



## ANALISIS FAKTOR RESIKO USIA TERHADAP EFEKTIVITAS TERAPI ANTIBIOTIK PADA PASIEN DEMAM NEUTROPENIA DI RSUP DR KARIADI SEMARANG

Mida Pratiwi<sup>1</sup>, Ardiansyah<sup>2</sup>, Fera Nor Maliza<sup>3</sup>, Abel Lia Sari<sup>4</sup>, Annisa Ratna<sup>5</sup>

Universitas Aisyah Pringsewu, Pringsewu, Lampung

Penulis Korespondensi : [midapратиwi28@gmail.com](mailto:midapратиwi28@gmail.com)

### ABSTRAK

Kemoterapi merupakan salah satu penatalaksanaan terapi kanker dengan menggunakan obat sitostatik untuk menghambat pertumbuhan sel kanker dengan mekanisme membunuh atau menghancurkan sel-sel kanker. Pemberian kemoterapi dapat mengakibatkan resiko untuk terjadinya myelosupresi. Demam neutropenia adalah salah satu contoh myelosupresi yang terjadi akibat kemoterapi merupakan keadaan darurat yang dapat mengakibatkan infeksi serius dan harus mendapatkan terapi antibiotik empirik. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan analisis faktor resiko usia terhadap efektivitas dari antibiotik empirik pada pasien demam neutropenia. Penelitian ini menggunakan desain penelitian *cross sectional* dan diambil secara prospektif di RSUP Dr Kariadi Semarang periode Juli-Oktober 2019. Kriteria inklusi pada penelitian adalah pasien kanker yang mengalami demam neutropenia dan mendapatkan antibiotik empirik. Data usia, antibiotik dan efektivitas terapi selanjutnya dianalisis menggunakan SPSS yaitu *Chi-Square* dan multivariat regresi logistik. Faktor resiko infeksi pada pasien demam neutropenia berupa usia memiliki kontribusi terhadap efektivitas terapi antibiotik empirik sebesar 31,3% dengan *Odds Ratio* 7,333 ( $p=0,001$ ).

**Kata kunci** : Demam neutropenia, faktor resiko, usia, efektivitas

### ABSTRACT

Chemotherapy is one of the treatments for cancer therapy by using cytostatic drugs to inhibit the growth of cancer cells by killing or destroying cancer cells. Its use can increase the risk of myelosuppression. Fever, neutropenia, is an example of myelosuppression caused by antibiotics, which is an emergency that can lead to serious infections and requires empiric therapy. This study aims to analyze the risk factors of age on the effectiveness of empirical antibiotics in febrile neutropenic patients. This study used a cross-sectional study design and was taken prospectively at Dr Kariadi Hospital Semarang for the period July-October 2019. The inclusion criteria in this study were cancer patients who had febrile neutropenia and received empirical antibiotics. Data age, antibiotics and effectiveness of therapy were then analyzed using SPSS, namely Chi-Square and multivariate logistic regression. The risk factor for infection in febrile neutropenic patients in the form of age contributed to the effectiveness of empirical antibiotic therapy by 31.3% with an odds ratio of 7.333 ( $p=0.001$ ).

Keywords: neutropenic fever, risk factors, age, effectiveness

## PENDAHULUAN

Kanker adalah penyakit yang ditandai oleh kelainan dalam pertumbuhan dan pembelahan sel. Menurut *Canadian Association of Pharmacy in Oncology* pada sel kanker kurang merespon mekanisme homeostasis untuk mengontrol pembelahan sel atau pertumbuhan sel (*Canadian Association of Pharmacy in Oncology*, 2005). Penatalaksanaan pada pasien kanker akan melibatkan sejumlah tenaga profesional dibidang kesehatan dengan perkembangan terapi tambahan yang lebih efektif yaitu kemoterapi maupun radioterapi. Pemberian agen kemoterapi sangat bervariasi dapat berupa satu obat atau beberapa obat yang berbeda yang dapat diberikan selama beberapa hari atau beberapa minggu (Hettler, 2013). Obat-obat kemoterapi akan menyebabkan sebagian besar pasien kanker untuk mengalami myelosupresi atau penurunan produksi trombosit, sel darah putih dan sel darah merah pada sumsum tulang yang berakibat pada neutropenia, anemia dan trombositopenia. Insidensi terjadinya myelosupresi berupa neutropenia (4,67%), anemia (2,27%) dan trombositopenia (0,8%) (Tia et al., 2015). Neutropenia menunjukkan kondisi dari jumlah granulosit yang tidak memadai. Keadaan neutropenia biasanya akan terjadi

pada hari ke 7-10 setelah kemoterapi dan dapat meningkatkan resiko komplikasi infeksi serta demam yang disebut *febrile neutropenia* (Skoetz N et al., 2015). Demam neutropenia merupakan efek samping serius akibat pemberian kemoterapi dan berhubungan signifikan terhadap angka kematian pasien kanker bahkan dapat menyebabkan penundaan pada pemberian kemoterapi selanjutnya (Cameron, 2009). Demam neutropenia adalah kondisi suhu tubuh pasien  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  yang bersamaan dengan neutropenia atau nilai *Absolute Neutrophil Count* (ANC) yang terus menurun sampai  $\leq 500 \text{ sel/mm}^3$ .

Resiko infeksi akan meningkat seiring dengan nilai ANC yang terus menurun sampai  $\leq 500 \text{ sel/mm}^3$  (Fontanella et al., 2014). Selain dari nilai ANC, faktor resiko infeksi lain untuk terjadinya infeksi pada pasien kanker dengan demam neutropenia adalah pasien dengan keganasan hematologi, usia  $> 65$  tahun, durasi neutropenia yang cukup lama yaitu  $> 7$  hari, penyakit penyerta, infeksi lain dan ketidakstabilan kondisi klinis dari pasien (Klastersky et al., 2016). Infeksi yang timbul karena neutropenia pada pasien kanker yang melakukan kemoterapi akan meningkatkan mortalitas dan morbiditas dari pasien (Cameron, 2009).

Evaluasi penggunaan antibiotik selain bertujuan untuk mengetahui jumlah penggunaan antibiotik juga dapat dijadikan sebagai dasar dalam menetapkan penggunaan antibiotik yang terstandar dalam pelayanan di rumah sakit (Kemenkes RI, 2011). Penggunaan antibiotik empirik akan menguntungkan dalam pencegahan infeksi pada pasien demam neutropenia. Ketersediaan antibiotik yang memiliki spektrum luas sebagai terapi tunggal memungkinkan untuk diberikan pada pasien kanker dengan neutropenia (Rolston et al., 2015). Antibiotik yang memiliki spektrum luas yang diberikan pada pasien kanker dengan neutropenia lebih dipilih karena efeknya yang mampu membunuh bakteri gram positif maupun gram negatif (Lucas et al., 2018). Pemberian antibiotik yang tepat dalam protokol kemoterapi mencegah kejadian infeksi pada 49% pasien yang menjalani kemoterapi (Doshi et al., 2012).

## **METODE**

### **a. Jenis Penelitian**

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian observasional dengan rancangan *cross sectional* dilakukan melalui penelusuran rekam medik pasien kanker dengan demam neutropenia pada saat menggunakan antibiotik empirik.

Analisis faktor resiko usia terhadap efektivitas dari antibiotik empirik yang diberikan pada pasien demam neutropenia. Penelitian ini dilakukan selama 4 bulan mulai dari Juli-Oktober 2019 di RSUP Dr Kariadi Semarang.

### **b. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di ruang perawatan isolasi bertekanan positif dan bagian onkologi pusat RSUP Dr Kariadi Semarang selama bulan Juli-Oktober 2019.

### **c. Teknik Analisis Data**

Analisis data yang telah diperoleh melakukan univariat dan bivariat dengan menggunakan aplikasi SPSS (*Statistical Package for Social Science*).

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Karakteristik subjek penelitian menggunakan analisis data deskriptif yang merupakan gambaran dari suatu variabel. Karakteristik pasien kanker dengan demam neutropenia dapat dilihat dari tabel sebagai berikut :

**Tabel 1. Karakteristik Pasien Kanker dengan Demam Neutropenia di Instalasi Rawat Inap RSUP**

**Dr Kariadi Semarang Periode  
Juli-Oktober 2019**

<b>Jenis kanker</b>	<b>Jumlah (n)</b>	<b>Persentase (%)</b>
<b>Jenis kelamin</b>		
Perempuan	58	57,4
Laki-laki	43	42,6
<b>Kelompok usia</b>		
0-17 tahun	35	34,7
18-60 tahun	59	58,4
>60 tahun	7	6,9
<b>Jenis kanker</b>		
Non solid	82	81,2
Solid	19	18,8
<b>Durasi neutropenia</b>		
≤7 hari	45	44,6
>7hari	56	55,4

Karakteristik dari pasien dapat dilihat pada tabel 1 bahwa jumlah pasien kanker dengan demam neutropenia yang diterapi dengan menggunakan antibiotik empirik di RSUP Dr Kariadi Semarang adalah sebanyak 58 pasien (57,4%) dengan jenis kelamin perempuan dan sebanyak 43 pasien (42,6%) dengan jenis kelamin laki-laki. Pada penelitian yang dilakukan oleh (Sosa et al., 2017) yang melaporkan bahwa pasien kanker yang memiliki resiko tinggi terjadinya demam neutropenia dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak daripada pasien demam neutropenia dengan jenis kelamin laki-laki. Pengelompokan berdasarkan usia pasien dalam penelitian ini dibagi dalam tiga

kelompok berdasarkan *World Health Organization* (WHO) yaitu usia anak adalah kisaran <18 tahun sebanyak 35 pasien (34,7%), usia dewasa 18-60 tahun sebanyak 59 pasien (58,4%) dan lanjut usia adalah usia >60 tahun sebanyak 7 pasien (6,9%). Pasien dengan usia dewasa dengan rentang ≤60 tahun merupakan faktor resiko terjadinya demam neutropenia (Zhai et al., 2015). Penelitian yang dilakukan oleh (Castela et al., 2016) menemukan bahwa populasi pasien kanker yang banyak ditemukan untuk kejadian demam neutropenia adalah pasien dewasa. Usia lansia merupakan faktor resiko yang umum untuk terjadi neutropenia berat atau demam neutropenia karena penurunan kondisi fisiologis (penuaan fisiologis), proses penuaan atau karena komorbiditas yang terkait seperti diabetes, penyakit ginjal dan hipertensi dari pasien (Badr et al., 2016). Pada penelitian ini mengelompokkan berdasarkan kanker solid dan non solid. Kanker solid merupakan kanker padat yang terjadi akibat benjolan yang padat dan terjadi di bagian atau dalam tubuh pasien. Sedangkan untuk kanker non solid adalah kanker darah yang diderita oleh pasien. Pada penelitian ini, didapatkan kanker non solid adalah sebanyak 82 pasien (81,2%) dan kanker solid sebanyak 19 pasien (18,8%). Penelitian yang juga dilakukan oleh (Jacob et

al., 2014) terkait insidensi terjadinya demam neutropenia pada individu yang menderita tumor padat dan keganasan hematologi yang sedang menjalani kemoterapi didapatkan kejadian demam neutropenia pada tumor padat adalah sebanyak 32 pasien (42,7%) dan keganasan hematologi sebanyak 43 pasien (57,3%).

Hubungan dari faktor resiko infeksi terhadap efektivitas antibiotik empirik yang diberikan pada pasien demam neutropenia di RSUP Dr Kariadi Semarang dalam penelitian ini akan diuji *Chi-square* dengan nilai  $p < 0,05$  dinyatakan memiliki hubungan yang signifikan. Faktor resiko infeksi yang dihubungkan dengan efektivitas terapi antibiotik empirik pada penelitian yang dapat dilihat pada tabel 2 sebagai berikut :

**Tabel 2. Hubungan Faktor resiko infeksi terhadap Efektivitas terapi Antibiotik Empirik di RSUP Dr Kariadi Semarang**

Faktor resiko	Efektivitas terapi	
	Membaik	Tidak membaik
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki-laki	31 (72,1%)	12 (27,9%)
Perempuan	39 (67,2%)	19 (32,8%)
<b>Usia</b>		
<18 tahun	15 (42,9%)	20 (57,1%)
≥18 tahun	55 (83,3%)	11 (16,7%)
<b>Jenis Kanker</b>		
Solid	16 (84,2%)	3 (15,8%)
Non solid	54 (65,9%)	28 (34,1%)

**Durasi Neutropenia**

>7 hari	33 (58,9%)	23 (41,1%)	56
≤7 hari	37 (82,2%)	8 (17,8%)	45

Pada penelitian ini usia  $\geq 18$  tahun lebih banyak mengalami kejadian demam neutropenia. Efektivitas terapi antibiotik berdasarkan usia menunjukkan bahwa pasien dewasa mengalami perbaikan sebesar 83,3%. Nilai hubungan usia dengan efektivitas terapi antibiotik yaitu  $p=0,001$  yang berarti terdapat hubungan yang signifikan dan memiliki nilai *Odds Ratio* sebesar 0,150. Hal ini menunjukkan pasien kanker usia <18 tahun berpengaruh terhadap efektivitas terapi antibiotik empirik yang diberikan pada pasien demam neutropenia 0,150 kali dibandingkan usia  $\geq 18$  tahun. Penelitian yang dilakukan oleh (Castela et al., 2016) pemberian antibiotik empirik akan berpengaruh pada luaran terapi dari pasien pediatrik dengan kanker yang mengalami demam neutropenia karena pola sensitivitas

patogen yang diisolasi dari tubuh pasien.

**Total P Value (CI 95%)**

**KESIMPULAN**

Faktor resiko infeksi seperti usia pasien dengan demam neutropenia berkontribusi terhadap efektivitas antibiotik empirik pada pasien demam neutropenia sebesar 0,150 (0,059-0,3183). Faktor yang dijadikan sebagai prediktor terbesar terhadap efektivitas terapi antibiotik empirik pada pasien kanker dengan demam

neutropenia adalah usia dengan nilai *Odds Ratio* 7,333 ( $p=0,001$ ).

## REFERENSI

- Badr, M., Hassan, T., Sakr, H., Karam, N., Rahman, D. abdel, Shahbah, D., Zakaria, M., & Fehr, S. (2016). Chemotherapy - induced neutropenia among pediatric cancer patients in Egypt: Risks and consequences. *Molecular and Clinical Oncology*, 300–306.  
<https://doi.org/10.3892/mco.2016.957>
- Cameron, D. (2009). Management of chemotherapy-associated febrile neutropenia. *British Journal of Cancer*, 101, S22–S22.
- Canadian Association of Pharmacy in Oncology. (2005). Oncology Basics., Oncology Practise Essentials. *Association Canadienne de Pharmacie En Oncology*, 20(2), 52–58.
- Castela, O. D., Rodri, F., Vargas-neri, J. L., Palomo-colli, M. A., Lo, E., Clark, P., Castan, G., & Rivas-ruiz, R. (2016). Risk Factors for Febrile Neutropenia in Children With Solid Tumors Treated With Cisplatin-based Chemotherapy. *Journal Pediatric Hematology Oncology*, 38(3), 191–196.
- Doshi, B. D., Pandya, N. M., Shah, C. A., Gupta, A. K., & Makwana, M. V. (2012). Chemotherapy-induced Neutropenia in cancer patients with solid tumors in India. *Der Pharmacia Lettre*, 4(2), 584–590.
- Fontanella, C., Bolzonello, S., Lederer, B., & Aprile, G. (2014). Management of breast cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia or febrile neutropenia. *Breast Care*, 9(4), 239–245.  
<https://doi.org/10.1159/000366466>
- Hettler, R. (2013). Information for patients Department of Clinical Haematology., Chemotherapy Information for Patients. *Oxford Radcliffe Hospitals*, 3.
- Jacob, L., Lakshmaiah, K., Govindhabu, K., Suresh, T., Lokanatha, D., Sinha, M., Vijaykumar, B., Sumathi, B., & Jayashree, R. (2014). Clinical and Microbiological profile of Febrile Neutropenia in Solid Tumor and Hematological Malignancies at a Tertiary Cancer care center in South India. *Indian Journal of Cancer*, 51(4), 464–468.
- Kemenkes RI. (2011). Pedoman pelayanan kefarmasian untuk terapi antibiotik. *Kementrian Kesehatan RI., Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian Dan Alat Kesehatan*.
- Klastersky, Naurois, J. de, Rolston, K., Rapoport, B., Maschmeyer, G., Aapro, M., & Herrstedt, J. (2016). Management of febrile neutropaenia : ESMO Clinical clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, 27(October 2008).  
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw325>
- Lucas, A. J., Candidate, P., Olin, J. L., & Coleman, M. D. (2018). Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia. *Review*, 43(4), 228–232.
- Rolston, K. V. I., Berkey, P., Bodey, G. P., Anaissie, E. J., Khardori, N. M., Joshi, J. H., Keating, M. J., Holmes, F. A., Cabanillas, F. F., & Elting, L. (2015). Comparison of Imipenem to Ceftazidime With or Without Amikacin as Empiric Therapy in Febrile Neutropenic Patients. *Arch Intern Med*, 152, 283–291.

- Skoetz N, Bohlius J, Engert A, Monsef I, Blank O, & Vehreschild JJ. (2015). Prophylactic antibiotics or G(M)-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients receiving myelotoxic chemotherapy ( Review ). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12.
- Sosa, R., Li, S., Molony, J. T., Liu, J., Stryker, S., & Collins, A. J. (2017). Use of prophylactic growth factors and antimicrobials in elderly patients with cancer: a review of the Medicare database. *Supportive Care in Cancer*, 25(10), 3123–3132. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3720-x>
- Tia, L. J. P., Lui, A. G. A., Chua, N. S., & Strebel, H. M. J. S. (2015). Chemotherapy-induced neutropenia, anemia and thrombocytopenia among Filipino breast cancer patients on adjuvant chemotherapy. *Acta Medica Philippina*, 49(2), 26–31.
- Zhai, W., Zhang, X., Wei, J., Deng, Q., Dong, X., Zhang, X., Zhang, G., Ma, Q., Zhang, R., Su, D., Feng, S., & Han, M. (2015). A Prospective Observational Study of Antibiotic Therapy in Febrile Neutropenia Patients with Hematological Malignancies from Multiple centers in Northeast China. *International Journal of Infectious Diseases*, 37, 97–103.