

# Demam pada Pasien Neutropenia

*Sri Rezeki S Hadinegoro*

Demam merupakan salah satu gejala terpenting dari penyakit infeksi. Di lain pihak, demam tanpa disertai gejala klinis lain sulit menentukan penyebab. Oleh sebab itu, pemeriksaan penunjang sangatlah diperlukan. Namun, dalam keadaan neutropenia baik disebabkan oleh penyakit utamanya yaitu penyakit keganasan ataupun akibat dari obat sitostatik. Beberapa parameter infeksi seperti jumlah leukosit, laju endap darah, kadar transaminase, dan biakan tidak dapat dipakai untuk membantu menegakkan diagnosis infeksi pada penyakit keganasan tersebut. Atas dasar hal-hal tersebut di atas, maka telah dibuat kesepakatan pemberian antibiotik pada pasien neutropenia yang mengalami demam. Pemilihan jenis antibiotik berdasarkan pada kemungkinan jenis bakteri penyebab yang tersering. Diharapkan dengan mentaati pedoman tersebut pengobatan demam pada neutropenia lebih terarah dan dapat mencegah lebih banyak resistensi bakteri.

Kata kunci: neutropenia, infeksi, antibiotik.

Pasien dengan penyakit keganasan pada umumnya rentan terhadap infeksi dan apabila terkena infeksi seringkali sulit diatasi. Infeksi pada pasien keganasan berhubungan langsung dengan berbagai keadaan, yaitu penurunan daya tahan akibat penyakit yang mendasarinya, defek imun sebagai akibat pengobatan dengan sitostatik, radiasi, berbagai prosedur invasif dan kombinasi dari berbagai hal tersebut. Pada defek sistem imun yang berat, mikro-organisme yang semula bersifat a-patogen dapat menjadi patogen (infeksi oportunistik). Faktor terpenting terhadap timbulnya infeksi pada keganasan adalah keadaan neutropenia. Semakin berat dan lama keadaan neutropenia, maka makin mudah dan berat infeksi yang terjadi. Faktor lain yang berpengaruh pada terjadinya infeksi adalah kerusakan barier mekanik tubuh dan splenektomi.

Pengobatan yang mempengaruhi flora normal pejamu dan perawatan berulang di rumah sakit akan mempengaruhi kejadian infeksi yang seringkali sulit

diatasi. Tempat terjadinya infeksi pada pasien neutropenia menentukan pengobatan yang akan diberikan. Sedangkan pengetahuan mengenai mikro-organisme tersering yang menjadi penyebab infeksi pada pasien neutropenia merupakan dasar pengobatan antibiotik empirik yang paling tepat. Beberapa peneliti menganjurkan pemberian antibiotik sebagai profilaksis, sedang peneliti lain menganjurkan dibuat protokol khusus untuk mengatasi infeksi.

## Epidemiologi

Karakteristik pasien neutropenia yang menderita demam telah berubah sejak 30 tahun yang lalu. Pada awalnya demam pada neutropenia sering kali terjadi pada pasien yang menderita leukemia akut yang mendapat pengobatan kemoterapi. Pada akhir-akhir ini kemoterapi lebih poten dan lebih sering menyebabkan depresi sumsum tulang (*myelosuppression*); namun saat ini risiko terjadinya demam neutropenia dapat terjadi pada anemia aplastik, defisiensi kongenital, dan transplantasi sumsum tulang.

Lama neutropenia terjadi merupakan faktor risiko yang penting untuk terjadinya demam neutropenia.

---

### Alamat korespondensi:

Prof. DR. Dr. Sri Rezeki S. Hadinegoro, Sp.A(K).  
Kepala Subbagian Infeksi dan Penyakit Tropis. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, Jakarta. Jl. Salemba no. 6, Jakarta 10430.  
Telepon: 021-391 4126. Fax. 390 7743.

Perubahan imunitas pejamu juga merupakan faktor kritis. Misalnya pada transplantasi sumsum tulang akan terjadi defek fungsi sel T dan sel B, sehingga mengubah spektrum patogen penyebab episode demam. Pengobatan glukokortikoid pada pasien keganasan akan menyebabkan keadaan defisiensi imun. Hal lain yang penting sebagai faktor risiko terjadinya demam pada neutropenia adalah kerusakan barier mekanik pejamu. Pemasangan kateter intravena sering menjadi fokus infeksi. Terjadinya mukositis sebagai akibat kemoterapi menyebabkan bakteriemia yang berasal dari flora normal pada mulut dan usus. Pasien yang mendapat antibiotik jangka panjang akan terjadi kolonisasi sehingga bila terjadi mukositis akan memudahkan terjadi bakteriemia. Terdapat jenis penyakit neutropenia yang mempunyai insidens rendah terhadap infeksi tertentu, namun sebaliknya terdapat penyakit yang meningkatkan kerentanan

Tabel 1. Jenis penyebab demam pada pasien neutropenia

Organisme	Sering terjadi	Jarang terjadi
Bakteri Gram positif	<i>S. aureus</i> Staphylococcus coagulase negative Enterococcus <i>Streptococcus viridans</i>	Spesies <i>Corynebacterium</i> Spesies <i>Bacillus</i> Spesies <i>Clostridium</i>
Bakteri Gram negatif	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	Spesies <i>Enterobacter</i> Spesies <i>Acinetobacter</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Serratia marcescens</i> Spesies <i>Legionella</i>
Mikobakteria		<i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i>
Fungi	<i>C. albicans</i> <i>C. kruzei</i> <i>T. glabrata</i> Spesies <i>Aspergillus</i>	<i>Mucor</i> Rhizopus Fusarium Trichosporon <i>Pseudoallescheria boydii</i> Cryptococcus <i>Malassezia furfur</i>
Virus	<i>Herpes simpleks</i> <i>Varisela-zoster</i>	<i>Cytomegalovirus</i>
Parasit		<i>Pneumocystis carinii</i> Toxoplasma gondii <i>Strongyloides stercoralis</i>

Dikutip dari Dockrell D, Lewis L.L 2001.<sup>2</sup>

terhadap organisme penyebab infeksi. Misalnya pasien anemia aplastik mempunyai risiko rendah terjadi infeksi bakteri, namun mudah terjadi infeksi *Aspergillus*.

## Etiologi

Pada 25 tahun terakhir diketahui bahwa terjadi perubahan jenis patogen penyebab demam pada pasien neutropenia. Perubahan ini mencerminkan perubahan pada faktor pejamu dan perubahan pemakaian antibiotik pada pasien neutropenia ini. Jenis mikroba yang sering dan jarang menyebabkan infeksi pada neutropenia tertera pada Tabel 1. Secara tradisional, bakteri Gram negatif merupakan penyebab infeksi pada neutropenia, khususnya *Pseudomonas aeruginosa*. Dalam beberapa tahun ini, penyebab infeksi pada neutropenia telah berubah dari bakteri Gram negatif menjadi bakteri Gram positif, dilaporkan terjadi pada sekitar 63% dari isolat yang dilaporkan oleh *American National Cancer Institute Survey*. Penyebab perubahan ini diduga karena peningkatan pemasangan kateter intravena dan penggunaan antibiotik secara empiris, yang lebih banyak ditujukan kepada bakteri Gram negatif daripada Gram positif.

Mikroba yang terbanyak berhubungan dengan pemasangan kateter intravena adalah *Staphylococcus coagulase negative*, *S.aureus*, dan *Streptococcus viridans*. Mikroba lainnya yang juga sering ditemukan adalah *P.aeruginosa*, spesies *Acinetobacter*, spesies *Bacillus*, spesies *Corynebacterium*, spesies *Candida*, dan *Malassezia furfur*. Infeksi oleh stafilokokus, streptokokus, dan enterokokus tampak meningkat. Pengobatan seringkali gagal seiring dengan meningkatnya insidens *methicillin resistance* terhadap stafilokokus dan *multidrug resistance* terhadap enterokokus. Mukositis seringkali disebabkan oleh *Streptococcus mitis* dan *viridans* (pada pasien dewasa seringkali disebabkan oleh pemakaian siprofloksasin sebagai antibiotik profilaksis). Infeksi jamur juga dilaporkan meningkat, terbanyak disebabkan oleh *C.albicans*, spesies *C.non-albicans*, *C.tropicalis*, *C.kruzei*, dan fungi filamentosa (sp. *Aspergillus*, *Mucor*, *Fusarium*, dan *Pseudoallescheria boydii*). Fungi filamentosa ini berhubungan dengan infeksi sistem nafas.

*American National Institute of Health* melaporkan bahwa infeksi bakteri Gram negatif sebagai penyebab infeksi pada pasien neutropenia tetap harus diper-

hitungkan, namun jenis bakteri yang semula terbanyak disebabkan oleh *Ps. aeruginosa* telah menurun dengan drastis (sekitar 1% dari isolat yang ditemukan) tanpa penyebab yang jelas. *Pseudomonas* masih banyak ditemukan pada anak dengan infeksi HIV. Isolat terbanyak dari bakteri Gram negatif adalah *E.coli* dan *K.pneumoniae*; namun perlu mendapat perhatian adanya antibiotik yang telah resisten terhadap spesies *Enterobacter*, *Serratia marcescens* dan spesies *Acinetobacter*. Di antara penyebab demam neutropenia, sekitar 30-50% dapat diisolasi. Hal ini jauh berkurang dibandingkan dengan kejadian 20-30 tahun yang lalu.

## Manifestasi Klinis

Keadaan neutropenia merupakan faktor risiko untuk terjadinya infeksi. Pada umumnya sekitar 90% kasus neutropenia mudah menderita demam, tanpa disertai gejala klinis lain. Dalam keadaan demikian, perlu dicari adakah faktor risiko untuk jenis infeksi tertentu, riwayat penyakit dasarnya serta pengobatannya, telah berapa lama terjadi neutropenia, antibiotik profilaksis yang telah diberikan, penyakit infeksi yang pernah diderita sebelumnya dan pengobatannya, perjalanan ke daerah endemis penyakit infeksi tertentu, pengetahuan spektrum mikroba serta uji resistensi, serta kemungkinan adanya gejala klinis yang khas harus dicari dengan teliti, seperti tertera pada Tabel 2.

Pada sebagian besar kasus, sulit mencari penyebab penyakit walaupun telah dilakukan pemeriksaan penunjang diagnosis; oleh karena itu seringkali pengobatan empiris harus segera diberikan tanpa menunggu hasil laboratorium yang spesifik.

## Pemeriksaan Penunjang

Biakan darah dan kateter (seluruh ujung kateter dipotong) apabila dicurigai fokus infeksi berasal dari kateter intravena, minimal dilakukan dua kali. Dilaporkan hanya sekitar 10-20% infeksi pada pasien neutropenia disebabkan oleh bakteriemia dan fungiemia. Perlu dilakukan pemeriksaan pewarnaan apus darah dan biakan terhadap bakteri an-aerob, fungi, dan virus. Sampel tinja perlu diambil untuk pasien yang menderita diare. Pemeriksaan foto toraks harus segera dilakukan pada pasien demam neutropenia, sedangkan pemeriksaan USG atau CT-scan kadang-kadang diperlukan.

Infeksi pada Demam Neutropenia perlu dipertimbangkan apabila

- Pasien yang mempunyai hitung PMN (polimorfo nuklear)  $<500/\text{mm}^3$ , antara  $500-1000/\text{mm}^3$ , atau jumlah PMN yang cepat menurun, merupakan risiko tinggi untuk terjadi infeksi.
- Pasien dengan penyakit dasar (*underlying disease*) yang dapat menyebabkan neutropenia, adanya faktor risiko, dan lama terjadinya neutropenia.
- Secara klinis dicurigai adanya infeksi bakteri dengan fokus infeksi yang dicurigai (mulut, paru, perianal, dan lain-lain).
- Hasil biakan darah atau jaringan positif terhadap bakteri, fungus, atau virus.

## Strategi Pengobatan

Pada dasarnya pemberian pengobatan antimikroba harus memperhatikan beberapa hal, yaitu mengetahui mikro-organisme penyebab atau paling sedikit menduga jenis mikro-organisme penyebab secara klinis dan mengetahui kepekaan kuman terhadap antibiotik dan keadaan faktor pejamu. Dugaan kuman penyebab kadangkala dapat diperkirakan dari jenis penyakit pasien. Kecepatan kuman penyebab tersebut berhubungan pula dengan defek imun yang terjadi. Pada suatu keadaan defek imun tertentu dapat kita menduga akan terjadi infeksi oleh kuman tertentu atau sebaliknya, bila ditemukan kuman tertentu dapat diduga defek imun yang terjadi atau hubungannya dengan penyakit dasar. Misalnya, apabila ditemukan *Pneumocystis carinii* pada cairan paru atau biopsi paru maka dapat diduga ke arah defisiensi imun selular pada limfoma atau AIDS.

Masalah infeksi sangat penting dan berbahaya untuk pasien keganasan terutama keadaan neutropenia pada 72 jam pertama, pada saat kuman penyebab infeksi belum dapat ditentukan. Pada umumnya 60-70% pasien neutropenia dengan demam tidak diketahui penyebabnya. Oleh karena itu, sejak tahun 1971 dianjurkan memberikan pengobatan antibiotik secara empiris segera setelah dicurigai adanya infeksi, misalnya segera setelah timbul gejala demam. Tanda dan gejala klinis pada umumnya sangat minimal, sehingga sebelum

Tabel 2. Pemeriksaan fisik penting

Pemeriksaan fisik	Diagnosis	Penyebab
Kepala & leher	Mukositis	<i>Streptococcus viridans</i>
	Ginggivo stomatitis	Bakteri an-aerob
	Infeksi gigi	
	Sinusitis ( <i>fungus sinusitis</i> )	Mucor <i>Aspergillus</i>
Kulit	Nodul	<i>Candida</i>
	Ectyma gangrenosum (perhatikan pada daerah perianal)	Ps.aeruginosa <i>Candida</i> <i>E.coli</i> (bacteriemia)
	Paru	<i>Pneumocystis carinii</i>
Usus	Typhlitis (infeksi pada <i>caecum</i> ), terutama pada leukemia limfositik akut	<i>Enterococcus</i>

pemberian antibiotik perlu ditanyakan dengan rinci riwayat penyakit, pemeriksaan fisis yang seksama, pemeriksaan penunjang seperti foto dada dan sinus, biakan kuman, dan lain-lain.

Pengobatan empirik adalah pemberian antibiotik pada 72 jam pertama neutropenia dengan obat terpilih berdasarkan perkiraan kuman penyebab yang tersering. Kriteria demam, apabila dalam satu hari terjadi 2–3 kali suhu  $>38^{\circ}\text{C}$  atau sekali suhu  $>38.5^{\circ}\text{C}$ . Selain itu harus ditetapkan bahwa demam bukan disebabkan oleh proses keganasan, reaksi transfusi, atau reaksi obat. Terapi empirik terbukti dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit infeksi; harus selalu diperhitungkan kemungkinan terjadinya perubahan pola spektrum kuman, kerentanan pejamu serta antibiotik yang tersedia. Sejak beberapa tahun yang lalu, pemilihan antibiotik empirik inisial terdiri dari (1) kombinasi  $\beta$ -laktam berspektrum luas dengan aminoglikosida, (2) kombinasi dua macam  $\beta$ -laktam, dan (3) monoterapi antibiotik berspektrum luas.

### Kombinasi $\beta$ -laktam berspektrum luas dengan aminoglikosida

Kombinasi tradisional  $\beta$ -laktam anti-pseudomonas (tikarsilin, azlosilin, piperasilin, dan akhir-akhir ini diproduksi sefoperazon dan seftazidim) dengan aminoglikosida, mempunyai keuntungan yaitu cakupan spektrum luas, aktifitas bakterisid lebih cepat,

terhadap pseudomonas secara optimal, dan membatasi timbulnya resistensi serta mengurangi superinfeksi.

Dari uji klinis dapat diambil beberapa kesimpulan mengenai kombinasi obat ini.

- Penisilin antipseudomonas + gentamisin lebih poten daripada kombinasi sefalotin + gentamisin
- Sefalotin + gentamisin bersifat nefrotoksik
- Kombinasi antibiotik tripel (karbenisilin, amikasin, dan sefazolin) tidak lebih efektif dibandingkan dengan kombinasi tradisional
- Kombinasi sefotaksim + amikin tidak efektif terhadap bakteremia *Pseudomonas aeruginosa*
- Kombinasi seftazidim dan amikasin jangka panjang (9 hari) menyembuhkan 81% kasus dan kematian 8%.

### Kombinasi dua jenis $\beta$ -laktam

Kombinasi sefalosporin generasi ketiga, misalnya sefoperazon atau seftazidim, terbukti sama efektif dengan kombinasi tradisional. Kelemahan kombinasi ini mempermudah terjadinya resistensi kuman, kemungkinan antagonisme, memperpanjang masa neutropenia, dan potensial menimbulkan perdarahan.

### Monoterapi

Pada masa awal tahun 70-an, terapi tunggal dengan aminoglikosida tidak menunjukkan hasil yang

menggembirakan. Tetapi, pada masa tahun 80-an pemakaian antibiotik baru berspektrum luas dengan aktivitas bakterisid tinggi telah memberi hasil yang lebih baik dan membuka kesempatan luas untuk pengobatan monoterapi. Pada dasarnya obat tunggal ini terdiri dari (1)  $\beta$ -laktam anti-pseudomonas dengan spektrum diperluas (sefalosporin generasi ketiga, monobaktam, karbapenem) dan (2) kuinolon baru.

### **$\beta$ -laktam anti-pseudomonas dengan spektrum diperluas**

Di antara sefalosporin generasi ketiga hanya seftazidim dan sefoperazon yang mempunyai cakupan adekuat untuk *Pseudomonas aeruginosa*, suatu syarat esensial untuk terapi empirik. Pada sebagian besar penelitian, seftazidim terpilih untuk monoterapi sebagai pembanding terapi tradisional. Malahan pada penelitian terakhir seftazidim dinilai sama efektifnya dengan terapi kombinasi standar. Hal yang perlu diperhatikan apabila seftazidim dipakai secara rutin pernah dilaporkan terjadi wabah *Klebsiella pneumoniae* dan *E.coli* yang resisten terhadap seftazidim. Oleh karena itu perlu dilakukan rotasi pemberian antibiotik. Pada tempat perawatan yang sering mempergunakan terapi tunggal sefalosporin generasi ketiga, apabila ditemukan kuman *Enterobacter cloacae*, spesies *Serratia*, atau *Pseudomonas aeruginosa* maka perlu diberikan kombinasi seftazidim dengan amikasin atau imipenem (imepenem merupakan karbapenem berspektrum paling luas kecuali untuk kuman MRSA=*methicillin resistance Staphylococcus aureus* dan MRSE=*methicillin resistance Staphylococcus epidermidis*)

### **Kuinolon Baru**

Kuinolon baru memiliki berbagai keuntungan yang diperlukan, yaitu sifat bakterisid terhadap kuman Gram negatif termasuk *Pseudomonas aeruginosa*, mempunyai efek farmakokinetik yang baik secara oral maupun intravena, aman dan tidak perlu memonitor kadar dalam serum oleh karena kuinolon tidak bersifat individu. Kelemahan obat ini apabila kuinolon sering dipergunakan sebagai antibiotik profilaksis, akan cepat timbul MRSA dan MRSE. Sejauh ini pemakaian kuinolon hanya untuk dewasa, sedangkan pada anak yang sedang tumbuh dan berkembang merupakan indikasi kontra (menyebabkan artropati pada tulang rawan).

### **Lama Pengobatan**

Masalah yang sering timbul bila pengobatan empirik dihentikan adalah timbulnya demam rekuren atau timbul infeksi bakteri lain. Oleh karena itu, berbagai petunjuk tentang lama pengobatan empiris selalu mengacu pada hitung jenis neutrofil sebagai berikut.

- Neutrofil lebih atau sama dengan  $500/\text{mm}^3$ , apabila tidak ditemukan kuman dalam biakan, antibiotik dihentikan setelah 7 hari pengobatan
- Neutrofil  $<500 \text{ mm}^3$  dan klinis baik, antibiotik dihentikan setelah 5-7 hari bebas demam.
- Neutrofil  $<100/\text{mm}^3$ , tanda vital stabil, namun terdapat lesi mukosa, antibiotik dilanjutkan sampai hitung neutrofil sama atau lebih dari  $500/\text{mm}^3$  atau sampai keadaan klinis membaik dan stabil.

Beberapa peneliti masih tetap menganjurkan untuk meneruskan pemberian antibiotik sampai terjadi pemulihan jumlah neutrofil. Pada pemberian antibiotik jangka panjang perlu diperhatikan kemungkinan timbulnya super-infeksi oleh jamur dan kuman yang resisten, di samping toksisitas obat.

Dockrell dan Lewis<sup>2</sup> membuat pembagian pengobatan demam pada pasien neutropenia berdasarkan lini pertama, kedua, dan apabila pasien alergi terhadap penisilin seperti tertera pada Tabel 3.

### **Prognosis**

Prognosis demam pada pasien neutropenia tergantung dari respons klinis dan mikrobiologik; hal ini sangat tergantung dari penyembuhan pasien dari neutropenia. Pada pasien dengan infeksi bakteri, pengobatan monoterapi dengan ceftazidime atau cefepime, kombinasi sefalosporin-aminoglikosida, atau monoterapi karbapenem, 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. Secara keseluruhan pengobatan monoterapi B-laktam sekitar 60% dan perlu modifikasi 60%, dengan *survival rate* 90-98%. Insidens super infeksi 20-25%, hal ini akan meningkatkan angka mortalitas. Namun pada umumnya prognosis memburuk disebabkan oleh penyakit dasarnya.



**Tabel 3.** Terapi Empiris pada Demam Neutropenia

Pilihan	Antibiotik awal	Modifikasi antibiotik apabila demam menetap 3 hari	Modifikasi antibiotik apabila demam menetap 5-7 hari
Lini pertama	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftazidime 50mg/kg tiap 8jam iv + gentamisin/tobramisin 2.0 mg/kg <i>loading</i> dilanjutkan 1.7 mg/kg tiap 8 jam.</li> <li>Cefepime 50mg/kg tiap 8-12 jam atau Amikasin 7.5mg/kg iv, tiap 12 jam (5mg/kg tiap 8 jam)</li> <li>Piperacillin 75mg/kg tiap 6 jam iv + tobramycin dosis seperti di atas.</li> <li>Ceftazidime 100mg/kg</li> </ul>	Tambahkan vancomycin 10mg/kg iv tiap 12 jam	Amphotericin B 0.5-0.6 mg/kg iv
Lini kedua	<ul style="list-style-type: none"> <li>Imipenem-cilastin 12.5mg/kg iv tiap 6 jam</li> <li>Meropenem 20-40mg/kg iv tiap 8 jam</li> </ul>		
Alergi penisilin	Aztreonam 30mg/kg tiap 6 jam + clindamycin 10mg/kg iv tiap 6jam, atau vancomycin 10mg/kg iv tiap 6jam.		

Dikutip dari Dockrell dan Lewis 2001.<sup>2</sup>

## Pencegahan

Beberapa upaya telah dilakukan untuk mencegah infeksi pada pasien neutropenia antara lain,

- Trimethoprim-sulfamethoxazole sebagai antibiotik profilaksis, namun makin hari makin banyak bakteri yang mulai resisten.
- Ciprofloxacin juga telah dipakai sebagai antibiotik profilaksis untuk mengurangi infeksi bakteri Gram negatif namun tidak untuk Gram positif.
- Profilaksin antigungal fluconazole telah dapat menurunkan insidens candidiosis, namun tampaknya telah muncul pula spesies candida yang resisten terhadap fliconazole.
- Trimethoprim-sulfamethoxazole sebagai pencegahan terhadap *Pneumocystis carinii* tampaknya cukup efektif dan tetap direkomendasikan untuk pasien keganasan yang mendapat pengobatan glikokortikoid.
- Kebersihan lingkungan merupakan hal yang tidak

boleh diabaikan. Isolasi sederhana perlu diterapkan untuk pasien neutropenia, kebiasaan mencuci tangan bagi dokter, perawat, dan pengasuh perlu harus selalu diingatkan, aliran udara dalam kamar cukup baik, sehingga mengurangi paparan mikroba pada pasien.

- Beberapa institusi juga merekomendasikan untuk selalu memasak makanan dengan baik, terutama untuk menghindari infeksi jamur.
- Menjaga pencemaran dari polusi bahan bangunan untuk mencegah infeksi *Aspergillus*.
- Ventilasi kamar perlu diperhatikan kebersihannya untuk mencegah infeksi *Legionella*.

## Daftar Pustaka

1. Butler DR, Kuhn RJ, Chandler MHH. Clinical pharmacokinetics in special populations. Clin Pharm 1994; 26:374-95.

2. Dockrell dan Lewis. Patients with neutropenia & fever. Dalam: Current diagnosis & treatment in infectious diseases. Wilson WR, Sande MA., penyunting. Edisi pertama. New York, Toronto; Langr med books/McGraw-Hill 2001. h. 347-55.
3. Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia of current therapeutics approaches. Clin Infect Dis 1997; 24:s256-66.
4. Hughes WT. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenia patients with unexplained fever. Clin Infect Dis 1997; 25:551-60.
5. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. N Eng J Med 1999; 341:893-9.
6. Steel RW. The immunocompromised host. Dalam: The clinical handbook of Pediatric Infectious Disease. Edisi kedua-revisi. Parthenon Publ: New York, London 1994. h. 341-58.
7. Red book 2000, Report Committee on Infectious Diseases. Recommended doses of parenteral and oral antifungal drugs. Dalam: Pickering LK, penyunting. Edisi ke-25. Elk Grove, American Academy of Pediatric, 2000. h. 628-36.