

## Profil Penggunaan *Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-Csf)* Pada Pasien Kanker Dengan Neutropenia di RSUP Dr. Kariadi Semarang

*Profile of Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-Csf) Use in Cancer Patients with Neutropenia at RSUP Dr. Kariadi Semarang*

Diana Rachma Ningsih<sup>1</sup>, Retno Murwanti<sup>2</sup>, Agung Endro Nugroho<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Mahasiswa Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Agung Endro Nugroho: Email: agungendronugroho2020@yahoo.com

Submitted: 03-07-2023

Revised: 18-07-2023

Accepted: 18-07-2023

### ABSTRAK

Kejadian *neutropenia* pada pasien kanker disebabkan 90% akibat kemoterapi. Penundaan pengatasan neutropenia dapat menyebabkan risiko terjadinya febril neutropenia sehingga menyebabkan tingginya mortalitas. Pasien kanker dengan neutropenia dapat diberikan terapi *granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)*, yang dapat mengurangi kejadian febril neutropenia, lama perawatan, menurunkan jumlah angka kesakitan dan kematian pada pasien kanker. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui profil penggunaan G-CSF pada pasien kanker dengan neutropenia. G-CSF yang digunakan adalah Filgrastim dan Lenograstrim. Penelitian ini menggunakan *Retrospective Cohort Study* dengan observasional analitik yang dilaksanakan di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Data penelitian dikumpulkan secara retrospektif menggunakan catatan medik pada periode 2019-2022. Sampel penelitian diperoleh 56 subyek yang memenuhi kriteria inklusi. Berdasarkan hasil penelitian pasien kanker dengan neutropenia lebih banyak terjadi pada pasien kanker non hematologi sebesar (62,5%) dengan rentang usia paling banyak terjadi pada pada 18-60 tahun (78,6%). Grade neutropenia yang dialami pasien paling banyak yaitu neutropenia *severe* (55,3%), sedangkan pada neutropenia *moderat* sejumlah (32,2%), dan neutropenia *mild* sebesar (12,5%). Profil penggunaan G-CSF pada pasien kanker dengan neutropenia di RSUP Dr. Kariadi yang diteliti yaitu Filgrastim dan Lenograstrim. Pasien yang diberikan Filgrastim sejumlah (73,2%) dan yang diberikan Lenograstrim sejumlah (26,8%).

**Kata Kunci:** neutropenia; G-CSF; *neutropenia induced chemotherapy*; Filgrastim; Lenograstrim.

### ABSTRACT

The incidence of neutropenia in cancer patients is 90% caused to chemotherapy. Delays in treating neutropenia can increase the risk of febrile neutropenia, which can lead to high mortality. Cancer patients with neutropenia can be given granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) therapy, which can reduce the incidence of febrile neutropenia, and length of stay, and reduce the morbidity and mortality in cancer patients. The purpose of this study was to determine the profile of G-CSF use in cancer patients with neutropenia. The G-CSF used was Filgrastim and Lenograstrim. This study used a Retrospective Cohort Study with observational analytics at RSUP Dr. Kariadi Semarang. Research data were collected retrospectively using medical records in the 2019-2022 period. The research sample obtained 56 subjects who met the inclusion criteria. Based on research results, cancer patients with neutropenia are more common in non-hematological cancer patients (62.5%) with the most common age range being 18-60 years (78.6%). The highest grade of neutropenia experienced by patients was severe neutropenia (55.3%), while moderate neutropenia was (32.2%), and mild neutropenia was (12.5%). Profile of the use of G-CSF in cancer patients with neutropenia at Dr. The Kariadi studied were Filgrastim and Lenograstrim. Some patients were given Filgrastim (73.2%) and those who were given Lenograstrim were some (26.8%).

**Keywords:** neutropenia; G-CSF; *neutropenia induced chemotherapy*; Filgrastim; Lenograstrim.

### PENDAHULUAN

Neutropenia didefinisikan jika ANC atau *Absolute Neutrophil Count* yang kurang dari 1500/ $\mu$ L, dari nilai ANC dapat dilihat tingkat keparahan *neutropenia* dan efek sampingnya seperti risiko infeksi

dan demam neutropenia yang dapat membahayakan pada pasien kanker (Mehta dkk., 2015). Kejadian *neutropenia* pada pasien kanker disebabkan 90% akibat kemoterapi. *Neutropenia* yang diinduksi oleh kemoterapi adalah efek samping yang tidak diinginkan karena dapat menyebabkan penundaan hingga penghentian kemoterapi, pengurangan dosis kemoterapi, dan risiko toksisitas agen kemoterapi yang dapat berpengaruh pada respon terapi dan perbaikan outcome klinik pasien. Neutropenia yang disebabkan oleh kemoterapi dapat menyebabkan risiko infeksi akibat *febrile neutropenia* (Kasi & Grothey, 2018). Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, menerangkan bahwa dari 26 pasien *febrile neutropenia* disebabkan oleh neutropenia (41,7%). Terdapat 21 pasien dengan *neutropenia* berat dengan onset *febrile neutropenia* lebih dari 24 jam dan nilai ANC < 500. Sehingga risiko infeksi yang dapat terjadi cukup tinggi (Kholis, 2017).

Menurut ESMO (*European Society for Medical Oncology*) pasien dengan *neutropenia* dapat diberikan terapi *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), yang dapat meningkatkan neutrofil, mengurangi kejadian *febrile neutropenia*, durasi *neutropenia*, lama perawatan, menurunkan jumlah angka kesakitan dan kematian pada pasien kanker (Klastersky dkk., 2016). G-CSF yang digunakan di Indonesia adalah Filgrastim dan Lenograstim, pemberian G-CSF dapat meningkatkan ANC dalam rentang normal yang dipengaruhi tingkat neutropenia dan respon pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penggunaan *G-CSF* pada pasien kanker dengan neutropenia. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pendukung dalam penggunaan terapi G-CSF dengan mempertimbangkan tingkat keparahan neutropenia pada pasien kanker.

## METODE

Jenis penelitian ini adalah *observational* dengan rancangan *retrospective cohort study*. Penelitian dilaksanakan di RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan subjek penelitian yaitu pasien kanker rawat inap yang mengalami *neutropenia* dan mendapatkan terapi *G-CSF*. Data yang digunakan dalam penelitian diambil secara *restrospektif* dengan melihat rekam medik pasien dari tahun 2019-2022. Pengumpulan data dimulai setelah mendapatkan *ethical clearance* dan ijin penelitian dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP DR. Kariadi Semarang dengan nomor 1264/EC/KEPK-RSDK/2022. Setelah pengumpulan data, maka data diseleksi dengan kriteria inklusi pasien kanker berusia > 18 tahun dengan *neutropenia* yang memiliki data laboratorium lengkap. Sedangkan data di eksklusi jika pasien sedang hamil/menyusui, terinfeksi HIV/Covid-19 serta data rekam medik tidak lengkap. Jumlah sampel yang digunakan dihitung menggunakan metode *purposive sampling* dengan memasukkan semua populasi sampel yang ada

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Kejadian *neutropenia* pada pasien kanker rawat inap di RSUP Dr. Kariadi dalam periode 2019 sampai 2022 sejumlah 88 pasien dengan 56 pasien dari populasi tersebut memenuhi kriteria inklusi. Pasien kanker dengan neutropenia dapat dikelompokkan menjadi beberapa kriteria dasar seperti jenis kelamin, usia, jenis kanker, komorbid, dan durasi neutropenia yang dapat dilihat pada Tabel I. Pasien kanker dengan neutropenia di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode 2019 hingga 2022 banyak ditemukan pada pasien dengan jenis kelamin perempuan (62,5%) dibandingkan dengan pasien laki-laki (37,5%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian referensi bahwa efek samping neutropenia pada pasien kanker di RSUP Dr. Kariadi Semarang terjadi pada 58 pasien setelah menerima kemoterapi atau sejumlah (57,4%) nya adalah perempuan (Pratiwi & Sutrisna, 2021). Hal ini diperkirakan karena bersasarkan penelitian terkait profilaksis febrile neutropenia, disebutkan bahwa jenis kelamin perempuan adalah salah satu faktor risiko tinggi terjadinya neutropenia dan febrile neutropenia (Utomo dkk., 2020).

Neutropenia pada pasien kanker juga ditemukan pada pasien dengan usia 18-60 tahun sejumlah (78,6 %) dan usia > 60 tahun sejumlah (21,4%). Pada usia 18-60 tahun lebih banyak didapatkan pasien kanker dengan neutropenia, hal ini sejalan oleh penelitian terkait angka kejadian neutropenia pada pasien usia 11-60 tahun adalah 86,2% lebih tinggi dibandingkan usia 46-65 tahun. Hal ini diperkirakan karena pada usia 18-60 tahun terdapat fase premenopause yang dapat meningkatkan hormone estrogen dan berpengaruh pada metabolisme agen sitotoksik (Ma dkk., 2016). Jenis kanker pada penelitian ini dikategorikan menjadi 2 yaitu kanker hematologi dan kanker non hematologi. Berdasarkan hasil penelitian diperoleh bahwa neutropenia lebih banyak terjadi

**Tabel I. Gambaran Karakteristik Pasien Kanker dengan Neutropenia**

Karakteristik Pasien		Jumlah Pasien (n=56)	
		Jumlah	(%)
Jenis kelamin	Laki-laki	21	37,5
	Perempuan	35	62,5
Usia	18-60 tahun	44	78,6
	> 60 tahun	12	21,4
Jenis kanker	Hematologi	21	37,5
	Non hematologi	35	62,5
Kororbid	Dengan komorbid	38	67,8
	Tanpa komorbid	18	32,2
Durasi neutropenia	< 5 hari	45	80,3
	> 5 hari	11	19,7

pada pasien non hematologi sebesar (62,5%) dibandingkan dengan pasien kanker hematologi (37,5%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian bahwa pasien kanker payudara (non hematologi) lebih banyak mengalami neutropenia hal ini dikaitkan dengan jenis kelamin perempuan yang merupakan faktor risiko insidensi neutropenia dan febrile neutropenia. Pada pasien kanker non hematologi dapat terjadi myelosupresi pada pasien kanker payudara karena pengaruh hormone estrogen yang meningkat saat fase premenopause dan menyebabkan osteolitik dan destruksi pada sum-sum tulang (Treffers dkk., 2016).

Komorbid pada pasien kanker dinilai dapat menyebabkan neutropenia. Pada penelitian ini diperoleh bahwa pasien dengan komorbid mengalami neutropenia sejumlah (67,8%) sedangkan pada pasien tanpa komorbid (32,2%). Pasien dengan komorbid lebih banyak mengalami kejadian neutropenia diperkirakan karena pasien yang memiliki komorbid seperti hipertensi dapat menyebabkan respon terapi agen sitotoksik sehingga dapat menyebabkan neutropenia. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian referensi bahwa pasien kanker komorbid diabetes dapat menjadi prediktor terjadinya neutropenia yang dikaitkan dengan kondisi hyperinsulinemia yang menginduksi sel untuk menghentikan aktifitas apoptosis (Abudawood, 2019). Neutropenia yang terjadi pada pasien kanker dipengaruhi oleh terapi yang diberikan sehingga durasi neutropenia pada setiap pasien berbeda-beda.

Pasien kanker yang mengalami neutropenia dapat mengalami insidensi febrile neutropenia jika tidak dilakukan management yang tepat. Neutropenia yang disebabkan karena kemoterapi pada pasien kanker dapat diberikan G-CSF untuk meningkatkan nilai neutrophil pada pasien. Pemberian G-CSF menurut literatur dapat diberikan selama 5 hari bahkan lebih jika neutrophil pasien belum mengalami peningkatan (Keating, 2011; Kepmenkes, 2020). Berdasarkan hasil penelitian, pasien dengan durasi neutropenia < 5 hari sejumlah (80,3%) dan neutropenia dengan durasi > 5 hari didapati sejumlah (19,7%). Penggunaan G-CSF sebagai terapi neutropenia akibat kemoterapi pada pasien kanker dapat dikelompokkan menjadi 2 yaitu pasien yang diberikan Filgrastim dan pasien yang diberikan Lenograstrim. Profil penggunaan G-CSF pada pasien dapat diamati pada tabel 2. Pasien yang diberikan Filgrastim sejumlah (73,2%) dan yang diberikan Lenograstrim sejumlah (26,8%).

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh bahwa pola penggunaan G-CSF pada terapi neutropenia akibat kemoterapi pada pasien kanker berbeda-beda. Kondisi ini dapat dipengaruhi oleh *grade* neutropenia pada pasien. Pasien dikategorikan mengalami neutropenia *mild* jika ANC (*Absolute Neutrophil Count*) antara 1.000-1.5000 mm<sup>3</sup> sedangkan kategori *moderate* jika ANC 500-1.000 mm<sup>3</sup> dan kategori *severe* jika ANC < 500 mm<sup>3</sup>. Pada penelitian pasien kanker lebih banyak mengalami neutropenia berat atau *severe* sejumlah (55,3%), kemudian neutropenia sedang atau *moderate* sejumlah (32,2%) dan neutropenia ringan atau *mild* sejumlah (12,5%). Pemberian G-CSF dan durasinya pada pasien kanker juga dipengaruhi oleh respon klinis pasien. Berdasarkan literatur pemberian G-CSF dapat diberikan selama 5 hari hingga 24 hari dengan mempertimbangkan nilai neutrophil pasien (Keating, 2011; Kepmenkes, 2020). Pemberian G-CSF dapat menurunkan durasi

**Tabel II. Penggunaan G-CSF Pada Pasien Kanker dengan Neutropenia di RSUP Dr. Kariadi Semarang**

G-CSF	Jumlah	Presentase
Filgrastrim	41	73,2
Lenograstrim	15	26,8
Total	56	100

**Tabel III. Penggunaan G-CSF berdasarkan grade neutropenia**

Grade Neutropenia	Jumlah Pasien (n=56)					
	N	(%)	Filgrastrim	(%)	Lenograstrim	(%)
Mild	7	12,5	5	12,2	2	13,3
Moderate	18	32,2	14	34,2	4	26,7
Severe	31	55,3	22	53,6	9	60

perawatan akibat neutropenia, hal ini sejalan dengan penelitian sejenis bahwa durasi perawatan pasien kanker akibat febrile neutropenia yang diberikan G-CSF mengalami penurunan 3 hari dibandingkan placebo yaitu 5 hari (Utomo dkk., 2020).

Penggunaan Filgrastrim lebih banyak diberikan pada pasien kanker dengan neutropenia. Hal ini sejalan dengan penelitian terkait efektifitas G-CSF terhadap febrile neutropenia bahwa pasien lebih banyak berikan filgrastrim sejumlah 116 pasien dari pada lenograstrim 96 pasien. Hal ini dapat dikaitkan dengan aktifitas G-CSF yang dapat memperbaiki atau meningkatkan aktifitas sum-sum tulang sehingga dapat merangsang produksi neutrophil dalam tubuh (*bone marrow recovery*). Menurut penelitian referensi filgrastrim banyak diberikan pada pasien neutropenia *severe* sejumlah 29,3% sedangkan lenograstrim sejumlah 16,7%, pada penelitian ini hasilnya sejalan dengan penelitian referensi. Penggunaan Filgrastrim lebih disukai karenakan durasi yang dibutuhkan untuk meningkatkan aktifitas sum-sum tulang (*bone marrow recovery*) lebih vepat dibandingkan lenograstrim. Filgrastrim dapat mencapai *bone marrow recovery* dalam 5 hari sedangkan lenograstrim dalam 8 hari. Durasi *bone marrow recovery* yang lama dapat meningkatkan durasi perawatan pada pasien kanker dengan neutropenia (Innocenti dkk., 2018).

Penelitian ini adalah jenis penelitian deskriptif yang menggambarkan pola penggunaan G-CSF Filgrastrim dan Lenograstrim pada pasien kanker dengan neutropenia di RSUP Dr. Kariadi Semarang dalam periode 2019-2022. Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan sebagai pertimbangan terkait pemilihan terapi G-CSF pada pasien kanker dengan neutropenia dengan mempertimbangkan grade neutropenia pada pasien, Keterbatasan penelitian ini yaitu jumlah sampel yang cukup sedikit sehingga proporsi antar kelompok G-CSF Filgrastrim dan Lenograstrim yang tidak seimbang dalam satu populasi sehingga data yang diperoleh kurang representative untuk melakukan perbandingan antar kelompok secara statistika. Sehingga diperlukan penelitian terkait semua jenis G-CSF yang digunakan pada pasien kanker dengan neutropenia dengan jumlah pasien yang lebih banyak dengan lokasi penelitian multisenter. Efek samping setelah penggunaan G-CSF juga dapat ditambahkan sebagai salah satu pertimbangan dalam pemilihan jenis G-CSF.

## KESIMPULAN

Penggunaan G-CSF pada pasien kanker dengan neutropenia di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 2019 hingga 2022 lebih banyak digunakan G-CSF Filgrastrim dibandingkan Lenograstrim. Penggunaan Filgrastrim dinilai lebih efektif dalam pemulihan neutropenia dan mempersingkat durasi perawatan pasien.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam jalannya penelitian ini, khususnya kepada RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan ijin dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abudawood, M. (2019). Diabetes and cancer: A comprehensive review. *Journal of Research in Medical Sciences*, 24(1), 94. [https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS\\_242\\_19](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_242_19)
- Innocenti, R., Rigacci, L., Restelli, U., Scappini, B., Gianfaldoni, G., Fanci, R., Mannelli, F., Scolari, F., Croce, D., Bonizzoni, E., Perrone, T., & Bosi, A. (2018). Lenograstim and filgrastim in the febrile neutropenia prophylaxis of hospitalized patients: Efficacy and cost of the prophylaxis in a retrospective survey. *Journal of Blood Medicine*, Volume 10, 21–27. <https://doi.org/10.2147/JBM.S186786>
- Kasi, P. M., & Grothey, A. (2018). Chemotherapy-Induced Neutropenia as a Prognostic and Predictive Marker of Outcomes in Solid-Tumor Patients. *Drugs*, 78(7), 737–745. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0909-3>
- Keating, G. M. (2011). Lenograstim: A Review of its Use in Chemotherapy-Induced Neutropenia, for Acceleration of Neutrophil Recovery Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation and in Peripheral Blood Stem Cell Mobilization. *Drugs*, 71(6), 679–707. <https://doi.org/10.2165/11206870-000000000-00000>
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia*. (2020). Formularium Nasional. Jakarta : Kemenkes
- Kholis, F. N. (2017). *Penilaian Risiko Infeksi Dengan Skor Mascc Pada Penderita Demam Neutropenia Di Rumah Sakit Dr. Kariadi Dan Telogorejo Semarang*. Media Medika Muda, (2) 8.
- Klastersky, J., de Naurois, J., Rolston, K., Rapoport, B., Maschmeyer, G., Aapro, M., & Herrstedt, J. (2016). Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 27, v111–v118. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw325>
- Ma, R.-M., Chen, C.-Z., Zhang, W., You, J., Huang, D.-P., & Guo, G.-L. (2016). Prognostic Value of Chemotherapy-Induced Neutropenia at the First Cycle in Invasive Breast Cancer. *Medicine*, 95(13), e3240. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003240>
- Mehta, H. M., Malandra, M., & Corey, S. J. (2015). G-CSF and GM-CSF in Neutropenia. *The Journal of Immunology*, 195(4), 1341–1349. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500861>
- Pratiwi, M., & Sutrisna, E. M. (2021). Evaluasi Ketepatan Pemberian Antibiotik Empirik Pada Pasien Demam Neutropenia Akibat Kemoterapi Di RSUP Dr Kariadi Semarang. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 2(2), 62. <https://doi.org/10.31764/lf.v2i2.5486>
- Treffers, L. W., Hiemstra, I. H., Kuijpers, T. W., Berg, T. K., & Matlung, H. L. (2016). Neutrophils in cancer. *Immunological Reviews*, 273(1), 312–328. <https://doi.org/10.1111/imr.12444>
- Utomo, A., Widyati, W., & Susilo, D. H. (2020). Efektivitas Profilaksis Primer Filgrastim Pada Pasien Kanker Payudara terhadap Insiden Neutropenia. *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*, 3(1), 52–59. <https://doi.org/10.24123/mpi.v3i1.2831>