

KATA PENGANTAR

Dengan penuh rasa syukur kehadiran Allah SWT, Media Farmasi Vol. 11 No. 1 Tahun 2014 telah terbit.

Pada edisi ini, Jurnal Media Farmasi menyajikan 11 artikel yang kesemuanya merupakan hasil penelitian. Sembilan artikel dari luar Fakultas Farmasi UAD membahas, (1) Uji aktivitas penangkapan radikal (2) Perbandingan penggunaan sumber asam terhadap sifat fisik granul effervescent (3) Optimasi formula tablet *floating* nifedipin (4) Formulasi gel menggunakan serbuk daging ikan haruan (*Channa striatus*) (5) Formulasi dan aktivitas antibakteri lotion minyak atsiri buah adas (*Foeniculum vulgare* Mill) (6) Efek hepatoprotektor fraksi etil asetat daun sangitan (*Sambucus canadensis* L.) (7) Kombinasi ekstrak etanol rimpang *Zingiber officinale* Roscoe dengan Zn (8) Konseling farmasis merubah perilaku pasien hipertensi rawat jalan (9) Evaluasi penggunaan antibiotika dengan metode DDD (*defined daily dose*). Dua artikel dari peneliti Fakultas Farmasi UAD yang membahas tentang : (1) Evaluasi toksisitas hematologi akibat penggunaan 6-merkaptopurin (2) Evaluasi penggunaan antibiotika pada pasien pediatri leukimia limfoblastik akut.

Harapan kami, jurnal ini dapat bermanfaat bagi pembaca atau menjadi referensi peneliti lain. Kritik dan saran membangun, senantiasa kami terima dengan tangan terbuka.

Dewan editor

**EVALUASI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PADA PASIEN
PEDIATRI LEUKIMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN
FEBRILE NEUTROPENIA SELAMA PEMBERIAN
KEMOTERAPIDI RUMAH SAKIT KANKER DHARMAIS
JAKARTA**

**EVALUATION
OF ANTIBIOTIC USE IN PATIENTS WITH PEDIATRIC ACUTE
LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA *FEBRILE*
NEUTROPENIA GIVING DURING CANCER CHEMOTHERAPY IN
HOSPITAL DHARMAIS JAKARTA**

Mulyani¹, Dyah Aryani Perwitasari¹, Rizka Andalusia², Mururul Aisyi²

Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta¹
Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta²

ABSTRAK

Pemilihan terapi antibiotika harus berdasarkan hasil kultur, pola resistensi serta *guideline* yang ada karena mikroorganisme dan sensitivitasnya terhadap antibiotika senantiasa berubah. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan antibiotika pada pasien pediatri dengan leukimia limfoblastik akut yang mengalami *febrile neutropenia* selama pemberian kemoterapi kanker di RSKD Jakarta. Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental dengan pengambilan data secara retrospektif dan prospektif di periode bulan Maret -April 2014. Data diambil dari rekam medik pasien kemudian dianalisis dengan deskriptif. Subyek yang memenuhi kriteria inklusi adalah pasien pediatri ≤ 18 tahun yang mengalami *febrile neutropenia* yang mendapat kemoterapi dan *Absolute Neutrophile Count*(ANC) < 1500 sel/mm³ Suhu oral $\geq 38,3$ °C atau 2-3x terukurnya suhu ≥ 38 °C selama lebih dari 1 jam. Pengumpulan data dilakukan dengan melakukan pencatatan pada form pengambilan data yang diambil dari *medical record*. Pada penelitian ini terdapat 25 episode pasien pediatri dengan *febrile neutropenia* yang sesuai dengan kriteria inklusi. Tingkat keparahan *febrile neutropenia* yang terjadi sebanyak (72 %) *severe*, (24 %) *moderate* dan (4 %) *mild*. Penggunaan antibiotik paling banyak cefotaxime (56 %), ceftazidime (28 %) dan berdasarkan hasil kultur (28 %). Keberhasilan terapi antibiotik empirik yang digunakan (88 %) dan kegagalan terapi sebesar (12 %). Pemilihan terapi antibiotika pada pasien pediatri leukimia limfoblastik akut yang mengalami *febrile neutropenia* sudah sesuai dengan *guideline* dan pola kuman di RSKD Jakarta.

Kata Kunci : *febrile neutropenia*, antibiotika, keberhasilan terapi

ABSTRACT

Selection of antibiotics should be based on culture results, because of the resistance patterns and guidelines since the microorganisms and their sensitivity to antibiotics always changing. This study was aimed to evaluate the use of antibiotics in pediatric patients with a cute lymphoblastic leukemia with febrile neutropenia during cancer chemotherapy in RSKD Jakarta. This study used non-experimental design with data was collected retrospectively and prospectively during the period of March-April 2014. The data was taken from medical records of patient. The research subjects were out-pediatric patients 18 years who experienced febrile neutropenia who receive chemotherapy and Neutrophile Absolute Count (ANC) <1500 cells/mm³ or al temperature $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ or 2-3 times a measured temperature of $\geq 38^{\circ}\text{C}$ formore of 1 hour Data gathering was conducted by recording the data collection form was taken from mediacal record. In this study, there were 25 episodes of pediatric patients with febrile neutropenia according to the inclusion criteria. The severity of febrile neutropenia that occurred were (72%) severe, (24%) moderate and (4%) mild. The most used of antibiotics was cefotaxime (56%), followed ceftazidime(28%) and based on the results ofculture(28%). The success ofempiricantibiotictherapyused(88%)andhas not been adequate antibiotic therapy or therapeutic failure by (12%). The selection of antibiotic therapy in pediatric a cute lymphoblastic leukemia pediatric patients with febrile neutropenia is in accordance with theguidelines and based on culture results in RSKD Jakarta.

Key word : *febrile neutropenia, antibiotic, succes therapy*

PENDAHULUAN

Pasien dengan penyakit keganasan pada umumnya rentan terhadap infeksi. Meskipun tidak semua pasien dengan neutropenia terjadi febrile neutropenia namun neutropenia merupakan faktor risiko yang signifikan untuk infeksi. Gangguan mekanisme pertahanan dapat meningkatkan infeksi (Schouten, 2006). Infeksi bakteri merupakan salah satu penyebab kematian penderita leukemia akibat penurunan daya tahan tubuh akibat dari keganasannya sendiri maupun sitostatika.

Sitostatika sering menyebabkan hambatan proliferasi sel kulit dan mukosa, sehingga memudahkan invasi mikroorganisme karena erosi dan ulserasi serta menekan proliferasi sumsum tulang, termasuk granulosit, yang berperan dalam imunitas non spesifik. (Hardianto, 2011).

Pemilihan antibiotika harus berdasarkan hasil kultur, kesesuaian pemilihan antibiotika empirik dengan pedoman terapi yang digunakan saat ini dan pola sensitivitas bakteri. Pasien yang mengalami febrile neutropenia ditangani dengan pemberian antibiotika berspektrum

neutropenia ditangani dengan pemberian antibiotika berspektrum luas pada saat timbul pertama infeksi.

Di Indonesia belum banyak penelitian yang mengevaluasi *outcome* klinik antibiotik sebagai terapi empirik pada pasien *febrile neutropenia* akibat pemberian kemoterapi pada pasien kanker, terutama pasien pediatri. Berdasarkan hal diatas, sehingga perlu evaluasi penggunaan antibiotik di Rumah Sakit Kanker Dharmais untuk mengatasi *febrile neutropenia* pada pasien pediatri dengan keganasan hematologi.

METODE PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian non eksperimental secara observasional dengan pengambilan data pasien secara retrospektif dan prospektif. Kriteria inklusi adalah pasien pediatri dengan usia ≤ 18 tahun yang mengalami *febrile neutropenia* dan mendapat kemoterapi, jumlah *Absolute Neutrophile Count* (ANC) < 1500 sel/mm³ atau ANC menurun menjadi < 1500 sel/mm³ selama 48 jam berikutnya, suhu oral $\geq 38,3$ °C atau 2-3x terukurnya suhu $\geq 38^{\circ}\text{C}$ dalam selam lebih dari 1 jam, pada pasien yang telah menerima kemoterapi dalam satu bulan terakhir, Pasien pediatri *febrile neutropenia* dengan penyakit penyerta.

Kriteria eksklusi adalah pasien dengan usia > 18 tahun yang

mengalami *febrile neutropenia* dan mendapat kemoterapi, mengalami kejadian demam selama pemberian kemoterapi dan demam turun setelah kemoterapi selesai, demam terjadi dalam waktu 6 jam akibat transfusi darah, produk darah, atau cairan i.v lain. Subyek yang memenuhi kriteria inklusi sejumlah 25 episode *febrile neutropenia* pada pasien pediatri leukimia limfoblastik akut.

Pengumpulan data dilakukan dengan melakukan pencatatanform pengambilan data yang diambil dari rekam medik yang meliputi nama, umur, jenis kelamin, dan data diagnosis rumah sakit dan medikasi terdahulu, data-data laboratorium, tanda-tanda vital (suhu, tekanan darah, frekuensi pernapasan dan nadi, durasi *febrile neutropenia*, regimen antibiotika, durasi pemberian antibiotika.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Karakteristik Subjek Pasien

Hasil penelitian yang telah dilakukan, terdapat 15 pasien (60 %) yang mengalami *febrile neuropenia* dari 25 pasien keseluruhan. Dari 15 pasien terdapat 25 episode *febrile neuropenia* yang memenuhi kriteria inklusi selama periode Maret – April 2014 di rawat inap ruang anak di Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta. Gambaran karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada tabel I.

Hasil menunjukkan bahwa pada jenis kelamin laki-laki (76 %)

lebih banyak dibandingkan perempuan serupa dengan literatur yang menyatakan bahwa LLA banyak terjadi pada laki-laki dengan umur 1-6 tahun sehingga untuk terjadinya febrile neutropenia juga terbanyak pada laki-laki (Muslichan, 2004). Pada penelitian ini angka kejadian *febrile neutropenia* juga banyak terjadi pada umur 1-6 tahun (72 %) dan pada umur 7-13 tahun (28 %). Jenis protokol leukimia limfoblastik akut *standart risk* (32 %) dan protokol leukimia limfoblastik akut *high risk* (52 %), protokol limfoma burkit (16 %) dengan fase kemoterapi terbanyak fase induksi (84 %), fase maintenance (12 %), dan konsolidasi (4 %). Penderita keganasan hematologi dipengaruhi oleh dosis dan intensitas kemoterapi sitostatika merupakan risiko utama *febrile neutropenia*). Pada fase induksi penggunaan obat kemoterapinya relatif lebih tinggi dosisnya, hal ini yang mengakibatkan *myelosuppressive* (Voog *et al*, 2000)

Pada tabel I menunjukkan bahwa minggu kemoterapi < 20 minggu (92 %) dan > 20 minggu (8 %). Hasil ini terkait pada jenis protokol serta fase kemoterapi. Pada kemoterapi < 20 minggu masih melalui tahap fase induksi dan fase konsolidasi. Pada tabel I dapat terlihat, penelitian ini *febrile neutropenia* yang terjadi paling banyak dengan durasi *febrile neutropenia* < 7 hari yaitu (88 %)

dan pada *febrile neutropenia* < 7 hari (12 %). Menurut Seung (2009) dengan adanya *myelosuppressive agent* sel darah putih akan rusak dalam waktu 5-7 hari setelah pemberian kemoterapi, mencapai titik terendah pada 7-10 hari, dan mulai membaik antara 14-26 hari. Penelitian yang dilakukan oleh Hakim, *et al*. (2008) dengan judul *Etiology and Clinical Course of Febrile Neutropenia in Children With Cancer*.

Berdasarkan tabel I lama penggunaan antibiotika pada pasien pediatri leukimia limfoblastik akut dengan durasi terapi ≤ 7 hari sebesar 15 episode (60 %) dan > 7 hari sebesar 10 episode (40 %). Pola pengobatan antibiotik adalah gambaran pengobatan antibiotika meliputi jenis antibiotika yang digunakan, dosis dan durasi pemberian. Penggunaan antibiotika pada pasien *febrile neutropenia* bervariasi tergantung pada tingkat keparahan. Pemberian antibiotik setidaknya untuk 3-5 hari umumnya diperlukan untuk menentukan efektifitas regimen awal. Beberapa pasien mungkin kondisinya memburuk dalam 3 hari sehingga memerlukan penilaian ulang regimen antibiotik empiris yang diberikan. Namun jika demam dalam waktu 48 jam dan $ANC \geq 500$ sel/mm³ maka penggunaan antibiotika bisa dihentikan. Durasi terapi antibiotika dalam penelitian ini

sesuai dengan ketentuan guideline *Infectious Disease Society of America*

dan *National Comprehensive Cancer Network*.

Tabel I. Gambaran Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik Pasien	Jumlah		
	(N = 25)	%	
Jenis Kelamin	Laki-laki	19	76
	Perempuan	6	24
Umur	1-6 tahun	18	72
	7-13 tahun	7	28
Jenis Protokol Kemoterapi	Protokol all-standart risk 2006	8	32
	Protokol all-high risk 2006	13	52
	Protokol limphoma burkit	4	16
Fase Kemoterapi	Fase induksi	21	84
	Fase konsolidasi	1	4
	Fase maintenance	3	12
Minggu Kemoterapi	< 20 minggu	23	92
	> 20 minggu	2	8
Durasi Febrile Neuropenia	< 7 hari	22	88
	≥ 7 hari	3	12
Lama penggunaan antibiotik	≤ 7 hari	15	60
	> 7 hari	10	40
Penyakit Penyerta	Tanpa penyakit penyerta	17	68
	Dengan penyakit penyerta	8	32

Prevalensi *febrile neutropenia* pada penelitian ini tanpa penyakit penyerta sebanyak 17 episode (68 %) dan *febrile neutropenia* dengan penyakit penyerta 8 episode (32 %). Tanda-tanda dan gejala inflamasi kebanyakan timbul pada tempat-tempat seperti *oropharynx*, tempat dilakukan aspirasi sum-sum tulang belakang, paru-paru, kulit, dan tempat akes intravena kateter

(Lindemulderet *al.*2009). Penyakit penyerta yang terjadi pada penelitian ini meliputi, hipertensi sebanyak 2 episode *febrile neutropenia*, neuropati perifer 2 episode *febrile neutropenia*, trombositopenia & anemia serta sianosis 1 episode *febrile neutropenia*, ulserasi kulit 1 episode *febrile neutropenia*, stomatitis 1 episode *febrile neutropenia* dandiare 1 episode *febrile neutropenia*.

Tabel II. Tingkat Keparahan *Febrile Neutropenia* yang Terjadi Pada Pasien Pediatri Leukimia Limfoblastik Akut

Tingkat keparahan	Kode Sampel	Σsampel	Persentase
<i>Mild</i> (ANC 1000 -1500 sel/mm ³)	000-13	1	4 %
<i>Moderate</i> (ANC 500 -1000 sel/mm ³)	000-9, 000-12, 000-15, 000-21, 000-22, 000-24	6	24 %
<i>Severe</i> (ANC < 500 sel/mm ³)	000-1, 000-2, 000-3, 000-4, 000- 5, 000-6, 000-7, 000-8, 000-10, 000-11, 000-14, 000-16, 000-17, 000-18, 000-19, 000-20, 000-23, 000-25	18	72 %
Total		25	100 %

2. Tingkat Keparahan

Pasien yang lebih tua dari usia 1 tahun, neutropenia ringandidefinisikan sebagai ANC 1.000 sampai 1.500 sel/mm³, neutropenia moderat sebagai *Absolute Neutrophile Count*(ANC) dari 500 sampai 1.000 sel/mm³, dan beratneutropenia sebagai *Absolute Neutrophile Count*(ANC) kurang dari 500sel/mm³ biasanya, pasien sangat rentan terhadapinfeksi bakteri jika *Absolute Neutrophile Count*(ANC) kurang dari 500sel/mm³(Segel, 2008).Gambaran karakteristik tingkat keparahan dapat dilihat pada tabel I

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel II dari 25 episode tingkat keparahan *febrile neutropenia* yang paling tertinggi adalah pada tingkat *severe* dimana nilai *Absolute Neutrophile Count* (ANC)< 500 sel/mm³ sebesar 18 (72 %)diikuti oleh tingkat keparahan *moderate* dengan nilai *Absolute Neutrophile Count* (ANC) 500 - 1000 sel/mm³ 6 (24 %) dan tingkat *mild* dengan nilai

Absolute Neutrophile Count (ANC) 1000 sel/mm³ – 1500 sel/mm³ 1 (4 %).

Tingkat keparahan *moderate* dan *severe* kemungkinan besar responneutrofilterhadap infeksi bakteri tidak adekuat. Infeksi bakteri meliputi ulserasi pada mukosa oral, infeksi kulit termasuk selulitis, pustula, pneumonia dan sepsis bakteri dapat terjadi. Sumber infeksi pada anak bisa terjadi pada mukosa kulit atau flora usus dan yang paling umum mikroorganisme yang menyerang adalah *Staphylococcus aureus* dan gram negatif (Segel, 2008).

3. Hasil Kultur

Pemilihan antibiotika harus berdasarkan hasil kultur, pola resistensi serta guideline yang ada karena mikroorganisme dan sensitivitas antibiotika terhadap antibiotika senatiasa berubah. Pada penelitian ini dari 25 episode *febrile neutropeni*aditemukan 7 hasil kultur

yang positif. Hal ini dapat dilihat dari tabel III.

Hasil pemeriksaan uji kultur ini disesuaikan dengan pola kuman di ruang anak Rumah Sakit Kanker Dharmais Lt.4 bulan Maret-April 2014 yang disusun oleh Sub Bagian Mikrobiologi, Instalasi Patologi Klinik Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta, yaitu bahwa dari 7 hasil kultur diatas 2 mikroorganisme sesuai dengan pola kuman yaitu, coccus gram positif

(*Staphylococcus xylosus*) dan batang gram negatif (*Pseudomonas stutzeri*) dan beberapa mikroorganisme yang belum ada pada pola kuman di ruang anak periode Juli 2013 – Desember 2013 yaitu terdapat 3 mikroorganisme coccus gram positif (*Staphylococcus haemolyticus*), 1 mikroorganisme coccus gram positif (*Staphylococcus stimulans*) dan 1 mikroorganismebatang gram negatif (*Photobacterium damsela*).

Tabel III. Mikroorganisme yang Ditemukan Dari Hasil Kultur Pasien Pediatri Leukimia Limfoblastik Akut Yang Mengalami *Febrile Neutropenia* Setelah Pemberian Kemoterapi Berdasarkan Asal Kultur

Asal Kultur	Hasil	Mikroorganisme	Kode sampel	∑ sampel	Persentase
Urine	+	Coccus gram positif (<i>Staphylococcus xylosus</i>)	000-6	1	4 %
Urine	+	Coccus gram positif (<i>Staphylococcus haemolyticus</i>)	000-14, 000-15, 000-17	3	12 %
Urine	+	Batang gram negatif (<i>Pseudomonas stutzeri</i>)	000-19	1	4 %
Urine	+	Batang gram negatif (<i>Photobacterium damsela</i>)	000-20	1	4 %
Urine	+	Coccus gram positif (<i>Staphylococcus stimulans</i>)	000-22	1	4 %
Total				7	28 %

Tabel IV. Penggunaan Antibiotik Pada 25 Episode *Febrile Neutropenia* pada Pasien Pediatri Leukimia Limfoblastik Akut di Rumah Sakit Kanker Dharmais

Regimen antibiotika	Jumlah	
	N (25)	%
Cefotaxime	14	56
Ceftriaxone	2	8
Ceftazidime	7	28
Cefixime	1	4
Meropenem	1	4

Tabel V. Hasil Terapi Pada Pasien Pediatri Leukimia Limfoblastik Akut yang Mengalami *Febrile Neutropenia* di Rumah Sakit Kanker Dharmais

Outcome Terapi	Jumlah	
	N (25)	%
Keberhasilan terapi	22	88
Kegagalan terapi	3	12

Tabel VI. Hasil Analisis *Chi-Square* Faktor Keberhasilan Terapi Antibiotik Pada Pasien Pediatri Leukimia Limfoblastik Akut

Variabel	Keberhasilan Terapi		Asymp Sig.	RR for Cohort	95% C I	
	Ya	Tidak			Lower	Upper
Durasi <i>Febrile Neutropenia</i>						
Durasi < 7 hari	20	2	0,225	0,83	0,678	1,025
Durasi ≥ 7 hari	2	1				
Nilai ANC						
ANC < 500 sel/mm ³	15	3	0,250	1,364	0,606	3,608
ANC > 500 sel/mm ³	7	0				

4. Pola Penggunaan Antibiotik

Berdasarkan penelitian ini selama periode Maret – April 2014 di Rumah Sakit Kanker Dharmais pola penggunaan antibiotika yang digunakan untuk pengobatan *febrile neutropenia* menggunakan monoterapi sefalosforin generasi 3 dan jika dilakukan kultur serta sensitivitas penggunaan antibiotik berdasarkan hasil kultur. Infeksi yang terjadi pada pasien yang mengalami *febrile neutropenia* ditangani dengan pemberian antibiotika berspektrum luas pada saat timbul pertama infeksi. Gambaran penggunaan antibiotik dapat dilihat pada tabel IV.

Antibiotik terbanyak yang digunakan adalah golongan sefalosforin generasi 3 yaitu cefotaxime sebesar 14 episode (56%), ceftazidime 7 episode (28 %), dan ceftriaxone 2 episode (8%).

Golongan karbapenem hanya terdapat 1 episode (4 %). Menurut *guideline Infectious Disease Society of America (IDSA)* dan *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. Pemilihan antibiotik empirik cefotaxime pada penelitian ini belum diketahui pasti alasannya namun keberhasilan terapi yang cukup tinggi. Gambarnya dapat dilihat di tabel IV.

Hasil penelitian ini menunjukkan keberhasilan terapi yang tinggi sebesar 22 episode (88 %). Kriteria keberhasilan terapi tercapainya jika suhu normal setelah ≤ 5 hari terapi. Peningkatan jumlah neutrofil hingga diatas 500 sel/mm³ 2 hari (hari 5-6). Tanda infeksi serupa tidak terulang dalam 7 hari setelah pengobatan dihentikan.

Variabel durasi *febrile neutropenia* dan nilai *Absolute Neutrophile Count* (ANC) dilakukan

analisis statistik *chi square* untuk mengetahui durasi *febrile neutropenia* merupakan faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan terapi atau tidak. Hasil analisis tersaji pada tabel VI.

Berdasarkan tabel diatas dapat disimpulkan bahwa durasi *febrile neutropenia* dan nilai ANC tidak berpengaruh terhadap keberhasilan terapi dimana signifikansinya menunjukkan $p>0,05$. Variabel durasi *febrile neutropenia* dalam penelitian ini menunjukkan kurang berpengaruh terhadap keberhasilan terapi. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Al Ahwal *et al.*, (2005). Al Ahwal melaporkan bahwa pasien dengan durasi *febrile neutropenia* yang menunjukkan dampak yang signifikan terhadap keberhasilan terapi serta kualitas hidup pasien. Dalam penelitian ini tidak mencapai statistik signifikansi mungkin karena jumlah pasien yang kecil.

KESIMPULAN

1. Angka kejadian *febrile neutropenia* sebesar 15 pasien (60 %) yang mengalami *febrile neutropenia* dari 25 pasien keseluruhan.
2. Tingkat keparahan *febrile neutropenia* yang terjadi sebanyak (72 %) *severe*, (24 %) *moderate* dan (4 %) *mild*.
3. Penggunaan antibiotik yang paling banyak digunakan adalah cefotaxime sebesar 56 % dan ceftazidime sebesar 28 %. Penggunaan antibiotik berdasarkan hasil kultur sebanyak 28 %.
4. Keberhasilan terapi antibiotik empirik yang digunakan 88 % dan kegagalan terapi sebesar 12 %. Berdasarkan faktor yang berpengaruh pada keberhasilan terapi, durasi *febrile neutropenia* dan nilai ANC tidak berpengaruh terhadap keberhasilan terapi dimana signifikansinya menunjukkan $p>0,05$.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-ahwal, M.S., Al Sayws, F., Johar, I., 2005, Febrile Neutropenia Comparasion between solid tumors and hematological malignancies. *Saudi Med J*; 4(3): 4-7
- Hakim, H., Flynn, P. M., Knapp, K.M., *et al.* 2009, Etiology and Clinical Course of Febrile Neutropenia in Children With Cancer, *Journal Pediatric Hematology Oncology*, 31 (9): 623-625
- Hardianto, MT., 2011, Perbedaan Kadar Interleukin-8 pada Infeksi dan Noninfeksi Bakteri pada Leukimia Anak dengan Demam Neutropenia, *Tesis*, Program Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak Universitas Diponegoro, Semarang

- Lindemulder, S., Matloub, Y., Gaynon, P.S., *et al.* 2006, Intrathecal Triple Therapy Decreases Central Nervous System relapse But Fails To Improve Event-Free Survival When Compared With Intrathecal Methotrexate: Result Of The Children's Cancer Group (CCG) 1952 Study For Standard-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia, *Children's Cancer Group*, 108(18): 1165-1074
- Muslichan, H., 2004, Hemofilia update. Dalam: Sudarmanto B, Setiati TE, Setyati J, penyunting. *Proceeding* A., Young, L.Y., Alredge, B. K., Corell, R. L., Gluglielmo, B. J., Kradjan, W. A., and William, B.R., *Applied Therapeutics, the Clinical Use of Drugs*, Ninth edition, Lippincot, William and Wilkins, Baltimor, pp : 89.1-89.5
- Voog, E., Bienvenu, J., Warzocha, K., Moullet, I., *et al.* 2000, Factors That Predict Chemotherapy-Induced Myelosuppression in Lymphoma Patients: Role of the Tumor Necrosis Factor Ligand-Receptor System. *J Clin Oncol*, 18(2): 325-31
- national meeting on hemophilia*. Semarang: Balai Penerbit Universitas Diponegoro, pp.1-10
- Schouten. H.C., 2006, Neutropenia management, ESMO Clinical Practice Guidelines University Hospital Maastricht, Maastricht, the Netherland, *Ann of Oncol*, 17 (10): v1-v5
- Segel GB, Jill S. H., 2008, Neutropenia in Pediatric Practice, *Pediatrics in Review* 29(1): 1-13
- Seung, A.H. 2009, Advers Effects of Chemotherapy and Targeted Agent, dalam Koda Kimble, M.