

Febrile Neutropenia pada Pasien Pasca-kemoterapi

I NYOMAN GEDE BUDIANA, MELINDA FEBIANI

Divisi Onkologi – Ginekologi, Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar

Diterima: 17 Maret 2017; Direview: 23 Maret 2017; Disetujui: 14 Juni 2017

ABSTRACT

Febrile neutropenia (FN) is one of the side effects caused by chemotherapy due to hematopoietic suppression that cause neutropenia and other triggering factors such as infection. More specifically, FN is defined as the temperature above 38,3°C at once oral temperature measurements or 38,0°C temperature within a period of time more than one hour with neutrophil counts less than 500/mm³ or neutrophil counts less than 1000/mm³ with predicted decline to 500/mm³ within 48 hours. Febrile neutropenia defined as a medical emergency and oncology which has a high mortality rate. Although currently there is a great development in the prevention and therapy of FN, but this is still the most feared complication of cancer chemotherapy. This article summarizes the important aspects of the FN as well as its early detection and management that should be of concern for clinicians who decide to use chemotherapy as one of treatment modality for their patients.

Keyword: febrile neutropenia, neutropenia, infection, chemotherapy, cancer

ABSTRAK

Febrile neutropenia (FN) merupakan salah satu efek samping dari kemoterapi yang disebabkan oleh supresi hematopoiesis yang menyebabkan neutropenia ditambah dengan faktor pencetus lain seperti infeksi. Secara lebih spesifik, FN didefinisikan sebagai temperatur di atas 38,3°C pada sekali pengukuran suhu oral atau suhu 38,0°C dalam jangka waktu lebih dari 1 jam dengan hitung jenis neutrofil kurang dari 500/mm³ atau hitung jenis neutrofil kurang dari 1000/mm³ dengan prediksi terjadi penurunan sampai 500/mm³ dalam waktu 48 jam. Febrile neutropenia ditetapkan sebagai kegawatdaruratan medis dan onkologi yang memiliki angka mortalitas tinggi. Walaupun saat ini terdapat perkembangan besar pada prevensi dan terapi FN, FN masih merupakan komplikasi yang paling ditakuti. Artikel ini merangkum aspek-aspek penting dalam deteksi dan penatalaksanaan FN, di mana hal ini perlu menjadi perhatian klinisi yang memutuskan untuk menggunakan kemoterapi sebagai modalitas pengobatan pasien.

Kata Kunci: febrile neutropenia, neutropenia, infeksi, kemoterapi, kanker

KORESPONDENSI:

Melinda Febiani

Divisi Onkologi – Ginekologi,
Bagian/SMF Obstetri dan
Ginekologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana/
RSUP Sanglah, Denpasar.
e-mail:
residen.udayana@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kemoterapi memainkan peranan penting dalam tatalaksana pasien dengan keganasan ginekologi. Secara umum, kemoterapi memiliki jendela terapi yang lebih sempit dibandingkan obat lain sehingga pemberian kemoterapi meningkatkan potensi terjadinya efek samping oleh karena kerusakan pada sel-sel normal yang bermitosis dengan cepat.^{1,2}

Kemoterapi dilaporkan sebagai penyebab neutropenia pada hampir 90% kasus.^{3,4} Neutropenia biasanya terjadi 7–10 hari setelah kemoterapi dan dapat meningkatkan risiko komplikasi infeksi serta demam yang disebut sebagai FN.^{1,5} Terdapat beberapa kondisi komorbid yang dapat meningkatkan risiko terjadinya FN pada penderita kanker yang mendapat kemoterapi, antara lain penyakit paru obstruktif kronis, *congestive heart disease*, AIDS, penyakit hepar, ulkus peptikum, penyakit ginjal, kelainan tiroid, diabetes melitus, serta kondisi yang berhubungan dengan supresi sumsum tulang.⁶

Terjadinya FN selama kemoterapi tidak hanya merupakan komplikasi yang mengancam nyawa, tetapi juga berujung pada keputusan untuk menurunkan intensitas kemoterapi dan berimplikasi pada efektivitas terapi serta meningkatkan risiko mortalitas penderita.^{5,7} *Febrile neutropenia* ditetapkan sebagai kegawatdaruratan medis dan onkologi yang memiliki angka mortalitas tinggi. Angka mortalitas FN secara bermakna menurun sedikit demi sedikit,² di mana dilaporkan sebesar 5–20%.⁸

Tatalaksana neutropenia saat ini antara lain modifikasi dosis kemoterapi, pemanjangan interval antar-dosis, serta profilaksis primer dengan G-CFS rekombinan.⁹ Selain itu, FN berhubungan dengan peningkatan risiko infeksi sehingga sampai saat ini masih diterapi secara empiris dengan antibiotik.¹⁰ Sebelum terapi empiris rutin digunakan, angka mortalitas akibat FN mencapai 90% pada 1960 dan secara drastis menurun mencapai 6–10% pada tahun 2000 sejak terapi empiris rutin digunakan.¹¹

Walaupun saat ini terdapat perkembangan besar pada prevensi dan terapi, FN masih merupakan komplikasi yang paling ditakuti dari kemoterapi kanker.² Saat tujuan dari kemoterapi adalah untuk menurunkan morbiditas, pemilihan terapi seyogyanya berujung pada efek samping yang rendah. Artikel ini memaparkan deteksi dan diagnosis FN sehingga praktisi kesehatan dapat melakukan tatalaksana secara akurat dan mempertimbangkan dengan bijak untuk meningkatkan kualitas hidup penderita kanker dengan kemoterapi.

NEUTROPENIA DAN FEBRILE NEUTROPENIA

Neutropenia didefinisikan sebagai hitung absolut neutrofil kurang dari $500/\text{mm}^3$ dan dibagi menjadi 4 stadium menurut jumlah hitung absolutnya.^{12,13} *Febrile neutropenia* (FN) didefinisikan sebagai temperatur di atas $38,3^\circ\text{C}$ pada sekali pengukuran suhu oral atau didapatkan suhu $38,0^\circ\text{C}$ dalam jangka

waktu lebih dari 1 jam dengan hitung jenis neutrofil kurang dari $500/\text{mm}^3$ atau hitung jenis neutrofil kurang dari $1000/\text{mm}^3$ dengan prediksi penurunan sampai $500/\text{mm}^3$ dalam waktu 48 jam.

Pada beberapa situasi di mana tanpa disertai demam tetapi terdapat infeksi yang nyata dan penurunan hitung jenis neutrofil, dapat dikategorikan sebagai FN. Determinan terpenting dari FN adalah hitung absolut neutrofil kurang dari $100/\text{mm}^3$ dan durasi neutropenia >14 hari.^{2,5} Berdasarkan konsensus dari *Immunocompromised Host Society*, FN didefinisikan sebagai pengukuran tunggal suhu secara oral $>38,5^\circ\text{C}$, atau kejadian dari tiga pengukuran suhu $>38^\circ\text{C}$ dalam periode 24 jam, diambil paling sedikit dengan interval 4 jam.¹²

Penyebab neutropenia bermacam-macam.¹⁰ Bisa Neutropenia bisa terjadi akibat infeksi, obat-obatan, radioterapi, kemoterapi, hipersplenism, penggantian sumsum tulang, anemia, kegagalan sumsum tulang, anemia hipoplastik, defisiensi nutrisi, vitamin B12 dan defisiensi folat, serta neutropenia siklik yang merupakan salah satu penyakit periodik dengan infeksi berulang oleh karena adanya ritme di dalam tubuh akibat perubahan siklik dalam produksi dan pengeluaran neutrofil di sumsum tulang.^{2,5}

Neutropenia selektif dapat terjadi setelah terapi dengan sejumlah besar obat. Sebagian besar obat tersebut merusak prekursor sumsum tulang sehingga menghambat replikasi normal sel-sel di sumsum tulang dengan akibat neutropenia, trombositopenia, atau anemia.^{2,7,12,13} Kemoterapi kanker dengan obat siklofosamid, nitrogen mustard, methotrexate, sitarabin, dan banyak lainnya dilaporkan sebagai penyebab neutropenia pada hampir 90% kasus.³ Dalam kemoterapi menggunakan obat-obat tersebut, terjadi penurunan hematopoiesis oleh karena supresi myeloid.¹⁴

FEBRILE NEUTROPENIA PASCA-KEMOTERAPI

Sumsum tulang merupakan bagian tubuh yang paling rentan terhadap efek samping kemoterapi. Sifat dari kemoterapi itu sendiri dapat berpengaruh langsung pada sumsum tulang yang berakibat pada supresi hematopoiesis, di mana konsekuensinya adalah terjadinya penurunan sel-sel darah (anemia, leukopenia dan neutropenia, dan/atau trombositopenia).¹ Seluruh pasien yang diterapi dengan modalitas kemoterapi memiliki risiko terjadinya komplikasi neutropenia, akan tetapi sulit bagi tenaga medis untuk memprediksi pasien atau populasi yang jelas memiliki risiko yang lebih tinggi.¹³

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.¹³

Penderita di atas 65 tahun memiliki risiko dua kali lipat mengalami FN.¹⁵ Pada penelitian oleh Morrison (2001) dan Chrischilles (2002) didapatkan hasil bahwa lebih banyak penderita limfoma non-hodgkin dengan usia di atas 65 tahun yang dirawat inap karena FN dan mendapatkan intensitas dosis kemoterapi yang relatif lebih rendah.^{16,17} 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.¹⁸

Regimen kemoterapi yang digunakan merupakan salah satu dari determinan utama peningkatan risiko neutropenia.¹⁹ Beberapa regimen kemoterapi memiliki potensi myelotoksitas lebih tinggi dibandingkan yang lain. Pada berbagai penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan perbandingan insiden neutropenia pada regimen yang sama atau sejenis sangat bervariasi sehingga menyebabkan kesulitan untuk menentukan risikonya.¹⁹

Pasien dengan FN memiliki kecenderungan sebesar 50% mengalami infeksi dan mayoritas episode febris pada periode neutropenia berkaitan dengan infeksi (sekitar 60%).²⁰ Lokasi infeksi tersering adalah pada saluran pencernaan, paru, dan kulit. Sementara, organisme yang paling banyak menyebabkan infeksi dan bakteremia adalah bakteri batang gram negatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa*), diikuti oleh bakteri aerobik, kokus gram positif (*Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, dan *Enterococcus*). Terdapat pergeseran pola penyebab infeksi semenjak terapi antibiotik empiris diterapkan secara luas dan efektif, di mana terjadi perubahan dari basil gram negatif yang sangat mematikan, menjadi bakteri gram positif yang lebih ringan dan patogen jamur.^{2,13,21}

Tabel 1: Skor Risiko *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer*²

Karakteristik	n (%)
Gejala ringan atau tanpa gejala	5
Gejala sedang	3
Tanpa hipotensi	5
Tanpa penyakit paru obstruktif kronis (PPOK)	4
Tumor solid atau tanpa riwayat infeksi jamur pada keganasan hematologi	4
Status rawat jalan	3
Tanpa dehidrasi	3
Usia < 60 tahun	2

Pada penderita FN, seringkali tanda klasik inflamasi menjadi berkurang sehingga pemeriksaan fisik harus dilakukan secara cermat dan lengkap terhadap status kardiovaskular (dehidrasi, sepsis); orofaring (abses gigi, mukositis); saluran respirasi atas (otitis media, sinusitis); saluran respirasi bawah untuk gejala dari pneumosistis jirovecci (batuk, takipneu, hipoksia); infiltrat interstitial pada foto polos dada, abdomen (kolitis oleh *Clostridium difficile* dan *typhlitis*); kulit (selulitis, lesi vesikular); perineum dan perianal (fisura anal, selulitis atau abses); *central venous access device* untuk infeksi dari akses pembuluh darah; serta gejala anemia atau trombositopenia.^{2,3,13,22}

Pemeriksaan penunjang paling awal adalah pemeriksaan darah dan biokimia lengkap yang bertujuan untuk mendeteksi adanya komorbiditas, infeksi atau sepsis, menentukan perlu tidaknya dilakukan modifikasi dosis antibiotik, serta ada tidaknya kontraindikasi.² Evaluasi besarnya risiko terjadinya komplikasi dari neutropenia dapat dilakukan dengan menggunakan skor risiko *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC).¹³

TATALAKSANA FEBRILE NEUTROPENIA

Penundaan pemberian antibiotik pada pasien FN menyebabkan tingginya mortalitas. Pemberian terapi antibiotik secara empirik pada pasien FN telah mulai dilakukan sejak 1970, dan telah menurunkan angka kesakitan dan kematian, yang menunjukkan pentingnya kewaspadaan dan tindakan cepat serta tepat pada pasien demam neutropenia.²³ Pedoman praktik klinis yang tersedia dalam penggunaan agen antimikroba untuk pasien neutropenia dengan kanker menunjukkan tidak adanya skema khusus, tidak ada obat khusus atau kombinasinya, tidak ada waktu

tertentu dalam pengobatan yang digunakan dalam penanganan pasien dengan demam neutropenia.²³

Pemilihan modalitas tatalaksana FN ditentukan oleh besarnya risiko terjadinya komplikasi neutropenia. Pasien dengan risiko tinggi harus diberikan antibiotik secara intravena, sementara pasien dengan risiko rendah dan tanpa indikasi lain cukup diberikan antibiotik oral. Epidemiologi pola bakteri serta resistansi setempat sangat penting dalam menentukan jenis antibiotik empiris yang digunakan sebagai lini pertama. Jangkauan antibiotik sebaiknya meliputi MRSA atau bakteri gram negatif yang resistan.^{23,24}

Antibiotik secara empiris sesegera mungkin diberikan tanpa menunggu konfirmasi infeksi melalui pemeriksaan laboratorium, karena infeksi dapat memburuk dengan sangat cepat pada pasien dengan FN.¹³ Faktor-faktor yang dapat membantu klinisi dalam memilih antibiotik, antara lain situasi epidemiologi lokal (gejala infeksi lokal dan kecurigaan isolasi

bakteri lokal), keadaan klinis pasien pada onset demam, risiko yang dihubungkan dengan perkembangan infeksi, komplikasi medis yang serius, terapi antibiotik sebelumnya, riwayat alergi pengobatan oleh pasien, serta disfungsi organ yang sudah ada sebelumnya.²¹

Terapi kombinasi menggunakan aminoglikosida memiliki cakupan yang luas, potensi efek sinergik melawan batang gram negatif dan perlindungan terhadap pasien, pada kasus terinfeksi organisme yang resistan terhadap pengobatan yang diberikan secara empiris (biasanya *beta-lactam*). Terapi gabungan dengan aminoglikosida direkomendasikan untuk pasien dengan riwayat kolonisasi *Pseudomonas aeruginosa* atau penyakit yang invasif. Kerugian yang paling utama adalah terapi tersebut kurang bereaksi terhadap beberapa bakteri gram positif, serta memiliki efek samping nefrotoksik, ototoksik, dan hipokalemia yang dihubungkan dengan penggunaan aminoglikosida.^{24,25}

Tabel 2: Terapi kombinasi menggunakan aminoglikosida

Grup Pasien	Rekomendasi (Grading dan level angka kejadian)
Pasien tanpa sistemik kompromis. (Monoterapi Beta lactam adalah yang direkomendasikan kecuali alergi)	Tidak alergi penisillin : Piperacillin tazobactam 4.5g IV, tiap 6 – 8 jam (grade A) atau Cefepime 2g (IV) tiap 8 jam. Pilihan lain : Ceftazidime 2g (IV) tiap 8 jam (grade A). Alergi penisillin (tidak mengancam jiwa, rash) : Cefepime 2g (IV) tiap 8 jam (grade C) Pilihan lain : Ceftazidime 2g (IV) tiap 8 jam atau meropenem 1g (IV) tiap 8 jam (grade C). Alergi penisillin atau Beta Laktam yang mengancam jiwa (segera) : Aztreonam 1 – 2 g (IV) tiap 8 jam atau Ciprofloxacin 400mg (IV) tiap 12 jam + Vancomycin 1.5g (IV) tiap 12 jam.
Pasien dengan sistemik kompromis. (Kombinasi Beta lactam dengan Aminoglikosida adalah pilihan utama)	Diberikan sama seperti pasien tanpa sistemik kompromis : + gentamycin 5 – 7 mg/kgBB IV sekali sehari, ditambahkan Vancomycin 1.5g (IV) tiap 12 jam. Diberikan sama seperti pasien tanpa sistemik kompromis : + Vancomycin 1.5g (IV) tiap 12 jam.
Pasien dengan selulitis, phlebitis, atau karier MRSA dengan deskuamasi / retakan kulit ektensif.	Diberikan sama seperti pasien tanpa sistemik kompromis : + Metronidazole 500mg IV / oral tiap 12 jam jika diberikan cefepime, ceftazidime atau ciprofloxacin (first line) (grade D).
Pasien dengan infeksi abdomen atau perineal.	

Baru-baru ini ada kecenderungan pengobatan monoterapi (*carbapenem*, *cefepime*, *ceftazidime* atau *piperacilin/tazobactam*), di mana pengobatan ini aman dan efektif pada sebagian besar pasien dengan tumor padat. Pengobatan ini juga aman untuk pasien yang stabil secara klinis dengan neutropenia “standar”

di mana diharapkan durasi dari neutropenia kurang lebih 7–10 hari.^{23,24,25} Monoterapi pada pasien keganasan darah dengan FN mulai dilaporkan menggunakan *cefpirome*. Dibandingkan dengan sefalosporin generasi ketiga, obat ini menunjukkan aktivitas lebih baik dalam melawan bakteri gram

positif, stabilitas lebih besar dibandingkan *beta-lactamase*, dan dapat ditoleransi lebih baik. Dari sudut pandang ini, *cefpirome* mungkin menjadi cocok untuk pengobatan demam pada pasien neutropenia dan beberapa hasil uji coba memperlihatkan hasil yang menjanjikan.^{3,25,26}

Pemberian *hematopoietic growth factors* (G-CSF atau GM-CSF) sudah banyak diteliti sebagai terapi dan profilaksis pada FN.²⁴ Secara umum, profilaksis menggunakan G-CSF tidak ditentukan dengan pasti. Di Eropa, G-CSF antara lain filgrastim, lenograstim, atau pegfilgrastim, digunakan sebagai profilaksis dan dipercaya dapat menurunkan risiko terjadinya neutropenia yang disebabkan oleh kemoterapi.²⁷

Rekomendasi dari *Infectious Disease Society of America* pada tahun 2010 adalah penggunaan *myeloid CSF* atau G-CSF sebagai profilaksis pada pasien dengan risiko tinggi terjadi demam dan neutropenia sebesar >20%.²⁴ *The National Comprehensive Cancer Network*, merekomendasikan pemberian G-CSF pada pasien berusia >70 tahun untuk meningkatkan indeks terapi dari kemoterapi yang bersifat myelosupresif, contohnya CHOP (*cyclophosphamide*, *doxorubicin hydrochloride*, *oncovin*, *prednisolone*).

Prognosis demam pada pasien neutropenia tergantung dari respons klinis dan mikrobiologis. Hal ini sangat tergantung pada penyembuhan pasien neutropenia. Pada pasien dengan infeksi bakteri, pengobatan monoterapi dengan *ceftazidime* atau *cefepime*, kombinasi *sefalosporin-aminoglikosida*, atau monoterapi *carbapenem*, sesuai hasil mikrobiologi dapat menyembuhkan >90% kasus. Sedangkan keberhasilan pengobatan infeksi jamur jauh lebih sedikit. Respons klinis pada umumnya dapat terlihat dengan penurunan suhu setelah pengobatan empiris selama 4 hari.

RINGKASAN

Febrile neutropenia didefinisikan sebagai temperatur di atas 38,3°C pada sekali pengukuran suhu oral atau didapatkan suhu 38,0°C dalam jangka waktu lebih dari 1 jam dengan hitung jenis neutrofil kurang dari 500/mm³ atau hitung jenis neutrofil kurang dari 1000/mm³ dengan prediksi penurunan sampai 500/mm³ dalam waktu 48 jam. Pada beberapa situasi, di mana tanpa disertai demam tetapi terdapat infeksi yang nyata dan penurunan hitung jenis neutrofil, dapat dikategorikan sebagai FN.

Susunan tulang merupakan bagian tubuh yang paling rentan terhadap efek samping kemoterapi. Sifat dari kemoterapi itu sendiri dapat berpengaruh

langsung terhadap susunan 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. Demam merupakan gejala yang paling sering dan kadang-kadang hanya muncul pada infeksi berat. Organisme yang paling banyak menyebabkan infeksi dan bakteremia adalah bakteri batang gram negatif, bakteri aerobik, dan kokus gram positif.

Tiga kelompok antibiotik yang dianjurkan secara empiris untuk pengobatan risiko tinggi, antara lain terapi kombinasi aminoglikosida dengan penisilin antipseudomonas atau dengan spektrum yang lebih luas seperti sefalosporin antipseudomonas atau dengan *carbapenem*; monoterapi dengan *carbapenem*, *cefepime*, *ceftazidime* atau *piperacilin/tazobactam*; kombinasi dari monoterapi atau ganda dengan *vancomycin* untuk indikasi yang spesifik. Untuk pasien dengan risiko rendah, dapat menggunakan antibiotik oral atau antibiotik intravena apabila terdapat indikasi lain. Regimen oral yang digunakan adalah kombinasi dari *ciprofloxacin* atau *ofloxacin* oral ditambah dengan *amoxicillin-clavulanate*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lundqvist EA, Principles of chemotherapy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2012;119S2:S151-54.
2. Kar M, Rakesh Roy, Indian Guidelines for Febrile Neutropenia. Diunduh dari http://www.apiindia.org/medicine_update_2013/chap78.pdf [Juni 2016]
3. Abernethy AP, Barbour SY, Uronis H, Zafar SY, Coan A, Rowe K, Pupa MR, Wheeler JL, Hemdon JE 2nd. Quality management of potential chemotherapy-induced neutropenic complications: evaluation of practice in an academic medical center. *Support Care Cancer* 2009;17:735-44.
4. Othieno-Abinya NA, Waweru A, Nyabola LO. Chemotherapy induced myelosuppression. *East African Medical Journal* 2007;84(1):8-15.
5. Cameron D. Management of chemotherapy-associated febrile neutropenia. *British Journal of Cancer* 2009;101:S18-22
6. Chao C, Page JH, Yang SJ, Rodriguez R, Huynh J, Chia VM. History of chronic comorbidity and risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in cancer patients not receiving G-CSF prophylaxis. *Annals of Oncology* 2014;25:1821-9.
7. Hadinegoro SRS. Demam pada pasien neutropenia. *Sari Pediatri* 2002;3(4):235-41.

8. Critical Practice Guideline: Management of febrile neutropenia in adult cancer patients. Alberta Health Services. 2014.
9. Lustberg MB. Management of neutropenia in cancer patients. *Clinical Advance in Hematology Oncology* 2012;10(12):825-6.
10. Viscoli C. Management of infection in cancer patients: studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *European Journal of Cancer* 2002;38:S82-7.
11. Castagnola E, Mikulska M, Barabino P, Lorenzi I, Haupt R, Viscoli C. Current research in empirical therapy for febrile neutropenia in cancer patients: what should be necessary and what is going on. *Expert Opin. Emerging Drugs* 2013;18(3):263-78.
12. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med* 2005;51:42-48.
13. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004;100(2):228-37.
14. Heather L, Gerald RD. Outpatient management of febrile neutropenia: concern for the future. *J Support Oncol* 2008;6:217-218.
15. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, Crawford J, Delgado DJ, Fridman M. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2003;44(12):2069-76.
16. Morrison VA, Picozzi V, Scott S. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk facto analysis. *Clin Lymphoma* 2001;2:47-56.
17. Chrischilles E, Delgado DJ, Stolshek BS. Impact of age and colony-stimulating factor use on hospital length of stay for febrile neutropenia in CHOP-treated non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Control* 2002;9:203-11.
18. Dees EC, O'Reilly S, Goodman SN. A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer Invest* 2000;18:521-29.
19. Silber JH, Fridman M, DiPaola RS. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol.* 1998; 16:2392-400.
20. Cassidy J, Bissett D, Spence RAJ. *Oxford Handbook of Oncology*. 2002. Great Britain: Oxford University Press.
21. Rolston KVI, Rubenstein EB. *Textbook of Febrile Neutropenia*. 2001. United Kingdom: Martin Dunitz Ltd.
22. Sudewi NP, Tumbelaka AR, Windiastuti E. Kejadian demam neutropenia pada keganasan. *Sari Pediatri* 2007;8(3):68-72.
23. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2010;21(5):252-56.
24. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the *Infectious Diseases Society of America* 2011;52(4): 56-93.
25. Nakagawa Y, Suzuki K, Ohta K. Prospective randomized study of cefepime, panipenem, or meropenem monotherapy for patients with hematological disorders and febrile neutropenia. *J Infect Chemother* 2013;19:103-11.
26. Yeung SJ, Escalante CP, Gagel RF. *Medical care of cancer patients*. 2009. Connecticut: People's Medical Publishing House.
27. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocytecolony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Journal of Cancer* 2011;47:8-32.