

**GAMBARAN KARAKTERISTIK PASIEN
DEMAM NEUTROPENIA
DI RSUP SANGLAH PERIODE JANUARI – OKTOBER 2014**

Made Dwi Puja Setiawan¹, Ketut Suega²

¹Jurusan Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUP Sanglah

ABSTRAK

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran karakteristik pasien dan penyakit yang menyebabkan demam neutopenia di RSUP Sanglah periode Januari – Oktober 2014. Penelitian ini merupakan potong lintang deskriptif dengan data yang digunakan bersumber dari data sekunder yang diperoleh dari hasil pencatatan pasien demam neutropenia di RSUP Sanglah periode Januari – Oktober 2014. Dari 54 sampel penelitian, 30 orang (55,6%) berjenis kelamin laki-laki dan 24 orang (44,4%) perempuan, dengan rata-rata umur penderita adalah 24,5 tahun. Usia terbanyak yang mengalami demam neutropenia adalah usia 0-10 tahun. Penyebab terbanyak adalah leukemia limfoblastik akut (LLA) sebanyak 18 (33,3%) kasus, diikuti oleh kelainan hematologi, tumor, dan penyakit lain. Demam neutropenia terbanyak dialami oleh pasien laki-laki pada usia 0-10 tahun. Sedangkan jenis penyakit yang menyebabkan demam neutropenia terbanyak adalah keganasan hematologi.

Kata Kunci : *demam, neutropenia, keganasan*

**CHARACTERISTIC OF OF FEBRILE NEUTROPENIA PATIENT
IN SANGLAH HOSPITAL FROM JANUARY – OCTOBER 2014**

ABSTRACT

The purpose of this study is to define the characteristic of patient and disease that cause febrile neutropenia in Sanglah Hospital from January – October 2014. This study is cross-sectional descriptive using secondary data obtained from patient treated in Sanglah Hospital from January – October 2014. From 54 sample, 30 patients (55,6%) is male, 24 female (44,4%), with mean of age is 24,5 years old. Most febrile neutropenia were aged 0-10 years. The most common cause is Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) were 18 (33.3%) cases, followed by hematologic abnormalities, tumors, and other diseases. Febrile neutropenia was mostly experienced by male patients at the age of 0-10 years. While the most common disease that causes febrile neutropenia is hematologic malignancies.

Keywords: *febrile, neutropenia, malignancies*

PENDAHULUAN

Demam neutropenia didefinisikan sebagai temperatur oral yang lebih dari 38,3°C atau lebih dari 38,3°C untuk

waktu lebih dari 1 jam dengan jumlah neutrofil absolut (JNA) kurang dari 0,5 x 10⁹ sel/L atau kurang dari 1,0 x 10⁹ sel/L dengan kecenderungan menurun hingga

$0,5 \times 10^9$ sel/L dalam 48 jam selanjutnya.^{1,2,3,4,5,6}

Demam neutropenia merupakan keadaan darurat yang mengancam jiwa serta membutuhkan penanganan segera dan cepat.^{3,4,5} Sering merupakan komplikasi dari kemoterapi kanker dan sebagai sebab utama angka kesakitan pada pasien kemoterapi. Mortalitas dari demam neutropenia secara umum sekitar 5% pada pasien tumor solid (1% pada pasien risiko rendah) dan pada pasien yang mengalami keganasan hematologi mencapai angka 11%.¹

Bakteri adalah penyebab utama pada infeksi awal yang menjadi sebab demam neutropenia. Saat ini, *Coagulase-negative staphylococci*, *S. aureus*, *Viridians group streptococci*, dan *Enterococci* adalah pathogen gram positif yang paling sering. Sedangkan *E.coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, dan *P. aeruginosa* adalah spesies gram negatif terbanyak sebagai penyebab.⁴

Prognosis buruk pada pasien yang terbukti mengalami bakteremia, dengan laju mortalitas 18% pada bakteri gram negatif dan 5% pada bakteri gram positif. Variasi mortalitas tergantung dari indeks prognosis *Multinational Association for Supportive Care (MASCC)*.⁴

Bebagai penelitian tentang manajemen dan penatalaksanaan demam neutropenia telah banyak dilakukan. Penggunaan antibiotik sebagai terapi utama terus berkembang dari tahun ke tahun terkait dengan sensitivitas bakteri. *Infectious Disease of America (IDSA)* dan *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* telah merekomendasikan penggunaan monoterapi, kombinasi, dan vankomisin empirik untuk terapi demam neutropenia.^{1,2,4,6}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran karakteristik dan penyakit yang menyebabkan demam neutropenia di RSUP Sanglah periode Januari – Oktober 2014.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah potong lintang (*cross sectional*) deskriptif. Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder dari hasil pencatatan pasien pada register RSUP Sanglah dari bulan Januari sampai dengan Oktober 2014. Jenis data yang diperoleh berupa data sekunder yang bersifat kualitatif maupun kuantitatif.

Pengumpulan data dilaksanakan di RS Sanglah pada tanggal 12-13

November 2014 di bagian SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUP Sanglah FK UNUD. Setelah data yang diperlukan terkumpul, dilakukan pengolahan data dengan menyusun secara sistematis dan logis. Teknik analisis data yang digunakan adalah analisis deskriptif argumentatif. Setelah proses analisis rumusan masalah, tujuan penelitian, dan pembahasan dihubungkan untuk menarik kesimpulan umum dan beberapa rekomendasi sebagai transfer gagasan.

HASIL

Dari bulan Januari – Oktober 2014, terdapat 54 kali kejadian demam neutropenia dari 54 pasien tanpa memperhitungkan jumlah episode demam yang terjadi pada setiap pasien, karena keterbatasan data register. Dari 54 pasien tersebut, 30 orang (55,6%) berjenis kelamin laki-laki dan 24 orang (44,4%) perempuan. Dari kelompok umur, pasien yang berusia 0-10 tahun paling banyak mengalami demam neutropenia (46,3%). (Tabel 1)

Rata-rata umur pasien yang mengalami demam neutropenia adalah 24,5 tahun dengan usia minimal 1 tahun dan maksimal 67 tahun. Usia terbanyak yang mengalami penyakit ini adalah usia 3 tahun.

Kasus terbanyak yang menyebabkan demam neutropenia adalah leukemia limfoblastik akut (LLA) sebanyak 18 (33,3%) kasus, diikuti oleh *metastatic breast cancer* (MBC) 5 kasus (9,3%), anemia aplastik, leukemia myeloid akut (LMA), dan bisitopenia ec. suspek leukemia akut masing-masing sebanyak 4 kasus (7,4%). (Tabel 2)

Limfoma Non-Hodgkin (LNH) 3 kasus. Bisitopenia ec. suspek MDS, kanker payudara, neuroblastoma, dan observasi pansitopenia masing-masing 2 kasus. Diagnosis lain yang menyebabkan demam neutropenia antara lain adalah *acute confusion state* (ACS), adeno ca recti, anemia hemolitik autoimun, kanker serviks, observasi febris hari ke-IV, osteosarkoma, Penyakit Trofoblas Ganas (PTG), dan retinoblastoma. (Tabel 2)

Tabel 1. Karakteristik penderita demam neutropenia berdasarkan kelompok umur pasien di RSUP Sanglah Periode Januari – Oktober 2014

Umur	Jumlah	Persentase
0 - 10	25	46,3 %
11 - 20	7	13 %
21 - 30	1	1,9 %
31 - 40	3	5,6 %
41 - 50	5	9,3 %
51 - 60	9	16,7 %
≥ 61	4	7,4 %
Total	54	100 %

Tabel 2. Proporsi penyakit yang menyebabkan demam neutropenia pada pasien di RSUP Sanglah Periode Januari – Oktober 2014

Jenis Penyakit	Jumlah	Persentase
LLA	18	33,3 %
MBC	5	9,3 %
LMA	4	7,4 %
Anemia aplastik	4	7,4 %
Bisitopenia ec. suspek leukemia akut	4	7,4 %
LNH	3	5,6 %
Bisitopenia ec. suspek MDS	2	3,7 %
Neuroblastoma	2	3,7 %
Observasi pansitopenia	2	3,7 %
Ca mammae	2	3,7 %
ACS	1	1,9 %
Adeno ca recti	1	1,9 %
AIHA	1	1,9 %
Kanker serviks	1	1,9 %

Observasi febris hari ke- IV	1	1,9 %
Osteosarcoma	1	1,9 %
PTG	1	1,9 %
Retinoblastoma	1	1,9 %
Total	54	100 %

PEMBAHASAN

Insiden neutropenia yang diinduksi oleh obat terjadi 1 per 1 juta kasus per tahun. Dari segi usia, individu usia lanjut memiliki insiden neutropenia lebih tinggi daripada usia muda.^{1,7,8} Pasien yang mendapat kemoterapi CHOP untuk Limfoma Non Hodgkin dan berusia > 65 tahun, dalam suatu analisis multivariat dikatakan dapat mengalami demam neutropenia dua kali lebih sering daripada yang tidak mendapat kemoterapi dan berusia < 65 tahun. Dari sebuah studi multinasional yang melibatkan 15 negara dengan sampel > 1100 episode demam neutropenia, analisis dari 339 episode pada pasien dengan tumor solid, menyatakan bahwa usia > 60 tahun adalah faktor risiko yang signifikan untuk menimbulkan komplikasi medis yang berat.⁹

Pada penelitian ini, rata-rata umur yang mengalami demam neutropenia adalah 24,5 tahun, yang tergolong usia remaja akhir menurut Depkes RI tahun 2009. Jauhnya rentang usia pada sampel menyebabkan rata-rata

usia pada nilai pertengahan jika dibandingkan dengan data epidemiologi. Neutropenia juga terjadi lebih banyak pada perempuan daripada laki-laki. Hal ini dipengaruhi oleh peningkatan insiden penyakit-penyakit autoimun pada wanita yang tidak diketahui.⁸ Tidak banyak penelitian yang membahas jenis kelamin sebagai faktor risiko demam neutropenia, namun rata-rata penelitian tentang penatalaksanaan demam neutropenia menyatakan bahwa jenis kelamin perempuan adalah faktor risiko dan penentu prognosis dari demam neutropenia.^{2,9} Hasil penelitian ini menunjukkan lebih banyak penderita laki-laki (55,6%) daripada penderita perempuan. Ini menunjukkan bahwa kemungkinan risiko demam neutropenia yang berat, lebih kecil terjadi di RSUP Sanglah karena perempuan merupakan salah satu faktor risiko terjadinya demam neutropenia yang berat.

Selain umur dan jenis kelamin, ras dan latar belakang genetik juga mempengaruhi jumlah neutrofil. Bangsa kulit hitam, Etiopia dan Yemenite Jews

adalah ras-ras yang memiliki nilai neutrofil lebih rendah akibat jumlah sel darah putih yang lebih sedikit dari bangsa lain.⁸ Semua pasien pada penelitian ini adalah bangsa asli Indonesia yang termasuk dalam ras mongoloid atau ras Asia. Belum ada data dari sumber kepustakaan mengenai kejadian demam neutropenia pada ras mongoloid.

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh *University Health System Consortium* pada 115 pusat kesehatan akademik selama 6 tahun, menunjukkan bahwa dari 55.276 kejadian demam neutropenia pada 41.779 pasien dewasa yang non transplantasi, rata-rata pasien berusia 53,6 tahun yang terdiri dari 74% bangsa kulit putih, 54% berjenis kelamin perempuan, 53% dengan tumor padat, 26% limfoma, dan 21% leukemia.⁹

Secara umum insidensi demam neutropenia pada pasien keganasan berkisar antara 10-30% sedangkan pada LLA selama fase induksi berkisar antara 20-25% dan sebagian disertai JNA yang rendah $< 100/\text{mm}^3$. Kasus keganasan pada anak yang terbanyak dirawat inap di RSUP Sanglah dalam 10 bulan kurun waktu penelitian adalah LLA (33,3% dari jumlah kasus). Hal ini sesuai dengan laporan epidemiologi bahwa jenis

keganasan terbanyak pada anak adalah leukemia akut, terutama LLA. Pada penelitian ini tampak bahwa demam neutropenia terutama dialami oleh pasien leukemia akut (LLA maupun LMA), sedangkan pasien tumor padat jarang mengalami episode neutropenia. Neutropenia pada pasien leukemia akut terjadi akibat infiltrasi sel keganasan secara primer pada sumsum tulang (misalnya pada pasien yang belum mengalami remisi dan pasien yang mengalami relaps) maupun akibat dampak mielosupresif kemoterapi (misalnya pasien yang telah mengalami remisi atau belum mengalami remisi namun sudah berada pada minggu-minggu terakhir fase induksi kemoterapi). Infiltrasi keganasan dapat terjadi secara primer (leukemia) maupun sekunder (limfoma maligna, neuroblastoma, retinoblastoma, dan rabdomiosarkoma).³

Pada pasien anemia aplastik, dan pasien yang mendapatkan imunosupresan setelah transplantasi sumsum tulang akan mengalami neutropeni yang berkepanjangan, defek pada fagositosis, gangguan pada sistem imun seluler atau humoral. Semua ini akan berdampak pada lebih tingginya kejadian infeksi dan lebih luasnya

spektrum infeksi yang terjadi, serta terhadap hasil pengobatan secara keseluruhan.⁵

Pasien tumor padat umumnya baru mengalami neutropenia setelah terjadi metastasis sel keganasan ke sumsum tulang.³ Pada kanker padat, penekanan terhadap sistem imun tidaklah terlalu bermakna tetapi lebih ditekankan pada kerusakan barier anatomik, termasuk diantaranya kulit yang intak, mukosa orofaring, saluran napas, gastrointestinal dan traktus genitourinarius yang mempunyai mekanisme pertahanan terhadap masuknya mikroorganisme. Pemberian kemoterapi seringkali menyebabkan kerusakan mukosa, kemudian timbul kolonisasi kuman pada permukaan mukosa tersebut dan akhirnya menimbulkan risiko kejadian infeksi. Beberapa jenis kemoterapi cenderung mukositis, seperti klorambusil, sisplatin, sitarabin, doksorubisin, 5 fluourasil, dan metotreksat. Kerusakan barier mukosa ini juga dapat disebabkan oleh pengobatan radiasi, prosedur operasi, penggunaan kateter, sten, prostesis, dan lain-lain. Pada pasien demam neutropenia, 40-60% demam tidak dapat diterangkan, 25-40% demam terbukti secara klinis maupun mikrobiologis.

Sedangkan demam neoplastik karena tumor lisis berkisar 4-8%.⁵

Pengamatan pasien demam neutropenia di Rumah Sakit Kanker Dharmais pada bulan Januari – Desember 2002 memperlihatkan 28% (5/18) kasus terbukti secara mikrobiologis.⁵

Untuk dapat memperoleh data karakteristik yang mewakili populasi penderita demam neutropenia yang di rawat di RSUP Sanglah, diperlukan lebih banyak subyek dan waktu penelitian. Tidak semua pasien memiliki diagnosis yang definitif dan kurang spesifik, sehingga menyebabkan kerancuan dalam mengelompokkan jenis penyakit.

KESIMPULAN

Kejadian demam neutropenia terjadi lebih banyak pada laki-laki daripada perempuan. Kasus terbanyak pada rentang usia 0-10 tahun. Sedangkan jenis penyakit yang menyebabkan demam neutropenia terbanyak adalah keganasan hematologi khususnya leukemia limfoblastik akut (LLA).

DAFTAR PUSTAKA

1. Naurois J, Basso N, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of Febrile

- Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2010;21(5):v252–v256
2. Alberta Health Services. Management of Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients. *Clinical Practice Guideline*. 2014;004(3):S1-19
 3. Sudewi N, Alan R, Endang W. Kejadian Demam Neutropenia pada Keganasan. *Sari Pediatri*. 2007;8(3):S68-72
 4. Gabay M, Maria T. Guidline for The Management of Febrile Neutropenia. *Pharmacy Practice News University of Illinois at Chicago*. 2009;:-8-17
 5. Ranuhardy D. Neutropeni Febril Pada Kanker. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II*. 2009:-1505
 6. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile Neutropenia in Haematological Malignancies. *J Postgrad Med*. 2005;51(1):S42-48
 7. Hadinegoro SR. Demam pada Pasien Neutropenia. *Sari Pediatri*. 2002;3(4): 235 – 24
 8. Godwin J. Neutropenia. *Medscape Reference* [serial online] updated 24 April 2014 [diakses 30 November 2014]; Diunduh dari: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/204821-overview#a0156>
 9. Lyman G, Nicole M. Epidemiology of Febrile Neutropenia. *Supportive Cancer Therapy*. 2003;1(1):23-35
 10. Renny A, Ketut S, Made B. Pola Kepekaan Bakteri Pada Pasien Keganasan Hematologi Di Rsup Sanglah Denpasar. *J Peny Dalam*. 2010;11(2):104-109