

PENGUNAAN OBAT SITOSTATIKA PADA ANAK-ANAK YANG MELAKUKAN KEMOTERAPI DI RSUP Dr. SARDJITO YOGYAKARTA TAHUN 2010

MARIA WISNU DONOWATI, AYU Y.N. PRAMODHAWARDANI DAN IKA LESTARI

Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta

Abstract: *Approximately 11.000 new child cancer cases per annum. An appropriate cytostatic drug regimen can worsen renal function. Aims of this research to determine the use of cytotoxic in children chemotherapy based on GFR according to Schwartz and CB formulas in RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta 2010 period. Cytotoxic drugs include antibiotic and non antibiotic cytotoxics. An observational descriptive evaluative study with retrospective design was done. Inclusion criteria were patient 0 – 12 years with creatinine serum data and exclusion criteria were acute or chronic kidney failure with creatinine serum >5 mg/dL. The data taken were patient's age, height, weight, and creatinine serum. Adjustment doses were evaluated based on $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ for cytotoxic drugs. Dose adjustment was evaluated according to DIH and BSA guidelines. Using 171 patient's data with 160 cases of antibiotics prescription and 704 cases of non antibiotics prescription. 1,8%; 5,6% cases of antibiotics prescription and 1,0%; 3,6% cases of non antibiotics prescription required adjustment doses according to the Schwartz and CB formulas. Unappropriate doses were found for doxorubicine and bleomycine as cytotoxic antibiotics usage and etoposide, L-asparaginase, and cyclophosphamid as non cytotoxic antibiotics usage.*

Keywords : *cytotoxic drugs, children, glomerular filtration rate, Schwartz formula, Counahan-Barratt formula.*

1. Pendahuluan

Kanker merupakan penyebab kematian kedua setelah penyakit jantung dan pembuluh darah di dunia (Tjay dan Rahardja, 2007). Yayasan Onkologi Anak Indonesia (YOAI) pada tahun 2011 memperkirakan terdapat 650 pasien kanker anak per tahun di Jakarta dan sekitarnya, dan kurang lebih terdapat 11.000 kasus baru per tahun di seluruh Indonesia (YOAI, 2009).

Kemoterapi merupakan terapi sistematis yang dapat digunakan untuk menghambat pertumbuhan kanker atau untuk membunuh sel-sel kanker dengan obat-obat sitostatika (Sukardja, 2000). Masing – masing obat sitostatika non antibiotik mempunyai karakteristiknya sendiri dalam menimbulkan efek merugikan. Pada ginjal, efek samping yang timbul akibat pemberian obat sitostatika dapat berupa nefrotoksitas (Greene and Harris, 2000). Penggunaan antibiotik antrasiklin sebagai kemoterapi

telah terbukti dapat menyebabkan gangguan dalam fungsi ginjal (Bardi, Bobok, Olah, Kappelmayer, and Kiss, 2007). Obat sitostatika non antibiotik yang menyebabkan nefrotoksitas adalah methotrexate, cisplatin, carboplatin, dan cyclophosphamid (Grönroos, 2008). Kerusakan pada ginjal membutuhkan penyesuaian dosis obat yang dieliminasi melalui ginjal. Standar terbaik dalam penilaian fungsi ginjal adalah dengan parameter laju filtrasi glomerulus (LFG) (Dipiro *et al.*, 2008). Pada pediatri, National Kidney Foundation (NKF) merekomendasikan menggunakan formula Schwartz atau Counahan-Barratt untuk menghitung laju filtrasi glomerulus (LFG) (Mattman, *et al.*, 2006).

Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito Yogyakarta digunakan sebagai tempat penelitian karena rumah sakit ini memiliki pelayanan unggulan yaitu Klinik Tulip yang merupakan unit terpadu untuk pelayanan

kanker (Administrasi RSUP Dr.Sardjito, 2011). Dengan demikian, penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan gambaran secara jelas dan menyeluruh mengenai macam penggunaan obat sitostatika golongan antibiotika dan non antibiotika pada pasien anak yang menjalani kemoterapi. Serta untuk mengetahui kesesuaian penggunaan obat sitostatika antibiotika dan non antibiotika berdasarkan nilai laju filtrasi glomerulus. Ketidaksesuaian dosis obat sitostatika dapat memperparah terjadinya penurunan fungsi ginjal dan dapat menimbulkan efek toksik yang sangat membahayakan bagi pasien.

2. Metode

Penelitian ini termasuk jenis penelitian observasional deskriptif evaluatif yang bersifat retrospektif. Lembar rekam medis dan hasil pemeriksaan laboratorium merupakan bahan dalam penelitian ini. Pengumpulan data dilakukan dengan mencatat data dari lembar rekam medis dan hasil pemeriksaan laboratorium pasien yang telah menjalani kemoterapi pada bulan Januari 2010 hingga Desember 2010. Kriteria eksklusi berupa terdiagnosa gagal ginjal akut maupun kronis serta pasien dengan nilai serum kreatinin serum lebih dari 5 mg/dL.

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data demografi pasien (umur dan tinggi badan), regimen dosis terapi sitostatika golongan antibiotika dan non antibiotik yang diterima pasien, dan data kreatinin serum pasien. Pasien yang dimaksud adalah anak-anak yang menjalani kemoterapi di bangsal rawat inap yang berusia antara 0 – 12 tahun yang telah menerima terapi obat sitostatika dan memiliki data laboratorium kreatinin serum. Setiap pasien dapat menyumbang satu atau lebih dari satu kasus. Setiap kasus dievaluasi berdasarkan data kreatinin serum dan evaluasi regimen dosis dikaji untuk pasien yang mengalami penurunan LFG kurang dari

60 mL/min/1,73 m². Laju filtrasi glomerulus diestimasi dengan formula Schwartz dan CB (Counahan-Barratt).

Pada formula Counahan-Barratt, nilai laju filtrasi glomerulus dihitung berdasarkan panjang atau tinggi badan dan nilai serum kreatinin, dengan persamaan:

$$\text{LFG} = \frac{0,43 \times \text{tinggi badan (cm)}}{\text{serum kreatinin (mg/dL)}}$$

(Hogg, *et al.*, 2003)

Sedangkan pada formula Schwartz nilai LFG dipengaruhi oleh usia dan panjang tubuh anak – anak, dengan persamaan:

$$\text{LFG} = \frac{\text{panjang tubuh} \times k}{\text{serum kreatinin (mg/dL)}}$$

Dimana *k* dibedakan berdasarkan kelompok usia, untuk bayi (1 sampai 52 minggu) = 0,45 dan anak – anak (1-13 tahun) = 0,55 (Dipiro, *et al.*, 2008).

Data yang diperoleh disajikan dalam bentuk tabel, diagram batang, dan atau diagram pie.

3. Hasil dan Pembahasan

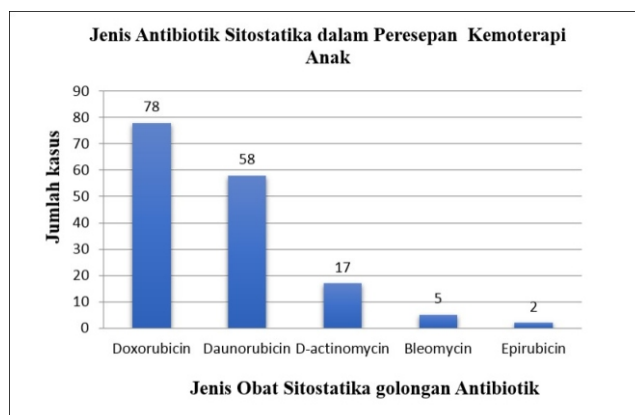
3.1. Profil Obat Sitostatika

Dari penelitian ini dapat diketahui obat sitostatika golongan antibiotik yang digunakan dalam kemoterapi anak di RS X adalah sebanyak lima jenis, yaitu doxorubicin, daunorubicin, d-actinomycin, bleomycin, dan epirubicin, sedangkan obat sitostatika non antibiotik yang digunakan adalah sebanyak 10 jenis obat, yaitu vincristin, methotrexate, cyclophosphamid, mercaptopurin (6MP), L-Asparaginase, cytarabin, etoposide, cisplatin, dan carboplatin. Adapun jumlah peresepan untuk masing-masing jenis antibiotika dan non antibiotika dapat dijelaskan dalam Gambar 1 dan Gambar 2.

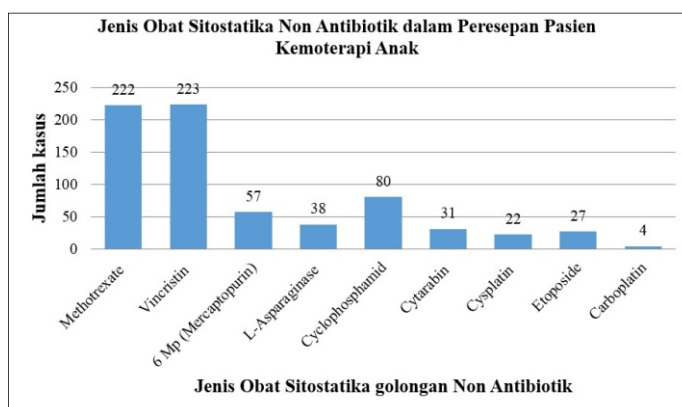
Dalam penelitian ini diperoleh 310 data pemeriksaan serum kreatinin dari 171 pasien anak yang menjalani kemoterapi di bangsal rawat inap, dengan jumlah peresepan sitostatika antibiotika sebanyak 160 resep dan peresepan sitostatika non antibiotika sebanyak 704 resep. Dan paparan kejadian

penurunan fungsi ginjal pada pasien kemoterapi anak yang ada di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta berdasarkan perhitungan nilai LFG dengan formula Schwartz dan Counahan-Barratt dapat disajikan dalam tabel I.

Dari tabel I diatas diketahui nilai LFG pasien kemoterapi anak terbanyak terdapat pada tahap 1 baik yang dihitung dengan formula Schwartz maupun Counahan-Barratt, yang menunjukkan bahwa fungsi ginjal pasien kemoterapi anak normal.



Gambar 1. Penggunaan Jenis Obat Sitostatika Golongan Antibiotik pada Pasien Kemoterapi Anak di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta Tahun 2010



Gambar 2. Penggunaan Jenis Obat Sitostatika Golongan Non Antibiotik pada Pasien Kemoterapi Anak di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta Tahun 2010

Tabel I. Profil Penurunan Fungsi Ginjal Pasien Kemoterapi Anak yang menggunakan Sitostatika Berdasarkan Nilai LFG yang dihitung dengan Formula Schwartz dan Counahan-Barratt di RSUP DR. Sardjito Yogyakarta Tahun 2010

Degree of impairment	LFG (ml/min/1,73 m ²)	Formula Schwartz		Formula Counahan-Barratt	
		Jumlah	Presentase	Jumlah	Presentase
Tahap 1	= 90	277	89,4 %	194	62,6 %
Tahap 2	60 – 89	30	9,7 %	106	34,2 %
Tahap 3 a	45 – 59	3	0,9 %	7	2,3 %
Tahap 3 b	30 – 44	0	0%	3	0,9 %
Tahap 4	15 – 29	0	0%	0	0%
Tahap 5	< 15	0	0%	0	0%
Total		310	100%	310	100%

Berdasarkan Klasifikasi *Chronic Kidney Disease* (CKD) oleh *The US National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-KDOQI) terdapat 5 tahap dari kerusakan ginjal dan tingkat fungsi ginjal. Tahap 1 dengan nilai LFG >90 mL/min/1,73 m², tahap 2 dengan nilai LFG 60 – 89 mL/min/1,73 m², tahap 3 dengan nilai LFG 30 – 59 mL/min/1,73 m² (dibagi menjadi 2, yaitu tahap 3A yang menetapkan kelompok risiko lebih kecil dengan nilai LFG 45 – 59 mL/min/1,73 m², dan tahap 3B yang menetapkan kelompok risiko lebih tinggi dengan nilai LFG 30 – 44 mL/min/1,73 m²), tahap 4 dengan nilai LFG 15 – 29 mL/min/1,73 m², dan nilai LFG <15 mL/min/1,73 m² untuk tahap 5 (*Royal College of Physicians*, 2008).

3.2. Kesesuaian Regimen Dosis Sistostatika Golongan Antibiotika dan Non Antibiotika

Penyesuaian regimen dosis pada penelitian ini dilakukan pada pasien dengan kondisi kerusakan ginjal kronik tahap 3 ke atas, atau dengan nilai LFG kurang dari 60 mL/min/1,73 m². Berdasarkan data pada tabel I di temukan 3 data SrCr/ serum creatinin (9,7%) pada formula Schwartz dan 7 data SrCr (34,2%) pada formula Counahan-Barratt dimana terjadi pasien mengalami penurunan fungsi ginjal tahap 3a. Dari tabel I ditemukan juga 3 data SrCr (0,9%) pada formula Counahan-Barratt dimana terjadi penurunan fungsi ginjal tahap 3b, dengan demikian diperlukan evaluasi terkait regimen dosis obat yang diberikan pada pasien

Tabel II. Jenis Obat Sitostatika Golongan Antibiotik dalam Kasus Peresepan Pasien Kemoterapi Anak yang Memerlukan Penyesuaian Regimen Dosis

Jenis Obat	Formula Schwartz		Formula Counahan-Barratt	
	Jumlah	%	Jumlah	%
Doxorubicin	1	0,6%	6	3,8%
Daunorubicin	1	0,6%	1	0,6%
D-actinomycin	0	0%	1	0,6%
Bleomycin	1	0,6%	1	0,6%
Epirubicin	0	0%	0	0%
Total	3	1,8%	9	5,6%

Tabel III. Jenis Obat Sitostatika Golongan Non Antibiotik dalam Kasus Peresepan Pasien Kemoterapi Anak yang Memerlukan Penyesuaian Regimen Dosis

Jenis Obat Sitostatika	Formula Schwartz		Formula Counahan-Barratt	
	Jumlah	%	Jumlah	%
Vincristin	4	0,6%	10	1,4%
Methotrexate	2	0,3%	7	1,0%
Cyclophosphamid	0	0%	4	0,6%
Mercaptopurin	0	0%	0	0%
L-Asparaginase	1	0,1%	2	0,3%
Cytarabin	0	0%	1	0,1%
Etoposide	0	0%	1	0,1%
Cisplatin	0	0%	0	0%
Carboplatin	0	0%	1	0,1%
Total	7	1,0%	26	3,6%

kemoterapi anak tersebut. Adapun jenis obat sitostatika yang perlu dievaluasi dari 13 data tersebut dapat diamati pada Tabel II dan III.

Penyesuaian regimen dosis pada pasien anak yang mengalami penurunan nilai LFG berdasarkan formula Schwartz dan Counahan-Barratt dilakukan dengan pedoman *Drug Information Handbook* (DIH). DIH digunakan sebagai *guideline* untuk mengetahui penyesuaian dosis antibiotik sitostatika berdasarkan tingkatan penurunan fungsi ginjal pasien. Penyesuaian dosis obat dalam keadaan penurunan fungsi ginjal, tidak cukup hanya dengan perhitungan nilai LFG saja, melainkan dapat dilakukan dengan melibatkan nilai *Body Surface Area* (BSA) pasien. Hal ini dilakukan

dengan tujuan agar dosis yang diberikan tidak memberatkan fungsi ginjal yang sudah menurun.

Dari tabel II diatas pada perhitungan nilai LFG dengan formula Schwartz didapatkan tiga kasus penurunan fungsi ginjal yang memerlukan peninjauan ulang. Kasus pengobatan dengan doxorubicin dan daunorubicin telah diberikan dengan dosis yang sesuai, namun kasus pengobatan dengan bleomycin dosisnya tidak sesuai.

Adapun rekomendasi penyesuaian dosis yang dapat dilakukan untuk pengobatan bleomycin adalah pengurangan kekuatan dosis. Hal ini dapat dijelaskan dalam tabel IV.

Tabel IV. Penyesuaian Regimen Dosis Pemberian Obat Sitostatika Golongan Antibiotik berdasarkan Nilai LFG Schwartz dan Counahan-Barratt menurut *Guideline* DIH

No. RM	Jenis Kelamin	LFG		Obat	Dosis	Rekomendasi Guideline
		Schwartz	CB			
01.44. 17.13	P	56	44	Bleomycin	15 mg	Dosis normal : 10-20 unit/m ² = 8,3 mg – 16,6 mg ClCr 40-60 (70%) = 5,81 – 11,62 mg

Tabel V. Penyesuaian Regimen Dosis Pemberian Obat Sitostatika Golongan Antibiotik berdasarkan Nilai LFG Counahan-Barratt menurut *Guideline* BSA

No. RM	Jenis Kelamin	Berat Badan	Tinggi Badan	LFG	Obat	Dosis (iv)	Rekomendasi Guideline
01.46. 69.64	L	18	101	55	Doxorubicin	13 mg	20 mg/m ² ~ 0,71 x 20 mg = 14,2 mg
01.43. 69.89	P	10	88	58	Doxorubicin	6,7 mg	20 mg/m ² ~ 0,49 x 20 mg = 9,8 mg

Tabel VI. Penyesuaian Regimen Dosis Pemberian Obat Sitostatika Golongan Non Antibiotik berdasarkan Nilai LFG Schwartz Menurut *Guideline* BSA

No. RM	Jenis Kelamin	Tinggi Badan	Berat Badan	LFG	Obat	Dosis (iv)	Rekomendasi Guideline
01.46. 90.58	P	50	12	55	L-Asparaginase	3450 unit	2460 unit

Pada perhitungan nilai LFG dengan formula Counahan-Barratt dalam tabel II didapatkan sembilan kasus penurunan fungsi ginjal yang memerlukan peninjauan ulang. Terdapat 6 kasus pengobatan yang telah diberikan dengan dosis yang sesuai, yaitu 4 kasus pada doxorubicin, 1 kasus daunorubicin, dan d-actinomycin. Kasus pengobatan dengan dosis tidak sesuai terjadi pada 1 kasus pengobatan dengan bleomycin dan 2 kasus pengobatan dengan doxorubicin. Rekomendasi penyesuaian dosis untuk pengobatan dengan bleomycin dijelaskan dalam tabel IV.

Adapun rekomendasi penyesuaian dosis yang dapat dilakukan untuk pengobatan doxorubicin adalah penambahan kekuatan dosis. Hal ini dapat dijelaskan dalam tabel V.

Dari tabel III., pada perhitungan nilai LFG dengan formula Schwartz didapatkan tujuh kasus penurunan fungsi ginjal yang perlu peninjauan ulang dimana 6 kasus

pengobatan telah diberikan dosis yang sesuai dan 1 kasus pengobatan dosisnya tidak sesuai, yaitu L-asparaginase. Sedangkan pada perhitungan nilai LFG dengan formula Counahan-Barratt pada tabel III didapatkan dua puluh enam kasus penurunan fungsi ginjal yang perlu peninjauan ulang dimana 21 kasus pengobatan telah diberikan dosis yang sesuai, 5 kasus pengobatan dosisnya tidak sesuai, yaitu cyclophosphamid, etoposide, dan L-asparaginase.

Adapun rekomendasi penyesuaian dosis yang dapat dilakukan untuk pengobatan L-Asparaginase adalah pengurangan kekuatan dosis, hal ini dapat dijelaskan dalam tabel VI.

Sedangkan rekomendasi penyesuaian dosis yang dapat dilakukan untuk pengobatan cyclophosphamid, etoposide, dan L-asparaginase adalah pengurangan kekuatan dosis, hal ini dapat dijelaskan dalam tabel VII.

Tabel VII. Penyesuaian Regimen Dosis Pemberian Obat Sitostatika Golongan Non Antibiotik berdasarkan Nilai LFG Counahan-Barratt Menurut *Guideline* BSA

No.	No. RM	Jenis Kelamin	Tinggi Badan	Berat Badan	LFG	Obat	Dosis (iv)	Rekomendasi Guideline
1.	01.49.36 .27	L	95	12	54	Cyclophosphamid	84 mg	33,6 – 67,2 mg
2.	01.49.36 .27	L	95	12	54	Cyclophosphamid	85 mg	33,6 – 67,2 mg
3.	01.40.35 .82	L	110	15	56	Etoposide	100 mg	68 mg
4.	01.46.98 .00	P	86	12	47	L-Asparaginase	6000 u/m ² ~ 3300 u	3240 unit
5.	01.46.90 .58	P	50	12	55	L-Asparaginase	3450 unit	2460 unit

4. Kesimpulan

Ditemukan 171 pasien anak yang menjalani kemoterapi dan memiliki data serum kreatinin dengan 160 peresepan obat antibiotika dan 704 peresepan obat non antibiotika. Peresepan antibiotika yang ditemukan adalah doxorubicin, daunorubicin, d-actinomycin, bleomycin, dan epirubicin. Sedangkan peresepan non antibiotika yang ditemukan adalah methotrexate, vincristin, 6 mercaptopurin, l-asparaginase, cyclophosphamid, cytarabin, cisplatin, etoposide, dan carboplatin. Berdasarkan nilai LFG yang dihitung dengan metode Schwartz and CB Sejumlah 1,9% dan 5,6% kasus dalam peresepan antibiotika, sedangkan 1,0% dan 3,2% kasus dalam peresepan non antibiotik memerlukan peninjauan ulang dosis. Ketidaktepatan dosis ditemukan pada penggunaan obat sitostatika golongan antibiotika doxorubicine, bleomycin dan golongan non antibiotika etoposide, L-asparaginase, dan cyclophosphamid.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Fenty, Sp.PK., M.Kes. dan Phebe Hendra, S.Si., Apt., M.Si., Ph.D. atas masukan dan saran yang telah diberikan.

Daftar Pustaka

- Abraham, A. G., Munoz, A., Furth, S. L., Warady, B., and Schwartz, G. J., 2011, Extracellular Volume and Glomerular Filtration Rate in Children with Chronic Kidney Disease, Clin J Am Soc Nephrol, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland.
- Bardi, E., Bobok, I., Olah, A., V., Kappelmayer, J., and Kiss, C., 2007, Anthracycline Antibiotics Induce Acute Renal Tubular Toxicity in Children With Cancer, Pathology Oncology Research, 13 (3), 249-253.
- Administrasi RSUP Dr. Sardjito, 2011, Profil RSUP Dr. Sardjito, <http://www.librarysardjito.com/?profil-RSUP-DrSardjito>, diakses tanggal 9 Maret 2011.
- Administrasi YOAI, 2011, Profil YOAI, <http://www.yoai-foundation.org/profil.php>, diakses tanggal 4 Maret 2011.
- Baxmann, A. C., Ahmed, M. S., Marques, N. C., Menon, V. B., Pereira, A. B., Kirsztajn, G. M., et al., 2008, Influence of Muscle Mass and Physical Activity on Serum and Urinary Creatinine and Serum cystatin C, Clin J Am Nephrol, 3: 348–354.
- Boediwarsono, 2008, Peran Kemoterapi dalam Upaya Perawatan Paliatif, Divisi Hematologi dan Onkologi Medik Bagian-SMF Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNAIR – RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, pp. 1–2.
- Counahan, R., Chantler, C., Ghazali, S., Kirkwood, B., Rose, Frances, and Barratt, T. M., 1976, Estimation of Glomerular Filtration Rate from Plasma Creatinine Concentration in Children, Archives of Disease in Childhood, 51, 875–878.
- Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., and Posey, L. M., 2008, Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 7th edition, 705, 2086, 2091, The McGraw-Hill Companies, Inc., United States.
- Greene R. J. and Harris N. D., 2000, Pathology and Therapeutics for Pharmacists: A Basis for clinical Pharmacy Practice, 2nd edition, Pharmaceutical Press, London, pp. 151.
- Grönroos, M., 2008., Treatment-Related Renal Side-Effects in Pediatric Cancer Pain, Medica – Odontologica, The Department of Pediatric, Turku University Hospital, Turki, Finlandia, pp.15-17.
- Gulati, S., 2011, Chronic Kidney Disease in Children, Medscape Reference Drugs, Diseases, and Procedures, <http://emedicine.medscape.com/article/984358-overview#showall>, diakses tanggal 26 Desember 2011.
- Hogg, R. J., Furth, S., Lemley, K. V., Portman, R., Schwartz, and G. J., Coresh, J., et al., 2003, National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification, Pediatrics, 111:1416-1421.
- Kouno, T., Katsumata, N., Mukai, H., Ando, M., and Watanabe, T., 2003, Standardization of Body Surface Area (BSA) Formula to Calculate the Dose of Anticancer Agents in Japan, Japanese Journal Clinical Oncology, 33 (6) :309-313.
- K/DOQI, 2002, Clinical Practice Guidelines for

- Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, And Stratification, Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*, 39:S1-246.
- Lacy, C. F., Amstrong, L. L., Goldman, P., and Lance, L. L., 2010, *Drug Information Handbook*, 18th ed., Lexi-Comp, U.S., pp 140-142, 258-260, 335-337, 376-378, 384-386, 591-592, 946-948, 965-968, 1561-1562.
- Mattman, A., Eintracht, S., Mock, T., Schick, G., Seccombe, D. W., Hurley, R. M., et al., 2006, Estimating Pediatric Glomerular Filtration Rates in The Era of Chronic Kidney Disease Staging, *J Am Soc Nephrol*, 17: 487 – 496.
- Mazumdar, M., Smith, A., Tong, W. P., and Motzer, R. J., 2011, Calvert's Formula for Dosing Carboplatin: Overview and Concerns of Applicability in High-Dose Setting, *Journal of the National Cancer Institute*, 2000; 92 (17): 1434-1436.
- Royal College of Physicians, 2008, *Classification and Early Identification, Chronic Kidney Disease*, 11 St Andrew Place, London, pp. 51 – 52.
- Schwartz, G. J., Haycock, G. B., Edelmann, C. M. Jr., and Spitzer, A., 1976, A Simple Estimate of Glomerular Filtration Rate in Children Derived From Body Length and Plasma Creatinine, *Pediatric*, 58, pp. 259-263.
- Sukardja, I.D.G., 2000, *Onkologi Klinik*, Airlangga Universitas Press, Surabaya, pp. 213, 239.
- Tjay T. H dan Rahardja K., 2007, *Obat – Obat Penting: Khasiat, Penggunaan, dan Efek – Efek Sampingnya*, edisi VI, 56, 208, Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Yayasan Onkologi Anak Indonesia, 2009, *Indonesian Childhood Cancer Foundation, Childhood Cancer is Curable*, <http://www.yoai-foundation.org/profil.php>, diakses tanggal 28 Desember 2011.