

STATUS GIZI DAN KEJADIAN INFEKSI PADA PASIEN LEUKEMIA LIMFOBlastik AKUT (LLA) SELAMA PENGObATAN FASE INDUKSI

Itsna Luthfi Kholisa¹, Fitri Haryanti², Lely Lusmilasari²

¹Mahasiswa Program Studi Ilmu Keperawatan, FK Ugm, Yogyakarta

²Program Studi Ilmu Keperawatan, FK UGM, Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common neoplastic disease in children who hospitalized at Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta. Patients are treated with Wijaya Kusuma for Childhood ALL 2000 (WK-ALL-2000) protocol which consist of induction, consolidation, re-induction and maintenance phases. Infection has become the most common complication with mortality rate attain 94,8%. It mostly happened at the induction phase of the treatment and is affected by many factors. Patients' nutritional status might become one factor that affecting infection in ALL children.

Purpose: This research is aimed to know the relationship between nutritional status and infection occurrence in ALL children during the induction treatment.

Methods: A retrospective study was performed to review the medical records of ALL children who hospitalized at Dr. Sardjito Hospital from January 2000 to August 2004. Samples were 42 boys and girls aged 1-15 years old who diagnosed ALL type L1 and L2 both high risk and standard risk category, had already finished the induction therapy, had complete body weight and height data, and weren't edema. Nutritional status were determined based on Weight for Height Z-score (WHZ) indices. Body weight and height data were taken at the end of induction treatment and classified into good nutrition (Z-score was -2SD to +2SD) and malnutrition (Z-score was <-2SD or >+2SD). Infection was described as one or more periods of febrile neutropenia experienced by patients during the induction phase. The exact Fisher test was used to evaluate the association among variables.

Results: Seven (16,7%) patients had malnutrition while the other were well-nourished. Post-treatment and pre-treatment malnutrition ratio was 1:2. Thirty periods of febrile neutropenia were observed in 24 (51,7%) patients during the induction phase. The exact significance (*p*) were 0,68 (2-sided test) and 0,34 (1-sided test).

Conclusions: Most patients were well-nourished but the infection rate was relatively high. There was no significant relationship between nutritional status and infection in ALL children during induction phase of the treatment.

Keywords: ALL, children, nutritional status, infection (febrile neutropenia), induction phase

PENGANTAR

Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) merupakan penyakit keganasan yang ditandai dengan adanya infiltrasi progresif sumsum tulang dan organ-organ limfatik oleh sel-sel limfoid imatur yang disebut sebagai limfoblas. Kejadian penyakit ini cenderung meningkat dari tahun ke tahun. Di Indonesia, saat ini terdapat sekitar 80 juta anak di bawah usia 15 tahun dan kasus LLA diperkirakan mencapai 2000-3000 kasus per tahun. Di Rumah Sakit (RS) Dr. Sardjito, Yogyakarta yang merupakan rumah sakit rujukan untuk penyakit ini, pada tahun 2002 leukemia menempati urutan pertama penyakit keganasan anak.¹

Rumah Sakit (RS) Dr. Sardjito menerapkan *Wijaya Kusuma Protocol for Acute Lymphoblastic*

Leukemia 2000 (WK-ALL-2000) untuk menangani pasien anak dengan LLA sejak tahun 2000. Pengobatan tersebut meliputi empat fase yaitu fase induksi, konsolidasi, re-induksi, dan pemeliharaan. Obat yang diberikan meliputi metotreksat, vinkristin, L-Asparaginase, dan deksamethason. Pasien risiko tinggi atau *high risk (HR)* mendapat tambahan sitostatika yaitu daunorubisin.²

Sehubungan dengan penyakit dan pengobatan yang dijalani, pasien LLA rentan mengalami gangguan nutrisi. Penyakit maupun terapinya mengakibatkan pasien mengalami kehilangan nutrisi berhubungan dengan muntah, diare, serta gangguan metabolisme dalam tubuh. Keadaan ini mengakibatkan pasien mengalami peningkatan kebutuhan nutrisi. Anoreksia juga

dapat terjadi berhubungan dengan nyeri, depresi, perubahan rasa, stomatitis, mukositis dan mual, yang berimbas pada kurangnya asupan nutrisi. Meningkatnya kebutuhan nutrisi sedangkan asupan nutrisi kurang bagaimanapun akan menurunkan status gizi pasien.³

Malnutrisi menjadi faktor prognosis penting pada penderita LLA karena status gizi buruk akan meningkatkan risiko komplikasi pada pasien. Di RS Dr. Sardjito selama periode Juni 1994 sampai dengan Mei 2001 pasien malnutrisi mencapai 30% dan kematian pada malnutrisi mencapai 9,88%.

Pengobatan yang dijalannya sangat memungkinkan pasien LLA mengalami komplikasi. Infeksi merupakan salah satu komplikasi pada pasien dengan keganasan yang masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas penderita. Di RS Dr. Sardjito sampai dengan tahun 2001, pasien anak dengan LLA yang mengalami komplikasi mencapai 20% dengan komplikasi terbanyak adalah infeksi. Penelitian yang sama juga mendapatkan hasil bahwa infeksi (sepsis) merupakan penyebab kematian terbanyak, yaitu mencapai 94,88% dari 39 anak.⁴

Infeksi pada pasien LLA terutama terjadi pada pengobatan fase induksi yang merupakan fase awal terapi. Hal ini dikarenakan pasien mendapat glukokortikoid yang memiliki efek immunosupresif kuat. Infeksi pada pasien LLA diindikasikan dengan peristiwa *febrile neutropenia* yaitu suatu kondisi dimana anak mengalami demam dengan suhu melebihi 37,5°C yang terjadi menyertai turunnya angka neutrofil sirkulasi dari nilai normal (<1000 sel/mm³).⁵

Kejadian infeksi pada pasien LLA bisa dipengaruhi oleh banyak faktor. Status gizi pasien dinilai memiliki hubungan dengan kejadian infeksi, akan tetapi penelitian mengenai hal ini masih sangat terbatas.

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik korelasional menggunakan rancangan retrospektif. Catatan medis pasien dikaji secara retrospektif untuk memperoleh data mengenai status gizi serta kejadian infeksi pasien selama menjalani pengobatan fase induksi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara status gizi dengan kejadian infeksi pada pasien pada pengobatan fase induksi.

Subjek penelitian ini terdiri dari 42 pasien anak laki-laki dan perempuan dengan diagnosis LLA tipe L1 dan L2 baik kategori HR maupun *standard risk* (SR) yang dirawat dari Januari 2000 sampai dengan Agustus 2004 di RS Dr. Sardjito. Pasien telah menyelesaikan pengobatan fase induksi

menggunakan protokol WK-ALL-2000, memiliki data berat badan (BB) dan tinggi badan (TB) yang lengkap dan tidak edema.

Status gizi ditentukan berdasarkan nilai *Z-score* menurut indeks BB/TB dengan data BB dan TB diambil pada akhir pengobatan fase induksi (minggu 6). Infeksi dideskripsikan sebagai terjadinya satu atau lebih periode *febrile neutropenia* yaitu demam (suhu >37,5°C) yang menyertai penurunan angka neutrofil absolut (*absolute neutrophil count* atau ANC) dalam sirkulasi dari level normal (ANC <1000sel/mm³). Hubungan antara kedua variabel penelitian dianalisis menggunakan uji pasti Fisher. Taraf kemaknaan ditetapkan sebesar 0,05.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Sebagian besar subjek (50%) adalah anak usia 1-5 tahun, sedangkan pasien dengan rentang usia 11-15 tahun merupakan kelompok dengan frekuensi terkecil (16,7%). Insidensi LLA tinggi pada usia 1-5 tahun dengan puncaknya pada usia 3-4 tahun. Kasus LLA pada anak usia di atas 10 tahun jarang ditemui, dan bila ditemui pasien golongan usia ini merupakan pasien risiko tinggi.⁶

Sebanyak 57,1% subjek adalah laki-laki sedangkan 42,9% lainnya adalah perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa penderita laki-laki lebih banyak daripada penderita perempuan dengan perbandingan 5,7:4,3.⁷

Penelitian sebelumnya mendapatkan bahwa 90% kasus LLA pada anak adalah tipe L1, sedangkan L2 hanya berkisar antara 5-15%.⁸ Pada penelitian ini LLA tipe L1 berjumlah 39 (92,9%) anak, sedangkan LLA-L2 hanya mencakup 3 (7,1%) anak.

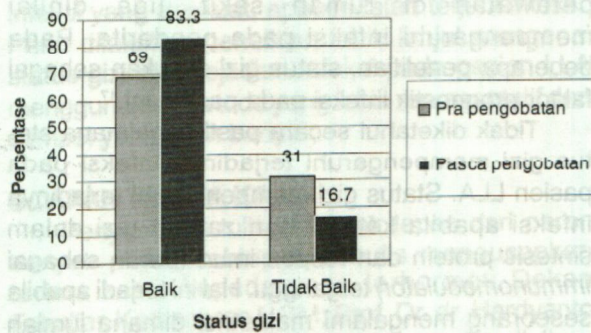
Pasien risiko standar (SR) lebih banyak daripada kategori risiko tinggi (HR) yaitu mencapai 26 (61,9%). Jumlah pasien dengan risiko tinggi (HR) pada tahun-tahun awal masih dominan, tapi pada tahun-tahun berikutnya jumlah pasien kategori SR semakin banyak.⁷

Lamanya perawatan atau *length of stay* (LOS) pasien bervariasi dengan rentang 7-54 hari. Sebagian besar anak memiliki LOS lebih dari 7 hari dan hanya 2 (4,8%) anak yang LOS-nya =7 hari. Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan sebagian besar pasien memiliki LOS =5 hari.⁹ Hal ini kemungkinan diakibatkan oleh perbedaan metode observasi LOS yang

Berdasarkan kelas rawat inap, sebagian besar pasien menjalani perawatan di bangsal kelas 2 atau 3 dengan persentase mencapai 80,9%. Secara ekonomi, biaya perawatan di bangsal kelas 3 lebih terjangkau bagi sebagian besar masyarakat kita yang kebanyakan adalah golongan ekonomi menengah ke bawah.

Status Gizi

Hasil analisis mengenai status gizi pasca pengobatan induksi terhadap 42 subjek didapatkan bahwa status gizi baik terdapat pada sebagian besar subjek sedangkan status gizi tidak baik (malnutrisi) terdapat pada 7 (16,7%) dimana 6 (14,3%) anak adalah kategori gizi lebih dan 1 (2,4%) anak kategori kurus.



Gambar 1. Distribusi Frekuensi Status Gizi Pasien LLA pada Pengobatan Fase Induksi di RS Dr. Sardjito Yogyakarta Periode Januari 2000-Agustus 2004

Sebagian besar pasien malnutrisi adalah malnutrisi gizi lebih. Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh sitostatika golongan *steroid* (deksamethason) yang dikonsumsi pasien selama pengobatan fase induksi. Obat golongan steroid mempengaruhi metabolisme karbohidrat dan meningkatkan nafsu makan anak sehingga anak dapat mengalami peningkatan berat badan disamping obat ini bersifat meretensi cairan dalam tubuh.⁶

Malnutrisi sebagian besar terjadi pada pasien kelompok usia 1-5 tahun (71,4%) dan tidak ditemui pada kelompok usia 11-15 tahun meski uji homogenitas menyatakan tidak ada perbedaan yang signifikan mengenai usia antara kelompok malnutrisi dan kelompok status gizi baik. Hal ini dipengaruhi oleh perubahan fisiologis pada selera makan dimana anak usia antara 6 dan 12 bulan selera makan mulai berkurang dan mencapai nilai terendah pada usia 3-4 tahun.¹⁰

Malnutrisi maupun status gizi baik lebih banyak ditemui pada pasien laki-laki (57,1%) akan tetapi jenis kelamin homogen antara kelompok malnutrisi dan status gizi baik. Hasil ini senada dengan penelitian sebelumnya. Laki-laki membutuhkan lebih banyak energi untuk memenuhi kebutuhan metabolismenya, sehingga apabila dihadapkan pada stresor yang sama dengan perempuan, laki-laki memiliki kemungkinan malnutrisi lebih besar.¹⁰

Malnutrisi lebih sering terjadi pada pasien LLA tipe L2 daripada LLA-L1 dengan rasio 3,3:1,5 meski berdasarkan uji homogenitas didapatkan $p=0,43$ yang berarti tidak terdapat perbedaan tipe LLA antara kelompok malnutrisi dan status gizi baik. Hal ini didukung pendapat bahwa LLA L2 memiliki prognosis yang lebih buruk dari pada L1 sehingga mempengaruhi status gizi pasien.⁴

Status gizi baik merata pada pasien HR dan SR akan tetapi malnutrisi lebih banyak ditemui pada pasien SR (57,1%) akan tetapi uji homogenitas menunjukkan tidak terdapat perbedaan mengenai protokol pada kedua kelompok paparan. Pada dasarnya pasien HR lebih berisiko untuk mengalami malnutrisi sehubungan dengan komotorapi yang lebih agresif.¹¹

Tidak terdapat perbedaan mengenai lama rawat inap atau *length of stay (LOS)* pada kelompok malnutrisi dan status gizi baik ($p>0,05$). Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa semakin lama pasien menjalani rawat inap, ia akan mengalami atropi otot karena kurang aktif bergerak. Atropi otot yang terjadi mengakibatkan penurunan status gizi pasien.¹²

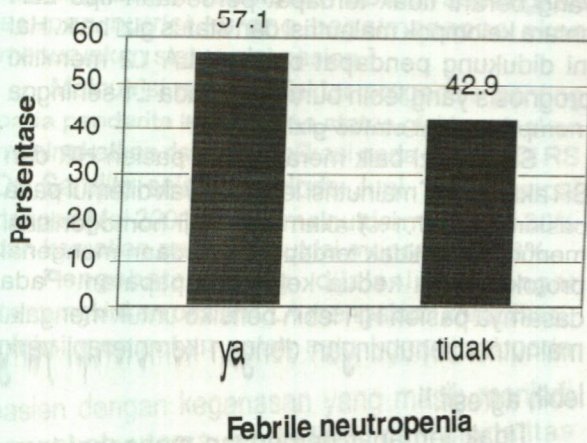
Status gizi baik paling banyak ditemui pada pasien yang menjalani rawat inap di kelas 2 dan 3 yaitu sebanyak 57,1%, akan tetapi hasil uji homogenitas menyatakan kelas rawat inap homogen antara kelompok status gizi baik dan malnutrisi. Hal ini kurang sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa pasien kelas 2 atau 3 umumnya mempunyai asupan gizi kurang 1,3 kali pasien kelas 1.¹²

Status gizi pasien dilihat dari karakteristik sosial ekonomi orang tua menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan mengenai pendidikan, pekerjaan, maupun penghasilan orang tua antara kelompok status gizi baik maupun kelompok malnutrisi ($p>0,05$). Sosial ekonomi yang meliputi pendidikan, pekerjaan, teknologi, budaya, dan penghasilan mempengaruhi status gizi secara tidak langsung. Faktor-faktor tersebut akan saling berinteraksi sehingga mempengaruhi kemampuan keluarga dalam penyediaan bahan makanan, mempengaruhi konsumsi dan berefek pada status gizi seseorang.¹³

Kejadian Infeksi

Tiga puluh periode *febrile neutropenia* teramati pada 24 (57,1%) pasien. Kejadian infeksi pada pasien anak dengan LLA cukup tinggi karena mencakup lebih dari 50% total subjek (gambar 2). Penelitian sebelumnya juga mendapatkan hasil yang sama.¹⁵ Banyak pasien dengan pengobatan kanker akan mengalami penurunan sel-sel darah putih yang

dapat berlangsung sementara atau beberapa waktu. Demam dapat muncul kemudian yang kemungkinan besar diakibatkan oleh agen infeksi.



Gambar 2. Kejadian Infeksi (*Febrile Neutropenia*) Pasien LLA Selama Pengobatan Fase Induksi di RS Dr. Sardjito Yogyakarta Periode Januari 2000-Agustus 2004

Febrile neutropenia dapat terjadi sebagai akibat proses penyakitnya dan awam dijumpai pada saat diagnosis LLA ditegakkan. *Febrile neutropenia* juga dapat diakibatkan oleh efek *myelosupresi* yang kuat dari sitostatika yang diberikan kepada pasien.¹⁴

Dalam penelitian ini sebagian besar (60%) kasus *febrile neutropenia* terjadi pada minggu ke-0 pengobatan yang merupakan tahap awal terapi dan hanya dijumpai 2-3 kasus pada minggu-minggu berikutnya. *Febrile neutropenia* yang terobservasi pada minggu ke-0 ini kemungkinan adalah akibat dari progresifitas penyakitnya dan bukan disebabkan oleh efek pengobatannya karena data tersebut bersumber dari data pemeriksaan darah sebelum pasien mendapatkan pengobatan induksi.

Hubungan antara Status Gizi dengan Infeksi

Hasil uji pasti Fisher menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara status gizi dengan kejadian infeksi pada pasien anak dengan LLA selama pengobatan fase induksi di RS Dr. Sardjito Yogyakarta pada periode Januari 2004–Agustus 2005. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya.^{11,15}

Tabel 1. Hasil Uji Status Gizi dengan Kejadian Infeksi Pasien LLA pada Pengobatan Fase Induksi

	Kemaknaan pasti (uji 2-sisi)	Kemaknaan pasti (uji 1-sisi)
Uji Pasti Fisher	0,679	0,344

$\alpha=0,05$

Infeksi pada pasien LLA dapat dipengaruhi banyak faktor (multifaktorial). Faktor yang dinilai paling berpengaruh adalah pengobatan yang dijalani. Sebagian besar obat sitostatika bersifat sangat *myelosupresif* dan cepat mengakibatkan turunnya jumlah neutrofil.¹⁶ Prosedur invasif yang dilakukan terhadap pasien seperti pemasangan infus, selang nasogastrik, dan punksi sumsum tulang, lingkungan perawatan serta lamanya perawatan di rumah sakit juga dinilai mempengaruhi infeksi pada penderita. Pada beberapa penelitian, status gizi diajukan sebagai faktor prognostik infeksi pada pasien ini.¹⁷

Tidak diketahui secara pasti bagaimana status gizi mempengaruhi terjadinya infeksi pada pasien LLA. Status gizi mempengaruhi terjadinya infeksi apabila keterlibatan zat-zat gizi dalam sintesis protein dan respon imun (peran sebagai *immunomodulator*) terganggu. Hal ini terjadi apabila seseorang mengalami malnutrisi dimana jumlah zat gizi dalam tubuh berkurang sehingga tidak cukup adekuat menyokong sistem imunitas tubuh dan sebagai akibatnya sistem imunitas alamiah tubuh (*innate defenses*) tidak mampu mengatasi invasi zat-zat asing atau antigen.¹⁸

Banyaknya faktor yang dinilai berpengaruh pada kejadian infeksi pasien LLA sementara penelitian hanya difokuskan pada satu variabel, yaitu status gizi dan kurang memperhatikan variabel-variabel lainnya dinilai mempengaruhi hasil penelitian. Terbatasnya jumlah sampel penelitian juga dinilai berpengaruh terhadap hasil penelitian. Hubungan antara kedua variabel mungkin akan lebih nyata apabila lebih banyak sampel dapat dilibatkan dalam penelitian.

Sedikitnya subjek yang memiliki status gizi tidak baik sekaligus mengalami infeksi mungkin juga menjadi alasan tidak adanya hubungan antara kedua variabel penelitian. Hal ini kemungkinan besar dipengaruhi oleh terapi nutrisi yang diterapkan pada pasien. Terapi diet yang diberikan pada pasien LLA di RS Dr. Sardjito, dari segi jenis dan kuantitas dinilai telah sesuai dengan kebutuhan anak meskipun dari kualitas belum semuanya sesuai dengan kebutuhan gizi masing-masing anak.¹⁹ Dengan adanya dukungan nutrisi yang baik maka diharapkan pasien lebih tahan terhadap infeksi.

KESIMPULAN DAN SARAN

Status gizi baik terdapat pada sebagian besar pasien anak dengan LLA pada pengobatan fase induksi di RS Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode Januari 2000-Agustus 2004. Kejadian infeksi (*febrile neutropenia*) pada pasien LLA selama pengobatan fase induksi mencakup lebih

dari 50% subjek dengan kasus infeksi paling banyak dijumpai pada awal pengobatan ibu. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara status gizi dengan kejadian infeksi (*febril neutropenia*) pada pasien anak dengan LLA pada pengobatan fase induksi.

Kejadian infeksi pada pasien LLA cukup tinggi sehingga perlu diupayakan tindakan-tindakan pencegahan infeksi serta tindakan penanganan infeksi yang adekuat, apabila telah terjadi infeksi. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai status gizi dan kejadian infeksi pada pasien LLA menggunakan metode yang lebih representatif dan sampel yang lebih banyak.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penyusunan tulisan ini tak lepas dari peran banyak pihak, sehingga penulis mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat: Dekan Fakultas Kedokteran UGM; Prof. Dr. dr. Hardyanto Soebono, Sp.KK., Ketua Program Studi Ilmu Keperawatan FK UGM; dr. Sunartini, Sp.A(K), Ph.D., Direktur RS Dr. Sardjito Yogyakarta; dr. Siti Sundari, SpM.,M.Kes., Fitri Haryanti, S.Kp, M.Kes; selaku Pembimbing I, Lely Lusmilasari, S.Kp, M.Kes; selaku Pembimbing II, Akhmadi, S.Kp, M.Kes; selaku Penguji. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah turut membantu dalam penyusunan skripsi ini.

KEPUSTAKAAN

1. Sutaryo. Aspek Medis & Sosial Leukemia pada Anak. Adicita Karya Nusa. Yogyakarta. 2000.
2. Indonesian Multi Center Study. The Protocol of Wijaya Kusuma for Acute Lymphoblastic Leukemia of Childhood 2000 (WK.ALL.2000). Dept. of Pediatric. Sardjito General Hospital. Yogyakarta. 2000.
3. Dudek, Susan G. Nutrition Handbook for Nursing Practice. 3rd ed. Lippincott. 1997.
4. Supriyadi, Eddy. Tesis. Status Gizi sebagai Faktor Prognostik pada Leukemia Limfoblastik Akut di RSUP Dr. Sardjito. UGM. Yogyakarta. 2001.
5. Brown, Gigi. Pathophysiology and Therapeutics Series of Infectious Diseases: Febrile Neutropenia. Online at <http://www.febrileneutropenia.htm>. 1999.
6. Lukens. Acute Lymphoblastic Leukemia," Wintrobe Clinical Hematology. 9th ed. Lea & Febiger. Philadelphia 1993.

7. Raspati, Harry. Leukemia Akut pada Anak. Makalah. Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran. Bandung. 2002.
8. Crist W.M., Pullen D.J., Rivera G.K. Acute Lymphoblastic Leukemia. 4th ed. Mosby Year Book. St. Luis. 1999.
9. Nadirah, Ulfa. Hubungan Antara Status Gizi dengan Pemberian Obat Sitostatika Fase Pengobatan Induksi Pasien Anak dengan Leukemia di RS Dr. Sardjito Yogyakarta. Skripsi. Fakultas Kedokteran UGM. Yogyakarta. 2004.
10. Eschleman. Nutrition of the Life Span. Lippincott-Ravens Publisher. 1996.
11. Mejia-Arangure, Fajardo-Guiterrez, Reyes-Ruiz, Bernaldes-Rioz, Mejia-Dominguez, Navarrete-Navarra, dan Martinez Garcia. Malnutrition in Childhood Lymphoblastic Leukemia: A Predictor of Early Mortality During the Induction-to-Remission Phase of the Treatment. Arch Med Res. 1999; 30:150-53.
12. Syamsiatun, Nurul Huda. Hubungan Antara Status Gizi dengan LOS Pasien di Rumah Sakit. Nutrisia. 2004; 5(2):87-94.
13. Supariasa, I.D.N., Bakrie B., Fajar. Penilaian Status Gizi. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 2002.
14. Lampert, F. Henze, G. Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatric Oncology & Controversier. Hall Medicine. London. 1997.
15. Kumar. R., Marwaha, R.K., Bhalla, A.K., Gulati, M. Protein Energy Malnutrition And Skeletal Muscle Wasting in Childhood ALL. Indian Pediatric. 2000; (37): 720-726.
16. Aditya H., Gaur., Patricia M., Flynn., Jerry L, Shenep. Optimum Management of Pediatric Patients with Fever and Neutropenia. Symposium on Protocols for Management Severe Infections. 2004;71 (9): 825-35.
17. Safdar, A., Armstrong, D. Infections in Patients with Neoplastic Diseases. Textbook of Critical Care. 4th ed. Phladelphia: WB Saunders Co. 2001.
18. Asiah, N. Nutrisi, Infeksi dan Imunitas: Suatu Sinergisme. Majalah GizMindu. 2003;2(6): 4-5.
19. Ernawati, Ni Nyoman. 2001. KTI: Evaluasi Terapi Diit pada Anak LLA di RSUP Dr. Sardjito.2001.