

**SKRIPSI**

DESEMBER 2020

**HUBUNGAN ANTARA PERUBAHAN HITUNG NEUTROFIL DENGAN  
TERJADINYA DEMAM PADA PASIEN KANKER PAYUDARA  
YANG MENJALANI KEMOTERAPI; *LITERATURE REVIEW***



**Oleh:**

Aisyah Muthmainnah Budu

C011171395

**Pembimbing:**

dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B(K) Onk.

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK  
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI  
PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2020**

HUBUNGAN ANTARA PERUBAHAN HITUNG NEUTROFIL DENGAN  
TERJADINYA DEMAM PADA PASIEN KANKER PAYUDARA  
YANG MENJALANI KEMOTERAPI; *LITERATURE REVIEW*

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin  
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat  
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Aisyah Muthmainnah Budu  
C011171395

**Pembimbing :**

dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B (K) Onk.

**UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

**2020**

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

**HUBUNGAN ANTARA PERUBAHAN HITUNG NEUTROFIL DENGAN  
TERJADINYA DEMAM PADA PASIEN KANKER PAYUDARA  
YANG MENJALANI KEMOTERAPI; *LITERATURE REVIEW***

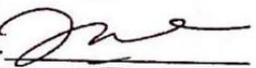
Disusun dan Diajukan Oleh

Aisyah Muthmainnah Budu

C011171395

Menyetujui

Mengetahui:

No.	Nama penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B(K) Onk.	Pembimbing	1. 
2.	dr. Nilam Smaradhania, Sp.B(K) Onk.	Penguji I	2. 
3.	dr. Prihantono, Sp.B(K) Onk.	Penguji II	3. 

Wakil Dekan  
Bidang Akademik, Riset & inovasi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP 196711031998021001

Ketua Program Studi  
Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si  
NIP 196805301997032001

## LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Aisyah Muthmainnah Budu  
NIM : C011171395  
Tempat & tanggal lahir : Makassar, 20 Desember 1999  
Alamat Tempat Tinggal : Jl. Bunaken No. 16 Bukit Baruga, Antang,  
Makassar  
Alamat email : aisyahmb20@gmail.com  
Nomor HP : 085749524482

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul "Hubungan Antara Perubahan Hitung Neutrofil Dengan Terjadinya Demam Pada Pasien Kanker Payudara Yang Menjalani Kemoterapi; *Literature Review*" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Makassar, 8 Desember 2020

Yang Menyatakan,  
  
Aisyah Muthmainnah Budu

C011171395

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim*

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa ta'ala karena atas rahmat dan hidayah-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Hubungan Perubahan Hitung Neutrofil Dengan Terjadinya Demam Pada Pasien Kanker Payudara: *Literature Review*". Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

Saya menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya doa, bantuan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan ucapan terima kasih banyak kepada:

1. Allah Subhanahu wa ta'ala, atas rahmat, ridho, dan karunia-Nya hingga skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Rasulullah Muhammad Shallallahu 'alaihi wasallam, sebaik-baik panutan yang selalu mendoakan kebaikan atas umatnya.
3. Kedua orangtua tercinta, Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed. dan dr. Tenri Esa, Sp.PK, M.Si., serta kakak dr. Muhammad Rizky Malik Budu, S.Ked., dan adik Muhammad Afdal Amin Budu yang berkontribusi besar dalam penyelesaian skripsi ini, tempat kedamaian dan cinta yang tulus selalu kutemukan, tak pernah henti mendoakan dan memotivasi untuk menjadi manusia yang tidak mudah menyerah dan selalu berusaha bermanfaat bagi sesama. Uhibbukum fillah ya usrotiy.
4. Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian.
5. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kesempatan dan memfasilitasi kami dengan baik dalam mengikuti pendidikan kedokteran ini.

6. dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B(K) Onk., selaku pembimbing skripsi atas kesediaan, keikhlasan, dan bimbingannya kepada saya mulai dari penyusunan proposal sampai pada penyusunan skripsi ini.
7. dr. Nilam Smaradhania, Sp.B(K) Onk., dan dr. Prihantono, Sp.B(K) Onk. selaku penguji atas kesediaannya meluangkan waktu memberi masukan untuk skripsi ini.
8. Kakek dan nenek tercinta Bapak Puang (rahimahullah) dan Mama Puang, Ummi Te'ne (rahimahallah) nenek tercinta dari ayah, keluarga besar pongtiku, tante dan om, serta sepupu - sepupu, tempat kebersamaan selalu kutemukan, dan tidak pernah berhenti mendoakan untuk sukses dalam menempuh pendidikan, bahagia dunia maupun akhirat.
9. Sebelas, sisters from another mother. Sofiyah Laila Abubakar, Sarah Agustina, Kalila Sabirah, Gita Alifia Medika, Khusnul Ryana Tasya, Anisa Alyana, A. Fitrah Ainul Haq, Irmawanty Syam, Siti Aulia Salsabila, dan Khamila Yusuf yang setia menemani sejak masa SMA hingga saat ini tak pernah berhenti untuk saling mendoakan, menyemangati, dan mengingatkan untuk bahagia dalam menjalani kehidupan, termasuk dalam penyelesaian skripsi ini.
10. Sahabat dan partner kuliah sejak mahasiswa baru, A. Ayatu Syifa, Sarah Agustina, Kalila Sabirah, Reynita Utami, yang setia menemani masa pre-klinik (hingga seterusnya), berjuang dan belajar bersama, tak pernah berhenti untuk saling mendoakan dan menyemangati dalam menempuh cita - cita ini.
11. Teman - teman Azura 19 Smudama, yang saling mendoakan dan memotivasi dalam menempuh cita-cita dan pendidikan, termasuk dalam penyelesaian skripsi ini.

12. Sahabat serta teman - teman yang telah menyemangati dan mendoakan dengan tulus agar segala urusan selalu dilancarkan, termasuk dalam penyelesaian skripsi ini.

13. Terakhir semua pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini namun tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Akhir kata, saya menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, saya mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini bisa berkontribusi dalam perbaikan upaya kesehatan dan bermanfaat bagi semua pihak.

Makassar, 4 Desember 2020



Aisyah Muthmainnah Budu

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	viii
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR GRAFIK DAN TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
PENDAHULUAN.....	1
TUJUAN.....	5
METODE.....	5
2.1 Kriteria Inklusi.....	5
2.2 Artikel yang Digunakan.....	6
2.3 Pengumpulan Data.....	6
HASIL.....	6
PEMBAHASAN.....	11
A. Kemoterapi pada KPD menyebabkan penurunan hitung neutrofil (neutropenia).....	11
B. Hubungan Jumlah Neutrofil dan Kejadian Demam pada pasien KPD yang menjalani kemoterapi.....	15
SIMPULAN.....	25
DAFTAR PUSTAKA.....	26
LAMPIRAN.....	30

Aisyah Muthmainnah Budu (C011171395)

dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B (K) Onk.

**Hubungan Antara Perubahan Hitung Neutrofil Dengan Terjadinya Demam  
Pada Pasien Kanker Payudara Yang Menjalani Kemoterapi;**

***Literature Review.***

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Karsinoma payudara (KPD) merupakan salah satu jenis karsinoma yang memiliki prevalensi cukup tinggi dan dapat terjadi pada pria maupun wanita, dengan prevalensi yang jauh lebih tinggi pada wanita. Selain jumlah kasus yang tinggi, lebih dari 70% penderita KPD ditemukan pada stadium lanjut. Kemoterapi saat ini menjadi sangat populer dan memainkan peranan penting dalam tatalaksana pasien dengan keganasan. Namun dalam proses pemberian kemoterapi sering terjadi potensi efek samping salah satu yang utama adalah penurunan jumlah neutrofil (neutropenia). Demam yang timbul akibat neutropenia disebut juga demam neutropenia.

**Tujuan:** Mengetahui hubungan antara perubahan hitung neutrofil dengan terjadinya demam pada pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi.

**Metode:** Pada *Literature Review* ini, dilakukan pencarian artikel penelitian yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi.

**Hasil:** Dari hasil pencarian studi menggunakan kata kunci didapatkan 50 artikel yang selanjutnya dilakukan penyaringan abstrak dan *full text*. Selanjutnya didapatkan 13 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi lalu dilakukan *literatur review*.

**Simpulan:** Terdapat hubungan antara perubahan hitung neutrofil pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi dengan terjadinya demam neutropenia. Agen, dosis, frekuensi pemberian kemoterapi turut mempengaruhi terjadinya demam neutropenia.

**Kata Kunci:** Karsinoma Payudara, Kemoterapi, Neutropenia, Demam.

SKRIPSI

FACULTY OF MEDICINE, HASANUDDIN UNIVERSITY

DECEMBER 2020

Aisyah Muthmainnah Budu (C011171395)

dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B (K) Onk.

**The Relationship Between Changes in Neutrophil Count And The Occurrence Of Fever In Breast Cancer Patients With Chemotherapy;  
*Literature Review.***

**ABSTRACT**

**Background:** Breast carcinoma is a type of carcinoma that has a high prevalence and can occur in both men and women, with a much higher prevalence in women. Apart from the high number of cases, more than 70% of breast carcinoma patients are found at an advanced stage. Chemotherapy is currently very popular and plays an important role in the management of patients with malignancy. However, in the process of chemotherapy, there is often a potential side effect, one of which is a decrease in the number of neutrophils (neutropenia). Fever that results from neutropenia is also called neutropenic fever.

**Objective:** To determine the relationship between changes in the neutrophil count and the occurrence of fever in breast cancer patients undergoing chemotherapy.

**Methods:** In this Literature Review, a search was conducted for research articles selected based on inclusion criteria.

**Results:** From the results of the study search using keywords, it was found that 50 articles were then screened for abstracts and full text. Furthermore, there were 13 articles that matched the inclusion criteria and then conducted a literature review.

**Conclusion:** There is an association between changes in the neutrophil count in breast cancer patients receiving chemotherapy and the occurrence of neutropenic fever. Agent, dose, and frequency of giving chemotherapy contributes to the development of neutropenic fever.

**Keywords:** Breast Carcinoma, Chemotherapy, Neutropenia, Fever.

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Proses Mutasi Sel Kanker dan Anatomi Payudara.....	1
Gambar 2 Persentase Kasus Baru dan Kematian akibat Kanker di Dunia.....	2
Gambar 3 Persentase 5 Kanker yang Paling Banyak di Diagnosis di Dunia.....	2
Gambar 4 Neutrofil di dalam sirkulasi darah.....	12

## **DAFTAR GRAFIK DAN TABEL**

Grafik 1 Alur Penyaringan Studi.....	7
Tabel 1 Hasil Pencarian Studi.....	8
Tabel 2 Kelompok Neutropenia.....	13
Grafik 2 Mekanisme Kemoterapi pada KPD menyebabkan Neutropenia.....	15
Tabel 3 Perubahan Hitung Neutrofil dan Demam Setelah Kemoterapi.....	22

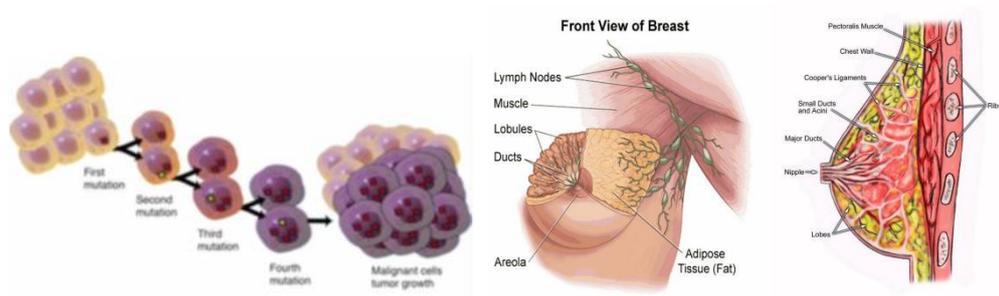
## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Biodata Penulis.....	30
---------------------------------	----

## PENDAHULUAN

Kanker adalah suatu istilah untuk penyakit dimana sel-sel membelah secara abnormal tanpa kontrol dan dapat menyerang jaringan di sekitarnya (National Cancer Institute, 2009). Kanker adalah proses penyakit yang dimulai ketika sel yang abnormal di transformasikan oleh mutasi genetik dari DNA seluler (Lippincot W dkk, 2010). Saat ini, kanker menjadi penyebab kematian nomor dua di negara maju dan nomor tiga di negara berkembang (Rasjidi, 2010).

Kanker payudara atau karsinoma mammae merupakan keganasan pada jaringan payudara yang berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya. Kanker payudara merupakan penyebab utama dalam insidens dan kematian oleh kanker pada wanita.

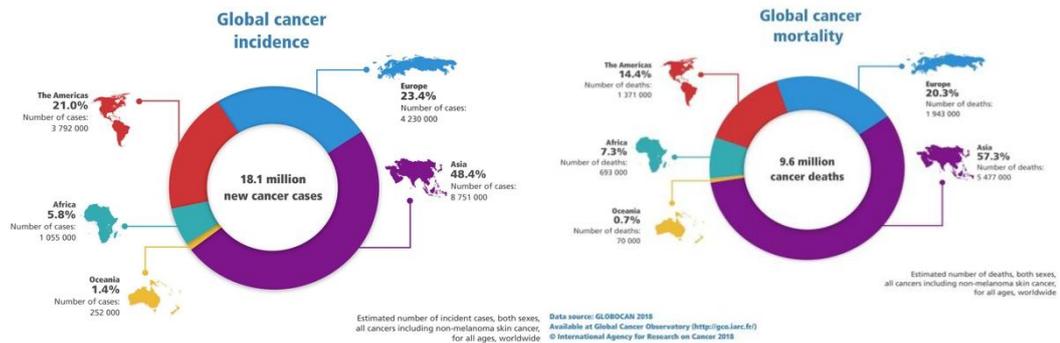


Gambar 1: Proses Mutasi Sel Kanker (*American Cancer Society*, 2012) dan Anatomi

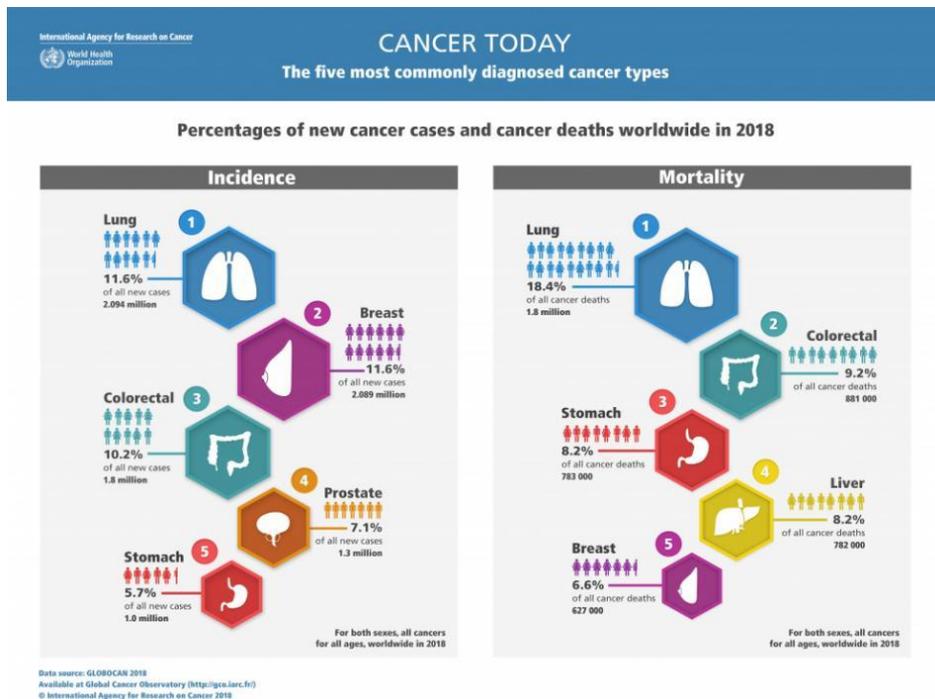
### Payudara

Berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2018, *International Agency for Research on Cancer* (IARC), diketahui bahwa pada tahun 2018 beban kanker di dunia diperkirakan telah meningkat menjadi 18,1 juta kasus baru dan 9,6 juta kematian akibat kanker di tahun 2018. Satu dari 5 pria dan satu dari 6 wanita di seluruh dunia menderita kanker selama masa hidup mereka. Serta satu dari 8 pria

dan satu dari 11 wanita meninggal akibat kanker. Kanker payudara menempati urutan kedua dalam hal insiden (11,6% dari total beban insiden kanker) dan urutan kelima sebagai penyebab kematian akibat kanker secara keseluruhan (627.000 kematian, dengan persentase 6,6%).



Gambar 2: Persentase Kasus Baru dan Kematian akibat Kanker di Dunia Tahun 2018 (GLOBOCAN 2018 (IARC))



Gambar 3: Persentase 5 Jenis Kanker yang Paling Banyak di Diagnosis di Dunia Tahun 2018

menurut Insiden dan Beban Kematian (GLOBOCAN 2018 (IARC))

Di Indonesia, berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2018, kejadian kanker payudara menempati urutan pertama kasus baru dengan persentase 16,7%, yaitu sebanyak 58.256 kasus. Begitupun dengan tingkat kematian akibat kanker payudara yang mencapai 11% dengan jumlah 22.692 kematian sebagai urutan kedua kasus kematian akibat kanker setelah kanker paru. Data prevalensi 5 tahun menunjukkan kejadian kanker payudara telah mencapai 160.653 kasus di Indonesia.

Dikutip dari Kemenkes 2017, lebih dari 80% kasus kanker payudara di Indonesia ditemukan berada pada stadium lanjut, dimana upaya pengobatan sulit dilakukan. Tujuan pengobatan pada kanker payudara stadium lanjut adalah untuk memaksimalkan panjang usia dan kualitas hidup.

Seiring dengan perkembangan teknologi di dunia medis, ditemukan beberapa cara pengobatan kanker payudara, antara lain pembedahan, radioterapi, kemoterapi, dan terapi hormonal.

Menurut Lubis dan Hasnida (2009), kemoterapi adalah salah satu pengobatan kanker payudara yang bermanfaat mencegah dan mengurangi pertumbuhan sel kanker. Menurut Rasjidi (2007), kemoterapi merupakan pemberian terapi sistemik yang berarti obat akan menyebar ke seluruh tubuh dan dapat mencapai sel kanker yang telah menyebar jauh atau metastase ke tempat lain.

Kemoterapi dapat diberikan secara oral maupun disuntikkan. Obat-obat anti kanker dapat digunakan sebagai terapi tunggal (*active single agents*), tetapi banyak berupa kombinasi karena dapat lebih meningkatkan potensi sitotoksik terhadap sel kanker. Obat kemoterapi aktif pada sel yang sedang membelah dan

bereproduksi, sehingga sel tumor yang aktif merupakan target utama dari kemoterapi. Namun, sel sehat juga aktif membelah sehingga tidak menutup kemungkinan dapat pula terpengaruh kemoterapi. Akan muncul dan menimbulkan efek samping dari obat kemoterapi (Rasjidi, 2007).

Termasuk ke dalam sel sehat adalah sel-sel darah. Salah satunya adalah neutrofil. Neutrofil merupakan sel yang berperan sebagai mekanisme pertahanan tubuh utama. Selain terhadap sel darah, obat kemoterapi juga bersifat sitotoksik terhadap sumsum tulang sehingga mempengaruhi produksi dari sel darah tersebut.

Penurunan jumlah sel neutrofil di dalam sirkulasi disebut juga neutropenia. Neutropenia berat meningkatkan kerentanan yang signifikan terhadap timbulnya demam dari infeksi yang dapat mengancam jiwa. Jumlah neutrofil dapat dicatat ketika CBC (*Complete Blood Count*) dilakukan terhadap bayi baru lahir yang sakit, anak demam, anak yang minum obat kronis, atau sebagai bagian dari evaluasi rutin (Segel, Halterman, 2013). Jumlah total neutrofil disebut ANC (*Absolute Neutrophil Count*) merupakan jumlah neutrofil yang beredar di dalam darah tepi.

Demam yang timbul akibat neutropenia disebut juga demam neutropenia, yang dapat timbul sebagai salah satu efek samping kemoterapi. Keadaan ini menjadi penyebab utama tingginya morbiditas, mortalitas, dan biaya pada pasien yang menjalani kemoterapi kanker. Kejadian demam neutropenia tergantung pada rejimen pengobatan, intensitas dosis, dan kelompok tertentu yang berisiko tinggi seperti pada pasien tua dan pasien dengan berbagai penyakit.

Semakin banyaknya insiden kanker payudara dan meningkatnya penggunaan kemoterapi, maka peneliti tertarik untuk membuat studi *literature review* untuk meneliti hubungan antara perubahan hitung neutrofil dengan terjadinya demam pada pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi.

## **TUJUAN PENELITIAN**

Mengetahui hubungan antara perubahan hitung neutrofil dengan terjadinya demam pada pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi.

## **METODE**

Penelitian ini merupakan studi *literature review*. Penelitian ini dilaksanakan pada Bulan Oktober - November tahun 2020 di Kota Makassar, Indonesia. Pencarian artikel penelitian yang relevan dengan topik penelitian ini dilakukan dengan menggunakan kata kunci “kanker payudara”, “kemoterapi”, “neutropenia”, “demam neutropenia”, dan “*febrile neutropenia*” yang diperoleh dari berbagai database yaitu Google Scholar, PubMed, Researchgate, dan ncbi.

### **Kriteria Inklusi**

Kriteria inklusi dalam artikel sampel di penelitian ini adalah sebagai berikut: 1) Menggunakan metode purposive sampling; 2) Populasi subjek adalah pasien kanker payudara yang telah menjalani kemoterapi pertama maupun lanjutan; 3) Menyertakan data nilai hitung neutrofil atau data demam neutropenia pada sampel setelah pemberian kemoterapi; 4) Artikel penelitian dipublikasikan 10 tahun terakhir.

## **Artikel yang digunakan**

Dalam pemilihan jurnal, dilakukan pemilihan berdasarkan abstrak penelitian sesuai dengan kriteria inklusi. Artikel yang masuk ke dalam kriteria inklusi akan dilakukan penyaringan *full text* dan akan dieksklusi apabila tidak sesuai, sehingga akan didapatkan beberapa jurnal yang digunakan pada *literature review* ini.

## **Pengumpulan Data**

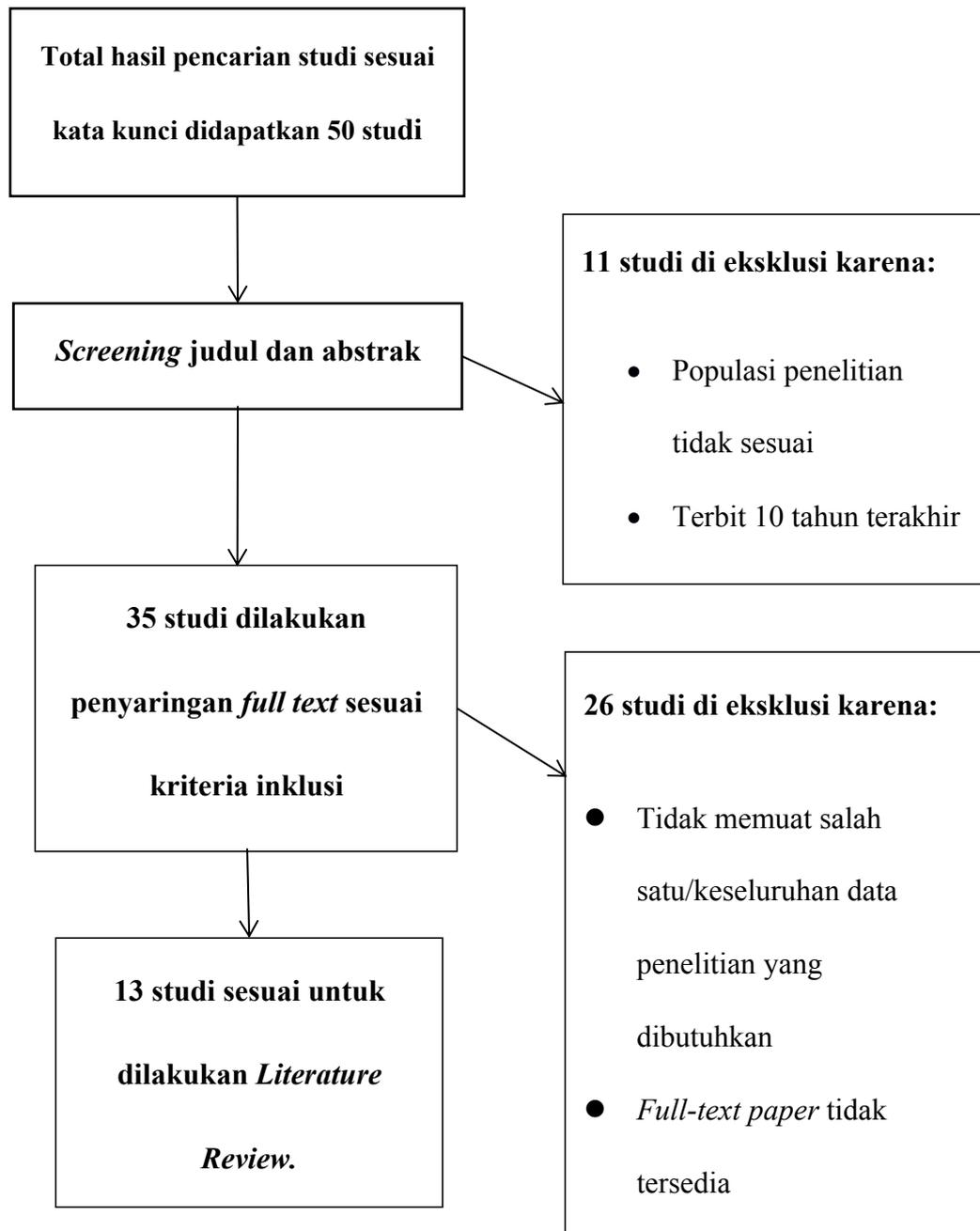
Data yang digunakan dari masing-masing studi akan diinklusi dan dibuat dalam bentuk tabel. Data yang diambil adalah: 1) Tempat penelitian; 2) Desain Penelitian; 3) Populasi penelitian; 3) Indikator penelitian yang diteliti. Data akan dikumpulkan dan dilampirkan dalam bentuk tabel.

## **HASIL**

### **Hasil pencarian studi**

Hasil penyaringan studi pada pencarian awal dengan kata kunci “kanker payudara”, “kemoterapi”, “neutropenia”, demam neutropenia”, dan “*febrile neutropenia*” didapatkan 50 artikel. Semua studi baik studi retrospektif, cohort study, cross sectional study, maupun observasional analitik dimasukkan dalam pencarian dan penyaringan. Kemudian peneliti melakukan *screening* pada judul dan abstrak dari artikel, pada tahap penyaringan ini, sebanyak 11 artikel di eksklusi dengan alasan memiliki memiliki populasi penelitian yang tidak sesuai dengan kriteria inklusi atau terbit 10 tahun terakhir. Selanjutnya, 26 artikel

dieksklusi dikarenakan tidak memuat salah satu/keseluruhan data penelitian yang dibutuhkan. Pada akhirnya didapatkan 13 artikel yang tersisa yang sesuai dengan kriteria inklusi yang selanjutnya akan digunakan untuk *literature review* ini.



Grafik 1: Alur Penyaringan Studi

No.	Penulis (Tahun)	Tempat	Desain Penelitian	Populasi Penelitian	Indikator penelitian yang diteliti
1.	Benny H., dkk. (2015)	Indonesia	Cross sectional	Penderita karsinoma payudara yang menjalani terapi (kemoterapi & operasi). 43 sampel	KPD Kemoterapi - Neutropenia
2.	Keswara M.A. dkk. (2012)	Indonesia	Prospektif cohort study	Studi kasus pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi.	KPD Kemoterapi - Neutropenia
3.	Fontanella C. et al. (2014)	Italia	Cohort study	Pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi.	KPD Kemoterapi - Neutropenia
4.	Zhen Wang et al. (2015)	China	Cohort study	Pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi.	KPD Kemoterapi - Neutropenia
5.	Anita R. & Pearla L. (2020)	Indonesia	Studi kasus	Studi kasus pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi.	KPD Kemoterapi - Neutropenia - FN
6.	Esravila Aliya &	Indonesia	Studi kasus	Studi kasus pasien kanker payudara sejak 2 tahun,	KPD Kemoterapi - Neutropenia - FN

	Onggo			telah melakukan	
	Wiliyanto			mastektomi & mendapat	
	(2020)			kemoterapi.	
7.	Arifa M., Tenri Esa, Uling Bahrun	Indonesia	Retrospektif	Pasien kanker payudara yang telah menjalani siklus kemoterapi pertama. 55 sampel	KPD Kemoterapi - Neutropenia - FN
8.	Rulli Firmansyah, dkk.	Indonesia	Cross sectional study	Pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi. 98 sampel	KPD Kemoterapi - Neutropenia - FN
9.	Octaviasari Agatha (2018)	Indonesia	Cross sectional study	Pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi. 100 sampel	KPD Kemoterapi - Neutropenia - FN
10.	Nafisah Nur A. (2017)	Indonesia	Cross sectional study	Penderita kanker payudara yang menjalani kemoterapi. 56 sampel	KPD Kemoterapi - Neutropenia - FN
11.	Takashi et al. (2016)	Jepang	Prospektif cohort study	Pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi dengan risiko FN.	KPD Kemoterapi - FN

12.	Nageswara et al. (2019)	India	Retrospektif	Pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi.	KPD Kemoterapi - FN
13.	BOOM-JO O CHO et al. (2020)	Korea	Retrospektif	Pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi.	KPD Kemoterapi - FN

**Tabel 1: Hasil Pencarian Studi**

## **PEMBAHASAN**

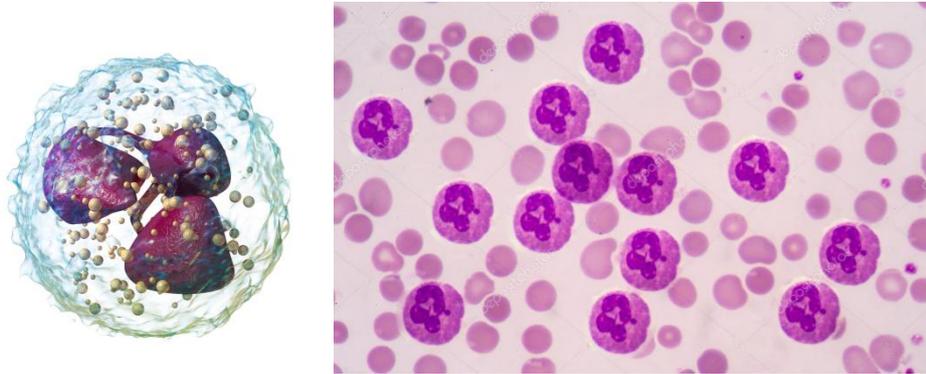
### **A. Kemoterapi pada KPD menyebabkan penurunan hitung neutrofil (neutropenia)**

Karsinoma payudara (KPD) merupakan salah satu jenis karsinoma yang memiliki prevalensi cukup tinggi dan dapat terjadi pada pria maupun wanita, dengan prevalensi yang jauh lebih tinggi pada wanita. Selain jumlah kasus yang tinggi, lebih dari 80% penderita KPD ditemukan pada stadium lanjut. Kemoterapi adjuvan telah banyak digunakan pada pasien dengan keganasan payudara setelah operasi untuk mencegah kekambuhan penyakit dan meningkatkan kualitas kelangsungan hidup pasien secara menyeluruh.

Neutrofil adalah pertahanan lini pertama melawan infeksi sebagai komponen selular dari respons inflamasi dan komponen kunci imunitas bawaan. Neutropenia akibat kemoterapi adalah faktor risiko utama terhadap morbiditas dan mortalitas akibat infeksi dan juga pembatasan signifikan dosis terkait toksisitas pada terapi kanker.

Granulosit dewasa, termasuk neutrofil, mempunyai usia 1-3 hari, sehingga mempunyai tingkat mitosis yang cepat dan lebih rentan terhadap kerusakan sitotoksik dibanding sel mieloid lainnya yang memiliki usia lebih panjang (platelet 10–12 hari, eritrosit 120 hari). Sel-sel yang membelah secara aktif adalah yang paling sensitif terhadap efek kemoterapi. Prekursor neutrofil jumlahnya lebih dominan dibandingkan eritroid atau lini sel platelet, yaitu sebanyak 50% dari keseluruhan sel hematopoietik. Derajat sensitivitas dari sel-sel yang berbeda

dalam proses pematangan, serta usia setiap lini sel, membantu menjelaskan onset dan perbaikan dari sitopenia dan dasar pemberian faktor pertumbuhan untuk terapi.



Gambar 4: Neutrofil di dalam sirkulasi darah

Sumsum tulang merupakan bagian tubuh yang paling rentan terhadap efek samping kemoterapi. Sifat dari kemoterapi itu sendiri dapat berpengaruh langsung terhadap sumsum tulang yang berakibat pada supresi hematopoiesis di mana konsekuensinya adalah terjadinya penurunan sel-sel darah - anemia, leukopenia dan neutropenia, dan/atau trombositopenia. Penekanan neutrofil menyebabkan penurunan respons inflamasi sehingga gejala dan tanda inflamasi pada pasien neutropenia seringkali minimal atau tidak ada sama sekali.

Yang menjadi perhatian serius pada pemberian kemoterapi hingga saat ini adalah adanya penurunan hitung neutrofil (neutropenia), sebab merupakan masalah klinis yang berakibat negatif pada kualitas hidup, meningkatkan morbiditas dan mortalitas serta biaya perawatan. Neutropenia adalah hitung jenis neutrofil kurang dari  $1500 \text{ sel/mm}^3$ . Neutropenia di kelompokkan menjadi neutropenia ringan, moderat, dan berat (lihat pada Tabel 2).

**Tabel 2: Kelompok Neutropenia**

<b>Derajat Neutropenia</b>	<b>Nilai ANC/<i>Absolute Neutrophil Count</i></b>
Neutropenia ringan	1.000-1.500/microL (1.0-1.5 x 10 <sup>9</sup> /L)
Neutropenia moderat	500-1.000/microL (0.5-1.0 x 10 <sup>9</sup> /L)
Neutropenia berat	< 500/microL (<0.5 x 10 <sup>9</sup> /L)

Penurunan hitung neutrofil selama kemoterapi bahkan biasanya terjadi pada titik nadir, yaitu titik terendah hitung neutrofil setelah masuknya obat kemoterapi. Titik nadir ini biasanya terjadi 10-14 hari setelah kemoterapi di setiap siklusnya namun perbaikan akan terjadi dalam 3 sampai 4 minggu setelah kemoterapi. Neutropenia berat dapat menyebabkan tertundanya perawatan, kerentanan terhadap infeksi, lamanya perawatan dan kematian. Resiko terjadinya neutropenia akibat kemoterapi ditemukan di beberapa kondisi seperti kanker payudara dengan umur lanjut dengan status dan kondisi kesehatan yang buruk serta penggunaan terapi anthracycline/taxane atau regimen docetaxel.

Berdasarkan penelitian Benny H., dkk. (2015), tindakan yang diberikan baik kemoterapi dan/atau operasi pada pasien karsinoma payudara memengaruhi proses hemopoetik (penurunan hitung neutrofil, trombosit, nilai NLR, nilai TLR) dan menyebabkan penurunan kadar CRP, serta peningkatan limfosit dan kadar albumin saat dibandingkan sebelum dan setelah diberikan perlakuan. Didapatkan

hasil penelitian bahwa setelah tindakan/perlakuan ditemukan penurunan rerata hitung neutrofil/ $\mu\text{L}$  sebesar 31,9% ( $P < 0,0001$ ).

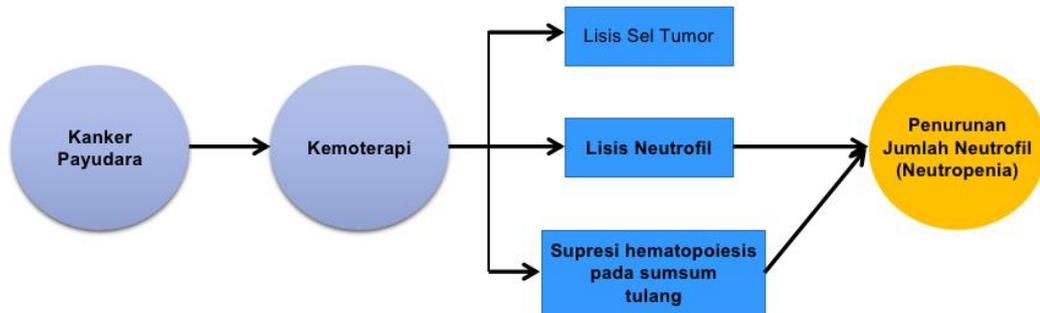
Pada penelitian Keswara M.A. dkk. (2012) tentang faktor - faktor risiko neutropenia pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi, didapatkan 17 pasien kanker payudara (27.42%) mengalami neutropenia setelah menjalani kemoterapi CAF di siklus pertama. Umur  $>60$  tahun dan nutrisi yang buruk adalah faktor risiko yang paling signifikan mendukung terjadinya neutropenia pada pasien kanker payudara.

Pada penelitian Fontanella et al. (2014), dilaporkan ada 37% pasien dengan kanker payudara mengalami absolute neutrophil count (ANC) kurang dari 500 cells/ $\text{mm}^2$  setelah 4 siklus pemberian dan bahkan sesungguhnya sudah terjadi penurunan sekitar 70% pada episode awal pemberian.

Zhen Wang et al. (2015) melaporkan sebuah kasus dengan locally advanced breast cancer (LABC) yang mendapatkan regimen kemoterapi docetaxel, pirarubicin and cyclophosphamide dan mendapatkan penurunan profil hitung sel darah putih ke  $0.97 \times 10^9$  cells/l (*normal range*:  $5.00-12.00 \times 10^9$  cells/l) dan hitung neutrofil ke nilai  $0.10 \times 10^9$  cells/l (*normal range*:  $1.80-6.30 \times 10^9$  cells/l).

Studi - studi tersebut juga relevan dengan penelitian oleh Yasunori Hashiguchi et al. (2015) di Jepang, yang melaporkan kasus neutropenia akibat kemoterapi (chemotherapy-induced neutropenia-CIN) yang terjadi pada 50,5% dari total 378 siklus.

Onset dan durasi neutropenia berbeda-beda tergantung agen kemoterapi, dosis, frekuensi pemberian, dan faktor inang.



Grafik 2: Mekanisme Kemoterapi pada KPD menyebabkan Neutropenia

### **B. Hubungan jumlah neutrofil dan terjadinya demam pada pasien KPD yang menjalani kemoterapi**

Kemoterapi saat ini menjadi sangat populer dan memainkan peranan penting dalam tatalaksana pasien dengan keganasan. Namun dalam proses pemberian kemoterapi sering terjadi potensi efek samping karena rusaknya sel-sel normal akibat mitosis yang cepat dan berlebihan (Nyoman). Salah satu yang sering terjadi adalah demam neutropenia atau *febril neutropenia* (FN) akibat dari supresi hematopoiesis dari kemoterapi dan dipicu oleh faktor-faktor lain seperti adanya infeksi.

Neutrofil yang berfungsi sebagai sel fagosit utama berperan penting dalam sistem imunologis. Keadaan neutropenia akan menurunkan daya tahan tubuh sehingga pasien menjadi mudah terinfeksi. Crawford (2004), menyatakan bahwa bagian yang paling sering terinfeksi ialah di saluran pencernaan, paru-paru, dan

kulit, di mana prosedur invasif memberikan jalan masuk untuk pathogen-pathogen (bakteri, virus, maupun jamur).

Pirogen eksogen akibat pathogen menyebabkan beberapa sitokin aktif seperti seperti interleukin  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) dan 6 (IL-6), interferon (INF)  $-\alpha$ , dan tumor necrosis factor (TNF) sebagai respon imun. Sitokin tersebut masuk ke sirkulasi hipotalamus dan merangsang pelepasan prostaglandin lokal sehingga menghasilkan demam. Namun, tanda dan gejala inflamasi sering dilemahkan atau tidak ada pada pasien neutropenia (Saito, 2013). Resiko infeksi yang serius meningkat apabila ANC jatuh ke kisaran berat neutropenia ( $<500$  / uL). Ketika ANC terus-menerus lebih rendah dari 100 sel / uL selama lebih dari 3-4 minggu, kejadian infeksi mendekati 100%.

*Febrile Neutropenia (FN)* adalah hasil dari mielosupresi yang merupakan efek samping paling umum dan mematikan dari kemoterapi (NaikJD et al. 2011). Agen-agen kemoterapi yang sitotoksik dapat menekan sel kanker maupun sel-sel sehat seperti kulit, membran mukus, dan sumsum tulang. Disamping itu, kemoterapi juga dapat memicu toksisitas hemotologik (Mugada V. et al. 2017).

*Febrile Neutropenia* terjadi pada 10–50% pasien setelah kemoterapi dengan tumor padat dan lebih dari 80% setelah kemoterapi pada pasien dengan keganasan hematologi. Berdasarkan tipe keganasan, sudah jelas bahwa pasien dengan keganasan hematologi memiliki risiko lebih besar untuk terjadinya neutropenia dibandingkan pasien dengan tumor padat, karena proses dasar penyakit dan intensitas terapi yang dibutuhkan lebih tinggi.

Berdasarkan *European Society for Medical Oncology* (ESMO) definisi FN adalah jika temperatur di atas 38,3°C pada sekali pengukuran suhu oral atau suhu 38,0°C dalam jangka waktu 2 jam, atau dengan hitung jenis neutrofil kurang dari 500/mm<sup>3</sup> atau hitung jenis neutrofil kurang dari 1000/mm<sup>3</sup> dengan prediksi terjadi penurunan sampai 500/mm<sup>3</sup>. FN merupakan tanda dan ditetapkan sebagai kegawatdaruratan medis dan onkologi dengan angka mortalitas tinggi. (Nyoman)

Pemberian kemoterapi baik single maupun kombinasi dapat menekan pertumbuhan sel kanker tapi juga sel-sel normal tubuh. Kemoterapi juga bisa bersifat toksik terhadap profil hematologi yang berakibat adanya gangguan pada mekanisme pertahanan tubuh dan mekanisme pembekuan darah.

Ada sembilan studi yang melaporkan kejadian neutropenia dan *febrile neutropenia* pada pasien KPD yang menjalani kemoterapi:

Sebuah studi kasus oleh Anita R. (2020), seorang perempuan (Ny. TS) usia 47 tahun dengan kanker payudara kanan yang menjalani kemoterapi. Pada pasien ini ditemukan adanya demam dengan suhu aksila 38,3°C dan adanya neutropenia, dengan hasil ANC (*absolute neutrophil count*) 460 sel/mm<sup>3</sup>. Pasien mendapatkan kemoterapi kurang lebih 11 hari sebelum timbul gejala panas pertama kali dirasakan.

Adapun studi kasus lainnya yang dilaporkan oleh Esravila Ariya & Onggo Wiliyanto (2020), yaitu seorang wanita berusia 66 tahun datang ke instalasi gawat darurat di sebuah fasilitas kesehatan sekunder dengan keluhan demam 38.2°C sejak 7 hari yang lalu. Selain demam, pasien juga mengeluhkan kelemahan umum,

mual, dan muntah. Riwayat keganasan payudara terjadi sejak dua tahun yang lalu (sudah dilakukan operasi mastektomi). Satu minggu yang lalu pasien mendapatkan rejimen dosis kemoterapi terakhir yang terdiri dari docetaxel dan epirubicin. Pemeriksaan darah rutin ditemukan jumlah leukosit 300 sel per mm<sup>3</sup> dengan 23% neutrofil dari total leukosit (normal neutrofil: 50 - 70% dari jumlah leukosit), hipoalbuminemia, dan hipokalemia.

Kemudian pada penelitian Arifa Moidady dkk. (2015) yang dilakukan secara retrospektif dengan mengambil data rekam medis pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar masa waktu antara bulan Januari–Desember 2012. Analisis ANC pra dan pascakemoterapi dilakukan untuk menentukan status neutropenia, keberadaan demam dan mencari hubungan antara penurunan ANC dan umur serta tahap kanker payudara.

Penurunan ANC pasien pascakemoterapi terjadi di 50 sampel (90,91%) dari keseluruhan 55 sampel, persentas umur terbanyak antara 41–60 tahun (85,45%). Demam terjadi di 5 sampel (9,09%), yang 2 (3,63%) merupakan demam neutropenia. Berdasarkan telitian ini, ditemukan kejadian penurunan ANC pascakemoterapi di sebagian besar sampel. Namun, hanya sebagian kecil yang mengalami demam neutropenia. Analisis umur dan tahap kanker payudara tidak berpengaruh terhadap perubahan ANC ( $p=0,054$  dan  $p=0,070$ ).

Pada penelitian Rulli Firmansyah, dkk. (2015) dengan jumlah sampel sebanyak 98 orang penderita kanker payudara yang menjalani kemoterapi di RSUP Dr. M Djamil Padang. Kejadian demam neutropenia ditemukan pada 10

pasien (10,2%), dimana didapatkan hubungan yang bermakna antara regimen kemoterapi dengan kejadian demam neutropenia ( $p=0,028$ ), dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kejadian demam neutropenia dengan umur pasien ( $p=0,683$ ) serta setting kemoterapi ( $p=0,631$ ).

Penelitian Oktaviasari Agatha dan Dachi (2018), dari 100 sampel diperoleh kejadian demam neutropenia sebesar 9% pada pasien rawat inap. Mayoritas demam neutropenia terjadi pada sampel dengan rentan usia 46 - 55 tahun (5%), stadium IV (7%), jumlah kombinasi 2 regimen obat (7%), Hb prekemoterapi  $<12\text{gr/dl}$ , dan ANC prekemoterapi normal. Kejadian demam neutropenia paling banyak terjadi paska siklus VI (5%) dan diperoleh hubungan bermakna antara siklus kemoterapi dengan kejadian demam neutropenia ( $p=0,004$ )

Penelitian Nafisah Nur (2017) melaporkan jumlah pasien kanker payudara yang mengalami neutropenia saat sedang mendapat kemoterapi di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Tahun 2016 – 2017 sebanyak 56 orang. Diketahui dari 56 pasien, terdapat 28 pasien yang mengalami demam neutropenia.

Takashi et al. (2016) mendapatkan kejadian FN 10-30% tergantung dari jenis regimen yang dipakai. Nageswara et al. (2019) melaporkan bahwa ada 14 pasien diantara 231 kasus kanker payudara mengalami FN setelah pemberian kemoterapi.

Pada penelitian Boom-Jo cho et al. (2020), berupa studi retrospektif dengan melihat *medical records* semua pasien kanker payudara antara bulan Mei 2002 - September 2018. Dari 933 pasien rawat nginap ditemukan kejadian FN pada 409

(43.8%) pasien. Ada perbedaan bermakna kejadian FN jika dilihat dari perbedaan umur, stadium kanker, regimen dan profil darah 5 hari setelah kemoterapi.

Sembilan studi tersebut selaras dengan penelitian Ong et al. (2018) di Malaysia, pada penelitian 155 pasien kanker payudara yang di kemoterapi didapatkan kejadian neutropenia ialah sebesar 85 orang (54,8%) dan didapati kejadian demam neutropenia sebanyak 11 orang (7,1%). Yasunori Hashiguchi et al. (2015) menemukan FN pada 20 (6,9%) pasien setelah menjalani lebih dari 25 masa siklus.

Prognostik faktor terhadap kejadian *febrile neutropenia* adalah sebagai berikut: waktu pemberian > 10 hari, neutropenia yang berat (<100/ $\mu$ l), umur > 65 tahun, penyakit utama tak terkontrol, status nutrisi yang tidak adekuat, kerusakan ginjal dan hati, penggunaan terapi steroid yang lama, keganasan hematologi, kurangnya support dari hematopoietic-stimulating faktor, adanya FN sebelumnya dan adanya penyakit atau kondisi komorbid yang menyertai. (Esravilla 2020)

Penderita di atas 65 tahun memiliki risiko dua kali lipat mengalami FN. Pada penelitian oleh Morrison (2001) dan Chrischilles (2002) didapatkan hasil bahwa lebih banyak penderita limfoma nonhodgkin dengan usia di atas 65 tahun yang dirawat inap karena FN dan mendapatkan intensitas dosis kemoterapi yang relatif lebih rendah. Pada penelitian prospektif oleh Dees (2000) terhadap wanita dengan karsinoma payudara yang diterapi dengan doxorubicin dan cyclophosphamide, diketahui bahwa wanita yang berusia di atas 70 tahun, terjadi insiden neutropenia lebih besar, durasi lebih lama, serta keparahan lebih tinggi.

Regimen kemoterapi yang digunakan merupakan salah satu dari determinan utama peningkatan risiko neutropenia. Beberapa regimen kemoterapi memiliki potensi myelotoksisitas lebih tinggi dibandingkan yang lain (Nyoman, 2017). Efek toksisitas dapat disebabkan oleh single maupun kombinasi agen-agen kemoterapi termasuk cyclophosphamide, vinblastine, docetaxel, cisplatin, carboplatin, epirubicin, and fluorouracil (Nayak 2018). Regimen yang mengandung doksorubisin, siklofosfamid dan dozetaksel menyebabkan febrile neutropenia pada kurang lebih 30% pasien. Pasien dengan tumor padat yang menerima kemoterapi setiap 3 minggu memiliki risiko yang paling signifikan terhadap neutropenia mulai dari hari ke-7 hingga ke-14 setelah dosis terakhir (Mugada V. et al. 2017).

Menurut beberapa laporan bahwa resiko terjadinya neutropenia akibat pemberian kemoterapi adalah 21-24% dan memerlukan perawatan di rumah sakit. Dengan pemberian antibiotik yang relevan maka bisa menekan jumlah kematian bagi penderita, namun *febril neutropenia* berkontribusi terhadap kematian rata-rata sekitar 5% (Esravila, 2020).

**Tabel 3: Perubahan hitung neutrofil dan demam setelah kemoterapi**

Penulis Utama	Jumlah Sampel	Paska Kemoterapi			Keterangan Hasil  *(-); tidak ada keterangan tambahan
		Neutropenia (ANC sel/mm <sup>3</sup> , jumlah sampel, atau dalam %)	Terjadi Demam	FN (jumlah sampel atau dalam %)	
Benny	43	<b>Penurunan rerata hitung neutrofil 31,9%</b>	-	-	Tindakan yang diberikan pada pasien karsinoma payudara memengaruhi proses hemopoetik (penurunan hitung neutrofil, trombosit, nilai NLR, nilai TLR) dan menyebabkan penurunan kadar CRP, serta peningkatan limfosit dan kadar albumin.
Keswara	62	<b>17 pasien (27,42%)</b>	-	-	17 pasien kanker payudara (27,42%) mengalami neutropenia setelah menjalani kemoterapi CAF di siklus pertama. Umur >60 tahun dan nutrisi yang buruk adalah faktor risiko yang paling signifikan mendukung terjadinya neutropenia pada pasien kanker payudara.

Fontanella		<b>37% pasien.</b> <b>ANC &lt; 500</b> <b>cell/mm<sup>2</sup></b>	-	-	Neutropenia dilaporkan terjadi setelah 4 siklus pemberian dan bahkan sesungguhnya sudah terjadi penurunan sekitar 70% pada episode awal pemberian.
Zhen Wang	1	<b>0.10x10<sup>9</sup>cells/l</b> <b>(normal range:</b> <b>1.80-6.30x10<sup>9</sup></b> <b>cells/l</b>	-	-	Regimen kemoterapi: docetaxel, pirarubicin and cyclophosphamide dan mendapatkan penurunan profil hitung sel darah putih ke 0.97x10 <sup>9</sup> cells/l dan hitung neutrofil ke nilai 0.10x10 <sup>9</sup> cells/l.
Anita	1	<b>460 sel/mm<sup>3</sup></b>	Ya dengan suhu 38,3°C	<b>Ya</b>	Demam terjadi setelah 11 hari kemoterapi.
Esravila	1	<b>23% neutrofil</b> <b>dari total</b> <b>leukosit.</b>	Ya dengan suhu 38,2°C	<b>Ya</b>	Demam telah dirasakan selama 7 hari setelah kemoterapi.
Arifa Moidady	55	<b>50 sampel</b> <b>(90,91%)</b>	Ya, sebanya k 5	<b>2 sampel</b> <b>(3,63%)</b>	Penurunan ANC pascakemoterapi di sebagian besar sampel. Namun, hanya sebagian kecil yang mengalami demam

			sampel (9,09%)		neutropenia.
Rulli Firmansyah	98	<b>20 sampel (20,4%)</b>	Ya	<b>10 pasien (10,2%)</b>	Hubungan bermakna antara regimen kemoterapi dengan kejadian FN, dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kejadian FN dengan umur pasien serta setting kemoterapi.
Oktaviasari Agatha	100	-	Ya	<b>9% pada pasien rawat inap</b>	Mayoritas FN terjadi pada: rentan usia 46 - 55 tahun (5%), stadium IV (7%), jumlah kombinasi 2 regimen obat (7%). Kejadian FN paling banyak terjadi paska siklus VI (5%). Diperoleh hubungan bermakna antara siklus kemoterapi dengan kejadian demam neutropenia.
Nafisah Nur	56	<b>56 pasien</b>	Ya	<b>28 pasien</b>	-
Takashi	231	-	Ya	<b>10-30%</b>	10-30% tergantung dari jenis regimen kemoterapi.
Nageswara	231	-	Ya	<b>14 pasien</b>	-
Boom-jo cho	933	-	Ya	<b>409</b>	-

				(43.8%)	
Ong	155	<b>85 orang</b> <b>(54,8%)</b>	Ya	<b>11 orang</b> <b>(7,1%)</b>	-
Yasunori Hashiguchi		<b>50,5%</b>	Ya	<b>20 pasien</b> <b>(6,9%)</b>	Neutropenia pada 50,5% pada total 378 siklus. FN pada 20 pasien (6,9%) setelah menjalani lebih dari 25 siklus kemoterapi

\* (-): tidak di teliti

## SIMPULAN

Pemberian kemoterapi pada pasien kanker payudara baik *single* maupun kombinasi tidak hanya dapat menekan pertumbuhan sel kanker tapi juga sel-sel normal tubuh. Salah satu yang utama adalah penurunan jumlah neutrofil (neutropenia) yang beresiko menyebabkan *febrile neutropenia* (FN). FN merupakan tanda dan ditetapkan sebagai kegawatdaruratan medis dan onkologi dengan angka mortalitas tinggi. Dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara perubahan hitung neutrofil pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi dengan terjadinya demam neutropenia. Agen kemoterapi, dosis, frekuensi pemberian, dan faktor inang turut mempengaruhi terjadinya demam neutropenia.