

## **Pengaruh Kemoterapi Pada Pasien Pediatri Leukimia Limfoblastik Akut Dengan *Febrile Neutropenia* di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta**

\* Mulyani<sup>1</sup>, Dyah Aryani Perwitasari<sup>2</sup>, Rizka Andalusia<sup>3</sup>, Mururul Aisyi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi D-III Farmasi, Politeknik Unggulan Kalimantan, Banjarmasin

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

<sup>3</sup>Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta

\*Email : mulyaniaya@gmail.com

### **ABSTRAK**

Penelitian ini merupakan penelitian metode *Observasional Crossectional* dengan pengambilan data secara retrospektif dan prospektif di periode bulan Maret - April 2014. Data diambil dari rekam medik pasien kemudian dianalisis dengan dekskriptif. Subjek penelitian adalah episode *febrile neutropenia* yang terjadi pada pasien pediatri leukimia limfoblastik akut. Pada penelitian ini dapat diamati analisis faktor yang mempengaruhi tingkat keparahan *febrile neutropenia* berdasarkan beberapa karakteristik episode *febrile neutropenia* yaitu, jenis protokol, fase kemoterapi, penyakit penyerta dan fenotip tidak berbeda signifikan terhadap tingkat keparahan *febrile neutropenia* yang terjadi pada pasien pediatri leukimia limfoblastik akut secara statistik ( $p>0,05$ ). Onset demam dan durasi *febrile neutropenia* tidak berpengaruh terhadap nilai ANC dimana signifikansinya menunjukkan ( $p>0,05$ ). *Drug Related Problems* (DRPs) yang terjadi pada 25 episode *febrile neutropenia* (8 %).

**Kata kunci:** *febrile neutropenia*, tingkat keparahan, leukimia limfoblastik akut

### **ABSTRACT**

*This research was carried out by cross-sectional design with data was collected retrospectively and prospectively during the period of March-April 2014. The data was taken from medical records of patient. The research subjects were febrile neutropenia that occurs pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. In this study, it can be observed analysis of factors affecting the severity of febrile neutropenia by some characteristic episodes of febrile neutropenia, namely, protocol type, phase of chemotherapy, concomitant diseases and phenotypes did not differ significantly to the severity of febrile neutropenia occurred in pediatric patients leukemia acute lymphoblastic statistically ( $p > 0.05$ ). Onset of fever and febrile neutropenia duration does not affect the*

*value of the ANC which shows its significance ( $p > 0.05$ ). Drug Related Problems (DRPs), which occurs in 25 episodes of febrile neutropenia (8%).*

**Keywords:** *febrile neutropenia, severity, leukemia acute lymphoblastic*

## I. PENDAHULUAN

Pasien dengan penyakit keganasan pada umumnya rentan terhadap infeksi. Meskipun tidak semua pasien dengan neutropenia terjadi *febrile neutropenia* namun neutropenia merupakan faktor risiko yang signifikan untuk infeksi. Gangguan mekanisme pertahanan dapat meningkatkan kemungkinan untuk infeksi, seperti durasi neutropenia yang cukup lama (Schoute, 2006).

Infeksi bakteri merupakan salah satu penyebab kematian penderita leukemia akibat penurunan daya tahan tubuh akibat dari keganasannya sendiri maupun sitostatika. Sitostatika sering menyebabkan hambatan proliferasi sel kulit dan mukosa, sehingga memudahkan invasi mikroorganisme karena erosi dan ulserasi serta menekan proliferasi sumsum tulang, termasuk granulosit, yang berperan dalam imunitas non spesifik. Faktor terpenting terhadap timbulnya infeksi pada keganasan adalah keadaan *febrile neutropenia* (Hardianto, 2011).

*Febrile neutropenia* merupakan komplikasi yang serius dan sering pada anak dengan keganasan terutama yang mendapatkan kemoterapi. Dalam keadaan neutropenia infeksi bakterial dapat timbul

dan berkembang dengan cepat dan merupakan kegawat daruratan yang berpotensi mengancam jiwa. Meskipun demikian bukti menunjukkan bahwa infeksi lokal maupun sistemik ditemukan pada 48-60% dari episode demam neutropenia namun hanya 16-20% diantaranya mengalami bakteremia (Nugroho, 2010).

Penelitian yang dilakukan di Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2010 pada keganasan *febrile neutropenia* bahwa dari 68 pasien yang menjadi subjek dalam penelitian ini, ditemukan infeksi lokal maupun sistemik secara klinis pada 65 pasien (95,5 %). Infeksi klinis yang terbanyak ditemukan adalah mucositis (27,9 %), ISPA (8,11), pneumonia (17,6 %) dan gastroenteritis (16,2 %) (Nugroho, 2010). Moris Patrick pada tahun 2007 melaporkan prevalensi *febrile neutropenia* di Irlandia 64,2 kasus per tahun. Laporan dari RSCM Jakarta prevalensi penderita *febrile neutropenia* pada tahun 2008 sebesar 15 %, RS kanker Dharmas Jakarta sebesar 26,8 %, RS dr. Soetomo Surabaya 33 % (35 % diantaranya kultur positif) dan RS Kandou Manado 22 % (dengan kultur

positif sebesar 36 %), RSUP dr. Kariadi Semarang tahun 2003-2007 dilaporkan dari 107 pasien LLA, 48 pasien menderita episode *febrile neutropenia*, 48 % hasil kultur darah positif, bakteri terbanyak adalah *P. Auruginosa* (26 %) dan *S. aureus* (23 %) (Hardianto, 2011).

## II. METODE

### A. Desain Penelitian

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian dengan metode *Observasional Crosssectional* dengan pengambilan data pasien secara retrospektif dan prospektif. Pengambilan data secara prospektif yaitu dengan pengambilan data dari rekam medik pasien rawat inap bulan Maret 2014 –April 2014 kemudian pengambilan data retrospektifnya yaitu dari data rekam medik tiap-tiap pasien tersebut dilihat riwayat terjadinya *febrile neutropenia* sejak pasien menerima kemoterapi pertama kali .

### B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta selama bulan Maret 2014 – April 2014.

### C. Jenis dan Sumber Data

Jenis data dalam penelitian ini adalah data sekunder yang diambil dari catatan rekam medis pasien leukimia limfoblastik akut pada pediatri yang

mengalami *febrile neutropenia* selama pemberian kemoterapi. Rekam medik ini meliputi lembar instruksi dokter, catatan perawat, hasil pemeriksaan laboratorium, lembar konsul, catatan selama pasien dirawat inap serta catatan penggunaan obat dari farmasi.

### D. Populasi Penelitian dan Sampel

Populasi target penelitian adalah pasien pediatri dengan leukimia limfoblastik akut dengan kemoterapi yang berobat di Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta. Populasi terjangkau adalah pasien pediatri dengan leukimia limfoblastik akut selama kemoterapi di Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta periode Maret 2014 – April 2014. Sampel penelitian adalah semua populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

### E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

#### 1. Kriteria Inklusi

- a) Pasien pediatri dengan usia  $\leq 18$  tahun yang mengalami *febrile neutropenia* dan mendapat kemoterapi.
- b) Jumlah *Absolute Neutrophile Count* (ANC)  $< 1500$  sel/mm<sup>3</sup> atau ANC menurun menjadi  $< 1500$  sel/mm<sup>3</sup> selama 48 jam berikutnya. Suhu oral  $\geq 38,3$  °C atau 2-3x terukurnya suhu  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  selama lebih dari 1 jam, pada pasien yang

telah menerima kemoterapi dalam satu bulan terakhir.

## 2. Kriteria Eksklusi

- a) Kejadian demam yang terjadi selama pemberian kemoterapi dan demam turun setelah kemoterapi selesai.
- b) Demam terjadi dalam waktu 6 jam akibat transfusi darah, produk darah, atau cairan i.v lain.

## F. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variabel yang mempengaruhi variabel lain seperti fase kemoterapi, minggu kemoterapi, penyakit penyerta, dan fenotif.
2. Variable terikat dalam penelitian ini adalah variabel yang faktornya diamati dan diukur untuk menentukan pengaruh yang disebabkan oleh variabel bebas seperti tingkat keparahan.

## G. Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah form pengambilan data, dipergunakan untuk mengumpulkan data-data sekunder yang diambil dari *medical record* atau status pasien yang meliputi nama, umur, jenis kelamin, dan data diagnosis rumah sakit dan medikasi terdahulu, data-data laboratorium, tanda-tanda vital (suhu, tekanan darah, frekuensi

pernapasan dan nadi, durasi *febrile neutropenia* serta identifikasi *drug related problems* (DRPs).

## III. HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Faktor yang Berpengaruh pada Tingkat Keparahan

Hasil penelitian yang telah dilakukan, karakteristik subyek penelitian yaitu jenis protokol, fase kemoterapi, penyakit penyerta dan fenotip tidak berbeda signifikan terhadap tingkat keparahan *febrile neutropenia* yang terjadi pada pasien secara statistik ( $p > 0,05$ ). Pada Tabel I dapat dilihat sebagai berikut:

**Tabel I. Gambaran Faktor yang berpengaruh Terhadap Tingkat Keparahan Berdasarkan Karakteristik episode *febrile neutropenia***

Karakteristik episode <i>febrile neutropenia</i>				95% C I	
Jenis protokol	Standar risk High risk	P	RR	Lower	Upper
Minggu Kemoterapi	< 20 minggu > 20 minggu				
Penyakit penyerta	Tanpa penyakit penyerta Dengan penyakit penyerta				
Tingkat Keparahan					
$\leq 500$ sel/mm <sup>3</sup>	>500 sel/mm <sup>3</sup>	P	RR	Lower	Upper
6	2	0,819	1,062	0,642	1,759
12	5				
17	6	0,470	1,478	0,362	6,037
1	1				
10	6	0,158	0,703	0,451	1,096
8	1				

Menurut literatur jenis protokol, fase kemoterapi, dan minggu kemoterapi merupakan faktor resiko terjadinya *febrile*

*neutropenia* terkait dengan penggunaan obat kemoterapinya relatif lebih tinggi dosisnya, hal ini yang mengakibatkan *myelosupresive* pada jenis protokol dan fase kemoterapi tertentu serta perjalanan minggu kemoterapi (Voog *et al*, 2000). Faktor utama terpenting penyebab *febrile neutropenia* adalah pada jenis protokol *all high-risk* dan disaat fase kemoterapi pada fase induksi. Minggu kemoterapi berkaitan dengan fase kemoterapi, dimana pada saat fase induksi pada saat kemoterapi < 20 minggu .

#### **B. Onset Demam dan Durasi *febrile neutropenia* Terhadap Nilai ANC**

Berdasarkan penelitian ini selama periode Maret – April 2014 di Rumah Sakit Kanker Dharmais pola penggunaan antibiotika yang digunakan untuk pengobatan *febrile neutropenia* menggunakan monoterapi sefalosforin generasi 3 dan jika dilakukan kultur serta sensitivitas penggunaan antibiotik berdasarkan hasil kultur. Setelah pemberian antibiotik dilakukan analisis dengan mengamati onset demam dan durasi *febrile neutropenia*. Dalam penelitian ini tidak mencapai statistik signifikansi mungkin karena jumlah pasien yang kecil. Begitu pula hubungannya antara onset demam dan durasi *febrile neutropenia* tidak menunjukkan pengaruh terhadap nilai ANC pada tabel II. berikut:

**Tabel II. Analisis Regresi Linier Pengaruh Onset Demam dan Durasi *Febrile Neutropenia* Terhadap nilai ANC**

<b>Variabel independent</b>	<b>Koefisien korelasi</b>	<b>P</b>
<b>Onset Demam</b>	-0,18	0,466
<b>Durasi Febrile Neutropenia</b>	-1,07	0,305

Hasil regresi pada tabel menunjukkan bahwa onset demam dan durasi *febrile neutropenia* tidak berpengaruh terhadap nilai ANC dimana signifikansinya menunjukkan ( $p > 0,05$ ). Episode pertama *febrile neutropenia* pada pasien yang menerima kemoterapi dihubungkan dengan rendahnya ANC dan adanya kerusakan kulit/mukosa usus akibat kemoterapi. Durasi *febrile neutropenia* berhubungan dengan lamanya infeksi yang menyerang pasien sehingga lamanya durasi *febrile neutropenia* berpengaruh terhadap nilai ANC (Hardianto, 2011). Koefisien korelasi onset demam dan durasi *febrile neutropenia* menunjukkan korelasi negatif pada onset demam yaitu -0,18 dan pada durasi *febrile neutropenia* -1,07. Menjelaskan bahwa semakin tinggi nilai ANC maka semakin rendah onset demam dan durasi *febrile neutropenia*.

#### **C. Drug Related Problems (DRPs)**

Ketidaktelitian akan menyebabkan permasalahan-permasalahan terkait dengan penggunaan obat dan timbul masalah-

masalah terkait dengan penggunaan obat. *Drug Related Problems* (DRPs) yang terjadi pada dalam penelitian ini dapat dilihat ditabel III.

**Tabel III. *Drug Related Problems* (DRPs) yang Terjadi Pada Pasien Leukimia Limfoblastik Akut**

Jenis DRP	Kode Sampel	$\Sigma$ Sampel	%
Dosis Terlalu Kecil ( <i>Under Dosage</i> )	000-4	1	4
Pilihan obat yang kurang tepat ( <i>Improper Drug Selection</i> )	000-17	1	4

Hasil penelitian terkait dengan *Drug Related Problems* (DRPs) yang terjadi pada 25 episode *febrile neutropenia* hanya terdapat 2 kasus *Drug Related Problems* (DRPs). Kategori yang terjadi adalah dosis terlalu kecil (*Under Dosage*) sebesar 1 (4 %) dan pilihan obat yang kurang tepat (*Improper Drug Selection*) sebesar 1 (4 %). Pada sampel 000-4 *Drug Related Problems* (DRPs) yang terjadi terkait dengan dosis terlalu kecil (*Under Dosage*). Dosis yang diberikan adalah ceftazidime 2x500mg atau 1 gram perhari dengan berat badan anak 18 kg dosis tersebut dikatakan *under dose* karena, dosis literatur menyatakan untuk dosis ceftazidime 30mg-50mg/KgBB tiap 8 jam atau 1,62 gram sampai 2,7 gram (Lacy, 2010). Sampel 000-17 *Drug Related Problems*

(DRPs) yang terjadi terkait dengan (*Improper Drug Selection*). Pemilihan antibiotik yang tidak tepat karena antibiotik yang digunakan terjadi resistensi berdasarkan hasil kultur dan resistensi sehingga *febrile neutropenia* tidak teratasi. Penggunaan antibiotik yang resistensi dapat diganti dengan antibiotik yang sensitif dan berdasarkan hasil kultur bahwa antibiotik yang sensitif pada sampel 000-17 adalah meropenem dan tazobactam atau piperacillin. Tiga antibiotik tersebut juga sebagai antibiotik empirik untuk mengatasi *febrile neutropenia* (Gabay, 2009). *Drug Related Problems* (DRPs) terkait ada indikasi tidak ada terapi (*untreated indication*), ada terapi tidak ada indikasi (*drug use without indication*), dosis terlalu besar (*over dosage*), reaksi obat yang tidak diinginkan (*adverse drug reaction*), interaksi obat (*drug interaction*), dan gagal menerima obat (*failure to receive medication*) tidak terjadi pada penelitian ini.

#### IV. KESIMPULAN

1. Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa Karakteristik subyek penelitian yaitu jenis protokol, fase kemoterapi, penyakit penyerta dan fenotip tidak berbeda signifikan terhadap tingkat keparahan *febrile neutropenia* yang terjadi pada pasien secara statistik ( $p>0,05$ ).

2. Onset demam dan durasi *febrile neutropenia* tidak berpengaruh terhadap nilai ANC dimana signifikansinya menunjukkan ( $p > 0,05$ ).
3. *Drug related problems* (DRPs) yang terjadi sebesar 8 % terkait dosis terlalu kecil (*Under Dosage*) sebesar 1 (4 %) dan pilihan obat yang kurang tepat (*Improper Drug Selection*) sebesar 1 (4%).

#### DAFTAR PUSTAKA

- Al-ahwal, M.S., Al Sayws, F., Johar, I. 2005. Febrile Neutropenia Comparasion between solid tumors and hematological malignancies. *Saudi Med J.* 4(3): 4-7
- Gabay, M., Tanzi M. 2009. Guideline for the management of febrile neutropenia. *Educational Review.* University Of Llions At Chaniago College Of Pharmacy Chicago. Lllionis: pp. 1-5
- Hardianto, MT. 2011. *Perbedaan Kadar Interleukin-8 pada Infeksi dan Noninfeksi Bakteri pada Leukimia Anak dengan Demam Neutropenia.* Tesis. Program Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak Universitas Diponegoro. Semarang.
- Lacy, C.F, Amstrong L.L, Goldman P., Lance L.L. *Drug Information Handbook.* 1095-1100. American Pharmacist Assosiasion. Amerika.
- Nugroho, S. 2010. Parameter Bakteremia pada Anak dengan Keganasan dan Demam Neutropenia. *Laporan Penelitian.* Jurnal Kedokteran Brawijaya. Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang.
- Schouten. H.C. 2006. Neutropenia management, ESMO Clinical Practice Guidelines University Hospital Maastricht. Maastricht. the Netherland. *Ann of Oncol.* 17 (10): v1–v5.
- Yuniasari. 2004. Evaluasi penggunaan antibiotika pada pasien keganasan hematologi dengan febrile neutropenia setelah pemberian kemoterapi di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta periode januari 2002-september 2003. *Tesis.* Program Pasca Sarjana Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Voog, E., Bienvenu, J., Warzocha, K., Moullet, I., Dumontet, C., Thieblemont, C., *et al.* 2000. Factors That Predict Chemotherapy-Induced Myelosuppression in Lymphoma Patients: Role of the Tumor Necrosis Factor Ligand-Receptor System. *J Clin Oncol.* 18(2): 325-31.