



Effect of G-CSF on ANC recovery in cancer patients with neutropenia

Pengaruh G-CSF terhadap ANC recovery pada pasien kanker dengan neutropenia

Diana Rachma Ningsih^{1*}, Retno Murwanti², Agung Endro Nugroho³

¹Program Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara DIY 55281, email: dianarachma97@mail.ugm.ac.id

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara DIY 55281, email: retno_murwanti@ugm.ac.id

³Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara DIY 55281, email: nugroho_ae@ugm.ac.id

INFO ARTIKEL

ARTICLE HISTORY:

Artikel diterima: 13 Juli 2023

Artikel direvisi: 29 Juli 2023

Artikel disetujui: 20 Agustus 2023

KORESPONDEN

Diana Rachma Ningsih,
dianarachma97@mail.ugm.ac.id
Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0004-6218-6346>

ORIGINAL ARTICLE

Halaman: 185 - 193

DOI:

<https://doi.org/10.30989/mik.v12i2.958>

Penerbit:
Universitas Jenderal Achmad Yani
Yogyakarta, Indonesia.
Artikel terbuka yang berlisensi CC-BY-SA



ABSTRACT

Background: Neutropenia can increase morbidity in cancer patients because it can cause an increased risk of infection, delay or discontinue chemotherapy, and decrease the dose of cytotoxic agents which affect the patient's response and clinical outcome. The administration of G-CSF can increase ANC levels in neutropenic patients. The effectiveness of G-CSF was assessed by increasing ANC levels compared to before the administration of G-CSF.

Objective: This study aims to determine the effect of G-CSF administration on ANC levels in cancer patients with neutropenia

Methods: This research was conducted at Dr. Kariadi General Hospital Semarang in October-December 2022 period with retrospective cohort method. The sample was cancer patients who experienced neutropenia and were given G-CSF.

Results: Administration of G-CSF significantly increased ANC values (p -value $0.00 < 0.05$), increased by 921.07 ± 647.20 in the administration of filgrastim and 933.13 ± 558.89 in the administration of lenograstim and shortened the duration of ANC recovery (p -value $0.00 < 0.05$), recovery was 1.5 days shorter with filgrastim and 1.9 days with lenograstim.

Conclusion: G-CSF Filgrastim and Lenograstim administration can increase ANC levels and shorten the duration of neutropenia treatment.

Keywords: G-CSF, ANC, Filgrastim, Lenograstim, Neutropenia

ABSTRAK

Latar Belakang: Neutropenia akibat kemoterapi dapat menyebabkan peningkatan risiko infeksi, penundaan atau penghentian kemoterapi, penurunan dosis agen sitotoksik yang berpengaruh pada respon dan outcome klinik pasien. Pemberian G-CSF dapat meningkatkan kadar ANC (*absolute neutrophil count*) pada pasien neutropenia. Efektifitas G-CSF dinilai dengan peningkatan kadar ANC dibandingkan dengan sebelum pemberian G-CSF.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian G-CSF terhadap kadar ANC pada pasien kanker dengan neutropenia.

Metode: Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr, Kariadi Semarang pada periode Oktober-Desember 2022 dengan metode kohort restrospektif. Sampel adalah pasien kanker yang mengalami neutropenia yang diberikan G-CSF.

Hasil: Pemberian G-CSF berpengaruh signifikan meningkatkan nilai ANC (p -value $0,00 < 0,05$), peningkatan sebesar $921,07 \pm 647,20$ pada pemberian filgrastim dan $933,13 \pm 558,89$ pada pemberian lenograstim serta memperpendek durasi ANC recovery (p -value $0,00 < 0,05$), pada pemberian filgrastim recovery lebih pendek 1,5 hari dan pada lenograstim dan 1,9 hari.

Kesimpulan: Pemberian G-CSF Filgrastim dan Lenograstim dapat meningkatkan kadar ANC dan memperpendek durasi perawatan neutropenia.

Kata kunci: ANC, G-CSF, Filgrastim, Lenograstim, Neutropenia

PENDAHULUAN

Neutropenia merupakan efek samping yang terjadi pada pasien kanker yang menerima kemoterapi. Neutropenia (*Absolute Neutrophil Count*) adalah kondisi dimana kadar neutrophil dalam darah $\leq 1500/\mu\text{L}$. Neutropenia yang tidak diatasi dapat menyebabkan perparahan dan menimbulkan efek samping seperti febrile neutropenia yang dapat meningkatkan risiko infeksi pada pasien kanker¹. Kejadian neutropenia yang terjadi pada pasien kanker ditemukan sebesar 90% penyebabnya adalah kemoterapi (*Chemoteraphy Induced Neutropenia*). Neutropenia pada pasien kanker dapat menyebabkan penundaan atau penghentian kemoterapi dan penurunan dosis antineoplastic yang memengaruhi respon terapi pasien^{2,3}.

G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*) adalah salah satu dari *hematopoetic growth stimulating factors*, yaitu hormon sitokin memiliki fungsi untuk mengatur sel hematopoetik, proliferasi, dan diferensiasi. G-CSF memiliki aksi kerja dengan merangsang produksi sel darah di dalam sum-sum tulang termasuk neutrofil. Filgrastim dan Lenograstim adalah contoh G-CSF yang ada di Indonesia^{4,5}. Neutropenia akibat kemoterapi dapat diberikan G-CSF sebagai terapi untuk meningkatkan kadar ANC (neutrofil) dan mengurangi risiko terjadinya febrile neutropenia^{6,7}.

Penelitian referensi yang dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang diketahui bahwa 41,7% pasien febrile neutropenia adalah perkembangan dari neutropenia severe⁸. Risiko neutropenia dan febrile neutropenia pada pasien yang menerima agen kemoterapi yang bersifat myelosupresif dinilai lebih rendah pada pasien yang mendapatkan profilaksis G-CSF sebelum kemoterapi^{9,10}.

Pemberian G-CSF pada pasien kanker dengan neutropenia masih menjadi pro dan kontra, hal ini dikaitkan dengan harga yang cukup mahal khususnya pada negara berkembang seperti Indonesia¹¹. Sehingga perlu pertimbangan terkait pengaruh G-CSF terhadap peningkatan kadar ANC sebagai pertimbangan pemberian G-CSF pada pasien kanker dengan neutropenia.

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan rancangan kohort yang dilaksanakan di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Oktober hingga Desember 2022. Subyek penelitian ini adalah pasien kanker rawat inap yang mengalami neutropenia dan diberikan G-CSF (Filgrastim atau Lenograstim). Pengambilan data dilakukan secara retrospektif dengan melihat catatan medik pasien periode 2019 hingga 2022. Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan ijin penelitian dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan nomor 1264/EC/KEPK-RSDK/2022.

Data yang diperoleh kemudian diseleksi sesuai kriteria inklusi pasien yaitu pasien kanker dengan neutropenia berusia >18 tahun yang memiliki data

laboratorium lengkap khususnya ANC. Data pasien di eksklusi jika pasien, terinfeksi HIV, Covid-19, dan pasien dengan catatan medik tidak lengkap. Subyek yang digunakan dihitung dengan metode *purposive sampling* dan memasukkan semua populasi sebagai sampel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kejadian neutropenia pada pasien kanker yang diakibatkan oleh kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode 2019 hingga 2022 diperoleh sejumlah 88 sampel pasien, 56 pasien diantaranya memenuhi kriteria inklusi yang selanjutnya dijadikan populasi sampel. Pasien dapat dikelompokkan berdasarkan kriteria seperti jenis G-CSF yang diberikan, dosis G-CSF, durasi pemberian G-CSF, dan grade neutropenia yang dapat dilihat pada tabel 1.

Pada penelitian ini menggunakan G-CSF filgrastim dan lenograstim yang termasuk dalam kelas MGF (*myeloid Growth Factor*) yang memiliki aksi kerja pendek (*short acting*)^{12,13}. Berdasarkan hasil penelitian dari populasi sampel diperoleh bahwa pasien kanker dengan neutropenia lebih banyak diberikan G-CSF jenis filgrastim dibandingkan lenograstim dengan presentase sejumlah (73,25%). Hal ini diperkirakan akibat mekanisme kerja G-CSF yang bersifat *short acting* sehingga lebih disukai untuk diberikan pada pasien karena durasi dalam meningkatkan kadar ANC lebih cepat. Berdasarkan data farmakokinetikanya filgrastim memiliki tmaks lebih cepat (2 jam)

dibandingkan lenograstim (4 jam)^{14,15}. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian referensi bahwa filgrastim dapat meningkatkan aktivitas sum-sum tulang yang dilihat dari *Bone Marrow Recovery* (BMR) dalam 5 hari dibandingkan lenograstim yang membutuhkan waktu 8 hari^{16,17}.

Tabel 1. Karakteristik pasien kanker dengan neutropenia (n=56)

Kriteria	Jumlah n=56	(%)
Jenis G-CSF		
Filgrastim	41	73,2
Lenograstim	15	26,8
Durasi pemberian G-CSF		
≤ 5 hari	52	92,8
> 5 hari	4	7,2
Kesesuaian dosis		
Sesuai	46	82,2
Kurang sesuai	10	17,8
Grade neutropenia		
Mild	7	12,5
Moderate	18	32,2
Severe	31	55,3

Sumber: data catatan medik pasien kanker dengan neutropenia periode 2019-2022.

G-CSF baik filgrastim dan lenograstim diberikan pada pasien hingga pasien mengalami peningkatan neutrofil atau kadar ANC > 1500 cell/mm³. Pemberian G-CSF pada pasien penelitian dikategorikan menjadi 2 kelompok yaitu pasien yang menerima G-CSF dengan durasi ≤ 5 hari dan > 5 hari. Pertimbangan durasi ini atur sesuai dengan n pedoman Formularium Nasional Indonesia yang menerangkan bahwa pemberian filgrastim atau lenograstim maksimal 5 hari(18). Berdasarkan hasil penelitian diperoleh bahwa pasien kanker dengan neutropenia diberikan G-CSF dengan durasi ≤ 5 hari sejumlah 92,8%. Durasi pemberian G-

CSF dikaitkan dengan durasi yang dibutuhkan pasien untuk mencapai kadar ANC normal > 1500 cell/mm³. Menurut literatur pendukung, filgrastim dan lenograstim dapat diberikan > 5 hari jika kadar ANC tidak juga mengalami peningkatan, namun hal ini juga dipertimbangkan dari segi pembiayaan dan efektifitas peningkatan kadar ANC maksimal. Berdasarkan data dari farmakokinetika pemberian G-CSF akan meningkatkan kadar ANC hingga nilai maksimal atau cmaks dalam 2-3 hari setelah pemberian yang kemudian akan menurun pada hari ke 5-7 setelah pemberian dihentikan^{7,19,20}.

Durasi pemberian G-CSF dapat berpengaruh pada durasi yang dibutuhkan pasien untuk mencapai kadar ANC normal atau *ANC Recovery*. Data pengaruh pemberian G-CSF terhadap durasi ANC Recovery dapat dilihat pada table 2. Berdasarkan hasil penelitian didapati hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan terhadap durasi ANC Recovery pada pasien setelah pemberian G-CSF. Analisis statistika menunjukkan perbedaan signifikan (< 0,05) dengan *p-value* 0,014 pada pemberian filgrastim dan 0,006 pada pemberian lenograstim.

Pemberian G-CSF dapat meningkatkan kadar ANC dan menurunkan durasi perawatan pasien akibat neutropenia setelah kadar ANC pasien mencapai normal. Pada penelitian ini diperoleh data bahwa pemberian filgrastim dapat memperpendek durasi ANC Recovery dengan selisih 1,5 hari lebih cepat dibandingkan pasien yang

diberikan lenograstim 1,9 hari dengan hasil statistika *p-value* 0,00 (< 0,05). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian referensi terkait durasi perawatan pasien kanker akibat neutropenia yang diberikan G-CSF yaitu 3 hari lebih pendek dibandingkan placebo yaitu 5 hari²¹. Data penelitian lengkap dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 2. Pengaruh pemberian G-CSF terhadap durasi ANC Recovery

Parameter	Jumlah n=56	(%)
Durasi pemberian G-CSF		
≤ 5 hari	52	92,8
> 5 hari	4	7,2
Durasi Recovery		
≤ 5 hari	45	80,3
> 5 hari	11	19,7

Tabel 3. G-CSF dapat memperpendek durasi ANC Recovery

G-CSF	Durasi (hari)	<i>p-value</i>
Filgrastim		
Durasi perawatan	4,0 ± 1,5	0,00
Recovery	2,5 ± 1,3	
Selisih	1,5 ± 1,1	
Lenograstim		
Durasi perawatan	5,8 ± 2,8	0,00
Recovery	3,9 ± 2,4	
Selisih	1,9 ± 1,2	

Berdasarkan *European Society for Medical Oncology* (ESMO), dosis filgrastim yang dapat diberikan adalah 5 mcg/kgbb/hari dengan rute bolus sc atau infus iv selama 5 sampai 14 hari. Pada penelitian ini dosis pemberian filgrastim dikontrol dengan menggunakan dosis sesuai takaran sediaan yang beredar di pasaran dan formularium nasional yaitu filgrastim 300mcg/vial dengan pemberiaan 1 kali sehari. Sedangkan untuk lenograstrim dapat diberikan dengan dosis

150mcg/m² dengan rute pemberian yang sama dan diberikan dalam durasi maksimal 24 hari²². Pada penelitian ini dosis lenograstim dikontrol dengan mengikuti dosis yang terdapat pada formularium nasional yaitu 263 mcg/vial. Pada penelitian ini yang berbeda dalam pemberian filgrastrim dan lenograstim terletak pada frekuensi pemberian. Hal ini dapat dipengaruhi oleh kebutuhan pasien hingga angka neutrophil dapat kembali normal atau sesuai target. Perhitungan dosis kebutuhan pasien yang diberikan filgrastrim disesuaikan dengan berat badan (kg/BB) pasien. Sedangkan pada lenograstim diberikan sesuai dengan luas permukaan tubuh (BSA) pasien. Setelah dihitung kebutuhan dosis pasien dan dievaluasi berdasarkan penggunaan total pasien, didapati ketidaksesuaian dosis karena pasien diberikan dengan frekuensi yang berbeda sesuai panduan formularium nasional. Data kesesuaian dosis pemberian G-CSF dapat dilihat pada tabel 4.

Berdasarkan hasil perhitungan dosis dan evaluasi kebutuhan pasien diperoleh bahwa pasien yang diberikan filgrastim didapati ketidaksesuaian dosis (dosis lebih) pada 7 pasien dan 3 pasien pada lenograstim. Ketidaksesuaian dosis ini dapat dikaitkan dengan peningkatan nilai ANC pada pasien yang hasilnya tidak terdapat pengaruh yang signifikan pada inkonsistensi dosis G-CSF terhadap nilai ANC recovery dengan nilai *p-value* 0,859 (>0,05). Ketidakesuaian dosis pada pemberian G-CSF pada pasien dikarenakan pasien diberikan dosis lebih

diluar perhitungan berat badan dan luas permukaan tubuh pasien. Hal ini dapat dipengaruhi oleh banyak factor seperti *grade neutropenia*, nilai leukosit, angka neutrophil dan kondisi klinik pasien^{23,24}. Pengaruh ketidaksesuaian dosis terhadap kadar ANC dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 4. Kesesuaian dosis G-CSF

Kesesuaian dosis	n = 56 (%)	<i>p-value</i>
Filgrastim		
Dosis sesuai	34 (60,7)	0,80
Dosis tidak sesuai	7 (12,5)	
Lenograstim		
Dosis sesuai	12 (21,4)	0,80
Dosis tidak sesuai	3 (5,4)	
Total	56 (100)	

Tabel 5. Pengaruh ketidaksesuaian dosis terhadap kadar ANC

G-CSF	ANC (cell/mm ³)	<i>p-value</i>
Filgrastim		
Rerata	720,00	0,859
Standar deviasi	335,16	
Lenograstim		
Rerata	670,00	0,859
Standar deviasi	536,93	

Pemberian G-CSF pada pasien kanker dengan neutropenia diharapkan dapat meningkatkan nilai neutrophil dalam tubuh yang dapat dilihat dari peningkatan nilai neutrophil absolute atau ANC Recovery. Pada penelitian diamati pada pasien kanker dengan neutropenia pasca kemoterapi yang diberikan G-CSF baik jenis filgrastrim ataupun lenograstim diperoleh hasil bahwa capaian nilai ANC sebagai luaran klinik terjadi pada 48,34% pasien yang diberikan filgrastrim dan 46,67% pada pasien yang diberikan lenograstim. Hasil penelitian dapat diamati pada tabel 6, pada

analisis statistika diperoleh bahwa ANC Recovery baik pada pasien filgrastrim dan lenograstrim mengalami peningkatan tetapi tidak signifikan dan tidak ada perbedaan signifikan baik pada ANC Recovery pasien dengan filgrastrim ataupun lenograstrim dengan nilai *p-value* ($0,983 > 0,05$) yang dapat ditarik kesimpulan tidak terdapat perbedaan ANC recovery pada pasien yang diberikan filgrastrim dan lenograstrim

Evaluasi pemberian G-CSF pada pasien yang diberikan pada pasien kanker dengan neutropenia dilihat dari nilai ANC Recovery. Pada hasil analisis statistika bahwa tidak terdapat peningkatan yang signifikan pada nilai ANC baik pada filgrastrim dan lenograstrim. Tetapi jika dilihat dari perbandingan selisih terkait peningkatan nilai ANC pada sebelum pemberian G-CSF dan sesudah pemberian G-CSF yang dapat diamati pada Tabel 7.

Tabel 6. Hubungan pemberian G-CSF terhadap ANC Recovery

G-CSF	ANC > 1500 cell/mm ³		P
	Ya	Tidak	
Filgrastrim	19 (33,9)	22 (39,3)	0,983
Lenograstrim	7 (12,5)	8 (14,3)	
Total	41	15	

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat peningkatan yang signifikan pada rata-rata nilai ANC pada sebelum (pre) dan sesudah (post) pemberian G-CSF. Peningkatan terjadi pada pemberian filgrastrim dengan nilai *p-value* 0,000 dan lenograstrim dengan *p-value* 0,000 ($< 0,05$). Sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat pengaruh

pemberian G-CSF terhadap pasien neutropenia dengan adanya peningkatan nilai ANC. Hasil penelitian ini sudah sesuai dengan penelitian referensi bahwa pasien yang diberikan G-CSF akan meningkatkan nilai neutrophil dalam waktu 24 jam setelah pemberian pertama²³.

Pemberian Filgrastrim pada pasien kanker dengan neutropenia dapat meningkatkan nilai ANC dalam waktu minimal 24 jam setelah pemberian. Berdasarkan penelitian referensi, pasien kanker leukimia akut yang diberikan filgrastrim terdapat peningkatan level ANC pada hari pertama (24 jam) setelah pemberian dengan persentase 82,2% dan 123,7% pada hari kedua, dan paling tinggi dihari ketiga. Level ANC terlihat mulai menurun pada hari keempat dan kelima jika tidak ada pemberian berulang.

Peningkatan nilai ANC setelah 24 jam hingga hari ketiga diperkirakan akibat aktifitas marginasi neutrofil ke sel endotel yang menyebabkan pelepasan neutrophil mature yang membutuhkan waktu rata-rata 24 jam, sehingga peningkatan ANC pada 24-72 jam setelah pemberian cukup tinggi. Pada hari keempat dan kelima terdapat penurunan ANC yang dikaitkan dengan penurunan bioavailabilitas, peningkatan klirens, volume distribusi atau mekanisme lainnya. Penggunaan Filgrastrim dalam kurun waktu 1-5 hari dapat meningkatkan ANC sebesar 53% pada pasien leukimia akut, peningkatan ANC maksimal dicapai dihari ketiga dengan peningkatan 9,5x lipat²⁰.

Tabel 7. Pengaruh G-CSF terhadap kadar ANC

Jenis G-CSF	n (%) n = 56	Rata-rata nilai ANC		Selisih	<i>p-value</i>
		Pre (mm ³)	Post (mm ³)		
Filgrastim	41 (73.21)	475,63 ± 382,49	1396,63 ± 673,24	921,07 ± 647,20	0,000
Lenograstrim	15 (26,79)	426,87 ± 341,60	1360,00 ± 692,90	933,13 ± 558,89	0,000

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian terdapat hubungan signifikan antara penggunaan Filgrastim dan Lenograstrim terhadap durasi ANC recovery pada pasien kanker dengan neutropenia pasca kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Pemberian G-CSF berpengaruh signifikan meningkatkan nilai ANC (*p-value* 0,00 < 0,05), peningkatan sebesar 921,07 ± 647,20 pada pemberian filgrastim dan 933,13 ± 558,89 pada pemberian lenograstrim serta memperpendek durasi ANC recovery (*p-value* 0,00 < 0,05), pada pemberian filgrastim recovery lebih pendek 1,5 hari dan pada lenograstrim dan 1,9 hari.

Penelitian ini hanya mengevaluasi terkait efektivitas penggunaan G-CSF Filgrastim dan Lenograstrim terhadap nilai ANC dan durasi recovery neutropenia serta insidensi febrile neutropenia. Disarankan perlunya penelitian lebih lanjut dengan melibatkan regimen yang mempengaruhi insidensi neutropenia dan menganalisis faktor risiko febrile neutropenia dengan mengitung skor MASCC.

TERIMA KASIH

Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan ijin kepada penulis untuk melakukan penelitian ini.

KEPUSTAKAAN / REFERENSI

1. Mehta HM, Malandra M, Corey SJ. G-CSF and GM-CSF in Neutropenia. *J Immunol.* 15 Agustus 2015;195(4):1341–9.
2. Bongiovanni A, Recine F, Fausti V, Rossi B, Mercatali L, Liverani C, dkk. Clinical role of filgrastim in the management of patients at risk of prolonged severe neutropenia: An evidence-based review. *Int J Clin Pract [Internet].* November 2019 [dikutip 21 Juni 2022];73(11). Tersedia pada: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.13404>
3. Choi YW, Jeong SH, Ahn MS, Lee HW, Kang SY, Choi JH, dkk. Patterns of Neutropenia and Risk Factors for Febrile Neutropenia of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients Treated with Rituximab-CHOP. *J Korean Med Sci.* 2014;29(11):1493.
4. Sjakti HA. Penggunaan Granulocyte Colony-Stimulating Factor pada Pasien Tumor Padat yang. *Sari Pediatri.* 2010;11(6):6.
5. Cortés de Miguel S, Calleja-Hernández MÁ, Menjón-Beltrán S, Vallejo-Rodríguez I. Granulocyte colony-stimulating factors as prophylaxis against febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* Februari 2015;23(2):547–59.

6. Ba Y, Shi Y, Jiang W, Feng J, Cheng Y, Xiao L, dkk. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges. *Cancer Biol Med*. 2020;17(4):896–909.
7. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, dkk. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. September 2016;27:v111–8.
8. Kholis FN. PENILAIAN RISIKO INFEKSI DENGAN SKOR MASCC PADA PENDERITA DEMAM NEUTROPENIA DI RUMAH SAKIT Dr. KARIADI DAN TELOGOREJO SEMARANG. 2017;2:8.
9. Tralongo AC, Antonuzzo A, Pronzato P, Sbrana A, Turrini M, Zoratto F, dkk. Management of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: 2019 guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM). *Tumori J*. Agustus 2020;106(4):273–80.
10. Pratiwi M, Sutrisna EM. Evaluasi Ketepatan Pemberian Antibiotik Empirik Pada Pasien Demam Neutropenia Akibat Kemoterapi Di RSUP Dr Kariadi Semarang. *Lambung Farm J Ilmu Kefarmasian*. 29 Oktober 2021;2(2):62.
11. Danasasmita GW, Chen LK, Sinto R, Nugroho P. Profil Pasien Demam Neutropenia Tidak Terkait Kemoterapi di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo. *J Penyakit Dalam Indones*. 1 Januari 2021;7(4):210.
12. Frampton JE, Lee CR, Faulds D. Filgrastim: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Neutropenia. *Drugs*. November 1994;48(5):731–60.
13. Kasi PM, Grothey A. Chemotherapy-Induced Neutropenia as a Prognostic and Predictive Marker of Outcomes in Solid-Tumor Patients. *Drugs*. Mei 2018;78(7):737–45.
14. Anderson PO, Knoben JE, Troutman WG, editor. *Handbook of clinical drug data*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2002. 1148 hlm.
15. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. Juni 2014;90(3):190–9.
16. Innocenti R, Rigacci L, Restelli U, Scappini B, Gianfaldoni G, Fanci R, dkk. Lenograstim and filgrastim in the febrile neutropenia prophylaxis of hospitalized patients: efficacy and cost of the prophylaxis in a retrospective survey. *J Blood Med*. Desember 2018;Volume 10:21–7.
17. Treffers LW, Hiemstra IH, Kuijpers TW, Berg TK, Matlung HL. Neutrophils in cancer. *Immunol Rev*. September 2016;273(1):312–28.
18. Theyab A, Algahtani M, Alsharif KF, Hawsawi YM, Alghamdi A, Alghamdi A, dkk. New insight into the mechanism of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) that induces the mobilization of neutrophils. *Hematology*. 1 Januari 2021;26(1):628–36.
19. KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA.
20. Widya RA, Nugroho S, Winarsih S, Yulistiani Y. Analysis of ANC Levels after Filgrastim Therapy in Acute Leukemia Children with Neutropenia. *Folia Medica Indones*. 9 April 2019;55(1):10.
21. Utomo A, Widyati W, Susilo DH. Efektivitas Profilaksis Primer Filgrastim Pada Pasien Kanker Payudara terhadap Insiden Neutropenia. *MPI Media Pharm Indones*. 19 Juni 2020;3(1):52–9.
22. Keating GM. 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*. April 2011;71(6):679–707.

23. Setiani D. Perbandingan Efektivitas Produk Filgrastim pada Pasien Keganasan Limfoma yang Menerima Kemoterapi di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta. *J Farm J Pharm*. 28 Mei 2019;4(1):9.
24. Philip ML, Saj N, Sebastian AM, Mateti UV, Shetty V. Assessment of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Cancer Patients. *Indian J Med Paediatr Oncol*. April 2019;40(02):249–56.