

‘DEMAM NEUTROPENIA’

DAN

KEMOTERAPI

*AWASILAH DIRI ANDA DARI MALAPETAKA*

Oleh

Dr Abu Dzarr Abdullah

Julai 2008

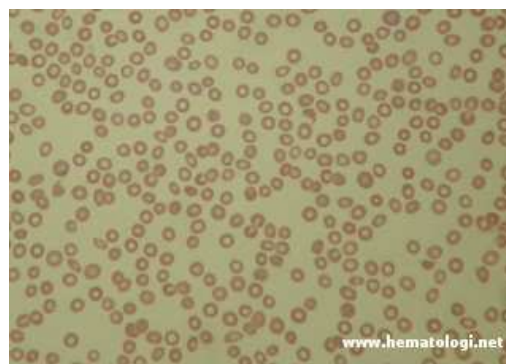
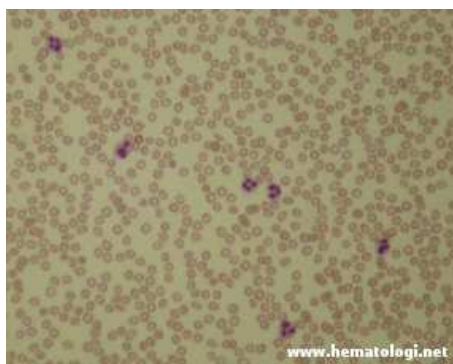
Edisi 1

(Boleh diperolehi secara on-line di [www.hematologi.net](http://www.hematologi.net))

Setiap pesakit yang menjalani rawatan kemoterapi yang mengganggu sum-sum tulang harus prihatin tentang masalah demam neutropenia. Ini adalah suatu keadaan serius yang mana sesetengah pesakit boleh meninggal dalam beberapa jam sahaja akibat dari jangkitan kuman bakteria yang tidak terkawal. Tanda amaran masalah ini ialah demam. Keadaan demam sebegini dipanggil demam neutropenia.

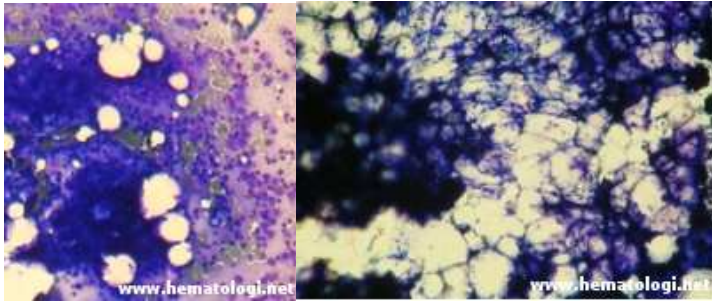
### Apa itu neutropenia?

Darah kita dihadiri oleh pelbagai sel-sel darah yang mempunyai peranan masing-masing. Dalam rajah (1) di bawah kita dapat lihat smer darah yang normal. Ratusan butir-butir kecil yang pucat sebelah dalam adalah sel darah merah yang memberi warna merah kepada darah. Ia bertanggungjawab dalam mengangkut oksigen dan memulihkan tahap pengoksidaan darah ke seluruh tubuh. Disamping itu terdapat sel-sel yang berwarna gelap yang dipanggil neutrofil. Sel-sel ini adalah salah satu anggota dari kumpulan sel darah putih yang bertanggungjawab untuk mempertahankan tubuh kita dari serangan mikroorganisma (kuman). Ia merupakan sel yang terdahulu sekali berhadapan dengan musuh semasa pencerobohan mikroorganisma. Rajah (2) pula menunjukkan smer darah dari seorang pesakit yang telah menerima kemoterapi mielosupresif. Lihat bahawa ia ketandusan sel darah putih. Keadaan ini disebabkan oleh gangguan pada mekanisma pembiakan dan pertumbuhan sel mieloid dalam sum-sum tulang. Keadaan ini terjadi bukan terhadap rawatan kemoterapi sahaja tetapi juga sewaktu penyakit seperti leukaemia sedang rancak. Sel-sel barah akan mengganggu sum-sum tulang sehingga mengakibatkan pertumbuhan sel-sel yang normal terbantut. Keadaan ketandusan neutrofil dalam darah dipanggil neutropenia. Dengan lebih tepat istilah ini digunakan apabila paras neutrofil dalam darah jatuh kurang dari  $0.5 \times 10^9/L$  darah. Selain itu pesakit yang mempunyai paras neutrofil kurang dari  $1.0 \times 10^9/L$  darah dan dijangka turun lagi, juga dianggap memenuhi kriteria neutropenia. Pada keadaan normal kepekatan neutrofil berada pada paras lebih dari  $1.5 \times 10^9/L$  darah.



Rajah 1: Smer darah normal dan kelihatan 6 neutrofil dewasa  
Rajah 2: Neutropenia iaitu kekurangan neutrofil akibat rawatan kemoterapi

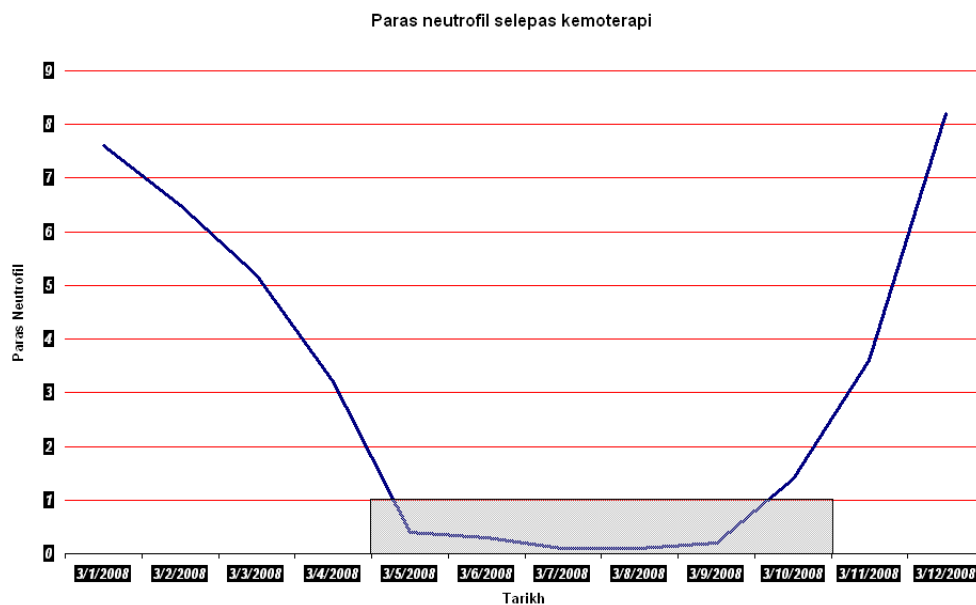
Di bawah ini disajikan gambar fragmen sum-sum tulang yang normal pada rajah (3) dan selepas rawatan kemoterapi pada rajah (4). Lihatlah bahawa kandungan sel dalam fragmen pada rajah 4 kurang dari fragmen rajah 3. Jangan bimbang, keadaan ini bukan kekal kerana anda menerima rawatan kemoterapi yang bukan mieloablatif. Kemoterapi jenis ini tidak memusnahkan sum-sum secara kekal. Selepas satu jangka masa selepas rawatan, sum-sum ini akan pulih semula seperti pada rajah 3. Ini berlaku sebelum anda menerima pusingan kemoterapi seterusnya.



Rajah 3: Fragmen sum-sum yang normal

Rajah 4: Fragmen sum-sum selepas kemoterapi

Rajah (5) dibawah menunjukkan corak penurunan dan kenaikan semula paras neutrofil selepas kemoterapi. Sila ambil perhatian bahawa jangkamasa perubahan paras ini berbeza dari satu individu ke satu individu lain. Nilai hari yang tertera hanyalah sebagai contoh. Bahagian yang digelapkan adalah hari-hari paras neutrofil berada pada tahap neutropenia.



Rajah 5: Graf menunjukkan perubahan paras neutrofil selepas rawatan kemoterapi. Bahagian bertanda gelap ialah hari-hari dimana pesakit dalam keadaan neutropenia dibawah  $1.0 \times 10^9/L$

### Kenapa boleh terjadi demam neutropenia?

Tubuh kita berada dalam suatu persekitaran yang penuh dengan mikroorganisma. Ia berada di luar kulit dan juga sepanjang lohong usus kita. Dalam keadaan normal, hubungan kita adalah pada suatu keseimbangan yang memenfaatkan kedua-dua pihak. Tubuh kita menyediakan suatu medan di mana mikroorganisma dapat bertapak dan menjalani kehidupan mereka. Pada masa yang sama mereka menyediakan bahan

atau perkhidmatan yang diperlukan oleh tubuh kita. Kerjasama ini dapat berterusan dengan baik selagi ada sikap saling menghormati antara kedua-dua pihak. Usus kita merupakan tapak urusniaga yang sangat aktif seperti medan perniagaan Up-town di Kota Bharu. Makanan dan sisa dari makanan yang kita makan diguna pakai oleh berbillion mikroorganisma dalam konteks menang-menang. Malangnya perjanjian ini dicabuli oleh sesetengah mikroorganisma apabila tubuh kita menjadi lemah. Pesakit yang mempunyai paras neutrofil yang rendah mengalami kekurangan upaya untuk mempertahankan diri dari pencerobohan mikroorganisma.



Rajah 6. Ruangan lohong dalam usus merupakan suatu kawasan yang didiami oleh mikroorganisma yang berperanan dalam penghadaman dan penghasilan zat untuk tubuh kita. Perkongsian ini telah memanfaatkan kedua-dua pihak di mana kita menyediakan ruang untuk pertumbuhan mikroorganisma manakala mikroorganisma tersebut membantu memproses zat-zat yang diperlukan oleh tubuh kita. Dalam keadaan sihat sistem ketahanan tubuh yang sebahagian besarnya terdiri dari sel-sel darah putih menyediakan benteng pertahanan yang kukuh pada persempadanan dinding usus.

Dinding usus yang mantap berserta dengan sistem ketahanan yang disediakan oleh sel darah putih mengekang mikroorganisma yang bertapak dalam ruangan lohong usus. Selain dari usus, tapak-tapak yang membenarkan kerjasama seperti ini terdapat di rongga mulut dan permukaan kulit badan. Pencerobohan mikroorganisma ke dalam tubuh kita terbatas.

Malangnya apabila bilangan sel-sel darah putih merosot akibat dari konflik yang berlaku dalam sum-sum tulang benteng yang dimaksudkan ini mula goyah. Mikroorganisma ini dapat mencero bohi sempadan tersebut dan mengganas memasuki tubuh kita. Tanda demam merupakan sistem amaran yang memaklumkan kita bahawa keganasan mikroorganisma berlaku. Kedudukan ini dipanggil dalam istilah perubatan sebagai 'Febrile Neutropenia' atau dalam penulisan ini sebagai demam neutropenia. Keadaan ini bukan sahaja berlaku akibat penyakit tetapi juga kesan tak langsung dari rawatan.

Rawatan kemoterapi melibatkan penggunaan agen-agen sitotoksik iaitu ejen-ejen yang membunuh sel. Pada asalnya sel-sel yang menjadi sasaran adalah sel barah. Oleh kerana sel-sel barah tumbuh dengan pesat, ia bersifat rakus menyerap bahan mentah pada kadar yang tinggi berbanding dengan sel-sel lain. Strategi rawatan barah mengambil kesempatan akan kelemahan ini. Agen-agen kemoterapi pada umumnya merupakan bahan metabolit yang diperlukan oleh sel tetapi strukturnya telah diubahsuai seterusnya mengancam kesinambungan sel. Lebih banyak agen yang diambil oleh sel maka lebih besarlah kesan buruk yang akan dialami oleh sel tersebut. Akan tetapi sel-sel tubuh yang bukan sasaran tetapi bersifat gelojoh seperti mana sel-sel barah akan juga mengalami kesan kemusnahan. Sel-sel dinding usus dan sel-sel darah dalam sum-sum tulang adalah antara sel-sel yang mempunyai kadar pembiakan yang cepat. Justeru itu pendedahan tubuh badan kepada kemoterapi akan menyebabkan sel-sel ini turut mengalami kemusnahan. Walau bagaimanapun pelbagai

faktor lain juga berperanan misalnya jenis agen sitotoksik dan dos agen yang diambil. Seseengah regim lebih mengancam integriti dinding usus berbanding dengan lain. Ada pula regim kemoterapi mengakibatkan penindasan sum-sum yang lebih ketara berbanding dari regim lain. Akibatnya regim tersebut menyebabkan paras darah putih lebih tertekan dan kekal rendah untuk masa yang lebih lama. Kemusnahan kepada kedua-dua sel yang menyelaputi dinding usus dan penindasan paras darah putih secara langsung menyebabkan mikroorganisma di dalam usus mencerebohi sempadan pertahanan dan mengakibatkan masalah kepada tubuh. Seseengah pesakit dapat merasai masalah ini apabila mengalami pecah-pecah mukosa dalam mulut atau cirit birit.

### **Rawatan profilaksis dalam mengurangkan demam neutropenia – Suatu Khilaf**

Masalah demam neutropenia telah pun diketahui sejak tahun 1980'an. Pendekatan untuk mengatasi masalah ini telah mengalami perubahan zaman. Pada mulanya antibiotik *bactrim* telah digunakan secara profilaktik iaitu membunuh dulu mikroorganisma yang berada di dalam usus semasa rawatan kemoterapi mielosupresif. Strategi ini diharapkan dapat mengurangkan beban mikroorganisma di dalam usus sebelum mukosa dinding usus rosak dan paras darah putih merundum. Antibiotik *bactrim* melancarkan serangan yang terlalu umum, lagipun ia juga diketahui boleh mengakibatkan kesan sampingan pengelupuhan kulit *Steven Johnson* yang berat (membawa kepada kematian) dan mempunyai sifat penindasan pertumbuhan sel-sel darah dalam sum-sum tulang. Ternyata apabila kita ingin mempercepatkan pertumbuhan semula sel-sel darah dalam sum-sum tulang, antibiotik *bactrim* memberi kesan sebaliknya. Sehubungan dengan itu, dalam tahun 1990'an antibiotik *bactrim* telah diganti kepada antibiotik kelas *quinolone* diantaranya *ciprofloxacin*. Antibiotik *ciprofloxacin* bersifat lebih memilih, menyerang terutamanya bacteria jenis gram-negatif yang dikenalpasti sebagai anasir yang paling kerap mencerebohi perbatasan usus. Strategi ini dipanggil dekontaminasi selektif. Penggunaan antibiotik ini ternyata telah berjaya mengurangkan insiden pencerobohan dan *Febrile Neutropenia*. Dalam pada itu pengalaman lebih sepuluh tahun telah mendedahkan masalah baru yang timbul akibat strategi ini.

Dalam keadaan normal, mikroorganisma yang tinggal dalam usus terdiri dari beratus-ratus puak yang hidup dalam keseimbangan. Puak-puak ini bukan sahaja terdiri dari bacteria tetapi juga kulat jenis spesies *candida sp*. Pertumbuhan setiap puak dikawal selia oleh puak-puak lain dan tiada sesiapa yang dominan. Apabila pesakit diberi antibiotik seperti *ciprofloxacin* bukan semua puak mikroorganisma yang dibunuh. Pembunuhan yang selektif telah memberi penindasan secara terpilih dan mengganggu keseimbangan. Akibatnya mikroorganisma yang lebih ganas termasuk puak kulat menjadi dominan. Ini secara tidak langsung telah mengakibatkan pencerobohan anasir-anasir yang lebih ganas dan lali kepada antibiotik. Kajian-kajian secara besar-besaran menunjukkan penggunaan *fluroquinolone* mengurangkan insiden febrile neutropenia tetapi tidak menunjukkan perbezaan pada kadar kematian akibat dari demam neutropenia diantara penerima antibiotik dengan mereka yang tidak diberi antibiotik profilaksis semasa kemoterapi. Oleh itu umumnya di dunia terdapat pendapat yang bercanggah dalam kontek untuk memberi antibiotik profilaksis sewaktu kemoterapi atau tidak.

Kami di HUSM tidak mengamalkan rawatan antibiotik profilaktik kecuali dalam urusan pemindahan sum-sum tulang. Ini disebabkan kadar kerintangan antibiotik di

HUSM semakin meningkat dari hari ke hari. Apa yang dikhuatiri ialah sekiranya serangan yang dialami berasal dari kuman yang mempunyai rintangan berganda dan tidak dapat dirawat oleh antibiotik sedia ada.

Sebaliknya dalam rawatan pemindahan sum-sum tulang ianya tidak menjadi isu. Rawatan antibiotik profilaksis adalah sebahagian dari protokol rawatan untuk mengurangkan masalah graf menentang hos (GVHD).

### **Langkah-langkah bukan farmakologi untuk mengurangkan risiko demam neutropenia.**

Dalam pada itu anda boleh melakukan beberapa perkara yang dapat mengurangkan kepadatan mikroorganisma terutamanya pada kulit dan mulut. Anda dinasihatkan

- Mandi setiap hari dengan menggunakan sabun lactasyd.
- Berkumur setiap kali selepas makan dengan 'phenol gargle'. Anda boleh mendapatkan bekalan dari HUSM.
- Hanya memakan makanan yang dimasak sendiri yang diyakini kebersihannya. Sekiranya perlu memakan makanan yang disediakan di kedai sila ulang memasak semula sebelum dimakan.
- Elak memakan makanan yang mentah.
- Untuk buah-buahan yang mana yang boleh dibuang kulit, sila buang dulu kulitnya. Yang mana tidak boleh, basuh permukaannya dengan air garam.

Perlu ditekankan bahawa langkah-langkah ini hanya diperlukan sewaktu anda berada di peringkat neutropenia. Bukan setiap hari selepas kemoterapi anda akan berada dalam keadaan neutropenia.

### **Bagaimana memantau demam neutropenia?**

Anda digalakkan menyukat suhu badan secara berkala sepanjang anda menerima rawatan kemoterapi. Anda boleh menyukat suhu badan dari gegendang telinga atau dari bawah lidah. Penyukatan suhu badan di ketiak tidak tepat kerana diubahsuai oleh suhu sekitaran.

Sekiranya anda ingin menyukat suhu badan menggunakan alat penyukat infra-merah (Rajah 7) ia akan membabitkan kos modal lebih kurang RM150.00. Anda boleh mendapatkan latihan menggunakannya dari staf di wad.



Rajah 7: Termometer infra-merah

Kaedah yang lebih murah ialah dengan menyukat suhu di bawah lidah. Pastikan anda tidak menyukat suhu sebaik selepas minum ais atau air panas kerana ini akan mempengaruhi bacaan.

Rajah 8: Termometer raksa



Yang paling murah ialah jangkasuhu raksa (Rajah 8) yang hanya berharga sekitar RM5.00 sahaja. Walau bagaimanapun terdapat persoalan keselamatan tentang kandungan raksa yang boleh menyebabkan masalah kesihatan. Ia tidak sepatutnya menjadi isu kecuali jika jangkasuhu tersebut pecah. Anda juga perlu mempunyai

penglihatan yang memuaskan untuk membaca paras raksa. Masalah ini dapat diatasi sekiranya anda sanggup mengeluarkan modal sekitar RM50.00 untuk membeli jangkassu bawah lidah jenis digital. Model ini memberi bacaan terus dan juga bebas dari raksa.

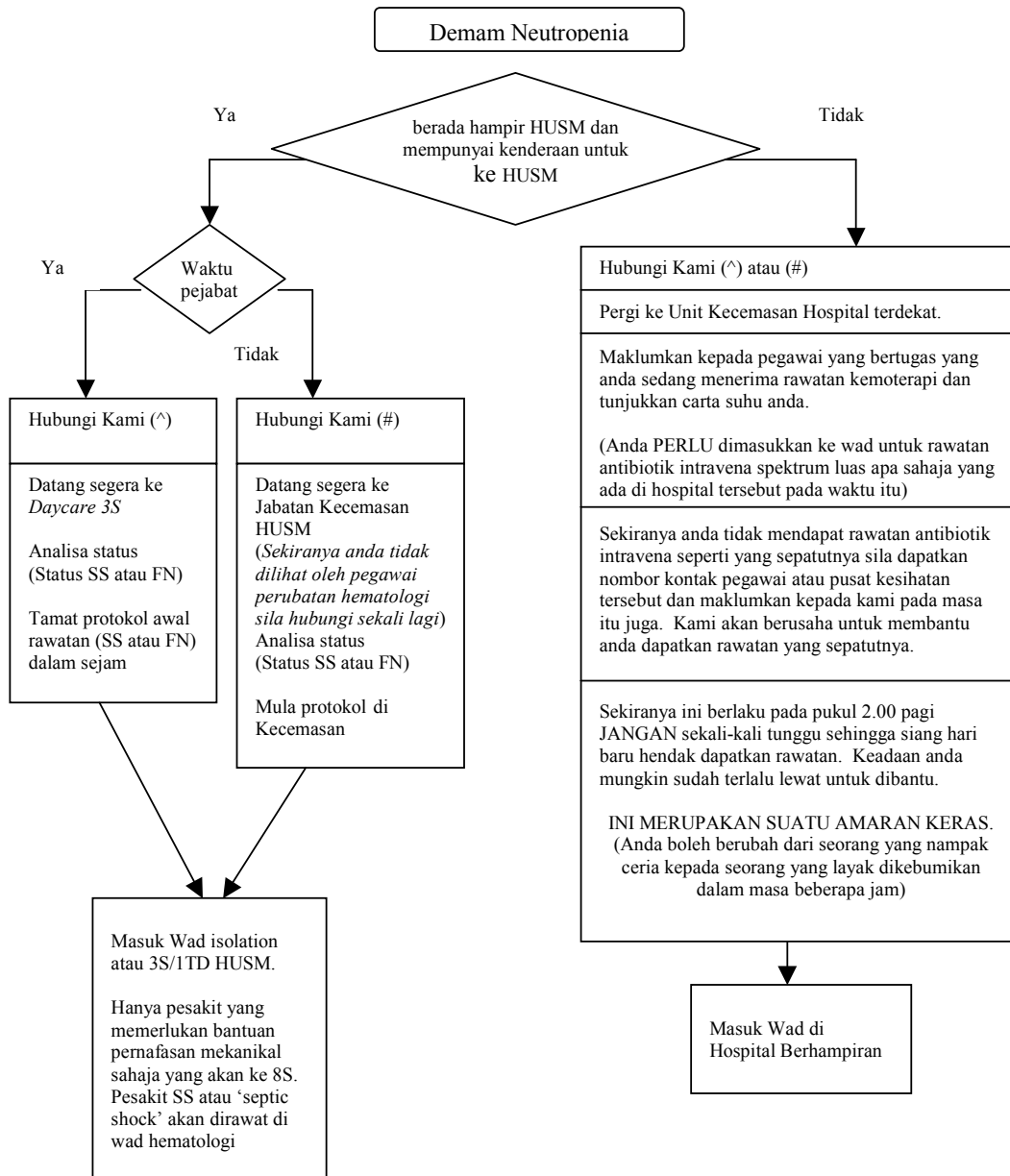
Kami mencadangkan anda melakukan pengukuran suhu badan setiap 4 jam sekali dan bila merasa demam. Catatkan semua bacaan ini dalam mana-mana buku ringkas yang boleh anda sediakan sendiri. Di bawah ini disediakan satu contoh jadual catatan suhu badan. Sekiranya anda merasa (demam dan suhu badan mencecah 38.3°C) atau suhu badan mencecah 38.0°C sebanyak dua kali selang sejam maka ini menandakan anda mengalami demam neutropenia. Ini bermakna, sekiranya suhu badan anda mencatat 38.0°C, anda perlu semak semula suhu badan anda sejam selepas itu untuk mengesahkan demam.

Hari	Masa	Suhu	
		< 38°C	38°C dan selebihnya
13 Mei	8.00 am	37.4	
	12.00 tgh	36.7	
	4.00 pm		38.5
	8.00 pm	37.0	

Di bawah ini diterangkan apa yang harus anda lakukan sekiranya anda mengalami demam neutropenia.

**Apakah yang anda perlu lakukan apabila mengalami demam neutropenia?**

Ini bergantung dimanakah anda berada pada masa itu? Andakah anda berada berhampiran dengan HUSM atau jauh dari HUSM. Sekiranya berhampiran dengan HUSM adakah ianya pada masa pejabat atau luar waktu pejabat. Yang penting anda menerima rawatan yang sepatutnya iaitu rawatan antibiotik berspektrum luas berdos tinggi secara intravena dalam kadar segera.



Hubungi Kami (^): Telefon HOTLINE 017-9610945. Sekiranya tiada jawapan telefon 09-7663349. Sekiranya tiada juga jawapan telefon 09-7663348.

Hubungi Kami (#): Telefon HOTLINE 017-9610945. Sekiranya tiada jawapan telefon 09-7663348 (Lelaki), atau telefon 09-7663382 (Perempuan). Sekiranya tiada jawapan telefon yang satu lagi.

Untuk staf yang menjaga wad. Sekiranya pesakit menghubungi anda menggunakan talian wad, ini bermakna pesakit mungkin gagal menghubungi HOTLINE.

- Pastikan anda dapatkan nombor kontak Pemanggil
- Cuba hubungi HOTLINE. Maklumkan kepada pegawai akan situasi. Sekiranya gagal sila hubungi menggunakan talian peribadi pegawai hematologi atas panggilan
- Sekiranya gagal sila hubungi pensyarah hematologi atas panggilan
- Sekiranya gagal sila hubungi mana-mana pensyarah hematologi
- Bagi pesakit yang akan ke HUSM pastikan anda mempunyai 'floor stock' antibiotik untuk 'febrile neutropenia'