

615.58

SAH

u

er

**UJI TERAPITIK
COLONY STIMULATING FACTOR PADA NEUTROPENIA
PENDERITA CHEMOTERAPI
DI RUMAH SAKIT DR.KARIADI SEMARANG**



dr. IMAM SANYOTO

Pembimbing
dr. DJOKO HANDOJO, Sp.B. Onk

**BAGIAN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
DIPONEGORO SEMARANG
2003**

**TULISAN INI TELAH SELESAI DIPERIKSA
DAN DIKOREKSI**

Semarang, Mei 2004

Pembimbing

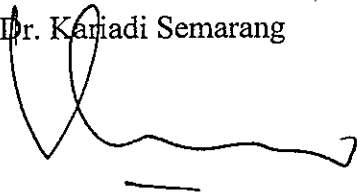


Dr. Djoko Handojo, SpB(K)Onk.
NIP. 130 675 341

Mengetahui,

Kepala Bagian SMF Bedah

RSUP Dr. Kariadi Semarang



Dr.H. Abdul Wahab, SpBO, FICS
NIP. 130 345 795

Mengetahui,

Ketua Program Studi PPDS I

Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran

UNDIP Semarang



dr. Djoko Handojo, SpB(K)Onk
NIP. 130 675 341

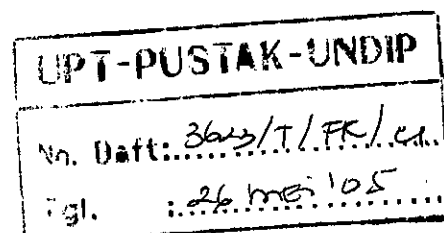
KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadiran Allah SWT atas karunia, rahmat dan hidayahnya sehingga kami telah menyelesaikan tugas penulisan karya tulis paripurna dalam memenuhi persyaratan untuk menyelesaikan program pendidikan dokter spesialis I dalam bidang ilmu bedah di Fakultas Kedokteran UNDIP.

Seperti kata pepatah” tiada gading yang tak retak” maka kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna, namun karena dorongan keluarga, dan teman-teman dan bimbingan dari guru-guru kami sehingga tulisan ini dapat terselesaikan.

Oleh karena itu, pada kesempatan ini perkenankanlah pada kesempatan ini menghaturkan rasa hormat dan terimakasih yang tulus kepada:

1. dr. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk, yang telah memberikan bimbingan, petunjuk, dan koreksi dalam penyelesaian tulisan ini dan selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah FK UNDIP Semarang yang telah susah payah mendidik kami.
2. Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang, yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk mengikuti pendidikan spesialisasi.
3. Direktur RSUP dr. Kariadi Semarang beserta staf yang telah memberikan kesempatan dan kerja sama yang baik selama menjalani pendidikan.
4. dr. H. Abdul Wahab, SpB, SpBO, FICS, selaku Ketua Bagian Ilmu Bedah FK UNDIP/ Kepala SMF Bedah RSUP dr. Kariadi Semarang yang telah berkenan memberikan bimbingan dan arahan selama menempuh pendidikan.
5. Guru-guru kami di bagian ilmu Bedah FK UNDIP Semarang yang sangat kami hormati: dr. F. Sutoko, SpB, SpBP; dr. R. Saleh Mangunsudirdjo, SpB, SpBO, FICS (almarhum); dr. Darsito, SpB, KBD; DR.dr. Rudi Yuwana, SpB, SpBU; dr. H.Rifki Muslim, SpB, SpBU; dr. H. Abdul Wahab, SpB, SpBO, FICS; dr. Andy Maleachi, SpB, KBD; Prof. DR. dr. I. Riwanto, SpB, KBD; Prof. DR. dr. H. Faik Heyder, SpB, SpBTV; dr. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk; dr. Yulianto Suwardi, SpB, SpBA; dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpBU; dr. Subianto, SpB, SpBOnk; dr. Johny Sjoelib, SpB, KBD, dr. Bambang Sutedjo, SpB, SpBO, FICS; dr. Ardy Santosa, SpU; dr. Artisto Putro, SpB,



SpBOnk (almarhum); dr.M.Mulyono, SpB, KBD; dr.Sahal Fatah, SpB,SpBTV; dr. Benny Issakh, SpB,SpBOnk; dr. Djenny Bijantoro, SpB, SpBA; dr. Muh.Adi Sudarso, SpU; dr. Gunadi K, SpBS; DR.dr.Zainal Muttaqin, SpBS; dr. Erie BPS Andar, SpBS, atas segala curahan ilmu dan bimbingan selama pendidikan.

6. Rekan-rekan residen PPDS I Ilmu Bedah FK UNDIP atas kerjasamanya dalam sukan dan duka selama menempuh pendidikan.
7. Ayahanda Sudarsono (alm) dan ibu Sudarti, orang tua tercinta yang dengan penuh kasih sayang dan penuh pengorbanan telah mengasuh, membesarkan, mendidik, dan menanamkan rasa disiplin dan tanggung jawab, sujud dan bakti kami haturkan.
8. Bapak Hadi suyoto (alm) dan ibu Munchiatun (alm) mertua tercinta yang dengan penuh perhatian memberikan dorongan semangat,moral maupun material, sujud dan bakti kami haturkan.
9. Istriku Sri Budi Nurcahyaningrum dan kedua anakku Bagas dan Akbar tercinta yang dengan tabah dan sabar mendampingi , memberikan dorongan dan semangat serta pengorbanan pada saat senang dan susah selama menjalani pendidikan.

Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan hidayahnya kepada kita semua.

Amin.

Semarang, Mei 2004

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....

DAFTAR ISI.....

1. PENDAHULUAN.....

 1.1. Latar Belakang Masalah.....

 1.2. Rumusan Masalah

 1.3. Tujuan Penelitian

 1.4. Manfaat Penelitian

2. TINJAUAN PUSTAKA

2. KERANGKA TEORI

3. HIPOTESIS

4. METODE PENELITIAN

5. HASIL PENELITIAN

6. PEMBAHASAN

7. KESIMPULAN DAN SARAN

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Banyak dari penderita kanker mengkhawatirkan kemungkinan efek samping pemberian kemoterapi. Survey di Amerika Serikat th.2002 oleh *Roper starch* pada penderita yang menjalani kemoterapi 32 % mengkhawatirkan kehidupan keganasan yang diderita dan 40% mengkhawatirkan efek samping dari pemberian kemoterapi^(1,3).

Lebih dari 50% yang menjalani kemoterapi akan berkembang dalam kondisi yang disebut neutropenia yang akan menempatkan penderita pada keadaan ancaman kematian oleh karena infeksi. Adanya infeksi berakibat perawatan di rumah sakit lebih lama dan penundaan yang cukup lama dari pemberian kemoterapi sehingga menghambat efektifitas kerja^(1,3).

Data di Amerika menunjukkan penderita yang menjalani kemoterapi 1,4 juta penderita pada tahun 2001 berarti lebih dari tujuh ratus ribu penderita akan mengalami efek samping kemoterapi berupa neutropenia. Penggunaan sitostatika pada penderita keganasan akan merusak sel-sel yang tumbuh cepat dan itu termasuk sel sel kanker dan sel normal termasuk sel darah putih yang berfungsi sebagai pertahanan dalam serangan infeksi^(1,3).

American society of clinical oncology (ASCO) memberikan petunjuk pengelolaan neutropenia dengan penundaan pemberian sitostatika, pemberian suportif sel progenitor dan penggunaan antibiotik profilaksis selektif pembatasan kunjungan pasien⁽²⁾.

Evidens base yang dilakukan ASCO menghasilkan consensus penggunaan dari hematopoietic colony stimulating factor pada penderita febrile neutropenia sebagai suportif sel progenitor pada penderita neutropenia dan didapatkan angka keberhasilan lebih dari 40% dari sejumlah penderita drug induced neutropenia yang dirawat. Namun pendapat ini belum mendapat dukungan oleh para ahli di negara berkembang^(2,3). Sanggahan terhadap pendapat ini datang dari Jan Palmblad, oncologist dari Stockholm Swedia yang menyatakan bahwa penggunaan colony stimulating factor tidak bermanfaat karena drug induced neutropenia tidak terjadi pada seluruh penggunaan obat. Pendapat ini juga didukung oleh

sarjana jepang Fukata S, Kuma K, Sugwara M pada penelitian randomized control trials dari penggunaan granulocyte colony stimulating factor tidak memperbaiki keadaan neutropenia pada antityroid drugs induced agranulocytosis th 1999⁽²⁾.

Di Indonesia belum ada penelitian resmi yang menyebutkan manfaat penggunaan granulopoietic stimulating factor pada penderita neutropenia terutama pada febrile neutropenia sehingga penderita yang menjalani kemoterapi terhindar dari ancaman kematian akibat infeksi.

B. Rumusan masalah

- a. apakah pemberhentian kemoterapi pada keadaan afebrile neutropenia dapat mencegah terjadinya febrile neutropenia ?
- b. apakah pemberian granulopoietic stimulating factor lebih baik dibandingkan dengan pemberhentian pemberian kemoterapi ?

C. Tujuan penelitian :

mengetahui apakah dengan pemberhentian pemberian kemoterapi pada keadaan afebrile neutropenia dapat mencegah febrile neutropenia
mengetahui apakah Colony Stimulating Factor dapat mencegah terjadinya febrile neutropeni ?

Manfaat penelitian

1. dengan intervensi pemberhentian kemoterapi dapat mencegah febrile neutropenia tanpa pemberian granulopoietic stimulating factor.
2. memperkaya khasnah ilmu pengetahuan di bidang kemoterapi.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

Neutropenia adalah menurunnya jumlah neutropil dalam darah. Neutropil adalah salah satu tipe dari sel-sel darah putih yang secara bersama bertanggung jawab terhadap respon pertahanan, melawan terhadap infeksi. Terdapat banyak jenis sel-sel darah putih dengan fungsinya masing-masing. Neutropenia ditandai dengan penurunan jumlah hitung neutropil kurang dari 1500/mm³ yang mempunyai resiko rendah terhadap infeksi, kurang dari 1000/mm³ mempunyai resiko sedang dan kurang dari 500/mm³ mempunyai resiko tinggi terhadap infeksi^(1,4,11).

Penyebab neutropenia bisa congenital maupun didapat. Pada dasarnya dapat dibagi menjadi :

1. Gangguan produksi
2. Gangguan destruksi.
3. Drug induced neutropenia
4. Bersama penyakit infeksi^(1,4,11).

Gangguan pada sel precursor (stem sel) sistem hemopoetik bisa terjadi pada:

- a. Penyakit utama pada gangguan sel precursor (stem sel) pada system hemopoetik seperti : anemia aplastik, leukemia, dan Myelodysplasia Syndrome.
- b. Akibat pemberian sitostatika yang mempengaruhi produksi sel precursor.
- c. Radiasi^(1,4).

Beberapa ahli membagi neutropnia dalam 2 kelompok intrinsic neutropenia dan neutropenia didapat (acquired).

Neutropenia acquired (di dapat) sebaga etiologi :

- Drug induced neutropenia
- Marrow-infiltrating disorders
- Benign familial neutropenia
- Chronic idiopathic neutropenia
- Isoimmune neutropenia

- Increased margination of WBCs
- Infection with human immunodeficiency virus (HIV)
- Postinfectious neutropenia
- Nutritional deficiencies
- Chronic benign neutropenia of childhood
- Autoimmune neutropenia
- Metabolic diseases
- Immunologic abnormalities

Etiologi intrinsic neutropenia :

- Diskeratosi congenital dimana terjadi kelainan X-linked
- Kostmann Syndrome

Kemoterapi dapat diberikan secara tunggal maupun kombinasi , tergantung pada kemampuan cell target sitostatika yang bersangkutan. Pemberian kemoterapi kombinasi pada umumnya memberikan hasil yang lebih baik daripada pemberian kemoterapi tunggal . hal ini disarankan karena untuk mencapai target penghancuran sel kanker secara menyeluruh tentunya ada persyaratan yang harus dipenuhi agar terapi ini mencapai hasil yang optimal , yaitu :

1. Obat tersebut harus aktif pada pengobatan tunggal
2. Harus mempunyai efek yang berbeda
3. Tidak memberikan efek samping yang sama

Dengan cara ini sel kanker dapat dirusak tanpa menambah toksisitas pada penderita sehingga sisakit dapat pulih kembali lebih cepat untuk mendapatkan terapi beikutnya . selain itu sel kanker dapat dibunuh pada berbagai fase dari siklus pembelahan , sehingga remisi tumor lebih sempurna dan juga dapat memperlambat timbulnya resistensi. remisi adalah efek obyektif dari sitostatika yang ditandai pengecilan tumor dan menghilangnya tanda-tanda metastase baik secara palpasi maupun radiologik dikenal remisi sebagian (partial remission)bila waktu remisi pendek yaitu remisi selama satu sampai tiga bulan

sedang remisi lengkap (complete remission) bila waktu remisi panjang yaitu remisi satu sampai 5 tahun ⁽⁷⁾.

Pemberian kemoterapi dipergunakan untuk tujuan

1. Penyembuhan kuratif dimana remisi yang berlangsung lama 5-20 tahun.
2. Penyembuhan paliatif yang biasanya diberikan pada kasus-kasus yang sebelumnya sudah gagal dengan terapi bedah atau radioterapi atau telah mengalami pengobatan dengan kemoterapi lainnya jadi diberikan sebagai second atau third line chemotherapy.

Pemberian kemoterapi harus diperhatikan :

I. Diagnosis

Sebelum pengobatan kemoterapi harus diketahui dahulu diagnosis klinis dan patologi anatomi dari penyakit kanker tersebut dan mengetahui luasnya penyakit tersebut dengan jalan :

- a. anamnesis / riwayat penyakit yang lengkap
- b. pemeriksaan fisik
- c. pemeriksaan penunjang (laboratorium darah dan foto pencitraan)

II. Indikasi dan kontra indikasi

Tidak semua penderita kanker boleh menerima kemoterapi :

Ada 2 macam penderita yang termasuk golongan kontra indikasi ,yaitu :

1. Kontra indikasi mutlak : kehamilan ,sepsis, koma dan penderita yang dalam stadium terminal .
2. kontra indikasi relatif.

Usia lanjut , keadaan umum yang jelek (karnofski dibawah 60), kegagalan organ (ginjal, jantung , hati sumsum tulang), metastase otak yang tidal dapat diobati dengan radioterapi , dimensia, penderita yang tidal kooperaif.

Efek samping kemoterapi :

Setiap dokter yang memberi kemoterapi perlu mengetahui efek samping obat sitostatika :

Efek samping tersebut dapat dibagi menjadi :

a. Langsung

syok anafilaktik ,aritmia jantung, sakit pada tempat suntikan bila timbul extravasasi .

b. Dini

nausea, muntah, sistitis, badan merasa panas .

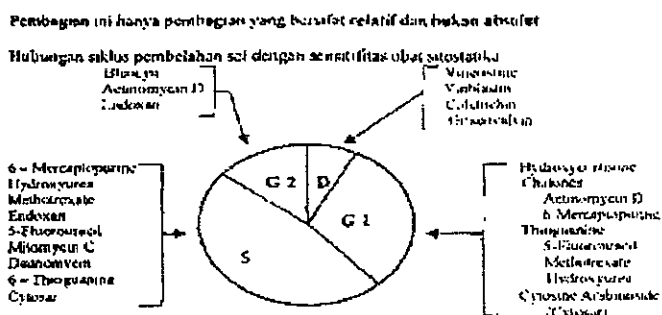
c. Dalam beberapa hari (1-2 minggu)

depresi sumsum tulang ,stomatitis, diare, alopecia, neuropati perifer , ileus paralitik, kerusakan ginjal supresi imunologik

d. Dalam beberapa bulan

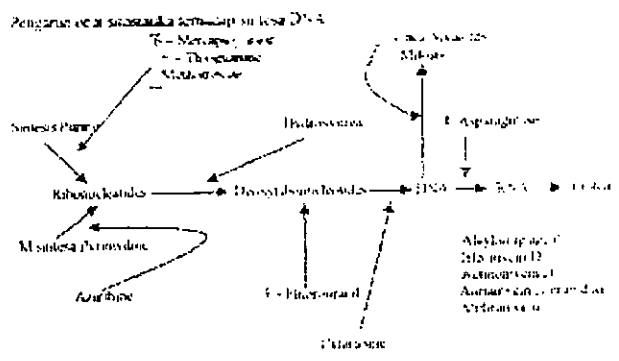
Hiperpigmentasi, kerusakan organ-organ vital (jantung ,hati, paru-paru, ginjal), efek pada alat reproduksi (amenorhoe, konsentrasi sperma menurun , perubahan endokrin:feminisasi, virilisasi, efek teratogenik.

Depresi sumsum tulang yang terjadi sebagai side effect kemoterapi dikarenakan obat-obat kemoterapi dapat berefek pada sel-sel yang tumbuh membelah dengan cepat yang terjadi pada sel-sel kanker maupun sel-sel yang sehat antarlain sel-sel darah yang dibentuk pada sumsum tulang dan sel-sel traktus digestivus (mulut, lambung, usus, esophagus),sel-sel reproduktif (sexual organ), dan sel-sel rambut . Lihat skema /gambar :



Gambar 1.

Dirujuk dari Morfordin S Et al, post graduate Courses on Clinical cancer Chemotherapy 2nd ed UICC Geneva 1979



Gambar 2

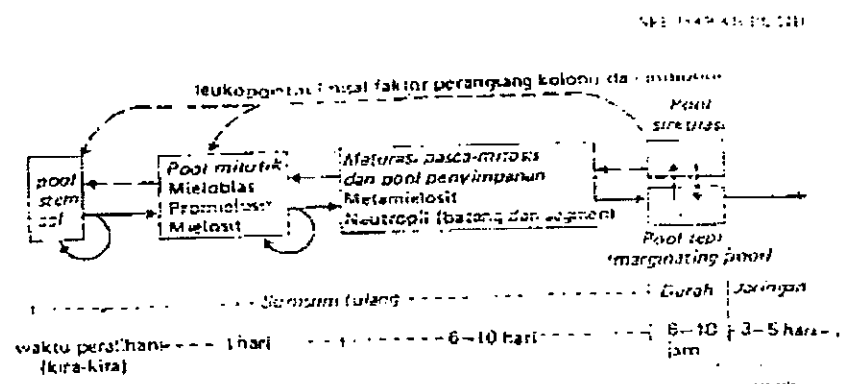
Dijupuk dan Modifikasi dari post graduate Courses on Clinical Cancer Chemotherapy, 2nd ed. ICCC Geneva 1979

Menurut Gianni Beretta dalam cancer Treatment Medical Guide obat-obat kemoterapi yang yang berakibat terjadinya myelosuppression.

Tabel 8:

Lihat gambar :

Lihat gambar :



Gambar 6.3 Kinetika granulot neutrofil. Dimodifikasi dari Boggs & Winkelstein (1978).

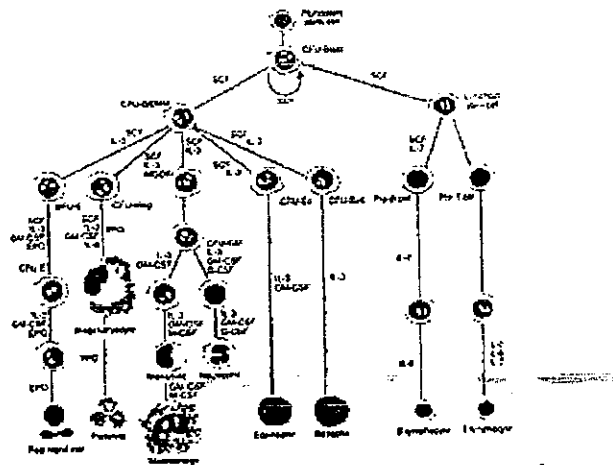


Figure 2. The control of haematopoiesis. There appears to be a hierarchy of development, with SCF and IL-3 acting on early multipotential progenitors, and EPO, G-CSF, M-CSF and TPO acting on later progenitors. The effects of SCF and IL-3 on lineage-specific progenitors are seen primarily in synergy with late-acting factors such as EPO, G-CSF and M-CSF. [Not all factors are shown.]

Karena menunggu masa recovery spontan ini menambah rawat inap yang cukup lama , pada saat ini telah ditemukan adanya obat yang dapat memacu pembentukan neutropil yang dikenal sebagai -colony stimulating factor.

Colony Stimulating Factor (CSF) adalah suatu group glikoprotein yang mampu merangsang koloni dari sel hemopoisis dalam kultur semi solid.Kelompok koloni dari CSF meliputi :

1. granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) yang mempunyai kemampuan merangsang progenitor sel berdeferensiasi menjadi granulosit dan monosit.
2. Granulocyte Colony stimuting Factor (G-CSF) yang menyebabkan sel progenitor hanya menuju diferensiasi granulosit. Ini adalah glikoprotein dengan berat molekul 24.000

3. Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF) adalah suatu glikoprotein yang mempunyai 2 rantai, masing-masing mempunyai berat molekul 35.000. molekul ini merangsang sel progenitor menuju garis monosit.
4. Eritropoetin dan juga interleukin (multi – CSF).

CSF ini mempunyai kemampuan untuk merangsang proliferasi ,diferensiasi dan maturasi dari sel-sel hemopoisis.meskipun sepintas terdapat overlapping dalam populasi yang dirangsang oleh factor ini (GM-CSF dan G-CSF), akan tetapi kemampuan rangsangan menjadi neutropil lebih dominan-G-CSF.

GM-CSF adalah suatu factor pertumbuhan (growth factor) hemopoisis yang berperan merangsang proliferasi , diferensiasi dan maturasi granulosit sehingga produksi sel granulosit dan makrofag meningkat.yang dihasilkan oleh limfosit T, makrofag ,fibroblast dan sel endothelial. Saat ini dengan kemajuan rekayasa genetika dan tehnologi rekombinan telah dapat disintesis rekombinan dari GM-CSF ini sehingga dapat dimanfaatkan dalam pengobatan klinik .(rGM-CSF).

GM-CSF dapat dipergunakan pada kasus kegagalan atau kerusakan sumsum tulang , keganasan hematology, infeksi ,maupun gamgguan congenital . Secara ringkas penggunaan klinik dari GM-CSF seperti terlihat pada tabel

Tabel :Penggunaan klinik dari GM-CSF :

- I. Kegagalan atau kerusakan sumsum tulang :
 - Myelosupresi akibat kemoterapi dan radiasi.
 - Anemia aplastik.
 - Netropenia didapat.
 - Gangguan myelodisplastik
 - Transplantasi sumsum tulang
 - Luka bakar berat.
- II. Kegagalan hematologik :
 - lekemi mielositik akut

- gangguan mieloproliferatif
 - mieloma multiple
 - leukemia limfositik kronik
 - limfoma
- II. Penyakit infeksi :
- Infeksi HIV/aids
 - Sepsis
 - Penyakit virus dengan granulositopenia
 - Lepra
 - Infeksi parasit.
 - Histoplasmosis
- III. Gangguan congenital:
- Netropenia congenital
 - Netropenia siklik
 - Penyakit granulositoma kronik.

Menurut Medical Center dari Kentucky university goal of therapy dari penggunaan G-CSF terdiri dari tujuan primer menurunkan neutropenic infections yang berakibat morbiditas dan mortalitas dan tujuan sekundernya meminimalkan biaya pelaksanaan terapi. Indikasi primer penggunaan CSF adalah pada penderita yang mengalami febrile neutropenia /neutropenic fever dan tidak direkomendasikan pada afebrile neutropenia.

Neutropenic fever adalah keadaan hitung jenis neutropil $< 1000/mm^3$ dengan suhu tubuh >38 derajat C.

Hal ini ditandai secara klinis dengan adanya demam sehingga bila ditemukan adanya drug induced neutropenia akan dikelola dengan :

1. Segera dihentikan pemberian sitostatika
2. Diberikan antibiotik broadspectrum
3. Pemberian suportif growth factor pada febrile neutropenia
4. Membatasi jumlah kunjungan penderita.

BAB III.
KERANGKA TEORI

ACQUIRED NEUTROPENIA

- Drug induced neutropenia
- Marrow-infiltrating disorders
- Benign familial neutropenia
- Chronic idiopathic neutropenia
- Isoimmune neutropenia
- Increased margination of WBCs
- Infection with human immunodeficiency virus (HIV)
- Postinfectious neutropenia
- Nutritional deficiencies
- Chronic benign neutropenia of childhood
- Autoimmune neutropenia
- Metabolic diseases
- Immunologic abnormalities

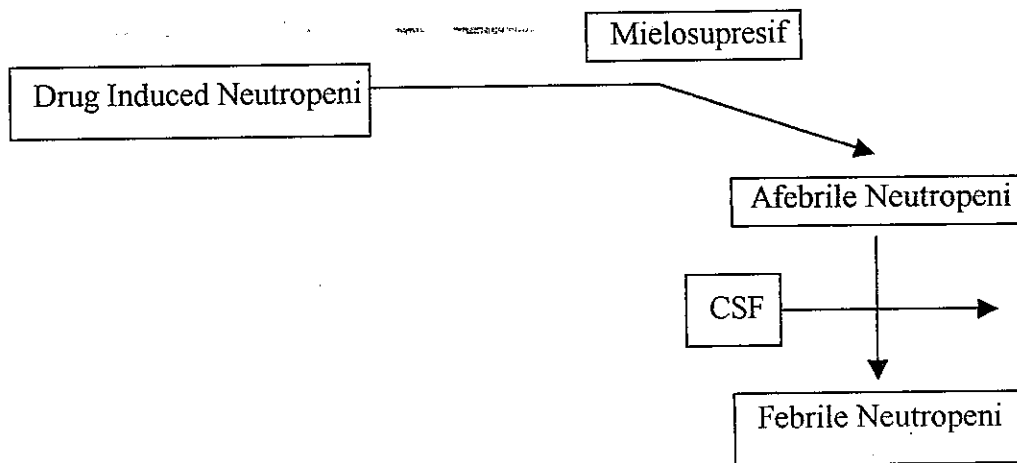


AFEBRILE
NEUTROPENI



FEBRILE
NEUTROPENI

BAB IV
KERANGKA KONSEP



BAB V.

HIPOTESIS

Premis I. Pemberian Colony Stimulating Factor dapat mencegah febrile neutropenia menjadi normopenia

II .Pemberhentian segera sitostatika dapat mencegah febrile neutropenia

Sehingga dari premis ini muncul hipotesis :

Pemberian CSF dan pemberhentian segera sitostatika memberikan efek yang sama dalam mencegah febrile neutropenia menjadi normopenia.

BAB VI METODOLOGI PENELITIAN

Desain Penelitian :

Penelitian ini merupakan penelitian therapeutik menggunakan desain penelitian RCT (Randomized Control Trial)

Tempat dan waktu :

Penelitian dilakukan di RSDK bulan April 2003- Maret 2003.

Subyek penelitian

1. Populasi :

Semua penderita kanker yang menjalani kemoterapi dan mengalami drug induced neutropenia di RS.Dr.Kariadi Semarang dari April 2003-Maret 2003.

2. Besar sample :

Besar sample dihitung dengan rumus pocock (1982) sebagai berikut :

$$N = \frac{P1(100-P1) + P2(100-P2)}{(P1-P2)^2} \times f(a,b)$$

harga F(ab) pada derajat kemaknaan 0,05 dan power penelitian 0,8 adalah 7.85, sedangkan harga P1 (terjadinya neutropenia) pada penelitian ASCO adalah 50% dan P2(kemoterapi yang tidak mengalami neutropenia) adalah 35% sehingga didapatkan besar sample 48

3. Kriteria inklusi :

Semua penderita keganasan yang mendapat kemoterapi yang mengalami drug induced neutropenia

4. Kriteia Eksklusi :

- Marrow-infiltrating disorders

- Benign familial neutropenia
- Chronic idiopathic neutropenia
- Isoimmune neutropenia
- Increased margination of WBCs
- Infection with human immunodeficiency virus (HIV)
- Postinfectious neutropenia
- Nutritional deficiencies
- Chronic benign neutropenia of childhood
- Autoimmune neutropenia
- Metabolic diseases
- Immunologic abnormalities

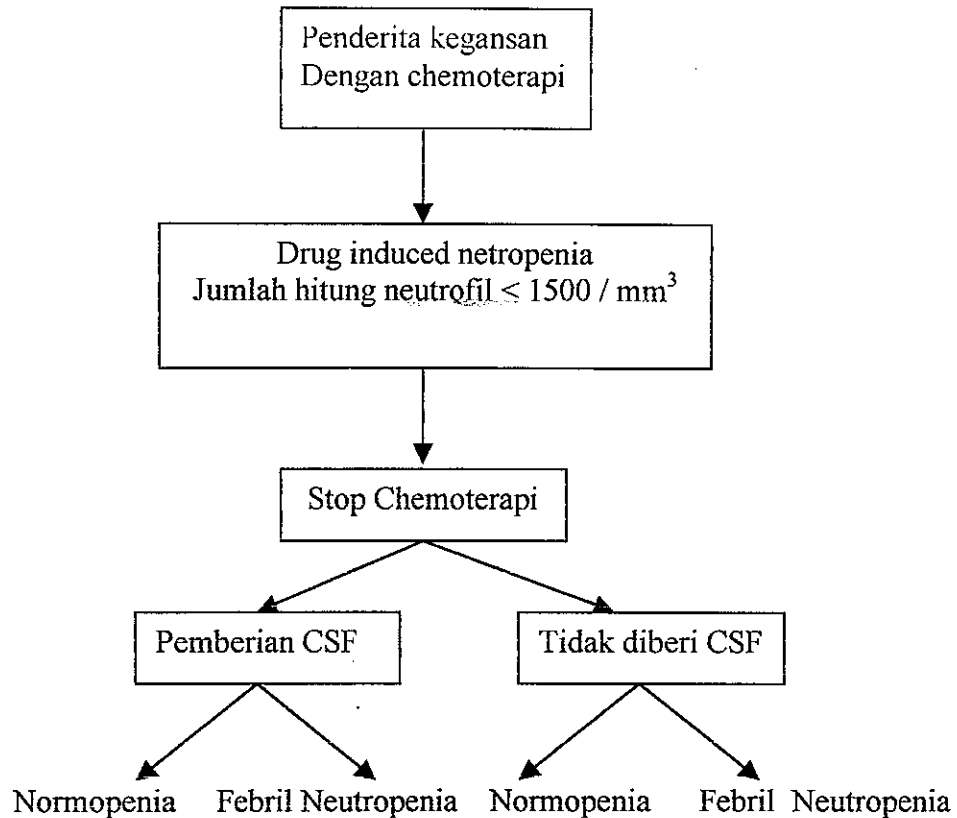
5. Identifikasi Variabel :

Variabel tergantung : Jumlah neutrofil

6. Definisi operasional :

- Penderita afebrile neutropenia bila ditemukan jumlah hitung neutrofil $< 1500 / \text{mm}^3$
- Penderita dengan febrile neutropenia bila ditemukan jumlah hitung neutrofil $< 500 / \text{mm}^3$ disertai demam.
- Data skala ratio.

7. Alur penelitian



8. Cara kerja

Setiap penderita kanker yang mendapat chemoterapi dirawat, bila didapat neutropenia dengan hitung jenis neutrofil < 1500 / mm³. Ditentukan secara random dengan 2 perlakuan. Perlakuan I di berikan CSF 3 x dengan dosis 1 mcg/kgBB, diukur jumlah neutrofil 1 minggu setelah pemberian pertama. Perlakuan ke 2 tidak diberikan CSF, dilakukan pemeriksaan neutrofil darah tepi 1 minggu setelah diketahui jumlah neutrofil < 1500 / mm³.

9. Analisa Data

Setelah semua data terkumpul kemudian dilakukan analisa data dan uji hipotesis .

dilakukan uji kemaknaan dengan batas kemaknaan yang diterima $p < 0,05$. dan digunakan interval kepercayaan untuk menunjukkan seberapa besar perbedaan sesungguhnya dengan *Mann Whitney* test.

HASIL PENELITIAN

Didapat 30 penderita neutropeni dari regimen sitostatika dengan 2 kelompok populasi 15 penderita dengan mendapat perlakuan neupogen (graulopoitic stimulating factor) dan 15 penderita neutropeni dengan tanpa perlakuan . Data didapat secara consecutive sampling dimana bagi penderita yang mampu diberikan perlakuan sedangkan penderita yang tidak mampu membeli GSF diperlakukan sebagai control :

Populasi penderita neutropeni yang mendapat perlakuan.

Regimen	jumlah	neutropil	hasil	neutropil
CAF	5	2000-2500	+	9250-11250
BACOP	4	1500-2500	+	11000-15000
CHOPS	2	1250-2000	+	10000-12500
CIVADIX	3	1250-2500	+	7500 – 11000
ADIX	1	1350	+	12350

15 Populasi kelompok control

Regimen	jumlah	Neutropil	1-2 minggu
CAF	4	2000-2500	2250-2500 (2 orang); 1250-1500 (2 orang)
BACOP	4	1500-2500(3)	2500-3500 (3 Orang);1 orang pulang paksa
		1250 (1)	1000 pulang paksa
CHOPS	3	1250-2000	3000-3250
CIVADIX	2	1250-3000	1500-3500
ADIX	2	750-1500	1500;1 Orang <1000 pulang paksa

Selama 1 tahun didapat penderita yang mengalami febril neutropeni dengan jumlah neutropil <1000 dengan disertai demam. Karena keadaan umum penderita yang lemah oleh keluarga di rawat dirumah

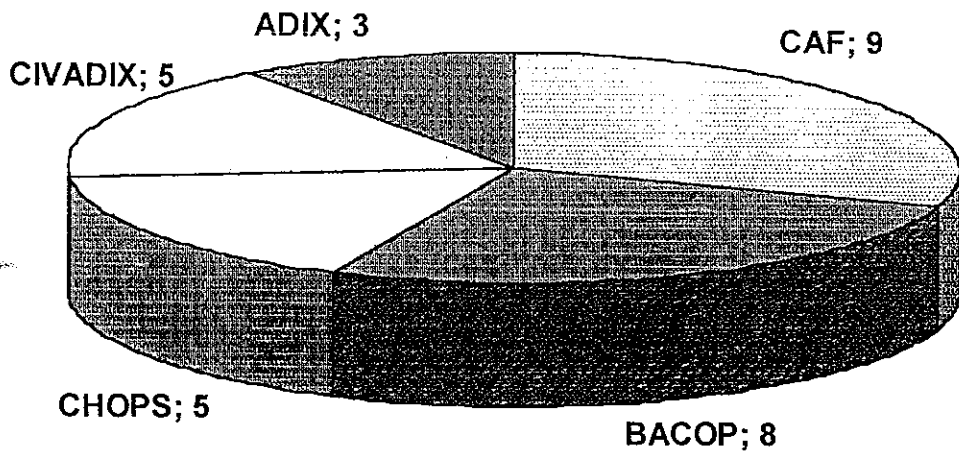
Penderita yang mengalami neutropeni kesemuanya didapat setelah dilakukan pemberian sitostatika di ruangan. Pada penderita neutropeni dirawat di bangsal biasa mengingat ruang nonisolasi postkemoterapi belum ada. Sehingga sebelum terjadi keadaan febrile neutropeni yang akan berakibat sepsis sehingga perlu ruang nonisolasi tersebut dapat dihindari. Baretta memberi batasan pengurangan dosis kemoterapi pada jumlah neutropil <3400. Hal ini sebagai ancaman penderita jatuh dalam keadaan febril neutropenia mengingat tidak adanya ruang isolasi dan tingginya infeksi nosokomial, penderita neutropeni dengan jumlah neutropil <3400 dijadikan sampel populasi.

Populasi kelompok control sering disertai penurunan komponen darah yang lain (Hb, Eritrosit, Leukosit atau Pancitopeni) sehingga sebelum ditemukan granulopoietik stimulating factor penderita diberikan transfusi seluruh komponen darah.

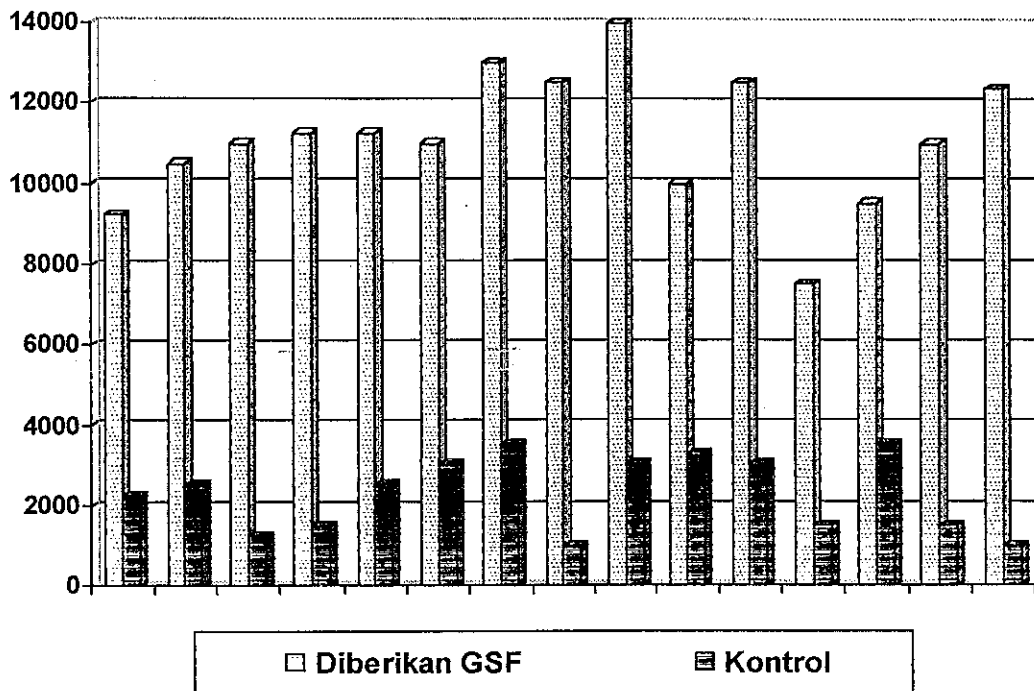
Pemeriksaan ulang jumlah leucosit dilakukan 1 minggu sesudah terjadinya neutropeni baik pada kelompok control dan perlakuan.

Setelah terjadi peningkatan jumlah leucosit pada kelompok perlakuan dapat dilanjutkan pemberian sitostatika siklus berikutnya. sedang pada kelompok control pemberian sitostatika dihentikan.

Grafik Perbandingan Regimen Sitostatika



Grafik Perbandingan antara yang diberikan GSF dengan Kontrol



PEMBAHASAN

Dari 15 penderita neutropeni yang diberi perlakuan dengan GCSF didapat kenaikan jumlah leukosit setelah diberikan injeksi Neupogen selang 1 minggu setelah terjadinya neutropeni. berarti terjadi leukopoiesis akibat stimulasi dari GCSF.

Sedang 15 penderita kelompok control selang 1 minggu belum terjadi recovery system leucopoiesis secara spontan dan terdapat 3 penderita dengan penurunan jumlah neutropil dengan kecenderungan terjadinya febrile neutropeni.

Kenaikan jumlah leukosit pada penderita neutropeni ini sesuai dengan pendapat ASCO yang menganjurkan pemberian Granulopoietic Stimulating Factor akibat drug-induced neutropeni sehingga penderita dapat melanjutkan terapi sitostatika

Recovery spontan leucopoiesis terjadi setelah minggu ke-2 sehingga pada kelompok control belum terjadi recovery. Waktu recovery inilah yang dipercepat dengan GCSF sehingga tidak terjadi febrile neutropeni akibat bahaya infeksi .

Moderately Myelosuppressive drugs	Abbreviations	WBC/mm ³ >3500	WBC/mm ³ >3.400 to 2.000	WBC/mm ³ <2.000
		Platelets/mm ³ >100.000	Platelets/mm ³ 99.000 to 60.000	Platelets/mm ³ <60.000
Dacarbazine Hexamethylmelamine Platinum-cis Streptozotocin Vincristine	DIC/DTIC HEXA PDD/DDP/CDDP STZ VCR	Give 100% of recommended dose	Give 50% of recommended dose	Wait for recovery by weekly monitoring blood count

Menurut tabel ini dimana jumlah hitung leukosit >2000/mm³ pemberian sitostatika ditunda dalam beberapa minggu sampai recovery dimana recovery ini terjadi secara spontan sesuai regulasi hemopoietic sel sel darah.

Pada penelitian ini tidak didapatkan data penderita neutropenia yang disertai demam. Penderita yang mengalami penurunan jumlah leukosit berat terdapat 2 orang namun tidak dapat diamati lebih lanjut karena pulang paksa sehingga tidak dapat diasumsikan sebagai febril neutropenia untuk dimasukkan dalam kelompok perlakuan dengan G-CSF

KESIMPULAN

Penderita yang mengalami febril neutropenia yang dirawat tidal ada sedang kecenderungan penurunan jumlah netropil ada 2 penderita namun akhirnya pulang paksa sehingga tidal dapat diasumsikan sebagai febril neutropenia sehingga tidal dapat diambil kesimpulan.

SARAN

Perlu dilakukan uji klinis pada febril neutropeni post sitostatika agar lebih dapat mengetahui manfaat GCSF mencegah terjadinya mortalitas akibat infeksi karena neutropeni..

DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Oncology .facts about neutropenia ,new Neulasta internet,2002.
2. Palmblad J,Drug induced Neutropenia ;All Are Not Alike,Editor correspondence,American Medical Association Vol.162 no11 June 10 2002.
3. Ameirican Society of Clinical Oncology , Recommendations for the use of hemopoietic Colony Stimulating Factors:evidence based, Clinical practise Guidelines, Journal Of Clinical Oncology,Vol12,2471-2508 , 1994.
4. Tobing M, Neutropenia ,Kedaruratan Medik II PIT V PAPDI Semarang 2001.
5. Beretta G, The most Commont Citotoxic Drugs, Myelosuppression,Cancer Treatment Medical Guide,10th Edition 1991.
6. Kar,Ghost A,Pancytopenia ,Cancer Centre Welfare Home and Research Institute Thakurpukur Kolkata ,<http://www.indegene.com/OncFeatArt14html2001>.
7. Tjindarbumi D,Terapi Ajuvan Pada kanker Payudara,Ropanasuri Vol XXIX Jan-Juni 2001.
8. Sunarto , Recombinant Granulocyte MacrophageColony Stimulating Factor (rGM-CSF):Pengertian dan manfaat Klinik ,Sub bagian hematology Ilmu Penyakit Dalam RSDK 1995.
9. University Of Kentucky, Colony Stimulating Factor Guidelines for Adult Patiens, Pharmacy Services 2002 net.
10. ASCO, Chemotherapy and You: A Guide to self-__help during Cancer Treatment.National Cancer Institute 2002.
11. Wood M,Bunn P, Neutropenic Fever,Hematology Oncology Secrets,Denver Colorado 1994.
12. Clinical Epidemiology And Biostatistics Unit, Pelatihan Metodology Penelitian Undip 1998.
13. Hoffbrand A,Pettit J, Essential Haematology ,Second Edition London1987.

DATA PENDERITA NEUTROPENI YANG DITELITI TH 2003-2004

No	NAMA	UMUR	REGIMEN	NEUPOGEN +/-	Hb	LEOCOSIT	TROMBOSIT
1	Ny.Sutarni	48	CAFVI	+	9	2000	125000
2	Ny.Sukemi	49	CAFIX	+	8	2250	100000
3	Ny.Ridwan	52	CAFVI	+	9,5	2250	150000
4.	Ny.Supartih	53	CAFIV	+	8	2500	140000
5.	Ny MasAt	49	CAF V	+	10	2400	130.000
6.	Ny.Rosiah	47	CAF V	-	9,5	1250	95000
7	Ny. Parti	46	CAF VI	-	10	2250	100000
8	Ny.suripah	47	CAF V	-	9	1300	90000
9	Ny Surip	49	CAF VI	-	9	2500	110000
10	TnMasturi	36	BACOPSV	+	9,7	2250	125000
11	Tarso	42	BACOPSIV	+	9,2	2000	100000
12	Maskuri	39	BACOPS VI	+	10	2500	110000
13.	Tn Jufri	35	BACOPSVI	+	9	2500	125000
14	Tn.Rif'I	48	BACOPSV	-	8	1500	90000
15	TnAntonius	42	BACOPSVI	-	9,5	2000	98000
16	TNBasori	45	Bacops V	-	8,7	1250	90000
17	TnAndi	53	BACOPS VI	-	9,3	2500	100000
18	TnSatoto	58	CHOPSV	+	10	1250	110000
19	Tas'an	60	CHOPS IV	+	9,5	2000	125000
20,	Maskuri	59	CHOPS VI	-	8,2	1250	90000
21	Victor	57	CHOPS IV	-	9	2000	100000
22	TnAlbert	60	CHOPS VI	-	8,5	1500	96000
23	NySuripto	48	CIVADIXIV	+	9	1250	80000
24	Sodikun	50	CIVADIX V	+	9,5	2000	95000
25	Asmuri	51	CIVADIX V	+	9,8	2500	100000
26	ny.Sukarti	47	CIVADIX VI	-	8,7	1250	99000
27	Ny.Suramli	46	CIVADIX IV	+	10	3000	110000

28	.Ny.Suminah	56	ADIX VI	+	9	1300	95000
29	.Kartejo	65	ADIX V	-	8	750	90000
30	Sutarjo	51	ADIX IV	-	9,5	1500	95000