

**FAKTOR RISIKO TERJADINYA DEMAM NEUTROPENIA
PADA ANAK LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT
DI RSUP Dr. KARIADI**

**RISK FACTOR OF FEBRILE NEUTROPENIA IN CHILDREN WITH ACUTE
LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN KARIADI HOSPITAL**



TESIS

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2 dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak

**PRADIPTO SATRIO
G4A005060**

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU KESEHATAN ANAK
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2011**

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

I. DATA PRIBADI

Nama : Pradipto Satrio Nugroho
Alamat : Perumsat Karangpete no 5 Salatiga
Kota : Salatiga
Kode Pos : 50742
Tempat lahir : Kebumen, 21 April 1980
Agama : Kristen Protestan
Jenis Kelamin : Laki-laki
Status : Belum menikah

II. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. Sekolah Dasar Laboratorium Salatiga, lulus tahun 1992
2. Sekolah Menengah Pertama Laboratorium Salatiga, lulus tahun 1995
3. Sekolah Menengah Atas Negeri I Salatiga, lulus tahun 1998
4. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, lulus tahun 2005
5. PPDS-1 Ilmu kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Juli 2006 – sekarang
6. Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, Juli 2006 – sekarang

II. RIWAYAT PEKERJAAN

1. Dokter pada RSIA Amanda Cikarang, tahun 2005

III. RIWAYAT KELUARGA

Nama Ayah : Dr. Ir. Rukmadi Warsito, MS
Nama Ibu : Endah Winastuti, B.Sc

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Bapa di surga, karena berkat kasih dan karuniaNya, Laporan Penelitian ini dapat diselesaikan, guna memenuhi sebagian persyaratan dalam mencapai derajat S-2 dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan kami. Namun, karena dorongan keluarga, bimbingan guru-guru kami dan rekan-rekan maka tulisan ini dapat terwujud.

Banyak sekali pihak yang telah berkenan membantu kami dalam menyelesaikan penulisan ini, sehingga kiranya tidaklah berlebihan apabila pada kesempatan ini kami menghaturkan rasa terima kasih dan penghormatan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang Prof. Sudharto P. Hadi, MES, PhD dan mantan Rektor Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MS. Med, Sp.And beserta jajarannya yang telah memberikan ijin bagi kami untuk menempuh PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
2. Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Prof. Dr. dr. Anies, MKes, PKK dan mantan direktur Prof. Drs. Y. Warella, MPA, Ph.D yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Dr. dr. Winarto, SpMK,SpM(K),DMM yang telah memberikan ijin bagi kami untuk menempuh Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
4. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dr. Endang Ambarwati SpRM dan mantan Dekan dr. Soejoto, PAK, Sp.KK(K) beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
5. Direktur Utama Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, dr. Bambang Wibowo, Sp.OG(K), dan mantan Direktur Utama Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang dr. Hendriani Selina, Sp.A(K), MARS beserta jajaran Direksi yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk meneliti dan menempuh PPDS-1 di Bagian Ilmu Kesehatan Anak/SMF Kesehatan Anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
6. Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang, dr. Dwi Wastoro Dadiyanto, Sp.A(K) yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS-1 dan atas segala ketulusannya dalam

memberikan motivasi, bimbingan, wawasan dan arahan untuk menyelesaikan studi.

7. Ketua Program Studi PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dr. Alifiani Hikmah P, SpA(K) kami sampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya atas kesabaran, pengertian dalam memberikan arahan, dorongan dan motivasi terus-menerus dalam menyelesaikan penelitian ini.
8. Penghargaan setinggi-tingginya dan rasa terima kasih kami haturkan kepada dr. MMDEAH Hapsari, SpA(K), sebagai pembimbing utama penelitian ini, sebagai pengajar teladan bagi kami atas segala kesabaran dan ketulusannya yang selalu memberikan bimbingan, motivasi, wawasan, arahan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
9. dr. Moedrik Tamam, SpA(K) sebagai pembimbing kedua, kami ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala ketulusannya dalam memberikan bimbingan.
10. Terima kasih atas bimbingan serta arahan kami ucapkan kepada dr. Ika Christine sebagai pembimbing metodologi dan statistik.
11. Prof.dr.Lisyani Suromo, SpPK(K), Prof.Dr.dr.H.Tjahjono, SpPA(K), FIAC, Dr.dr.Winarto, Sp.MK, SpM(K), DMM, Dr.dr. Andrew Johan, M.Si dan dr. Niken Puruhita, MMed.Sc, SpGK, dr. Neni Susilaningsih, M.Si kami ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kesediaannya sebagai tim penguji Proposal dan Tesis serta segala bimbingannya untuk perbaikan dan penyelesaian Tesis ini.
11. dr. Fitri Hartanto, Sp.A(K) kami ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya selaku dosen wali yang telah berkenan memberikan dorongan, motivasi dan arahan untuk dapat menyelesaikan studi dan penyusunan laporan penelitian ini.
13. Para guru besar dan guru-guru kami staf pengajar di Bagian IKA Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS. Dr. Kariadi Semarang : Prof. dr. Moeljono S. Trastotenojo, Sp.A(K), Prof. Dr. dr. Ag. Soemantri, Sp.A(K), Ssi (Stat), Prof. Dr. dr. I. Sudigbia, Sp.A(K), Prof. Dr. dr. Lydia Kristanti K, Sp.A(K), Prof. Dr. dr. Harsoyo N, Sp.A(K), DTM&H, Prof. dr. M. Sidhartani, MSc, SpA(K), Prof. Dr. dr. Tatty Ermin S, Sp.A(K), PhD (alm), dr. H. R. Rochmanadji Widajat, Sp.A(K), MARS, dr. Kamilah Budhi R, SpA(K), Dr. dr. Tjipta Bachtera, Sp.A(K), dr. Budi Santosa, SpA(K), dr. HM Sholeh Kosim, SpA(K), dr. Moedrik Tamam, Sp.A(K), dr. Rudy Susanto, Sp.A(K), dr. I. Hartantyo, Sp.A(K), dr. Hendriani Selina, Sp.A(K), MARS, dr. JC Susanto, Sp.A(K), dr. Agus Priyatno, Sp.A(K), dr. Asri Purwanti, Sp.A(K), MPd, dr. Bambang Sudarmanto, Sp.A(K), dr. MM DEAH Hapsari, Sp.A(K), dr. Alifiani Hikmah P, SpA(K), DR. dr. Mexitalia Setiawati,

Sp.A(K), dr. M. Herumuryawan, Sp.A, dr. Gatot Irawan Sarosa, Sp.A, dr. Anindita S, Sp.A, dr. Wistiani, Sp.A MsiMed, dr. Moh. Supriyatna, SpA, dr. Fitri Hartanto Sp.A, dr. Omega Melyana, SpA, dr. dr. Yetty Movieta Nancy, SpA, dr. Ninung Rose D, MsiMed, SpA, dr. Nahwa A, MsiMed, SpA, dr. Yusrina Istanti, MsiMed, SpA yang telah berperan besar dalam proses pendidikan kami, hanya Allah SWT yang dapat membalasnya dengan yang lebih baik.

14. Teman-teman seangkatan Juli 2006 (dr. Ken Shinta, dr. Opy Dyah, dr. Mervin Tri, dr. Tri Kartika) yang telah berbagi suka dan duka, saling memotivasi dan saling membantu selama menempuh pendidikan. Semoga sukses selalu dan yang terbaik untuk kalian.
15. Seluruh teman sejawat peserta PPDS-I, atas kerjasama yang baik, saling membantu dan memotivasi. Juga tak lupa rasa terima kasih dan penghargaan kepada rekan-rekan paramedik RS Dr. Kariadi di bangsal maupun laboratorium yang telah banyak membantu selama penulis menimba ilmu dan melangsungkan penelitian ini.
16. Terima kasih kepada seluruh perawat dan staff bangsal anak lantai 2 RS Dr. Kariadi yang telah membantu kami dalam melaksanakan penelitian sehingga dapat berjalan dengan baik dan lancar.
17. Semua pasien dan keluarganya yang telah turut berpartisipasi secara ikhlas dalam penelitian ini, kami sampaikan terima kasih serta penghargaan setinggi-tingginya. Semoga anak-anak kelak dapat menjadi generasi yang lebih baik dan sehat. Untuk mereka semua penelitian ini kami persembahkan.
18. Terima kasih kepada kedua orangtuaku tercinta Rukmadi Warsito dan Endah Winastuti yang dengan penuh kasih sayang, doa dan pengorbanan telah mengasuh, membesarkan, mendidik dan menanamkan kemandirian dan tanggung jawab serta memberikan dorongan semangat, bantuan moril maupun material. Adikku tersayang, Alitya Yulia atas perhatian, dukungan, nasehat dan doa tulus selama ini.
19. Terima kasih untuk sahabat – sahabatku dr. Indriasari, dr. Arsita, dr. Opy, dr. Adhie yang selalu membantu dan memberi dukungan selama menempuh pendidikan ini.
20. Terimakasih pula kepada staf administrasi bagian Ilmu Kesehatan Anak: Bu Tatik, Pak Basuki, Mbak Tari, Mbak Gita, Bu Wiwin, Mbak Titin, Mbak Deny, Mbak Santi, Mbak Risna, Mbak Mai, Mbak Widji, Mbak Putri, Mbak Tya, Mbak Suswati, Mbak Ika, , Mbak Cicik, Mbak Tri, Mbak Nanik, Mbak Dewi, Mas Anto, Bu Wartini dan Bu Hartini yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan di PPDS I IKA FK Undip/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Tiada gading yang tak retak, kami memohon kepada semua pihak untuk memberikan masukan dan sumbang saran atas penelitian ini sehingga dapat meningkatkan kualitas penelitian ini dan memberikan bekal bagi kami untuk penelitian ilmiah di masa yang akan datang.

Akhirnya dari lubuk hati yang paling dalam, penulis juga menyampaikan permintaan maaf kepada semua pihak yang mungkin telah mengalami hal yang kurang berkenan dalam berinteraksi dengan penulis selama kegiatan penelitian ini. Semoga Allah Bapa di surga senantiasa melimpahkan berkah dan karunia-Nya kepada kita semua, Amin.

Semarang, Oktober 2011

Pradipto Satrio

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Jumlah leukosit normal menurut umur. ³¹	14
Tabel 2. Etiologi neutropenia	15
Tabel 3. Karakteristik subyek berdasarkan kelompok penelitian (n=52)	43
Tabel 4. Karakteristik orang tua subjek penelitian (n=52).....	44
Tabel 5. Analisa dosis kemoterapi sitostatika dengan kejadian demam neutropenia (n=52).....	45
Tabel 6. Analisa BMI/umur dengan kejadian demam neutropenia (n=52).....	46
Tabel 7. Analisis status sosial ekonomi dengan kejadian demam neutropenia (n=52).....	46
Tabel 8. Analisis rerata durasi pemakaian infus dengan kejadian demam neutropenia (n=52)	47
Tabel 9. Analisis kadar albumin dengan kejadian demam neutropenia (n=52)	48
Tabel 10. Analisis variabel penelitian dengan kejadian demam neutropenia (n=52)	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. dikutip dari Gerald dkk ³⁴ . Patofisiologi terjadinya penyakit pada penderita keganasan	16
Gambar 2. dikutip dari: Dalal, 2006 ³⁷ Mekanisme demam (NSAID= <i>nonsteroidal anti inflammatory drugs</i> , PGE = prostaglandin E)	20

DAFTAR ISI

DAFTAR RIWAYAT HIDUP	i
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR ISI	vii
ABSTRAK	ix
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	6
1.5. Originalitas	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Leukemia limfoblastik akut (LLA)	9
2.3. Neutropenia pada leukemia limfoblastik akut	14
2.4. Demam neutropenia	16
2.5. Etiologi demam neutropenia	17
2.6. Patogenesis demam neutropenia	18
2.7. Faktor risiko demam neutropenia	22
BAB 3. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	30
3.1. Kerangka Teori	30
3.2. Kerangka Konsep	31
3.3. Hipotesis	32
3.3.1. Hipotesis Mayor	32
3.3.2. Hipotesis Minor	32
BAB 4. METODE PENELITIAN	34
4.1. Ruang Lingkup Penelitian	34
4.2. Desain Penelitian	34
4.4. Lokasi dan Waktu Penelitian	35
4.5. Populasi dan sampel Penelitian	35
4.6. Metode Pengumpulan Data	37
4.7. Bahan dan cara kerja	39

4.8.	Alur penelitian	40
4.9.	Analisis data	41
4.10.	Etika penelitian	41
BAB 5. HASIL PENELITIAN		42
5.1.	Karakteristik subyek penelitian	42
5.2.	Analisis Inferensial	44
5.3.	Analisis Multivariat	48
BAB 6. PEMBAHASAN		50
BAB 7. SIMPULAN DAN SARAN		57
7.1.	Simpulan	57
7.2.	Saran	58
DAFTAR PUSTAKA		59

ABSTRAK

FAKTOR RISIKO TERJADINYA DEMAM NEUTROPENIA PADA ANAK LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DI RSUP Dr. KARIADI

Latar Belakang: Demam neutropenia pada anak berbeda dengan demam pada orang normal pada umumnya karena dengan penurunan jumlah neutrofil sebagai salah satu pertahanan tubuh utama terhadap mikroba, penderita menjadi sangat rentan terhadap infeksi berat sehingga meningkatkan angka mortalitas. Penelitian ini mencari faktor risiko terjadinya demam neutropenia pada LLA

Tujuan: Mengetahui apakah dosis terapi sitostatika risiko tinggi, status gizi, status sosial ekonomi, durasi pemakaian infus dan hipoalbuminemia merupakan faktor risiko demam neutropenia pada anak dengan LLA.

Metode: Studi pada 26 kasus yang dipilih secara *consecutive sampling* dan 26 kontrol. Kasus adalah penderita LLA yang menderita demam neutropenia sedangkan kontrol penderita LLA yang tidak demam neutropenia. Statistik yang digunakan adalah uji t, *chi square* dan analisis multivariat dengan uji regresi logistik berganda..

Hasil Penelitian: Hasil studi univariat status sosial ekonomi miskin merupakan faktor risiko terhadap kejadian demam neutropenia dengan nilai OR sebesar 4,591 kali dibandingkan pasien yang tidak miskin ($p=0,032$; $95\%CI=1,078-15,086$). Terapi sitostatika risiko tinggi, status gizi, rerata durasi pemakaian infus dan hipoalbuminemia bukan risiko terhadap kejadian demam neutropenia. Analisis multivariat tidak didapatkan adanya faktor risiko yang berpengaruh secara bermakna terhadap kejadian demam neutropenia ($p>0,05$)

Simpulan: Penderita LLA dengan sosial ekonomi rendah berisiko tinggi terhadap demam neutropenia.

Kata Kunci: demam neutropenia, leukemia limfoblastik akut, faktor risiko

ABSTRACT

RISK FACTOR OF FEBRILE NEUTROPENIA IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN KARIADI HOSPITAL

Background: Febrile neutropenia with fever in children differ in normal people in general due to the decrease in neutrophil counts as one of the main body's defense against microbes, the patient becomes very susceptible to severe infections that increase mortality. This research searching at risk factors for febrile neutropenia in ALL

Objective: To determine the high-dose therapy cytostatic risk, nutritional status, socioeconomic status, mean duration of peripheral IV catheter use and hypoalbuminemia are risk factors for febrile neutropenia in children with ALL

Method: Studies on 26 cases using consecutive sampling and 26 controls. Cases were ALL patients with febrile neutropenia, whereas controls were without febrile neutropenia. Statistics used were the t test, chi square and multivariate analysis with multiple logistic regression test .

Result: Univariate studies show low socioeconomic status was a risk factor for incidence of febrile neutropenia with OR value of 4.591 times ($p= 0.032$, 95% CI = 1.078 to 15.086). High risk cytostatic therapy, nutritional status, the mean duration of peripheral IV catheter use and hypoalbuminemia not the risk of febrile neutropenia events. In a multivariate analysis the risk factors were none statistically significant on the incidence of febrile neutropenia ($p>0.05$)

Conclusion: Patients with ALL with low socioeconomic state were at risk of suffering febrile neutropenia.

Key words: febrile neutropenia, acute lymphoblastic leukemia, risk factor