

Original Article

Distribution Of Febrile Neutropenia Incidence In Leukemia Patients Undergoing Chemotherapy

Distribusi Kejadian Febril Neutropenia Pada Pasien Leukemia Yang Menjalani Kemoterapi

Rudi Rudi¹, Rini Ismawati², Diah Ayu Puspitarini³, Nadia Umar⁴, Cunani Indriyani⁵, Fitri Rahmayani⁶, Laura Megawati Sinaga⁷, Retno Purwanti⁸

^{1,2,3,4,5,6,7,8} Pusat Kanker Nasional RS Kanker Dharmais

*Corresponding Author:

Rudi Rudi

Pusat Kanker Nasional RS Kanker

Dharmais

Email: rudiabdullah79@gmail.com

Keyword:

Febrile Neutropenia, Leukemia, Chemotherapy, Absolute Neutrophil Count

Kata Kunci:

Febril Neutropenia, Leukemia, Kemoterapi, Absolute Neutrophil Count

© The Author(s) 2025

Abstract

One of the serious complications that often occurs in leukemia patients undergoing chemotherapy is febrile neutropenia, especially in isolation rooms with weak immune systems. The purpose of this study was to provide an overview of the prevalence of febrile neutropenia and the characteristics of leukemia patients undergoing chemotherapy in the Decreased Immunity Isolation Room at Dharmais Cancer Hospital in Jakarta. Data, collected through a descriptive retrospective study design, were obtained from medical records of patients receiving chemotherapy for leukemia between 2013 and 2014, with a sample size of 71 patients calculated using the Slovin formula. The variables analyzed included gender, age, diagnosis, type of chemotherapy, absolute neutrophil count value, and the incidence and characteristics of febrile neutropenia. The results showed that 83.1% of the total patients experienced febrile neutropenia, with the most frequent occurrence on days 8 to 20 after chemotherapy. Most patients with febrile neutropenia had an absolute neutrophil count value of less than 500 cells/ μ L, indicating a high risk of infection. The majority of patients received antibiotics for the management of febrile neutropenia, with the most commonly used antibiotics being Meropenem and Ceftazidime. This study can help healthcare providers prevent and manage febrile neutropenia in leukemia patients and provide a basis for further research to develop better interventions.

Abstrak

Salah satu komplikasi serius yang sering terjadi pada pasien leukemia yang menjalani kemoterapi adalah febril neutropenia, terutama di ruang isolasi dengan sistem kekebalan yang lemah. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memberikan gambaran tentang prevalensi febril neutropeni dan karakteristik pasien leukemia yang menjalani kemoterapi di Ruang Isolasi Immunitas Menurun di RS Kanker Dharmais di Jakarta. Data, yang dikumpulkan melalui desain penelitian retrospektif deskriptif, diperoleh dari rekam medis pasien yang mendapatkan kemoterapi untuk leukemia antara tahun 2013 dan 2014, dengan ukuran sampel sebanyak 71 pasien yang dihitung menggunakan rumus Slovin. Variabel yang dianalisis meliputi jenis kelamin, usia, diagnosis, jenis kemoterapi, nilai absolute neutrophil count, serta kejadian dan karakteristik febril neutropenia. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebanyak 83,1% dari total pasien mengalami febril neutropenia, dengan waktu kejadian terbanyak pada hari ke-8 hingga ke-20 setelah kemoterapi. Sebagian besar pasien yang mengalami febril neutropenia memiliki nilai absolute neutrophil count kurang dari 500 sel/ μ L, yang menunjukkan risiko tinggi terhadap infeksi. Mayoritas pasien menerima antibiotik untuk penanganan febril neutropenia, dengan jenis antibiotik yang paling sering digunakan adalah Meropenem dan Ceftazidime. Studi ini dapat membantu tenaga kesehatan mencegah dan menangani febril neutropenia pada pasien leukemia dan menjadi dasar untuk penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan intervensi yang lebih baik.

Article Info:

Received : November 30, 2024

Revised : March 8, 2025

Accepted : March 9, 2025

Cendekia Medika: Jurnal STIKes Al-Ma'arif Baturaja

e-ISSN : 2620-5424

p-ISSN : 2503-1392



This is an Open Access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

PENDAHULUAN

Penyakit kanker merupakan penyakit yang tidak menular dengan tingkat kematian yang cukup tinggi. Leukemia, sekelompok penyakit hematologis keganasan, ditunjukkan oleh proliferasi sel darah putih yang tidak normal di darah perifer dan

sumsum tulang ⁽¹⁾. Proliferasi sel leukosit yang tidak normal dan tidak terkontrol dikenal sebagai leukemia ⁽²⁾. Menurut data World Health Organization (WHO) dalam Globocan tahun 2050 kasus kanker baru di dunia diperkirakan sebanyak 35 juta orang, sedangkan pada tahun 2022 kasus baru

kanker sebanyak 19.9 juta orang dengan jumlah angka kematian sebanyak 9.7 juta orang⁽³⁾. Salah satu jenis kanker darah yang paling umum di dunia adalah leukemia. Data dari Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) menunjukkan bahwa pada tahun 2022, ada sekitar 486,777 kasus leukemia baru di seluruh dunia, dengan angka kematian sebesar 305,033 kasus per tahun. Salah satu dari sepuluh jenis kanker yang paling umum di banyak negara, baik pada anak-anak maupun dewasa, adalah leukemia. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pada kasus AML hanya 30%⁽⁴⁾.

Kemoterapi adalah pengobatan umum untuk leukemia, terutama leukemia akut seperti Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) dan Acute Myeloid Leukemia (AML). Namun, neutropenia, salah satu efek samping kemoterapi yang paling serius, dapat memperburuk keberhasilan pengobatan dan meningkatkan risiko infeksi berat⁽⁵⁾. Menurut Nugroho infeksi bakterial dapat muncul dan berkembang dengan cepat dalam kondisi netropenia dan merupakan keadaan darurat yang dapat mengancam jiwa. Namun, ada bukti bahwa infeksi lokal maupun sistemik terjadi pada 48 hingga 60% dari episode demam netropenia, dengan hanya bakteremia yang terjadi di antaranya⁽⁶⁾.

Neutropenia pasien leukemia yang mendapatkan kemoterapi berbeda di seluruh dunia tergantung pada jenis leukemia, protokol kemoterapi yang digunakan, dan faktor lain.. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pada fase awal kemoterapi, hingga 90% pasien leukemia akut dapat mengalami neutropenia berat⁽⁷⁾. Kondisi ini sering kali memerlukan intervensi medis yang intensif, seperti pemberian antibiotik profilaksis dan Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF)⁽⁸⁾.

Jumlah kasus kanker baru di Indonesia pada Tahun 2022 sebanyak 408.661 orang dengan jumlah kematian sebanyak 242.988 orang data dari Global Cancer Observatory

dalam⁽⁹⁾. Data tentang prevalensi neutropenia dan leukemia di Indonesia masih terbatas, tetapi tren menunjukkan bahwa Salah satu jenis kanker yang paling umum pada anak-anak adalah leukemia. Sebuah laporan dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan bahwa leukemia adalah jenis kanker yang paling umum pada anak-anak di Indonesia. Di Indonesia, prevalensi neutropenia di kalangan pasien leukemia yang menjalani kemoterapi diperkirakan cukup tinggi, karena standar pengobatan yang mengikuti protokol internasional dan tingkat infeksi nosokomial yang tinggi di beberapa pusat kesehatan. Febril Neutropenia (FN) adalah salah satu komplikasi kemoterapi dan kegawatan onkologi yang terjadi saat pasien mengalami neutropenia⁽¹⁰⁾. Menurut pendapat lain, FN adalah suhu di atas 38,3oC pada pengukuran suhu oral sekaligus atau 38,0oC dalam lebih dari satu jam dengan jenis neutrofil kurang dari 500/mm³ atau 1000/mm³ dengan perkiraan penurunan hingga 500/mm³ dalam 48 jam⁽¹¹⁾.

Mengingat tingginya angka infeksi dan masalah manajemen suportif pasien kanker di Indonesia, memahami prevalensi dan efek neutropenia menjadi penting sehingga penelitian ini dapat memberikan gambaran kejadian FN di Indonesia. Penelitian lebih lanjut di Indonesia diperlukan untuk memberikan data yang lebih komprehensif dan relevan. Pada akhirnya, ini akan membantu meningkatkan kualitas perawatan yang diberikan kepada pasien leukemia di Indonesia.

METODE

Digunakan desain retrospektif deskriptif dalam penelitian ini. Populasi pasien leukemia yang menjalani kemoterapi di RS Kanker Dharmais, Ruang Isolasi Immunitas Menurun (RIIM), terjadi dari Januari 2013 hingga Desember 2014. Dipilih menggunakan metode purposive sampling dengan kriteria inklusi dan eksklusi, 71

pasien dihitung menggunakan rumus Slovin. Populasi ini dipilih karena mereka berpotensi mengalami febril neutropenia sebagai akibat dari kemoterapi dengan kriteria inklusi: Pasien yang didiagnosis leukemia berdasarkan hasil pemeriksaan patologi dan telah menjalani setidaknya satu siklus kemoterapi, memiliki rekam medis lengkap, termasuk hasil laboratorium dan catatan suhu tubuh selama perawatan dan pasien yang berusia setidaknya 13 tahun ke atas. Sedangkan untuk kriteria eksklusi: Pasien yang tidak memiliki data lengkap tentang hasil laboratorium atau catatan klinis terkait febril neutropenia dan pasien yang meninggal atau meninggalkan perawatan sebelum menyelesaikan satu siklus kemoterapi. Data diperoleh dari rekam medis pasien. Data rekam medis dilakukan verifikasi bahwa tidak ada lembaran yang tertinggal dengan mengecek kelengkapan data setiap rekam medisnya, data yang sudah diverifikasi dilakukan validasi dengan memastikan sesuai dengan

inklusi. Kemudian data dianalisis menggunakan statistik deskriptif untuk mendeskripsikan variabel-variabel penelitian, termasuk jenis kelamin, usia, jenis kemoterapi, nilai ANC, dan kejadian FN.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Responden Penelitian

Dalam penelitian ini, distribusi jenis kelamin pasien menunjukkan sedikit perbedaan antara laki-laki dan perempuan, dengan 52,1% pasien perempuan dan 47,9% pasien laki-laki. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara jenis kelamin dalam insiden FN pada pasien leukemia yang menjalani kemoterapi; distribusi relatif seimbang ini sejalan dengan temuan ini (12). Mayoritas pasien dalam penelitian ini berusia antara 25 dan 59 tahun, atau 77,5% dari total pasien .

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Jenis Kelamin Responden

Karakteristik	Frekuensi	Persentase
Laki-Laki	34	47.9
Perempuan	37	52.1
Total	71	100.0

Sebagian besar pasien dalam penelitian ini didiagnosis dengan Acute Myeloid Leukemia (AML) (77,5%) dibandingkan dengan Acute Lymphoblastic Leukemia

(ALL) (22,5%). Pada leukemia akut komplikasi akibat neutropenia lebih besar angka kejadian jika dibandingkan dengan leukemia kronik (13).

Tabel 2. Distribusi karakteristik diagnosa medis responden

Karakteristik	Frekuensi	Persentase
AML	55	77.5
ALL	16	22.5
Total	71	100.0

Jenis kemoterapi yang diberikan oleh responden bervariasi, tetapi protokol Induksi LAM 8 menjadi yang paling umum (39,4%). Ini menunjukkan bahwa kemoterapi LAM 8 lebih sering diberikan

pada pasien AML, yang menunjukkan hubungannya dengan diagnosis medis pasien. Penggunaan berbagai jenis kemoterapi juga memengaruhi kemungkinan terjadinya FN, pada

penelitian sebelumnya kejadian FN banyak terjadi pada pasien dengan kemoterapi induksi (14). Beberapa jenis kemoterapi, terutama yang lebih intensif, diketahui dapat menurunkan jumlah neutrofil secara signifikan, meningkatkan kemungkinan infeksi (15). Jenis kemoterapi yang terdiri

dari beberapa gabungan regimen obat kemoterapi ada hubungannya dengan nilai ANC pada pasien hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa jenis regimen kemoterapi dapat memengaruhi terhadap efek samping dari kemoterapi (16).

Tabel 3. Distribusi karakteristik jenis kemoterapi responden

Karakteristik	Frekuensi	Persentase
Induksi LAM 8	28	39.4
Reinduksi LAM 8	4	5.6
Konsolidasi LAM 8	14	19.7
BIDFA	6	8.5
Reinduksi BIDFA	1	1.4
FLAG	1	1.4
Induksi ALL 80	6	8.5
Konsolidasi ALL 80	2	2.8
Induksi ALL 4	4	5.6
Reinduksi ALL 4	1	1.4
Konsolidasi ALL 4	3	4.2
Maintenance	1	1.4
Total	71	100.0

Penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien neutropenia memiliki nilai ANC rendah; 39,4% memiliki nilai ANC antara 0-500, dan 28,2% memiliki nilai ANC antara 501 dan 1000. Hasil ini menunjukkan

bahwa nilai ANC yang sangat rendah terkait dengan risiko infeksi dan neutropenia febril yang tinggi (17). Pasien dengan nilai ANC di bawah 500 sangat rentan terhadap infeksi, yang dapat menyebabkan gejala FN (17).

Tabel 4. Distribusi karakteristik nilai ANC responden

Karakteristik	Frekuensi	Persentase
Ya	59	83.1
Tidak	12	16.9
Total	71	100.0

Antibiotik diberikan kepada sebagian besar pasien FN, seperti Meropenem (16,9%) dan Ceftazidime (12,7%). Meropenem merupakan termasuk golongan carbapenem yang banyak digunakan, berbeda dengan penelitian sebelumnya untuk mengatasi FN menggunakan antibiotik golongan sefalosporin seperti cefotaxime sebagai antibiotik empiris (18). Hal ini dikarenakan pada hasil pola kuman diruangan bahwa golongan carbapenem dan

ceftazidime tergolong masih sensitif. Saat ini penggunaan antibiotik diatur oleh Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA). Penggunaan antibiotik yang luas menunjukkan betapa pentingnya mengelola infeksi pada pasien FN dan harus dimulai dalam waktu 1 jam setelah demam (19)(20). Tujuan penggunaan antibiotik pada pasien FN adalah untuk mencegah infeksi yang lebih serius muncul hal ini sesuai dengan mahajemen algoritme

FN ⁽²¹⁾. Studi menunjukkan bahwa pemberian antibiotik yang tepat dapat

mengurangi morbiditas dan mortalitas FN pada pasien leukemia ⁽²²⁾ ⁽²³⁾.

Tabel 5. Distribusi karakteristik antibiotik yang diberikan pada responden

Karakteristik	Frekuensi	Persentase
Sopime	7	9.9
Amikasin	1	1.4
Tazocin	6	8.5
Ceftum	2	2.8
Targocyd	1	1.4
Doribax	2	2.8
Meropenem	12	16.9
Sopiom	6	8.5
Meronem	8	11.3
Sympenem	1	1.4
Ceftazidime	9	12.7
Maxipime	1	1.4
Cefepime	2	2.8
Zyfox	1	1.4
Cefpirom	1	1.4
Tidak Pakai	11	15.5
Total	71	100.0

Sebagian besar hasil kultur darah menunjukkan hasil steril (29,6%), yang menunjukkan bahwa meskipun pasien menunjukkan gejala FN, tidak ada bakteri yang ditemukan pada kultur darah mereka. Penemuan ini mendukung penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa tidak semua pasien FN menunjukkan infeksi bakteri yang ditemukan melalui kultur darah ⁽²³⁾. Pada penelitian ini hanya menganalisa hasil kultur darah saja sesuai dengan panduan penanganan FN yang diperiksa hanya kultur darah. Pemeriksaan penunjang lainnya yang dapat dilakukan untuk mengetahui fokal infeksi pada pasien yang mengalami FN seperti dengan melakukan swab hidung, swab tenggorok, swab anal dan kultur urine. Tetapi beberapa bakteri, seperti *Klebsiella pneumoniae* dan *Acinetobacter baumannii*, ditemukan pada beberapa pasien leukemia. Ini menunjukkan bahwa infeksi bakteri dapat berkontribusi pada timbulnya FN pada pasien leukemia.

Kejadian Febril Neutropenia pada Pasien Leukemia

Penelitian lain menunjukkan bahwa FN sering terjadi pada pasien leukemia, terutama pada mereka yang menerima kemoterapi intensif. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa 83,1% pasien dalam penelitian ini mengalami FN. Kejadian FN pada pasien leukemia adalah komplikasi yang serius karena meningkatkan risiko infeksi dan dapat memperpanjang durasi rawat inap dan menurunkan kualitas hidup pasien ⁽¹⁹⁾. Mayoritas kejadian FN terjadi pada hari ke-8 hingga ke-20 setelah kemoterapi (59,2%), menunjukkan bahwa munculnya FN terkait dengan waktu pasca kemoterapi, saat penurunan jumlah neutrofil mencapai puncaknya. Ini mendukung penelitian bahwa kejadian FN lebih sering terjadi selama periode neutropenia berat setelah pemberian kemoterapi kejadiannya lebih tinggi pada leukemia dibandingkan pada kanker padat ⁽¹¹⁾.

Sebagian besar responden yang mengalami FN memiliki nilai ANC yang sangat rendah, dengan 39,4% dari mereka menunjukkan neutropenia berat (ANC antara 0-500), yang menunjukkan bahwa mereka berisiko tinggi mengalami infeksi yang dapat menyebabkan FN.

Temuan ini sejalan dengan temuan dalam literatur yang menunjukkan bahwa neutropenia berat (ANC di bawah 500) adalah faktor risiko utama untuk berkembangnya FN pada pasien dengan leukemia yang menjalani kemoterapi ⁽²⁴⁾. Jumlah ANC yang lebih tinggi antara 501-1000 dan 1001-1500 ditemukan pada 28,2% pasien dan 31% responden; hanya 1,4% responden yang memiliki ANC lebih dari 1500, menunjukkan bahwa neutropenia sedang tidak setinggi neutropenia berat.

Penurunan jumlah neutrofil secara langsung terkait dengan penurunan kemampuan tubuh untuk melawan infeksi, yang meningkatkan kerentanannya terhadap FN. Oleh karena itu, pengelolaan infeksi pada pasien dengan FN sangat bergantung pada seberapa rendah nilai ANC mereka, dengan perhatian khusus pada pasien dengan ANC di bawah 500 yang memerlukan pengobatan antibiotik empiris segera. Salah satu indikator utama untuk diagnosis febril neutropenia adalah suhu tubuh. Suhu tubuh pasien FN dalam penelitian ini berkisar antara 38,1°C hingga 38,4°C pada 45,1% responden, menunjukkan gejala demam yang tidak terlalu parah tetapi tetap memerlukan perawatan medis.

Peningkatan suhu tubuh pada tingkat ini seringkali merupakan tanda infeksi, yang dapat berkembang menjadi kondisi yang lebih serius jika tidak ditangani segera. Selain itu, suhu tubuh 29,6% pasien berkisar antara 38,5°C dan 39,0°C, menunjukkan demam moderat. Hal ini menunjukkan bahwa FN muncul dengan gejala demam yang jelas pada sebagian besar pasien, yang menuntut pemeriksaan tambahan untuk menentukan penyebab infeksi.

Sebanyak 8,5% pasien mengalami suhu tubuh yang sangat tinggi, berkisar antara 39,1°C dan 40,0°C, yang sering menunjukkan infeksi berat atau sepsis, yang memerlukan penanganan segera untuk mencegah komplikasi fatal. Demam yang sangat tinggi seringkali menunjukkan bahwa bakteri atau mikroorganisme lain telah menyebabkan infeksi yang lebih serius, yang dapat memperburuk kondisi pasien, terutama pada pasien yang menderita neutropenia berat.

Hasil ini sejalan dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa peningkatan suhu tubuh adalah salah satu gejala klinis utama FN. Suhu ini sering digunakan sebagai petunjuk untuk pengobatan empiris dengan antibiotik untuk mengendalikan infeksi yang mungkin terjadi pada pasien neutropenia ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾. Secara keseluruhan, keduanya merupakan indikator penting untuk pengendalian FN, yang harus segera ditangani dengan pemeliharaan antibiotik ⁽²⁶⁾.

Tabel 6. Distribusi kejadian febril neutropenia pada responden

Febril Nutropenia	Frekuensi	Persentase
Ya	59	83.1
Tidak	12	16.9
Total	71	100.0

Penelitian ini dapat menjadi dasar onkologis untuk menentukan protokol pengobatan penanganan FN dan bagi tenaga perawat dapat meningkatkan kewaspadaannya terhadap kejadian FN serta dapat mencegah terjadinya FN dengan menerapkan standar keselamatan pasien yaitu mencegah peningkatan infeksi salah satunya dengan cuci tangan. Pada penelitian ini terdapat keterbatasan sehingga dapat menimbulkan terjadinya bias yaitu penelitian hanya dilakukan di salah satu ruangan saja sehingga jumlah sampelnya sedikit.

KESIMPULAN

Febril Neutropenia merupakan kondisi yang umum terjadi pada pasien leukemia yang menjalani kemoterapi, dengan prevalensi yang cukup tinggi di RS Kanker Dharmais. Penelitian ini memberikan informasi penting bagi perawat dan dokter dalam menangani serta mencegah FN dan menjalankan algoritma pemberian Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) jika FN sudah terjadi sehingga dapat mencegah masalah yang lebih serius bahkan kematian (22). Penelitian ini juga dapat dijadikan dasar bagi penelitian selanjutnya untuk mengembangkan strategi intervensi yang lebih efektif. Sesuai algoritma FN bahwa penggunaan antibiotik sebelum ada hasil kultur pasti, maka dapat digunakan antibiotik empiris terlebih dahulu. Pasien leukemia yang akan menjalankan kemoterapi dengan dosis besar, maka dapat dipertimbangkan selama perawatannya dilakukan di ruang single room dengan tekanan positif yang dilengkapi dengan hepafilter.

SARAN

Perlu adanya peningkatan kewaspadaan dalam mendeteksi tanda-tanda awal FN pada pasien leukemia, serta pemberian antibiotik segera untuk mengurangi risiko

infeksi serius. Untuk penelitian selanjutnya dapat diperluas dengan melakukan penelitian intervensi untuk menguji efektivitas strategi pencegahan terhadap FN.

DAFTAR PUSTAKA

1. Capelli D, Menotti D, Fiorentini A, Saraceni F, Olivieri A. Secondary Acute Myeloid Leukemia: Pathogenesis and Treatment. *Leukemia*. 2022. 111–127 p.
2. Black JM, Hawks JH. Keperawatan medikal bedah: manajemen klinis untuk hasil yang diharapkan. Elsevier (Singapore); 2014.
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–63.
4. Peseski AM, McClean M, Green SD, Beeler C, Konig H. Management of fever and neutropenia in the adult patient with acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2021;19(3):359–78. Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1820863>
5. Chennamadhavuni A, Lyengar V, Mukkamalla SKR, Shimanovsky A. Leukemia. In *Treasure Island (FL)*; 2024.
6. Muliyani M, Perwitasari DA, Andalusia R, Aisyi M. Pengaruh Kemoterapi Pada Pasien Pediatri Leukimia Limfoblastik Akut Dengan Febrile Neutropenia di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta. *J Pharmascience*. 2017;4(1):11–7.

7. Gunawan S, Rampengan NH, Mantik MFJ, Rampengan TH. Febrile neutropenia in childhood leukemia: Manado experience 1997 - 2006. *Paediatr Indones*. 2009;49(6):372.
8. Rajendranath R, Balasubramaniam V, Ganesan P, Tenali GS. Factors predicting outcome in high risk febrile neutropenia in patients receiving intensive chemotherapy for acute leukemia: A prospective, observational study from South India. *Indian J Cancer*. 2014;51(4):481-6.
9. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778-89.
10. Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and preventive measures for febrile neutropenia. *P T*. 2018;43(4):228-32.
11. BUDIANA I, FEBIANI M. Febrile Neutropenia pada Pasien Pascakemoterapi. *Indones J Cancer*. 2017;11(2):77-82.
12. Ali J, Kumari R, Siddiqui AA, Nasir M, Sabir S, Hasan S, et al. Febrile Neutropenia in Patients Receiving Chemotherapy; an observational study highlighting its association with haematological parameters on gender basis. 2018;2-6. Available from: www.symbiosisonlinepublishing.com
13. Rusu RA, Sîrbu D, Curşeu D, Năsui B, Sava M, Vesa ŞC, et al. Chemotherapy-related infectious complications in patients with Hematologic malignancies. *J Res Med Sci*. 2018;23(1):1-7.
14. Agnes M, Widjajanto PH, Damayanti W. Kejadian Demam Neutropeni pada Leukemia Limfoblastik Akut Anak di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. *Sari PEDIATR*. 2019;20(6):360.
15. Cortes J, Perl AE, Döhner H, Kantarjian H, Martinelli G, Kovacovics T, et al. Quizartinib, an FLT3 inhibitor, as monotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Vol. 19, The Lancet Oncology*. 2018. 889-903 p.
16. Melani R, Darmawan E, Raharjo B. Gambaran Hubungan Regimen Dosis Danefek Samping Kemoterapi pada Pasien Kanker di RSUD Prof Dr. Margono Soekarjo Purwokerto Periode Bulan Januari-Februari Tahun 2019. *Maj Farm*. 2019;15(2):113.
17. Soiza RL, Donaldson AIC, Myint PK. Vaccine against arteriosclerosis: an update. *Ther Adv Vaccines*. 2018;9(6):259-61.
18. Simbolon OM, Geograf L. Evaluasi Penggunaan Antibiotika Pada Pasien Leukemia Limfoblastik Akut Dengan Demam Neutropenia Di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *J Ilmu Farm dan Farm Klin*. 2021;17(2):60.
19. Bryant AL, Walton AM, Albrecht TA. Management of Febrile Neutropenia in a Patient With Acute Leukemia. *J Emerg Nurs* [Internet]. 2014;40(4):377-81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jen.2013.07.021>
20. Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, Fisher B, Patel P, Phillips R, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients with Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *J Clin Oncol*. 2023;41(9):1774-85.

21. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile neutropenia in acute leukemia. *Epidemiology, etiology, pathophysiology and treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;11(1):1-19.
22. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol [Internet].* 2016;27(Supplement 5):v111-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw325>
23. Zhang Y, Zheng Y, Dong F, Ma H, Zhu L, Shi D, et al. Epidemiology of febrile neutropenia episodes with gram-negative bacteria infection in patients who have undergone chemotherapy for hematologic malignancies: A retrospective study of 10 years' data from a single center. *Infect Drug Resist.* 2020;13:903-10.
24. Ba Y, Shi Y, Jiang W, Feng J, Cheng Y, Xiao L, et al. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges. *Cancer Biol Med.* 2020;17(4):896-909.
25. Buduhan V, Cashman R, Cooper E, Levy K, Syme A, Post M. Symptom Management Guidelines : ORAL MUCOSITIS * Step-Up Approach to Symptom Management : Interventions Should Be Based On Current Grade Level and Include Lower Level Grade. <http://www.bccancer.bc.ca/nursing-site/Documents/12%20Oral%20Mucositis.pdf>. 2020;1-11.
26. Punnapuzha S, Edemobi PK, Elmoheen A. Febrile Neutropenia. In *Treasure Island (FL)*; 2024.