

Laporan Penelitian

**Hubungan Antara Status Kemoterapi , Jumlah Netrofil dengan IgM dan IgG Antimannan pada Pasien Kanker Paru yang Mengalami Kolonisasi *Candida spp***

***Correllation of History of Chemotherapy and Absolute Neutrophyl Count to Antimannan IgM IgG in Lung Cancer Patient with Candida spp Colonization***

Iin Noor Chozin<sup>1</sup>, Muhamad Yusuf Musthafa<sup>1</sup>, Ungky Agus Setyawan <sup>1</sup>, Sastia Rakhma<sup>1</sup>, Teguh Wahyu Sardjono<sup>2</sup>, Noorhamdani AS<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya - RSUD dr Saiful Anwar Malang

<sup>2</sup>Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya - RSUD dr Saiful Anwar Malang

<sup>3</sup>Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya - RSUD dr Saiful Anwar Malang

Diterima 14 Januari 2022; direvisi tanggal 31 Desember 2021; publikasi 5 Februari 2022

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Iin Noor Chozin, Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya - RSUD Dr. Saiful Anwar  
Email: [sastiarakhma@ub.ac.id](mailto:sastiarakhma@ub.ac.id)

ABSTRAK

**Latar Belakang:** Diagnosis *Candida spp* yang menyebabkan kandidiasis pada pasien kanker paru masih sulit. Kondisi ini berhubungan dengan *status immunocompromise* pada pasien. Salah satu biomarker yang dapat membantu diagnosis adalah IgM dan IgG antimannan. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis hubungan antara status kemoterapi, jumlah neutrophil absolut dengan IgM dan IgG antimannan.

**Metode:** Design penelitian *correlative analytic cross-sectional* mengikutsertakan 37 pasien di ruang rawat inap RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Kriteria inklusi meliputi pasien berusia >18 tahun dengan kanker paru yang tegak secara patologi anatomi kanker paru bukan sel kecil maupun kanker paru sel kecil, kultur sputumnya tumbuh *Candida spp* dengan atau tanpa spesies jamur ataupun koloni bakteri. Kriteria eksklusi penelitian ini meliputi pasien kanker paru dengan infeksi HIV dan penyakit autoimun. Dari 37 pasien ada yang sudah menerima kemoterapi dan belum kemoterapi. Dilakukan pemeriksaan jumlah neutrofil absolut dan antibodi antimannan IgM dan IgG. Data status kemoterapi, jumlah netrofil absolut dianalisis hubungannya dengan antibodi IgM dan IgG antimannan.

**Hasil:** Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada korelasi antara status kemoterapi dengan kepositifan IgM antimannan ( $p=0.585; r=0.089$ ) maupun IgG antimannan ( $p=0.124; r=0.245$ ). Terdapat hubungan yang signifikan dengan arah positif dengan kekuatan cukup antara jumlah neutrophil absolut dengan antibodi IgM antimannan ( $p=0,042; r=0,362$ ), namun tidak terdapat hubungan antara jumlah neutrophil absolut dengan antibodi IgG antimannan ( $p=0,094; r=0,277$ ).

**Kesimpulan:** Tidak terdapat hubungan antara status kemoterapi dengan IgM antimannan maupun IgG antimannan. Terdapat hubungan signifikan dengan kekuatan cukup, arah positif antara IgM antimannan dengan jumlah netrofil absolut, tetapi tidak ada hubungannya dengan IgG antimannan.

*Kata Kunci:* IgM antimannan; IgG antimannan ; kandidiasis; kanker paru.

---

ABSTRACT

**Background:** The diagnosis *Candidiasis spp* in patients with lung Cancer is difficult. It is related to immunocompromised status. Antimannan IgM and IgG biomarkers are used to diagnose candidiasis. The aim of this study is to determine the correlation between chemotherapy status, absolute neutrophil count to antimannan IgM and IgG.

**Methods:** The study design was a cross-sectional correlative analytic which included 37 patients in inpatient ward of Dr. Saiful Anwar Hospital Malang. The inclusion criteria patients aged >18 years with lung cancer who had established anatomical pathology, both non-small cell lung cancer and small cell lung cancer, and on sputum culture examination *Candida spp* grew with or without the growth of colonies of fungal species nor bacterial colonies. Exclusion criteria included lung cancer patients with HIV infection and autoimmune disease. Of the 37 patients who had received chemotherapy and had not received chemotherapy. The absolute neutrophil count and IgM and IgG antimannan were examined. Data chemotherapy status, absolute neutrophil count were analyzed in relation to IgM and IgG antimannan antibodies.

**Results:** This study showed that there were not correlation between chemotherapy status with antimannan IgM ( $p=0.585$ ;  $r=0.089$ ) nor IgG ( $p=0.124$ ;  $r=0.245$ ). However, there was a positive, moderate correlation between absolute neutrophil count and antimannan IgM ( $p=0,042$ ;  $r=0,362$ ), but there is no correlation between absolute neutrophil count and antimannan IgG ( $p=0,094$ ;  $r=0,277$ ).

**Conclusion:** There is positive moderate correlation between IgM antimannan with absolute neutrophil count but no correlation with IgG antimannan. There is no correlation between IgM and IgG antimannan with chemotherapy status.

*Keywords:* Antimannan antibodies; candidiasis; lung cancer.

---

## PENDAHULUAN

Kandidiasis adalah infeksi fungi yang disebabkan oleh yeast, yang disebut *Candida*. *Candida spp* dapat bersifat komensal pada permukaan mukosa manusia. Beberapa spesies dapat menginfeksi manusia dan yang tersering adalah *Candida albican*.<sup>1</sup>

*Candida spp* dapat hidup sebagai komensal di saluran napas. Pada perkembangannya menimbulkan kolonisasi yang berpotensi menyebabkan infeksi pada kondisi tertentu. Kolonisasi jamur adalah terdapatnya jamur pada organ yang pada keadaan normal tidak steril, misalnya saluran napas bawah dan saluran cerna. Kolonisasi *Candida spp* pada pasien keganasan atau pasien ICU berperan penting dalam timbulnya *Kandidiasis invasif*.<sup>2,3</sup> *Kandidiasis invasif* merupakan salah satu penyebab pneumonia yang didapat di

rumah sakit pada pasien kanker paru yang menerima kemoterapi. Spektrum *Kandidiasis invasif* dapat mulai dari gejala yang minimal sampai gejala sepsis berat, hal tersebut berhubungan dengan peningkatan mortalitas sampai 70%.<sup>4,5</sup>

Netrofil telah dikenal luas pada patofisiologi penyakit autoimun dan infeksi. Terdapat beberapa bukti bahwa netrofil mempunyai peran penting pada progresivitas dari kanker, melalui mekanisme interaksi antara sel kanker dan beberapa sel imun di dalam darah dan tumor microenvironment (TME). Banyak penelitian menunjukkan bahwa netrofil menjadi faktor penting pada progresifitas kanker melalui fungsi promosi tumor (tumor promoting function) yaitu proliferasi, agresivitas dan penyebaran.<sup>4,6</sup> Kemoterapi sitotoksik diprediksi dapat menekan sistem hemato-poietik, yang dapat mengganggu

mekanisme proteksi individu. Neutropenia merupakan salah satu efek samping dari toksisitas kemoterapi yang diberikan pada pasien kanker paru, bahkan seringkali terjadi pada dosis kemoterapi yang dapat ditoleransi.<sup>7</sup>

Walaupun telah tersedia imunoterapi namun sampai saat ini kemoterapi masih menjadi pilihan utama pada penyakit kanker, termasuk kanker paru. Efek samping yang tidak diharapkan akibat kemoterapi selain terjadinya neutropenia adalah perubahan pada jumlah total, naive memory dan Class switching dari limfosit B.<sup>8</sup> Sementara telah dipahami bahwa limfosit B dapat berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi.

Kandidiasis invasif merupakan salah satu infeksi jamur tersering yang menyebar secara hematogen. Sampai saat ini menegakkan diagnosis Kandidiasis invasif dengan kultur darah, masih merupakan suatu tantangan, karena waktunya lama dan sensitifitas dan spesifitasnya cukup rendah. Sensitifitas tersebut semakin menurun pada pasien yang mengalami neutropenia dan sudah menerima obat antifungal. Diagnosis dari kandidiasis invasif menjadi tantangan tersendiri karena tidak adanya tanda dan gejala klinis yang khas. Diagnosis lebih dini dari Kandidiasis invasif menjadi sesuatu hal yang penting dalam menentukan manajemen dan tatalaksana pasien lebih awal guna menurunkan angka mortalitas dan mortalitas. *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID)* merekomendasikan dalam praktek klinis untuk melakukan pemeriksaan biomarker beta-D-glucan, mannan dan anti mannan (rekomendasi dengan evidence level II).<sup>9</sup> Namun be-

lum ada publikasi terkait hasil pemeriksaan biomarker tersebut pada pasien kanker paru dengan kolonisasi *Candida spp* di saluran pernapasan atas.

Dari uraian diatas, maka dirumuskan tujuan penelitian ini untuk mengetahui performa IgM dan IgG antimannan pada pasien kanker dengan kolonisasi *Candida sp* pada saluran pernapasan atas dan hubungan antara status kemoterapi dan jumlah netrofil absolut dengan IgM dan IgG antimannan pada pasien kanker paru dengan kolonisasi *Candida spp* pada saluran pernapasan atas.

## **METODE**

Desain penelitian ini cross sectional, sumber data didapatkan secara consecutive sampling dari pasien kanker paru di ruang rawat inap RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Kriteria inklusi penelitian meliputi pasien rawat inap berusia >18 tahun dengan penyakit dasar kanker paru yang sudah tegak secara patologi anatomi baik kanker paru bukan sel kecil maupun kanker paru sel kecil, dan pada pemeriksaan kultur dahaknya tumbuh *Candida spp* dengan atau tanpa pertumbuhan koloni spesies jamur yang lainnya maupun dengan atau tanpa pertumbuhan koloni bakteri. Kriteria eksklusi penelitian ini meliputi pasien kanker paru dengan infeksi HIV dan penyakit autoimun. Besar sampel yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 37 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Tidak dilakukan pembagian kelompok pasien berdasarkan klinis beratnya gejala pada pasien dan juga stadium kanker paru. Peneliti juga tidak mengelompokkan jumlah seri kemoterapinya.

Pemeriksaan darah rutin dan kultur sputum dilakukan sesuai dengan

standar operasional yang berlaku di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Sedangkan pemeriksaan IgM antimannan dan IgG antimannan dilakukan di laboratorium Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang menggunakan Human Candida albicans ELISA kit merk BT-Lab. Analisis data menggunakan analitik korelatif antara status kemoterapi dan Absolute Neutrophil Count) dengan IgM dan IgG antimannan. Kadar IgM dan IgG antimannan diinterpretasikan secara kualitatif berdasarkan nilai cut off, dinyatakan positif apabila pada pembacaan Optical density (OD) > 1, pada pembacaan Panjang gelombang antara 620 nm - 690 nm. Dinyatakan negatif apabila OD < 1. Uji statistik menggunakan koefisien kontingensi dimana nilai  $p < 0,05$  dengan 95% CI. Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan etik dari komite etik penelitian kesehatan RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dengan nomer 400/205/K.3/302/2020.

## HASIL

Hasil penelitian pada tabel 1 menunjukkan subjek penelitian laki-laki (73%) lebih banyak dibandingkan perempuan (27%), dengan rentang usia pertengahan (46-59 tahun) memiliki jumlah paling banyak sebanyak 16 orang (43,2%). Berdasarkan gambaran histopatologi dari sampel kanker paru paling banyak adalah kelompok kanker paru bukan sel kecil dibandingkan kanker paru sel kecil.

**Tabel 1.** Karakteristik Data Penelitian

No	Karakteristik	n (%)
1	<b>Jenis Kelamin</b>	
	Laki-laki	27 (73)
	Perempuan	10 (27)
2	<b>Umur</b>	
	18-45 tahun	6 (16,2)
	46-59 tahun	16 (43,2)
	60-74 tahun	11 (29,7)
	75-90 tahun	4 (10,8)
3	<b>Histopatologi</b>	
	<i>adenocarcinoma</i>	24 (64,9)
	<i>squamous carcinoma</i>	6 (16,2)
	<i>adenosquamous carcinoma</i>	3 (8,1)
	<i>small cell carcinoma</i>	3 (8,1)
	<i>undifferentiated cell</i>	1 (2,7)
4	<b>Status Kemoterapi</b>	
	Kemoterapi (+)	18 (48,5)
	Kemoterapi (-)	19 (51,4)
5	<b>Anti mannan IgM</b>	
	Positif (+)	5 (13,5)
	Negatif (-)	32 (86,5)
6	<b>Anti mannan IgG</b>	
	Positif (+)	22 (59,5)
	Negatif (-)	15 (40,5)

Pada kelompok kanker paru bukan sel kecil yang paling banyak adalah adenocarcinoma bronchogenic sejumlah 24 orang (64,9%), sedangkan berdasarkan status kemoterapi, dari 37 sampel penelitian sebanyak 19 orang diantaranya belum menjalani kemoterapi (51,4%) dan 18 orang (48,6%) sudah menjalani kemoterapi. Persentase anti mannan IgM negatif (86,5%) lebih banyak dibandingkan yang positif (13,5%), sedangkan anti mannan IgG yang positif (59,5%) lebih banyak dibandingkan yang negatif (40,5%).

Pada tabel 2 dan 3 menunjukkan hasil analisis korelasi antara status kemoterapi dan Absolute Neutrophil count (ANC) terhadap IgM dan IgG antimannan pada pasien kanker paru dengan hasil kultur sputum Candida spp. Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada korelasi antara status kemoterapi dengan kadar IgM maupun IgG antimannan secara kualitatif. Terdapat hubungan yang signifikan dengan arah

positif dengan kekuatan cukup antara jumlah neutrophil absolut dengan IgM antimannan ( $p=0,042$ ;  $r=0,362$ ), namun tidak terdapat hubungan antara jumlah

neutrophil absolut dengan IgG antimannan ( $p=0,094$ ;  $r=0,277$ ).

**Tabel 2.** Uji Koefisien Kontingensi ANC (Absolute Neutrophyl Count), Status Kemoterapi dengan IgM Antimannan

Variabel	IgM n (%)		r	p
	+	-		
ANC	1500-8000	1(4,5)	0,362	0,042
	>8000	4(33,4)		
Kemo	-	3(60)	0,089	0,585
	+	2(40)		

**Tabel 3.** Uji Koefisien Kontingensi ANC (Absolute Neutrophyl Count), Status Kemoterapi dengan IgG Antimannan

Variabel	IgG n (%)		r	p
	+	-		
ANC	1500-8000	12(54,5)	0,277	0,094
	>8000	10(83,8)		
Kemo	-	13(59,1)	0,245	0,124
	+	9(40,9)		

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan kejadian kanker paru didominasi oleh laki-laki. Pada beberapa penelitian terkait jenis kelamin menunjukkan hasil yang tidak selalu konsisten terhadap angka kejadian kanker paru. European Union melaporkan bahwa insiden dan mortality kanker paru terkait erat dengan merokok. Pada beberapa tahun terakhir data menunjukkan angka kejadian dan mortalitas kanker paru menurun pada laki-laki dan plateau pada wanita yang tercermin pada riwayat merokok. Perbedaan jenis kelamin membawa konsekuensi perbedaan pada biologi, fisiologi, hormon dan genetik. Hal tersebut membutuhkan penelitian lebih lanjut terkait dengan hubungan jenis kelamin

dengan angka kejadian dan mortalitas.<sup>10</sup>

Proporsi kejadian kanker paru terbesar pada penelitian ini adalah usia 46 – 59 tahun (43,2%), kemudian diikuti usia 60 – 74 tahun (29,7%). Walaupun jarang tetapi terdapat juga kejadian kanker paru pada usia kurang dari 45 tahun (16,2%). Pada dekade terakhir kejadian kanker paru semakin meningkat tetapi pada populasi yang lebih muda. Walaupun kejadiannya kurang dari pada usia kurang dari 45 tahun, tetapi proporsi kanker paru pada usia muda tidak bisa diabaikan. Kanker paru predominant terjadi pada populasi relatif berusia tua. Beberapa organisasi internasional menyarankan dilakukan screening lebih awal sehingga dapat ditemukan pada stadium lebih dini, sehingga prognosa menjadi lebih baik, yaitu

pada usia 55 – 74% pada di USA dan usia 50-74 tahun di China.<sup>11</sup>

Kanker paru bukan sel kecil merupakan kelompok yang paling banyak (91,9%) dibandingkan dengan kanker paru sel kecil (8,1%). Dan penelitian ini lebih lanjut menunjukkan bahwa adenocarcinoma adalah jenis yang terbanyak diantara kelompok kanker paru bukan sel kecil (64,9%). Berdasarkan laporan WHO tahun 2015 menunjukkan bahwa 85% adalah kanker paru bukan sel kecil dan 15% kanker paru sel kecil. Lebih lanjut adenocarcinoma dibagi menjadi adenocarcinoma in situ (AIS), minimally invasive adenocarcinoma (MIA) dan invasive adenocarcinoma. Bila dilakukan reseksi total pada AIS dan MIA, maka free survival rate nya 100%.

Hasil penelitian menunjukkan persentase IgM antimannan yang hasilnya negatif (86,5%) lebih banyak dibandingkan yang positif (13,5%) sementara IgG antimannan yang positif hampir sama dengan yang negatif, berturut – turut (59,5%) dan (40,5%). Hasil yang berbeda dari meta analisis yang dilaporkan oleh Miklska M dkk. menyatakan bahwa pada Kandidiasis invasif sensitifitas dan spesifisitas antimannan adalah 59% dan 86%. Sementara apabila dikombinasi dua pemeriksaan mannan dan antimannan sensitifitas dan spesifisitasnya meningkat menjadi 83% dan 86%.<sup>9</sup>

Hasil analisis status kemoterapi dengan antimannan baik IgM maupun IgG tidak dapat diinterpretasikan karena *Candida* spp pada penelitian ini merupakan kolonisasi bukan Kandidiasis invasif. Semua pasien kanker terdapat kolonisasi *Candida* spp saluran pernapasan atas. Perlu pemeriksaan lebih lanjut seperti *Candida* Colonization Index sebagai

deteksi dini Kandidiasis invasif sehingga tidak terjadi keterlambatan terapi antifungal.

Risiko infeksi pada pasien kanker tergantung pada (1) integritas mekanisme pertahanan host (2) intensitas paparan terhadap mikroorganisme. Kerusakan barrier anatomis sering terjadi karena kemoterapi atau immunosupresi akibat pemberian kemoterapi mengakibatkan defek sistem imun.<sup>5</sup>

Pasien kanker mempunyai potensi resiko mengalami Kandidiasis invasif baik kanker hematologi maupun kanker solid seperti kanker paru. Kandidiasis invasif dapat ditegakkan dengan pemeriksaan kultur darah, tetapi sensitifitasnya rendah (38-50%) dan membutuhkan waktu yang cukup lama. Kesulitan dalam menentukan diagnosa Kandidiasis invasif menyebabkan keterlambatan pengobatan anti fungal. Sementara dari penelitian dilaporkan bahwa keterlambatan 12 jam pemberian antifungal pada Kandidiasis invasif meningkatkan mortalitas tiga kali lipat.<sup>12</sup>

Sampai saat ini terapi pilihan untuk tumor solid, termasuk kanker paru adalah kemoterapi berbasis platinum dan radioterapi. Waidhauser dkk menunjukkan efek pemberian kemoterapi berbasis platinum menyebabkan penurunan jumlah limfosit B, sebaliknya tidak terjadi pada pasien yang tidak menerima platinum.<sup>8</sup> Tidak dibahas lebih lanjut bagaimana pengaruhnya pada kadar antibodi yang dihasilkan oleh limfosit B, setelah menjadi plasma sel.

Penelitian ini menunjukkan hasil terdapat hubungan yang signifikan dengan arah positif dengan kekuatan cukup antara jumlah neutrofil absolut dengan IgM antimannan

( $p=0,042$ ;  $r=0,362$ ), namun tidak terdapat hubungan antara jumlah neutrophil absolut dengan IgG antimannan ( $p=0,094$ ;  $r=0,277$ ). Namun nilai ANC pada pasien yang diuji di atas  $1.500 \text{ sel/mm}^3$ , hal ini bermakna tidak ada pasien yang mengalami neutropenia.

Neutrofil merupakan sel imun alamiah yang mempunyai peran penting pada proses fagositosis pada infeksi jamur. Neutropenia didefinisikan apabila jumlah neutrofil absolut sebesar  $<500 \text{ sel/mm}^3$  yang dapat disebabkan sekunder oleh beberapa obat salah satunya kemoterapi. Patofisiologi terjadinya neutropenia oleh karena reaksi idiosinkrasi akibat *immune mediated reaction* atau juga karena kerusakan *myeloid cell line* secara langsung akibat kemoterapi. Penurunan neutrofil pada umumnya terjadi pada titik nadir pada hari ke 10-14 setelah pemberian kemoterapi dan kembali meningkat setelah tiga atau empat minggu setelah kemoterapi.<sup>13-15</sup> Pada penelitian ini tidak didapatkan pasien yang mengalami neutropenia karena pasien yang diambil sebagai sampel adalah pasien yang baru menjalani rawat inap.

#### **KETERBATASAN PENELITIAN**

Keterbatasan penelitian ini diantaranya adalah tidak menyertakan data klinis pasien, gambaran radiologi paru, stadium kanker paru serta tidak menganalisis lebih lanjut seri kemoterapi dan tidak mengelompokkan antara kolonisasi kandida dan juga kandidosis sistemik.

#### **KESIMPULAN**

Kesimpulan yang bisa diambil dari penelitian ini adalah tidak terdapat hubungan antara status kemoterapi dengan IgM antimannan maupun maupun IgG antimannan, karena pada penelitian ini merupakan kolonisasi bukan Kandidiasis invasif. Terdapat hubungan signifikan dengan kekuatan cukup, arah positif antara IgM antimannan dengan jumlah neutrofil absolut, tetapi tidak ada hubungannya dengan IgG antimannan.

#### **SARAN**

Melakukan pemeriksaan antimannan dikombinasikan dengan antibodi antimannan untuk meningkatkan nilai diagnostik.

#### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Ucapan terima kasih kami tujukan kepada Ketua tim Etik RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang telah memberikan kelaikan etik untuk penelitian ini dan kepada Bapak Direktur RSUD Dr. Saiful Anwar Malang serta Ka IRNA I yang telah memberikan ijin untuk penelitian ini dapat dilaksanakan di area IRNA I

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. CDC. Candidiasis [Internet]. CDC. 2020 [cited 2021 Dec 14]. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/index.html>
2. Laroumagne S, Lepage B, Hermant C, et al. Bronchial colonisation in patients with lung cancer: a prospective study. *Eur Respir J*. 2013;42(1):220-229. doi:10.1183/09031936.00062212
3. Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(6):846-854. doi:10.1038/bmt.2011.178
4. Oizumi K. Respiratory infectious complications in patients with lung

- cancer. *Japanese J Thorac Dis*. 1989;27(3):286-8.
5. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, et al. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;4(May):1-20. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>
  6. Lecot P, Sarabi M, Pereira AM, et al. Neutrophil Heterogeneity in Cancer: From Biology to Therapies. *Front Immunol*. 2019;10:2155. Published 2019 Sep 20. doi:10.3389/fimmu.2019.02155
  7. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management [published correction appears in *Cancer*. 2004 May 1;100(9):1993-4]. *Cancer*. 2004;100(2):228-237. doi:10.1002/cncr.11882.
  8. Waidhauser J, Schuh A, Trepel M, et al. Chemotherapy markedly reduces B cells but not T cells and NK cells in patients with cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(1):147-157. doi:10.1007/s00262-019-02449-y
  9. Mikulska M, Calandra T. PD. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis. *Crit care* [Internet]. 2010;14:5. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70805260%0Ahttp://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2012.02204.x%0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=09337407&id=doi:10.1111%2Fj.1439>
  10. Mederos N, Friedlaender A, Peters S, et al. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer. *ESMO Open*. 2020;5(Suppl 4):e000796. doi:10.1136/esmoopen-2020-000796
  11. Shi J, Li D, Liang D, et al. Epidemiology and prognosis in young lung cancer patients aged under 45 years old in northern China. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86203-4>
  12. Li D, Xia R, Zhang Q, et al. Evaluation of candidemia in epidemiology and risk factors among cancer patients in a cancer center of China: an 8-year case-control study. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):536. Published 2017 Aug 3. doi:10.1186/s12879-017-2636-x
  13. Ayuk AC, Ekop E, Ozoya O, et al. Prevalence and predictors of pulmonary fungal infections in patients with acute leukemia and aggressive lymphomas: Implications for cancer care in developing countries. *J Pan African Thorac Soc*. 2021;2(3):154-60.
  14. Poeran. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(12):139-48.
  15. Moore DC. Drug-Induced Neutropenia: A Focus on Rituximab-Induced Late-Onset Neutropenia. *P T*. 2016;41(12):765-768.