 2015 yang menyatakan bahwa penderita mieloma multipel kebanyakan di diagnosis pada usia 65 tahun⁶.

Sebanyak 65,2% pasien berjenis kelamin dan 34,8% pasien berjenis kelamin perempuan. Prevalensi yang sama di dapatkan pada penderita mieloma multipel di Asia, sebanyak 55,6% laki-laki dan 44,4% perempuan. Penelitian oleh *American Cancer Society* menyatakan pria lebih berisiko menderita mieloma multipel dari pada wanita⁶. Menurut Brian G.M. Durie dalam penelitiannya yang di terbitkan pada *International Myeloma Foundation*, perbandingan laki-laki dan wanita di US adalah 1,25:1⁷. Nikolaus Becker tahun 2011 juga menyatakan tingkat kejadian tahunan berjumlah 1,7 per 100.000 orang pada laki-laki dan 1,2 per 100.000 orang pada perempuan⁸.

Proporsi terbanyak pada kategori pekerjaan adalah petani sebanyak 10 orang dan pekerjaan terendah yaitu PNS dan tidak bekerja sebanyak 1 orang. Hal ini berkaitan dengan pekerjaan yang berisiko tereksposur pestisida,

pelarut terutama benzena, dan bahan kimia lainnya. Maka angka kejadian mieloma multipel pada petani memiliki angka yang lebih tinggi dari pada pekerjaan yang lain⁶.

Keluhan terbanyak adalah lemas 95,7%, nyeri tulang 78,3%, dan keluhan terendah adalah mual dan muntah sebesar 4,3%. Hasil penelitian yang di lakukan di India pada tahun 2016, menyatakan hal serupa yaitu, keluhan terbanyak merupakan nyeri tulang 86% dan lemas 80%. Sedangkan mual dan muntah sebesar 14%⁹.

Temuan pemeriksaan fisik terbanyak yaitu anemia sebanyak 87% dan terendah yaitu asites sebanyak 4,3%. Hasil penelitian di India, tidak menyatakan tanda anemia dalam penelitiannya, namun menyatakan pucat sebagai tanda terbanyak yaitu sebesar 84%, terendah yaitu hepatomegali sebanyak 2,3%⁹.

Penderita mieloma multipel dengan temuan laboratorium yaitu rerata leukosit sebesar $6,51 \times 10^3/\text{mm}^3 \pm 2,864$, trombosit sebesar $168,62 \times 10^3/\text{mm}^3 \pm 121,232$, dan urea sebesar $26,45 \text{ g/hari} \pm 32,268$. Jadi jika dibandingkan dengan nilai normalnya nilai rerata leukosit dan trombosit masih berada dalam batas normal, sedangkan kadar urea menunjukkan peningkatan dari nilai normal¹⁰.

Kadar hemoglobin terbanyak adalah 8-9,9 g/dl sebesar 39,1%. Berdasarkan kadar kreatinin < 2 mg/dl sebesar 82,6%, dan ≥ 2 mg/dl sebesar 17,4%. Penderita mieloma multipel dengan serum kalsium < 10 mg/dl sebanyak 30,4%, dan serum kalsium ≥ 10 mg/dl sebanyak 26,1%. Hasil penelitian yang dilakukan di Asia menyatakan, sebanyak 60,7% penderita mieloma multipel memiliki kadar hemoglobin di bawah 10 g/dl, dan 39,3% kadar hemoglobin di atas 10 g/dl, kadar kreatinin < 2 mg/dl sebesar 76,6%, dan dengan kadar kreatinin ≥ 2 mg/dl sebesar 23,4%, serta serum kalsium < 10 mg/dl sebesar 83,3% dan dengan serum kalsium ≥ 10 mg/dl sebesar 16,75%¹¹. Hasil ini serupa dengan data yang didapatkan di RSUP Sanglah.

Terdapat perbedaan pada penelitian yang di lakukan di India, kadar kreatinin < 2 mg/dl sebesar 22,7% dan kadar kadar kreatinin ≥ 2 mg/dl sebesar 77,3%. Serum kalsium < 10 mg/dl sebesar 53,6% dan dengan serum kalsium ≥ 10 mg/dl sebesar 46,4%¹².

Penderita mieloma multipel dengan jumlah sel plasma dibawah 30% sebanyak 34,8%, jumlah sel plasma 30%-70% sebanyak 52,2%. Terdapat perbedaan prevalensi jumlah sel plasma dari hasil penelitian yang dilakukan di Asia, yaitu jumlah sel plasma di bawah 30% sebesar 41,1% dan jumlah sel plasma 30%-70% sebesar 40,5%¹¹.

Pengobatan terbanyak adalah kemoterapi sebesar 100%. Kemoterapi merupakan pengobatan dasar yang digunakan. Frekuensi regimen yang digunakan adalah melphalan/prednisone 59,70%, regimen lainnya seperti VAD, VBMC, thalidomide/dexametason. Respon terbaik terhadap kemoterapi adalah parsial respon yang terjadi pada 45% pasien⁵.

Kondisi sewaktu pulang terbanyak yaitu membaik sebesar 73,9%, dalam keadaan meninggal sebesar 4,3%, tetap sebesar 8,7%. Pasien yang terdiagnosis 10 tahun lebih awal memiliki angka kematian yang lebih rendah¹¹.

SIMPULAN

Proporsi terbesar penderita mieloma multipel di RSUP Sanglah adalah: usia penderita mieloma >50 tahun sebesar 82,6%, jenis kelamin adalah laki-laki sebesar 65,2%, pekerjaan terbanyak adalah Petani sebanyak 10 orang keluhan terbanyak adalah lemas 95,7%, temuan pemeriksaan fisik terbanyak yaitu, anemia 87%, temuan laboratorium yaitu, rerata leukosit sebesar $6,51 \times 10^3/\text{mm}^3 \pm 2,864$, trombosit sebesar $168,62 \times 10^3/\text{mm}^3 \pm 121,232$, dan urea sebesar $26,45 \text{ g/hari} \pm 32,268$. Level hemoglobin adalah 8-9,9 g/dl sebesar 39,1, Kadar kreatinin < 2 mg/dl sebesar 82,6%, serum kalsium < 10 mg/dl sebanyak 30,4%, jumlah sel plasma 30% - 70% sebanyak 52,2%. Proporsi pengobatan, terbanyak adalah kemoterapi sebesar 100%, kondisi sewaktu pulang terbanyak membaik 73,9%.

Daftar Pustaka

1. Multiple Myeloma Research Foundation. Multiple Myeloma : Disease Overview. 2012;h. 2.
2. Khatib, O., Aljurf, M. Cancer prevention and control in the Eastern Mediterranean region: the need for a public health approach. *Hematology Oncology Stem Cell Ther* 2008;1(1):h. 44–52.
3. Alexander, D., Mink, P.J., Adam, H.O., Cole, P., Mandel, J.S., Oken, M.M., & Trichopoulos, D. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007; 120:h. 40–61
4. Bakta, I M. *Hematologi Klinis Ringkas*. Jakarta : EGC 2006; h.97-107.
5. Brenner, H., Gondos, A., & Pulte, D. Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006-2010. *Haematologica*, 2009; 94:h. 270-275.
6. Tadjoeidin, H., Reksodiputro, A., Toruan, T. Abdulmuthalib, Kosasih, A., Supandiman,

- I., Sumantri, R., Fadjari, H., Fianza, P.I., Suharti, C., Kurnianda, J., Purwanto, I., Azhariati, A., Ugroseno., Sedana, M.P., Darmawan, B., Bakta, I.M., Kar, A.S., Gatot, D., Acang, N., Syahrir, M., Benyamin, A.F., Tutik, H., & Kumaat, H. Multiple Myeloma in Indonesia. *Indonesian Journal of Cancer*. 2011;5:h. 77-79.
7. American Cancer Society. Multiple myeloma. Atlanta, GA: American Cancer Society. 2015.
 8. Durie, BGM., Harousseau, J-L. Miguel, JS. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2012;20:h.1467-1473.
 9. Becker, N. Epidemiology of Multiple Myeloma. Springer. 2011;h.29-31.
 10. Pegu, A., Dutta, A., & Todi, V. Clinical Profile Of Multiple Myeloma In A Tertiary Care Center From North East India. *J. Evolution Med. Dent. Sci*. 2016;5(52):h. 3383.
 11. Loscalzo, J. & Harrison, T. Harrison's cardiovascular medicine. New York: McGraw-Hill Medical.2010
 12. Kim, K., Lee, J., Kim, J., Min, C.K., Yoon, S.S., Shimizu, K., Chou, T., Kosugi, H., Suzuki, K., Chen, W., Hou, J., Lu, J., Huang, X.J., Huang, S.Y., Chng, W.J., Tan, D., Teoh, G., Chim, C.S., Nawarawong, W., Siritanaratku, N., & Durie B.G. Clinical profiles of multiple myeloma in Asia—An Asian Myeloma Network study. *American Journal of Hematologi*. 2010;89:h.752-754.
 13. Kyle, R., Yee, G C., Somerfield, M R. dkk. 2007. American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology*. 2014;25 (17):h. 2464-2470.
 14. Kaur, P., Shah, B., & Bajaj, P. Multiple Myeloma : A Clinical and Phatological Profile. *G.J.O*. 2014;h.15-17.