



Hubungan Status Gizi dengan Demam Neutropenia pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut

Nadela Dewi Bahari^{1*}, Pridania Vidya², Muhammad Riza²

1. Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia
2. Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. Moewardi, Surakarta, Indonesia

Korespondensi : nadeladewibaharii@student.uns.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Leukemia Limfoblastik Akut adalah keganasan hematologi paling sering terjadi pada anak. Pengobatan utama LLA adalah kemoterapi. Demam neutropenia merupakan komplikasi umum dan dianggap keadaan darurat onkologis. Demam neutropenia dapat dipengaruhi oleh jenis keganasan dan rejimen kemoterapi. Faktor risiko demam neutropenia adalah status gizi, usia, penyakit komorbid, kadar albumin, dan jenis kelamin. Terdapat perbedaan hasil penelitian sebelumnya mengenai hubungan status gizi dengan demam neutropenia. Di Surakarta belum ada penelitian mengenai hubungan tersebut. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk membuktikan apakah status gizi sebagai faktor risiko demam neutropenia LLA anak. Penelitian ini penting karena dapat menjadi deteksi dini demam neutropenia.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan rancangan potong lintang. Sumber data penelitian adalah data sekunder dari rekam medis pasien LLA anak 0-18 tahun di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dengan teknik simple random sampling. Data dianalisis dengan uji *chi square* menggunakan SPSS.

Hasil: Hasil uji *chi square* didapatkan nilai $p < 0.001$ yang artinya terdapat hubungan antara status gizi dengan demam neutropenia. Nilai $OR = 6.107$ yang artinya status gizi buruk atau lebih memiliki risiko 6.107 kali mengalami demam neutropenia dibandingkan status gizi baik.

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara status gizi dengan demam neutropenia pada LLA anak dengan status gizi buruk atau lebih memiliki risiko 6.107 kali mengalami demam neutropenia dibandingkan status gizi baik.

Kata Kunci: leukemia limfoblastik akut; demam neutropenia; status gizi

ABSTRACT

Introduction: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most common malignancy in children. The primary treatment for ALL is chemotherapy. Febrile neutropenia is a common complication and is considered an oncological emergency condition in ALL patients. Febrile neutropenia can be influenced by the type of malignancy and chemotherapy regimens. The risk factors associated with febrile neutropenia are nutritional status, age, comorbid disease, albumin level, and gender. There were differences in the results of the previous studies regarding the correlation of nutritional status and febrile neutropenia. In Surakarta, there is no study about the correlation of those variables yet. Therefore, this study was conducted to prove whether or not nutritional status is the risk factor for febrile neutropenia in children with ALL. This study is urgent since the result can be early detection of febrile neutropenia.

Methods: This is analytical observational research with a cross-sectional design. The source of the research data is secondary data from medical records of 0-18-year-old patients with ALL at Dr. Moewardi Hospital Surakarta using simple random sampling techniques. The data was analyzed with a *chi-square* test using SPSS.

Results: The result of the *chi-square* test obtained $p < 0.001$ which means there is a correlation between nutritional status and febrile neutropenia. Score $OR = 6.107$, means children with malnutrition have a 6.107 times higher risk of developing febrile neutropenia than those with good nutritional status.

Conclusion: There is a correlation between nutritional status and febrile neutropenia in children of ALL patients. Children with malnutrition have a 6.107 times higher risk of experiencing febrile neutropenia than those with good nutritional status.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia; febrile neutropenia; nutritional status

PENDAHULUAN

Leukemia Limfoblastik Akut adalah keganasan hematologi yang paling sering terjadi pada anak. Kasus LLA cenderung meningkat tiap tahun (Elisafitri *et al.*, 2019). Data *Cancer Registry Malaysia* menyebutkan bahwa penyebab kematian kanker anak terbesar adalah 48% leukemia sebanyak 48% (Sulistiowati *et al.*, 2016). Angka kejadian LLA mencapai 4-4,5 kasus/100.000 anak per tahun (Wairo *et al.*, 2019). Pada tahun 2020, dari semua jenis kanker, kasus LLA anak di Indonesia berada di urutan 9 (Cristian *et al.*, 2022). Pengobatan utama LLA adalah kemoterapi. Tindakan ini bertujuan untuk menghambat pertumbuhan sel kanker. Fase kemoterapi pada pasien LLA ada 4, yaitu fase induksi, fase konsolidasi, fase reinduksi, dan fase pemeliharaan. Angka kesembuhan tindakan ini mencapai 80% dan dapat menimbulkan efek samping seperti anoreksia, mual, mutah, alopesia, mielosupresi, dan cemas (Marsudarinah dan Wardani, 2017). Efek samping tersebut dapat muncul karena obat kemoterapi yang menyerang sel sehat (Fatikasari *et al.*, 2018). Selain itu, kemoterapi dapat menginduksi demam neutropenia (Ba *et al.*, 2020).

Demam neutropenia merupakan komplikasi umum yang ditandai suhu aksila $>37,5^{\circ}\text{C}$ atau 38°C per oral dengan hitung jenis neutrofil (ANC) $<500\text{mm}^3$ atau ANC $<1000\text{mm}^3$ yang diprediksi akan turun sampai $<500\text{mm}^3$ dalam waktu 48 jam. Demam neutropenia dianggap keadaan darurat onkologis karena dapat menyebabkan kematian (Boccia *et al.*, 2022). Penurunan jumlah neutrofil dapat mengakibatkan sistem imun tubuh menurun dan meningkatkan risiko infeksi. Efektivitas terapi dan mortalitas pasien dapat dipengaruhi oleh demam neutropenia. Jenis keganasan dan rejimen kemoterapi juga mempengaruhi terjadinya demam neutropenia (Lyman *et al.*, 2014). Status gizi, jenis kelamin, penyakit komorbid, usia, dan kadar albumin merupakan faktor risiko demam neutropenia (Hanzelina *et al.*, 2022).

Hasil akhir pengobatan LLA dipengaruhi oleh status gizi saat pertama kali terdiagnosis (Elisafitri *et al.*, 2019). Malnutrisi menginduksi diferensiasi sel induk mesenkim sumsum tulang belakang menjadi jaringan adipogenik sehingga terjadi kegagalan hematopoiesis dan neutropenia. Pada penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar didapatkan malnutrisi merupakan faktor risiko terjadinya demam neutropenia (Hanzelina *et al.*, 2022). Penelitian di Rumah Sakit Sardjito ditemukan bahwa gizi buruk berhubungan dengan terjadinya demam neutropenia (Agnes *et al.*, 2018). Sedangkan, penelitian di Rumah Sakit Anak Valley tidak ditemukan data signifikan yang menunjukkan adanya hubungan malnutrisi dan demam neutropenia (Rima *et al.*, 2022).

Berdasarkan pernyataan di atas, hubungan antara status gizi dengan demam neutropenia masih menjadi kontroversi (Hanzelina *et al.*, 2022). Di Surakarta belum pernah dilakukan penelitian hubungan status gizi dengan demam neutropenia pada LLA anak. Oleh karena itu, penting dilakukan penelitian ini untuk membuktikan apakah status gizi merupakan faktor risiko demam neutropenia pada pasien LLA anak di Rumah Sakit Dr. Moewardi Surakarta. Penelitian ini penting karena dapat menjadi deteksi dini demam neutropenia pada pasien.

METODE

Penelitian bersifat obeservasional analitik dengan pendekatan potong lintang. Penelitian dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada Bulan Maret sampai Juni 2024. Sumber data adalah data sekunder dari rekam medis. Pengambilan sampel dengan *simple random sampling* dengan subjek minimal 62 orang. Kriteria Inklusi pada penelitian ini terdiri dari: 1) Pasien Leukemia Limfoblastik Akut berusia 0-18 tahun di RSUD Moewardi Surakarta pada bulan Januari 2021-Januari 2024, 2) Diagnosis LLA ditegakkan di RSUD Moewardi Surakarta, 3) Data rekam medis lengkap, dan 4) Sudah menjalani seluruh fase kemoterapi. Sedangkan untuk kriteria eksklusi antara lain: 1) Pasien putus kemoterapi, 2) Pasien dengan organomegali dan ascites, dan 3) Pasien dengan penyakit komorbid seperti diabetes, jantung, ginjal, paru obstruktif, AIDS, ulkus peptikum, penyakit hepar, kelainan tiroid,

dan kondisi yang berhubungan dengan supresi sumsum tulang. Penelitian ini dinyatakan layak etik oleh RSUD Dr. Moewardi pada tanggal 12 Maret 2024 dengan nomor 695/III/HREC/2024.

HASIL

Hasil Analisis Statistik Deskriptif

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Karakteristik

Variabel	Jumlah	%
Jenis Kelamin		
Perempuan	23	35.4%
Laki-laki	42	64.4%
Usia		
0-9 tahun	52	80.0%
10-18 tahun	13	20.0%
Status Gizi		
Malnutrisi	31	47.7%
Gizi baik	34	52.3%
Demam Neutropenia		
Demam neutropenia	26	40.0%
Tidak demam neutropenia	39	60.0%

Karakteristik jenis kelamin berdasarkan tabel distribusi frekuensi sampel menunjukkan jenis kelamin laki laki (64.4%) lebih banyak dibandingkan perempuan (35.4%). Berdasarkan distribusi usia sampel menunjukkan bahwa kelompok usia 0-9 tahun (80.0%) lebih banyak dibandingkan 10-18 tahun (20.0%). Berdasarkan status gizi menunjukkan bahwa status gizi baik (52.3%) lebih banyak dibandingkan status gizi buruk atau lebih (47.7%). Berdasarkan terjadinya demam neutropenia, terdapat 40.0% yang mengalami demam neutropenia dan 60.0% tidak mengalami demam neutropenia.

Tabel 2. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Terjadinya Demam Neutropenia

Variabel	Demam Neutropenia	
	Ya n(%)	Tidak n(%)
Jenis Kelamin		
Perempuan	9(39.1%)	14(60.9%)
Laki-laki	17(40.5%)	25(59.5%)
Usia		
0-9 tahun	22(42.3%)	30(57.7%)
10-18 tahun	4(30.8%)	9(69.2%)
Status Gizi		
Malnutrisi	19(61.3%)	12(38.7%)
Gizi baik	7(20.6%)	27(79.4%)

Anak berjenis kelamin perempuan yang mengalami demam neutropenia sebanyak 39.1% dan laki-laki sebanyak 40.5%. Sedangkan yang tidak mengalami demam neutropenia pada laki-laki sebanyak 59.5% dan perempuan 60.9%. Kelompok usia 0-9 tahun 42.3% mengalami demam neutropenia dan pada usia 10-18 tahun 30.8%. Sedangkan yang tidak mengalami demam neutropenia terdapat 57.7% pada usia 0-9 tahun dan 69.2% pada kelompok usia 10-18 tahun. Sampel yang memiliki status gizi buruk atau lebih(61.3%) mengalami demam neutropenia lebih sering daripada anak dengan status gizi baik (20.6%). Terdapat 38.7% anak yang tidak mengalami demam neutropenia dengan status gizi buruk atau lebih dan 79.4% dengan gizi baik.

Uji Chi Square dan Odds Ratio

Tabel 4.3. Uji Chi Square dan Hasil Odds Ratio

Variabel	Signifikasi (p)	Odds Ratio
Jenis Kelamin		
Perempuan		
Laki-laki	0.916	0.945
Usia		
0-9 tahun		
10-18 tahun	0.448	1.650
Status Gizi		
Malnutrisi		
Gizi baik	<0.001	6.107

Variabel terikat demam neutropenia merupakan variabel kategorik ordinal yang terdiri dari demam neutropenia dan tidak demam neutropenia. Variabel perancu pertama adalah jenis kelamin yang terbagi atas perempuan dan laki-laki. Uji chi square menunjukkan $p=0.916$ ($p>0.05$) yang artinya kemungkinan tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan demam neutropenia. Hasil $OR=0.945$ menunjukkan jenis kelamin kemungkinan tidak berisiko terhadap terjadinya demam neutropenia.

Variabel selanjutnya adalah usia. Pada uji chi square, antara kelompok usia dengan demam neutropenia, menunjukkan $p=0.448$ ($p>0.05$) yang artinya bahwa kemungkinan tidak ada hubungan antara usia dengan demam neutropenia. Hasil $OR=1.650$, hal ini menunjukkan bahwa kemungkinan usia 0-9 tahun berisiko 1.65 kali mengalami demam neutropenia.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah status gizi dengan skala kategorik ordinal. Status gizi dibagi menjadi 2, yaitu malnutrisi dan gizi baik. Pada uji chi square status gizi dengan demam neutropenia menunjukkan nilai $p<0.001$. Dapat disimpulkan kemungkinan terdapat hubungan antara status gizi dengan demam neutropenia. Hasil $OR=6.107$ yang artinya kemungkinan malnutrisi berisiko 6.1 kali mengalami demam neutropenia dibandingkan status gizi baik.

PEMBAHASAN

Karakteristik Penelitian

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sampel tersebar paling banyak laki-laki dengan persentase 64.4%. Hal ini sejalan dengan penelitian di RSUP Sanglah, yaitu didapatkan pasien Leukemia Limfoblastik Akut anak lebih banyak laki-laki sebanyak 58% (Hanzelina et al., 2022). Penelitian di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo juga menunjukkan bahwa pasien Leukemia Limfoblastik Akut ditemukan lebih banyak laki-laki sebanyak 64.2% (Elisafitri et al., 2019). Selain itu, penelitian di RSUP Dr. M. Djamil Padang didapatkan LLA lebih banyak terdapat pada anak laki-laki sebanyak 68.15% (Kamilah et al., 2023a). Namun, belum diketahui secara pasti anak laki-laki lebih sering mengalami LLA. Diduga mutasi DNA berhubungan dengan faktor genetik dan jenis kelamin. Hal ini disebabkan oleh terganggunya proses apoptosis yang disebabkan oleh aktivasi onkogen atau deaktivasi gen tumor supresor, sehingga anak laki-laki lebih sering mengalami Leukemia Limfoblastik Akut (Kamilah et al., 2023a).

Hasil penelitian mengenai usia menunjukkan bahwa usia sampel tersebar paling banyak pada rentang usia 0-9 tahun sebanyak 80.0%. Penelitian di Rumah Sakit Anak Valley ditemukan bahwa pasien Leukemia Limfoblastik Anak paling banyak berada di kelompok usia 2-3 tahun sebanyak 42.8% dan diikuti kelompok usia 2-8 tahun sebanyak 34.2% (Rima et al., 2022). Distribusi frekuensi sampel penelitian di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado frekuensi terbesar pasien LLA anak di usia 1-5 tahun, yaitu sebanyak 13 anak (76.5%) dan 6-10 tahun sebanyak 4 anak (38.7%) (Wolley et al., 2016).

Penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar menunjukkan bahwa pasien LLA anak terbanyak terdapat pada usia <10 tahun sebanyak 77% (Hanzelina et al., 2022). Penelitian di RSUP Sanglah Denpasar menemukan bahwa LLA adalah jenis kanker anak terbanyak dan menyerang semua usia (Tarigan et al., 2019). Diduga hubungan usia dengan demam LLA berkaitan dengan sistem imun. Sistem imun bayi baru lahir diberi antibodi oleh ibu melalui Imunoglobulin G (IgG) selama kehamilan. Sistem imun bayi masih dalam proses pengembangan dan memerlukan waktu untuk berkembang. Selain itu, anak di bawah lima tahun rentan terhadap masalah kesehatan dan sistem imun tidak seoptimal orang dewasa. Proses sistem imun terbentuk paling penting dimulai saat lahir sampai usia 1 tahun (Utami et al., 2015).

Penelitian ini menunjukkan pasien LLA paling banyak memiliki status gizi baik ini 52.3% anak. Penelitian yang dilakukan di RS Sardjito Yogyakarta menunjukkan bahwa pasien LLA dengan status gizi normal sebanyak 48% (Agnes et al., 2018). Penelitian yang dilakukan Hidayat dalam Hanzelina (2022), pada studi potong lintang ditemukan terdapat 58% pasien LLA memiliki status gizi baik (Hanzelina et al., 2022). Penelitian di RSUP Dr. M. Djamil Padang memiliki karakteristik anak LLA menurut status gizi, paling banyak status gizi normal dengan persentase 54.55% (Kamilah et al., 2023a). Pada penelitian yang dilakukan di RSUD Al-Ihsan Bandung, menunjukkan bahwa mayoritas pasien memiliki status gizi normal sebanyak 52.3%, status gizi kurang 43.1%, dan status gizi lebih sebanyak 4.6% sebelum kemoterapi (Yasin et al., 2024). Dari berbagai penelitian yang sudah dilakukan, banyak pasien LLA yang memiliki status gizi baik sebelum menjalani pengobatan. Pada saat pengobatan, penggunaan kortikosteroid dalam waktu lama dapat menambah kebutuhan energi dan lemak. Hal ini dapat menyebabkan perubahan gizi yang biasanya terjadi di akhir fase induksi dan awal fase pemeliharaan (Khasanah., 2021).

Hasil penelitian mengenai perbandingan pasien yang mengalami demam neutropenia dan tidak demam neutropenia didapatkan hasil bahwa terdapat 40.0% LLA anak mengalami demam neutropenia. Penelitian yang dilakukan di RS Sardjito Yogyakarta menunjukkan terdapat 46.7% anak LLA mengalami demam neutropenia pada fase induksi. Kematian terjadi pada 13% kasus dengan total 60% kasus berhubungan dengan demam neutropenia (Agnes et al., 2019). Pada penelitian di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo didapatkan episode demam neutropenia terbanyak terjadi pada LLA dan LMA sebanyak 54.2%. Demam neutropenia dapat terjadi pada anak dengan keganasan terutama Leukemia Limfoblastik Akut karena sel ganas dapat menginfiltrasi sumsum tulang sehingga menyebabkan neutropenia dan demam. Selain itu, sel darah sehat termasuk leukosit dapat hancur pada saat kemoterapi. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya neutropenia dan dapat menyebabkan demam hingga meningkatkan risiko infeksi (Nursyirwan dan Windiastuti., 2017).

Hubungan Status Gizi dengan Demam Neutropenia

Uji chi square status gizi dengan demam neutropenia menunjukkan nilai $p < 0.001$. Dapat disimpulkan terdapat hubungan status gizi dengan demam neutropenia. Nilai $OR = 6.107$ yang artinya status gizi buruk atau lebih berisiko 6.1 kali mengalami demam neutropenia dibandingkan status gizi baik.

Hasil penelitian sesuai dengan penelitian di RSUP Sanglah. Pada penelitian ini sampel dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok kasus dan kontrol. Dari penelitian tersebut ditemukan malnutrisi mempunyai risiko 4.53 kali terjadi demam neutropenia. Namun, menurut Loeffen dalam Hanzelina (2022), malnutrisi tidak berhubungan dengan demam neutropenia pada tahun pertama setelah didiagnosis (Hanzelina et al., 2022). Penelitian di RS Sardjito Yogyakarta ditemukan bahwa malnutrisi merupakan risiko terjadinya demam neutropenia LLA anak selama fase induksi. Penelitian ini juga menilai hubungan antara durasi demam neutropenia dengan status gizi dengan menggunakan uji korelasi gamma. Pada uji tersebut menunjukkan tidak ada hubungan bermakna durasi demam neutropenia dengan status gizi (Agnes et al., 2018). Penelitian di RS Anak Valley, yaitu tidak ditemukan data signifikan yang

menunjukkan adanya hubungan antara malnutrisi dengan demam neutropenia. Pada penelitian tersebut, ditemukan bahwa status gizi baik memiliki insiden demam neutropenia yang lebih tinggi yaitu 69.8% dibandingkan status gizi buruk dengan persentase 30.2% (Rima et al., 2022).

Malnutrisi dapat menyebabkan fungsi kekebalan tubuh terganggu dan dapat meningkatkan kejadian infeksi, kualitas hidup menurun, toksisitas akibat kemoterapi, dan kematian (Hanzelina et al., 2022). Nutrisi baik makronutrien maupun mikronutrien berperan dalam regulasi imun, proliferasi sel, dan perkembangan jaringan atau organ. Makronutrien seperti arginin dan metionin berfungsi untuk merangsang proliferasi sel. Pertumbuhan dan pembelahan sel juga dipengaruhi oleh mikronutrien seperti vitamin A. Apabila biosintesis terganggu, dapat menyebabkan terganggunya fungsi neutrofil, penurunan jumlah sel, fungsi makrofag terganggu, dan penekanan aktivitas sel NK, serta mempengaruhi pertumbuhan dan diferensiasi sel B (Munteanu dan Schwartz, 2022).

KESIMPULAN

Hasil penelitian terhadap 65 anak dengan LLA di RSUD Dr. Moewardi didapatkan hubungan antara status gizi dengan demam neutropenia. Status gizi buruk atau lebih memiliki risiko 6.107 kali mengalami demam neutropenia dibandingkan status gizi baik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis kepada kepada Allah SWT karena berkat rahmat-Nya proses penulisan berjalan dengan lancar.

DAFTAR PUSTAKA

- Agnes, M., Widjajanto, P.H., & Damayanti, W. (2018). Impact of malnutrition on febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia during induction phase chemotherapy. *Paediatrica Indonesiana*, 58 (6): 298–304. <https://doi.org/10.14238/pi58.6.2018.298-304>
- Agnes, M., Widjajanto, P. H., Damayanti, W. (2019). Kejadian demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut anak di RSUP Dr. Sarjito Yogyakarta. *Paediatrica Indonesiana*, 20 (6). <http://dx.doi.org/10.14238/sp20.6.2019.360-5> .
- Ba, Y., Shi, Y., Jiang, W., Feng, J., Cheng, Y., Xiao, L., Zhang, Q., Qiu, W., Xu, B., Xu, R., Shen, B., Luo, Z., Xie, X., Chang, J., Wang, M., Li, Y., Shuang, Y., Niu, Z., Liu, B., Zhang, J., Zhang, L., Yao, H., Xie, C., Huang, H., Liao, W., Chen, G., Zhang, X., An, H., Deng, Y., Gong, H., Xiong, J., Yao, Q., An, X., Chen, C., Shi, Y., Wang, J., Wang, X., Wang, Z., Xing, P., Yang, S., Zhou, C. (2020). Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: Key points and new challenges. *Cancer Biology and Medicine*, 17 (4): 896-909. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0069>
- Boccia, R., Glaspy, J., Crawford, J., Aapro, M. (2022). Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in the US: A beast of burden that needs to be tamed? *Oncologist*, 27 (8): 625–636. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac074>
- Cristian, A. F., Harietrenggi, K., Saputra, F. (2022). Identifikasi single nucleotide polymorphisms (SNPs) gen NUDT15 pada pasien leukemia limfoblastik akut (LLA) anak menggunakan metode qPCR. *Prosiding Asosiasi Institusi Pendidikan Tinggi Teknologi Laboratorium Medik Indonesia* : 244-259. <http://prosiding.aipmlmiiasmult.id/index.php/prosiding/article/view/104>
- Elisafitri, R., Arsin, A.A., Wahyu, A. (2019). Kesintasan pasien leukemia limfoblastik akut pada anak di RSUP dr wahidin sudirohusodo makassar. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Mulawarman*, 1 (3) : 283-292. <https://doi.org/10.30597/jkmm.v1i3.8819>
- Fatikasari, A.C., Ayu, W.D., Masruhim, M.A. (2018). Kajian penggunaan obat kemoterapi pada pasien leukemia anak di RSUD abdul wahab sjahrane kota samarinda. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 8: 111–118. <https://doi.org/10.25026/mpc.v8i1.312>

- Hanzelina, H., Widnyana, A.A.N.K.P., Windiani, I.G.A.T., Karyana, I.P.G., Ariawati, N.K., Mahalini, D.S. (2022). Malnutrition as risk factor for febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10 (B): 681–685. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8448>
- Kamilah, S., Mayetti, M., Deswita, D. (2023a). *Mengatasi mual muntah pada anak leukemia limfoblastik akut yang menjalani kemoterapi*. Indramayu: Penerbit Adab, pp:1-29.
- Khasanah, N.A.N., (2021). Pengaruh kemoterapi terhadap status gizi pada anak dengan leukemia limfoblastik akut.
- Lyman, G.H., Abella, E., Pettengell, R. (2014). Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 90 (3): 190-199. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.12.006>
- Marsudarinah, M., Wardani, T. (2017). Hubungan efek kemoterapi fase induksi dengan kepatuhan pasien kemoterapi leukemia limfoblastik akut (LLA) di RSUD dr. Moewardi. *The 6th University Research Colloquium*, 489-494.
- Munteanu, C., Schwartz, B. (2022). The relationship between nutrition and the immune system. *Frontiers in Nutrition*. 10.3389/fnut.2022.10882500
- Nursyirwan, S.R., Windiastuti, E., (2017). Kejadian Demam Neutropenia pada Anak dengan Keganasan. *Sari Pediatri*, 19 (4).
- Rima, S., Arthur, A., Gibbs, H. (2022). *Implementation of nutrition support (oral supplements, enteral nutrition, parenteral nutrition) during the first three months of chemotherapy and the associations with malnutrition, infection rate, and neutropenic fever incidence in pediatric oncology patients*. California, California State University. Tesis.
- Sulistiowati, E., Lolong, D.B., Pangaribuan, L. (2016). Gambaran penyebab kematian karena kanker di 15 kabupaten/kota, indonesia tahun 2011. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 19 (2): 119-125. <https://doi.org/10.22435/hsr.v19i2.5783.119-125>
- Tarigan, A.D.T., Ariawati, K., Widnyana, P. (2019). Prevalensi dan karakteristik anak dengan leukemia limfoblastik akut tahun 2011-2015 di RSUP Sanglah Denpasar. *Medicina*, 50 (2). 10.15562/Medicina.v50i2.287
- Utami, W., Kusumawati, Y., Aspira, C. (2015). Perbedaan imunitas batita (usia 1-3 tahun) yang diberikan asi eksklusif dan tidak diberikan asi eksklusif.
- Wairo, C.M., Nugroho, S., Suyuti, H. (2019). Peran ekspresi P53 dan survivin terhadap hemoglobin, leukosit, dan trombosit pada leukemia limfoblastik akut anak yang mendapatkan kemoterapi. *Majalah Kesehatan*, 6 (1): 23-34. <https://doi.org/10.21776/ub.majalahkesehatan.006.01.3>.
- Wolley, N.G.A., Gunawan, S., Warouw, S.M. (2016). Perubahan status gizi pada anak dengan leukemia limfoblastik akut selama pengobatan. *Jurnal e-Clinic*, 4(1).
- Yasin, P.A.M., Sumantri, A.F., Hassan, A.H. (2024). Karakteristik status gizi pasien anak leukemia limfoblastik akut sebelum dan sesudah kemoterapi di RSUD al-ihsan Bandung. *Bandung Conference Series : Medical Science*, 4(1). <https://doi.org/10.29313/bcsms.v4i1.10584>