

**EFEKTIVITAS TERAPI EMPIRIK ANTIBIOTIKA PADA PASIEN LEUKEMIA
AKUT DEWASA SETELAH PEMBERIAN KEMOTERAPI FASE INDUKSI DI
RS KANKER DHARMAIS PERIODE JANUARI 2004 S/D APRIL 2007
(STUDI COHORT RETROSPEKTIF)**

**LUSIANA
6305070058**



**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM PASCA SARJANA
PROGRAM STUDI ILMU KEFARMASIAN
DEPOK
2008**

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, atas karunia dan ridho Allah SWT akhirnya penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan judul: Efektivitas Terapi Empirik Antibiotika pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi di RS Kanker Dharmais Periode Januari 2004 s/d April 2007. Tesis ini merupakan syarat akhir dalam menyelesaikan pendidikan program Magister Farmasi Klinik di fakultas MIPA UI.

Bimbingan, saran dan bantuan yang diberikan oleh orang-orang dibawah ini merupakan berkah yang telah diterima penulis selama ini:

1. dr. Dody Ranuhardy, SpPD, KHOM yang telah memberikan seluruh ide, saran dan bimbingan yang terus menerus tanpa lelah untuk membantu penulis menyelesaikan tesis ini
2. Dr.dr. Abidin Widjanarko, SpPD, KHOM yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengembangkan ide penulisan tesis ini
3. Penguji tesis yang telah membuka pemikiran dan ide baru tentang pengembangan tesis
4. Rismon, S.Si, Apt., MBA sebagai seorang suami yang tanpa kenal lelah mendukung penulis dari sisi moril, semangat dan dukungan yang tiada henti agar tesis ini bisa terselesaikan (there are no words that could express my gratitude to GOD for having you in my life.... Love you honey...)

5. Papa, mama, dedek, rina sebagai keluarga yang terus menerus mendukung dan memberi semangat juga kepada penulis (love you always and forever. GOD bless us all...)
6. Teman-teman seperjuangan (Yudi Pramono, Sugindro, Nurhadiyanta, Nurul Akhatik dan lainnya yang tidak bisa disebutkan satu persatu) yang selalu bersama-sama dalam suka maupun duka dalam menyelesaikan tesis. Semoga ilmu ini bisa kita praktikan di tempat masing-masing..... Semangat!!!
7. Wati dan Yulian yang sering mendukung dan memberi semangat kepada penulis walaupun telah lebih dahulu lulus (thanks girls....!!! glad to have friends like you ...!!!)

Untuk itu penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada orang-orang tersebut di atas atas bantuan, saran, kritikan dan dukungan yang tidak ada habisnya kepada penulis.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangannya. Karenanya, semua saran dan kritikan yang membangun sangat dibutuhkan untuk penyempurnaan tesis ini. Besar harapan penulis, semoga hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat kepada pihak-pihak yang menggunakannya.

Depok, Juli 2008

Lusiana

ABSTRACT

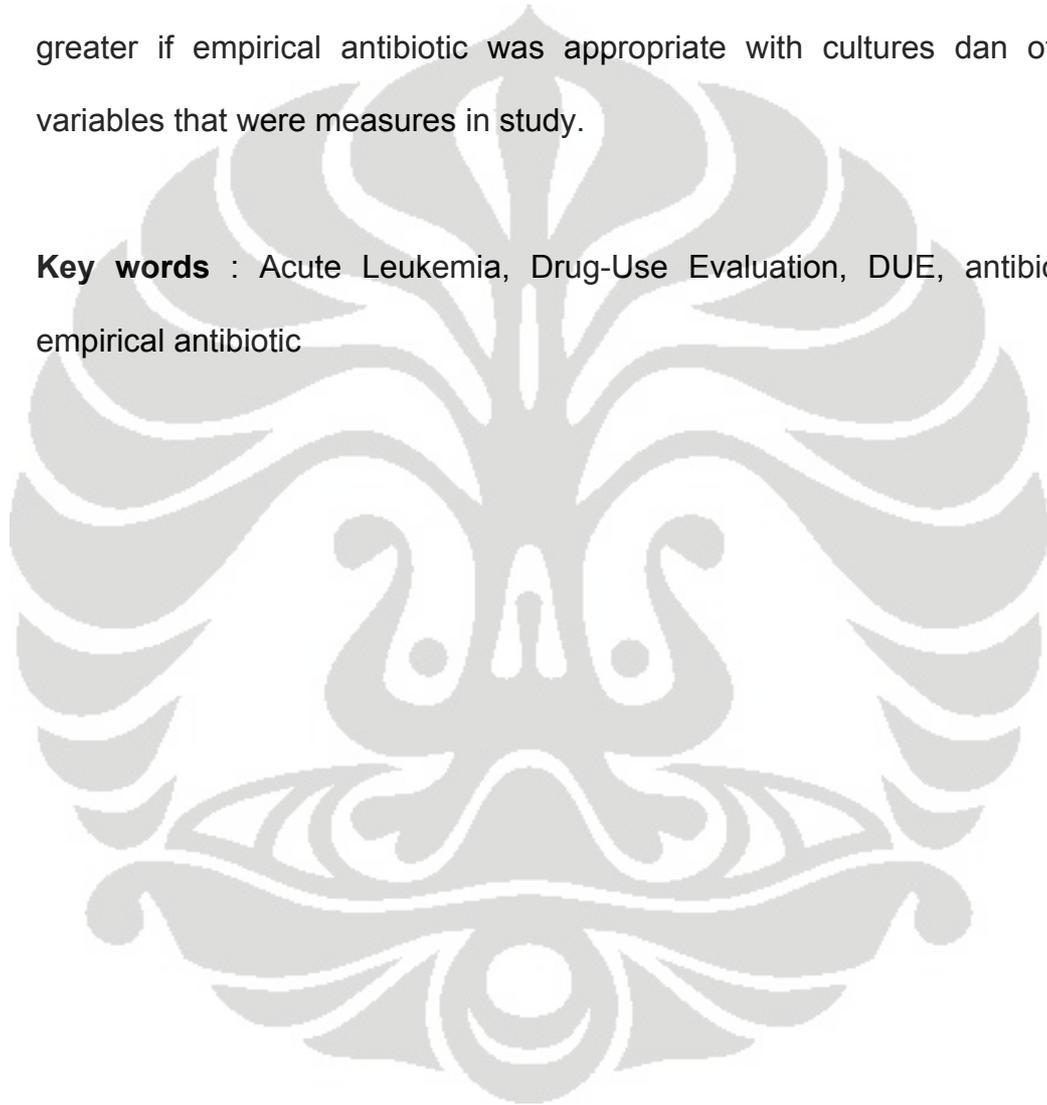
A study have been conducted in 17 adults acute leukemia patients receiving aggressive chemotherapy at Dharmais Cancer Hospital Jakarta during January 2004 – April 2007. This study was aimed to analyze antibiotics usage profile during chemotherapy period, including the effectiveness of empirical antibiotics election with microbiological cultures and *current guidelines*, dosage and duration used, and also variables that affect results.

It was a non-experimental cohort study, and carried out retrospectively in collecting quantitative and qualitative datas from hospitalized patient's medical records. Data were analysed using SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) 11,5 version package.

The result showed that as much as 73% patients received β lactam antibiotics dan 27% patients received aminoglycoside antibiotics. Among the antibiotics which were used as empirical therapy, 29,4% were given in combination while 70,6% in single regimens. As single regimens, 11 patients received β lactam antibiotics with sulferazone (cefoperazone and sulbactam) as the highest usage antibiotic. There were no significant different between monotherapy empirical antibiotic and combination empirical antibiotic against infection's outcome. Based on the result of bacterial sensitivity test, 70,6% of antibiotic used were appropriate and 29,4% antibiotics prescribed were inappropriate, where as *Escherichia coli* as the highest negative strain bacteria that were found (30%) and

Staphylococcus epidermidis (16%) as the highest positive strain bacteria. It showed that empirical antibiotics that given to acute leukemia patients receiving chemotherapy significantly affected patient's treatment against infection. It means patients receiving aggressive chemotherapy at RSK Dharmais, Jakarta have the opportunity to cure from infection 12 times greater if empirical antibiotic was appropriate with cultures dan other variables that were measures in study.

Key words : Acute Leukemia, Drug-Use Evaluation, DUE, antibiotic, empirical antibiotic



DAFTAR ISI

JUDUL

LEMBAR PENGESAHANi

ABSTRACTii

KATA PENGANTARiv

DAFTAR ISIvi

DAFTAR TABELx

DAFTAR GAMBARxii

DAFTAR LAMPIRANxiv

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Perumusan Masalah8

1.3 Pertanyaan penelitian8

1.4 Tujuan penelitian10

1.5 Hipotesis11

1.6 Manfaat penelitian11

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Leukemia Akut.....13

2.1.1 Definisi	13
2.1.2 Epidemiologi	15
2.1.3 Etiologi	16
2.1.4 Patofisiologi	18
2.1.5 Klasifikasi	20
2.1.6 Manifestasi Klinis	21
2.1.7 Terapi Leukemia Akut	32
2.2 Infeksi pada Pasien Immunocompromised	48
2.2.1 Faktor Resiko Infeksi	50
2.2.2 Terapi Empirik Antibiotika	54
2.2.3 Febrile Neutropenia	58
2.3 Tatalaksana terapi	61
2.4 Antibiotika	70
2.5 Evaluasi penggunaan obat	79
III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL	
3.1 Kerangka Teori	80
3.2 Kerangka Konsep	81
3.3 Definisi Operasional	82
IV. METODE PENELITIAN	
4.1 Jenis penelitian	91

4.2 Rancangan penelitian	91
4.3 Tempat dan Waktu Penelitian	91
4.4 Populasi dan sampel	91
4.5 Cara Pemilihan Sampel	92
4.6 Instrumen Penelitian	93
4.7 Cara Pengumpulan Data	94
4.8 Manajemen dan analisis data	96
V. HASIL DAN PEMBAHASAN	
5.1 Gambaran Umum Pasien Penelitian	97
5.2 Pola Penggunaan Antibiotika	107
5.3 Neutropenia	121
5.4 Faktor-faktor Pengganggu yang mempengaruhi Hasil Analisa Variable Penelitian Terhadap Outcome Infeksi	125
5.5 Keberhasilan Terapi Antibiotika Empirik	128
5.6 Analisa Bivariat.....	131
5.7 Analisa Multivariat	138
VI. PENUTUP	
6.1 Kesimpulan.....	143
6.2 Saran.....	143

VII. DAFTAR PUSTAKA145



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Regimen Kemoterapi untuk ALL	35
Tabel 2. Kanker dan Infeksi yang Menyertai	49
Tabel 3. Neutropenia Berdasarkan Tingkat Risikonya	52
Tabel 4. Bakteri Penyebab Episode Demam pada Pasien Neutropenia ..	60
Tabel 5. Kriteria pasien Neutropenia Berisiko Rendah Terhadap Infeksi Parah	62
Tabel 6. Karakteristik Subyek Penelitian	98
Tabel 7. Karakteristik Klinis Pasien Leukemia Akut Dewasa yang Mengalami Demam Neutropenia Setelah Pemberian Kemoterapi Agresif Fase Induksi.....	99
Tabel 8. Klasifikasi Mikroorganisme yang Ditemukan dari Hasil Kultur Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi	105
Tabel 9. Mikroorganisme yang Ditemukan dari Hasil Kultur Pasien dengan <i>Febrile Neutropenia</i> (Demam Neutropenia) Setelah pemberian Kemoterapi Agresif	106
Tabel 10. Hubungan Antara Penggunaan Antibiotika Empirik Monoterapi dengan <i>Outcome</i> Infeksi	119
Tabel 11. Ketidaksesuaian Dosis dan Frekuensi Antibiotika Empirik yang Digunakan Sebagai Terapi Empirik pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi	119
Tabel 12. Frekuensi Tingkat Resiko/Beratnya Neutropenia pada Pasien Leukemia Akut Dewasa yang Mengalami Demam dan	

Neutropenia	Setelah	Kemoterapi	Fase
Induksi.....			122

Tabel 13. Frekuensi Lamanya Neutropenia pada Pasien Leukemia Akut Dewasa yang Mengalami Demam dan Neutropenia Setelah Kemoterapi Fase Induksi124



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Hemopoiesis	18
Gambar 2. Algoritma Penatalaksanaan AML	44
Gambar 3. Terapi Empirik Antibiotika untuk Pasien dengan Resiko Rendah	63
Gambar 4. Terapi Empirik Antibiotika untuk Pasien dengan Resiko Sedang	64
Gambar 5. Terapi Empirik Antibiotika untuk Pasien dengan Resiko Tinggi	65
Gambar 6. Pola Penggunaan Antibiotika Empirik Berdasarkan Golongan Antibiotika pada Pasien Leukemia Akut Dewasa yang Mengalami <i>Febrile Neutropenia</i> Setelah kemoterapi Fase Induksi.....	110
Gambar 7. Antibiotika Empirik yang Diberikan pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah kemoterapi Fase Induksi Berdasarkan Jumlah Antibiotika	111
Gambar 8. Antibiotika Empirik yang Diberikan pada Pasien Penelitian yang Mengalami <i>Febrile Neutropenia</i> Setelah Kemoterapi Fase Induksi	113
Gambar 9. Pola Sensitivitas Bakteri Terhadap Antibiotika yang Lazim Diresepkan pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah kemoterapi Fase Induksi.....	117
Gambar 10. Diagram Frekuensi kesesuaian Antibiotika Empirik pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah kemoterapi Fase Induksi.....	118

Gambar 11. Diagram Frekuensi Tingkat Resiko/Beratnya Neutropenia pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah kemoterapi Fase Induksi.....	122
Gambar 12. Diagram Frekuensi Lamanya Neutropenia pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah kemoterapi Fase Induksi.....	124
Gambar 13. Diagram Frekuensi Usia Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi	126
Gambar 14. Diagram Frekuensi Komorbiditas Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi	127
Gambar 15. Diagram Frekuensi Pemakaian Growth Factor Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi	128
Gambar 16. Frekuensi Hasil Outcome Infeksi Berdasarkan Antibiotika Yang diberikan pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi.....	129
Gambar 17. Keberhasilan Terapi Antibiotika Empirik yang Digunakan pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah kemoterapi Fase Induksi.....	130

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Formulir Pengambilan Data di Instalasi Farmasi RS Kanker DHARMAIS, Jakarta

Lampiran 2. Formulir Pengambilan Data di Instalasi Medical Record RS Kanker DHARMAIS, Jakarta

Lampiran 3. Analisa Bivariat untuk Mengetahui Hubungan Antara Kesesuaian Antibiotika Empirik dengan Keberhasilan (*Outcome*) Infeksi pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Lampiran 4. Analisa Bivariat untuk Mengetahui Hubungan Antara Kesesuaian Antibiotika Empirik Monoterapi dengan *Outcome* Infeksi pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Lampiran 5. Analisa Bivariat untuk Mengetahui Hubungan Antara Kesesuaian Antibiotika Empirik Kombinasi dengan *Outcome* Infeksi pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Lampiran 6. Analisa Bivariat untuk Mengetahui Hubungan Antara Tingkat Resiko/beratnya Neutropenia dengan *Outcome* Infeksi pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Lampiran 7. Analisa Bivariat untuk Mengetahui Hubungan Antara Lamanya Neutropenia dengan *Outcome* Infeksi pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Lampiran 8. Analisa Bivariat untuk Mengetahui Hubungan Antara Usia dengan *Outcome* Infeksi pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Lampiran 9. Analisa Bivariat untuk Mengetahui Hubungan Antara Komorbiditas dengan *Outcome* Infeksi pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Lampiran 10. Analisa Bivariat untuk Mengetahui Hubungan Antara *Growth Factor* dengan *Outcome* Infeksi pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Lampiran 11. Analisa Multivariat Terhadap Pengaruh faktor-Faktor yang Dianalisa (Kesesuaian Antibiotika, Antibiotika Monoterapi, Antibiotika Kombinasi, Tingkat Resiko dan berat Neutropenia) Terhadap *Outcome* Infeksi pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Lampiran 12. Analisa Multivariat Terhadap Pengaruh faktor-Faktor Pengganggu (Usia, Komorbiditas dan *Growth Factor*) Terhadap *Outcome* Infeksi pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Lampiran 13. Analisa Multivariat Terhadap Pengaruh faktor-Faktor yang Dianalisa dan Faktor Pengganggu Terhadap *Outcome* Infeksi pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Kanker adalah penyebab utama kematian di dunia, dimana tercatat bahwa dari total 58 juta kematian di dunia tahun 2005, kanker mencatat 13% (7.6 juta) kematian. Menurut Dr Gro Harlem Brundtland, direktur utama WHO, beban kanker terus bertambah tiap tahunnya. Pada tahun 2000, 5.3 juta pria dan 4.7 juta wanita menderita kanker dan 6.2 juta meninggal karenanya. Jumlah kasus baru diperkirakan bertambah sebesar 50% dalam 20 tahun mendatang dengan mencapai 15 juta jiwa. Dari semua jenis kanker yang ada, terdapat 10% kasus keganasan hematologi di Amerika tahun 2000 (Mathers, 2007). Di Indonesia sendiri, berdasarkan data di RS Kanker Dharmais yang merupakan pusat rujukan nasional untuk kanker, kasus keganasan hematologi tercatat sebesar 7,8% pada tahun 2001-2002 dari seluruh kasus baru kanker di Indonesia yang terdiri dari limfoma, leukemia limfositik akut, leukemia mielositik akut, leukemia limfositik kronik, multiple myeloma dan mycosis fungoides.

Leukemia adalah suatu penyakit malignansi (kanker) pada sumsum tulang dan darah. Penyakit ini dikarakteristikkan dengan adanya akumulasi sel-sel darah yang tidak terkontrol. Kanker jenis ini mempengaruhi cara tubuh untuk menghasilkan darah dan imunitas

terhadap segala penyakit. Laju kelangsungan hidup untuk pasien yang menderita keganasan hematologi berlipat ganda pada 30 tahun ke belakang ini karena makin efektifnya radiasi dan kemoterapi. Pada tahun 1960, hanya 4% anak-anak yang didiagnosa dengan leukemia yang bertahan hidup. Sekarang ini diharapkan 79% jiwa akan mendapatkan terapi yang terbaik. Risiko terjadinya kanker pada orang dewasa meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Pada tahun 2005, diperkirakan bahwa sekitar 114,000 orang Amerika terdeteksi menderita kanker darah dan sekitar 54,000 diantaranya meninggal dunia. Dari semua kasus baru keganasan hematologi, pasien yang menderita limfoma sekitar 55% , leukemia 28%, dan myeloma sekitar 14%, untuk keganasan hematologi lainnya sekitar 3% dari total kasus baru. Khusus untuk leukemia akut pada dewasa (ALL), diperkirakan kasus baru di Amerika Serikat tahun 2007 akan ada 5200 kasus baru dan 1420 kematian (PDQ-adult ALL, 2007).

Leukemia umumnya bersifat kemosenesitif sehingga diterapi secara sistemik dengan menggunakan kemoterapi (Finley et al., 2001). Pada leukemia, perkembangan sel hematologi berlangsung sangat cepat sehingga dilakukan kemoterapi secara agresif yang tujuannya untuk menekan pertumbuhan sel ganas sebanyak mungkin. Misalnya penggunaan kombinasi deksametason, vinkristin, daunorubisin dan asparaginase sebagai terapi induksi fase I pada ALL orang dewasa. Pengobatan ini menghasilkan remisi lengkap pada 80-90% pasien (Linker, 2002). Terapi ALL pada anak-anak telah berlangsung dengan dengan

sukses selama bertahun-tahun. Lebih dari 80% anak mencapai remisi > 5 tahun (Niemeyer & Sallan, 1993). Namun sayangnya hasilnya tidak sama untuk ALL pada dewasa. Kombinasi vinkristin, prednisolon, antrasiklin dan asparaginase menghasilkan remisi lengkap pada 90% anak dengan ALL dan 80% pada dewasa, dimana relaps sering terjadi pada orang dewasa. Pada terapi AML, kemoterapi diberikan untuk mencapai remisi sebanyak mungkin mielotoksik, dan pasien membutuhkan terapi suportif intensif untuk bertahan dalam periode aplasia sumsum tulang. Cytarabine merupakan obat yang merupakan dasar terapi AML selama 20 tahun. Tambahan daunorubicin dan thioguanin oral menghasilkan remisi lengkap pada 75% pasien yang berumur di bawah 60 tahun dan sekitar 50% pasien di atas 60 tahun (Lowenberg et al, 1999).

Penggunaan kemoterapi agresif tersebut tentu saja akan mengakibatkan banyak efek samping yang berat ke tubuh pasien. Efek samping yang paling sering terjadi adalah penekanan sumsum tulang (mielosupresif), yang mana akan mengakibatkan penurunan produksi sel-sel darah tubuh yang disebut pansitopenia. Faktor yang menentukan keparahan penurunan nadir dan lamanya penekanan terhadap sel hematopoietik adalah waktu hidup sel hematopoietik. Karena sel darah merah dapat memiliki masa hidup 120 hari pada darah perifer, anemia yang nyata tidak terjadi jika produksi eritrosit terganggu dalam jangka waktu pendek. Platelet memiliki masa hidup rata-rata 10 hari sedangkan granulosit hanya sekitar 6 sampai 8 jam. Oleh karena itu, umumnya granulositopenia terjadi sebelum trombositopenia. Penurunan granulosit

(neutrofil) dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi kuman, sedangkan penurunan granulosit non-neutrofil tidak menyebabkan efek klinik yang signifikan (Lindley et al, 2001).

Pada beberapa penelitian, insidensi neutropenia terjadi lebih banyak pada pasien dengan keganasan hematologi dibandingkan dengan solid tumor (Sigurdardottir et al, 2001). Neutropenia merupakan kondisi dimana jumlah neutrofil yang berperan dalam melindungi tubuh dari infeksi berkurang. Jumlah neutrofil normal adalah 2500-6000 sel/ μ l. Kemungkinan infeksi meningkat jika jumlah neutrofil menurun hingga di bawah 500 sel/ μ l dan pasti akan terjadi infeksi bila neutrofil turun drastis di bawah 100 sel/ μ l (Donowitz, et al., 2001). Pasien neutropenia berada dalam risiko kemungkinan peningkatan infeksi yang serius walaupun telah mendapatkan terapi suportif. Efek lain yang perlu diperhatikan selain perparahan infeksi adalah lamanya waktu penggunaan antibiotika dan lamanya status panas berlangsung (Donowitz, 2001). Karenanya kondisi pasien harus dimonitor secara berkala dan awal karena perubahan apapun akan berdampak pada strategi terapi profilaksis, empirik dan spesifik pasien tersebut. Walaupun efektif dalam mencegah infeksi kuman dan beberapa jamur, terapi profilaksis harus dilakukan secara hati-hati karena berhubungan dengan resistensi kuman. Pilihan terapi antibiotik empirik yang termasuk di dalamnya adalah dosis kombinasi dan monoterapi. Faktor-faktor lokal yang berperan dalam pemilihan antibiotik antara lain adalah epidemiologi, pola resistensi dan ketersediaan.

Berdasarkan *The Global Burden of Disease 2000 Project*, leukemia mendapatkan porsi sebesar 3.8% kematian dari seluruh kematian pasien kanker. Sementara berdasarkan data dari National Cancer Institute (NCI), pada tahun 2007 kasus baru leukemia akut di Amerika sebesar 44240 kasus dengan jumlah kematian sebesar 21790 kasus (50.7%). Dengan adanya penelitian yang berkelanjutan mengenai febrile neutropenia, saat ini treatment pada pasien dengan febrile neutropenia telah meningkat dengan pesat, terutama untuk pengaturan infeksi kuman. Dari 800 kasus bakteremia yang didokumentasikan dalam *The 8 EORTC/ATG therapeutic trials* yang dilakukan dari tahun 1978 sampai dengan 1994 (I, II, III, IV, V, VIII, IX, and XI), rata-rata kematian berkurang dari 21% menjadi 7%. Di Indonesia belum ada data nasional mengenai besarnya angka kematian Febrile neutropenia. Penelitian di RS Kanker Dharmais antara tahun 1999/2000/2002 menunjukkan variasi presentase kematian akibat febrile neutropenia yaitu antara 12.5%-38.8% (A. Harryanto R, D. Ranuhardy, et al, 2006). Di RS Kanker Dharmais, dari penelitian yang dilakukan tahun 1996, ditemukan bahwa sebagian besar kuman yang ditemukan pada pasien neutropenia yang mengalami bakteremia di Ruang Isolasi Imunitas Menurun (RIIM) adalah gram negatif (55,26%), yaitu *Pseudomonas* sp. Dan *E.coli* (masing-masing 15,8%) serta *Klebsiella* sp (14,5%). Kuman gram positif yang paling banyak ditemukan adalah *Streptococcus epidermis* (7,9%) dan *Staphylococcus aureus* sebesar 5,3% (D. Ranuhardy, 2003).

Pemilihan antibiotika harus didasarkan pada pola kuman dan pola resistensi, karena mikroorganisme dan sensitivitas terhadap antibiotika senantiasa berubah, yang mana dapat mengakibatkan terjadinya resistensi terhadap antibiotika. *Society for Healthcare Epidemiology of America* (2002) menyatakan bahwa ada beberapa hal yang menyebabkan terjadinya resistensi antibiotika di rumah sakit, yaitu:

1. perparahan penyakit pasien yang dirawat di rumah sakit
2. perparahan pasien yang *immunocompromised*
3. penggunaan alat dan prosedur yang baru
4. peningkatan jumlah mikroba yang resisten di komunitas
5. tidak efektifnya pengaturan infeksi, isolasi dan kepatuhan
6. makin banyaknya penggunaan antibiotika profilaksis
7. penggunaan antimikrobal yang makin tinggi

SHEA juga menyatakan bahwa ada beberapa bukti yang menunjukkan adanya hubungan pemakaian antibiotika di rumah sakit dengan resistensi antibiotika (Shlaes, 2002), yaitu:

1. perubahan pada pemakaian antibiotika sebanding dengan perubahan pada prevalensi resistensi;
2. resistensi antibiotika lebih sering ditemukan pada strain kuman nosokomial dibanding dengan kuman yang berasal dari komunitas;

3. selama terjangkit infeksi nosokomial, pasien yang terinfeksi dengan strain yang resisten tampaknya adalah yang lebih sering menerima antibiotika profilaksis;
4. ruang di rumah sakit yang memiliki tingkat resistensi antibiotika tertinggi adalah ruang dengan tingkat penggunaan antibiotika yang paling tinggi;
5. peningkatan durasi pasien terpapar antibiotika meningkatkan kemungkinan kolonisasi oleh organisme yang resisten.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Yuniastuti di RS Kanker Dharmais pada tahun 2004, terdapat 92,06% episode *febrile neutropenia* dengan penggunaan antibiotika empirik yang tidak sesuai *guideline* yang dikeluarkan oleh IDSA pada tahun 2002 dan sebanyak 64,7% penggunaan antibiotika tidak sesuai dengan hasil pemeriksaan sensitivitas bakteri. Hal ini dapat saja dikarenakan beragamnya standar terapi yang digunakan sehingga hasil/outcome pada pasien akan beragam (sulit untuk dianalisa). Dengan memperhatikan beberapa fakta yang telah dijabarkan di atas, maka peneliti memandang perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan antibiotika pada pasien leukemia akut mengenai kesesuaian antibiotika yang digunakan dengan *current guideline* yang berlaku pada pasien yang rawat inap di RS Kanker Dharmais tahun 2004 sampai dengan tahun 2007 untuk memastikan bahwa dengan penggunaan antibiotika yang tepat dapat menurunkan insidensi terjadinya infeksi serta meningkatnya kualitas hidup pasien.

1.2 PERUMUSAN MASALAH

Penggunaan antibiotika yang tidak sesuai dengan pola resistensi/sensitivitas kuman di rumah sakit/institusi dan tempat infeksi pada pasien febrile neutropenia akan menyebabkan pengobatan pasien menjadi tidak efektif, lamanya pasien di rawat di rumah sakit dan bahkan akan menyebabkan kematian bila infeksi tidak tertangani dengan baik. Standar terapi untuk mengatasi infeksi yang digunakan antara tahun 2004 sampai dengan 2006 masih beragam sehingga hasil/*outcome* infeksi yang akan didapatkan pun akan beragam. Sampai saat ini belum banyak penelitian di Indonesia yang menganalisa efektivitas terapi empirik antibiotika pada pasien leukemia akut setelah diberikan kemoterapi agresif.

1.3 PERTANYAAN PENELITIAN

- 1.3.1 Bagaimana karakteristik pasien dengan leukemia akut yang memperoleh kemoterapi agresif?
- 1.3.2 Bagaimana pola penggunaan/jenis-jenis antibiotika yang diberikan pada pasien leukemia akut pada kemoterapi fase induksi?

- 1.3.3 Bagaimana kesesuaian terapi empirik antibiotika yang digunakan pada pasien setelah kemoterapi agresif fase induksi dengan hasil kultur mikrobiologi?
- 1.3.4 Adakah hubungan antara penggunaan antibiotika empirik monoterapi dengan *outcome* kesembuhan pada pasien leukemia akut dewasa setelah pemberian kemoterapi fase induksi?
- 1.3.5 Adakah hubungan antara penggunaan antibiotika empirik kombinasi dengan *outcome* kesembuhan pada pasien leukemia akut dewasa setelah pemberian kemoterapi fase induksi?
- 1.3.6 Adakah hubungan antara tingkat risiko/beratnya neutropenia dengan *outcome* kesembuhan pada pasien leukemia akut dewasa setelah pemberian kemoterapi fase induksi?
- 1.3.7 Adakah hubungan antara lamanya neutropenia dengan *outcome* kesembuhan pada pasien leukemia akut dewasa setelah pemberian kemoterapi fase induksi?
- 1.3.8 Adakah hubungan antara kesesuaian terapi antibiotika empirik dengan *outcome* infeksi pada pasien leukemia akut dewasa setelah pemberian kemoterapi fase induksi?

1.4 TUJUAN PENELITIAN

1.4.1 TUJUAN UMUM

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk menganalisa efektivitas terapi empirik antibiotika pada pasien leukemia akut setelah diberikan kemoterapi agresif atau dapat dikatakan bahwa tujuan utama penelitian ini adalah untuk melihat signifikansi pemberian antibiotika empirik terhadap *outcome*/tingkat kesembuhan infeksi pada pasien leukemia akut yang diberikan kemoterapi agresif.

1.4.2 TUJUAN KHUSUS

- 1.4.2.1 Mengetahui karakteristik pasien leukemia akut dewasa yang memperoleh kemoterapi fase induksi
- 1.4.2.2 Mengetahui pola penggunaan antibiotika empirik pada pasien leukemia akut dewasa setelah pemberian kemoterapi fase induksi;
- 1.4.2.3 Mengetahui pengaruh kesesuaian terapi empirik antibiotika yang diberikan ke pasien dengan hasil kultur mikroorganisme;
- 1.4.2.4 Mengetahui pengaruh pemberian monoterapi empirik antibiotika terhadap *outcome*/tingkat kesembuhan pada pasien leukemia akut dewasa setelah pemberian kemoterapi fase induksi;
- 1.4.2.5 Mengetahui pengaruh kesesuaian pemberian terapi empirik antibiotika kombinasi terhadap *outcome*/tingkat kesembuhan

pada pasien leukemia akut dewasa setelah pemberian kemoterapi fase induksi;

1.4.2.6 Mengetahui pengaruh tingkat risiko/beratnya neutropenia terhadap *outcome* kesembuhan pasien leukemia akut dewasa setelah pemberian kemoterapi fase induksi;

1.4.2.7 Mengetahui pengaruh lamanya neutropenia terhadap *outcome* kesembuhan pada pasien leukemia akut dewasa setelah pemberian kemoterapi fase induksi;

1.4.2.8 Mengetahui besarnya pengaruh kesesuaian terapi antibiotika empirik yang diberikana pada pasien leukemia akut dewasa setelah pemberian kemoterapi fase induksi dengan *outcome* infeksi

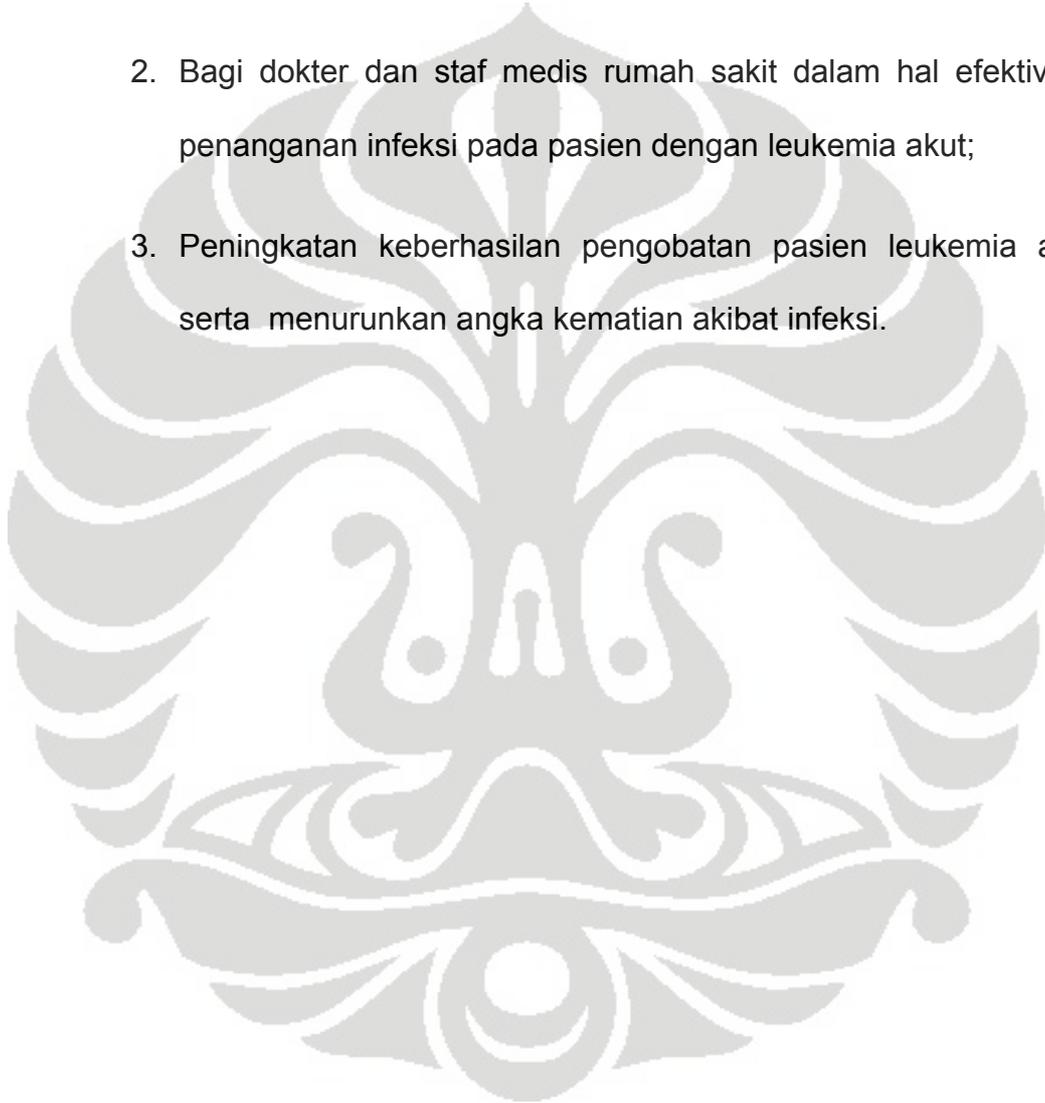
1.5 HIPOTESIS

Ada hubungan yang signifikan antara penggunaan antibiotika yang tepat dengan tingkat kesembuhan infeksi pada pasien leukemia akut yang diberikan kemoterapi agresif.

1.6 MANFAAT PENELITIAN

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat:

1. Bagi RS Kanker Dharmais dalam hal pola penggunaan antibiotika yang sesuai untuk pasien leukemia akut dari sisi efisiensi, keamanan dan aspek biaya sehingga kualitas pelayanan medis di RSK Dharmais dapat meningkat dan outcome pasien yang dirawat menjadi lebih baik;
2. Bagi dokter dan staf medis rumah sakit dalam hal efektivitas penanganan infeksi pada pasien dengan leukemia akut;
3. Peningkatan keberhasilan pengobatan pasien leukemia akut serta menurunkan angka kematian akibat infeksi.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 LEUKEMIA

2.1.1 DEFINISI

Leukemia adalah proliferasi sel leukosit yang abnormal, ganas, sering disertai bentuk leukosit yang lain dari pada normal, jumlahnya berlebihan dan dapat menyebabkan anemia, trombositopenia dan diakhiri dengan kematian. Atau dapat dikatakan bahwa leukemia merupakan neoplasma ganas sel induk hematopoiesis yang ditandai oleh penggantian secara merata sumsum tulang oleh sel neoplasia (Robbins, 1995). Kelainan yang utama pada kenyataannya bukan di dalam darah tetapi di dalam jaringan, yaitu beberapa tempat pembentukan sel darah dan kelainan pada jaringan-jaringan tersebut akibat mengumpulnya sel-sel leukemia di situ.

Meskipun kita menganggap bahwa leukemia sebagai kelainan proliferasi, sebetulnya kecepatan proliferasi sel leukemia tidak lebih cepat daripada sel normal, bahkan lebih lambat. Kelainan utama leukosit penderita leukemia akut adalah pada pematangannya. Selama sel tersebut tidak matang, sel mempunyai kemampuan proliferasi dan walaupun proliferasinya lambat, karena mempunyai sifat immortal, sel-sel

itu makin lama makin banyak dan akhirnya menumpuk di jaringan (Harryanto, 1990).

Leukemia akut adalah suatu penyakit malignansi (kanker) pada sumsum tulang dan darah. Leukemia akut merupakan penyakit yang perkembangannya sangat pesat dibandingkan dengan leukemia kronik karena adanya akumulasi dari sel-sel yang tidak matang dan tidak berfungsi secara normal di sumsum tulang dan darah. Sumsum tulang seringkali tidak dapat memproduksi lagi sel darah merah, sel darah putih dan platelet normal yang diperlukan. Anemia terjadi pasien leukemia, Kurangnya sel darah putih mengurangi kemampuan tubuh untuk melawan infeksi dan kekurangan platelet akan menyebabkan lebam biru pada tubuh dan mudahnya terjadi perdarahan.

Leukemia mieloblastik akut (*AML-Acute Myeloblastic Leukemia*) adalah suatu penyakit keganasan darah yang ditandai dengan adanya peningkatan jumlah sel myeloid yang sangat imatur (disebut *Blas*) di sumsum tulang dan darah, juga ditandai oleh adanya perjalanan penyakit yang cepat dan fatal pada penderita yang tidak diobati dan adanya infiltrasi sel-sel tersebut ke darah, sumsum tulang dan jaringan-jaringan yang lain (Taat, 1995; Wetzler, 2004; Linker, 2001).

AML dapat bermanifestasi sebagai suatu penyakit yang akut dan membahayakan pada seseorang yang terlihat sehat. Tetapi disamping itu, AML juga dapat menjadi suatu penyakit akhir akibat penyakit-penyakit mieloproliferatif sebelumnya yang diderita pasien, seperti LMK, polisitemia vera, mielofibrosis atau salah satu dari anemia yang refrakter.

Leukemia limfoblastik akut (*ALL-Acute Lymphoblastic Leukemia*) adalah suatu penyakit keganasan darah yang ditandai dengan adanya peningkatan jumlah sel limfosit yang sangat imatur (disebut *Limfoblas*) di sumsum tulang dan darah, juga ditandai oleh adanya perjalanan penyakit yang cepat dan fatal pada penderita yang tidak diobati dan adanya infiltrasi sel-sel tersebut ke darah, sumsum tulang dan jaringan-jaringan yang lain (Hilman, 1998).

2.1.2 EPIDEMIOLOGI

Kejadian keganasan hematologi mencakup 5% dari seluruh kanker yang ada. Leukemia akut jarang terjadi, dengan jumlah total insidensi sekitar 4 kasus tiap 100000 populasi. Leukemia akut yang paling umum terjadi adalah AML, yang mencatat sekitar 75% dari seluruh kasus leukemia. Insidensi terjadinya AML meningkat stabil seiring dengan umur, dimana sangat jarang dijumpai pada anak-anak. AML lebih sering ditemukan pada umur dewasa (85%) dari pada anak (15%). Lebih sering ditemukan pada laki-laki daripada wanita. Dengan pengobatan modern, angka remisi pada AML sebesar 50-75%, tetapi angka rata-rata hidup masih 2 tahun dan yang dapat hidup lebih dari 5 tahun hanya 10%.

Sebaliknya, ALL adalah kasus yang paling sering terjadi pada anak-anak, dengan puncak insidensi terjadi pada kelompok umur 3-5 tahun. Insidensi ALL adalah 2 sampai 3 per 100.000 penduduk. Lebih sering ditemukan pada laki-laki daripada wanita.

2.1.3 ETIOLOGI LEUKEMIA

Seperti yang biasa ditemui pada semua kasus kanker, etiologi leukemia belum diketahui secara jelas. Leukemia diperkirakan terjadi dari kombinasi faktor-faktor yang merangsang mutasi genetik di dalam sel atau membiarkan sel bermutasi menjadi proliferasi. Namun, studi epidemiologi telah mengidentifikasi sejumlah faktor-faktor risiko pada perkembangan leukemia, yang dijelaskan di bawah ini.

1. Radiasi

Sinar radioaktif merupakan faktor eksternal yang paling jelas dapat menyebabkan leukemia. Angka kejadian leukemia mieloblastik akut (AML) dan leukemia granulositik kronik (LGK) jelas sekali meningkat sesudah sinar radioaktif, sedangkan pada leukemia limfositik akut (ALL) hal ini tidak begitu nyata.

Hubungan antara radiasi ionisasi dan perkembangan leukemia juga dapat dilihat contohnya pada kejadian nuklir di Hiroshima dan Chernobyl. Pemantauan jangka panjang pada korban-korban bencana Hiroshima dan Nagasaki menunjukkan peningkatan semua bentuk leukemia.

Hubungan tersebut juga terlihat pada semua pasien yang menerima radioterapi untuk pengobatan malignansi dan non-malignansi seperti

penyakit Hodgkin's disease atau ankylosing spondylitis. Namun, efek jangka panjang dari radiasi tingkat rendah belumlah jelas.

2. Paparan obat kimia dan sitostatika

Ada risiko kecil dari leukemia akut yang terjadi pada pasien malignansi yang telah sukses disembuhkan dengan obat sitostatika dan immunosupresif. Kombinasi kemoterapi, terutama *alkylating agent* seperti siklofosamid dan radioterapi pada pasien akan meningkatkan risiko terjadinya leukemia.

3. Faktor genetik

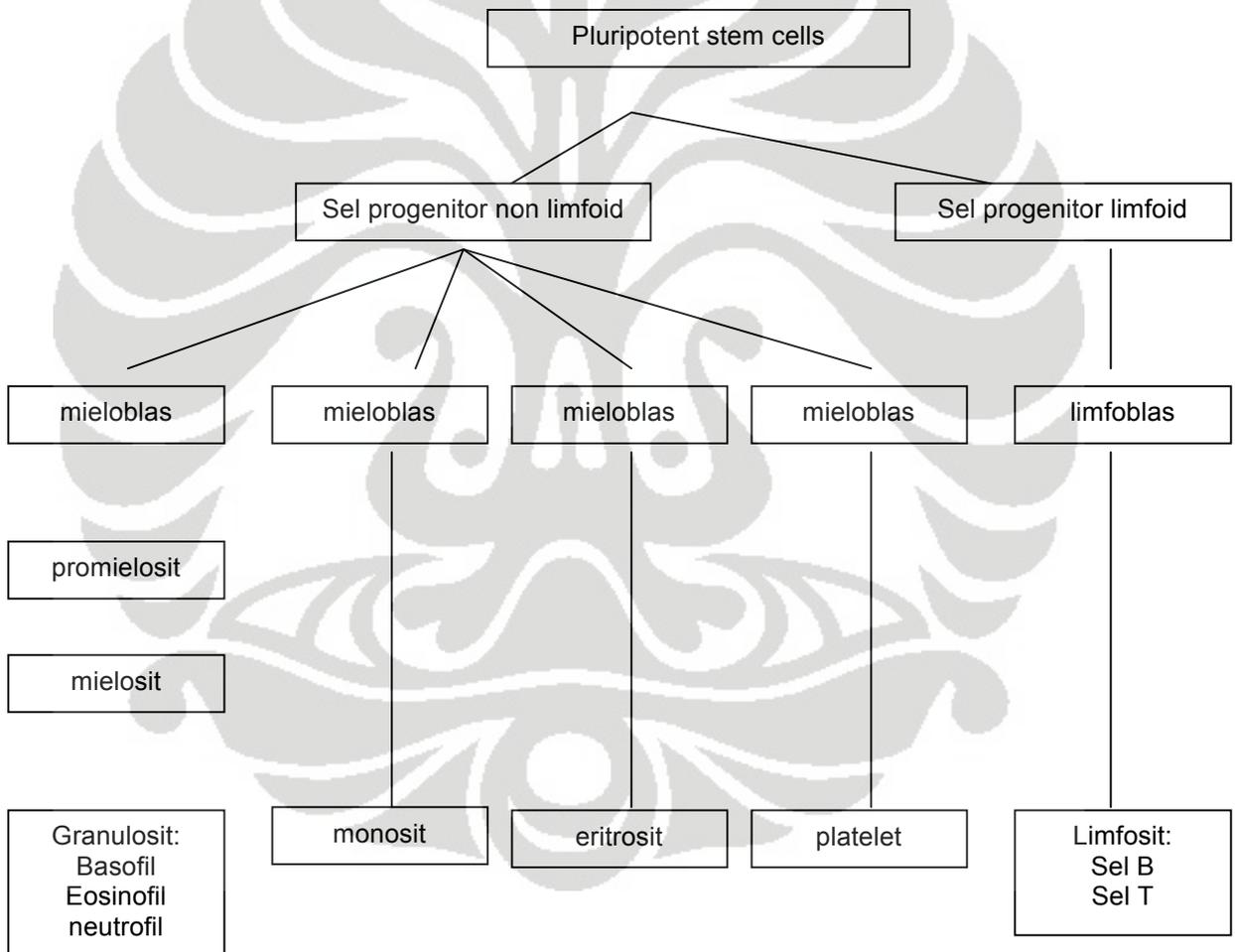
Insidensi leukemia akut pada anak-anak penderita Sindroma Down adalah 20 kali lebih banyak daripada normal yang dikaitkan dengan trisomi dari kromosom 21. Dugaan ini diperkuat lagi oleh data bahwa penderita leukemia granulositik kronik dengan kromosom Philadelphia translokasi kromosom 22, biasanya meninggal setelah memasuki fase leukemia akut.

4. Gangguan darah

Banyak pasien dengan gangguan darah akan berada dalam risiko tinggi terjadinya leukemia, terutama AML, termasuk di dalamnya sindrom mielodiplastik, gangguan mieloproliferatif non leukemia, anemia aplastik dan *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*.

2.1.4 PATOFISIOLOGI

Pada leukemia terjadi perubahan proses normal hemopoiesis (gambar 1). Transformasi menjadi malignansi terjadi pada sel tunggal, biasanya pada tahap sel stem pluripotensial, tetapi dapat terjadi pada sel stem dengan kapasitas lebih dari diferensiasi. Akumulasi dari sel malignan mengarah pada kerusakan progresif dan gagalnya fungsi normal sumsum tulang.



Gambar 1. Hemopoiesis

Pada leukemia akut sumsum tulang normal digantikan dengan sel blas malignan dari mieloid (AML) atau limfoid (ALL). Lebih dari 30% elemen seluler sumsum tulang digantikan oleh sel blas. Hal ini biasanya dikaitkan dengan kehadiran sel-sel blas di sirkulasi perifer seta perparahan pansitopenia. Penelitian morfologi dan kinetik sel menunjukkan bahwa pada leukemia akut terdapat halangan diferensiasi sel-sel induk leukemi dan bahwa blas leukemi memiliki masa pembentukan yang lebih lama. Jadi penimbunan blas leukemi pada leukemia akut adalah akibat kegagalan maturasi menjadi sel fungsional akhir, bukan karena proliferasi cepat sel-sel yang mengalami transformasi. Bila blas leukemia tertimbun dalam sumsum tulang, supresi pada sel-sel induk hematopoiesis normal terjadi melalui suatu mekanisme yang belum jelas. Supresi sel induk hematopoiesis normal pada leukemia akut tersebut memiliki dua pengertian klinik yang penting, yaitu (1) manifestasi utama sebagai akibat kekurangan sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit normal; dan (2) tujuan pengobatan mengurangi populasi klon leukemia sedemikian untuk memberi kesempatan kembali sel-sel induk normal, yang oleh laju proliferasinya yang lebih cepat dapat mengambil alih beberapa sel induk leukemi yang bertahan hidup (Robbins, 1995).

Pada ALL, sel blas dapat masuk ke kelenjar limfoid dan jaringan lain seperti hati, ginjal, testis dan terutama selaput meninges. Pada AML sel blas berkecenderungan untuk masuk ke kulit, gusi, hati dan ginjal.

2.1.5 KLASIFIKASI LEUKEMIA

Secara sederhana dan tradisional, leukemia dibagi menjadi dua kelompok besar berdasarkan tipe sel yang terlibat dan bentuk maturasi sel-sel leukemi (Robbins, 1995).

Berdasarkan bentuk maturasi sel yang terlibat, leukemia dibagi menjadi:

1. Leukemia akut

Ditandai dengan adanya sel yang sangat imatur (disebut *Blas*) dan juga ditandai oleh adanya perjalanan penyakit yang cepat dan fatal pada penderita yang tidak diobati.

2. Leukemia Kronik

Ditandai dengan adanya sel leukosit yang berdiferensiasi baik (matur) dan ditandai juga dengan perjalanan yang relatif lambat.

Berdasarkan tipe sel yang terlibat, leukemia dibagi menjadi :

1. Leukemia dengan tipe sel mielosit
2. Leukemia dengan tipe sel limfosit

Sehingga secara umum leukemia dapat dibagi menjadi 4 kategori (Walker, 2003):

1. Leukemia mieloblastik akut (*AML-Acute Myeloblastic Leukemia*)
2. Leukemia limfoblastik Akut (*ALL-Acute Lymphoblastic Leukemia*)
3. Leukemia Mielositik Kronik (*CML-Chronic Myelocytic Leukemia*)
4. Leukemia Limfositik Kronik (*CLL-Chronic Lymphocytic Leukemia*).

Leukemia pada awalnya dibagi menjadi leukemia akut dan kronik berdasarkan harapan hidup pasien dan seberapa cepat pasien tersebut menjadi sakit. Sekarang leukemia dibagi berdasarkan morfologi sel,

pematangan sel, antigen permukaan dan sitogenetik. Kata "mieloid" dan "limfoid" menunjuk pada sel-sel yang paling sering berperan, dan akhiran "sitik" atau "blastik" menunjuk pada pematangan atau tidak matangnya sel-sel, berturut-turut.

Berdasarkan klasifikasi FAB (French-American-British), AML dibagi menjadi 6 jenis:

- M1 : Leukemia mieloblasik tanpa pematangan
- M2 : Leukemia mieloblasik dengan berbagai derajat pematangan
- M3 : Leukemia promielositik hipergranular
- M4 : Leukemia mielomonositik
- M5 : Leukemia monoblastik
- M6 : eritroleukemia

Sedangkan klasifikasi ALL berdasarkan FAB adalah: pre-B ALL (sub tipe: L1, L2), T cell ALL (sub tipe: L1, L2) dan B cell ALL (sub tipe: L3).

2.1.6 MANIFESTASI KLINIS

Kebanyakan manifestasi klinis yang dialami oleh pasien leukemia akut adalah kegagalan sumsum tulang. Tanda dan gejala infeksi, anemia dan perdarahan sering terjadi dan masalah yang mengancam kelangsungan hidup. Gejala umum penderita AML adalah: rasa lelah, pucat, nafsu makan hilang, anemia, petekie, perdarahan, nyeri tulang, infeksi, pembesaran kelenjar getah bening, limpa, hati dan kelenjar

mediastinum. Kadang-kadang juga ditemukan hipertrofi gusi. Perdarahan terutama terjadi secara parah pada subtype AML (M3) dimana koagulasi intravaskular diseminata (*DIC-Disseminated Intravascular Coagulation*) sering terjadi. Beberapa pasien mengalami tanda dan gejala-gejala karena infiltrasi sel-sel leukemia ke dalam organ-organ utama. Penyakit ini umumnya muncul dalam sekejap dan kurang cepat dan tepatnya pengobatan akan berakibat fatal (Walker, 2003).

Gejala penderita ALL adalah: rasa lelah, panas tanpa infeksi, purpura, nyeri tulang dan sendi, macam-macam infeksi, penurunan berat badan dan sering ditemukan suatu massa abnormal (misal tumor mediastinum). Adanya keterlibatan jaringan lain seperti hati, ginjal, kelenjar limfoid dan selapit meninges lebih umum terjadi pada ALL daripada AML. Bila sudah terkena sistem saraf pusat (SSP) maka pasien akan mengalami pusing, muntah dan kelainan pada tingkah lakunya. Penyakit SSP biasanya tidak begitu terlihat, namun terjadi pada hampir 75% anak dengan ALL kecuali treatment profilaksis diberikan. Ada juga pasien yang mengalami hipermetabolisme, hiperurisemia atau sakit/nyeri tubuh (Walker, 2003).

2.1.6.1 Acute Myeloblastic Leukemia (AML)

a. Gejala Dan Tanda

Pasien dengan AML biasanya menunjukkan gejala yang tidak khas, yang dapat timbul perlahan-lahan maupun tiba-tiba, dimana gejala-gejala tersebut merupakan

konsekuensi dari adanya keadaan anemia, leukositosis, leukopenia atau disfungsi dari leukosit dan trombositopenia. Hampir setengah dari pasien memiliki gejala sejak ≥ 3 bulan sebelum leukemia ditegakkan.

Sekitar setengah pasien mengeluh adanya fatigue (kelelahan) sebagai keluhan utamanya, tetapi sebagian besar mengatakan bahwa fatigue dan lemas sebagai keluhannya. Sering ditemukan anoreksia dan penurunan berat badan.

Demam dengan atau tanpa infeksi yang jelas dapat terjadi pada sekitar 10% pasien. Infeksi yang berhubungan dengan neutropenia tersebut meningkat risikonya pada jumlah neutrofil yang jatuh dibawah $500/\mu\text{L}$. Pasien dengan jumlah neutrofil dibawah $100 \mu\text{L}$ sering hampir selalu terinfeksi dalam beberapa hari. Patogen yang paling sering menyebabkan infeksi adalah bakteri gram negatif (*E. Coli*, *klebsiella*, *pseudomonas*), atau jamur (*candida*, *asperilus*). Gejala yang paling sering adalah selulitis, pneumonia, dan infeksi perirektal. Sepsis pada pasien yang menderita neutropenia yang berat dapat menyebabkan kematian dalam beberapa jam jika pemberian antibiotik ditunda (Linker, 2001).

Gejala-gejala akibat adanya proses hemostasis yang tidak normal, seperti perdarahan (gusi, hidung dan pada wanita-menoragia) dan mudah memar, dapat terjadi pada sekitar 5% pasien. Pengecualian ada pada pasien yang menderita leukemia promielositik, dimana tidak terdapat gejala-gejala tersebut diatas, tetapi didapatkan perpanjangan PT dan PTT akibat terjadinya DIC yang terus berlangsung. Pasien tersebut dapat mengalami memar yang lebih menetap dan perdarahan gusi yang lebih hebat. Kadang-kadang ditemukan juga sakit pada tulang dan sendi, limfadenopati, batuk yang tidak spesifik, sakit kepala, atau diaforesis. Gejala yang paling dramatis adalah adanya hiperleukositosis, yang ditandai oleh peningkatan jumlah blas yang bersirkulasi (lebih dari 200.000/ μ L) dan bermanifestasi sebagai sindrom lekostasis, yang ditandai dengan iskemia berbagai macam organ dan disfungsi dari paru dan sistem saraf pusat, sehingga pasien dapat mengeluh sakit kepala, bingung, dan sesak. Keadaan ini merupakan keadaan emergensi dan memerlukan lekoforesis dan kemoterapi secepatnya untuk mencegah kematian (Linker, 2001; Wetzler, 2004).

Kadang-kadang ditemukan juga massa di jaringan lunak, payudara, uterus, ovarium, kranium atau duramater, sistem gastrointestinal, paru, mediastinum, prostat, tulang,

atau organ-organ lainnya. Massa tersebut merupakan tumor sel leukemia dan disebut sebagai *sarkoma granulositik atau kloroma*. Hal ini timbul pada pasien dengan translokasi 8;12 (Wetzler, 2004).

b. Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan pasien dapat terlihat pucat dan dapat terlihat purpura, petekia, dan berbagai tanda infeksi. Adanya infiltrasi sel blas leukemik ke gusi, kulit, jaringan lunak, atau meningen merupakan karakteristik dari leukemia monositik. Dapat juga ditemukan hepatosplenomegali dan limfadenopati pada kurang dari 20% pasien. Jika terdapat limfadenopati mediastinal, maka AML dapat dibedakan dengan ALL. Nyeri tekan tulang dapat juga terjadi, terutama di sternum, tibia, dan femur. Pada pasien leukemia promielositik, didapatkan perdarahan gastrointestinal, intrapulmonal, atau intrakranial. Perdarahan retina juga didapatkan pada 15% pasien (Wetzler, 2004).

c. Pemeriksaan Laboratorium

Kunci utama dari penegakan diagnosis leukemia adalah dengan pemeriksaan darah (dengan ditemukannya pansitopenia dengan blas di sirkulasi) dan morfologi sumsum tulang. Jika AML timbul sebagai suatu penyakit presipitasi pada seorang dewasa muda, maka pemeriksaan

morfologi darah saja sudah cukup untuk menegakkan diagnosis. Pemeriksaan lengkap harus segera dilakukan, meliputi aspirasi dan biopsi sumsum tulang untuk morfologi rutin, pewarnaan histokemikal, dan pemeriksaan imunofenotiping dan kromosomal. Juga dilakukan pemeriksaan lebih teliti lagi mengenai faktor-faktor pembekuan darah pada pasien dengan DIC.

Pemeriksaan darah

Pemeriksaan laboratorium darah juga sesuai dengan keadaan konsekuensi akibat dari keadaan leukemia ini, yaitu adanya anemia, granulositopenia, dan trombositopenia, disertai dengan peningkatan sampai dengan 90% sel-sel imatur blas di sirkulasi. Tetapi, kadang-kadang sel blas bisa tidak terdeteksi pada apusan darah tepi pada sekitar 10% pasien, dan keadaan ini disebut sebagai *aleukemik leukemia* (Linker, 2001).

Anemia biasanya merupakan suatu diagnosis dan dapat bermanifestasi berat. Derajat beratnya penyakit bervariasi tergantung pada penemuan hematologinya, splenomegali atau lamanya gejala yang terjadi. Anemia yang terjadi biasanya adalah anemia normositik normokrom. Penurunan eritropoesis sering berakibat pada penurunan jumlah retikulosit, dan penurunan lama hidup eritrosit karena

adanya peningkatan destruksi eritrosit tersebut. Kehilangan darah yang terus menerus akibat trombositopenia juga dapat memperburuk anemia yang telah terjadi.

Semua pasien leukemia harus dievaluasi mengenai infeksi. Biasanya pasien leukemia memiliki leukosit sekitar 15.000/ μ L. Sekitar 25-40% pasien memiliki leukosit < 5000/ μ L dan 20% memiliki leukosit sejumlah > 100.000/ μ L. Kurang dari 5% hampir tidak memiliki sel leukosit dalam darah. Fungsi neutrofil yang buruk dapat diketahui dengan adanya fagositosis yang terganggu; neutrofil dengan kelainan morfologi dan berkurangnya granulasi (Wetzler, 2004).

Jumlah platelet < 100.000/ μ L ditemukan sewaktu diagnosis pada sekitar 75% pasien dan sekitar 25% pasien memiliki jumlah platelet < 25.000/ μ L. Baik kelainan morfologik maupun fungsional platelet dapat diketahui dengan mudah; termasuk adanya bentuk abnormal dari granula yang besar dan aneh, dan ketidakmampuan platelet untuk agregasi atau melekat secara normal satu sama lain (Wetzler, 2004).

Pemeriksaan apusan darah juga memegang peranan yang penting. Jika ditemukan *Auer Rod* pada sel yang ditemukan, maka hal tersebut adalah patognomonik untuk

AML. Untuk memastikan kematangan sel myeloid, pemeriksaan pewarnaan histokemikal seperti peroksidase, sangat berguna. Seri monosit dapat ditemukan dengan pemeriksaan pewarnaan dengan menggunakan *butyrate esterase* (Wetzler, 2004).

Pemeriksaan sumsum tulang

Seluruh pasien yang telah didiagnosis leukemia, harus dilakukan pemeriksaan sumsum tulang. Sampel sumsum tulang harus mencukupi untuk pemeriksaan rutin morfologi dan histokemikal, imunofenotiping, dan analisis kromosom. Pemeriksaan sumsum tulang ini memerlukan beberapa kali aspirasi sehingga melibatkan beberapa tempat di sumsum tulang untuk di aspirasi. Hal tersebut dilakukan untuk menjamin spesimen yang diambil cukup untuk pemeriksaan. Biopsi penting untuk dilakukan karena dengan biopsi dapat diketahui selularitas sumsum tulang, distribusi proses keganasan yang terjadi, dan untuk mengetahui kecenderungan terjadinya fibrosis. Sering kali pasien AML menunjukkan sumsum tulang yang penuh dengan dominasi blas (hiperselular) atau sumsum tulang yang nekrosis yang menyebabkan aspirasi sulit. Pada kasus ini, biopsi sangat dibutuhkan. Dibutuhkan lebih dari 20% blas untuk membuat diagnosis AML (Linker, 2001).

d. Pemeriksaan lainnya

Sejumlah kelainan pemeriksaan laboratorium dapat ditemukan. Dapat ditemukan hiperurisemia. Jika terdapat DIC, maka dapat ditemukan rendahnya kadar fibrinogen, perpanjangan protrombin time, dan terdapat produk degradasi fibrin atau D-dimer fibrin. Begitu juga dengan pemeriksaan-pemeriksaan lainnya, seperti yang telah tercantum dalam tabel dibawah ini. Sel leukemik yang didapat, disimpan dan dicryoprecipitate untuk kegunaan pemeriksaan-pemeriksaan berikutnya (Linker, 2001).

2.1.6.2 Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

a. Gejala dan Tanda

Manifestasi klinis pada anak-anak dan dewasa muda tidak banyak berbeda. Onset penyakit biasanya tiba-tiba dengan sedikit atau tidak adanya gejala prodromal. Gejala dan tanda yang paling sering timbul adalah anemia berat (ditandai dengan sesak napas), granulositopenia (ditandai dengan infeksi bakteri-otitis media, faringitis, atau pneumonia), dan trombositopenia berat (ditandai dengan petekie, terutama di ekstremitas bawah dan epitaksis). Pasien dapat mengeluh lemah, dan *fatigue*.

Beberapa pasien, terutama anak-anak, dapat mengeluh sakit tulang, atau adanya nyeri tekan pada sternum. Keterlibatan SSP yang tidak bergejala dapat timbul pada sebagian besar pasien dan merupakan hal yang paling penting untuk diperhatikan pada penatalaksanaan ALL. Kadang-kadang saja pasien dengan keterlibatan meningen yang cukup jauh yang memberikan gejala sakit kepala dan/atau muntah.

b. Pemeriksaan Fisik

Selain didapatkan tanda-tanda akibat anemia, granulositopenia dan trombositopenia, seperti juga pada AML; pada ALL kadang-kadang didapatkan adanya adenopati difus. Adenopati dan keterlibatan meningen tersebut adalah manifestasi dari ALL tipe sel B dan sel T. Harus diperiksa juga tanda-tanda keterlibatan SSP dan terkadang pemeriksaan testis pada anak laki karena dapat infiltrasi ke daerah itu juga. Sedangkan pada anak perempuan juga diperiksa ovariumnya.

c. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan darah

Kunci penegakkan diagnosis ALL adalah pemeriksaan jumlah sel darah, apusan darah, dan aspirasi

sumsum tulang untuk morfologi sel, dan analisis imunofenotip dan sitogenetik.

Dari pemeriksaan jumlah sel darah, dapat ditemukan kelainan abnormalitas yang bermacam-macam. Yang paling menonjol adalah peningkatan jumlah sel darah putih, yang terdiri dari sejumlah limfoblas. Jumlahnya bisa melebihi 100.000/ μ L, yang biasanya dihubungkan dengan T-ALL. Anemia dan trombositopenia dapat timbul dalam berbagai macam tingkat keparahan.

Pemeriksaan sumsum tulang

Aspirasi sumsum tulang biasanya merupakan standar diagnostik untuk ALL, dimana akan terlihat penggantian masif sel normal sumsum tulang oleh sejumlah besar limfoblas yang uniform. Sumsum tulang terkadang sangat penuh, sehingga sulit untuk dilakukan aspirasi dan untuk itu dibutuhkan biopsi.

Untuk membedakan ALL dengan AML, dibutuhkan kecermatan tersendiri, dan dapat sangat terbantu oleh pewarnaan histokemikal (misalnya peroksidase yang dikombinasikan dengan pewarnaan esterase, PAS, dan TDT). Blas ALL akan negatif pada pewarnaan peroksidase dan esterase, sedangkan pada pewarnaan PA akan positif.

Pembeda yang paling dipercaya antara ALL dan AML adalah analisis imunofenotiping dan sitogenetik dibanding dengan morfologi dan pewarnaan ini. Jika ditemukan banyak blas (dimana blas mielod dan limfoid mirip), maka harus segera dilakukan pemeriksaan imunofenotipik dan sitogenetik.

d. Pemeriksaan lain

Dapat ditemukan hipogamaglobulin, peningkatan LDH, kadar asam urat, dan kelainan elektrolit seperti hiperfosfatemia, hipokalsemia, dan hiperkalemia. Dilakukan juga pemeriksaan roentgen untuk mengetahui apakah ada masa di mediastinal. Jika ditemukan masa di mediastinal, maka hal tersebut dapat dijadikan pembeda antara ALL dan AML, dimana sekitar 50% pasien ALL didapati masa mediastinal ini.

2.1.7 TERAPI LEUKEMIA AKUT

Walaupun kemajuan terapi leukemia telah dilakukan selama ini, masih terus dilakukan perbaikan prognosis. Sebagai tambahan dalam, terapi spesifik anti leukemia, maka diperlukan terapi suportif, untuk mengatasi penyakit dan komplikasi akibat terapinya. Terapi pada leukemia akut berbeda dengan terapi pada leukemia kronik karena dilakukan secara agresif untuk menekan sebanyak mungkin sel-sel leukemia.

Pada saat onset, kombinasi kemoterapi diberikan dengan harapan akan memperoleh remisi lengkap (*CR-complete remission*). Fase awal dari treatment ini disebut sebagai induksi atau kemoterapi induksi remisi. Remisi lengkap hanya dapat dicapai oleh ablasi sumsum tulang, diikuti dengan pemulihan hemopoiesis normal. Jika 2 siklus terapi gagal mencapai remisi lengkap, dapat digunakan obat alternatif lainnya. Jika gagal juga maka remisi lengkap sulit untuk dicapai. Durasi dari remisi pertama berkaitan erat dengan harapan hidup pasien.

Remisi didefinisikan sebagai tidak adanya semua tanda klinis dan mikroskopis dari leukemia, kurang dari 5% dari sel blas di sumsum tulang dan kembalinya fungsi normal sel dan hemopoiesis. Walaupun mencapai remisi lengkap, sisa penyakit akan bertahan dan terapi intensif lanjutan diberikan untuk mempertahankan remisi tersebut. Terapi konsolidasi setelah remisi bisa saja kemoterapi, atau kombinasi kemoterapi, radioterapi dan transplantasi sumsum tulang.

2.1.7.1 Leukemia Limfoblastik Akut

Terapi ALL pada anak-anak telah berlangsung dengan sukses selama bertahun-tahun. Lebih dari 80% anak mencapai remisi > 5 tahun (Niemeyer & Sallan 1993). Namun sayangnya hasilnya tidak sama untuk ALL pada dewasa. Kombinasi vinkristin, prednisolon, antrasiklin dan asparaginase menghasilkan remisi lengkap pada 90% anak dengan ALL dan 80% pada dewasa, dimana relaps sering terjadi pada orang dewasa.

Obat kemoterapi aktif lainnya untuk ALL termasuk metotreksat, 6-merkaptopurin dan siklofosfamid (Walker, 2003).

Pasien yang relaps dalam waktu 12 bulan atau lebih akan mendapatkan kemoterapi lagi dan akan mencapai CR yang kedua. CR yang kedua biasanya lebih pendek daripada CR pertama dan biasanya prognosisnya buruk.

Pasien yang relaps saat masih kemoterapi, atau dalam jangka waktu 6 bulan setelah CR pertama, biasanya memiliki prognosis yang sangat buruk.

Semua pasien yang relaps, dianjurkan untuk SCT segera setelah mereka mencapai CR kedua. Dapat dilakukan SCT alogenik maupun autologus

a. Kemoterapi

Segera setelah ALL ditegakkan, pasien harus segera diberikan regimen multidrug intensif yang mempunyai kemungkinan besar menginduksi remisi. Obat-obatan yang digunakan, tercantum dalam tabel berikut ini :

Tabel 1 . Regimen Kemoterapi untuk ALL

NAMA OBAT	DOSIS DAN RUTE PEMBERIAN	TOKSISITAS UTAMA
Vinkristin	2 mg/m ² IV per minggu	neuropati
Prednison	40 mg/m ² PO per hari	Psikosis, hipertensi, ulser
Asparaginase	500 IU/m ² IV per hari x 10 hari	Reaksi alergi
Daurorubisin	30-60 mg/m ² IV per hari x 3 hari	Mielosupresi, kardiotoxicitas
Metotreksat	15-25 mg/m ² dg variasi jadwal pemberian	mielosupresi
6-Merkaptopurin	90 mg/m ² PO perhari	mielosupresi
Siklofosamid	100 mg/m ² PO per hari	mielosupresi
Sitosin Arabinose	100 mg/m ² IV atau SK per hari	mielosupresi

Sumber : Hillman, Robert S. Ault, Kenneth A. **Acute Lymphocytic Leukemia.** Hematology In Clinical Practice. A Guide To Diagnosis and Management. Second Edition. McGraw-Hill. New York:1998, hal 375-82.

Seperti yang telah terlihat diatas, prosedur yang dilakukan tersebut cenderung untuk menyebabkan mielosupresi, sehingga pasien dapat mengalami periode pansitopenia yang panjang yang diikuti dengan pertumbuhan sel hematopoiesis yang normal. Oleh karena itu dapat digunakan Filgastrim 5 µg/kg/hari pada hari kedua

kemoterapi, untuk memperpendek periode neutropenia tersebut tanpa mengganggu kecepatan tercapainya remisi.

Setelah kemoterapi, sekitar 2-4 minggu kemudian dilakukan pemeriksaan sumsum tulang dengan pemeriksaan imunologik yang teliti untuk mengkonfirmasi remisi.

Setelah tercapai remisi, penting untuk dipastikan bahwa sel leukemik sudah tereradikasi, terutama di tempat-tempat tertentu, seperti di SSP. Oleh karena itu terkadang dilakukan eradikasi sel leukemik di SSP melalui terapi profilaksis terhadap SSP dengan meiradiasi SSP atau melalui terapi intratekal, biasanya digunakan metotreksat. Radiasi kranial (18 Gy untuk pasien dengan faktor risiko sedang dan 25-28 Gy untuk pasien dengan faktor risiko tinggi) masih dapat ditoleransi pada anak. Tetapi tentunya ada konsekuensi efek jangka panjangnya yaitu gangguan fungsi intelektual. Radiasi ini juga untuk mengeradikasi kemungkinan sel leukemik ke daerah testis dan ovarium.

Pasien dengan ALL berada dalam risiko tinggi terjadinya infiltrasi SSP. Obat sitostatika sulit berpenetrasi ke dalam SSP dimana di tempat itulah sel-sel leukemia berdiam (*sanctuary site*). Karenanya, pasien ALL menerima terapi profilaksis SSP. Iradiasi kranial ditambah penggunaan metotrexat intratekal atau metotrexat dosis tinggi dapat digunakan pada pasien ALL.

Setelah profilaksis, pasien akan masuk ke dalam fase maintenance, dimana diberikan metotreksat mingguan dengan dosis rendah dan 6-merkaptopurin harian dengan diselingi oleh vinkristin dan prednisolon, atau terapi konsolidasi dengan berbagai macam obat. Terapi ini biasanya berlangsung selama 2-3 tahun. Terapi maintenance penting untuk mempertahankan remisi lengkap. Biasanya terapi ini lebih ringan daripada kemoterapi induksi atau konsolidasi, tetapi dilakukan selama paling tidak 18 bulan.

Terapi untuk relaps bervariasi tergantung dari tipe relapsnya. Relaps SSP atau testikular dapat diterapi dengan radiasi dan terapi reinduksi. Sembuh masih merupakan hal yang bisa terjadi pada pasien. Relaps sumsum tulang lebih sulit disembuhkan, terutama bila terjadinya cepat.

2.1.7.2 Leukemia Mieloblastik Akut

Sama seperti ALL, terapi AML terdiri dari kemoterapi induksi dan konsolidasi. Pada terapi AML, kemoterapi diberikan untuk mencapai remisi sebanyak mungkin mielotoksik, dan pasien membutuhkan terapi suportif intensif untuk bertahan dalam periode aplasia sumsum tulang. Cytarabine merupakan obat yang merupakan dasar terapi AML selama 20 tahun. Tambahan daunorubicin dan thioguanin oral menghasilkan remisi lengkap

pada 75% pasien yang berumur di bawah 60 tahun dan sekitar 50% pasien di atas 60 tahun. (Lowenberg et al 1999). Sehingga perlu adanya terapi setelah remisi. Kemoterapi konsolidasi intensif dengan *cytarabine* dosis tinggi dan daunorubisin terlihat dapat meningkatkan harapan hidup sampai 50% setelah 3 tahun.

Remisi lengkap (CR-Complete Remission) ditentukan setelah pemeriksaan darah dan sumsum tulang; dimana neutrofil darah harus $\geq 1500/\mu\text{L}$ dan jumlah trombosit $\geq 100.000/\mu\text{L}$. Blas disirkulasi harus sudah ditemukan lagi, sedangkan blas di sumsum tulang mungkin masih ada akibat adanya regenerasi, tetapi sudah harus menghilang saat terapi selesai. (Linker, 2001)

Beberapa hal yang penting diketahui sebagai faktor yang mempengaruhi prognosis seorang pasien AML adalah umur, defek kromosom, sitopenia yang berkepanjangan, leukosistosis, dan penegakkan diagnosis sesuai FAB.

Adanya sitopenia yang berkepanjangan berhubungan dengan kemungkinan CR yang rendah dan memendeknya survival time. Selain itu pasien dengan anemia, leukopenia, dan/atau trombositopenia lebih dari 1 bulan sebelum penegakkan diagnosis AML, juga memiliki kecepatan pencapaian CR yang rendah dibanding dengan pasien lain yang tidak memiliki riwayat tersebut.

Lamanya CR berbanding terbalik dengan banyaknya jumlah leukosit atau jumlah mieloblas yang berada di sirkulasi. Diantara

pasien yang hiperleukositosis ($>100.000/\mu\text{L}$), dapat terjadi perdarahan sistem saraf pusat dan leukostasis pulmonal serta relaps.

a. Kemoterapi

Terapi untuk pasien yang baru didiagnosis AML biasanya dibagi menjadi dua fase, yaitu induksi dan penatalaksanaan postremisi. Tujuan utama terapi adalah untuk cepat mencapai remisi lengkap (*complete remission-CR*); yang didefinisikan sebagai normalnya darah perifer yang ditandai oleh hilangnya sitopenia, sumsum tulang menjadi normal tanpa blas yang berlebihan, dan keadaan klinis yang normal. Ketika remisi lengkap telah tercapai, maka terapi selanjutnya ditujukan untuk memperpanjang *survival* dan mencapai kesembuhan (Wetzler, 2004).

*** Kemoterapi Induksi**

Regimen yang paling sering digunakan untuk induksi CR terdiri dari kombinasi antara kemoterapi dengan cytarabine (cytosine arabinoside); dan anthracycline.

Cytarabine adalah sebuah antimetabolit yang spesifik pada fase S- siklus sel; yang terfosforilasi intraseluler akibat aktifnya ATP yang mengganggu sintesis DNA. Cytarabine biasanya dipakai sebagai infus kontinyu intravena dengan dosis 100-200 mg/m² tiap hari selama 7 hari.

Anthracycline adalah DNA intercalaters. Anthracycline ini menghambat topoisomerase II, sehingga menyebabkan pecahnya DNA. Untuk terapi anthracycline, biasanya digunakan *Daunorubicine* dengan dosis 45-60 mg/m², intravena pada hari ke 1, 2, dan 3.

Terapi Cytarabine-Anthracycline disebut **regimen 7 dan 3**. Dengan terapi kombinasi tersebut, sekitar 75% pasien dewasa akan mengalami CR. Dua pertiganya akan mengalami CR setelah satu kali terapi, sedangkan sepertiganya akan mengalami CR setelah dua kali terapi. Pada pasien-pasien yang gagal mencapai CR, 50%-nya akibat resisten terhadap obat-obatan leukemia dan 50% sisanya akibat adanya komplikasi fatal yang terjadi, yaitu sumsum tulang yang aplasia atau adanya gangguan perbaikan sel stem yang normal.

Terkadang ditemukan resistensi terhadap cytarabine. Oleh karena itu dapat diberikan cytarabine dosis tinggi. Cytarabine dosis tinggi memiliki kecepatan pencapaian CR yang lebih tinggi setelah satu siklus terapi. Mekanismenya adalah bahwa dengan cytarabine dosis tinggi, maka semakin banyak cytarabine yang masuk ke dalam sel, mensaturasi enzim yang mengaktifkan cytarabine, dan meningkatkan kadar *1-β-D-arabinofuranylcytosine-triphosphate* darah, sebuah metabolit aktif yang dapat berintegrasi dengan DNA. Lebih jauh lagi, cytarabine dengan dosis tinggi dapat meningkatkan inhibisi sintesis DNA dan oleh karena itu dapat mengatasi resistensi

akibat terapi cytarabine standar. Kecepatan pencapaian CR mirip dengan terapi standar, tetapi lamanya CR menetap lebih panjang dibanding dengan terapi standar. Tetapi perlu diperhatikan juga bahwa semakin tinggi dosis cytarabine, maka semakin tinggi juga toksisitasnya, termasuk mielosupresi, toksisitas pulmonal, kadang-kadang toksisitas terhadap otak (serebelum) yang ireversibel. Oleh karena harus selalu dilakukan pemeriksaan fungsi serebelum tiap kali sebelum pemberian cytarabine, dan penghentian cytarabine dosis tinggi jika terdapat bukti bahwa ada tanda-tanda toksisitas serebelum. Toksisitas ini lebih sering terjadi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan pada yang berumur lebih dari 60 tahun.

Terapi dengan *Idarubicine* 12-13 mg/m² tiap hari selama 3 hari sebagai pelengkap cytarabine, kurang efektif; tetapi efektif jika diberikan pada pasien yang lebih muda. Terapi tambahan *Etoposide* tidak meningkatkan kecepatan CR, tetapi meningkatkan lamanya CR (Wetzler, 2004).

Biasanya, setelah induksi, pasien akan mengalami periode pansitopenia yang berat, yang diikuti oleh normalnya fungsi hematopoiesis. Setelah kemoterapi induksi, sumsum tulang harus diperiksa apakah leukemia telah teratasi. Jika masih ditemukan blas lebih dari 5% pada sumsum tulang dengan selularitas $\geq 20\%$, maka pasien tersebut sebenarnya telah mendapat terapi cytarabine dan anthracycline ini, tapi hanya selama 5 dan 2 hari; oleh karena itu pada pasien ini, disarankan dilakukan perubahan terapi. Pada

pasien-pasien yang gagal mencapai CR setelah dua kali induksi, disarankan untuk segera melakukan SCT (Stem Cell Transplant) alogenik jika ada donor yang sesuai. Hal tersebut dilakukan pada pasien dibawah umur 65-70 tahun dengan fungsi organ-organ yang masih baik.

*** *Penatalaksanaan postremisi***

Segera setelah pasien mengalami remisi, maka dilakukan tindakan lanjutan dengan tujuan kuratif. Penatalaksanaan postremisi ditujukan untuk mengeradikasi sel-sel leukemia yang masih tersisa, oleh karena itu diharapkan dapat mencegah relaps dan memperpanjang survival. Ada beberapa pilihan terapi dalam hal ini, termasuk kemoterapi standar, dan transplantasi autologus dan alogenik. Terapi yang terbaik pada tiap-tiap pasien berbeda-beda tergantung umur dan keadaan klinis pasien serta faktor risiko yang menyertai penyakit leukemia ini. Biasanya pendekatan terapi postremisi pada AML didasarkan pada umur pasien (<55-65 tahun dan >55-65 tahun). Secara garis besar, kecepatan penyembuhan setelah penatalaksanaan postremisi ini adalah 25-30% untuk kemoterapi, 50% untuk transplantasi autologus, dan 50-60% untuk transplantasi alogenik.

Penggunaan cytarabine dosis tinggi telah terbukti dapat memperpanjang CR dan meningkatkan kesembuhan pasien pada

abnormalitas t(8;21) dan inv(16) dan pada pasien dengan sitogenetik yang normal.

SCT alogenik dilakukan pada pasien yang berumur <65-70 tahun dengan donor yang HLA-compatible. Relaps pada terapi ini hanya terjadi pada sebagian kecil pasien, tetapi komplikasi yang terjadi relatif tinggi, dimana dapat terjadi penyakit venooklusif, GVHD (Graft-Versus-Host-Disease), dan infeksi. Secara garis besar, kemungkinan disease-free survival setelah 5 tahun pasca SCT adalah sekitar 45%, dimana pada pasien dengan umur antara 15-35 tahun memiliki kemungkinan lebih dari 70% (Hilman, 1998).

SCT autologus dapat dilakukan pada pasien yang muda dan tua dan menggunakan regimen preparat yang sama. Pasien secara bertahap mendapatkan sel stemnya sendiri yang dikumpulkan sewaktu masa remisi. Toksisitas SCT autologus lebih rendah daripada alogenik (5% mortalitasnya), tetapi relaps lebih tinggi. Peningkatan kemungkinan relaps pada SCT autologus ini karena :

- pada SCT alogenik tidak terdapatnya efek GVL (graft versus leukemia)
- kemungkinan terkontaminasinya sel stem autologus dengan sel tumor

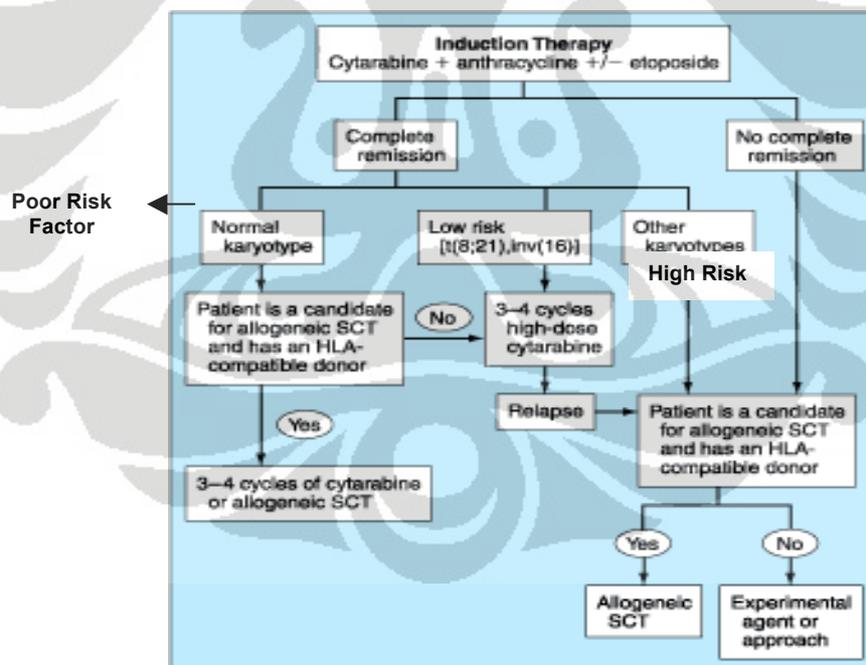
Pada pasien-pasien yang tidak mencapai CR atau pada pasien yang memiliki risiko tinggi sitogenik (misalnya monosomi 7)

harus di terapi dengan transplantasi alogenik, tetapi kesembuhannya hanya sekitar 20% (Wetzler, 2004; Linker, 2001).

- **Relaps**

Sekali relaps terjadi, baik itu setelah induksi standar maupun kemoterapi postremisi, menunjukkan suatu keadaan bahwa pasien tersebut akan sulit untuk sembuh dengan terapi standar saja. Pasien tersebut biasanya diindikasikan untuk dilakukan SCT alogenik.

Algoritme penatalaksanaan AML adalah sebagai berikut :



Sumber : Harrison's Principles of Internal Medicine. Ed. 15th.
Editors: Kasper D.L, et.al. Mc-Graw Hill, 2002

Gambar 2. Algoritma Penatalaksanaan AML

b. Terapi Suportif

Terapi suportif juga memegang peranan yang penting. Dalam hal ini, pasien AML harus diatasi juga masalah granulositopenia, anemia dan trombositopenia yang terjadi agar terapi AML dapat berhasil. Beberapa hal dapat dilakukan, seperti pemberian 'growth factor', tranfusi darah, dan pemberian antibiotik, dapat membantu mengatasi keadaan klinis dan membantu penyembuhan (Wetzler, 2004).

- **'Growth Factor'**

Sebenarnya penggunaan 'growth factor' pada pasien AML masih kontroversial. Biasanya dianjurkan diberikan pada pasien-pasien tua (diatas 55 tahun) yang mendapat terapi regimen yang intensif, pasien dengan infeksi yang tidak terkontrol, atau pada pasien-pasien yang ikut dalam penelitian. Biasanya dalam penelitian-penelitian yang pernah dilakukan, diberikan '*recombinant hematopoetic growth factor*'. Maksud dari penelitian tersebut untuk menurunkan angka kejadian infeksi setelah kemoterapi. Dalam hal ini diberikan '*granulocyte colony-stimulating factor*' (G-CSF) dan '*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*' (GM-CSF). Dikatakan bahwa keduanya dapat menurunkan waktu paruh '*recovery*' neutrofil menjadi sekitar 5-7 hari, tetapi dikatakan tidak selalu diterjemahkan dengan penurunan

infeksi. Sedangkan pada penelitian lain, dikatakan bahwa kedua obat tersebut tidak meningkatkan kecepatan CR, 'disease-free survival', atau 'overall survival'nya.

- **Transfusi darah**

Pemberian bantuan tambahan darah yang tepat dan sesuai merupakan hal yang sangat penting dalam terapi AML.

- **Transfusi trombosit**

Transfusi trombosit harus diberikan untuk mempertahankan jumlah trombosit

- 10.000-20.000/ μ L. Trombosit harus dipertahankan dalam jumlah yang tinggi pada pasien dengan demam atau pasien dengan perdarahan aktif dan DIC.

- **Transfusi sel darah merah**

Transfusi sel darah merah harus dilakukan untuk mempertahankan kadar Hb > 80 g/dL pada keadaan tidak ditemukannya perdarahan aktif, DIC, atau gagal jantung kongestif.

- **Pemberian Antibiotik**

Pasien leukemia kebanyakan mengalami demam, tetapi hanya setengahnya yang terbukti mengalami infeksi.

Oleh karena itu sebenarnya pemberian profilaksis antibiotik pada keadaan demam tanpa infeksi, masih kontroversial. Infeksi sendiri merupakan suatu penyebab utama morbiditas dan mortalitas selama induksi dan kemoterapi postremisi pada pasien AML.

Pemberian dini antibiotik spektrum luas dan antijamur, menurunkan jumlah pasien yang meninggal akibat komplikasi infeksi secara signifikan. Dianjurkan untuk memberikan antibiotik spektrum luas untuk mengatasi organisme gram positif dan negatif, pada pasien demam yang granulasitopenia. Pemberian antibiotik yang spesifik harus berdasarkan data sensitivitas antibiotik yang didapatkan dari institusi dimana pasien itu di rawat. Regimen yang dapat dipakai adalah imipenem-cilastatin; piperacilin (penisilin semisintetik yang antipseudomonas) yang dikombinasi dengan aminoglikosida (tidak boleh pada pasien dengan gangguan ginjal); generasi ketiga sefalosporin yang memiliki aktivitas antipseudomonas (misal seftazidim atau sefepim); atau kombinasi 2 β -laktam (seftazidim dan piperacilin).

Vankomisin digunakan pada pasien dengan neutropenia yang tetap demam selama 3 hari dan ditambahkan terapi antijamur selama 7 hari jika masih tetap demam. Dapat diberikan juga itrakonazol atau vorikonazol

(sebagai pengganti amphotericin B). Jika dengan terapi tersebut gagal, dapat diberikan Liposomal amphotericin, yang telah terbukti ekuivalen dengan penggunaan amphotericin biasa, tetapi mempunyai toksisitas terhadap ginjal yang lebih rendah, begitu juga dengan infeksi yang mungkin terjadi, lebih rendah dibanding dengan amphotericin biasa. Antijamur lain yang sering dipakai adalah nistatin oral atau klotrimazole untuk mencegah candidiasis lokal.

2.2 INFEKSI PADA PASIEN *IMMUNOCOMPROMISED*

Hidup pasien kanker meningkat berkat penggunaan terapi-terapi seperti kemoterapi, operasi, radiasi, imunoterapi dan transplantasi sumsum tulang. Walaupun dengan kemajuan teknologi ini, komplikasi infeksi masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas. Penelitian berdasarkan hasil otopsi menunjukkan bahwa sebagian besar penyebab kematian pasien leukemia akut disebabkan oleh infeksi. Penggunaan antimikroba spektrum luas dan obat sitostatika telah mengubah frekuensi dan tipe komplikasi infeksi pada pasien dengan keganasan hematologi dan solid tumor.

Tingkat kecurigaan infeksi terhadap beberapa organisme tergantung dari tipe kanker yang terdiagnosa (Tabel 2). Pasien dengan ALL, limfoma Non-Hodgkin dan semua kanker yang diberi steroid dosis

tinggi (atau regimen kemoterapi yang mengandung steroid) sebaiknya diberikan antibiotika profilaksis untuk infeksi bakteri *Pneumocystis carinii* (Wetzler, 2004).

Tabel 2. Kanker dan Infeksi yang Menyertai		
INFEKSI DAN KANKER		
Kanker	Penyebab abnormalitas imun	Organisme penyebab infeksi
Multiple myeloma	hipogammaglobulinemia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
Leukemia limfositik kronik	hipogammaglobulinemia	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenza</i> , <i>N.meningitidis</i>
Leukemia akut limfoblastik dan mieloblastik	Granulositopenia, lesi kulit dan membran mukosa	Bakteri gram positif ekstraseluler dan gram negatif, jamur
Penyakit Hodgkin's	Fungsi abnormal sel T	Patogen intraseluler (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Listeria</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Mycobacterium avium</i>)
Limfoma non-hodgkin's dan leukemia limfoblastik akut	Kemoterapi –steroid, abnormalitas fungsi sel T dan sel B	<i>Pneumocystis carinii</i>
Tumor kolon dan rektal	Abnormalitas lokal	<i>Streptococcus bovis</i> (bakteremia)
Hairy-cell leukemia	Abnormalitas fungsi sel T	Patogen intraseluler (<i>M.tuberculosis</i> , <i>Listeria</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>M.avium</i>)

Fokus infeksi pada pasien biasanya adalah sebagai berikut: kulit, infeksi yang terjadi akibat pemasangan kateter, saluran cerna, sistem

Saraf Pusat, paru-paru, kardiovaskular, endokrin, muskuloskeletal dan ginjal serta saluran kemih.

2.2.6 FAKTOR RISIKO INFEKSI

Pada pasien kanker, treatment dan penyakit itu sendiri dapat menempatkan pasien dalam berbagai risiko untuk terjadi komplikasi infeksi. Faktor risiko ini termasuk neutropenia, kerusakan iatrogenik pada kulit dan mukosa dan kerusakan sistem imun (antibodi) serta sel untuk mempertahankan imunitas tubuh.

2.2.6.1 Neutropenia

Keadaan imunokompromi terjadi ketika sistem pertahanan utama host berada dalam situasi yang memudahkan terjadinya infeksi. Pertahanan tubuh manusia (host) berkurang bisa disebabkan oleh penyakit yang menyertainya (mieloma, limfoma, leukemia limfositik kronik), terapi spesifik untuk mengatasi penyakit tersebut (steroid, sitostatika) atau manipulasi iatrogenik yang terjadi ketika pasien masuk rumah sakit (penggunaan antibiotika spektrum luas sebagai terapi profilaksis atau terapi definitif, penggunaan kateter, terinfeksi bakteri patogen di rumah sakit). Biasanya, kerusakan sistem pertahanan tubuh tersebut terjadi pada pasien malignansi yang mengalami infeksi sebagai konsekuensi penggunaan kemoterapi. Neutropenia masih tetap menjadi masalah utama pada pasien dengan imunokompromi.

Penggunaan obat sitostatika pada pasien dengan malignansi dapat mempengaruhi sistem imun tubuh. Dua efek umum dari kanker dan pengobatan kanker adalah perlemahan sistem imun dan penurunan jumlah sel-sel darah oleh sumsum tulang. Semua tipe darah dapat terpengaruh. Sel darah putih, termasuk neutrofil, dan platelet adalah sel yang paling cepat terpengaruh dibandingkan sel darah merah. Ketika jumlah neutrofil dan limfosit menurun, tubuh tidak dapat melindungi dirinya sendiri dari bakteri dan akan mudah terkena infeksi. Dan infeksi apapun yang terjadi saat itu dapat berubah menjadi infeksi berat jika tidak tertangani dengan baik.

Faktor predisposisi utama yang menyebabkan infeksi adalah neutropenia akibat dari mielosupresi terapi kanker. Hal ini dikarenakan sel fagosit yang merupakan perlindungan utama terhadap infeksi bakteri dan jamur. Tingkatan neutropenia diekspresikan oleh jumlah neutrofil absolut (ANC-Absolute Neutrophil Count). ANC adalah jumlah total granulosit (bentuk batang dan polimorfonukleat leukosit) yang ada didalam sel darah putih.

Neutrofil berperan dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi kuman atau jamur. Jumlah kuantitatif antara neutropenia dan kemungkinan infeksi telah dijabarkan oleh Bodey lebih dari 30 tahun yang lalu (Donowitz, 2001). Pasien yang mengalami neutropenia berada dalam risiko terjadinya infeksi yang salah

satunya ditandai oleh adanya demam (febrile neutropenia). Pembagian neutropenia berdasarkan tingkat risikonya dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Neutropenia berdasarkan tingkat risikonya (NCI Toxicity Criteria)		
Grade Neutropenia	Jumlah Neutrofil	Risiko infeksi
0	Nilai normal	-
1	$\geq 1500 - < 2000 \text{ sel}/\mu\text{l}$	Minimal
2	$\geq 1000 - < 1500 \text{ sel}/\mu\text{l}$	Ringan
3	$\geq 500 - < 1000 \text{ sel}/\mu\text{l}$	Sedang
4	$< 500 \text{ sel}/\mu\text{l}$	Berat

Bodey pada tahun 1966 menjelaskan bahwa ketika jumlah neutrofil absolut (ANC-*Absolute Neutrophil Count*) turun dibawah $500-1000/\text{mm}^3$, indikasi infeksi serius, lamanya penggunaan antibiotika dan lamanya demam akan meningkat. Kejadian infeksi adalah 14% jika ANC di bawah $500-1000/\text{mm}^3$, dan 24-60% jika $\text{ANC} < 100/\text{mm}^3$ dan mengakibatkan terjadinya bakteremia. Makin lamanya durasi neutropenia dan makin cepatnya penurunan jumlah leukosit, semakin besar pula kejadian infeksi. Jika granulositopenia bertahan lebih dari 5 minggu, maka kejadian infeksi adalah 100%. Jumlah neutrofil kurang dari $500 \text{ sel}/\text{mm}^3$ selama lebih dari 10 hari sekarang dijadikan panduan akan lebih seringnya terjadi infeksi.

2.2.6.2 Kerusakan Kulit dan Mukosa

Kulit dan selaput mukosa merupakan pertahanan tubuh yang paling luar. Integritas pelindung tubuh ini dapat dirusak oleh tumor (misal: obstruksi), treatment (misal: operasi, radiasi) atau sejumlah prosedur medis lainnya (pemasangan kateter intra vena maupun kateter urin, venipuncture, pengukuran temperatur rektal).

2.2.6.3 Perubahan Sistem Imun

Pasien dengan defisiensi imunoglobulin seperti pasien dengan hipogammaglobulinemia berada dalam risiko terjadi infeksi oleh bakteri berkapsul seperti *Streptococcus pneumoniae*; bakteri ini harus melalui opsonisasi antibodi untuk fagositosis. Transplantasi organ, penyakit non-hodgkin dan HIV dapat merusak sistem imun sel, sehingga meningkatkan risiko infeksi dengan bakteri fakultatif intrasel seperti mycobacteria, *Listeria sp.*, *Toxoplasma sp.*, virus dan jamur.

2.2.6.4 Imunodefisiensi Seluler dan Humoral

Hubungan antara kerusakan sistem pertahanan tubuh dengan risiko infeksi senantiasa berkembang. Seiring dengan adanya regimen kemoterapi dan antibiotika profilaksis dan terapi yang baru, meningkat pula munculnya infeksi baru yang teridentifikasi. Beberapa regimen kemoterapi menunjukkan efek pada pertahanan humoral dan seluler. Penggunaan analog purin terbaru seperti fludarabine pada pasien leukemia limfositik kronik

menyebabkan peningkatan infeksi pada *Listeria monocytogenes*, *Pneumocystis carinii*, dan organisme lain yang berhubungan dengan disfungsi sel T. Efek supresi siklosporin pada imunitas humoral dan seluler diperantarai dengan menurunnya aktivasi sel T, interleukin, interferon dan “*natural killer*”.

Obat profilaksis seperti cotrimoxazole dan ciprofloxacin pada keadaan mukositis parah berhubungan dengan bakteremia pada spesies *streptococcus viridans*. Karenanya penggunaan obat sitostatika dan antibiotika harus selalu dievaluasi dan dimonitor dalam infeksi jangka panjangnya.

Kortikosteroid memiliki efek immunosupresi pada sistem imun sel, terutama pada limfosit T dan makrofage. Pasien yang menerima kortikosteroid rentan terhadap infeksi virus, bakteri, protozoa dan jamur. Komplikasi infeksi pada penggunaan glukokortikoid tergantung dari dosis; risiko infeksi meningkat pada dosis harian melebihi 10 mg atau akumulasi dosis lebih dari 700 mg prednison.

2.2.7 TERAPI EMPIRIK ANTIBIOTIKA

Terapi empiris antibiotika spektrum luas telah menjadi titik tolak dari management awal demam pada pasien dengan neutropenia. Walaupun neutropenia itu sendiri ($ANC < 500 \text{ sel/mm}^3$) adalah faktor utama penyebab infeksi, ada faktor lain yang mempengaruhi risiko, yaitu: derajat

neutropenia (pasien dengan ANC < 100 sel/mm³ berada dalam risiko tinggi terjadi infeksi), durasi neutropenia (risiko infeksi serius meningkat seiring dengan durasi neutropenia), fungsi fagosit (yang dapat rusak karena penyakit pasien atau karena pengobatan dengan obat sitostatika atau obat immunosupresan), status sistem imun pasien, perubahan dari barrier pelindung fisik (yang dikarenakan, misalnya, mukositis oral atau adanya pemasangan kateter), dan mikroflora endogen pasien atau organisme yang diperoleh di rumah sakit, klinik atau komunitas (Pizzo, 2001).

Perlunya penggunaan antibiotika empiris untuk mencegah infeksi ini telah dijelaskan dalam beberapa penelitian. Prognosis yang buruk terjadi pada pasien neutropenia dengan infeksi bakteri gram negatif yang tidak diobati dalam 24-48 jam setelah onset demam.; 50% pasien meninggal akibat infeksi (Koda-Kimble). Pada akhir tahun 1960-an dan 1970-an, organisme yang dominan pada pasien neutropenia dan infeksi yang mengancam jiwa adalah bakteri aerobik gram negatif, terutama *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* dan *Pseudomonas aeruginosa*, dan bakteri gram positif seperti *Staphylococcus aureus* dan spesies Streptococcal. Untuk mengatasi adanya bakteri patogen ini maka diperlukan kombinasi dua atau tiga obat yang efeknya aditif ataupun sinergis, yang digunakan untuk mengatasi adanya resistensi atau mencegah kegagalan pengobatan. Walaupun dengan dosis kombinasi, beberapa data klinis menemukan bahwa hasil kombinasi antibiotik itu menurunkan harapan hidup.

Selama periode ini hampir 2/3 kasus demam pada pasien dengan neutropenia dapat disebut sebagai infeksi terbukti klinis atau mikrobiologi. Walaupun terapi empiris antibiotika menurunkan rata-rata kematian awal yang dihubungkan dengan infeksi ini, hasil pada pasien dengan neutropenia berkelanjutan masih buruk. Masalah ini diselesaikan dengan 2 cara: (1) melanjutkan antibiotika selama masih ada neutropenia, (2) memberikan transfusi leukosit. Saat ini yang banyak digunakan adalah cara pertama, karena terbukti secara teknis sulit untuk mengumpulkan neutrofil fungsional yang cukup untuk mempertahankan jumlah yang cukup pada pasien dengan neutropenia menetap. Lebih lagi, transfusi leukosit menyebabkan komplikasi adanya transmisi infeksi (terutama sitomegalovirus), alloimunisasi dan toksisitas paru.

Argumentasi untuk melanjutkan terapi antibiotika sampai neutropenia teratasi berdasarkan temuan bahwa pasien yang awalnya demam tanpa sebab yang jelas dan hilang setelah tujuh hari mendapatkan antibiotika memiliki frekuensi lebih tinggi terjadi demam berulang atau infeksi daripada pasien yang dirawat dengan antibiotika sampai neutropenia nya teratasi. Yang lebih mengkhawatirkan adalah bahwa pasien dengan demam berulang atau demam menetap dan neutropenia berlanjut sampai terapi empiris antibiotika dihentikan pada hari ke-7 memiliki kemungkinan lebih besar untuk terjadinya hipotensi dan infeksi sistemik. Beberapa penelitian menyarankan bahwa terapi antibiotika sebaiknya diteruskan sampai neutropenia teratasi, walaupun tidak ada tempat infeksi yang terbukti secara klinis atau mikrobiologi.

Semakin jelas terlihat bahwa semakin lama neutropenia maka pasien tersebut semakin rentan terkena infeksi sekunder atau infeksi múltiple, yang paling banyak disebabkan oleh mikosis invasif, terutama spesies candida dan aspergilus. Infeksi ini sulit didiagnosa, dan pada saat tempat infeksi ditemukan, infeksi sudah parah sehingga sulit untuk diobati. Beberapa uji klinis random menjelaskan bahwa terapi empiris antifungal efektif, terutama untuk pasien dengan neutropenia yang diobati dengan terapi antibiotik empiris tetapi tetap demam atau menjadi tidak demam tapi kemudian mengalami demam berulang. Perlindungan terhadap infeksi yang diberikan oleh penggunaan antibiotika terus menerus merupakan hal yang penting untuk mengatasi adanya resistensi. Komponen penting lainnya adalah pemeriksaan teratur kondisi pasien untuk mencegah adanya infeksi baru yang dapat membutuhkan modifikasi regimen antibiotika.

Pasien dengan fokus infeksi yang sudah jelas juga memperlihatkan keuntungan dari penggunaan antibiotika spektrum luas secara terus menerus selama masalah neutropenianya belum teratasi.

Karena saluran cerna dan pernapasan serta kulit merupakan tempat potensial untuk bakteri patogen dan fokus infeksi pada pasien dengan neutropenia, beberapa variasi regimen dekontaminasi juga menjadi topik yang dibicarakan pada tahun 1960-an dan 1970-an. Walaupun perlindungan total terhadap lingkungan sudah dilakukan (termasuk penggunaan laminar air flow, pemberian oral antibiotika non-adsorbable dan dekontaminasi kuman) menurunkan kejadian infeksi,

Namur tidak efektif dan mahal. Penggunaan antibiotika non-adsorbable seperti vankomisin, gentamisin, colistin dan nistatin tanpa isolasi juga terbukti tidak berhasil.

Sehingga pasien dengan demam yang diikuti neutropenia terus menerus selama satu minggu atau lebih, penggunaan terapi antibiotika spektrum luas selama durasi neutropenia, bersama dengan terapi empiris antijamur untuk pasien yang tetap demam, lebih menguntungkan daripada antibiotika spektrum sempit.

2.2.8 FEBRILE NEUTROPENIA

Febrile atau demam adalah suhu aksila kiri/kanan $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) dua kali pengukuran dalam waktu 1 jam atau lebih (untuk tumor solid) dan $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ (untuk keganasan hematologi) atau 38.3°C dalam 1 kali pengukuran dan tidak didapatkan tanda-tanda non infeksi.

Demam sering disebabkan oleh infeksi, tetapi dapat juga disebabkan oleh hal lain, misalnya: reaksi obat, pertumbuhan tumor, inflamasi dan transfusi produk darah. Kadangkala penyebabnya tidak diketahui. Ketika terjadi infeksi, demam adalah hasil dari usaha tubuh untuk membunuh bakteri yang masuk ke dalam tubuh. Infeksi terjadi ketika mikroorganisme seperti bakteri, virus, protozoa dan jamur masuk ke dalam tubuh, berkembang dan membuat tubuh sakit. (Freifeld, 2006)

Febrile neutropenia merupakan manifestasi utama terjadinya infeksi pada pasien dengan keganasan hematologi. Menurut penelitian yang dilakukan oleh *Bunn (2000)* pasien dengan kanker merupakan subjek yang utama untuk terjadinya infeksi. Tanpa perhitungan yang tepat, 48% sampai 60% pasien *febrile neutropenia* akan mengalami infeksi, sementara, 16% sampai 20% pasien neutropenia (jumlah neutrofil < 0.1×10^9 sel/L) akan mengalami bakteremia. Penelitian yang dilakukan oleh *Sigurdardottir et al, 2001* mengatakan bahwa 90% episode *febrile* terjadi pasien dengan keganasan hematologi (235 pasien di Norwegia), episode bakteremia terjadi pada 32% kasus. 39 kasus disebabkan oleh kuman gram positif dan sisanya oleh kuman gram negatif dan polimikroba. Saat ini, treatment pada pasien dengan *febrile neutropenia* telah meningkat dengan pesat, terutama untuk pengaturan infeksi kuman. Dari 800 kasus bakteremia yang didokumentasikan dalam *The 8 EORTC/ATG therapeutic trials* yang dilakukan dari tahun 1978 sampai dengan 1994 (I, II, III, IV, V, VIII, IX, and XI), rata-rata kematian berkurang dari 21% menjadi 7%.

Studi prospektif lain yang dilakukan di rumah sakit nasional Singapura terhadap 80 pasien yang masuk dengan diagnosis *febrile neutropenia* melaporkan bahwa penyebab demam dapat diidentifikasi secara klinik pada 20,1% pasien, dan teridentifikasi secara mikrobiologi pada 26,3% pasien dengan 17 orang diantaranya mengalami bakteremia. Sebagian kasus adalah demam yang tidak diketahui penyebabnya (53,6%). *Staphylococcus aureus* dan *Klebsiella Pneumoniae* merupakan

organisme yang paling banyak diisolasi. Sebanyak 38% patogen yang di isolasi adalah gram positif (Peng et al.,2001).

**Tabel 4. Bakteri penyebab episode demam pada pasien *neutropenia*
(Hughes et al.,2002)**

Gram positif kokus dan batang

Eikenella sp.
Staphylococcus spp^a
 Stafilokokus koagulase positif (*Staphylococcus aureus*)
 Stafilokokus koagulase negatif (*Staphylococcus epidermidis* dan lain)
Streptococcus spp^a
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus Pyogenes
 Kelompok viridans
Enterococcus faecalis/faecium^a
Corynebacterium spp^a
Bacillus spp
Listeria monocygenes
Stomatococcus mucilaginous
Lactobacillus rhamnesus
Leuconostoc spp

Gram negatif batang dan kokus

<i>Escherichia coli</i> ^a	<i>Kingella spp</i>
<i>Klebsiella sp.</i>	<i>Gardnerella spp</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Shigela spp</i>
<i>Enterobacter sp.</i>	<i>Erwinia spp</i>
<i>Proteus spp</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Salmonella sp.</i>	<i>Hafnia spp</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Flavimonas oryzihabitans</i>
<i>Acinetobacter sp.</i>	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>
<i>Stenotrophomonas</i>	<i>Edwardsiella spp</i>
<i>Maltophilia</i>	<i>Providencia spp</i>
<i>Citrobactersp.</i>	<i>Xanthomonas maltophilia</i>
<i>Flavobacterium sp.</i>	<i>Alcaligenes xylocoxidans</i>
<i>Chromobacterium sp.</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Pseudomonas sp.</i>	<i>Chriseobacterium meningosepticum</i>
<i>Legionella sp.</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Neisseria sp.</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Moraxella sp.</i>	<i>Leptotrichia buccalis</i>
	<i>Methylobacterium spp</i>

Anaerob kokus dan batang

Bacteroides sp.
Clostridium sp.
Fusobacterium sp.
Propionibacterium sp.
Peptostreptococcus sp.
Veillonella sp.
Peptostreptococcus sp.

^apenyebab bakteremia yang umum

2.3 TATALAKSANA TERAPI PADA PASIEN DENGAN *FEBRILE NEUTROPENIA*

Karena progres infeksi pada pasien neutropenia berlangsung dengan cepat dan karena penampilan pasien yang terinfeksi dengan non-infeksi tidak dapat dibedakan, maka dibutuhkan terapi antibiotik profilaksis yang sesuai pada semua pasien neutropenia pada saat onset demam. Pasien yang tidak demam tetapi neutropenia dengan gejala dan tanda mirip infeksi sebaiknya diberikan terapi antibiotika profilaksis yang dimulai pada waktu yang sama dengan pasien neutropenia dengan demam (Hughes et al, 2002).

2.3.1 TERAPI AWAL ANTIBIOTIKA

Dalam pemilihan dosis antibiotik awal harus diperhatikan tipe, frekuensi kejadian dan sensitivitas antibiotika dari kuman yang diisolasi di rumah sakit tempat pasien tersebut di rawat. Penggunaan antibiotika tertentu dapat terbatas karena adanya alergi obat atau kelainan organ (misal ginjal atau hati). Obat-obat seperti amphotericin B dan aminoglikosida harus dihindari bila penggunaannya dikombinasikan karena efek toksik pada ginjal. Konsentrasi plasma darah harus dimonitor apabila obat-obat tersebut memang diindikasikan untuk terapi.

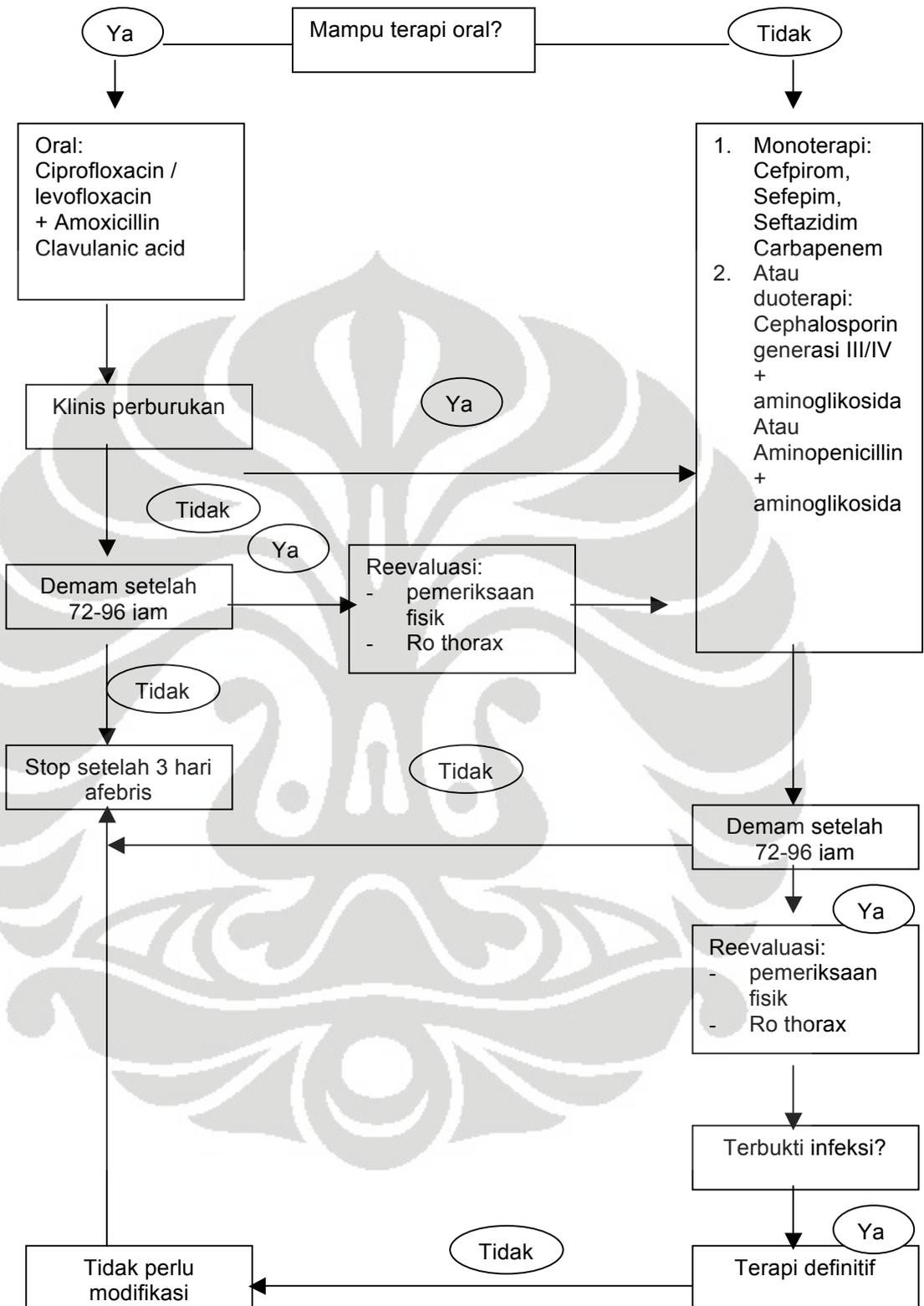
Sebelum menentukan treatment yang digunakan untuk pasien febrile neutropenia maka perlu diketahui dulu kriteria pasien berdasarkan risiko. Dibawah ini adalah kriteria pasien dengan risiko rendah.

Tabel 5. Kriteria Pasien Neutropenia Berisiko Rendah Terhadap Infeksi Parah (Hughes et al., 2002)

jumlah neutrofil absolut ≥ 100 sel/mm ³
jumlah monosit absolut ≥ 100 sel/mm ³
Rontgen dada normal
Tes fungsi hati dan ginjal mendekati normal
Durasi neutropenia < 7 hari
Perbaikan neutropenia yang diharapkan < 10 hari
Tidak ada infeksi pada tempat pemasangan kateter IV
Adanya bukti pemulihan sumsum tulang
Malignansi dalam remisi
Temperatur puncak < 39.0°C
Tidak ada perubahan syaraf maupun mental
Tidak ada penampakan sakit
Tidak ada rasa sakit di bagian perut & tdk ada komplikasi

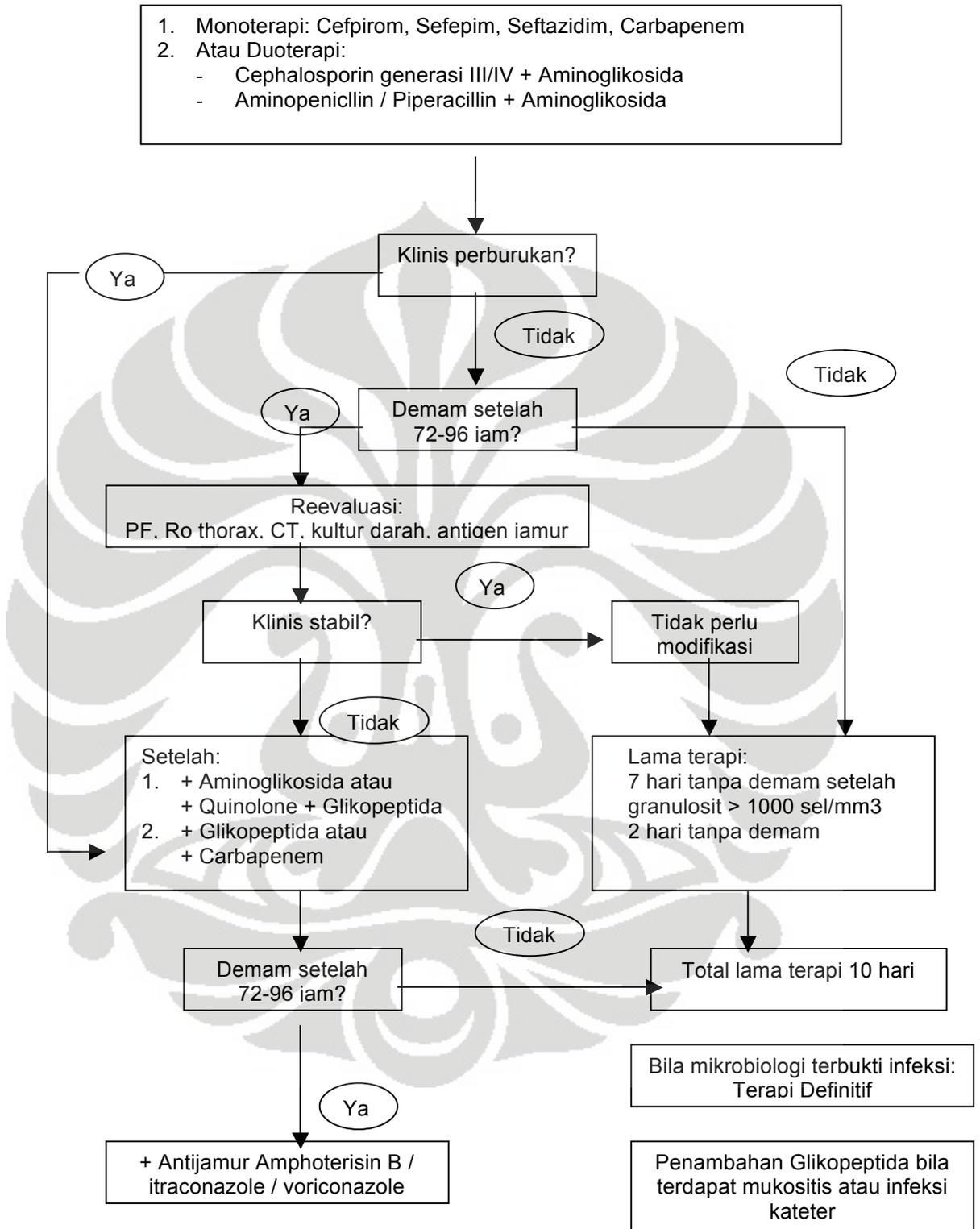
Adapun tatalaksana terapi pada pasien keganasan hematologi dengan *febrile neutropenia* berdasarkan faktor risiko infeksi adalah sebagai berikut (A. Harryanto R, Dody Ranuhardy, et al. *Panduan Tatalaksana Febrile neutropenia/Demam Neutropenia pada Pasien Kanker*. Bakornas Hompedin. 2006.

1. Risiko Rendah



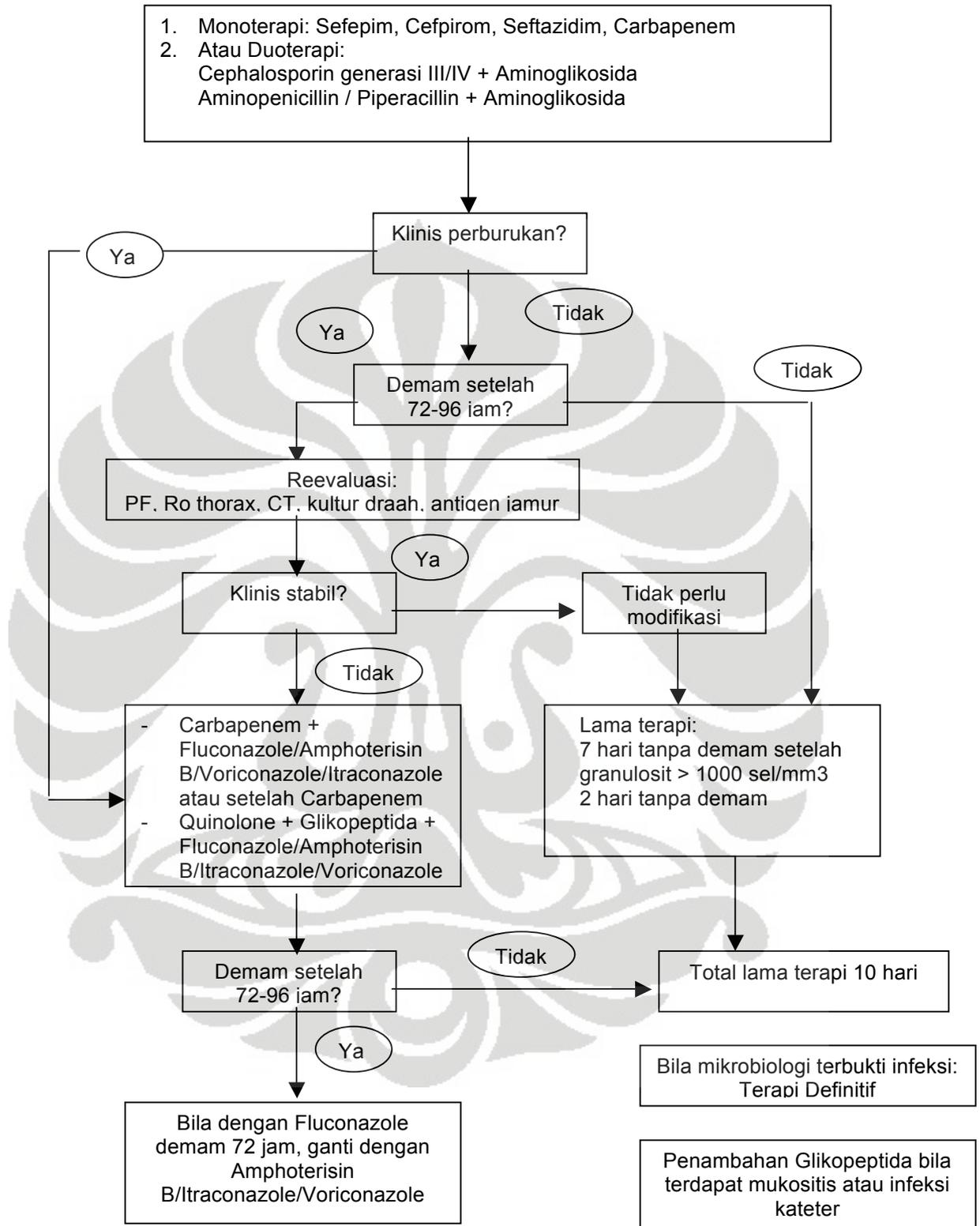
Gambar 3. Terapi Empirik untuk Pasien dengan Risiko Rendah

2. Risiko Sedang



Gambar 4. Terapi empirik untuk Pasien dengan Risiko Sedang

3. Risiko Tinggi



Gambar 5. Terapi empirik untuk Pasien dengan Risiko Tinggi

2.3.2 Durasi Terapi Antibiotika

- Pasien menjadi tidak demam pada hari ke-3

Jika jumlah neutrofil pasien ≥ 500 sel/mm³ selama 2 hari berturut-turut, jika tidak ada tempat infeksi yang jelas dan jika kultur negatif, hentikan terapi dengan antibiotika ketika pasien tidak demam selama ≥ 48 jam. Jika jumlah neutrofil pasien ≤ 500 sel/mm³ pada hari ke-7, jika pasien berada dalam risiko rendah pada awalnya, dan jika tidak ada komplikasi, hentikan terapi ketika pasien tidak demam selama 5-7 hari. Jika pasien pada awalnya berada pada risiko tinggi dan tidak ada komplikasi, teruskan terapi antibiotika.

- Demam terus-menerus selama 3 hari

Jika jumlah neutrofil pasien ≥ 500 sel/mm³, hentikan terapi antibiotika 4-5 hari setelah jumlah neutrofil ≥ 500 sel/mm³. Jika jumlah neutrofil pasien < 500 sel/mm³, lakukan pemeriksaan ulang dan teruskan terapi antibiotika selama 2 minggu ke depan; lakukan pemeriksaan dan pertimbangkan menghentikan terapi jika tidak ada penyakit atau infeksi yang ditemukan.

2.3.3 Penggunaan Obat Antiretroviral

Antivirus tidak direkomendasikan untuk digunakan secara rutin kecuali bukti klinis dan laboratorium terbukti.

2.3.4 Transfusi Granulosit

Transfusi granulosit tidak direkomendasikan untuk digunakan secara rutin.

2.3.5 Penggunaan G-CSF

Penggunaan colony-stimulating factors ini tidak rutin tetapi harus dipertimbangkan pada kasus-kasus tertentu dengan penyebab perparahan penyakit.

2.3.6 Antibiotika Profilaksis untuk Pasien *Afebrile Neutropenia*

Penggunaan antibiotika profilaksis tidak rutin karena masalah resistensi antibiotika, kecuali penggunaan trimethoprim-sulfamethoxazole untuk mencegah pneumonitis karena *Pneumocystis carinii*. Antifungal profilaksis dengan flukonazole dan antivirus profilaksis dengan acyclovir atau gancyclovir digunakan untuk pasien yang menjalani transplantasi sel allogenik.

2.3.7 Prinsip Pengobatan Antimikroba

Prinsip pengobatan empirik pada febrile neutropenia (FN) adalah sebagai berikut:

- a. Prompt/secepatnya, karena cepat dan tingginya angka kematian;
- b. Empirik, yang didasarkan pada surveillence, kondisi pasien dan kondisi setempat;

- c. Bakterisidal, lebih dipilih daripada antibiotik bakteristatik pada keadaan netrofil rendah;
- d. Spektrum luas, untuk mencakup semua bakteri potensial patogen.

Konsep pengobatan:

- a. monoterapi atau kombinasi terapi
- b. antibiotika hanya boleh diberikan oleh team yang berpengalaman, pasien diperiksa secara reguler dan monitoring ketat untuk deteksi dini kegagalan pengobatan, infeksi tambahan, efek samping obat dan resistensi patogen
- c. pola kuman dan pola resistensi kuman teradap antibiotika di setiap rumah sakit/ruang perawatan harus sudah ada sebelum menentukan pilihan antibiotika.

2.3.8 Memulai Dan Menghentikan Pengobatan

Memulai pengobatan: segera memulai pemberian antimikroba dalam hal demam dan netropeni sesuai definisi diatas, kecuali demam disebabkan oleh sebab bukan infeksi atau mikrobiologi terbukti infeksi atau klinis atau radiologis terbukti infeksi. Segera pula memulai pengobatan bila terdapat tanda infeksi pada afebril netropeni, atau klinis terdapat sepsis atau sepsis syok.

Pengobatan dihentikan apabila tidak terdapat demam dan stabil dalam 72-96 jam (risiko rendah) atau 7 hari tanpa demam, setelah granulosit lebih dari $1000/\text{mm}^3$ tanpa demam 2 hari (risiko tinggi).

2.3.9 Modifikasi Pengobatan

Modifikasi regimen empirik dapat dilakukan dalam hal:

- a. Perburukan tanda vital, seperti tekanan darah dan ventilasi;
- b. Munculnya gejala klinis baru tanpa adanya perbaikan klinis keadaan sebelumnya;
- c. Perburukan klinis yang sudah ada sebelumnya selama netropeni menetap;
- d. Resistensi patogen pada kultur awal dalam hal tidak terdapatnya perbaikan klinis;
- e. Terjadinya puncak demam yang baru;
- f. Reaksi alergi antibiotika yang diberikan;
- g. Adanya bukti riwayat infeksi jamur sebelumnya.

2.3.10 Pengobatan Antijamur Dan Antivirus

1. Pengobatan antijamur

Standar terapi sampai saat ini masih menggunakan fluconazole, amphoterasin B atau liposomal Amphoterasin B.

Antimikotik yang baru, seperti Voriconazole. Itraconazole, caspofungin

2. Pengobatan antivirus

Pengobatan antivirus tidak dipergunakan sebagai terapi empirik. Obat antivirus hanya diindikasikan bila terdapat bukti klinis atau laboratoris adanya penyakit virus. Obat antivirus terbaru seperti Valacyclovir dan Famcyclovir mempunyai absorpsi yang lebih baik daripada acyclovir.

Infeksi sistemik cytomegalovirus jarang didapatkan pada pasien febril netropeni, kecuali yang menjalani transplantasi sumsum tulang atau pada pasien retinitis AIDS.

2.4 ANTIBIOTIKA (R.Setiabudy, 1995)

2.4.1 DEFINISI

Antibiotika adalah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat atau dapat membasmi mikroba jenis lain. Obat yang digunakan untuk membasmi mikroba, penyebab infeksi pada manusia, ditentukan harus memiliki sifat toksisitas selektif setinggi mungkin. Artinya, obat tersebut haruslah bersifat sangat toksik untuk mikroba, tetapi relatif tidak toksik untuk hospes.

2.4.2 AKTIVITAS DAN SPEKTRUM ANTIBIOTIKA

Berdasarkan sifat toksisitas selektif, ada antibiotika yang bersifat menghambat pertumbuhan kuman/mikroba, dikenal sebagai aktivitas bakteriostatik; dan ada yang bersifat membunuh kuman, dikenal sebagai aktivitas bakterisida. Antibiotika tertentu aktivitasnya dapat meningkat dari bakteriostatik menjadi bakterisida bila kadar antibiotikanya ditingkatkan.

Sifat antibiotika dapat berbeda satu dengan lainnya. Umpamanya, penisilin G bersifat aktif terhadap bakteri gram positif, sedangkan bakteri gram negatif umumnya resisten terhadap penisilin G; tetrasiklin aktif terhadap bakteri gram positif dan negatif, dan juga terhadap *Rickettsia* dan *Chlamydia*. Berdasarkan perbedaan sifat ini, antibiotika dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu antibiotika berspektrum sempit (misal benzil penisilin dan streptomisin) dan antibiotika berspektrum luas (misalnya tetrasiklin dan kloramfenikol).

2.4.3 MEKANISME KERJA

Pemusnahan kuman/bakteri dengan antibiotika yang bersifat bakteriostatik masih tergantung dari kesanggupan reaksi daya tubuh hospes. Peranan lamanya kontak antara bakteri dengan antibiotika dalam kadar efektif juga sangat menentukan untuk mendapatkan efek.

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antibiotika dibagi dalam lima kelompok:

1. antibiotika yang mengganggu metabolisme sel bakteri;
 - a. Bersifat bakteriostatik
 - b. Mengganggu metabolisme sel bakteri dengan cara mengganggu pembentukan asam folat
2. antibiotika yang menghambat sintesis sel mikroba;
 - a. bersifat bakterisida
 - b. Contoh dan mekanisme penghambatan: sikloserin menghambat reaksi yang paling dini dalam proses sintesis dinding sel; diikuti berturut-turut oleh basitrasin, vankomisin dan diakhiri oleh penisilin dan sefalosporin, yang menghambat reaksi terakhir (transpeptidase).
3. antibiotika yang mengganggu permeabilitas membran sel bakteri;
 - a. Bersifat bakterisidal
 - b. Menghambat permeabilitas membran sel bakteri sehingga komponen-komponen penting sel bakteri akan keluar (akibat perbedaan tegangan permukaan) seperti protein, asam nukleat, nukleotida dan lain-lain.
 - c. Contoh: polimiksin

4. antibiotika yang menghambat sintesis protein sel bakteri;
 - a. Bersifat bakteriostatik dan bakterisidal
 - b. Cara penghambatan melalui ikatan dengan komponen ribosom 30S maupun dengan ribosom 50S yang dimiliki oleh sel bakteri
 - c. Contoh: streptomisin, linkomisin, tetrasiklin, kloramfenikol
5. antibiotika yang menghambat sintesis atau merusak asam nukleat sel bakteri.
 - a. Bersifat bakterisidal
 - b. Menghambat enzim DNA girase pada bakteri yang fungsinya menata kromosom yang sangat panjang menjadi bentuk spiral hingga bisa muat dalam sel bakteri yang kecil.
 - c. Contoh: rifampisin dan golongan kuinolon.

2.4.4 EFEK BAKTERISIDA ANTIBIOTIKA

Sebelum mencapai target kerjanya, antibiotika harus melalui proses farmakokinetik dalam tubuh seperti absorpsi, metabolisme, distribusi dan ekskresi. Namun, adanya antibiotika pada tempat infeksi belum cukup untuk menimbulkan kematian sel. Antibiotika selain harus mampu menembus dinding sel dengan konsentrasi tinggi, juga harus mampu berikatan dengan afinitas tinggi dengan target kerja (Widodo, 2003).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa efek bakterisid antibiotika merupakan fungsi konsentrasi obat dan lamanya pemaparan. Oleh karena itu berdasarkan efek bakterisidnya, antibiotika dapat dikelompokkan menjadi 2 kelompok sebagai berikut (Widodo, 2003).

1. *Concentration dependent bactericidal effect* (efek bakterisidal tergantung konsentrasi), diperlihatkan oleh golongan aminoglikosida, metronidazol dan fluorokuinolon. Aminoglikosida dan fluorokuinolon mengeradikasi bakteri paling baik pada kadar 10 sampai 12 kali di atas MIC, konsekuensinya pengaruh waktu pemaparan menjadi minimal. Jika konsentrasi puncak yang diinginkan dibanding MIC tercapai, sebagian besar bakteri akan mati dalam jangka pendek. Hal ini mendukung hasil beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa pemakaian aminoglikosida dosis tinggi dapat memberikan efek yang sama dengan pemakaian dosis lazim lebih dari sehari.
2. *Time-dependent bactericidal effect* (efek bakterisida tidak tergantung konsentrasi), ditunjukkan oleh golongan β -laktam, glikopeptida, klindamisin, makrolida dan oksazolidinon. Ketika obat melebihi nilai MIC, proses pembunuhan hingga nol pun terjadi namun peningkatan konsentrasi obat tidak akan meningkatkan angka kematian sel. Pada golongan ini, lamanya konsentrasi obat berada di atas MIC patogen merupakan faktor penentu kuat terhadap *outcome* klinis.

2.4.5 PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA DI KLINIK

Penggunaan terapi antibiotika di klinik bertujuan membasmi bakteri penyebab infeksi. Penggunaan antibiotika ditentukan berdasarkan indikasi dengan mempertimbangkan faktor-faktor berikut:

1. Gambaran klinik penyakit infeksi, yaitu efek yang ditimbulkan oleh adanya bakteri di dalam tubuh hospes dan bukan berdasarkan atas kehadiran bakteri tersebut semata-mata;
2. Efek terapi antibiotika pada penyakit infeksi diperoleh hanya sebagai akibat kerja antibiotika terhadap biomekanisme bakteri, dan tidak terhadap biomekanisme tubuh hospes;
3. antibiotika dapat dikatakan bukan merupakan obat penyembuh penyakit infeksi dalam arti kata sebenarnya. Antibiotika hanyalah mempersingkat waktu yang diperlukan tubuh hospes untuk sembuh dari suatu penyakit infeksi, karena dengan adanya invasi oleh bakteri, tubuh hospes akan bereaksi dengan mengaktifkan mekanisme daya tahan tubuhnya. Sebagian besar infeksi yang terjadi pada hospes dapat sembuh dengan sendiri, tanpa memerlukan antibiotika.

2.4.6 PRINSIP DIAGNOSA PENYAKIT INFEKSI DAN TERAPI ANTIMIKROBA

Ada beberapa aspek yang perlu dipertimbangkan ketika memberikan antibiotika ke pasien.

- Perlu adanya pengambilan sampel yang representatif sebelum memulai terapi

Sangat penting untuk mendapatkan spesimen/sampel yang representatif dan cukup dari semua tempat yang berpotensi terjadi infeksi pada pasien sebelum memulai terapi antibiotika.

Terapi antibiotika yang sesuai didasarkan pada identifikasi yang jelas pada organisme patogen, yang biasanya memerlukan data kultur. Ketika terapi antibiotika mulai dilakukan, kultur biasanya masih steril, walaupun organisme aktif masih mungkin ada di dalam host. Juga penting untuk menghindari atau meminimalkan kontaminasi ketika mengambil spesimen/sampel.

- Pemilihan awal antibiotika empirik

Antibiotika empirik adalah antibiotika yang dipilih berdasarkan pengalaman dengan didasarkan pada patogen yang paling mungkin dan sensitivitasnya.

Pada sebagian besar kasus, sangat sulit untuk menentukan organisme penyebab infeksi sebelum adanya data kultur agar

antibiotika dapat diberikan. Karenanya pemberian antibiotika biasanya didasarkan pada pengalaman. Untuk mendapatkan pemilihan yang rasional dari beberapa antibiotika yang ada, para klinisi harus dapat memprediksi atau "menebak" mikroorganisme penyebab infeksi dan antibiotika sensitif yang digunakan untuk membunuh organisme tersebut. Pada kasus-kasus ini, penggunaan "statistik bakteriologi" seperti misalnya kewaspadaan adanya beberapa mikroorganisme yang paling dapat menyebabkan infeksi di klinis pasien, dihubungkan dengan pola resistensi antibiotika di institusi tersebut, dapat menolong dalam menentukan antibiotika apa yang akan diberikan.

- Monitoring respon terapeutik

Pada beberapa pasien, pemantauan respon terapeutik pada pasien secara klinis sangat mungkin dilakukan. Yaitu dengan adanya penurunan demam, kembalinya kondisi pasien menjadi normal dan hilangnya tanda-tanda infeksi lokal dan sistemik pada pasien.

Kegagalan respon terapeutik secara klinis bisa dikarenakan tidak efektifnya antibiotika (karena resisten atau pemberian yang tidak sesuai seperti tidak sesuai dosis yang seharusnya) atau alasan lain seperti infeksi lokal yang perlu pembedahan atau

superinfeksi. Penilaian ulang dengan seksama diperlukan ketika mengganti antibiotika dalam terapi.

Dalam beberapa situasi, pengukuran aktivitas antibiotika dapat berguna dalam memprediksi respon klinis, misal penentuan aktivitas serum bakterisidal (Schlichter test) pada kasus endocarditis.

- Penilaian untuk obat-obatan dengan indeks terapi sempit: rasio toksik

Untuk antibiotika seperti aminoglikosida dan vancomycin, penentuan konsentrasi dalam serum/plasma atau airan tubuh lainnya berguna untuk menghindari peningkatan konsentrasi obat yang berakibat toksisitas, dan juga untuk menjamin konsentrasi terapeutik tercapai.

- Farmakokinetik dari Antibiotika

Pengetahuan farmakodinamik dan farmakokinetik dari antibiotika penting dalam pemilihan antibiotika yang benar dan dosis yang benar.

Agar antibiotik dapat menghasilkan aktivitas bakterisidal dan bakteriostatiknya, ada beberapa prinsip yang perlu diperhatikan:

- a. Aktivitas mikrobiologi: antibiotika harus berikatan dengan tempat ikatan spesifik (misal ribosom atau protein pengikat penisilin);

- b. Konsentrasi antibiotika pada tempat infeksi penting (makin tinggi konsentrasi makin banyak tempat ikatan terduduki oleh sel-sel bakteri);
- c. Antibiotika juga harus tetap berada di tempat ikatan untuk periode waktu tertentu;
- d. Konsentrasi penghambatan minimal (MIC): konsentrasi yang menunjukkan jumlah minimal obat/antibiotika yang dapat memberikan respon menghambat pertumbuhan bakteri.

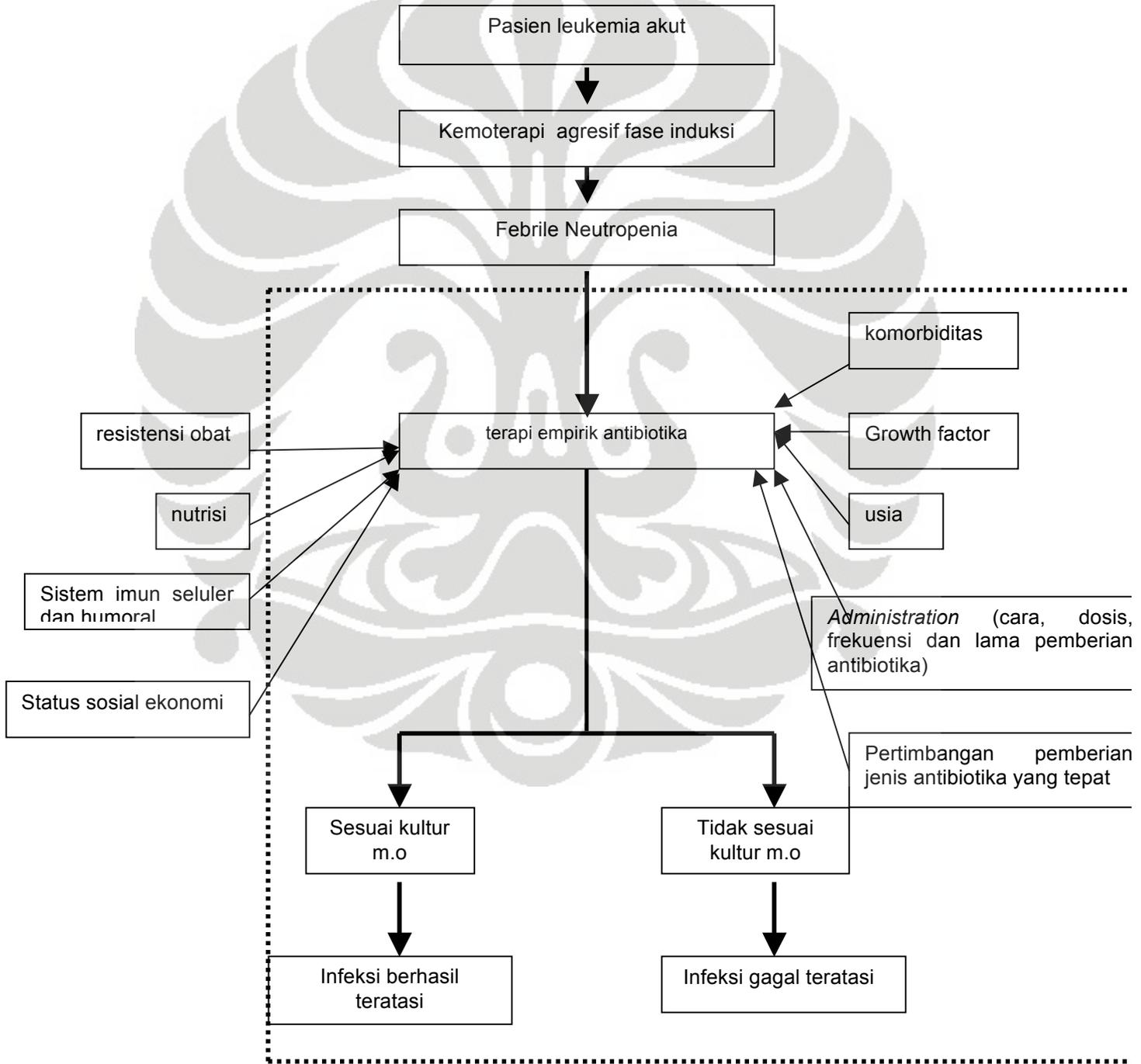
2.5 EVALUASI PENGGUNAAN OBAT

Evaluasi penggunaan obat pada dasarnya merupakan salah satu tugas seorang farmasis dalam memberikan nilai tambah terhadap sistem pelayanan kesehatan. Salah satu manfaat adanya evaluasi tersebut adalah terhindarkannya terapi obat yang tidak perlu yang salah satunya dapat meningkatkan resistensi obat terutama untuk antibiotika dan juga dapat meningkatkan kualitas pelayanan pada pasien, sehingga outcome terapi lebih baik serta biaya pengobatan dapat diminimalkan.

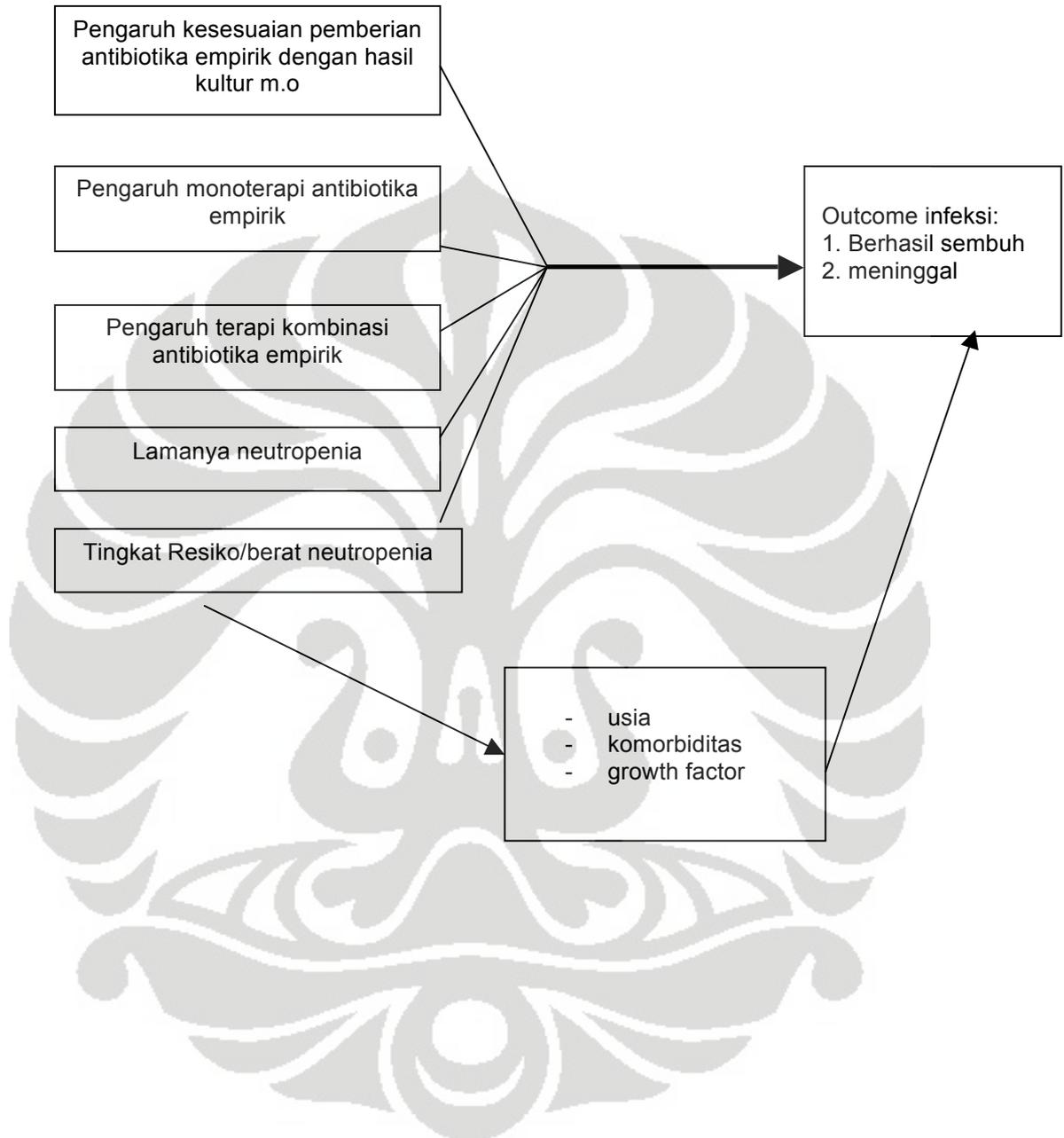
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 KERANGKA TEORI



3.2 KERANGKA KONSEP



3.3 DEFINISI OPERASIONAL

1. Terapi empirik antibiotika adalah terapi antibiotika yang diberikan kepada pasien yang mengalami demam berdasarkan pengalaman (empirik) sebelum adanya data kultur mikrobiologi yang menetapkan infeksi dan pemilihan antibiotikanya berdasarkan pola kuman yang ada di masing-masing institusi;

Kriteria: dikatakan antibiotika empirik apabila antibiotika diberikan pada pasien dengan neutropenia dan mengalami demam (sesuai kriteria demam).

2. Neutropenia adalah penurunan jumlah neutrofil (batang dan segmen) di bawah 500 sel/mm^3 atau kurang dari 1000 sel/mm^3 dengan kecenderungan turun menuju 500 sel/mm^3 dalam 2 hari berikutnya;
3. *Febrile* atau demam adalah suhu aksila kiri/kanan $\geq 38^\circ\text{C}$ (100.4°F) dua kali pengukuran dalam waktu 1 jam atau lebih (untuk tumor solid) dan $\geq 37.5^\circ\text{C}$ (untuk keganasan hematologi) atau 38.3°C dalam 1 kali pengukuran dan tidak didapatkan tanda-tanda non infeksi;
4. *Febrile neutropenia* adalah keadaan dimana demam yang terjadi karena neutrofil yang merupakan salah satu sistem imunitas tubuh jumlahnya kurang dari 500 sel/mm^3 ;

5. Karakteristik penelitian adalah gambaran semua kasus neutropenia yang ditemukan dalam penelitian;

Skala: nominal

6. Regimen kemoterapi adalah regimen kemoterapi yang digunakan untuk terapi kanker hematologi yang diderita;

7. Onset neutropenia adalah waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya neutropenia pada pasien dengan keganasan hematologi yang menjalani kemoterapi;

8. FUO (*Fever of Unknown Origin*) yaitu demam yang tidak diketahui penyebabnya, baik melalui pemeriksaan klinik maupun pemeriksaan mikrobiologi;

9. Data laboratorium adalah hasil pemeriksaan laboratorium sejak pasien mengalami neutropenia;

10. Pola penggunaan antibiotika adalah jenis-jenis antibiotika yang digunakan oleh suatu institusi tertentu dan dalam jangka waktu tertentu;

Skala: nominal

Kriteria: berdasarkan penggolongan antibiotika:

- a. Antibiotika tunggal: (1) Antibiotika monoterapi

(0) tidak monoterapi

b. Antibiotika kombinasi: (1) antibiotika kombinasi

(0) tidak kombinasi

11. Hasil kultur mikroorganisme adalah data laboratorium yang menunjukkan mikroorganisme apa saja yang berhasil terisolasi dari sampel (darah, swab hidung, sputum, tinja) dan antibiotika apa saja yang masih sensitif/resisten;

12. Kesesuaian hasil kultur mikroorganisme adalah kesesuaian antara terapi empiris antibiotika yang diberikan pada awal pasien demam dan neutropenia dengan hasil kultur mikroorganisme yang didapatkan setelah pengambilan sampel kultur. Dikatakan sesuai bila antibiotika empirik yang diberikan selama menunggu hasil kultur, hasilnya sama dengan hasil kultur, dimana antibiotika yang diberikan masih sensitif.

Skala: nominal

Kriteria: (1) sesuai

(0) tidak sesuai

13. Dosis antibiotika adalah regimen antibiotika yang meliputi dosis serta frekuensi pemberian;

Skala: nominal

14. Durasi antibiotika: lamanya penggunaan antibiotika empirik. Pengukuran dengan menggunakan data ini sudah termasuk di dalam pengamatan *outcome* infeksi;

Skala: nominal

Kriteria: (1) < 10 hari

(0) > 10 hari

15. Efek samping obat adalah semua kejadian atau efek yang tidak diharapkan yang diakibatkan oleh penggunaan obat;

16. Demam klinis terbukti infeksi adalah demam dan didapatkan tanda klinis infeksi seperti pneumonia, infeksi kulit/jaringan lunak, tetapi mikrobiologi tidak ditemukan patogen;

17. Infeksi terbukti secara mikrobiologi dengan atau tanpa bakteremia adalah ditemukannya kuman patogen pada tempat infeksi atau ditemukannya kuman patogen pada kultur darah walaupun pada lokal infeksi tidak ditemukan. Pengambilan kultur haruslah dapat diyakini dan dipercaya korelasinya.

Persyaratan infeksi tersebut terbukti secara mikrobiologis adalah:

(1) CNS (Coagulase Negative Sytaphylococcus) dan *Corynebacterium* harus 2 kali positif pada sampel darah kultur yang terpisah, bila hanya 1 kali berarti kontaminasi

(2) Infeksi paru, sampel harus diambil dari BAL atau darah. Sampel dari swab tenggorok, sputum, saliva atau *mounth rinse* hanya bermakna bila positif pada waktu yang bersamaan dengan terjadinya infiltrate paru

(3) *Faeces* kultur bermakna bila terdapat gejala infeksi abdomen dan 2 kali positif

(4) Pada infeksi yang berhubungan dengan kateter infus, perlu positif pada 2 tempat yakni kultur darah dan kultur tempat masuknya infeksi.

18. Tingkat risiko/berat neutropenia adalah tingkat keparahan neutropenia yang merupakan salah satu faktor risiko yang dapat memperburuk kondisi pasien.

Skala: nominal

Kategori: (2) $> 500 \text{ sel/mm}^3$: risiko rendah infeksi

(1) $100 - 500 \text{ sel/mm}^3$: risiko sedang infeksi

(0) $< 100 \text{ sel/mm}^3$: risiko tinggi infeksi

19. Lamanya neutropenia adalah durasi neutropenia yang terjadi sejak pasien menjalani kemoterapi fase induksi;

Skala: nominal

Kategori: (2) ≤ 3 hari

(1) 4-7 hari

(0) > 7 hari

20. Usia adalah usia pasien leukemia akut dewasa yang digolongkan menjadi 3 yaitu:

(2) usia 16 – 39 tahun

(1) usia 40 – 59 tahun

(0) usia \geq 60 tahun

21. Komorbiditas adalah adanya penyakit lain selain penyakit utama yang diteliti yang dapat menyebabkan perparahan penyakit dan bahkan menyebabkan kematian.

Skala: nominal

Kriteria: (1) tidak ada penyakit penyerta (komorbiditas)

(0) ada penyakit penyerta (komorbiditas)

23. Penggunaan *Growth Factor* adalah pemberian modalitas lain dalam pengobatan pasien leukemia akut dewasa setelah pemberian kemoterapi yaitu *Growth Factor* yang fungsinya untuk meningkatkan jumlah sel-sel darah sehingga tidak terjadi perpanjangan masa neutropenia;

Skala: nominal

Kriteria: (1) tidak menggunakan *Growth Factor*

(0) menggunakan *Growth Factor*

24. Parameter outcome pasien leukemia akut adalah sebagai berikut:

(1) Infeksi berhasil teratasi:

Tidak demam setelah 5-7 hari pemberian antibiotika empirik, dengan ditandai:

- a. Normalnya suhu tubuh ($< 38.3^{\circ}\text{C}$);
- b. tekanan darah (120/80 mmHg);
- c. Pernapasan (16-20 kali/menit);
- d. Nadi (80/100 kali/menit);
- e. LED < 20 mm/jam (wanita: < 10 mm/jam; laki-laki: < 15 mm/jam);
- f. Data laboratorium lain seperti kimia darah (yang dilakukan 1x/minggu) dan C-Reactive Protein (CRP) menunjukkan tidak adanya infeksi berdasarkan masing-masing fokal infeksi selama 2 hari terakhir penggunaan antibiotika empirik (tidak terbukti infeksi secara mikrobiologi pada setidaknya 2 kali pemeriksaan);

- g. antibiotika yang diberikan sesuai dengan pola sensitivitas kuman di rumah sakit dan sesuai dengan hasil kultur mikroorganisme (sesuai dengan fokus infeksi);
- h. total lama terapi empirik antibiotika adalah 10 hari.

(0) Infeksi gagal teratasi/meninggal:

Demam terus-menerus atau suhu badan naik turun ≥ 5 hari dan tanda-tanda fisik masih menunjukkan adanya infeksi seperti (minimal 2 tanda tersebut dibawah):

- a. Suhu tubuh $> 38.3^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$
- b. Tekanan darah $> 120/80$ mmHg atau tekanan darah turun drastis;
- c. Pernapasan > 20 kali/menit atau < 16 kali/menit;
- d. Nadi > 90 kali/menit atau < 80 kali/menit;
- e. LED > 20 mm/jam;
- f. Leukosit > 12000 sel/ μl , < 4000 sel/l atau bentuk batang $> 10\%$;
- g. C-Reactive Protein (CRP) menunjukkan masih adanya infeksi;
- h. Terbukti infeksi secara klinis dan mikrobiologi (data kultur positif).

- i. Antibiotika yang diberikan tidak sesuai dengan pola sensitivitas kuman/bakteri di rumah sakit dan tidak tepat sasaran;
- j. Terapi empirik antibiotika diberikan > 10 hari.



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. JENIS PENELITIAN

Penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian observasional (non intervensi), deskriptif dan analitik.

4.2 RANCANGAN PENELITIAN

Rancangan penelitian yang akan dilakukan adalah cohort retrospektif dengan mengambil data sekunder dari data rekam medis RS Kanker Dharmais.

4.3 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan di RS Kanker Dharmais. Penelitian dilakukan selama 5 bulan (Agustus-Desember) pada tahun 2007.

4.4 POPULASI DAN SAMPEL

Populasi adalah semua pasien leukemia akut dewasa yang rawat inap di RS Kanker Dharmais dalam periode Januari 2004 sampai dengan April 2007.

Sampel adalah semua pasien leukemia akut dewasa yang rawat inap di RS Kanker Dharmais dalam periode Januari 2004 sampai dengan April 2007, menjalani kemoterapi dalam periode bulan pengambilan data (Januari 2004 sampai dengan April 2007).

4.5 CARA PEMILIHAN SAMPEL

1. Kriteria Inklusi

Pasien yang diikutsertakan dalam penelitian adalah pasien yang telah memenuhi syarat sebagai berikut:

- a. pasien rawat inap di RS Kanker Dharmais;
- b. tercatat sebagai pasien rawat inap RS Kanker Dharmais pada periode waktu Januari 2004 sampai dengan April 2007;
- c. terdiagnosa menderita leukemia akut yaitu leukemia limfoblastik akut (ALL) dan leukemia mieloblastik akut (AML);
- d. menjalani kemoterapi fase induksi dalam periode pengambilan data (Januari 2004 sampai dengan April 2007);
- e. dewasa (≥ 16 tahun);
- f. Mengalami demam neutropenia (*febrile neutropenia*) sesuai dengan definisi yang telah ditentukan;
- g. memperoleh antibiotika empirik.

2. Kriteria Eksklusi

Pasien yang tidak diikutsertakan dalam penelitian adalah sebagai berikut:

- a. pasien yang tercatat sebagai pasien rawat inap RS Kanker Dharmais pada periode Januari 2004 sampai dengan April 2007 namun tidak menjalani kemoterapi pada waktu pengambilan data;
- b. pasien yang menjalani transplantasi sumsum tulang;
- c. pasien yang menjalani radiasi pada tulang belakang;
- d. data rekam medisnya tidak lengkap;
- e. pasien yang meninggal karena gagal organ.

4.6 INSTRUMEN PENELITIAN

Instrumen yang digunakan adalah lembar pengumpulan data pasien untuk mencatat:

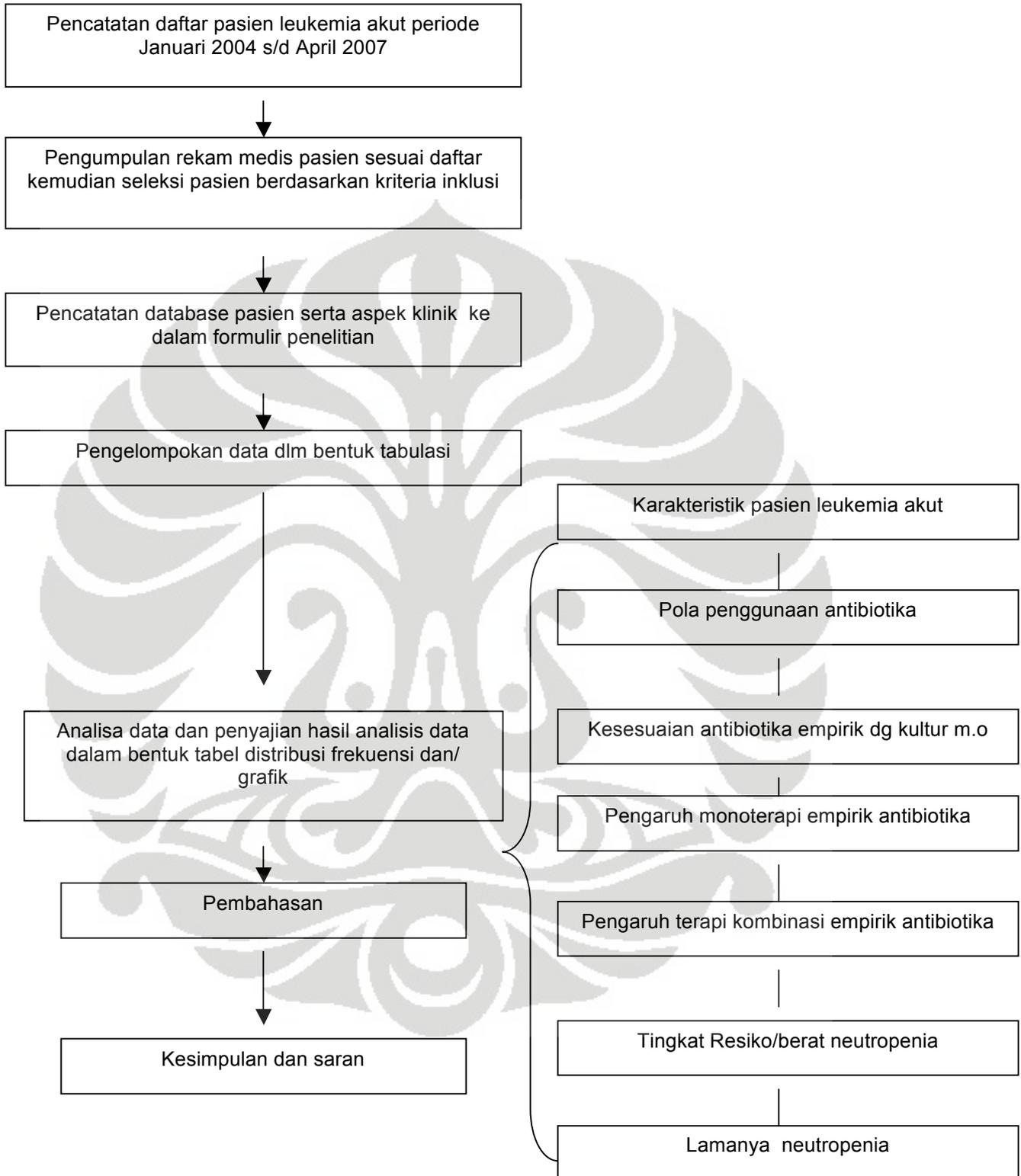
- h. karakteristik pasien (nama, nomor rekam medis, usia, jenis kelamin, berat badan, pekerjaan dan pendidikan terakhir);
- i. riwayat penyakit pasien, riwayat kemoterapi yang diperoleh, kondisi klinis, tanda-tanda vital (suhu, tekanan darah, frekuensi pernapasan dan frekuensi nadi selama dirawat);

- j. hasil pemeriksaan laboratorium (pemeriksaan hematologi, hepar, ginjal serta pemeriksaan mikrobiologi);
- k. hasil pemeriksaan foto thorax;
- l. regimen antibiotika yang diperoleh (nama antibiotika, jenis sediaan, rute, dosis dan durasi pemberian);
- m. ada tidaknya pemasangan kateter vena;
- n. kondisi klinik pasien selama di rawat;
- o. kondisi klinik pasien saat keluar rumah sakit;

4.7 CARA PENGUMPULAN DATA

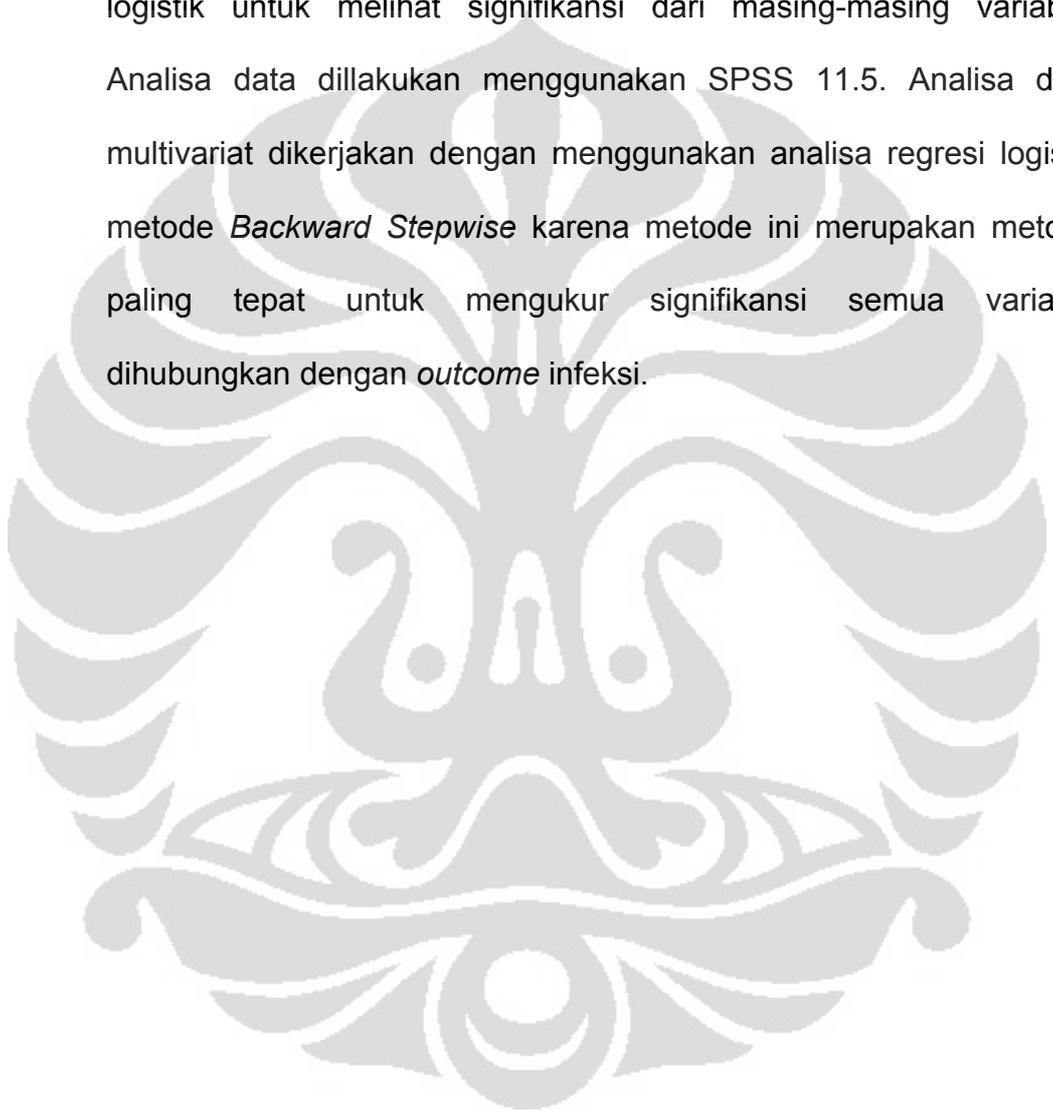
Data pasien yang diambil adalah data pasien rawat inap di RS kanker Dharmais yang menjalani kemoterapi fase induksi pada kasus leukemia akut periode Januari 2004 sampai dengan April 2007.

Berikut ini adalah tahapan penelitian:



4.8 MANAJEMEN DAN ANALISIS DATA PENELITIAN

Analisa statistik yang dilakukan antara lain adalah analisa deskriptif untuk melihat karakteristik subyek termasuk frekuensi dan persen distribusi dan analisa bivariate dan multivariate statistik regresi logistik untuk melihat signifikansi dari masing-masing variabel. Analisa data dilakukan menggunakan SPSS 11.5. Analisa data multivariat dikerjakan dengan menggunakan analisa regresi logistik metode *Backward Stepwise* karena metode ini merupakan metode paling tepat untuk mengukur signifikansi semua variabel dihubungkan dengan *outcome* infeksi.



BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

5.1 GAMBARAN UMUM PASIEN PENELITIAN

5.1.1 KARAKTERISTIK PASIEN PENELITIAN

Karakteristik subyek penelitian dalam hal ini dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, pendidikan terakhir, pekerjaan, jenis penyakit dan penyakit penyerta lainnya (tabel 6). Dilihat dari jenis kelamin, perbandingan antara laki-laki dan perempuan hampir seimbang, dimana jumlah perempuan lebih banyak sebesar 58,8% sementara laki-laki 41,2%.

Berdasarkan kelompok usia, diketahui 58.8% (10 orang) pasien berada dalam kelompok usia 40-39 tahun, sedangkan sebanyak 41.2% (7 orang) masuk dalam kelompok usia 20-39 tahun. Tidak didapatkan data lengkap untuk pasien yang berusia diatas 60 tahun. Karenanya dapat dikatakan bahwa sebagian besar pasien berada dalam kelompok usia produktif.

Ditinjau dari tingkat pendidikan, dapat terlihat bahwa ada sebanyak 66.66% pasien yang memiliki pendidikan terakhir SMA atau sederajatnya.

Dilihat dari pekerjaan, dapat dikatakan bahwa sebagian besar pasien masih aktif bekerja.

Berdasarkan jenis penyakit, maka pasien dengan AML menduduki posisi sebesar 93.33%. Komorbiditas terjadi hanya pada 3 orang pasien dengan penyakit penyertanya diabetes mellitus dan trigliserida, sementara pasien yang tidak memiliki penyakit penyerta lainnya sebesar 82.3%.

Tabel 6. Tabel Karakteristik Subyek Penelitian

KARAKTERISTIK SUBYEK	JUMLAH	% (n = 17)
Jenis Kelamin Laki-laki Perempuan	7 10	41.2 58.8
Usia (tahun) 16 - 39 40 - 59 ≥ 60	7 10 0	35.3 60.7 0
Pendidikan SD SLTP SLTA D3 S1>	0 1 11 1 4	0 5.9 64.7 5.9 23.5
Pekerjaan Karyawan Wiraswasta Pelajar/mahasiswa Ibu Rumah Tangga Lain lain	6 2 2 4 3	35.3 11.7 11.7 23.5 17.8
Diagnosa AML ALL	16 1	94.1 5.9
Komorbiditas/penyakit penyerta Tanpa komorbiditas Dengan komorbiditas Diabetes Mellitus Trigliserida/dislipidemia	14 3 2 1	82.3 17.7

5.1.2 GAMBARAN KLINIK SUBYEK

Beberapa hal dapat menjadi faktor risiko terjadinya infeksi dengan neutropenia yang biasanya disebut sebagai febrile neutropenia. Faktor-faktor tersebut antara lain adalah jenis keganasan hematologi yang diderita, jenis kemoterapi yang diberikan, pemasangan kateter vena, jumlah neutrofil absolut saat onset demam, durasi/lamanya neutropenia, pengaruh pemberian antibiotika, usia serta hal lain yang akan dijabarkan berikut ini (Tabel 7).

Tabel 7. Karakteristik Klinis Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Agresif Fase induksi		
DATA KLINIK SUBYEK	JUMLAH	% (n = 17)
Regimen Kemoterapi		
LAM 8	16	94.1
ALL 80	1	5.9
Onset Neutropenia		
< 7 hari	9	53
8-14 hari	5	29.5
> 14 hari	3	17.5
ANC saat Onset Demam		
> 500 sel/mm ³	1	5.9
100-500 sel/mm ³	9	53
< 100 sel/mm ³	7	41.1
Lama Neutropenia		
≤ 3 hari	2	11.76
4-7 hari	2	11.76
> 7 hari	13	76.48
Lama Demam sejak FN		
< 7 hari	11	64.7
8-14 hari	4	23.5
> 14 hari	2	11.8
Penyebab Infeksi		
FUO	2	8.69
Terdokumentasi :	15	91.31
mikrobiologi	6	
klinis	15	

Infeksi dalam Darah		
Bakteremia	2	11.76
Fungi	0	0
Penggunaan Antimikroba lain		
Ya	12	70.6
Fluconazole	9	
Nystatin	1	
Cotrimoxazole	3	
Tidak	5	29.4
Penggunaan <i>Colony Stimulating Factor</i> (CSF)		
Ada	6	35.3
Tidak ada	11	64.7
^aKeterangan:		
Regimen kemoterapi:		
LAM-8	: Arabinose C + Daunorubisin	
LAM-8 + etoposide	: Arabinose C + Daunorubisin + etoposide	
ALL 80	: Vinkristin + Daunorubisin + Prednison + Metotreksat	

Kemoterapi yang digunakan pada pasien penelitian hanyalah LAM-8 dan ALL 80 sesuai dengan jenis leukemia akut yang digunakan. Dari 17 pasien, ada 1 (satu) orang pasien AML yang mendapatkan regimen kemoterapi LAM + etoposide. Hal ini dilakukan untuk memaksimalkan kerja LAM-8 yaitu membunuh sel ganas sebanyak mungkin. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh *CH Pui, et al* mengatakan bahwa pemakaian etoposide jangka panjang memiliki risiko lebih besar untuk terjadinya AML sekunder ($P < 0.01$ dengan analisa regresi Cox) (*CH Pui, 1991*). Pada pasien ini etoposide digunakan selama 10 hari. Hal ini mungkin yang menyebabkan pasien mengalami masalah selama kemoterapi yaitu penurunan sel- sel darah berkepanjangan terutama

neutrofil, demam terus menerus dan pada akhirnya leukositosis pada hari ke 28 perawatan.

Efek utama yang terjadi pada pasien leukemia akut yang menjalani kemoterapi agresif adalah penurunan drastis sel-sel darah atau yang biasanya disebut dengan pansitopenia. Selama kemoterapi tersebut, pasien berada dalam bahaya terjadinya infeksi karena sel neutrofil untuk imunitas tubuhnya menurun drastis. Keadaan tersebut biasanya disebut neutropenia. Sebagian pasien penelitian mengalami neutropenia dalam waktu kurang dari 7 hari sejak awal kemoterapi. Hal ini disebabkan karena pertumbuhan sel-sel darah normal ikut terhambat. Sel darah merah dapat memiliki masa hidup 120 hari pada darah perifer, platelet memiliki masa hidup rata-rata 10 hari sedangkan granulosit hanya sekitar 6 sampai 8 jam. Oleh karena itu, umumnya granulositopenia/neutropenia terjadi sebelum trombositopenia. Untuk pasien yang mengalami neutropenia lebih dari 7 hari dikarenakan kondisi lingkungan ataupun kondisi tubuh dan usia masing-masing pasien.

Pada penelitian ini neutropenia merupakan salah satu peranan penting dalam menentukan keberhasilan terapi antibiotika yang diberikan kepada pasien untuk mencegah atau mengatasi kemungkinan infeksi. Neutropenia pada penelitian ini ditentukan oleh jumlah neutrofil absolut (ANC – *Absolute Neutrophil Count*). *National Cancer Institute* membagi neutropenia menjadi beberapa tingkatan berdasarkan risiko terjadinya infeksi yaitu: minimal jika $ANC \geq 1500 - \leq 2000 \text{ sel/mm}^3$, ringan jika $ANC \geq 1000 - \leq 1500 \text{ sel/mm}^3$, sedang jika $ANC \geq 500 - \leq 1000 \text{ sel/mm}^3$ dan

berat jika $< 500 \text{ sel/mm}^3$. Sedangkan pembagian tingkatan neutropenia berdasarkan panduan Febrile Neutropeni yang dibuat Badan Koordinasi Nasional Hempedin adalah sebagai berikut: risiko ringan bila $\text{ANC} > 500 \text{ sel/mm}^3$, risiko sedang bila $\text{ANC} 100\text{-}500 \text{ sel/mm}^3$ dan risiko berat bila $\text{ANC} < 100 \text{ sel/mm}^3$. Peneliti menggunakan pembagian tingkatan neutropenia sesuai dengan yang telah dibuat oleh Bakornas dikarenakan panduan tersebutlah yang digunakan saat ini oleh para dokter di RS kanker Dharmais.

Pada 2 orang pasien penelitian jumlah ANC saat onset demam adalah $> 500 \text{ sel/mm}^3$, diikuti dengan 9 orang dengan ANC saat onset demam $100\text{-}500 \text{ sel/mm}^3$ dan 6 orang pasien dengan ANC saat onset demam $< 100 \text{ sel/mm}^3$. Keadaan ini tidak mencerminkan tingkat risiko/beratnya neutropenia karena seringkali terjadi pada hari ke-2 neutropenia, jumlah ANC menurun drastis di bawah $< 100 \text{ sel/mm}^3$. Peneliti mengambil rata-rata ANC pada pasien penelitian yang mengalami neutropenia selama masa perawatan.

Faktor lain yang menentukan kecenderungan terjadinya infeksi pada pasien neutropenia adalah durasi/lamanya neutropenia. Dari hasil penelitian ditemukan bahwa ada sebesar 13 orang pasien (76.5%) yang mengalami neutropenia lebih dari 7 hari. Hal ini disebabkan karena berbagai faktor yang menghambat pertambahan jumlah sel darah normal, terutama sel neutrofil. Faktor tersebut antara lain adalah kondisi klinis pasien, lamanya kemoterapi, penggunaan *growth faktor* dan faktor lainnya.

Pada beberapa *randomized controlled trial* pada pasien kanker dengan demam neutropenia, baik yang menggunakan G-CSF maupun GM-CSF, tidak ditemui adanya penurunan morbiditas dan mortalitas yang bermakna bila menggunakan growth factor (Ozer et al., 2000). Sehingga penggunaannya harus memperhatikan perbandingan antara risiko dengan keuntungan yang dapat diambil pada masing-masing pasien, dengan memperhatikan bahwa harga growth factor tersebut relatif mahal. Menurut Donowitz et al. (2001), khusus untuk pasien neutropenia dengan jumlah neutrofil yang sangat rendah dan lama disertai infeksi yang terdokumentasi, penggunaan CSF mungkin dapat memberikan manfaat. Bakornas hompedin (A. Harryanto, et al., 2006) tidak merekomendasikan penggunaan CSF secara rutin pada pasien febril atau afebril neutropenia (IDSA 2002 dan Guidelines ASCO 2000). Beberapa pertimbangan dapat diberikan secara khusus sebagai profilaksis primer, profilaksis sekunder, afebril neutropenia, febril neutropenia, leukemia akut dan MDS.

Salah satu gejala atau tanda terjadinya infeksi baik yang disebabkan oleh bakteri atau jamur adalah demam. Demam yang dimaksud di dalam penelitian ini telah dijelaskan di dalam definisi operasional penelitian. Dari 17 pasien penelitian, ada 11 orang pasien (64.7%) yang mengalami demam kurang dari 7 hari. Hal ini menandakan bahwa penggunaan antibiotika empirik untuk mencegah atau mengatasi infeksi bisa dikatakan berhasil. Demam pada pasien dengan neutropenia adakalanya tidak diketahui penyebabnya. Peristiwa ini sering disebut sebagai *Fever of Unknown Origin* (FUO). Dikatakan seseorang tersebut

mengalami demam yang tidak diketahui (FUO) adalah bila ANC < 500 sel/mm³ dengan kecenderungan suhu tubuh meningkat dalam 1 hari kemudian tidak demam pada 2 hari berikutnya (Freifeld, 2007). Pada penelitian ini ditemukan 2 pasien yang mengalami FUO dengan persentase sebesar 29.4%. Demam yang penyebabnya dapat terdokumentasi secara mikrobiologi maupun klinis sebesar 70.6%.

Pasien febrile neutropenia biasanya mengalami infeksi yang terdokumentasi baik secara mikrobiologi maupun klinis. Dari 17 pasien penelitian ini, ada 6 pasien yang mengalami infeksi yang terdokumentasi secara mikrobiologi dan klinis. Lokasi/fokus infeksi yang dapat terdokumentasi antara lain berupa infeksi pada tempat penusukan kateter intravena, tenggorok, hidung, urin, feses/tinja dan sputum. Tanda-tanda klinis pasien penelitian yang terdokumentasi antara lain adalah sesak, batuk dan diare. Infeksi dalam darah atau yang disebut bakteremia ditemukan pada 2 orang pasien penelitian (11.76%).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sejak tahun 1980 spektrum bakteri yang menyebabkan infeksi pada pasien febrile neutropenia bergeser dari bakteri gram negatif ke bakteri gram positif. Namun, di RS Kanker Dharmais selama periode penelitian (Januari 2004 sampai dengan April 2007) terlihat bahwa bakteri gram negatif masih merupakan bakteri atau kuman yang paling banyak teridentifikasi dari hasil kultur pasien febrile neutropenia. Ada sebanyak 66.00% bakteri gram negatif dengan isolat terbanyak adalah *Escherichia coli*, disusul oleh *Klebsiella pneumoniae*. Bakteri gram positif aerob yang berhasil

teridentifikasi sebesar 34.00% dengan isolat terbesar adalah *Staphylococcus epidermidis*, disusul dengan *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus xylosum*, *Staphylococcus saprophyticus* dan *Staphylococcus haemolyticus* (Tabel 8).

Tabel 8. Klasifikasi Mikroorganisme yang Ditemukan dari Hasil Kultur Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi			
Golongan	Mikroorganisme	Frekuensi (n)	% (n = 50)
Gram positif aerob	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	16.00
	<i>Staphylococcus aureus</i>	4	8.00
	<i>Staphylococcus xylosum</i>	3	6.00
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	2.00
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	2.00
		17	34.00
Gram negatif aerob	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	2.00
	<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1	2.00
	<i>Escherichia coli</i>	15	30.00
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	18.00
	<i>Pseudomonas pseudomallei</i>	1	2.00
	<i>Pseudomonas cepacia</i>	2	4.00
	<i>Proteus mirabilis</i>	2	4.00
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	2.00
	<i>Serratia liquefaciens</i>	1	2.00
		33	66.00
TOTAL		50	100.00

Berdasarkan hasil kultur, isolat terbanyak yang berasal dari darah adalah *Staphylococcus aureus* (25.01%). *Escherichia coli* merupakan isolat terbesar yang ditemukan pada sampel urin dan feses pasien penelitian, yaitu ada 6 kali (25.00%) dan 7 kali (70.00%). Dari 3 orang

pasien penelitian yang meninggal ada 1 orang mengalami FUO. Adapun bakteri yang ditemukan dari hasil kultur disajikan pada tabel 9.

Tabel 9. Mikroorganisme yang Ditemukan dari Hasil Kultur Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi Berdasarkan Hasil Kultur			
Asal Kultur	Mikroorganisme	Frekuensi (n)	% dari total n tiap kultur
Darah	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	25.01
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	8.33
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	8.33
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	8.33
	<i>Staphylococcus xylosum</i>	1	8.33
	<i>Escherichia coli</i>	2	16.67
	<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1	8.33
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	16.67
			12
Tenggorok	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	9.09
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	36.37
	<i>Proteus mirabilis</i>	2	18.18
	<i>Pseudomonas pseudomallei</i>	1	9.09
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	9.09
	<i>Staphylococcus xylosum</i>	1	9.09
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	9.09
			11
Hidung	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	14.28
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	71.44
	<i>Staphylococcus xylosum</i>	1	14.28
			7
Urin	<i>Escherichia coli</i>	6	25.00
	<i>Pseudomonas cepacia</i>	1	12.50
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	12.50
			8
Sputum	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	50.00
	<i>Pseudomonas cepacia</i>	1	50.00

		2	100.0
Feses/tinja	<i>Escherichia coli</i>	7	70.00
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	10.00
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	10.00
	<i>Serratia liquefaciens</i>	1	10.00
		10	100.0
Total Kultur		50	
^a Catatan: Dalam 1 episode febrile neutropenia dapat ditemukan lebih dari 1 macam mikroorganisme, baik berasal dari tempat pengambilan yang sama atau berbeda			

5.2 POLA PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA

5.2.1 POLA PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA BERDASARKAN PEMILIHAN ANTIBIOTIKA

Pada pasien yang mengalami neutropenia, infeksi merupakan bahaya besar yang terus menghadang kesembuhan pasien saat sedang menjalani kemoterapi agresif. Hal ini merupakan tantangan besar bagi para klinisi untuk dapat menentukan antibiotika yang tepat untuk mengatasi infeksi tersebut. Secara garis besar pola penggunaan antibiotika pada pasien neutropenia ini dibagi menjadi 3 jenis, yaitu:

a. Antibiotika Profilaksis

Penggunaan antibiotika profilaksis hanya diindikasikan pada kasus-kasus khusus mengingat risiko resistensi, terjadinya superinfeksi dan efek samping obat yang juga dapat berdampak pada biaya perawatan. Sejak tahun 1980-an,

beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa frekuensi febrile neutropenia dan infeksi dapat dikurangi dengan adanya pemberian antibiotic selama masa afebrile neutropenia (Hughes et al., 2002).

Pada awalnya antibiotika profilaksis yang sering digunakan adalah kombinasi antibiotika yang tidak terabsorpsi seperti aminoglikosida, polimiksin dan vankomisin. Penelitian-penelitian kemudian memperlihatkan bahwa antibiotika oral seperti trimetoprim-sulfametoksazol dan golongan kuinolon lebih efektif dan lebih dapat ditoleransi.

Penggunaan antibiotika profilaksis di RS Kanker Dharmais selama periode penelitian adalah golongan kuinolon, yaitu siprofloksasin dan ofloksasin. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan untuk membandingkan efektivitas terapi profilaksis trimetoprim-sulfametoksazol dengan golongan kuinolon. Salah satu yang meneliti adalah Kern dan Kurrle (1991) pada 128 pasien neutropenia yang menerima terapi acak antibiotika untuk menentukan antibiotika mana yang lebih baik. Hasilnya adalah pada kelompok pasien yang menerima ofloksasin, infeksi bakteri gram negatif sedikit terjadi, tapi tidak ada perbedaan pada bakteri gram positif dan infeksi jamur. Hal inilah yang mendasari tingginya penggunaan antibiotika golongan kuinolon sebagai antibiotika profilaksis di RS Kanker Dharmais.

Pada penelitian ini, antibiotika profilaksis tidak dimasukkan ke dalam hasil penelitian dikarenakan peneliti tidak meneliti mengenai antibiotika profilaksis.

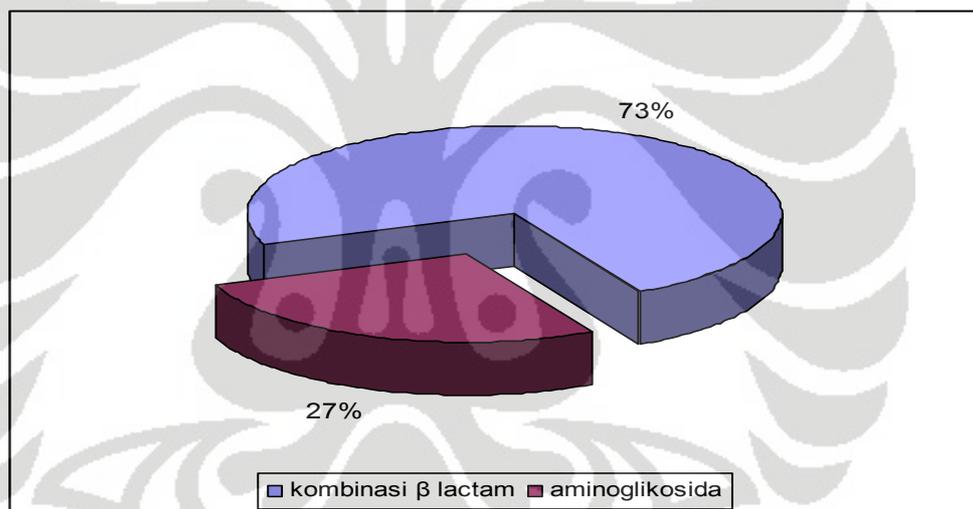
b. Antibiotika Empirik

Sampai saat ini definisi antibiotika empirik belum dapat ditetapkan secara jelas. Sesuai dengan definisi operasional pada penelitian ini, dapat dijelaskan bahwa antibiotika empirik adalah antibiotika yang diberikan saat jumlah neutrofil absolut pasien $< 500 \text{ sel/mm}^3$ dan pasien mengalami demam. Regimen yang dapat dipakai adalah imipenem-cilastatin; piperacilin (penisilin semisintetik yang antipseudomonas) yang dikombinasi dengan aminoglikosida (tidak boleh pada pasien dengan gangguan ginjal); generasi ketiga sefalosporin yang memiliki aktivitas antipseudomonas (misal seftazidim atau sefepim); atau kombinasi 2 β -laktam (seftazidim dan piperacilin).

c. Antibiotika Terapi

Antibiotika terapi adalah antibiotika yang diberikan ke pasien apabila pasien tersebut sudah teridentifikasi mengalami infeksi baik secara klinis maupun mikrobiologi. Antibiotika yang dipilih adalah antibiotika yang sesuai dengan fokus infeksi.

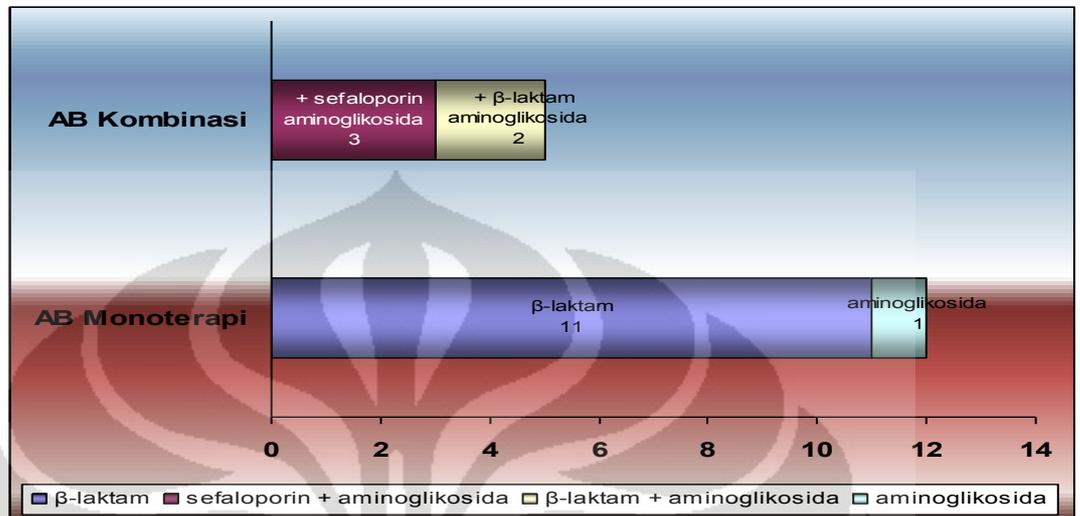
Berdasarkan penggolongan antibiotika, maka hasil yang didapatkan adalah antibiotika golongan β -laktam sebesar 73% diikuti dengan antibiotika golongan aminoglikosida sebesar 27% (Gambar 6). Penggunaan antibiotika ini sudah sesuai dengan panduan dari Bakornas Hompedin yang menyebutkan bahwa antibiotika golongan β -laktam merupakan antibiotika lini pertama yang digunakan untuk mengatasi demam neutropenia dan telah diikuti oleh para klinisi RS Kanker Dharmais panduan ini dibuat (tahun 2006).



Gambar 6. Pola Penggunaan Antibiotika Empirik Berdasarkan Golongan Antibiotika pada Pasien Leukemia Akut Dewasa setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Pemilihan antibiotika empirik diserahkan seluruhnya kepada keahlian dokter spesialis untuk mendeteksi adanya kemungkinan infeksi berdasarkan tanda-tanda klinis yang diderita pasien. Antibiotika yang diberikan dapat berupa antibiotika tunggal ataupun kombinasi antibiotika. Pada gambar 7 dapat dilihat pola

penggunaan antibiotika berdasarkan jumlah antibiotika yang diberikan (monoterapi ataupun kombinasi).



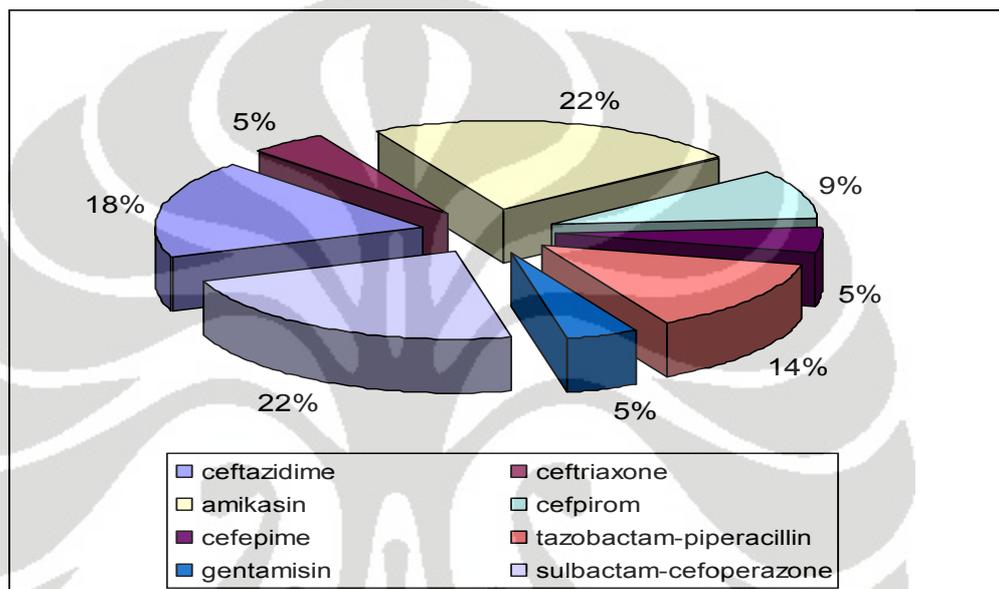
Gambar 7. Antibiotika Empirik yang Diberikan kepada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi berdasarkan Jumlah Antibiotika

Sebanyak 70.6% pasien menerima antibiotika tunggal dan sisanya sebesar 29.4% menerima kombinasi antibiotika. Berdasarkan pola penggunaan antibiotika di atas dapat disimpulkan bahwa terapi tunggal antibiotika (antibiotika monoterapi) yang paling banyak diberikan dokter kepada pasien adalah antibiotika golongan β laktam. Pasien yang mendapatkan antibiotika monoterapi β laktam sebanyak 11 orang pasien penelitian (64.7%) diikuti dengan 1 orang pasien yang diberikan antibiotika golongan aminoglikosida (5.88%). Antibiotika kombinasi yang paling banyak digunakan adalah kombinasi antara sefalosporin dengan aminoglikosida dengan persentase sebesar 17.6%. (3 orang pasien penelitian).

Pada antibiotika empirik, antibiotika yang banyak digunakan adalah antibiotika golongan β laktam dengan penggunaan terbanyak adalah sulbaktam-sefoperazon (22%) diikuti dengan antibiotika seftazidim (18%) dan tazobaktam-piperasilin (14%). Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya (Hathorn, J.W., 1987; Klastersky, 1986; Pizzo, 1986) dimana disebutkan bahwa antibiotika β laktam merupakan antibiotika pilihan karena spektrum antibiotikanya yang luas. Berdasarkan hasil meta analisa (Paul., Mical, et al, 2006) disebutkan bahwa penggunaan antibiotika tunggal masih merupakan pilihan utama para klinis untuk memberikan kenyamanan pada pasien. Dan dari meta analisa yang dilakukan tersebut juga dikatakan bahwa antibiotika tunggal dengan menggunakan seftazidim merupakan salah satu alternatif antibiotika yang dapat digunakan untuk mengatasi demam pada pasien neutropenia dimana terjadi resistensi. Namun penggunaan antibiotika tunggal (monoterapi) ini hanya boleh diberikan oleh tim dokter yang berpengalaman, pasien diperiksa secara reguler dan monitoring ketat untuk deteksi dini kegagalan pengobatan, infeksi tambahan, efek samping obat dan resistensi pathogen (A. Harryanto R, D. Ranuhardy, 2006). Karenanya penggunaan antibiotika monoterapi ini tidak dianjurkan kecuali diberikan oleh tim yang berpengalaman.

Berdasarkan jenis antibiotika yang diberikan, baik yang berupa regimen tunggal maupun kombinasi, dapat terlihat pada

gambar 8 bahwa ternyata ada 2 jenis antibiotika yang paling banyak digunakan yaitu sefoperazon-sulbactam (sulferazone) sebesar 22% dan amikasin sebesar 22%, diikuti oleh seftazidim (18%), tazobactam-piperacillin (14%), sefpirom (9%), sefepim (5%), gentamisin (5%) dan seftriakson (5%).



Gambar 8. Antibiotika Empirik yang Diberikan Pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Penggunaan 2 jenis antibiotika terbanyak diatas dikarenakan kedua antibiotika ini spektrumnya cukup luas. Sefoperazon merupakan antibiotika golongan β laktam yang aktif pada dinding sel bakteri/kuman. Sefoperazon merupakan sefalosporin generasi III yang aktif terhadap bakteri gram negatif aerob termasuk bakteri yang menghasilkan beta laktamase, *salmonellae* dan *shigellae*; tapi hanya memiliki sedikit aktivitas terhadap *staphylococci* (bccancer, 2006). Kombinasi sefoperazon dengan sulbaktam yang merupakan

antibiotika penghambat beta laktamase bertujuan untuk meningkatkan aktivitas antibiotikanya terhadap bakteri gram positif sehingga spektrum bakteri yang dihambat dapat ter-cover semuanya. Sefoperazon-sulbactam aktif terhadap bakteri gram negatif seperti: *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoacetrans*, dan beberapa bakteri gram negatif lainnya. Sedangkan untuk bakteri gram positif, sefoperazon-sulbactam aktif terhadap: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus beta haemolyticus*, *Streptococcus faecalis* (A. Harryanto, 2006).

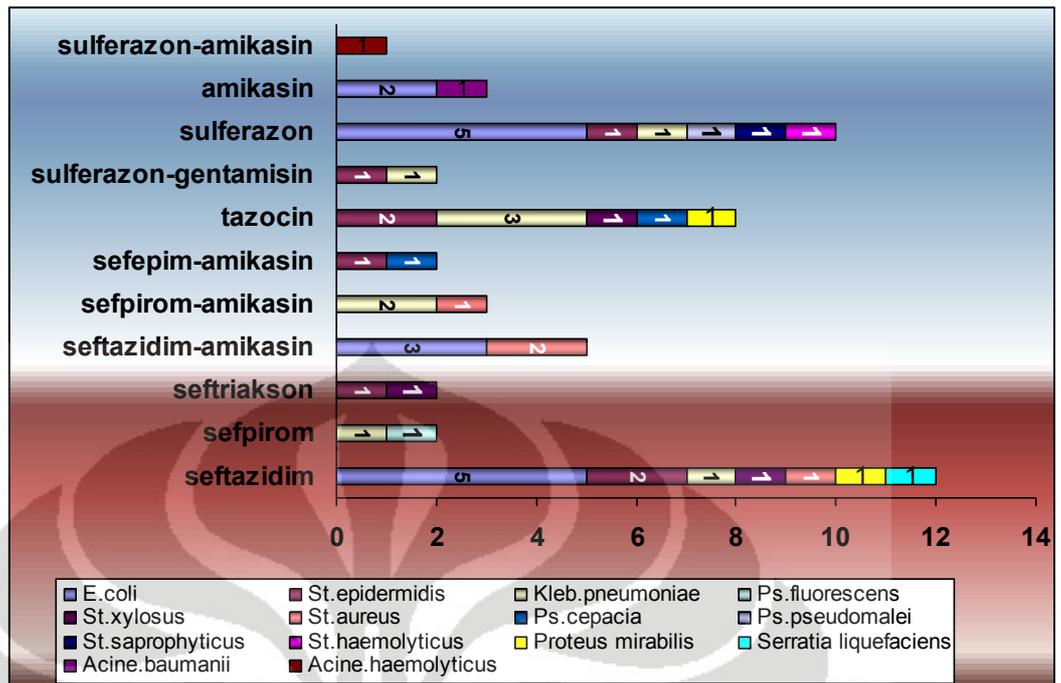
Antibiotika golongan sefalosporin lain yang juga banyak digunakan adalah seftazidim yang merupakan antibiotika yang memiliki aktivitas antipseudomonal. Sefepim memiliki aktivitas terhadap bakteri gram negatif yang mekanismenya belum jelas dapat meningkatkan aktivitas terhadap *pseudomonas* tapi kurang aktif terhadap bakteri *pneumococci*. Sefpirom aktif terhadap *pneumococci* dan kurang aktif terhadap *pneumococci*. Antibiotika golongan ini memiliki aktivitas terhadap bakteri patogen nosokomial seperti *Enterobacter* dan *Acinetobacter*, karenanya penggunaan antibiotika ini terbatas untuk infeksi nosokomial saja.

Amikasin adalah antibiotika golongan aminoglikosida yang paling banyak digunakan pada pasien penelitian dengan jumlah

penggunaan sebesar 27%. Antibiotika golongan aminoglikosida adalah antibiotika yang aktif terhadap *bacillus* gram negatif aerob, termasuk *pseudomonas*. Antibiotika ini tidak memiliki aktivitas terhadap anaerob dan bila digunakan secara tunggal antibiotika ini tidak aktif terhadap *streptococci*. Apabila aminoglikosida dikombinasikan dengan penisilin atau ampisilin akan terjadi efek sinergis terhadap kebanyakan *streptococci*, terutama *enterococci*. Walaupun aminoglikosida aktif terhadap sebagian besar *staphylococci*, antibiotika golongan ini sebaiknya tidak dijadikan pilihan utama dikarenakan efek toksiknya ke ginjal dan sebaiknya tidak digunakan sendiri bila digunakan untuk mengatasi infeksi *staphylococcal*. Dari 17 pasien penelitian ada 1 orang pasien yang mendapatkan antibiotika empirik berupa amikasin yang diberikan sebagai terapi tunggal (monoterapi). Pasien tersebut meninggal karena syok septik dengan kondisi data laboratorium terakhir adanya penurunan kliren kreatinin. Penyebab meninggalnya pasien kemungkinan disebabkan beberapa hal yaitu: (1) antibiotika empirik yang diberikan resisten dan (2) adanya kerusakan ginjal akibat pemakaian amikasin, namun hal ini tidak dapat dipastikan karena tidak ada wawancara langsung dengan dokter yang menangani pasien.

5.2.2. POLA PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA BERDASARKAN KESESUAIAN HASIL KULTUR SENSITIVITAS

Antibiotika empirik diberikan kepada pasien leukemia akut yang mengalami demam dan neutropenia setelah pemberian kemoterapi agresif. Antibiotika diberikan untuk mengatasi kemungkinan infeksi yang terjadi akibat dari penurunan sel-sel darah terutama neutrofil akibat kemoterapi. Penelitian ini bertujuan untuk melihat kesesuaian penggunaan antibiotika empirik dengan menggunakan dasar-dasar panduan yang telah ditetapkan dan telah digunakan oleh para klinisi di RS Kanker Dharmais. Salah satu faktor yang penting dalam menentukan keberhasilan suatu antibiotika adalah sensitivitas antibiotika terhadap mikroorganisme penyebab infeksi. Agar dapat memberikan hasil yang diinginkan, antibiotika yang diberikan seharusnya sensitif terhadap bakteri yang ada, karena pemberian antibiotika pada pasien yang mengalami demam dan neutropenia bersifat empirik atau berdasarkan pengalaman dan klinis, maka penting diketahui pola bakteri/kuman dan data sensitivitas di rumah sakit bersangkutan. Di bawah ini adalah data pola kuman yang berhasil diisolasi pada 17 pasien penelitian (Gambar 9).



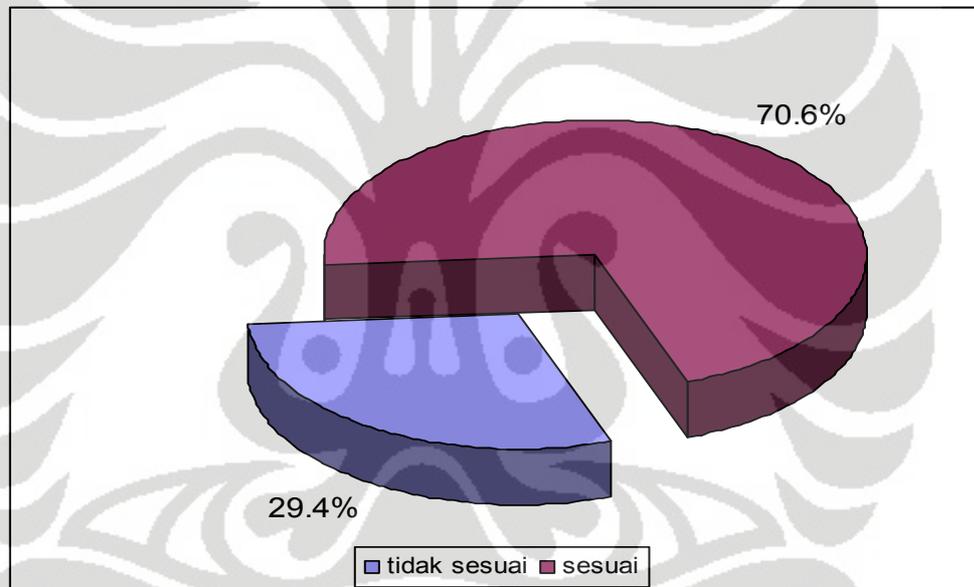
Gambar 9. Pola Sensitivitas Bakteri Terhadap Antibiotika yang Diresepkan pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Dari gambar 9 terlihat bahwa dari 50 hasil kultur, bakteri yang paling banyak terisolasi adalah *Escherichia coli* dimana antibiotika yang paling banyak diberikan pada mikroorganisme ini adalah seftazidim. Kemungkinan infeksi oleh *Escherichia coli* terjadi pada 4 orang pasien.

Pada 17 pasien penelitian, ada sebanyak 5 orang pasien yang mendapatkan antibiotika yang tidak tepat atau tidak sesuai dengan hasil kultur (29.4%) dan sebanyak 12 orang pasien penelitian (70.6%) mendapatkan antibiotika yang ternyata sesuai dengan hasil kulturnya. Data tersebut dapat dilihat pada tabel 10 dan gambar 10.

Tabel 10. Frekuensi Kesesuaian Antibiotika Empirik pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

	Frekuensi	Persentase	Valid Percent	Persen Kumulatif
Tidak sesuai	5	29.4	29.4	29.4
sesuai	12	70.6	70.6	100.0
Total	17	100.0	100.0	



Gambar 10. Diagram Frekuensi Kesesuaian Antibiotika Empirik pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Dari data tersebut di atas dapat terlihat bahwa sebagian besar antibiotika empirik yang diberikan sudah sesuai dengan kultur yang didapatkan (70.6%). Data ini menunjukkan bahwa

pertimbangan yang diberikan oleh para klinisi di RS Kanker Dharmais sudah baik dan benar.

Selain hal di atas, cara pemberian antibiotika juga mempengaruhi antibiotika tersebut bekerja untuk membunuh bakteri . Dari hasil penelitian ada 2 orang pasien yang mendapatkan antibiotika yang dosisnya dibawah dosis terapi (sub terapi). Data dan keterangannya dapat dilihat pada tabel 11.

Tabel 11. Ketidakesesuaian Dosis dan Frekuensi Pemberian Antibiotika yang Digunakan sebagai Terapi Empirik pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi				
Jenis Antibiotika	Dosis	Σ episode	% (n=17)	Komentar
Amikasin	2 x 250 mg inj	1	5.88	Dosis sub terapi. Menurut perhitungan dosis seharusnya minimal dosis sebesar 705 mg terbagi dalam 2 dosis
Tazobaktam - piperacillin	2 x 4,5 gr inj	1	5.88	Intervalnya tidak sesuai, seharusnya diberikan tiap 6-8 jam sehari

Kedua pasien tersebut mengalami neutropenia berat dan dalam bahaya besar terjadi infeksi yang mengancam jiwa. Antibiotika yang tidak tepat, dalam hal ini dosis dan frekuensinya di bawah dosis minimal, akan mempengaruhi keberhasilan terapi antibiotika. Total persentase pasien yang tidak mendapatkan antibiotika yang tepat adalah 11.76%. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa sebagian besar antibiotika yang diberikan sudah

sesuai dosis dan frekuensi antibiotikanya dengan persentase sebesar 88.24%.

Fungsi organ terutama ginjal dan hati/hepar merupakan aspek lain yang juga perlu mendapat perhatian dalam pemberian antibiotika, karena kedua organ ini amat berperan dalam proses metabolisme dan ekskresi obat. Sehingga penyesuaian dosis pada pasien yang mengalami yang mengalami penurunan fungsi ginjal atau hepar perlu dilakukan.

Penyesuaian dosis ini terutama pada antibiotika yang memiliki indeks terapi sempit seperti aminoglikosida perlu dilakukan secara hati-hati dengan melihat data laboratorium yang *valid* dan kondisi klinis pasien. Obat yang memiliki indeks terapi sempit seperti misalnya aminoglikosida akan berdampak toksisitas pada ginjal, karena dosis umum yang diberikan dengan fungsi ginjal atau hepar normal merupakan dosis toksik untuk pasien dengan penurunan fungsi ginjal atau hepar. Pada tabel 11 terlihat ada 2 orang pasien penelitian yang tidak mendapatkan dosis umum yang biasanya diberikan. Pada pasien yang mendapatkan amikasin ternyata dosis tersebut sengaja diturunkan karena adanya pemakaian kombinasi antibiotika yaitu dengan penambahan sefpirom.

5.3 NEUTROPENIA

Pada pasien leukemia akut yang menjalani kemoterapi agresif, neutropenia merupakan masalah utama yang selalu terjadi selama masa perawatan. Neutropenia menyebabkan pasien berada dalam bahaya infeksi karena jumlah neutrofil sebagai bagian dari pertahanan tubuh turun drastis. Hal ini menyebabkan tubuh sangat rentan terhadap apapun yang dapat menyebabkan sakit/infeksi seperti masuknya bakteri, virus dan lainnya. Keadaan ini biasanya disebut dengan *immunocompromised*. Pada keadaan tersebut, berat dan lamanya neutropenia merupakan faktor yang sangat menentukan dalam keseluruhan terapi pasien terutama dalam keberhasilan terapi antibiotika empirik, karenanya faktor-faktor ini harus dimasukkan ke dalam analisa untuk mengukur signifikansi masing-masing variabel tersebut (Donowitz, 2001; Hughes, 2002).

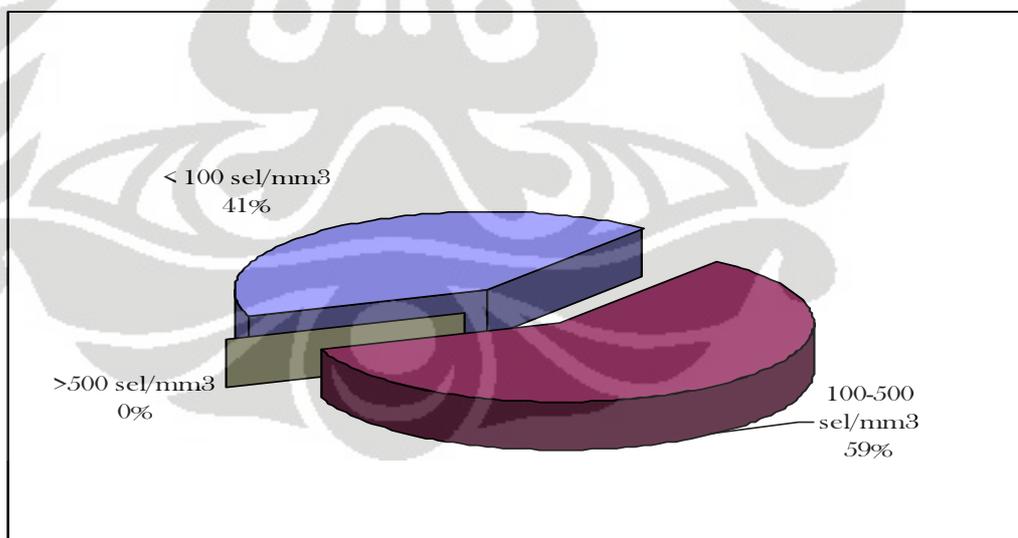
5.3.1 TINGKAT RISIKO/BERATNYA NEUTROPENIA

Dalam menganalisa variabel neutropenia, peneliti membagi 2 antara berat neutropenia dan lamanya neutropenia. Hal ini dilakukan agar hasil penelitian dapat menjadi lebih tajam dengan hasil yang cukup signifikan sehingga dapat terlihat variabel mana yang benar-benar mempengaruhi tingkat kesembuhan infeksi pada pasien leukemia akut dewasa yang mendapatkan kemoterapi fase induksi dengan menggunakan analisa bivariat.

Pada penelitian ini beratnya neutropenia diklasifikasikan menjadi 3 kelas yaitu: neutropenia berat ($ANC < 100 \text{ sel/mm}^3$); neutropenia sedang ($ANC 100-500 \text{ sel/mm}^3$) dan neutropenia ringan ($ANC > 500 \text{ sel/mm}^3$).

Tabel 12. Frekuensi Tingkat Risiko/Beratnya Neutropenia pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

	Frekuensi	Persentase	Valid Percent	Persen Kumulatif
< 100 sel/mm ³	7	41.2	41.2	41.2
100-500 sel/mm ³	10	58.8	58.8	100.0
>500 sel/mm ³	0	0	0	
Total	17	100.0	100.0	



Gambar 11. Diagram Frekuensi Tingkat Risiko/Beratnya Neutropenia Pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

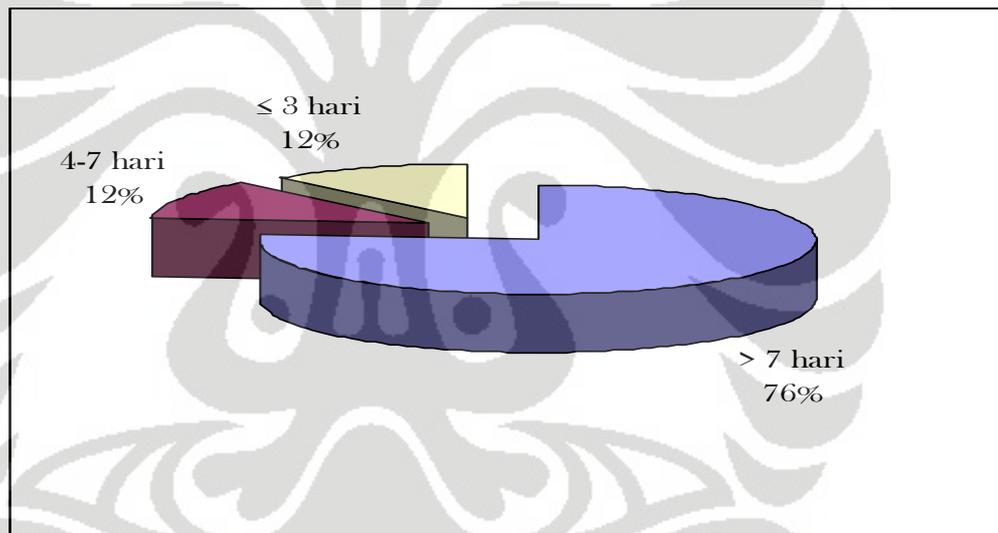
Berdasarkan tabel 12 dan Gambar 11 dapat dilihat bahwa jumlah pasien yang mengalami neutropenia berat (ANC < 100 sel/mm³) sebanyak 7 orang pasien penelitian (41.2%) diikuti dengan neutropenia sedang (ANC 100-500 sel/mm³) sebanyak 10 orang (58.8%) dan tidak ada pasien yang memiliki ANC > 500 sel/mm³. Hal ini menunjukkan bahwa pasien leukemia akut yang sedang menjalani kemoterapi akut memang berada pada keadaan *immunocompromised* yang memerlukan terapi antibiotika sesegera mungkin agar tidak terjadi perparahan infeksi yang dapat menyebabkan kematian. Hal ini kemungkinan juga disebabkan karena semua pasien penelitian berusia kurang dari 60 tahun. Seperti yang disebutkan dalam *MASCC Scoring System* bahwa pasien yang berusia < 60 tahun memiliki faktor risiko terjadi infeksi lebih kecil daripada pasien yang berusia ≥ 60 tahun (Freifeld, 2000).

5.3.2 LAMANYA NEUTROPENIA

Selain dari beratnya neutropenia, perlu juga diperhitungkan lamanya neutropenia karena semakin lama neutropenia itu terjadi maka bahaya infeksi dan lainnya akan semakin mengancam jiwa pasien leukemia akut yang menerima kemoterapi agresif. Berikut ini merupakan gambaran dari jumlah pasien berdasarkan lamanya neutropenia (Tabel 13).

Tabel 13. Frekuensi Lamanya Neutropenia pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

	Frekuensi	Persentase	Valid Percent	ersen Kumulatif
> 7 hari	13	6.5	76.5	76.5
4-7 hari	2	1.8	11.8	88.2
≤ 3 hari	2	1.8	11.8	100.0
Total	17	100.0	100.0	



Gambar 12. Diagram Frekuensi Lamanya Neutropenia Pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Berdasarkan data diatas (Tabel 13 dan Gambar 12) dapat dijelaskan bahwa persentase terbesar pasien penelitian mengalami neutropenia lebih dari 7 hari (76.5%). Dengan adanya gambaran tersebut di atas, dapat dijelaskan bahwa harus ada alternatif

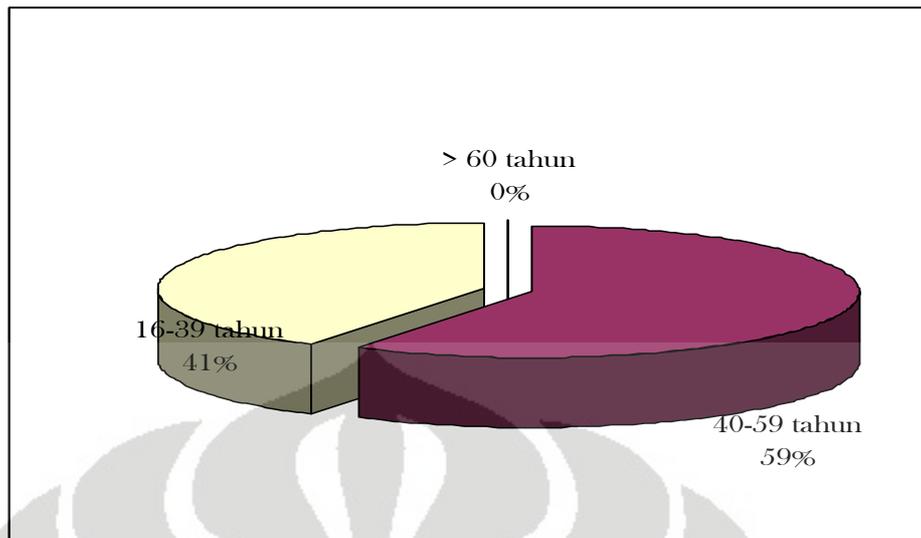
tambahan lain di dalam terapi pasien agar sel-sel darahnya cepat kembali normal, seperti misalnya penambahan *growth factor* yang akan ikut dianalisa juga pada penelitian ini.

5.4 FAKTOR-FAKTOR PENGGANGGU (*CONFOUNDING FACTOR*) YANG MEMPENGARUHI HASIL ANALISA VARIABEL-VARIABEL PENELITIAN TERHADAP *OUTCOME* INFEKSI

Di dalam setiap penelitian akan ditemukan faktor-faktor yang dapat mengganggu hasil penelitian. Pada penelitian ini faktor-faktor yang diperkirakan akan menghambat atau mempengaruhi hasil penelitian adalah: usia, komorbiditas (penyakit penyerta) dan *growth factor*.

5.4.1 Usia

Pada penelitian ini, sampel pasien yang diambil adalah pasien dewasa yang berusia ≥ 16 tahun (Freifeld, 2007). IDSA/MASCC menyebutkan bahwa pasien yang berusia ≥ 60 merupakan pasien yang berada dalam risiko tinggi terjadi infeksi.



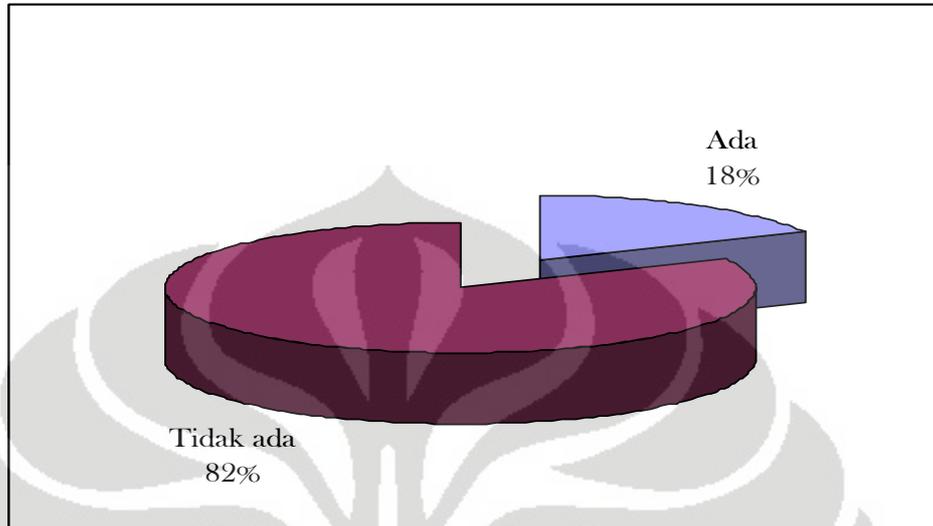
Gambar 13. Diagram Frekuensi Usia Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Pada gambar 13 terlihat bahwa populasi umur 40-39 tahun adalah populasi penelitian terbanyak dalam penelitian ini dimana ada 59% (10 orang) yang menderita leukemia akut dan terdapat fakta bahwa tidak ada pasien yang berusia lebih dari 60 tahun yang merupakan salah satu faktor resiko tinggi menderita infeksi.

5.4.2 Komorbiditas

Komorbiditas merupakan salah satu faktor yang mengganggu hasil penelitian karena dengan adanya komorbiditas maka *outcome* infeksi (sembuh atau tidaknya infeksi) akan terganggu. Komorbiditas ini adalah berupa penyakit penyerta yang dapat memperburuk status imunitas pasien yang sedang rawan terjadinya akibat leukemia akut. Dari Gambar 14 terlihat bahwa ada

18% (3) orang pasien yang memiliki komorbiditas. Penyakit yang paling banyak diderita adalah diabetes mellitus.

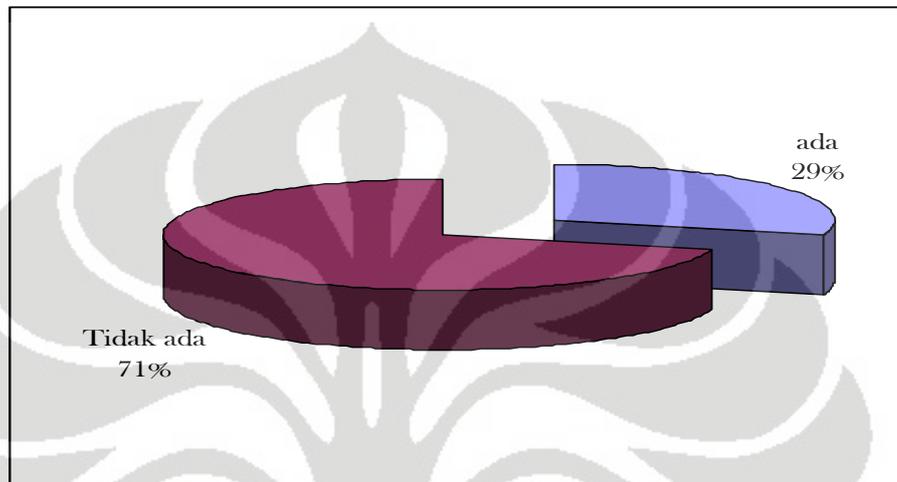


Gambar 14. Diagram Frekuensi Komorbiditas Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

5.4.3 Growth Factor

Penggunaan *growth factor* merupakan alternatif yang dapat digunakan untuk mengurangi durasi/lama neutropenia yang tujuan akhirnya adalah untuk mengurangi risiko terjadinya infeksi. Namun, keamanan dan khasiat pemberian *growth factor* misalnya neupogen pada pasien leukemia akut belum dapat diketahui dengan pasti (A Harryanto, 2006). Karenanya penggunaan *growth factor* ini harus hati-hati dengan memperhatikan keuntungan yang akan didapatkan bila dibandingkan dengan risikonya. Pada Gambar 15 terlihat bahwa ada 29% (5) orang pasien penelitian yang

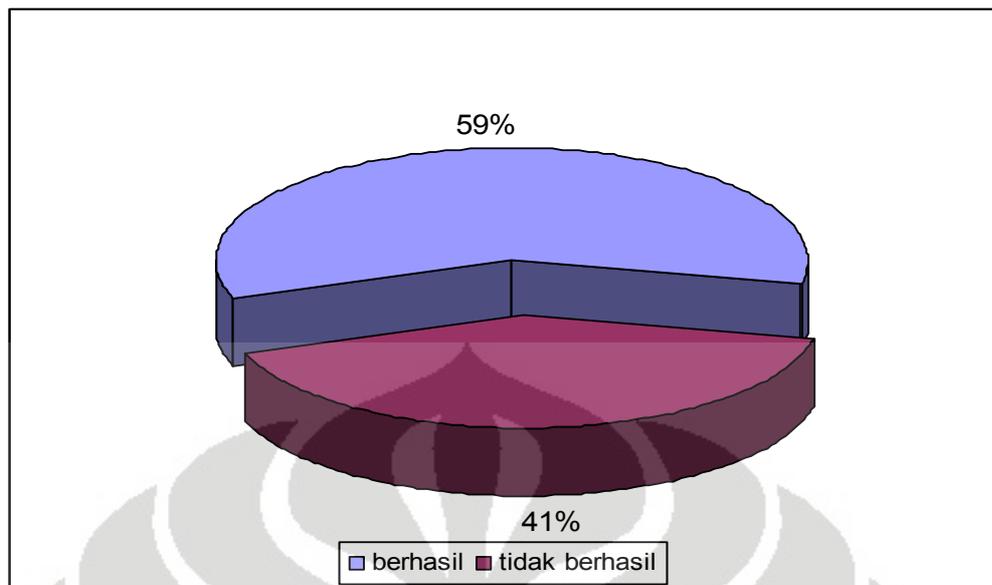
mendapatkan *Growth Factor* selama masa kemoterapi yang mendapatkan terapi antibiotika empirik dan sebanyak 71% (12) orang pasien penelitian tidak mendapatkan *growth factor* selama kemoterapi yang mendapatkan terapi antibiotika empirik.



Gambar 15. Diagram Frekuensi Pemakaian *Growth Factor* Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

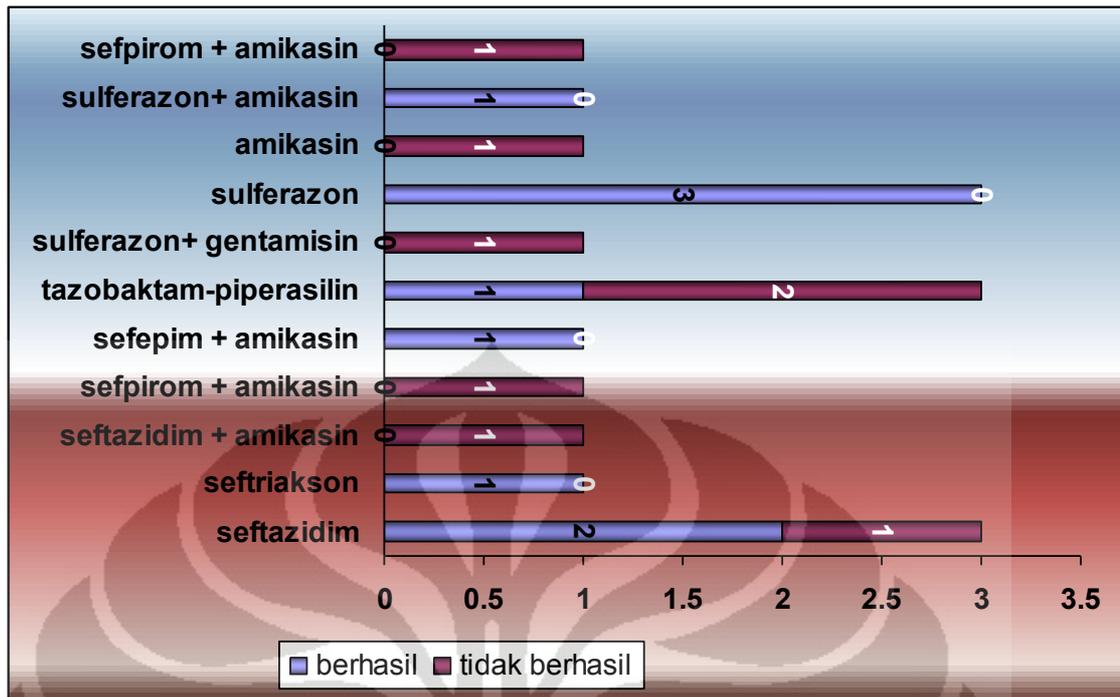
5.5 KEBERHASILAN TERAPI ANTIBIOTIKA EMPIRIK

Keberhasilan terapi antibiotika empirik ditentukan oleh beberapa hal seperti yang telah disebutkan pada definisi definisi operasional (Parameter *Outcome*) Dari variabel-/faktor yang telah dianalisa maka disusun data-data sebagai berikut:



Gambar 16. Frekuensi Hasil *outcome* infeksi Berdasarkan Antibiotika Yang Diberikan pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Dari gambar 16 terlihat bahwa perbandingan antara terapi antibiotika empirik yang berhasil tertangani dengan yang tidak berhasil tertangani tidaklah jauh berbeda (59% dan 41%). Hal ini disebabkan karena beragamnya faktor yang mempengaruhi *outcome* infeksi ini. Dari gambar 17 terlihat bahwa ternyata antibiotika yang memberikan respon klinis dan mikrobiologis baik terhadap *outcome* infeksi adalah sulferazon (sulbaktam-sefoperazon). Seperti yang telah dijelaskan di atas bahwa kombinasi antara 2 antibiotika golongan β laktam memberikan efek yang cukup signifikan.



Gambar 17. keberhasilan Terapi Antibiotika Empirik yang digunakan pada Pasien Leukemia Akut Dewasa Setelah Pemberian Kemoterapi Fase Induksi

Dari 17 orang pasien leukemia akut dewasa, ada 3 orang pasien yang meninggal saat kemoterapi fase induksi. Berdasarkan hal tersebut, maka dapat dikatakan bahwa presentase kematian adalah 17.64%. Penelitian yang dilakukan oleh Dody Ranuhardy, 2003 juga memperkirakan bahwa tingkat kematian pada tahun 1999-2002 sebesar 12.5%-38.8%. Jadi dapat dikatakan bahwa persentase kematian pada pasien penelitian leukemia akut dewasa yang menjalani kemoterapi agresif relatif rendah.

5.6 ANALISA BIVARIAT

5.6.1. Kesesuaian Terapi Antibiotika Empirik

Kesesuaian pemberian antibiotika ini sangat erat hubungannya dengan keberhasilan terapi terhadap infeksi pada pasien leukemia akut yang diberikan kemoterapi agresif. Karena itu perlu dilakukan analisa untuk mengetahui hal tersebut yang mana dapat dilihat pada Lampiran 3. Variabel yang diukur adalah variabel kesesuaian antibiotika dan *outcome* infeksi. Hal-hal yang diukur dalam variabel kesesuaian ini antara lain adalah: pemilihan antibiotika, kesesuaian dengan mikroorganisme yang berhasil diisolasi, kesesuaian cara pemberian (dosis antibiotika, frekuensi pemberian antibiotika, dan lain-lain), dan kesesuaian pemilihan antibiotika dengan tempat terjadinya infeksi (secara klinis).

Hubungan antara kesesuaian antibiotika empirik dengan *outcome* infeksi ditunjukkan pada tabel di Lampiran 3. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,036 yang berada di bawah taraf signifikansi sebesar 0,050; sehingga disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kesesuaian antibiotika dengan *outcome*. Besar hubungan yang terbentuk antara Kesesuaian dan *Outcome* adalah sebesar 0,454. Dengan demikian dapat dikatakan juga bahwa pasien memiliki peluang 0.45 kali untuk sembuh bila mendapatkan antibiotika yang sesuai.

5.6.2 Penggunaan Antibiotika Monoterapi/Tunggal

Pemberian antibiotika empirik sebagai antibiotika tunggal ataupun kombinasi sepenuhnya tergantung pertimbangan dokter/klinisi berdasarkan infeksi yang terjadi. Diperlukan suatu analisa untuk mengetahui apakah pemberian antibiotika secara tunggal ataupun kombinasi dapat mempengaruhi keberhasilan terapi antibiotika untuk mengatasi infeksi atau tidak dapat. Analisa yang digunakan adalah analisa bivariat dimana analisa digunakan untuk mengetahui hubungan antara faktor yang dianalisa dengan hasil penanganan infeksi (berhasil teratasi atau tidak). Faktor yang dianalisa yaitu penggunaan antibiotika tunggal atau kombinasi dihubungkan dengan tingkat keberhasilan (*outcome*) infeksi. Berikut ini adalah analisa bivariat yang dilakukan untuk mengetahui signifikansi hubungan antara penggunaan antibiotika empirik monoterapi dengan *outcome* infeksi.

Hubungan antara antibiotika monoterapi dengan *outcome* ditunjukkan pada tabel di Lampiran 4. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,309 yang berada di atas taraf signifikansi sebesar 0,050; sehingga disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikans antara antibiotika empirik monoterapi dengan *outcome* infeksi.

5.6.3 Penggunaan Antibiotika Kombinasi

Berikut ini adalah analisa bivariat yang dilakukan untuk mengetahui signifikansi hubungan antara penggunaan antibiotika empirik kombinasi dengan *outcome* infeksi.

Hubungan antara antibiotika kombinasi dengan *outcome* ditunjukkan pada tabel di Lampiran 5. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,309 yang berada di atas taraf signifikansi sebesar 0,050; sehingga disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara antibiotika empirik kombinasi dengan *outcome*.

Dari hasil analisa bivariat antara antibiotika tunggal (monoterapi) dan Antibiotika kombinasi terhadap hasil kesembuhan pasien, dapat terlihat bahwa tidak ada pengaruh signifikan antara antibiotika tunggal dengan antibiotika kombinasi. Hal ini dikarenakan bervariasinya kondisi pasien dan penentuan antibiotika yang berbeda-beda dari klinisi yang menangani. Beberapa penelitian menunjukkan keuntungan antibiotika kombinasi maupun antibiotika tunggal. Todeschini mengatakan dalam penelitiannya bahwa antibiotika kombinasi antara seftazidim dan amikasin merupakan regimen antibiotika empirik yang efektif dan aman untuk pasien dengan keganasan hematologi dengan neutropenia berkepanjangan dan infeksi yang terdokumentasi (G. Todeschini et al, 1991). Namun, Pizzo menyatakan dalam penelitiannya bahwa antibiotika empirik tunggal (monoterapi) sama efektifnya dengan terapi antibiotika kombinasi dalam manajemen terapi awal (72 jam), tetapi

penambahan atau modifikasi diperlukan oleh kedua kelompok apabila ada terbukti infeksi (Pizzo, 1986). Dari kedua penelitian tersebut, dapatlah ditarik kesimpulan bahwa penggunaan antibiotika tunggal dan monoterapi harus berdasarkan pertimbangan yang matang dari klinis yang menangani pasien dengan melihat kondisi klinis pasien, farmakokinetik antibiotik beserta efek sampingnya, sistem imun pasien serta melihat data surveillance pada institusi tersebut.

5.6.4 Tingkat Resiko/Beratnya Neutropenia

Setelah diketahui bahwa sebagian besar pasien berada dalam keadaan neutropenia, maka langkah selanjutnya adalah menentukan hubungan antara beratnya neutropenia dengan *outcome* infeksi untuk melihat seberapa besar pengaruh beratnya neutropenia terhadap tingkat keberhasilan terapi antibiotika empirik (Lampiran 6).

Hubungan antara variabel tingkat risiko/beratnya neutropenia dengan *outcome* ditunjukkan pada Lampiran 6. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,034 yang berada di bawah taraf signifikansi sebesar 0,050. berdasarkan hal ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara tingkat risiko Neutropenia dengan *outcome* infeksi. Dengan demikian dapat pula dikatakan bahwa pasien memiliki peluang hampir 0.46 kali untuk berhasil/teratasi infeksi bila $ANC > 500 \text{ sel/mm}^3$ (neutropenia ringan).

5.6.5 Lamanya Neutropenia

Mengingat pentingnya pengukuran pengaruh lamanya neutropenia terhadap outcome infeksi, maka perlu dilakukan analisa lebih lanjut dengan menggunakan analisa bivariat.

Hubungan antara variabel lamanya neutropenia dengan *outcome* ditunjukkan pada tabel di Lampiran 7. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,450 yang berada di atas taraf signifikansi sebesar 0,050; sehingga disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara Lama Neutropenia dengan *outcome*. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa walaupun sebagian besar pasien mengalami neutropenia lebih dari 7 hari, hal ini tidak menunjukkan pengaruh yang cukup signifikan terhadap *outcome* atau tingkat keberhasilan terapi. Hal ini kemungkinan dikarenakan adanya penambahan terapi lain seperti misalnya penambahan *growth factor*

5.6.6 Usia

Pada penelitian ini, sampel pasien yang diambil adalah pasien dewasa yang berusia ≥ 16 tahun (Freifeld, 2007). IDSA/MASCC menyebutkan bahwa pasien yang berusia ≥ 60 merupakan pasien yang berada dalam risiko tinggi terjadi infeksi. Pada pasien penelitian ini, tidak ada yang berusia ≥ 60 tahun karenanya tidak terlihat signifikansi pengaruh usia terhadap outcome infeksi seperti yang terlihat pada analisa bivariat.

Hubungan antara variabel usia dengan *outcome* ditunjukkan pada Lampiran 8. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,377 yang berada di atas taraf signifikansi sebesar 0,059; sehingga disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan *outcome*. Hal ini kemungkinan dikarenakan rentang usia pasien penelitian ini masuk dalam kriteria risiko lebih rendah terkena infeksi (< 60 tahun) dibandingkan dengan pasien \geq 60 tahun yang masuk dalam kriteria risiko tinggi terkena infeksi sesuai dengan *MASCC Scoring System* (Freifeld, 2006).

5.6.7 Komorbiditas

Komorbiditas merupakan salah satu faktor yang mengganggu hasil penelitian karena dengan adanya komorbiditas maka *outcome* yang diperoleh akan terganggu. Lampiran 9 memperlihatkan hasil analisa bivariat untuk mengetahui besarnya pengaruh komorbiditas terhadap *outcome* infeksi.

Hubungan antara variabel komorbiditas dengan *outcome* ditunjukkan pada Lampiran 9. Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,023 yang berada di bawah taraf signifikansi sebesar 0,050; sehingga disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara komorbiditas dengan *outcome* infeksi. Dengan demikian dapat pula dikatakan bahwa pasien memiliki peluang hampir 0.5 kali untuk sembuh/infeksinya berhasil teratasi bila tidak ada komorbiditas.

5.6.8 Growth Factor

Penggunaan *growth factor* merupakan alternatif yang dapat digunakan untuk mengurangi durasi/lama neutropenia yang tujuan akhirnya adalah untuk mengurangi risiko terjadinya infeksi. Namun, keamanan dan khasiat pemberian *growth factor* misalnya neupogen pada pasien leukemia akut belum dapat diketahui dengan pasti (A Harryanto, 2006). Karenanya penggunaan *growth factor* ini harus hati-hati dengan memperhatikan keuntungan yang akan didapatkan bila dibandingkan dengan risikonya. Untuk melihat besarnya pengaruh *growth factor* terhadap *outcome* infeksi maka dilakukan analisa bivariat seperti yang tertera pada Lampiran 10.

Nilai signifikansi yang diperoleh menunjukkan nilai sebesar 0,009 yang berada di bawah taraf signifikansi sebesar 0,050; sehingga disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara *growth factor* dengan *outcome*. Infeksi. Nilai hubungan yang terbentuk antara *growth factor* dengan *outcome* adalah sebesar 0,535. Dengan demikian dapat dikatakan juga bahwa pasien tetap memiliki peluang sebesar 0.5 kali untuk sembuh walaupun tidak menggunakan *growth factor*. Berdasarkan panduan internasional yang dikeluarkan oleh IDSA (Hughes, 2002) menyebutkan bahwa pemberian *growth factor* dapat menurunkan waktu paruh *recovery* neutrofil menjadi 5-7 hari namun tidak ada pengaruh dalam penurunan mortalitas.

5.7 ANALISA MULTIVARIAT

Tujuan utama penelitian ini adalah untuk menentukan efektivitas dari antibiotika empirik yang diberikan ke pasien yang menjalani kemoterapi agresif. Dari kerangka konsep terlihat variabel apa saja yang mendominasi penentuan penelitian ini serta faktor apa saja yang dapat mengganggu hasil penelitian. Karena itulah dibutuhkan suatu analisa multivariat untuk mengukur variabel-variabel yang berpengaruh terhadap kesuksesan penanganan infeksi dan menentukan apakah faktor-faktor pengganggu analisa tersebut cukup signifikan untuk mengganggu hasil akhir penelitian.

5.7.1 INTERAKSI ANTARA FAKTOR-FAKTOR YANG DIANALISA DENGAN *OUTCOME* INFEKSI PADA TERAPI ANTIBIOTIKA EMPIRIK

Di dalam penelitian ini, untuk mengetahui apakah antibiotika empirik pada pasien leukemia akut dewasa yang menjalani kemoterapi sudah efektif atau belum untuk mengatasi kemungkinan infeksi, maka diperlukan analisa terhadap variabel-variabel yang mempengaruhinya. Setelah masing-masing variabel dilakukan analisa bivariat maka langkah selanjutnya adalah melakukan analisa terhadap semua variabel tersebut dihubungkan dengan hasil/*outcome* kesembuhan infeksi pasien.

Analisa Regresi logistik yang digunakan adalah analisa logistik dengan teknik Stepwise. Pada step nol (0), dimana hanya terdapat

variable konstan dalam model, akurasi prediksi terhadap outcome adalah sebesar 58.8%, sebagaimana disajikan pada Lampiran 3.

Pada step 1 dan step 2, diperoleh tingkat akurasi sebesar 88.2% sedangkan pada step 3 diperoleh tingkat akurasi sebesar 82.4%. Berdasarkan hasil di atas, maka model yang dapat diambil adalah model pada step 4 dengan tingkat akurasi sebesar 76.5%, karena memiliki variabel bebas yang paling sedikit dibandingkan dengan model pada step 1-3. Alasan lain yang digunakan adalah nilai wald yang digunakan untuk kedua variabel bebas pada step 4 lebih besar dari 2,00. Model yang diambil adalah yang berasal pada step ke 4, yaitu hanya variabel kesesuaian saja yang memberikan pengaruh yang signifikan terhadap *outcome*. Variabel/faktor kesesuaian memiliki koefisien yang positif dengan nilai eksponensialnya sebesar 12.000. Nilai ini menunjukkan bahwa seorang pasien memiliki peluang 12 kali untuk sembuh bila mendapatkan antibiotika empirik yang sesuai (Lampiran 3).

5.7.2 INTERAKSI FAKTOR-FAKTOR PENGGANGGU TERHADAP *OUTCOME* INFEKSI PADA TERAPI ANTIBIOTIKA EMPIRIK

Selain faktor/variabel utama yang mempengaruhi outcome keberhasilan terapi antibiotika empirik pada pasien leukemia akut, ada beberapa faktor yang kemungkinan mempengaruhi hasil analisa tersebut. Faktor-faktor tersebut adalah: usia, adanya komorbiditas (penyakit penyerta) dan penggunaan *Growth Factor*. Faktor-faktor ini

selanjutnya akan ikut dianalisa untuk mengetahui signifikansi pengaruh faktor/variabel pengganggu ini terhadap hasil/*outcome* terapi antibiotika empirik terhadap infeksi.

Analisa Regresi logistik yang digunakan adalah analisa logistik dengan teknik Stepwise. Pada step nol (0), dimana hanya terdapat variable konstan dalam model, akurasi prediksi terhadap *outcome* adalah sebesar 58.8%, sebagaimana disajikan pada Lampiran 4.

Model yang diambil adalah model pada step 3 dengan tingkat akurasi sebesar 82.4%. Step ini dipilih karena keberadaan variabel bebas paling sedikit dibandingkan dengan step yang lain. Model yang diambil adalah yang berasal dari step 3, yaitu *Growth Factor*. Dapat diartikan bahwa *growth factor* berpengaruh signifikan terhadap *outcome* dengan nilai eksponensial positif sebesar 22.500. Nilai ini menunjukkan bahwa pasien memiliki peluang sebesar 22.5 kali untuk sembuh walaupun tidak mendapatkan '*Growth Factor*' (Lampiran 4).

5.7.3 INTERAKSI FAKTOR/VARIABEL YANG DIANALISA DENGAN FAKTOR PENGANGGU TERHADAP OUTCOME INFEKSI PADA TERAPI ANTIBIOTIKA EMPIRIK

Dari hasil analisa masing-masing variabel terukur dan variabel pengganggu, didapatkan hasil bahwa kesesuaian antibiotika empirik berpengaruh secara signifikan terhadap keberhasilan/kesembuhan pasien leukemia akut dewasa yang sedang menjalani kemoterapi agresif. Namun, untuk lebih memastikan apakah variabel ini benar-

benar berpengaruh signifikan, dilakukan analisa lebih lanjut yaitu analisa multivariat dengan memasukkan semua variabel terukur dan pengganggu ke dalam analisa dan dihubungkan dengan outcome infeksi.

Analisa Regresi logistik yang digunakan adalah analisa logistik dengan teknik Stepwise. Pada step nol (0), dimana hanya terdapat variabel konstan dalam model, akurasi prediksi terhadap *outcome* adalah sebesar 58.8%, sebagaimana disajikan pada Lampiran 5.

Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa apabila semua variabel tersebut diinteraksikan, tidak ada yang berpengaruh secara signifikan. Dengan mengabaikan hal tersebutpun, peluang pasien leukemia akut yang mengalami demam neutropenia setelah pemberian kemoterapi agresif untuk sembuh sebesar 1.5 kali (Lampiran 5).

5.8 KETERBATASAN PENELITIAN

Sebagai suatu penelitian yang deskriptif dan analitik, pemaparan dalam penelitian ini masih dirasakan banyak kekurangan, hal ini karena adanya keterbatasan yang berkaitan dengan data dan keterbatasan peneliti/penulis. Keterbatasan tersebut antara lain:

1. Pasien penelitian hanya sedikit yang dikarenakan banyaknya data yang tidak lengkap sehingga tidak bisa dianalisa;

2. tidak memasukkan pendapat klinisi/dokter selain yang tercantum di dalam rekam medik;
3. tidak semua pasien menjalani pemeriksaan klirens kreatinin sehingga analisa penyesuaian dosis terhadap fungsi ginjal terbatas pada data rekam medis yang klirens kreatininnya terukur;
4. tidak dapat meneliti efek samping dan interaksi obat merugikan yang ditimbulkan oleh penggunaan antibiotika dan penggunaan antibiotika bersama dengan obat lain;
5. tidak menganalisa dosis yang tepat untuk antibiotika dan *growth factor*;
6. tidak memasukkan analisa lamanya rawat (*Lenght of Stay – LOS*) dan biaya yang dikeluarkan oleh pasien

BAB VI

PENUTUP

6.1 KESIMPULAN

Dari hasil yang didapatkan, maka dapat diambil kesimpulan bahwa kesesuaian antibiotika empirik di RSK Dharmais dalam periode penelitian merupakan faktor/variabel yang berpengaruh signifikan terhadap *outcome* infeksi (12 kali) dan peluang pasien di RSK Dharmais untuk sembuh sebesar 1.5 kali.

6.2 SARAN

Berikut ini adalah beberapa saran yang diajukan oleh peneliti untuk perbaikan di RS Kanker Dharmais:

1. Diperlukan suatu pencatatan yang sistematis dan lengkap di dalam rekam medis mengenai kondisi harian pasien disertai dengan data penunjang yang lengkap agar riwayat perawatan pasien selama menjalani kemoterapi agresif dapat lebih mudah terbaca dan dianalisa;
2. Standar panduan penggunaan antibiotika empirik yang sudah ada agar dapat terus dijalankan dengan baik agar keberhasilan penanganan infeksi menjadi lebih baik;

3. Evaluasi berkala terhadap penggunaan antibiotika di ruang rawat inap serta evaluasi berkala terhadap pola bakteri/kuman di RS Kanker Dharmais (data surveillance pola resistensi kuman) untuk melihat perubahan pola kuman/mikroorganisme di RS kanker Dharmais sehingga perubahan pola kuman setiap saat dapat terdeteksi sehingga klinisi lebih mudah untuk menentukan antibiotika yang sesuai dan tepat;
4. Adanya penelitian lanjutan mengenai penggunaan antibiotika empirik pada pasien yang mengalami demam neutropenia terutama mengenai obat yang lebih spesifik dengan rancangan penelitian yang memungkinkan untuk melihat kondisi pasien secara langsung (penelitian prospektif) sehingga hasil yang didapatkan lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

A. Harryanto R, Dody Ranuhardy, et al. 2006. *Panduan Tatalaksana Febrile neutropenia/Demam Neutropenia pada Pasien Kanker*. Bakornas Hompedin. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.

Cullen, M., et al. 2005. *Antibacterial Prophylaxis After chemotherapy for Solid Tumors and Lymphomas*, N Engl J Med 353:988-98, Massachusetts Medical Society. www.nejm.org. Diakses 10 Maret 2007.

Donowitz, G.R., et al. 2001. *Infections in the Neutropenic Patient-New Views of an old Problem*. American Society of Hematology. www.asheducation.org., diakses 10 Maret 2007.

Dody Ranuhardy. 2003. *Monoterapi Antibiotik pada Penderita Keganasan dengan Infeksi*. Abstract Book 4th Jakarta Antimicrobial Update, April, hal 25-26.

Freifeld, Alison, et al. 2006. *National Fever and Neutropenia: Treatment Guidelines for Patients with Cancer*, Version II/March 2006. National Comprehensive Cancer Network. Diakses 10 Maret 2007.

Freifeld, Alison, et al. 2007. Infectious Disease Society of America: *Clinical Practice Guideline For The Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic patients with Cancer*. 2007 Update. Diakses 17 April 2008.

Goodwin, S.D., Fish, D.N. 1997. *Pharmacotherapy A Pathophysiological Approach: Infections in Immunocompromised Patients*. 3rd Edition. Pages 2281-2288. Stamford: Appleton and Lange.

Güven, G.S., et al. 2005. *Infectious Complications in Patients with Hematological Malignancies Consulted by the Infectious Disease Team: A Retrospective Cohort Study (1997-2001)*. *Support Care Cancer* (2006) 14:52-55. Diakses 10 Maret 2007.

Hathorn, J.W, Rubin, M, Pizzo, P.A., et al. 1987. *Empirical Antibiotic Therapy in the Febrile Neutropenic Cancer Patient: Clinical Efficacy and Impact of Monotherapy*. Division of Cancer Treatment. National

Cancer Institute, Bethesda, Maryland. Antimicrobial Agents & Chemotherapy. American Society for Microbiology. Volume 31 no. 7, P.971-977. Diakses 10 Maret 2007.

Hillman, Robert S. Ault, Kenneth A. 1998. *The Acute Myeloid Leukemias; Acute Lymphocytic Leukemias. Hematology In Clinical Practice. A Guide To Diagnosis and Management.* Second Edition. New York: McGraw-Hill. hal 268;271-272;375-382. Diakses 10 Maret 2007

Hughes, W.T., Armstrong, D., Bodey, G.P., Bow, E.J., brown, A.E., Calandra, T., Feld, R., Pizzo, P.A., Rolston, K.V., Shenep, j.L., Young, L.S.. 2002. *2002 Guidelines for The Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic patients with Cancer.* Clin Infect Dis 34: 730-751. Diakses 10 Maret 2007.

Kern W, Kurrle E. 1991. *Ofloxacin Versus Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Prevention of Infection in Patients with Acute Leukemia and Granulocytopenia.* Infection. 19:73-80. Diakses 18 Agustus 2007.

Klastersky, J, Glauser, M.P., et al. 1986. *Prospective Randomized Comparison of Three Antibiotic Regimens for Empirical Therapy of Suspected Bacteremic Infection in Febrile Granulocytopenic Patients*. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. Feb 1986. p.263-270. American Society for Microbiology. Diakses 10 Juni 2008.

Koda-Kimble, M.A., 2001. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 7th edition. New York: , Lippincott Williams & Wilkins. hal 46-1 sampai dengan 46-5.

Linker, C.A., et al. 2001. *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 41th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill.

Linker, Charles A, MD. 2005. Blood. In:Tierney, Lawrence M, Jr. McPhee, Stephen J. Papadakis, Maxine A. *Current Medical Diagnosis & Treatment 2005*. 40th edition. New York: McGraw-Hill. hal 489.

Mathers, Colin, Boschi-Pinto, Cynthia. 2007. *Global Burden of Cancer in The Year 2000: Version 1 estimates. Draft 15-08-06. Global Burden of Disease 2000*. Global Program on Evidence for Health Policy (GPE). World Health Organization.

www.who.int/healthinfo/statistics/bod_malignantneoplasmcancers.pdf. Diakses 10 Maret 2007.

National Cancer Institute. 2007. *Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (PDQ®) Treatment: Patient Version*. NCI. www.cancer.gov. Diakses 20 Agustus 2007.

Ozer, H, Armitage, J.O, et al. 2000. *Update of Recommendations for the use of Hematopoietic Colony Stimulating Factor: Evidence-Based Clinical Practice Guideline*. J Clin Oncol, 18, 3558-3585. Issue in 20 October. Diakses 18 Agustus 2007.

Paul, M, Fraser, A, et al. 2006. *Empirical Antibiotic Monotherapy for Febrile Neutropenia: Systematic Review and Analysis of Randomized Controlled Trial: Authors' Response*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Doi: 10.1093/jac/dkl255. Diakses 27 Mei 2008.

Pizzo, P.A, 2001. *Management of Fever in Patients with Cancer and Treatment-Induce Neutropenia*. N Engl J Med . Volume 328:1323-1332, may 6, number 18. Diakses 20 Agustus 2007

Pizzo, P.A., Hathorn, J.W., et al. 1986. *A Randomized Trial Comparing Ceftazidime Alone With Combination Antibiotic Therapy in Cancer patients With Fever and Neutropenia*. N Engl J Med. Volume 315: 552-558. August 28, 1986. Diakses 18 Agustus 2007.

Pui, C.H., et al. 1991. *Acute Myeloid Leukemia in Children Treated With Etoposide and Anthracycline for Acute Lymphoblastic Leukemia*. St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN 38101. N Engl J med. Dec 12; 325: 1682-7. Diakses 27 Mei 2008.

R.Setiabudy et al. 1995. *Pengantar Antimikroba*. Dalam: *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. Hal 571-583

Robbins, Stanley L, MD. Kumar, Vinay, MD. 1995. *Sistem Hematopoiesis dan Limfoid*. Dalam: *Buku Ajar Patologi II*. Edisi 4. Alih bahasa dari Taat Putra MS, Suhartono. Basic Pathology Part II. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. hal 99.

Robert W. Finberg, R.W., Talcott, J.A. 1999. *Fever and Neutropenia- How To Use A New Treatment Strategy*. N Engl J Med . Volume 341:362-363. Harvard Medical School, Boston. www.nejm.org.

Santoso, J.T., Coleman, R.L., 2001, *Handbook of Gyn Oncology*, International edition. New York: McGraw-Hill. Hal 316

Shlaes, D.M., Gerding, D.N., John, J.F., Craig, W.A., Bornstein, D.I. 1997. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious diseases Society of America joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: *Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospital*. Clin Infect Dis 25. Hal 584-599. Diakses 11 Maret 2007.

Sigurdardottir, K., et al. 2001. *A Multi-center Prospective Study of 274 episodes of Febrile Neutropenia in Norway, 5th International Symposium on febrile Neutropenia*. Desember 2001. Brussels. www.febrileneutropenia.org. Diakses Maret 2007.

Solimando, D.A., et al. *Drug information Handbook for Oncology*. 3rd edition. Canada: Lexi-Comp Inc.

Todeschini, G., et al. 1991. *Ceftazidime and Amikacin As Empiric Antibiotic Therapy of Febrile Granulocytopenic Patients with Hematological Malignancies. Report of 171 Consecutive Episodes.* Hematological Oncology. Volume 9 issue 3, pages 137-146. Published online: 2 Mar 2007. Copyright © 2008 John Wiley and Sons, Ltd.
<http://www3.interscience.wiley.com/journal/114136188/abstract>.
Diakses 13 Juli 2008.

Walker, Roger., et al. 2003. *Clinical Pharmacy and therapeutics*, 3th edition. Toronto: Churchill Livingstone. Hal 743-758.

Wetzler, Meir. Byrd, John C. Bloomfield, Clara D. *Acute and Chronic Myeloid Leukemia. In : Harrison's Principles of Internal Medicine.* Ed. 15th. Editors: Kasper D.L., et.al. Mc-Graw Hill. 2002.

Wetzler, Meir. Byrd, John C. Bloomfield, Clara D. 2004. *Acute and Chronic Myeloid Leukemia. In : Harrison's Principles of Internal Medicine.* Ed. 16th. Editors: Kasper D.L., et.al. New York: Mc-Graw Hill. hal:631-655

Yuniastuti, 2004, *Evaluasi Penggunaan Antibiotika Pada Pasien Keganasan Hematologi dengan Febrile Neutropenia Setelah Pemberian Kemoterapi di RS Kanker Dharmais Jakarta Periode Januari 2002-September 2003*, Program Studi Magister Farmasi Klinik, Universitas Gajah Mada, Jogjakarta.

BC Cancer Agency. 2006. *Chapter 1: Principles of Diagnosis of Infectious Diseases and Antimicrobial Therapy and Chapter 2: Notes on Selected Antibiotics*.
<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/SupportiveCare/FebrileNeutropenia/Pediatric/default.htm>. Diakses 10 Maret 2007.

**EFEKTIVITAS TERAPI EMPIRIK ANTIBIOTIKA PADA PASIEN
LEUKEMIA AKUT DEWASA SETELAH PEMBERIAN KEMOTERAPI
FASE INDUKSI DI RS KANKER DHARMAIS PERIODE JANUARI 2004**

S/D APRIL 2007

(STUDI COHORT RETROSPEKTIF)

SEMINAR PENELITIAN

Tesis S2 dalam Program Pascasarjana Ilmu Kefarmasian FMIPA-UI



Lusiana, S.Si, Apt

6305070058

**PROGRAM PASCASARJANA FARMASI KLINIK
JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS INDONESIA**

2007

DAFTAR ISI

JUDUL

DAFTAR ISI

I. PENDAHULUAN

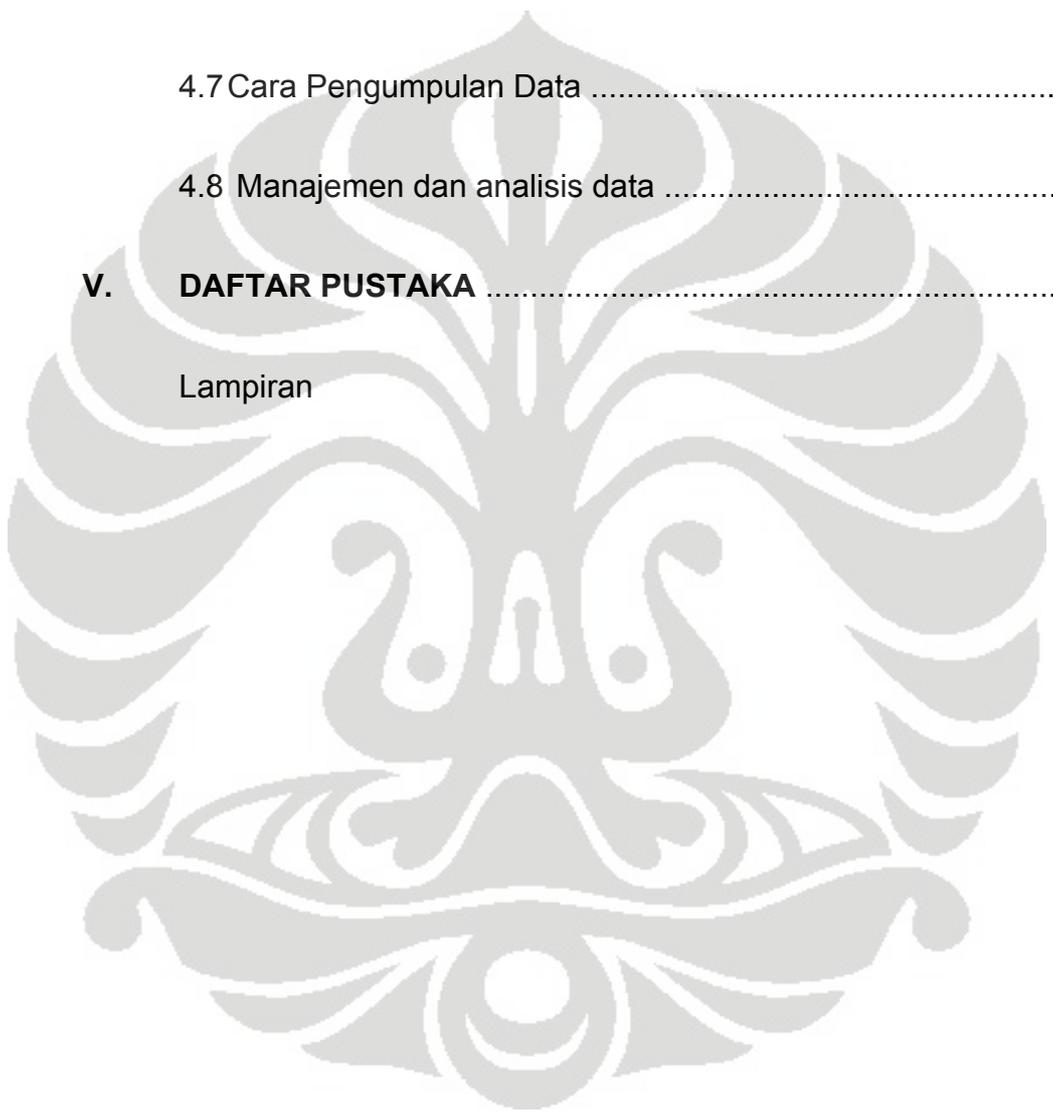
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	6
1.3 Pertanyaan penelitian	6
1.4 Tujuan penelitian	7
1.5 Manfaat penelitian	8

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Leukemia Akut.....	9
2.1.1 Definisi	9
2.1.2 Epidemiologi	11
2.1.3 Etiologi	11
2.1.4 Patofisiologi	13
2.1.5 Klasifikasi	14

2.1.6 Manifestasi Klinis	16
2.1.7 Terapi Leukemia Akut	24
2.2 Infeksi pada Pasien Immunocompromised	36
2.2.1 Faktor Risiko Infeksi	38
2.2.2 Terapi Empiris Antibiotika	41
2.2.3 Febrile Neutropenia	44
2.3 Tatalaksana terapi	47
2.4 Antibiotika	56
2.5 Evaluasi penggunaan obat	60
III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL	
3.1 Kerangka Teori	61
3.2 Kerangka Konsep	62
3.3 Definisi Operasional	62
IV. METODE PENELITIAN	
4.1 Jenis penelitian	69
4.2 Rancangan penelitian	69

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian	69
4.4 Populasi dan sampel	69
4.5 Cara Pemilihan Sampel	70
4.6 Instrumen Penelitian	71
4.7 Cara Pengumpulan Data	72
4.8 Manajemen dan analisis data	73
V. DAFTAR PUSTAKA	74
Lampiran	



Lampiran 1. Formulir Pengambilan Data di Instalasi Farmasi RS Kanker DHARMAIS Jakarta

Pasien Leukemia Akut yang Memperoleh Kemoterapi di RS Kanker DHARMAIS
Periode Januari 2004- April 2007

No.	Nama	No. MR	Tanggal masuk	Diagnosa	Keterangan
1	Tn Sukarno	57572			meninggal
2	Nn Rulita Kurnia	58757		AML	
3	Tn Sajadi	58961	20/9/2004	AML	
4	Ny Erna	59274		AML	meninggal
5	Ny Pipih Sumanti	48717		ALL	meninggal
6	Tn Ernest Bernady	59798	4/11/04	AML	meninggal; tdk kemo; perbaikan KU
8	Ny Yusmah	62494	22/2/2006	AML	meninggal saat kemoterapi induksi LAM-8 d13
9	Ny Ety Sulastri	62663	31/3/2005	AML	
10	Tn Trubus	62758		AML	meninggal
11	Tn Devi	63156	25/4/2005	ALL	meninggal
12	Nn Emi Sukawati	64508		AML	
13	Ny Maria M	65650		ALL	
14	Tn Darmawan	65790	26/8/2005	AML	syok septik; meninggal
16	Tn Rismu S	66550		AML	
17	Tn Novi W	48719		ALL	meninggal
18	Tn Deden Jaenudin	65404	9/8/05	ALL	meninggal
21	Arinda R	72652		AML	meninggal
22	Tn Na Fa Jung	73155	6/7/06	ALL	meninggal
23	Tn Barkah			ALL	
24	Tri Martiningrum	71998	1/6/06	AML M5	meninggal
25	Shinta Lestari	73529		AML	
26	Ny. Endang Purida	71791	23/4/2006	AML M2	
27	Nadia Adriani	74078	17/8/2006	AML	perbaikan KU
28	Tn. Muraji	71651	15/5/2006	AML	meninggal
29	Setiawan Sitepu	69778	9/5/06	AML M4	kemo
30	Ety Darsiti	73827		ALL	gagal napas
31	Rismulawati	72732	21/6/2006	ALL	kemo induksi sukses, tapi meninggal di rumah
32	Dimas Purnomo	73157	6/7/06	ALL	gagal napas, org failure; meninggal
33	Rizky Hadi	73576		B-ALL	kemo
34	Yulian Larasati	73116	5/7/06	AML	tdk kemo
35	Kusnawan	75029	19/9/2006	ALL	Cuma BMP
36	Lany Lusianawati	74841		AML	
37	Rahmat Hidayat	74811	9/9/06	AML tipe 4	post kemo di Padang. Di RSK Dharmais untuk BMP
38	Bowo Ariyanto	75495	6/10/06	AML	Cuma mau BMP tapi meninggal tgl 19/10/06 krn cerebral bleeding
39	Yunita Tjhia	75872	27/10/2006		BMP, perbaikan KU
40	Merisa Agustin	75077	20/9/2006	AML	BMP, perbaikan KU
41	Ester Tholense	75733	17/10/2006	AML	meninggal; tidak kemoterapi
42	Ny Benedicta A Soerojo	76746		AML	
43	Dra Hj. Suhartini	75446	5/10/06	ALL	dg ileus parolitik
44	Zuriana	73894		ALL	gagal napas
45	Sri Aryanti	76830	1/12/06	AML	meninggal; perbaikan KU; belum kemoterapi
46	Yahya Sunarya	75548	9/10/06	AML M4	
47	Siauw Jin Tjin	75470		AML	

No.	Nama	No. MR	Tanggal masuk	Diagnosa	Keterangan
48	Wetjo Purwoko	75352	2/10/06	AML	meninggal saat konsolidasi d20 dan reinduksi LAM XII d19. Induksi s/d d33
49	Syaifullah	77736		AML m1	
50	Ramadani	75284		ALL	kemo
51	Prinaldi	78832		ALL	gagal napas
52	Umiyatun	79269		susp ALL	
53	Slamet Nasirudin	79086	26/2/2007	AML	gagal napas, meninggal; tdk kemoterapi
54	Filma Evaline	77805	9/1/07	AML M2	
55	Ny Ade Wartini	79978	29/3/2007	AML	tidak kemoterapi --> intubasi
56	Justina Siwi E	80019		AML	perdarahan cerebral
57	Aprilyani R	77940		ALL	kemo
58	Imam Soejanmo	80327		AML M4	
59	Melda yuliana	79254		AML	
60	Ari Setyowati	79176		AML	
61	Darus Dahram	77289			
62	Andry Siswanto	80663	23/4/2007	ALL	mulai kemoterapi ALL bulan Mei 2007
63	Iyun Maksum	80674	23/4/2007	ALL	mulai kemoterapi ALL bulan Mei 2007
64	Saartje Saroinsong	78073	13/1/2007	AML M5	kemo
65	Sumadji	81155		ALL tipe 2	
66	Vivi	81118		ALL L1	
67	Paulus Sugijanto K	81468			
68	Ratna Abdullah	81159		AML	
69	Nasrullah	82527		ALL	gagal napas
70	Hermawan	54594		ALL	
71	Stefanus Nathanael	55125		ALL	
72	Anthony sulaiman	53766		ALL	
73	Ahmad Rindon	55832		ALL	
74	M sofyan	55963		AML	
75	Novita Juliana	57041		Leukemia akut	
76	Atikah NI	56975		ALL	
77	Naufal A	56221			
78	Bondan Herlambang	57542		ALL	
79	Soelarno	57572		ALL	
80	Sukmawati	58399		AML-M3	
81	Rivan	57946		AML	
82	Robain	58461		susp ALL	
83	Kuswojo	58516		ALL	
84	Wiyanda	58932		ALL	
85	Ilyas	59206		ALL	
86	Susana Tjumali	54809		ALL	
87	Basuki Rahmat	59737		ALL	
88	Kartika Andriyani	59237		ALL	
89	Suryanta	59385		AML	
90	Nevis	59578		susp AML	
91	Yudi Rusman	60134		susp ALL	
92	Hans W	61014		AML M4	
93	Lina Setiawati	61942		AML	
94	Suwarno	61961		susp AML	
95	Ratih Larasati	61530		ALL + pansitopenia	
96	Edah	61998		ALL	
97	Daisy K	62174		AML	
98	Doddy S	62413		ALL	
99	Chairul Sani	62648		AML	
100	Wagino	62671		susp ALL	
101	Dwi Utami Yogih	62884		susp Leukemia akut	
102	Fietje T	62878		AML	
103	Richita L	62904		susp ALL	

No.	Nama	No. MR	Tanggal masuk	Diagnosa	Keterangan
104	Neneng	63553		AML	
105	Andrew Manulang	63794		ALL	
106	Yupiter	63850		AML	
107	Kim Djoe	64064		AML	
108	Fadela Suluh P	65475		AML	
109	Munjayanah	66260		AML	
110	Eka Aprilianti	66131		ALL	
111	Ivana Joehan	51736		ALL	
112	Siti Cholidah	66752		susp ALL	
113	Maria Manulang	65600		AML	
114	Puryono	67163		susp AML	
115	Amin Fita Suara	66908		AML	
116	Nurwi	67553		leukemia akut	
117	Phung Djun En	67673		AML	
118	Nurhamsyah	68744		ALL	
119	Syamsudin	68923		leukemia + stroke	
120	Cep Uud Sudrajat	68946		AML	
121	Asep Syamsul Hadi	69003		AML	
122	Yusuf Tajiri	69381		AML	
123	Alan	69672		AML	
124	Vina Ariyanti	69675			
125	Muh Askary Hassan	69581		AML	
126	Igusti Ngurah L	69238		ALL	
127	Rodiatun	72248		ALL	
128	Diar Purwanita	70638		AML	
129	Ichwanuddin Yusuf	72312		AML	
130	Sunarti	72162		AML	
131	Imelda S	72262		AML	
132	Albert	63488		ALL	

Lampiran 2. Formulir Pengambilan Data di Instalasi Medical Record RS Kanker DHARMAIS

Penggunaan Antibiotika Pada Pasien Leukemia Akut Setelah Memperoleh Kemoterapi
di RS Kanker DHARMAIS Jakarta Periode Januari 2004-April 2007

A. Identitas Pasien

No. MR : Tgl masuk :
 Nama : TTL :
 Jenis Kelamin : BB/TB :
 Usia : Pendidikan :
 Alamat : Pekerjaan :

B. Riwayat Penyakit Terdahulu (bila ada)

No	RS (bila ada)	Tgl MRS	Diagnosa	Keterangan

C. Protokol Kemoterapi Fase Induksi

Jenis Leukemia:

No	Tanggal	Nama Obat	Dosis	Keterangan

D. Tanda-tanda Vital

Tanggal	jam	TD	N	P

Tanggal	jam	TD	N	P

Grafik Suhu Tubuh Pasien Setelah Kemoterapi Agresif



G. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan	Nilai normal	Tanggal Pemeriksaan											
Darah													
Hb	12-16 g/dl												
Trombosit	150-440 rb/ul												
Eritrosit	4.2-5.4 juta/ul												
Hematokrit	38-47%												
LED	< 20 mm/jam												
Leukosit	5-10 rb/ul												
	batang												
	segmen												
	ANC												
Fungsi Ginjal													
Ureum darah	10-40 mg/dl												
Serum creatinin	< 1.4 mg/dl												
Fungsi Hati													
SGOT	0-32 U/l												
SGPT	0-31 U/l												
Glukosa sewaktu													
Protein total	6.6-8.7 g/dl												
Albumin	3.2-5.2 g/dl												
Globulin	1.5-3.0 g/dl												
Bilirubin total	< 1.0 mg/dl												
Bil. Direct	< 0.3 mg/dl												
Bil. Indirect	< 0.7 mg/dl												
Elektrolit													
Na+	137-150 mmol/l												
K+	3.5-5.3 mmol/l												
Cl-	99-111 mmol/l												
Ca2+	8.1-10.4 mg/dl												
Pemeriksaan lain													