

EFEKTIVITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA CEFEPIME DIBANDINGKAN DENGAN CEFTRIAZONE PADA PASIEN FIBRILE NEUTROPENIA ACUTE MYLOID LEUKIMIA (AML) DI RSUP Dr. KARIADI SEMARANG

Oleh

Muhammad Fathurrahman¹, Dyah A. Perwitasari², Bayu Prio Septiantoro³, Putri Ayu Lestari⁴

^{1,4}Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kartamulia Purwakarta

²Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan

³RSUP Kariadi Semarang

Email: ¹muhammad.fathurrahmanmathur@gmail.com,

²dyah.perwitasari@pharm.uad.ac.id, ³putrial783@gmail.com,

⁴bayupharm.d@gmail.com

Article History:

Received: 01-01-2025

Revised: 08-01-2025

Accepted: 04-02-2025

Keywords:

Fibrile Neutropenia,
Neutropenia, AML,
Leukemia, Cefepime,
Ceftriaxone,
Effectiveness,
Chemotherapy

Abstract: : Leukemia or blood cancer is a diverse neoplastic disease, characterized by abnormal production (malignant transformation) of blood forming cells in the bone marrow and lymphoid tissue. Treatment of leukemia patients using chemotherapy. One of the side effects is Fibrile Neutropenia. Handling efforts have been done but have not provided maximum effect. Therefore there is a need for other treatments such as the use of antibiotic monotherapy. The purpose of this study was to determine the pattern of antibiotic administration in patients with AML who were diagnosed with neutropenia after induction chemotherapy and to know the effectiveness of cefepim antibiotics and ceftriaxone for treating neutropenic fever in AML after induction chemotherapy at RSUP Dr. Kariadi Semarang. The research method used was a retrospective cohort study based on primary data from the patient's medical record. The study was conducted by tracing data on medical records of patients at RSUP Dr. Kariadi Semarang analysis can be carried out using independent t test. The results showed 47 fibrile neutropenia patients who met the inclusion criteria. The mortality rate of cefepime antibiotics was 17.39% and ceftriaxone was 16.67%. The life expectancy of cefepime antibiotics was 82.61% and ceftriaxone was 83.33%. The antibiotic culture showed that 16.67% was resistant to cefepime antibiotic and 43.48% was resistant to ceftriaxone. 56.52% are still sensitive to Ceftriaxon and 83.33% are still sensitive to Cefepime. The ANC level has a significant difference (P-value of < 0.05), while in the analysis of decreased body temperature There is also a significant difference (P-value of < 0.05). From these results it can be concluded that cefepime antibiotics are more effective than ceftriaxone antibiotics in patients with AML fibrile neutripenia.

PENDAHULUAN

Leukimia merupakan penyakit keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang, ditandai dengan proliferasi sel-sel darah putih dengan manifestasi adanya sel-sel abnormal dalam darah tepi. Pada leukimia ada gangguan dalam pengaturan sel leukosit. Sel leukosit dalam darah berproliferasi secara tidak terkendali dan fungsinya pun menjadi tidak normal. Oleh karena proses tersebut fungsi-fungsi lain dari sel darah normal juga jadi terganggu hingga menimbulkan gejala leukimia. (Permono, 2005)

Leukimia merupakan jenis penyakit yang tidak menular yang menyebabkan kematian dengan jumlah kasus yang tidak sedikit khususnya pada anak-anak. (Belson et al, 2007)

Angka kejadian leukemia merupakan salah satu jenis kanker yang apabila tidak dideteksi secara dini bisa berakibat sangat fatal yaitu berupa kematian. Angka kejadian leukemia di Eropa adalah 13/100.000 penduduk per tahunnya. Insiden leukemia sendiri 2,8% dari seluruh jenis kanker yang ada (Baktal M, 2003). Di Asia khususnya China, menurut data tahun 1986- 1989, insiden leukemia terjadi sekitar 2,67/100.000, mendekati Negara Asia lainnya (Desen W, 2008). Di Indonesia angka kejadian leukemia terus meningkat setiap tahunnya. Berdasarkan data statistik rumah sakit dalam Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2006, kasus leukemia (5,93%) berada pada peringkat kelima setelah kanker payudara, kanker leher rahim, kanker hati dan saluran empedu intrahepatik, limfoma nonHodgkin dari seluruh pasien kanker rawat inap rumah sakit di Indonesia (Depkes RI, 2009). Khusus di RSUP Dr. M. Djamil Padang ditemukan 56 kasus pada tahun 1986-1990 menjadi 193 kasus pada tahun 1991-1998 (Marlinda, 1999)

Leukemia dibagi menjadi empat tipe utama yaitu leukemia mieloblastik akut (LMA), leukemia limfositik akut (LLA), leukemia mielositik kronik (LMK), serta leukemia limfositik kronik (LLK). Ini didasarkan pada asal sel dan tipe sel yang mendominasi sumsum tulang. Berdasarkan sel asal leukemia ada dua yaitu mieloid serta limfoid. Pada leukemia akut tipe sel yang mendominasi adalah sel leukosit yang imatur. Pada leukemia kronik terjadi penumpukan sel leukosit yang sudah matur (Lowenberg, 1999)

Pada tahun 2005-2009, LMA rata-rata didiagnosis pada usia 66 tahun dan rata-rata terjadi kematian pada usia 72 tahun. Ini yang menyebabkan pentingnya diagnosis dini dari penyakit Leukemia khususnya LMA sehingga angka umur yang terdiagnosa menjadi turun dan terapi bisa lebih efektif serta prognosis yang lebih baik untuk penderita LMA (Howlader, 2008)

AML yang tidak diterapi bersifat fatal dengan median survival 11-20 minggu. Saat ini penyakit ini sembuh (tidak terjadi kekambuhan dalam 5 tahun) pada 35-40% pasien dewasa usia ≥ 60 tahun dan 5-15% pasien usia > 60 tahun. (Cindy et al, 2017)

Penelitian efektivitas penggunaan antibiotik sebagai upaya pencegahan atau mengurangi frekuensi terjadinya demam neutropenia paska kemoterapi induksi. Dengan adanya *guideline* dapat dijadikan sebagai acuan penatalaksanaan demam neutropenia, namun tidak menutup kemungkinan obat menjadi tidak efektif dikarenakan banyaknya antibiotik yang mengalami resisten. Di RSUP Dr. Kariadi sendiri banyak merekomendasikan antibiotik Ceftriaxone untuk menangani demam neutropenia.

Berdasarkan dari latar belakang tersebut maka penulis menganggap perlu dilakukannya penelitian mengenai perbandingan efektivitas antara antibiotik cefepime dengan ceftriaxone untuk menangani atau mengurangi frekuensi demam neutropenia.

METODE PENELITIAN

Jenis dan Rencana Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan jenis penelitian observasional analitik. Rancangan penelitian ini menggunakan pendekatan *cross sectional* dengan pengambilan data menggunakan metode retrospektif. Penelitian ini dilakukan dengan mengambil data rekam medis pada pasien fibrile neutropenia yang menerima pengobatan cefepime dan ceftriaxone. Data yang diperoleh kemudian dianalisis untuk mengetahui efektivitas penggunaan antibiotika cefepime dan ceftriaxone yang digunakan pasien fibrile neutropenia di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Juni 2018 sampai Juni 2019.

Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah semua pasien dengan diagnosa fibrile neutropenia AML di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode 2018 – Juni 2019 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi

- Pasien AML semua usia paska kemoterapi induksi yang terdiagnosis demam neutropenia dengan terapi Cefepime dan Ceftriaxone monoterapi yang tersimpan dalam database rumah sakit
- Tidak mempunyai riwayat penyakit penyerta

Kriteria eksklusi

- Pasien AML yang merupakan rujukan dari rumah sakit lain karena kasus demam neutropenia.
- Pasien yang telah mendapatkan terapi antibiotik selain sefepim setelah terdiagnosa demam neutropenia.
- Pasien rawat inap yang pulang atas kehendak pasien sebelum demam neutropenia teratasi.
- Pasien dengan demam yang muncul dalam 6 jam akibat dari tranfusi darah, produk darah atau cairan intravena lain.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah tabel data demografi pasien, data nilai ANC pasien, dan data suhu pasien. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah data rekam medik pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Analisa Data

Dalam penelitian ini dilakukan analisa efektifitas antibiotika dengan menggunakan SPSS (*Statistical package for sosial science*). Analisa efektifitas antibiotika dilakukan analisa dengan uji *t test independent*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis deskriptif karakteristik pasien

Tabel I. Data Klasifikasi Pasien fibrile neutropenia berdasarkan usia di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Karakteristik Pasien	Cefepime	Ceftriaxone
	Jumlah persentase	Jumlah Persentase
	(n) (%)	(n) (%)

Umur				
5-30 th	15	65,22	14	58,33
31-60 th	8	34,78	10	41,67
Jenis Kelamin				
Laki-laki	8	34,78	7	29,17
Perempuan	15	65,22	17	70,83

Berdasarkan tabel III karakteristik dari responden antibiotika cefepime berdasarkan usia dibagi menjadi 2 kategori. Sebanyak 15 responden (65,22%) berusia 5-25 tahun dan 8 responden (34,78 %). Hasil ini menunjukkan bahwa responden didominasi oleh pasien berumur 5-25 tahun. Sedangkan karakteristik dari responden ceftriaxone berdasarkan usia dibagi menjadi 2 kategori. Sebanyak 14 responden (58,33%) berusia 5-25 tahun dan 10 responden (41,67 %). Hasil ini menunjukkan bahwa responden didominasi oleh pasien berumur 5-25 tahun. Penyakit AML pada pasien fibrile neutropenia dapat menyerang berbagai kalangan usia.

Jenis kelamin dibagi menjadi dua yaitu laki-laki dan perempuan. Responden perempuan sebanyak 15 orang (34,78%) dan responden laki-laki sebanyak 8 orang (65,22%) pada responden yang menggunakan antibiotika cefepime. Sedangkan pada pasien yang menggunakan antibiotika ceftriaxone untuk responden perempuan sebanyak 18 orang (70,83%) dan responden laki-laki sebanyak 6 orang (29,17%). Berdasarkan penelitian (Crawford, 2014) menyatakan jenis kelamin berhubungan dengan terjadinya demam neutropenia dan dia juga telah menemukan bahwa jenis kelamin perempuan merupakan penderita yang paling sering berhubungan dalam pengembangan demam neutropenia atau rawat inap untuk demam neutropenia.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kejadian fibrile neutropenia berdasarkan jenis kelamin di RSUP Dr. Kariadi Semarang sesuai dengan survei dan hasil penelitian yang dilakukan.

Analisis efektivitas antibiotik berdasarkan angka kematian keseluruhan

Berikut hasil data penelitian pasien fibrile neutropenia yang menggunakan antibiotika cefepime dan ceftriaxone yang meninggal :

Tabel II. Analisis efektivitas antibiotik berdasarkan angka kematian keseluruhan.

Karakteristik Pasien	Cefepime		Ceftriaxone	
	Jumlah	Persentase	Jumlah	
Persentase				
	(n)	(%)	(n)	(%)
Meninggal	4	17,39	4	16,67
Hidup	19	82,61	20	83,33

Dari tabel II dapat dilihat bahwa responden yang menggunakan antibiotika cefepime yang meninggal sebanyak 4 orang (17,39%) dan responden yang masih hidup sebanyak 19 orang (82,61%). Sedangkan pada responden yang menggunakan antibiotika ceftriaxone yang meninggal sebanyak 4 orang (16,67%) dan responden yang masih hidup sebanyak 20 orang (83,33%). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah responden yang menggunakan antibiotika cefepime dan ceftriaxone sama-sama menunjukkan angka kematian yang sama untuk kedua responden tetapi presentase kematian antara cefepime dan ceftriaxone berbeda.

Analisis efektivitas antibiotika cefepime dibandingkan ceftriaxone berdasarkan hasil pemeriksaan kultur pathogen

Berikut hasil analisis signifikansi berdasarkan kultur darah yang diambil setelah antibiotika masuk, untuk kultur yang diambil sebelum antibiotika masuk data penelitian yang menunjukkan apakah antibiotika cefepime dan ceftriaxone masih sensitif atau sudah resisten terhadap pasien fibrile neutropenia acute myloid leuimia di RSUP Dr. Kariadi Semarang :

Tabel III. Analisis efektivitas antibiotika cefepime dibandingkan ceftriaxone berdasarkan hasil pemeriksaan kultur patogen

Karakteristik Pasien	Ceftriaxone		Cefepime	
	Jumlah	Persentase	Jumlah	
Persentase				
	(n)	(%)	(n)	(%)
Sensitif	10	56,52	20	83,33
Resisten	13	43,48	4	16,67

Dari tabel III diketahui bahwa jumlah responden yang menggunakan antibiotika ceftriaxone yang mengalami resisten sebanyak 13 orang (56,52%) dan responden yang masih sensitif terhadap penggunaan antibiotika ceftriaxone sebanyak 10 orang (43,48%) sedangkan pada responden yang menggunakan antibiotika cefepime yang sudah mengalami resisten sebanyak 4 orang (16,67%) dan responden yang masih sensitif terhadap penggunaan antibiotika cefepime sebanyak 20 orang (83,33%). Dari penggunaan antibiotika cefepime dan ceftriaxone diketahui sudah mengalami resisten atau tidak dari hasil pemeriksaan kultur darah pasien yang menunjukkan sudah mengalami resisten terhadap beberapa bakteri seperti *E. coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, dan *Pseudomonas sp.*

Patogen yang sering ditemukan dari kultur darah adalah bakteri Gram positif (6,4%) dibandingkan Gram negatif (5,7%). Selama beberapa dekade terakhir terdapat perubahan global berupa predominasi organisme Gram positif disebabkan penggunaan antibiotik profilaksis, kondisi lingkungan lokal, dan kateter intravena lama (Hakim H, dkk 2009). Bakteriemia dengan patogen Gram positif tersering adalah *Staphylococcus koagulase* negatif, *Streptococcus viridans*, dan *Staphylococcus aureus* (termasuk *S. aureus* resisten dengan metisilin) (Adrieanta, dkk 2014; Hughes WT, dkk 2002; Castagnola E. dkk 2007). Serupa pada penelitian ini didapatkan bakteri Gram positif tersering adalah *Staphylococcus epidermidis* (*Staphylococcus koagulase* negatif) dan *Staphylococcus aureus*. Sedangkan patogen Gram negatif tersering adalah *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas sp*, *Acinetobacter sp*, dan *Enterobacter sp*. (Adrieanta, dkk 2014; Hughes WT, dkk 2002; Castagnola E. dkk 2007; Ramphal R, 2004).

Hasil penelitian diatas menunjukkan hasil yang serupa terhadap penyebab bakteriemia yang didapatkan dengan penelitian sebelumnya. Penggunaan antibiotika ceftriaxone lebih banyak mengalami resisten obat terhadap pasien fibrile neutropenia acute myloid leukimia di RSUP Dr. Kariadi Semarang dibandingkan cefepime

Pola pemberian antibiotika pada pasien febrile neutropenia

Penting bagi pasien atau keluarganya untuk mempelajari pemakaian antibiotika yang benar, seperti aturan dan jangka waktu pemakaian. Aturan pakai mencakup dosis obat, jarak waktu antar pemakaian, kondisi lambung (berisi atau kosong) dan interaksi dengan makanan dan obat lain. Pemakaian yang kurang tepat akan mempengaruhi penyerapannya, yang pada akhirnya akan mengurangi atau menghilangkan keefektifitasannya.

Bila pemakaian antibiotika dibarengi dengan obat lain, yang perlu diperhatikan adalah interaksi, baik dengan obat bebas maupun obat yang diresepkan dokter. Jangka waktu pemakaian antibiotika adalah satu periode yang ditetapkan dokter. Sekalipun sudah merasa sembuh sebelum antibiotika yang diberikan habis, pemakaian antibiotika seharusnya dituntaskan dalam satu periode pengobatan. Bila penggunaan antibiotika terhenti ditengah jalan, maka mungkin tidak seluruh bakteri mati, sehingga menyebabkan bakteri resisten terhadap antibiotika tersebut. Hal ini dapat menimbulkan masalah serius bila bakteri yang resisten berkembang sehingga menyebabkan infeksi ulang.

Berikut hasil data penelitian pola pemberian antibiotika pada pasien fibrile neutropenia AML di RSUP. Dr. Kariadi Semarang :

Tabel IV. Analisa pola pemberian antibiotika pada pasien fibrile neutropenia AML di RSUP. Dr. Kariadi Semarang

Pola pemberian	Jumlah	Presentase
Antibiotika kombinasi (aminoglikosida+beta laktam)	22	46.81%
Monoterapi antibiotika	25	53,19%

Dari tabel IV diatas tersebut diketahui bahwa pola pemberian antibiotika yang digunakan untuk mengobati pasien fibrile neutropina AML di RSUP Dr. Kariadi Semarang adalah antibiotika kombinasi (aminoglikosida dengan beta laktam) sebesar 46.81% sedangkan pada pola pemberian monoterapi antibiotika sebesar 53,19%.

Analisis efektivitas antibiotika cefepime dibandingkan ceftriaxone

Untuk mengetahui hasil analisa efektivitas antibiotika cefepime dibandingkan dengan ceftriaxone maka dilakukan analisis menggunakan uji independent sampel t tes adalah sebagai berikut:

Tabel V. Analisis Kadar ANC dan Suhu Cefepime dibandingkan dengan Ceftriaxone berdasarkan nilai ANC

Variabel	Antibiotik	N	Mean	SD	T	p-value
ANC	Cefepime	17	340,0288	704,96017	-2,272	0,030**
	Ceftriaxone	18	791,3533	449,30352		
Suhu	Cefepime	23	37,977	1,6713	-2,689	0,010**
	Ceftriaxone	24	39,442	2,0364		

Menunjukkan korelasi pada signifikansi 5% atau 0,05

Sumber : Data primer diolah, 2020

Dari tabel VII dapat dilihat bahwa berdasarkan t test independent, nilai signifikansi pada ANC yang didapat sebesar $p = 0,030 \geq 0,05$, yang berarti terdapat korelasi antara yang signifikan antara nilai ANC Cefepime dan ANC Ceftriaxone. Sedangkan nilai signifikan suhu yang di dapat sebesar $p = 0,010 \geq 0,05$, yang berarti terdapat korelasi antara yang signifikan antara suhu tubuh antibiotika Cefepime dan suhu tubuh antibiotika Ceftriaxone. Maka dapat disimpulkan bahwa pada penelitian ini terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai ANC dan suhu tubuh.

Mean defference ANC sebesar -451,32451 atau nilai ini menunjukkan nilai selisih antara rata-rata ANC Cefepime dan ANC Ceftriaxone. t hitung dari ANC memiliki nilai yang lebih besar dibandingkan dengan nilai t tabel ANC ($2,272 > 2,03452$), maka dari hasil tersebut dapat ditarik kesimpulan bahwa nilai ANC Cefepime dan ANC Ceftriaxone terdapat perbedaan yang signifikan.

Mean defference ANC sebesar -1,4647 atau nilai ini menunjukkan nilai selisih antara rata-rata suhu tubuh Cefepime dan suhu tubuh Ceftriaxone. t hitung dari suhu tubuh memiliki nilai yang lebih besar dibandingkan dengan nilai t tabel suhu tubuh ($2,689 > 2,01410$), maka dari hasil tersebut dapat ditarik kesimpulan bahwa nilai ANC Cefepime dan ANC Ceftriaxone terdapat perbedaan yang signifikan.

Hasil penelitian tersebut dapat dilihat pada lampiran 4 untuk hasil analisis nilai ANC dan lampiran 5 untuk hasil analisis suhu tubuh.

Hasil penelitian ini sesuai 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.

KESIMPULAN

1. Pada hasil penelitian diketahui pola pembeian antibiotika yang digunakan adalah antibiotika kombinasi (beta laktam+aminoglikosida) sebesar 46,81% sedangkan pada pola pemberian monoterapi sebesar 53.19%.
2. Pada hasil analisis antibiotika Cefepime dibandingkan Ceftriaxon pada pasien fibrile neutropenia acute myloid leukimia (AML) di RSUP dr. Kariadi Semarang, dapat ditarik kesimpulan bahwa antibiotika cefepime lebih efektif dibandingkan dengan antibiotika ceftriaxone dengan ditandai adanya angka perbedaan yang signifikan ($p\text{-value} < 0.05$) penurunan suhu tubuh dan nilai ANC antara antibiotika cefepime dibandingkan ceftriaxone.
3. Pada hasil analisis antibiotika Cefepime dibandingkan Ceftriaxon pada pasien fibrile neutropenia acute myloid leukimia (AML) di RSUP dr. Kariadi Semarang, dapat ditarik kesimpulan bahwa responden antibiotika ceftriaxone lebih banyak mengalami resisten dibandingkan responden yang menggunakan antibiotika cefepime.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Adrieanta, Windiastuti E, Handryastuti S. Etiologi demam neutropenia pada anak dengan keganasan dan penggunaan skor klasifikasi Rondonelli. Sari Pediatri 2014;16:229-35.
- [2] 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

- [3] BaktaI M. Hematologi klinik ringkas. Jakarta: EGC; 2003; 117:120-31.
- [4] Belson et al. 2007, 'Risk Factors for Acute Leukimia in Children: A Review', Enviromental Health Perspectives, vol. 115, no. 1, 138-143.
- [5] Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, dkk. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during cshemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2007;45:1296-304
- [6] Cindy et al, (2017) tentang ACUTE MYELOID LEUKAEMIA. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_penelitian_1_dir/ae97d96d7b3a36c778ca436020f67ca5.pdf&ved=2ahUKEwjPzp2T6dniAhW84XMBHS22Dc8QFjAAegQIARAB&usg=AOvVaw3f5j7E6V_iMbQ0_Re36n3 Diakses pada tanggal 4 Mei 2019
- [7] Crawford, J., Dale, D. and Lyman, G., 2004. CrawfordJ, Dale DC, Lyman GH. Chemotheraphyinduced neutropenia: risk, concequences, and new directions for its management. Cencer. (2004) 100(9), pp.1993-1994.
- [8] Departemen Kesehatan RI. Obesitas dan kurang aktivitas fisik menyumbang 30% kanker. 2009. Tersedia dari: URL: HYPERLINK [http://www. indonesia.go.id](http://www.indonesia.go.id)
- [9] Departemen Kesehatan RI. Obesitas dan kurang aktivitas fisik menyumbang
- [10] Desen W. Buku ajar onkologi klinis. Edisi ke-2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2008.hlm.547-98.
- [11] Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31:623-9.
- [12] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer statistics review 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda MD. 2011. Tersedia dari: URL: HYPERLINK http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/
- [13] Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, dkk. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730–51
- [14] Lowenberg B, Cornelissen JJ, Sonneveld P. Leukemia akut dan kronik. Yogyakarta: Oncology; 1999.hlm.641-8.
- [15] Marlinda. Gambaran hematologi leukemia nonlimfoblastik akut di RSUP M Djamil Padang periode 1991-1998. Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 1999.
- [16] Permono, Bambang dkk. 2005. Buku Ajar Hematologi Onkologi Anak. Ikatan Dokter Anak Indonesia