

RESPON GANGGUAN ORAL PADA ANAK LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT YANG MENDAPAT KEMOTERAPI

Shinta Pramartasari, Lely Lusmilasari, Sri Hartini
 1Program Studi Ilmu Keperawatan, FK UGM, Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is kind of leukemia type that is very often happened at child. Main treatment for Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) is chemotherapy. Chemotherapy can destroy gastrointestinal and oral mucosa passed indirect and also direct toxicity. Ulserasi buccal mucositis happened at 40% patient getting chemotherapy.

Objective: Purpose of this research is to find out buccal problems at children with LLA under chemotherapy in RSUP dr. Sardjito Yogyakarta.

Method: This is descriptive research with qualitative quantitative approach of cross sectional and technique of purposive sampling. The subject of research are children who diagnosed with L1 and L2 type of LLA, under 15 years old, under Indonesian Protocol ALL-2006 & being hospitalized in Kartika, Melati, Mawar and Matahari wards on October, 16 until Desember 2, 2006. Exclusion criteria are LLA children who suffered from AIDS, cronic kidney failure, measles, gonorrhoe and children who have already suffered from stomatitis before chemoterapy treatment. The number of samples are 39 children.

Result: Problem of voice (deep and slow voice) (12,8%), mild pain swallowing (2,6%), dry mouth and breaks in lips angle (35,9%), existence or lose of papila layer, sparkling with or without redness in tongue (15,4%), blister tongue (5,1%), no saliva (20,5%), redness or any layer without ulceration of fungi infection (17,9%), gum swollen (15,4%), spontaneous bleeding or bleeding with gum proccure (2,6%), localized feath plaque (69,2%). Other factors which can influenced the buccal problems beside chemotherapy are genetic factor, usage of toothbrush that is not carefully, hot food and beverage consumption, lack of oral care, mouth and teeth problems, fever, low fluid intake.

Conclusion: Normal result in each category in Oral Assccement Guide (OAG) shows highest frequent except tooth category. Beside chemotherapy, other factors can influenced buccal problems are genetic, usage of toothbrush uncarefully, hot food and beverage consumption, lack of oral care, mouth and teeth problems, fever, low fluid intake.

Keywords: oral problems, LLA, chemoterapy

PENGANTAR

Jumlah penderita kanker di dunia setiap tahunnya bertambah 6,25 juta orang dengan dua per tiga dari penderita kanker di dunia berada di negara-negara yang sedang berkembang.¹ Kematian yang disebabkan kanker meningkat dari tahun ke tahun dan menjadi penyebab kematian keenam di Indonesia. Leukemia merupakan jenis kanker yang paling banyak terjadi pada anak dan menunjukkan sekitar 30% dari kasus keganasan pada anak-anak. Sepuluh jenis kanker pada anak-anak di RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang terbanyak adalah leukemia dari 1624 kasus. Leukemia yang paling sering terjadi pada anak-anak adalah jenis *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL) yang muncul sekitar 80% pada semua kasus anak-anak. Insiden tertinggi pada umur 3-4 tahun. Menurut data dari rekam medis, pada tahun 2001 di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta terdapat 51 kasus Leukemia Limfoblastik Akut (LLA), pada Tahun

2002 terdapat 44 kasus, pada Tahun 2003 terdapat 42 kasus dan tahun 2004 terdapat 31 kasus LLA.² Berdasarkan studi pendahuluan, pada bulan Maret 2006 sampai dengan tanggal 15 Mei 2006, jumlah pasien LLA di bangsal anak Ruang Kartika, Melati, Mawar dan Matahari RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta berjumlah 32 orang.

Kemoterapi adalah perawatan yang utama untuk LLA dengan tingkat kesembuhan lebih dari 95%. Protokol pengobatan untuk LLA yang digunakan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dari Tahun 1998 sampai Tahun 2005 adalah *The Protocol of Wijaya Kusuma Acute Lymphoblastik Loukemia of Childhood 2000* (WK-ALL-2000). Kemudian pada Tahun 2006, protokol pengobatan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta menggunakan *Indonesia Protocol ALL-HR-2006* dan mulai tanggal 14 April 2006 dilaksanakan protokol baru yaitu *Indonesia Protocol ALL-Standard Risk-2006*.

Perawatan untuk kanker sering menyebabkan efek samping. Komplikasi *oral* umum yang diamati setelah pemberian kemoterapi dan radiasi adalah mucositis, infeksi lokal, nyeri, dan pendarahan (*hemorrhage*). Efek sekunder yang terjadi meliputi dehidrasi dan malnutrisi.³ Mucositis merupakan komplikasi umum dari kemoterapi kanker. Obat-obatan antikanker seperti Metrotexate, Merkaptopurine dan Fluorouracil bisa menyebabkan ulkus pada mulut dan saluran pencernaan.⁴ Kemoterapi dapat merusak mukosa mulut dan gastrointestinal melalui toksisitas secara langsung maupun tidak langsung yang menghasilkan suatu peningkatan risiko terjadinya infeksi lokal dan sistemik.⁵ Ulserasi mucositis *oral* terjadi pada 40% pasien yang mendapat kemoterapi dan pada 50% pasien timbul lesi yang parah dan memerlukan penanganan medis melalui modifikasi terapi. Tempat yang sering dipengaruhi oleh kemoterapi adalah *mucosa* bibir, *mucosa bucal*, lidah, dasar mulut, dan langit-langit yang halus. Pencegahan komplikasi akibat terapi pada kanker, terutama komplikasi *oral*, dapat mengurangi risiko nyeri pada mulut, infeksi pada mulut dan infeksi sistemik, dan lama rawat inap, untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dan mengurangi biaya perawatan kesehatan. Selain itu, perlu dilakukan pengaturan dosis obat pada kemoterapi, sehingga mendorong kearah tingkat kesembuhan dan pengurangan penyakit.⁶

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif non-eksperimental dengan pendekatan kuantitatif kualitatif *cross-sectional*. Penelitian deskriptif bertujuan memaparkan peristiwa-peristiwa dan tidak perlu adanya suatu hipotesis.⁷ Subjek penelitian ini adalah anak yang terdiagnosis LLA yang mendapat kemoterapi dan yang menjalani rawat inap di bangsal anak ruang Kartika, Melati, Mawar dan Matahari RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta pada 16 Oktober-2 Desember 2006. Subjek penelitian diteliti secara langsung melalui observasi dan wawancara. Data didapat dengan mengamati identitas pasien pada status pasien dan pasien yang memenuhi kriteria penelitian dilakukan observasi langsung sesudah pasien mendapatkan kemoterapi yang dilakukan oleh tiga orang *observer* berpendidikan D3 Keperawatan yang bertugas di bangsal anak ruang Matahari RSUP.

Dr. Sardjito Yogyakarta dengan menggunakan pedoman observasi. Kemudian dilakukan eksplorasi mengenai faktor-faktor lain yang mempengaruhi terjadinya gangguan *oral* dengan menggunakan pedoman wawancara. Besar sampel adalah seluruh pasien anak LLA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yaitu dengan teknik *purposive sampling* sehingga didapatkan 39 subjek penelitian.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik responden

Berdasarkan Tabel 1 diketahui bahwa sebagian besar subjek adalah anak usia 1-5 tahun yaitu sebesar 58,97% yang didominasi oleh anak laki-laki dengan insidensi tertinggi pada umur 3-4 tahun sebanyak 13 anak (33,3%), sedangkan anak dengan rentang usia 6-10 tahun dan 11-15 tahun memiliki frekuensi yang sama yaitu sebesar 20,51% dengan frekuensi anak perempuan lebih banyak. Anak usia 1-5 tahun merupakan kelompok dengan frekuensi terbesar (50%) sedangkan pasien dengan rentang usia 11-15 tahun merupakan kelompok dengan frekuensi terkecil (16,7%).⁸ Persentase terbesar adalah anak berumur 3-5 tahun yaitu sebesar 48,94%.² Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) adalah bentuk umum pada anak-anak dan insiden tertinggi pada umur 3-4 tahun, menurun pada sepuluh tahun.⁹ Usia lebih dari 10 tahun atau kurang dari 1 tahun dikenal prognosinya buruk karena resisten terhadap steroid. Usia lebih dari 10 tahun memiliki risiko tinggi terjadi kematian dan risiko paling rendah yaitu pada usia 1-9 tahun. Selain itu, LLA yang tidak diobati umumnya fatal dalam 3 bulan dan studi menunjukkan lebih dari 50% anak yang diberi kemoterapi masih hidup setelah 5 tahun. Padahal gejala awal LLA muncul setelah 3-4 minggu yang berupa gejala non spesifik seperti anoreksia, letargi dan iritabel yang masih sulit untuk didiagnosis sebagai LLA.¹⁰ Biasanya LLA dapat didiagnosis setelah timbul gejala yang lebih spesifik seperti anemia, perdarahan, demam yang menyebabkan keterlambatan pengobatan, progresifitas penyakit meningkat, terjadi infeksi karena imunitas tubuh menurun atau pasien datang setelah LLA memasuki stadium lanjut sehingga pasien memiliki prognosis yang buruk dan meningkatkan risiko terjadinya kematian. Oleh karena itu, LLA banyak dijumpai pada anak usia 1-5 tahun.

Tabel 1. Karakteristik Responden

Karakteristik	Jumlah	%
Usia		
1-5 tahun	23	58,97
6-10 tahun	8	20,51
11-15 tahun	8	20,51
Jenis Kelamin		
Laki-laki	22	56,41
Perempuan	17	43,59
Tipe ALL		
L1	30	76,92
L2	9	23,08
Protokol		
SR	12	30,77
HR	27	69,23
Tahap Pengobatan		
Induksi	20	51,28
Konsolidasi	11	28,21
Re-induksi	6	15,38
Maintenance I	2	5,13

Sumber: Data sekunder

Berdasarkan jenis kelamin, sebagian besar subjek adalah anak laki-laki dengan persentase sebesar 56,41%. Rasio antara laki-laki atau perempuan adalah 1,75: 1.¹¹ Insidensi pada laki-laki lebih banyak daripada perempuan karena *relaps* sering menyerang pada susunan sistem saraf dan testis, sehingga kekambuhan sering terjadi pada laki-laki. Laki-laki memiliki prognosis yang buruk dibanding perempuan karena pada anak laki-laki lebih sering dijumpai T-ALL, angka leukosit tinggi serta lebih sering mengalami *testicular relapse*.

Tipe LLA yang paling banyak terjadi yaitu LLA tipe L1 sebanyak 76,92% sedangkan LLA tipe L2 hanya sebesar 23,08%. Pasien risiko tinggi (HR) lebih banyak daripada pasien risiko standar (SR) yaitu mencapai 69,23%. Tipe L1 mendominasi pada semua rentang usia serta jenis kelamin. Anak LLA umur 1-5 tahun dan 11-15 tahun sebagian besar mendapatkan protokol pengobatan HR sedangkan pada umur 6-10 tahun paling banyak mendapat protokol SR. Protokol HR paling banyak didapatkan oleh anak laki-laki dan tipe L1, sedangkan SR lebih banyak pada anak perempuan dan tipe L2. Tipe L1 terjadi 84% dari ALL, sedangkan tipe L2 merupakan 14% dari ALL.¹² Anak yang menderita LLA tipe L1

adalah yang paling banyak (95,24%)¹³ dan berdasarkan protokol WK-ALL 2000 pasien HR adalah yang paling banyak (77,42%).¹⁴ Tipe L1 mempunyai prognosis yang paling baik dan tipe L2 prognosinya terletak antara L1 dan L3 dan dijumpai lebih sering pada orang dewasa.

Pasien yang diobservasi, paling banyak sedang menjalani tahap pengobatan pada fase induksi yaitu sebesar 51,28% dan paling sedikit sedang menjalani tahap pengobatan pada fase *Maintenance I* yaitu sebesar 5,13%. Hal itu menunjukkan bahwa hanya sebagian kecil yang menyelesaikan pengobatan karena adanya keterbatasan biaya dan efek samping pengobatan yang mencemaskan orang tua anak, sehingga menyebabkan banyak yang *drop out* pengobatan.² Padahal hasil pengobatan LLA sangat baik, dengan pengobatan intensif bisa dicapai kesembuhan pada 70%-90% kasus anak-anak dan 40%-50% pada kasus LLA dewasa.¹²

B. Respon gangguan oral

Berdasarkan Tabel 2 diketahui bahwa anak LLA yang dilakukan observasi sebanyak 39 anak dengan kategori suara normal sebanyak 34 anak (87,2%) dan suara dalam dan pelan sebanyak 5 anak (12,8%). Kategori suara normal yang paling banyak didapatkan pada anak usia 1-5 tahun (56,4%), sedangkan kategori suara yang dalam dan pelan paling banyak terdapat pada anak usia 6-10 tahun dan anak usia 11-15 tahun dengan persentase yang sama yaitu 5,1%. Kategori suara dalam dan pelan hanya terdapat pada tahap pengobatan induksi dan konsolidasi. Suara dalam dan pelan diidentifikasi pada anak yang bila diajak bicara menjawab dengan suara yang lemah atau parau. Hal tersebut bisa merupakan proses dari penyakit LLA itu sendiri yang menimbulkan gejala anemia, *malaise*, nyeri tulang sehingga menyebabkan anak dalam kondisi lemah. Hal tersebut didukung dengan penelitian yang menyebutkan bahwa hampir seluruh subjek mengeluh demam dan cepat lelah (98,6%), nyeri tulang dijumpai pada sebagian besar subjek dengan diagnosis LLA (45,8%) dan anemia didapatkan pada 94,4% subjek.¹⁵

Tabel 2. Frekuensi Anak LLA yang Diobservasi di Bangsal Anak Ruang Kartika, Melati, Mawar, dan Matahari RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta

Kategori OAG	Jumlah	%
Suara		
Normal	34	87,2
Dalam dan pelan	5	12,8
Kesulitan berbicara, menangis atau rasa nyeri	0	0
Jumlah	39	100
Menelan		
Menelan normal	38	97,4
Sedikit sakit waktu menelan	1	2,6
Tidak dapat menelan	0	0
Jumlah	39	100
Bibir dan sudut mulut		
Halus, berwarna merah muda dan lembab	25	64,1
Kering atau pecah-pecah	14	35,9
Terdapat ulserasi atau berdarah	0	0
Jumlah	39	100
Lidah		
Berwarna merah muda, lembab, papila tampak	31	79,5
Adanya lapisan atau hilangnya papila, tampak berkilau dengan atau tanpa kemerahan	6	15,4
Adanya infeksi jamur, melepuh atau pecah	2	5,1
Jumlah	39	100
Saliva		
Berair, kelebihan salivasi sebagai hasil dari mengunyah	31	79,5
Tebal dan kental	0	0
Tidak ada	8	20,5
Jumlah	39	100
Membran mukosa		
Berwarna merah muda dan lembab	32	82,1
Kemerahan atau ada lapisan tanpa ulserasi infeksi jamur	7	17,9
Ulserasi dengan atau tanpa perdarahan	0	0
Jumlah	39	100
Gusi		
Berwarna merah muda dan utuh	32	82,1
Bengkak dengan/tanpa kemerahan, halus. Bengkak disebabkan proses mengunyah	6	15,4
Perdarahan spontan atau perdarahan dengan tekanan	1	2,6
Jumlah	39	100
Gigi		
Bersih dan tidak ada kotoran	12	30,8
Adanya plak atau kotoran yang terlokalisasi (di antara gigi jika ada)	27	69,2
Plak atau kotoran terdapat disepanjang gusi	0	0
Jumlah	39	100

Sumber: Data penelitian

Kategori menelan normal sebesar 97,4% dan sedikit sakit waktu menelan sebesar 2,6%. Kategori menelan normal paling banyak ditemukan pada anak usia 1-5 tahun (59%), sedangkan kategori sedikit sakit waktu menelan hanya didapatkan pada anak usia 11-15 tahun (2,6%), pada anak perempuan (2,6%), pada protokol HR (2,6%), dan pada tahap pengobatan konsolidasi. Anak mengeluh sedikit sakit pada waktu menelan dapat merupakan efek samping dari obat sitostatika seperti *Metotrexate*, 6-MP, Ara-C yang bisa menimbulkan ulkus pada saluran pencernaan walaupun belum begitu nyata.⁴

Kategori bibir dan sudut mulut halus, merah muda dan lembab sebanyak 25 anak (64,1) dan kering atau pecah-pecah sebanyak 14 anak (35,9%). Kategori bibir dan sudut mulut normal paling banyak ditemui pada anak usia 1-5 tahun (41%) begitu pula dengan kategori bibir dan sudut mulut kering dan

pecah-pecah (17,9%). Kategori bibir dan sudut mulut yang kering atau pecah-pecah selain bisa disebabkan oleh efek samping sitostatika juga bisa karena faktor asupan nutrisi seperti kekurangan cairan.

Kategori lidah merah muda, lembab, tampak papila sebesar 79,5% diikuti oleh lidah dengan lapisan atau hilang papila, tampak berkilau dengan atau tanpa kemerahan sebesar 15,4% dan lidah yang melepuh atau pecah menunjukkan frekuensi terendah yaitu sebesar 5,1%. Kategori lidah merah muda, lembab, papila tampak paling banyak ditemui pada anak usia 1-5 tahun (51,3%), begitu pula dengan kategori lidah yang terdapat infeksi jamur (7,7%). Lidah yang melepuh atau pecah hanya terdapat pada anak usia 6-10 tahun dan 11-15 tahun dengan persentase yang sama yaitu 2,6%, pada anak perempuan (5,1%), dan pada tahap pengobatan

konsolidasi (5,1%). Lidah yang terdapat infeksi jamur yang timbul pada membran mukosa, terdapat bercak putih-putih atau kemerahan, bisa merupakan efek samping dari Dexametasonone yaitu meningkatkan risiko infeksi *candida albicans* pada rongga mulut, selain itu juga bisa dipengaruhi faktor kebersihan mulut dan kelembaban. Keadaan kurang gizi dan efek samping sitostatika bisa menyebabkan integritas membran mukosa rusak, sehingga bisa memunculkan lidah yang melepuh dan pecah. Infeksi oleh jamur atau kandidiasis pada lidah juga bisa menyebabkan penampakan melepuh pada lidah.¹⁶

Kategori saliva berair, kelebihan salivasi sebagai hasil dari proses mengunyah yaitu sebesar 79,5%, sedangkan tidak ada saliva sebesar 20,5%. Kategori saliva yang normal banyak terdapat pada anak usia 1-5 tahun (51,3%), sedangkan kategori tidak ada saliva banyak terdapat pada anak usia 1-5 tahun dan 11-15 tahun dengan persentase yang sama yaitu 7,7%. Kategori tidak ada saliva tidak ditemui pada anak yang sedang menjalani tahap pengobatan reduksi. Obat sitostatika juga bisa menyebabkan *xerostomia* yaitu penurunan sekresi kelenjar saliva yang bisa berupa kekeringan rongga mulut karena saliva tidak melubrikasi, sehingga muncul kategori tidak ada saliva.

Kategori membran mukosa berwarna merah muda dan lembab sebanyak 32 anak (82,1%) dan membran mukosa kemerahan atau ada lapisan tanpa ulserasi infeksi jamur sebanyak 7 anak (17,9%). Kategori membran mukosa berwarna merah muda dan lembab banyak didapatkan pada anak usia 1-5 tahun (51,3%), begitu pula untuk kategori membran mukosa kemerahan sebesar 7,7%. Kategori membran mukosa kemerahan atau ada lapisan tanpa ulserasi infeksi jamur menunjukkan adanya proses peradangan yang disebabkan oleh immunosupresi.

Frekuensi tertinggi kategori gusi adalah gusi merah muda dan utuh sebesar 82,1% yang paling banyak ditemui pada anak usia 1-5 tahun, sedangkan yang terendah adalah perdarahan spontan atau perdarahan dengan tekanan sebesar 2,6% yang hanya ditemui pada anak usia 11-15 tahun, pada anak laki-laki, protokol HR serta pada tahap pengobatan induksi. Adanya penurunan imunitas tubuh meningkatkan terjadinya infeksi dan peradangan, sehingga beberapa anak mengalami bengkak pada gusinya. Selain itu, penyakit LLA itu sendiri juga menimbulkan gejala perdarahan salah satunya berupa perdarahan pada gusi terutama jika anak berada dalam kondisi trombositopenia. Pasien yang dipasang NGT mempunyai risiko perdarahan 2,07 kali pada nilai trombosit kurang dari 70.000 mm³ dibandingkan nilai trombosit lebih dari 70.000 mm³.¹⁷ Hal tersebut didukung pula oleh penelitian yang

menyebutkan bahwa dari seluruh subjek yang diteliti sebanyak 98,6% mengalami trombositopenia, 59,7% subjek disertai perdarahan, yang terbanyak adalah perdarahan gusi dan kulit.¹³

Kategori gigi bersih, tidak ada kotoran (30,8%) lebih tinggi daripada gigi yang terdapat plak atau kotoran yang terlokalisasi (69,2%). Gigi yang terdapat plak banyak ditemui pada anak usia 1-5 tahun (46,2%), pada semua jenis kelamin, pada semua protokol pengobatan serta pada semua tahap pengobatan. Berdasarkan wawancara yang dilakukan peneliti pada keluarga pasien, anak LLA yang dirawat inap jarang dilakukan *oral care* bahkan ada yang selama perawatan di RS sama sekali tidak mau dilakukan *oral care* karena anak tersebut merasa khawatir terjadi perdarahan pada mulut, sehingga pada kategori gigi terdapat beberapa anak yang giginya terdapat kotoran yang terlokalisasi.

Dari hasil tersebut dapat dilihat bahwa setiap kategori *Oral Assesment Guidelines* (OAG), hasil yang normal sebagian besar menempati frekuensi yang paling tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa efek samping sitostatika pada *oral* belum muncul secara nyata karena sebagian besar anak LLA (51,28%) berada dalam tahap pengobatan induksi. Adanya gangguan *oral* pada anak tidak hanya disebabkan faktor pemberian obat sitostatika walaupun ada beberapa keluarga anak yang mengatakan timbul sariawan setelah menjalani perawatan di RS dan mendapat obat sitostatika. Berbagai faktor seperti faktor genetik, pemakaian sikat gigi yang tidak hati-hati, konsumsi makanan atau minuman yang terlalu panas, perawatan *oral* selama terapi, adanya masalah pada mulut dan gigi, timbulnya demam, kurangnya *intake* cairan, immunosupresi, status nutrisi, *xerostomia*, infeksi bakteri, virus, jamur juga dapat mempengaruhi timbulnya gangguan *oral*.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Setiap kategori OAG, hasil yang normal menempati frekuensi yang paling besar kecuali pada kategori gigi. Frekuensi terbesar didapatkan pada kategori suara normal didapatkan hasil 87,2%, kategori menelan normal sebesar 97,4%, kategori bibir dan sudut mulut yang halus, berwarna merah muda dan lembab sebesar 64,1%, kategori lidah berwarna merah muda, lembab, papila tampak sebesar 79,5%, kategori saliva berair sebesar 79,5%, kategori membran mukosa berwarna merah muda dan lembab sebesar 82,1%, kategori gusi berwarna merah muda dan utuh sebesar 82,1% kemudian pada kategori gigi yang menempati frekuensi terbesar adalah gigi dengan adanya plak atau kotoran yang terlokalisasi yaitu sebesar 69,2%.

Saran

Perlu dilakukan pendidikan oleh petugas kesehatan pada anak LLA mengenai pentingnya dilakukan *oral care* dengan angka trombosit di atas 70.000 mm³ sesuai dengan panduan dalam pengkajian *oral*. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai respon gangguan *oral* pada anak LLA pada tahap pengobatan lanjut yaitu pada fase konsolidasi, re-induksi dan *maintenance*.

KEPUSTAKAAN

1. World Health Organization, Enam Persen Penduduk RI Menderita Kanker. 2006. www.depkes.go.id, online: 10 Februari 2006.
2. Fidiyawati, Tuti. Gambaran Trombositopenia dan Perdarahan pada Anak LLA yang Mendapat Kemoterapi di RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta. Skripsi. Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. 2005.
3. National Cancer Institute. Comon Toxicity Criteria for Grading of Stomatitis. 2004. www.moffitt.usf.edu, online: 10 Februari 2006.
4. Trevor, Anthony; Katzung, Bertram. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review. Edisi 6. Mc. Graw-Hill Companies. USA. 2002.
5. Quilitz, Rod. Oncology Pharmacotherapy: Modulation of Chemotherapy-Induced Mucositis. 2006. www.moffitt.usf.edu, online: 10 Februari 2006.
6. Sonis. Mucosal Injury in Cancer Patients: New Strategies for Research and Treatment. 2001. http://health.enotes.com, online: 10 Februari 2006.
7. Nursalam. Konsep dan Penerapan Metodologi Penelitian Ilmu Keperawatan: Pedoman Skripsi, tesis dan Instrumen Penelitian Keperawatan. Salemba Medika. Jakarta. 2003.
8. Kholisa, Itsna Luthfi. Status Gizi dan Kejadian Infeksi pada Pasien Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) selama Pengobatan Fase Induksi di RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta. Skripsi. Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. 2005.
9. Hoffbrand, Pettit. Alih Bahasa: Dr. Iyan Darmawan. Kapita Selekta Haematologi (Essential Haematology). Edisi 2. EGC. Jakarta. 1996.
10. Schwartz. Pedoman Klinis Pediatrik. EGC. Jakarta. 2004.
11. Nawi. Evaluasi Terapi Metotrexate Dosis Tinggi pada Anak-anak Penderita Leukemia Limfoblastik Akut (LLA). Skripsi. Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. 1996.
12. Bakta, I Made. Hematologi Klinik Ringkas. EGC. Jakarta. 2006.
13. Astuti, Dyah Dwi. Risiko Relatif Kejadian Infeksi Pemasangan Nasogastric Tube (NGT) pada Pasien Anak Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) di RS. Dr. Sardjito Yogyakarta. Skripsi. Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. 2005.
14. Nadirah, Ulfa. Hubungan Status Gizi dengan Pemberian Obat Sitostatika Fase Induksi pada Anak Leukemia di RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta. Skripsi. Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. 2004.
15. Wirawan, Riadi. Prevalensi dan Pola Leukemia Akut pada Anak Tahun 2000-2001 di RSCM. Majalah Kedokteran Indonesia, FKUI. Jakarta. 2004; 54(4):108-115.
16. Price, Sylvia., Wilson, Lorraine. Alih Bahasa: Huriawati Hartanto. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Edisi 6. EGC. Jakarta.
17. Ambarwati. Kejadian Perdarahan Pemasangan Nasogastric Tube (NGT) pada Pasien Anak dengan Trombositopenia di Ruang Matahari Instalasi Kesehatan Anak RS. Dr. Sardjito Yogyakarta. Skripsi. Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. 2005.