

KATA PENGANTAR

Dengan penuh rasa syukur kehadiran Allah SWT, Media Farmasi Vol. 11 No.2 Tahun 2014 telah terbit.

Pada edisi ini, Jurnal Media Farmasi menyajikan artikel yang semuanya merupakan hasil penelitian. Sembilan artikel dari luar Fakultas Farmasi UAD membahas, (1) Studi pengguna spektrofometri inframerah dan kemometrika (2) Optimasi formula matrik *patch* mukoadhesif ekstrak daun sirih (*Piper batle L.*) (3) Pengembangan *basic cold cream* ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) (4) Aktivitas antioksidan ekstrak etanolik berbagai jenis sayuran (5) Layanan pesan singkat pengingat (6) Pola persepan antiemetik pada penderita dispepsia pasien dewasa dan lansia (7) Evaluasi kepatuhan pasien diabetes melitus tipe 2 (8) Pengaruh pengetahuan dan sikap orang tua terhadap swamedikasi obat demam pada anak. Tiga artikel dari penelitian Fakultas Farmasi UAD yang membahas tentang : (1) Penggunaan antibiotik pada pasien leukemia akut dewasa (2) Formula granul kombinasi ekstrak terpurifikasi herba pegagan (*Centella asiatica (L) Urban*) dan herba sambiloto (*Andrographis paniculata (Burm.f.)Ness*) (3) efek ekstrak etanol kelopak rosela (*Hibiscus sabdariffa L.*).

Harapan kami, jurnal ini dapat bermanfaat bagi pembaca atau menjadi referensi peneliti lain. Kritik dan saran membangun, senantiasa kami terima dengan tangan terbuka.

Dewan editor

**PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PADA PASIEN LEUKEMIA
AKUT DEWASA DENGAN *FEBRILE NEUTROPENIA*
SETELAH PEMBERIAN KEMOTERAPI AGRESIF DI
RUMAH SAKIT KANKER DHARMAIS JAKARTA**

**ANTIBIOTICS USAGE IN ACUTE LEUKEMIA ADULT
PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA AFTER GIVEN
CHEMOTHERAPY AGGRESSIVE IN CANCER DHARMAIS
HOSPITAL JAKARTA**

Baiq Nurbaety¹, Dyah Aryani Perwitasari², Rizka Andalusia³

Magister Farmasi Klinis, Universitas Ahmad Dahlan¹
Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan²
Bagian Penelitian dan Pengembangan, RS Kanker Dharmais³
Email : bq.tyee@gmail.com

ABSTRAK

Pasien dengan penyakit leukemia pada umumnya rentan terhadap infeksi dan apabila terkena infeksi seringkali sulit diatasi. Pemilihan antibiotika harus berdasarkan hasil kultur, pola resistensi serta *guideline* yang ada karena mikroorganisme dan sensitivitasnya terhadap antibiotika senantiasa berubah. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan antibiotika pada pasien dewasa dengan leukemia akut yang mengalami *febrile neutropenia* setelah pemberian kemoterapi di RS Kanker Dharmais Jakarta. Penelitian yang dilakukan adalah penelitian observasional deskriptif dengan pengambilan data pasien secara retrospektif dan prospektif periode bulan Januari - Mei 2014. Data semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi diambil dari catatan rekam medis pasien. Pada penelitian ini terdapat 18 episode *febrile neutropenia* pada pasien dewasa dengan leukemia akut. Penggunaan antibiotika empirik monoterapi ditemukan sejumlah 10 episode (55,56%) dan yang terbanyak digunakan adalah sefepim (27,78%) sedangkan penggunaan antibiotika empirik kombinasi ditemukan sejumlah 8 episode (44,44%) dan yang terbanyak adalah kombinasi sefepim dengan amikasin (22,22%). Pada 16 episode (88,89%) regimen antibiotika yang digunakan telah sesuai dengan *guideline* terbaru dari IDSA, NCCN dan Panduan Tatalaksana *Febrile Neutropeni / Demam Neutropenia* pada Pasien Kanker. Antibiotika empirik yang digunakan sesuai dengan hasil kultur adalah sebesar 66,67%. Durasi antibiotika yang diberikan pada pasien *febrile neutropenia* adalah 6 sampai 34 hari. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien yang mengalami keberhasilan terapi sebanyak 16 episode (88,89%).

Kata kunci : *febrile neutropenia*, antibiotika, leukemia akut

ABSTRACT

Patients with leukemia are generally susceptible to infection and if the patients are infected, it is hardly to overcome. Antibiotic selection should be based on culture, resistance patterns and guidelines because micro-organisms and sensitivity to antibiotics always change. This research is aimed to evaluate the use of antibiotics in adult patients with acute leukemia who experiences febrile neutropenia after given chemotherapy in Cancer Dharmais Hospital Jakarta. This study was conducted by observational descriptive design by collecting retrospective and prospective patient's data in the period of January to May 2014. Data of all patients who met the inclusion criteria were taken from the patient's medical record. In this study, there were 18 episodes of febrile neutropenia adult patients with acute leukemia. The use of empirical antibiotic monotherapy was as many as 10 episodes (55, 56%) and the highest antibiotic used was cefepime (27, 78%). While the use of empiric antibiotic combination was as much as 8 episodes (44, 44%) and the highest combination used was a combination of cefepime with amikacin (22, 22%). Among the 16 episodes (88,89%), the antibiotic regimen was used in accordance with the latest guidelines from the IDSA, NCCN and Panduan Tatalaksana Febrile Neutropeni / Demam Neutropenia pada Pasien Kanker. The empiric antibiotics used in accordance with the culture results was 66,67%. The duration of antibiotics given to patients with febrile neutropenia was 6 to 34 days. Patients who experienced success in the therapy were as much as 16 episodes (88,89%).

Keyword: *febrile neutropenia, antibiotic, acute leukemia*

PENDAHULUAN

Pasien dengan penyakit leukemia pada umumnya rentan terhadap infeksi dan apabila terkena infeksi seringkali sulit diatasi. Infeksi pada pasien leukemia berhubungan langsung dengan berbagai keadaan, yaitu penurunan daya tahan akibat penyakit yang mendasarinya, defek imun sebagai akibat pengobatan dengan sitostatik, radiasi, berbagai prosedur invasif dan kombinasi dari berbagai hal tersebut. Pada defek sistem imun yang berat, mikroorganisme yang semula bersifat apatogen dapat menjadi

patogen (infeksi oportunistik). Faktor terpenting terhadap timbulnya infeksi pada leukemia adalah keadaan neutropenia. Semakin berat dan lama keadaan neutropenia, maka makin mudah dan berat infeksi yang terjadi (Hadinegoro, 2002). *Febrile neutropenia* berkaitan erat dengan tingkat kematian yang tinggi, hal ini menyebabkan terapi antibiotik empiris tepat waktu dan efisien benar-benar penting (Glasmacher *et al*, 2005).

Perkembangan tatalaksana *febrile neutropenia* yang baik menghasilkan angka mortalitas di Eropa hanya 8,7% saja, sedangkan di

Indonesia belum ada data nasional besarnya angka kematian *febrile neutropenia*. Data dari RS Kanker Dharmais tahun 2000-2002, mortalitas bervariasi antara 12,5%-38,8%. Perbedaan angka kematian yang cukup besar ini dimungkinkan oleh karena belum ada strategi baku diagnosis dan tatalaksana *febrile neutropenia* di Indonesia, kondisi lingkungan, pola infeksi dan mikroorganisme yang ada. Data sementara juga menunjukkan bahwa tatalaksana *febrile neutropenia* pada pusat-pusat Hematologi Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia (HOMPEDIN) di seluruh Indonesia masih belum maksimal, baik karena keterbatasan fasilitas, dana dan kurangnya perhatian dari institusi terkait (Ranuhardy dkk., 2006).

Infeksi yang terjadi pada pasien yang mengalami *febrile neutropenia* ditangani dengan pemberian antibiotika berspektrum luas pada saat timbul pertama infeksi. Pemilihan antibiotika harus berdasarkan hasil kultur, pola resistensi serta *guideline* yang ada karena mikroorganisme dan sensitivitasnya terhadap antibiotika senantiasa berubah. Terjadinya perubahan pola kuman dari waktu ke waktu akan mempengaruhi sensitivitas antibiotik yang digunakan sehingga perlu dilakukan evaluasi kembali penggunaan antibiotik di RS Kanker Dharmais untuk mengatasi *febrile neutropenia*

pada pasien dengan keganasan hematologi.

Tujuan Penelitian

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan antibiotika pada pasien dewasa dengan keganasan hematologi yang mengalami *febrile neutropenia* setelah pemberian kemoterapi kanker di RS Kanker Dharmais Jakarta.

METODE PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian observasional deskriptif dengan pengambilan data pasien secara retrospektif dan prospektif yang dilakukan di Ruang Isolasi Imunitas Menurun (RIIM) di Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta periode bulan Januari - Mei 2014. Jenis data dalam penelitian ini adalah yang diambil dari catatan rekam medis pasien menggunakan form pengambilan data penelitian kemudian dianalisis secara deskriptif. Populasi target penelitian adalah pasien dengan leukemia akut yang mendapatkan kemoterapi agresif. Sampelnya adalah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

1. Kriteria Inklusi

- a. Pasien leukemia akut yang masuk ke RIIM (Ruang Isolasi Imunitas Menurun)
- b. Pasien mendapat kemoterapi agresif
- c. Pasien dewasa lebih dari 18 tahun

- d. Pasien yang didiagnosis menderita *febrile neutropenia* setelah kemoterapi
 - e. Pasien mendapatkan antibiotika
2. Kriteria Eksklusi
 - a. Demam terjadi dalam waktu 6 jam akibat transfusi darah, produk darah, atau cairan IV lain.
 - b. Menjalani radiasi pada tulang belakang
 - c. Menjalani transplantasi sumsum tulang

Pasien merupakan penderita leukemia akut (*Acute Lymphoblastic Leukemia, Acute Myeloid Leukemia*) yang mengalami *febrile neutropenia* berdasarkan diagnosa di rekam medis. *Febrile neutropenia* adalah demam yang temperatur oral $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ sekali pengukuran atau temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ dalam periode lebih dari 1 jam dan neutropenia didefinisikan sebagai $\text{ANC} < 500 \text{ sel/mm}^3$ atau diperkirakan turun menjadi $< 500 \text{ sel/mm}^3$. Pasien yang menderita *febrile neutropenia* diberikan antibiotika yang merupakan agen yang digunakan untuk mencegah dan mengobati infeksi. Keberhasilan terapi *febrile neutropenia* tercapai jika suhu kembali normal ≤ 5 hari setelah terapi dan tidak ada tanda infeksi terulang dalam 7 hari setelah pengobatan dihentikan. Waktu munculnya respon klinik terhitung sejak munculnya suhu normal. Onset neutropenia adalah jarak dari pasien

menerima kemoterapi hingga terjadi neutropenia, durasi neutropenia yaitu lamanya $\text{ANC} \leq 500 \text{ sel/mm}^3$ dan durasi *febrile* adalah lamanya terjadi *febrile* saat pasien mengalami neutropenia. *Outcome* klinis yang ingin dicapai pada penelitian ini dinilai dari perbaikan kondisi klinis pasien setelah pemberian antibiotika.

Pengolahan data dilakukan dengan mengklasifikasikan data yang diperoleh dan kemudian dibuat tabulasi meliputi karakteristik pasien, frekuensi keberhasilan terapi antibiotik, kemudian dianalisis secara deskriptif. Kesesuaian antibiotika yang digunakan disesuaikan dengan standar penatalaksanaan *febrile neutropenia* yaitu Panduan Tatalaksana *Febrile Neutropeni / Demam Neutropeni* pada Pasien Kanker, *Prevention and Treatment of Cancer-Related Infection* tahun 2013 dari *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* dan *Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America* tahun 2010 dari *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada tabel 1 dapat dilihat sebaran pasien dewasa dengan leukemia akut dengan beberapa karakteristik. Dari 13 pasien yang mengalami *Acute Lymphoblastic Leukemia (AML)* dan *Acute Myeloid Leukemia (ALL)* yang

menjalani kemoterapi agresif terdapat sebanyak 22 episode kemoterapi. Dari 22 episode tersebut, 18 episode mengalami *febrile neutropenia* dan 4 episode mengalami neutropenia tanpa febrile. Dari 13 pasien yang mengalami neutropenia sebanyak 4 pasien dengan ALL dan 9 pasien dengan AML Pasien dengan ALL sebanyak 3 yang mengalami *febrile neutropenia* dan 1 pasien hanya mengalami neutropenia. Episode *febrile neutropenia* yang terjadi sebanyak 3 episode (60%) dan 2 episode (40%) neutropenia tanpa *febrile*. Pasien dengan AML

mengalami *febrile neutropenia* sebanyak 15 episode (88,24%) dan 2 episode (11,76%) mengalami neutropenia. Pada satu pasien dapat mengalami lebih dari satu episode *febrile neutropenia*.

Pemberian regimen kemoterapi dapat menyebabkan depresi sumsum tulang. Sebagian besar obat kemoterapi memberikan efek leukopenia, trombositopenia dan anemia dengan derajat bervariasi. Depresi sumsum tulang yang parah dapat menyebabkan timbulnya infeksi, septikemia, dan hemoragi visera (Desen, 2008).

Tabel I. Karakteristik pasien dewasa dengan leukemia akut di RIIM RS Kanker Dharmais Jakarta periode Januari-Mei 2014

Karakteristik subyek	Σ Pasien (n=13)	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	7	53,85
Perempuan	6	46,15
Usia (tahun)		
18-45	8	61,54
46-65	5	38,46
BB (Kg)		
Mean	59,56	
Median	63	
Diagnosis		
AML	9	69,23
ALL	4	30,77
Penyakit penyerta*		
Tanpa penyakit penyerta	6	46,15
Dengan penyakit penyerta		
Gangguan fungsi jantung	1	7,69
Gangguan fungsi hati	4	30,77
DM	1	7,69
Hipertensi	3	23,08
Neuropati pain	2	15,38

Keterangan :

* : Dalam satu episode pasien bisa memiliki lebih dari satu penyakit penyerta

Pada tabel II dapat dilihat gambaran kondisi klinis pasien yang mengalami *febrile neutropenia*. Data klinis pasien dinilai berdasarkan episode *febrile neutropenia* yang dialami setiap pasien.

Pada tabel III dapat dilihat persentase penggunaan antibiotika pada pasien yang mengalami *febrile neutropenia* berdasarkan jenis regimen antibiotika monoterapi maupun kombinasi. Penggunaan antibiotika empirik monoterapi untuk terapi pada pasien yang mengalami *febrile neutropenia* sebanyak 10 episode (55,56%) dan penggunaan antibiotika empirik kombinasi sebanyak 8 episode (44,44%). Antibiotika empirik monoterapi yang paling banyak digunakan adalah sefepim (27,78%) yaitu sebanyak 5 episode. Antibiotika kombinasi yang paling banyak digunakan adalah kombinasi sefepim dengan amikasin yaitu pada 4 episode (22,22%). Berdasarkan regimen antibiotika yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 16 episode (88,89%) sesuai dengan *guideline* terbaru dari NCCN dan IDSA serta Panduan Tatalaksana *Febrile Neutropeni / Demam Neutropeni pada Pasien Kanker* yaitu menggunakan monoterapi sefepim, sefpirom, seftazidim, karbapenem dan kombinasi terapi aminoglikosida dengan sefalosporin generasi III/IV

atau aminopenisilin/piperasillin. Namun, sebanyak 2 episode (11,11%) tidak sesuai yaitu menggunakan kombinasi aminoglikosida dengan seftriakson dan kombinasi amikasin dengan targozid karena menurut *guideline* terbaru dari NCCN dan IDSA kombinasi yang digunakan adalah aminoglikosida dengan antipseudomonas penisilin atau sefepim atau seftazidim atau karbapenem.

Mikroorganisme dari hasil kultur berasal dari pasien itu sendiri yang menyebabkan infeksi karena sistem pertahanan tubuh pasien yang menurun diakibatkan oleh penyakit pasien itu sendiri atau karena kemoterapi yang dijalani oleh pasien. Mikroorganisme terbanyak yang menyebabkan infeksi adalah *coccus* gram positif yaitu *Staphylococcus* dan diikuti oleh bakteri gram negatif *Klebsiella*. Hasil dari penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Gaytán-Martínez *et al* (2000) yang menyatakan bahwa bakteri terbanyak yang menyebabkan infeksi adalah *Escherichia coli* (33%), diikuti dengan koagulase-negatif *Staphylococcus* (29%), dan *Klebsiella oxytoca* (16%). Selain itu, *Candida albicans* juga dapat menyebabkan terjadinya infeksi.

Tabel II. Data klinis episode *febrile neutropenia* pasien leukemia akut di RIIM RS Kanker Dharmais Jakarta periode Januari - Mei 2014

Data klinik subjektif	Jumlah episode <i>febrile neutropenia</i> (n=18)	%
Regimen Kemoterapi		
LAM 8	12	66,67
ALL-4	1	5,56
ALL-80	2	11,11
BIDFA	3	16,67
Onset neutropenia		
<7 hari	12	66,67
7-14 hari	3	16,67
Jumlah neutrofil saat demam sel/mm³		
<500	12	66,67
≥500 – 1000	3	16,67
Durasi neutropenia		
7-14 hari	2	11,11
15-20 hari	3	16,67
>20 hari	10	55,56
Durasi febrile		
<7 hari	8	44,44
7-14 hari	4	22,22
>14 hari	3	16,67
Penyebab febrile		
<i>Fever of Unknown Origin (FUO)</i>	2	11,11
Terdokumentasi		
Mikrobiologi	14	77,78
Klinis	2	11,11
Infeksi aliran darah		
Bakterimia	10	55,56
Penggunaan kateter intravena <i>Central Venous Catheter (CVC)</i>	15	83,33
Penggunaan antimikroba lain		
Nistatin	12	66,67
Flukonazol	14	77,78
Asiklovir	9	50,00
Mycamin	6	33,33
Penggunaan <i>Colony Stimulating Factor (CSF)</i>		
Tidak	7	38,89
Ya	11	61,11
Filgastrim	7	38,89
Lenogastrim	4	22,22

Keterangan :

- LAM 8 : Daunorubicin 45 mg/m² + ARA-C 100mg/m²
 ALL-4 : Daunorubicin 30 mg/m² + Cyclopospamide 750 mg/m² + Vincristin 2 mg + Dexametason 8 mg/m² + MTX 15 mg/m²
 ALL-80 : Prednison 40 mg/m² + Vincristin 2 mg + Daunorubicin 80 mg/m² + MTX 10 mg/m²
 BIDFA : Fludarabine 15 mg/m² + Alexan 500 mg/m² + G-CSF 34 Mio

Tabel III. Penggunaan jenis antibiotika pada pasien *febrile neutropenia* di RIIM RS Kanker Dharmais Jakarta periode Januari-Mei 2014

Regimen Antibiotika	Jenis antibiotika	Σ episode <i>febrile neutropenia</i>	Persentase (%)
Monoterapi	Sefepim	5	27,78
	Meropenem	3	16,67
	Seftazidim	2	11,11
Kombinasi	Amikasin + sefepim	4	22,22
	Amikasin + seftriakson	1	5,56
	Amikasin + targocid	1	5,56
	Amikasin + meropenem	1	5,56
	Garamycin + meropenem	1	5,56

Setelah pemberian initial terapi empirik pada pasien *febrile neutropenia* harus dilakukan evaluasi terhadap respons klinik, data laboratorium dan adanya perubahan terapi. Setelah 72 jam (3 hari) dari pemberian antibiotika empirik dilakukan evaluasi tentang penggantian terapi, penggantian atau penambahan terapi antibiotika dilakukan apabila ANC kurang dari 500 sel/mm³ selama 7 hari. Pada pasien yang sudah tidak *febrile* setelah 3-5 hari terapi, antibiotika dilanjutkan sampai neutropenia teratasi (ANC > 500 sel/mm³). Pada *febrile neutropenia* risiko ringan sampai sedang bisa diganti dengan

antibiotika oral setelah 2 hari pemberian intravena dan pada risiko tinggi dilanjutkan sampai 7 hari. Pada pasien yang mengalami *febrile* persisten dilakukan evaluasi dan penggantian antibiotika dilakukan setelah 3 hari pemberian initial terapi antibiotika (Freifeld *et al*, 2010).

Durasi pemberian antibiotika yang tidak sesuai dengan pelayanan medis yaitu terdapat pergantian antibiotika sebelum 3 hari setelah pemberian antibiotika sebelumnya. Pemberian antibiotika yang kurang dari 3 hari terjadi pada 2 episode *febrile neutropenia* (11,11%). Durasi antibiotika yang diberikan adalah 6 sampai 34 hari.

Tabel IV. Keberhasilan terapi berdasarkan respon klinis pemberian regimen antibiotika empirik pada pasien dewasa yang mengalami *febrile neutropenia* pada leukemia akut setelah pemberian kemoterapi agresif

Regimen antibiotika	Σ episode	% respon klinis positif (≤ 5 hari)	% respon klinis negatif (> 5 hari)
Amikasin + sefepim	5	27,78	0
Amikasin + tasoziin	1	5,56	0
Amikasin + seftriakson	1	5,56	0
Sefepim	4	22,22	0
Seftazidim	3	11,11	5,56
Meropenem	4	16,67	5,56
Total	18	88,89	11,11

Antibiotika empirik yang digunakan dan sesuai dengan hasil kultur adalah 10 episode *febrile neutropenia* (66,67%) sedangkan yang tidak sesuai dengan hasil kultur adalah 5 episode *febrile neutropenia* (33,33%). Antibiotika yang resisten terhadap mikrobiologi akan dilakukan pergantian antibiotika. Penggantian antibiotika dilakukan pada 9 episode *febrile neutropenia* (60%) sedangkan yang tidak dilakukan penggantian antibiotika sebanyak 6 episode *febrile neutropenia* (40%).

Tabel 4 merupakan gambaran respon klinis pada pasien yang mengalami *febrile neutropenia* berdasarkan jenis regimen antibiotika yang diberikan. Dari tabel IV dapat dilihat keberhasilan dan kegagalan terapi pasien per episode *febrile neutropenia*. Keberhasilan terapi pada pasien *febrile neutropenia* terjadi jika pasien mengalami respon positif terhadap terapi yang diberikan yaitu penurunan suhu setelah pemberian antibiotika ≤ 5 hari.

Respon klinis positif terhadap regimen antibiotika empirik yang digunakan terdapat pada 16 episode (88,89%) dari 18 episode *febrile neutropenia*. Dari tabel IV dapat diketahui bahwa regimen antibiotika empirik yang memberikan respon paling besar adalah regimen kombinasi amikasin dengan sefepim (27,78%).

Pasien yang meninggal sebanyak sebesar 6 pasien (50%) dari 12 pasien yang mengalami *febrile neutropenia* dan pasien yang mengalami keberhasilan terapi dan tetap hidup sebanyak 6 pasien (50%).

KESIMPULAN

Penggunaan antibiotika empirik baik monoterapi maupun kombinasi pada pasien *febrile neutropenia* sebesar 88,89% sesuai dengan standar terapi terbaru *febrile neutropenia* namun hanya 66,67% yang sesuai dengan hasil kultur. Pasien yang mengalami keberhasilan terapi sebanyak 88,89% dan pasien

yang mengalami kegagalan terapi sebesar 11,11%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dosen pembimbing, dosen pengajar dan seluruh karyawan di Jurusan Farmasi Klinis Universitas Ahmad Dahlan, seluruh karyawan RS Kanker Dharmais Jakarta, orang tua, saudara, serta teman-teman yang telah memberikan saran dan dukungannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Desen, W., 2008, *Buku Ajar Onkologi klinis*, edisi 2. Balai FKUI : Jakarta
- Freifeld, A.G., Bow, E.J., Sepkowitz, K.A., Boeckh, M.J., Ito, J.I., Mullen, C.A., Raad, I.I., Rolston, K.V., Young, J.A.H., And Wingard, J.R., 2010, Executive Summary: Clinical Practice *Guideline* For The Use Of Antimicrobial Agents In Neutropenic Patients With Cancer: 2010 Update By The Infectious Diseases Society Of America, *Clin InfectDis*, **52**(4):427–431
- Gaytán-Martínez, J., Mateos-García, E., Sánchez-Cortés, E., González-Llaven, J., Casanova-Cardiel, L.J., Fuentes-Allen, J.L., 2000, Microbiological Findings in Febrile Neutropenia, *Archives of Medical Research*, **31**(4) : 388–392
- Glasmacher A1, Von, L.T.M., Schulte, S., Hahn, C., Ig, S.W., Prentice, A., 2005, An Evidence-Based Evaluation Of Important Aspects Of Empirical Antibiotic Therapy In Febrile Neutropenic Patients, *Clin Microbiol Infect*, **11** Suppl 5:17-23.
- Hadinegoro, S.R.S., 2002, Demam pada Pasien Neutropenia, *Sari Pediatri*, Vol. **3**, No. 4, 235 – 241
- Ranuhardy, D., Kurnianda, J., Abdulmuthalib, Atmakusuma, D., Kar, A.S., Acang, N., Mediarty, Fadjari, H., Tobing, M.L., Ashariati, A., Fakhruddin, Darmayuda, T.G., Darmawan., B., Harryanto, A., 2006, *Panduan Tatalaksana Febril Neutropeni/ Demam Neutropeni pada Pasien Kanker*, p1, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia : Jakarta