

Kejadian Demam Neutropeni pada Leukemia Limfoblastik Akut Anak di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Marshalla Agnes, Pudjo Hagung Widjajanto, Wahyu Damayanti
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Latar belakang. Leukemia limfoblastik akut (LLA) merupakan keganasan yang sering ditemukan pada anak dan remaja. Demam neutropeni (DN) merupakan kedaruratan medik pada LLA yang sering menyebabkan kematian.

Tujuan. Mengetahui angka kejadian dan kematian DN pada LLA anak selama terapi fase induksi.

Metode. Penelitian deskriptif dengan disain potong lintang. Subjek adalah pasien LLA anak pada kurun Januari 2013 hingga Desember 2015, usia 1 bulan hingga 18 tahun dan tengah menjalani terapi fase induksi. Neutropeni ditekankan dengan jumlah neutrofil absolut <1.500/mmk. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*.

Hasil. Terdapat 246 kasus LLA baru pada kurun waktu penelitian, 115 (46,7%) mengalami DN selama fase induksi. Kematian terjadi pada 15/115 (13%) kasus, 9/15 (60%) berhubungan dengan DN (sepsis, syok sepsis), sisanya karena sebab lainnya (sindrom lisis tumor, herniasi dan infiltrasi mening). Analisis pada kasus yang rekam mediknya selama fase induksi lengkap (59/115 atau 51,3%) menunjukkan 50/59 (84%) subjek mengalami satu kali kejadian DN, sisanya 9/59 (16%) mengalaminya 2-3 kali. Median terjadinya DN kali pertama setelah diagnosis adalah 8 hari (0-62 hari). Median durasi DN 7 hari (3-23).

Kesimpulan. Kejadian demam neutropeni selama fase induksi masih tinggi dan merupakan penyebab kematian yang paling utama. **Sari Pediatri** 2019;20(6):360-5

Kata kunci: leukemia limfoblastik akut anak, demam neutropeni

The Incidence of Febrile Neutropenia in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia In Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta

Marshalla Agnes, Pudjo Hagung Widjajanto, Wahyu Damayanti

Background. Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most common malignancy in children and adolescent. Febrile Neutropenia (FN) is a medical emergency on ALL that often leads to death.

Objectives. To determine the incidence and mortality rate of FN in childhood ALL during induction phase of therapy.

Methods. This was a descriptive study using cross-sectional design. Subjects were childhood ALL patients hospitalized in our hospital from January 2013 to December 2015, aged 1 month to 18 years, and were undergoing treatment in induction phase. Neutropenia was confirmed when peripheral neutrophil counts less than 1,500/cmm. The samples recruitment were done in consecutive sampling.

Result. There were 246 ALL cases during the period of the study, 115 (46.7%) cases experienced FN during the induction phase. The death occurred in 15 (13%) cases, 9 (60%) of them due to septicemia and septic shock occurred during FN. The remaining 6 cases were due to other causes such as tumor lysis syndrome, herniation and meningeal infiltration. Analysis of 59 patients experienced FN during induction treatment who had complete records showing that 50 (84%) cases experienced one episode of FN, and the remaining had 2-3 FN episodes. Median of time to get first FN episode after diagnosis was 8 (0-62) days with the duration of FN was 7 (3-23) days.

Conclusion. The incidence of FN during the induction treatment phase is high and plays as important cause of death. **Sari Pediatri** 2019;20(6):360-5

Keywords: childhood acute lymphoblastic leukemia, febrile neutropenia

Alamat korespondensi: Marshalla Agnes. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Email: marshallaagnes@gmail.com.

Leukemia merupakan keganasan yang sering ditemukan pada anak dan remaja. Setiap tahun sebanyak 2500–3000 kasus baru leukemia anak ditemukan di Amerika Serikat.¹ Leukemia Limfoblastik Akut mencakup sekitar 75% dari seluruh kasus leukemia.² Di Yogyakarta, menurut data Registrasi Kanker Anak di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito periode 1999-2009 dilaporkan frekuensi LLA anak 68,9% dari seluruh pasien leukemia.³ Sekitar 60 kasus baru leukemia ditemukan setiap tahun selama periode 1999 sampai 2016.⁴

Demam neutropeni (DN) merupakan kegawatan sehingga perlu identifikasi dan intervensi cepat untuk menyelamatkan dan meningkatkan kualitas hidup. Demam neutropeni merupakan komplikasi yang terjadi pada pasien leukemia selama kemoterapi.⁵ Kemoterapi yang digunakan pada pasien LLA terdiri dari fase induksi, reinduksi (pada risiko tinggi), konsolidasi dan rumatan. Kemoterapi pada fase induksi berbeda dibandingkan fase lainnya karena efek samping kemoterapi pada fase induksi lebih berat seperti perdarahan, toksisitas kemoterapi, infeksi bahkan kematian.³

Biswal⁶ melaporkan 89,2% insiden kasus DN di India dari seluruh kasus leukemia akut yang menjalani kemoterapi fase induksi. Laporan insiden kasus DN seluruh kasus leukemia pada tahun 2004 dari Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo Jakarta, RS dr. Soetomo Surabaya, dan RS Kandou Manado berturut-turut 15%, 33%, 22%.^{7,8} Sanboonrat⁹ melaporkan insiden DN pada pasien LLA selama fase induksi di Thailand sebesar 47%, pada fase konsolidasi sebesar 12%, dan fase *maintenance* sebesar 30%. Risiko DN lebih tinggi terjadi pada fase induksi karena dosis kemoterapi lebih tinggi dan pemberian kemoterapi pada fase ini bertujuan untuk mengeliminasi sel leukemia tetapi hal ini juga akan memengaruhi sel normal.¹⁰ Penyulit yang terjadi selama DN, yaitu perdarahan (34,7%), gagal nafas (28,6%), dan syok (22,4%).⁹ Insiden infeksi berat saat DN yang terjadi pertama kali pada pasien LLA selama pemberian kemoterapi fase induksi sebesar 30%.¹¹ Asim¹² melaporkan 39 dari 74 pasien LLA (52,7%) meninggal selama kemoterapi fase induksi, 85% disebabkan oleh infeksi. *Absolute Neutrophil Count* (ANC) kurang dari 1000 sel/mmk meningkatkan risiko terjadinya infeksi berat dan kematian sebesar 80%.¹³ Di RSUP Dr. Sardjito,

kematian DN pada LLA selama fase induksi sebesar 11%.¹⁴ Durasi DN dapat terjadi lebih dari 7 hari jika ANC ≤100 sel/mmk dan atau diikuti dengan infeksi komorbid lain.⁵

Penelitian ini bermaksud untuk mengetahui angka kejadian dan angka kematian DN pada LLA anak selama terapi fase induksi. Melalui penelitian ini diharapkan tenaga kesehatan mewaspadai interval terjadi demam neutropeni setelah diagnosis LLA, sehingga dapat dilakukan antisipasi untuk mencegah kematian.

Metode

Penelitian deskriptif ini menggunakan desain penelitian potong lintang. Subjek adalah anak dengan LLA yang menjalani kemoterapi selama fase induksi sejak Januari 2013 sampai dengan Desember 2015 berusia 1 bulan–18 tahun yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito. Kriteria inklusi pasien LLA anak yang telah ditekankan diagnosis berdasarkan aspirat sumsum tulang dan terdiagnosis demam neutropeni (suhu ≥38°C dan ANC <1500 sel/mmk) selama kemoterapi fase induksi. Kriteria eksklusi LLA anak dengan klinis sindrom Down, HIV dan data rekam medis tidak lengkap. Data dikumpulkan dari rekam medis, yang meliputi data demografi (usia, jenis kelamin, pendidikan ibu, morfologi LLA, kelompok risiko terapi); kejadian DN selama fase induksi, luaran setelah menderita DN (hidup atau meninggal); frekuensi pasien LLA mengalami DN selama kemoterapi fase induksi; durasi DN; dan onset terjadinya DN setelah diagnosis LLA. Pemilihan subjek dilakukan secara *consecutive sampling*. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

Hasil

Dua ratus empat puluh enam anak dengan LLA mendapatkan kemoterapi fase induksi di RSUP Dr. Sardjito selama periode penelitian. Lima puluh tujuh anak tidak mengalami DN selama fase induksi. Tujuh puluh anak dieksklusi karena data tidak lengkap dan empat anak telah terdiagnosis sindrom Down secara klinis, terpenuhi 115 (46,7%) anak yang menderita DN selama kemoterapi

fase induksi. Dari data tersebut 56 subjek tidak kontrol kembali atau meninggal sebelum fase induksi berakhir, serta dilakukan sampling secara *consecutive sampling* sehingga didapatkan sampel 59 anak. Karakteristik subjek penelitian tertera pada Tabel 1. Median usia saat terdiagnosis LLA, yaitu usia 61 bulan (5 tahun), laki-laki 1,6 kali lebih banyak mengalami DN. Demam neutropeni banyak terjadi pada pendidikan ibu yang rendah, morfologi LLA L2, kelompok terapi dengan risiko standar dan status gizi normal. Median ANC pada penelitian sebesar 295 sel/mm³.

Tabel 1. Karakteristik subjek dengan DN pada LLA anak

Karakteristik	Jumlah (n= 59) n (%)
Usia saat terdiagnosis, dalam bulan, median	61 (6-191)
Jenis kelamin	
Laki – laki	36 (61)
Tingkat pendidikan ibu ^a	
Dasar	30 (50)
Menengah	25 (43)
Tinggi	4 (7)
Morfologi LLA	
L1	24 (41)
L2	30 (51)
Unspecified ^b	5 (8)
Kelompok risiko terapi	
Standar	35 (59)
Tinggi	24 (41)
Angka neutrofil absolut, dalam sel permmk, median	295 (0-1250)
Status gizi ^c	
Gizi kurang hingga buruk	25 (42)
Gizi normal	34 (58)

Keterangan:

^a : pendidikan dasar (Lulus SD atau SMP), menengah (lulus SMA), tinggi (lulus diploma, sarjana atau magister)

^b : Unspecified : L3, mixed leukemia

^c : Status gizi dinilai berdasarkan BB dibandingkan TB atau indeks massa tubuh (IMT) dibandingkan umur dan diplotkan ke grafik WHO 2006. Gizi kurang hingga buruk jika BB/TB atau IMT/U ≤-2 simpang baku.

Tabel 2 . Penyebab kematian selama DN

Penyebab kematian	Jumlah subjek n=5 orang
Syok sepsis	6
Sepsis	3
Sindrom lisis tumor	3
Infiltrasi mening	2
Herniasi	1

Seratus lima belas pasien mengalami DN selama fase induksi, 15 (13%) pasien meninggal, 9 dari 15 pasien (60%) berhubungan dengan DN (sepsis dan syok sepsis), sisanya karena sebab lain, yaitu sindrom lisis tumor, infiltrasi mening dan herniasi (Tabel 2). Dari 59 orang yang pernah mengalami DN selama fase induksi, 50 subjek (84%) mengalami 1 kali kejadian DN, 8 mengalami 2 kali kejadian DN, dan 1 mengalami 3 kali kejadian DN. Tabel 3 menunjukkan median terjadinya DN kali pertama setelah terdiagnosis LLA adalah 8 hari (0-62 hari) dan durasi DN adalah 7 hari (3-23 hari).

Tabel 3. Kejadian DN pada LLA selama kemoterapi fase induksi

Parameter	Demam neutropeni n =59
Onset terjadinya DN sejak diagnosis LLA, median dalam hari (min-maks)	8 (0-62)
Durasi demam neutropeni, median (hari)	7 (3-23)

Pembahasan

Subjek penelitian ini berusia 6-191 bulan, dengan median 61 bulan. Penelitian kami sama dengan penelitian Gunawan⁸ terkait usia terjadinya DN. Pada penelitian kami, usia rerata mengalami DN 61 bulan. Penelitian sebelumnya¹¹ melaporkan usia lebih muda (kurang dari 5 tahun) menjadi faktor risiko terjadinya neutropeni berat, dengan kecenderungan semakin muda usia akan semakin meningkat kejadian perawatan akibat DN. Proporsi pasien penelitian kami berjenis kelamin laki-laki lebih banyak 1,6 kali, hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya.^{15,16} Anak laki-laki pasien DN mempunyai prognosis lebih buruk. Diduga, polimorfisme genetik pada gen yang mengkode enzim tiopurin metiltransferase (TPMT) menyebabkan penurunan kecepatan metabolisme (bioavailabilitas, efikasi dan toksisitas) merkaptopurin, dan metotreksat.^{16,17} Garvin¹⁸ melaporkan bahwa toksisitas doksorubisin terkait kardiomiopati lebih tinggi pada perempuan karena komposisi lemak yang relatif lebih banyak pada perempuan sehingga menimbulkan efek penurunan klirens obat jenis antraksikin. Berdasarkan kategori risiko, terapi dibagi menjadi dua, yaitu risiko rendah dan tinggi. Dinyatakan sebagai risiko tinggi bila saat diagnosis usia <1 tahun atau >10 tahun, jumlah leukosit >50.000/mm³, terdapat massa mediastinum, infiltrasi sel leukemia pada susunan saraf pusat, *immunophenotyping* T-LLA dan jumlah blas >1000/mm³ pada hari ke-7 setelah 1 dosis injeksi metotreksat intratekal dan steroid.¹⁹ Kemoterapi pada kelompok risiko tinggi yang digunakan di RSUP Dr. Sardjito (*Indonesian ALL-2013 protocol*) pada fase induksi terdiri dari terapi risiko standar ditambah pemberian daunorubisin 2 kali dengan selang 1 minggu pada minggu ke-5 dan 6. Kemoterapi kelompok risiko standar terdiri dari metotreksat intratekal dan intravena, vinkristin intravena, prednison tablet, daunorubisin intravena dan L-Asparaginase intravena. Efek samping daunorubisin selain mengganggu kardiovaskular, dapat menyebabkan neutropeni 1-2 minggu setelah pemberian. Hal ini menyebabkan

kemoterapi risiko tinggi mempermudah kejadian DN.^{11,19} Kami mendapatkan 59% anak dengan LLA mengalami DN selama menjalani kemoterapi risiko standar. Hal ini disebabkan karena perbedaan risiko kemoterapi bukan satu-satunya faktor yang memengaruhi DN. Defisiensi nutrisi pada anak dengan kanker saat menjalani kemoterapi dapat memperburuk imunitas tubuh dan meningkatkan morbiditas dan mortalitas DN.¹⁹ Hal ini sesuai dengan penelitian Hafiz²⁰ (49,7% pasien dengan status gizi normal), yang melaporkan anak dengan LLA yang mengalami DN sebesar 57,6% berstatus gizi normal.

Kemoterapi fase induksi berperan penting dalam pengobatan LLA, bertujuan untuk mengeliminasi blas sehingga tercapai remisi. Pada fase induksi juga dapat menyebabkan supresi sumsum tulang dan menyebabkan neutropeni.^{11,19} Penyebab terjadinya DN pada pasien LLA masih belum jelas, diduga karena infeksi, radiasi, obat-obatan, dan genetik.¹ Demam neutropeni merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas. Risiko kematian terkait dengan DN relatif tinggi pada pasien LLA, pasien dengan penyakit penyerta lain, dan bakteremia atau komplikasi infeksi lain. Pada penelitian ini kematian anak yang mengalami DN selama fase induksi sebesar 13%, sama dengan penelitian sebelumnya.⁹ Penyebab kematian pada penelitian ini 60% karena infeksi, sesuai dengan penelitian Asim¹² yang melaporkan bahwa infeksi merupakan penyebab kematian (85%) yang mendominasi. Pada penelitian kami berdasarkan kultur darah didapatkan pertumbuhan kuman terjadi pada 5 (5,5%) anak selama dirawat dengan DN, kuman terbanyak *Stafylokokus sp* (3 dari 5 anak). Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa kuman gram positif menjadi penyebab DN sebesar 57%.⁵ Meskipun dari kultur darah tidak didapatkan pertumbuhan kuman, pemberian terapi secara empiris pada anak dengan DN merupakan peran yang penting.⁵ Terapi empiris yang digunakan pada anak yang mengalami DN, yaitu ceftazidim dan gentamisin.^{21,22} Pasien dengan risiko tinggi DN (ANC ≤100 sel/mm³ selama 7 hari, hemodinamik tidak stabil, mukositis, gangguan

gastrointestinal, penurunan kesadaran, hipoksemia) harus mendapatkan antibiotik secara intravena kurang dari 2 jam setelah anak didiagnosis DN.⁵ Pemberian antibiotik anti-pseudomonas β -laktam, yaitu cefepime, imipenem, meropenem, atau piperacillin-tazobactam penting karena pathogen Gram negatif 3 kali lebih besar menyebabkan kematian.⁵ Penulis menduga adanya pembatasan pemberian anti-pseudomonas β -laktam di RSUP Dr. Sardjito merupakan salah satu penyebab kematian DN masih tinggi. Penyebab lain diduga karena lama pembiakan kuman melalui kultur darah (7 hari kerja), baju pelindung tidak selalu digunakan oleh penunggu pasien yang menderita DN, dan ruang isolasi yang terbatas.

Selain pemberian antibiotik, perlu dilakukan tindakan pencegahan saat anak dengan DN dirawat inap, yaitu meliputi kesadaran orang tua pasien dan tim medis untuk mencuci tangan sebelum bersentuhan dengan pasien, ruangan isolasi dengan ventilasi bertekanan positif, penunggu pasien diberikan masker dan baju pelindung serta menjaga keutuhan kulit dan kebersihan mulut pasien.⁵ Di RSUP Dr. Sardjito telah tersedia cairan alkohol, baik itu di luar ataupun di dalam kamar, kesadaran orang tua dan tim medis cukup baik dalam hal mencuci tangan. Kesadaran orang tua untuk memakai masker, baju khusus dan pembatasan jumlah orang saat menunggu anak masih rendah terutama pada pasien yang dirawat di kelas III. Pada penelitian kami terdapat 42 LLA anak dengan ANC ≤ 500 sel/mmk, terkadang mereka tidak dapat ditempatkan di ruangan isolasi karena keterbatasan ruangan. Kebersihan mulut anak selalu menjadi perhatian tim medis di RSUP Dr. Sardjito. Selain pencegahan diperlukan juga kerjasama keluarga, perawat dan dokter untuk mengenali tanda – tanda DN.⁵ Dua dari 6 (33,3%) anak meninggal karena syok sepsis, telah mengalami demam di rumah selama 2 hari, anak dibawa ke RSUP Dr. Sardjito dengan keadaan sakit berat dan pada pemeriksaan fisik didapatkan hemodinamik tidak stabil. Analisis lebih lanjut diduga keterlambatan orang tua untuk membawa anak ke RSUP Dr. Sardjito karena pendidikan orang tua mengenai DN rendah. Pada penelitian kami, sebagian besar (50%) subjek yang mengalami DN dengan tingkat pendidikan ibu rendah (pendidikan dasar). *Survival rate* berdasarkan tingkat pendidikan ibu menunjukkan tingginya *survival rate* pada anak dengan ibu yang berpendidikan tinggi.²³ Satu dari 3 (33,3%) anak yang meninggal karena sepsis, telah

datang ke poliklinik RSUP Dr. Sardjito karena DN, direncanakan perawatan di rumah sakit tetapi karena kamar penuh sehingga pasien dipulangkan dan mendapatkan antibiotik secara oral.

Nilai ANC pasien yang mengalami DN berkisar antara 0 hingga 1250 dengan median 295 sel/mmk. Dari 59 anak, 11 (18,6%) dengan nilai ANC ≤ 100 sel/mmk, 7 dari 11 (64%) dirawat >7 hari dan 3 dari 11 mengalami sepsis. Hal ini sesuai dengan penelitian Freifeld⁵ yang melaporkan durasi DN dapat terjadi lebih dari 7 hari jika ANC ≤ 100 sel/mmk. Derajat (neutropeni berat / ≤ 100 sel/mmk) dan durasi DN (>7 hari) dapat menyebabkan infeksi bakteri, keparahan infeksi berbanding terbalik dengan nilai ANC.⁹ Rentang antara diagnosis dengan terjadinya DN pertama kali selama 8 hari (rentang hari 0 - 62). Dua (3,3%) anak dengan LLA mengalami kejadian pertama kali DN setelah 62 hari dari diagnosis. Hal ini diduga karena pemberian antibiotik profilaksis (*amoxicillin-clavulanate oral*). saat ANC < 500 sel/mmk (selama 7 hari), keterlibatan orang tua dan pasien serta higienitas pasien. Penggunaan antibiotik profilaksis (ciprofloxacin dan amoxicillin clavulanate secara oral) dapat diberikan pada ANC ≤ 100 sel/mmk hingga ANC ≥ 500 sel/mmk, meskipun pemberian antibiotik profilaksis dapat meningkatkan risiko resistensi.^{5,15}

Kesimpulan

Demam neutropeni merupakan penyebab utama morbiditas, mortalitas, dan tambahan biaya pada pasien. Kejadian DN selama fase induksi masih tinggi dan infeksi merupakan penyebab kematian dominan.

Daftar pustaka

1. Ward E, Desantis C, Anthony R, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics. *Ca Cancer J Clin* 2014;64:83-103.
2. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect* 2006;115:138-45.
3. Ali K, Sutaryo, Purwanto I, Mulatsih S, Supriyadi E, Widjajanto PH, dkk. Yogyakarta pediatric cancer registry: An international collaborative project of University Gadjah Mada, University of Saskatchewan, and the Saskatchewan cancer agency. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2010;11:131-6.

4. Register pasien leukemia di RSUP Dr Sardjito [program komputer]. Yogyakarta; 2016.
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, dkk. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:56-93.
6. Biswal S, Godnaik C. Incidence and management of infection in patients with acute leukemia following chemotherapy in general wards. *E-cancer*. 2013;7:1-16.
7. Sudewi NPS, Tumbelaka AR WE. Kejadian demam neutropenia pada keganasan. *Sari Pediatr* 2007;3:68-72.
8. Gunawan S, Rampengan NH, Mantik MFJ, Rampengan TH, Satrio P. *Paediatr Indones* 2009 ;49:97-103.
9. Sanboonrat P. Febrile neutropenia in children with acute leukemia. *Khon Kaen Med J* 2009;33:2-8.
10. Lanzkowsky P. Disorders of white blood cells. Dalam: *Manual of pediatric hematology and oncology*. IV. Elsevier Academic Press; 2005. h. 208-49.
11. Hidayat R, Gatot D, Djer MM. Validasi Sistem Skoring Rondinelli untuk mendeteksi komplikasi infeksi berat pada pasien leukemia limfoblastik akut dengan demam neutropenia selama kemoterapi fase induksi. *Sari Pediatr* 2014;15:325-31.
12. Asim M, Zaidi A, Ghafoor T, Qureshi Y. Death analysis of childhood acute lymphoblastic leukaemia; experience at shaukat khanum memorial cancer hospital and research centre, Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2011;61:666-70.
13. Burutaran MB, Guadagna R, Grille S, Stevenazzi M, Guillermo C, Diaz L. Result of high risk neutropenia therapy of hematology - oncology patients in a university hospital in Uruguay. *Rev Bras Hematoter* 2015;37:28-33.
14. Widjajanto PH, Sutaryo S, Purwanto I, Ven PM, Veerman AJP. Early response to dexametason as prognostic factor: result from indonesian childhood WK-ALL protocol in Yogyakarta. *J Oncol* 2012;2012:1-8.
15. Lyman GH, Rolston KVI. How we treat febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy. *J Oncol Pract* 2010;6:149-52.
16. Hapsari M, Tamam M, Satrio P. Faktor risiko terjadinya demam neutropenia pada anak leukemia limfoblastik akut. *Sari Pediatri* 2013;15:39-45.
17. Tefvik M, Karpuzoglu E. Gender differences in cancer susceptibility: An inadequately addressed issue. *Front Genet* 2012;3:1-11.
18. Garvin JH. Gender-specific aspects of pediatric hematology and oncology, penyunting. *Principles of Gender-specific Medicine*. Amsterdam: Elsevier Inc; 2004.
19. Permono B, IDG U. Leukemia akut. Dalam: Permono B, Sutaryo, IDG U, Windiastuti E, penyunting. *Buku ajar hematologi-onkologi anak*. Edisi ke-3. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2010.h.236-47.
20. Hafiz MG, Mannan MA. Nutritional status at initial presentation in childhood acute lymphoblastic leukemia and its effect on induction of remission. *Mymensingh Med J* 2008;17:46-51.
21. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witesby FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
22. Marcus RE, Goldman JM. Management of infection in the neutropenic patient. *BMJ* 1986; 293:406-8.
23. Mostert S, Sitaesmi MN, Gundy CM, Sutaryo, Veerman AJP. Influence of socioeconomic status on childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in Indonesi. *Pediatrics* 2006; 118:1600-6.