

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Leukemia limfoblastik akut (LLA)

Leukemia merupakan penyakit keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang, ditandai oleh proliferasi sel-sel darah putih, dengan manifestasi adanya sel-sel abnormal dalam darah tepi.¹ Etiologi leukemia masih belum diketahui, namun hasil studi mengarah ke faktor lingkungan, radiasi, paparan elektromagnetik, maupun aktivasi oleh virus.

Diagnosis definitif LLA dengan aspirasi sumsum tulang untuk mengidentifikasi sel-sel hematopoietik di sumsum tulang, penelitian yang telah dilakukan pada LLA menunjukkan bahwa sebagian besar LLA mempunyai homogenitas pada fenotip permukaan sel blas dari setiap pasien. Hal ini memberi dugaan bahwa populasi sel leukemia berasal dari sel tunggal, oleh karena itu oleh FAB (*French-American-British*) dibuat klasifikasi LLA berdasarkan morfologik untuk lebih memudahkan pemakaiannya dalam klinik, antara lain sebagai berikut:^{1,24}

1. L-1 terdiri dari sel-sel limfoblas kecil serupa dengan kromatin homogen, nukleolus umumnya tidak tampak dan sitoplasma sempit.
2. L-2 pada jenis ini sel limfoblas lebih besar tetapi ukurannya bervariasi, kromatin lebih besar dengan satu atau lebih anak inti.
3. L-3 terdiri dari sel limfoblas besar, homogen dengan kromatin berbercak, banyak ditemukan anak inti serta sitoplasma yang basofilik dan bervakuolisasi.

Pengobatan LLA menggunakan kombinasi beberapa obat sitostatika, berdasarkan risiko relapsnya pengobatan dibagi menjadi dua, yaitu pengobatan risiko rendah dan risiko tinggi. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap buruknya prognosis leukemia limfoblastik akut, sebagai berikut:¹

1. Jumlah leukosit awal lebih dari 50.000/mm³.
2. Umur pasien pada saat diagnosis dan hasil pengobatan kurang dari 2 tahun atau lebih dari 10 tahun.
3. Fenotipe imunologis (*immunophenotype*).
4. Jenis kelamin laki-laki.
5. Respon terapi yang buruk pada saat pemberian kemoterapi inisial, dilihat melalui BMP, sel blast di sumsum tulang >1000/mm³
6. Kelainan jumlah kromosom, pasien dengan indeks DNA >1.16 (hiperdiploid) mempunyai prognosis yang lebih baik.

Klasifikasi risiko normal atau risiko tinggi menentukan protokol kemoterapi. Saat ini di RS dr. Kariadi protokol pengobatan yang digunakan untuk pasien LLA yaitu protokol Indonesia 2006 yang terdiri dari 2 tipe, yaitu protokol kemoterapi risiko standar dan protokol kemoterapi risiko tinggi. Perbedaannya selain lebih banyak jenis obat sitostatika, pada protokol kemoterapi risiko tinggi juga terdapat fase reinduksi, dibanding kemoterapi risiko standar yang terdiri dari fase induksi, konsolidasi dan maintenance. Protokol kemoterapi risiko tinggi berlangsung 17 minggu sebelum masuk fase maintenance, sedangkan risiko standar 12 minggu.

Anak dan remaja dengan sindroma down mempunyai risiko 10-30 kali daripada anak normal untuk menderita leukemia.²⁵ Sindroma down merupakan sindroma klinis yang disebabkan oleh adanya kelainan kromosom yaitu trisomi kromosom somatik, yang merupakan abnormalitas kromosom paling sering, dengan insidens 1:700 kelahiran hidup. Sindroma down ditandai oleh berbagai variasi penampakan dismorfik, malformasi kongenital, dan retardasi mental. Penderita sindroma down seringkali menderita infeksi akibat adanya penurunan daya tahan tubuh. Defek kemotaksis, rendahnya IgG, dan abnormalitas sel T dan sel B diketahui sebagai penyebabnya.²⁶ Adanya defisiensi imun intrinsik diketahui dari rendahnya sel limfosit T dan limfosit B pada penderita sindroma down pada tahun pertama kehidupan dibandingkan dengan anak sehat.²⁷

2.2. Infeksi HIV

Infeksi HIV adalah penyakit yang diakibatkan oleh infeksi virus HIV (*human immunodeficiency virus*). AIDS adalah penyakit yang menunjukkan adanya sindrom defisiensi imun selular sebagai akibat infeksi HIV.²⁸

Gejala klinis yang terlihat adalah akibat adanya infeksi oleh mikroorganisme yang ada di lingkungan anak. Oleh karena itu, manifestasinya pun berupa manifestasi nonspesifik berupa gagal tumbuh, berat badan menurun, anemia, panas berulang, limfadenopati dan hepatosplenomegali. Gejala yang menjerus kemungkinan adanya infeksi HIV adalah adanya infeksi oportunistik yaitu infeksi dengan kuman, parasit, jamur, atau protozoa yang lazimnya tidak memberikan penyakit pada anak normal. Karena adanya penurunan fungsi imun,

terutama imunitas selular, maka anak akan menjadi sakit bila terpajan pada organisme tersebut, yang biasanya lebih lama, lebih berat serta sering berulang. Penyakit tersebut antara lain kandidiasis mulut yang dapat menyebar ke esofagus, radang paru karena pneumocystis carinii, radang paru karena mikrobakterium atipik, atau toksoplasmosis otak. Bila anak terserang *Mycobacterium tuberculosis*, penyakitnya akan berjalan berat dengan kelainan luas pada paru dan otak. Anak sering juga menderita diare berulang.²⁹

Klasifikasi manifestasi klinik menurut WHO dibedakan menjadi 4 yaitu asimtomatik, ringan, sedang dan berat.²⁹

Stadium Klinis WHO untuk Bayi dan Anak yang Terinfeksi HIV²⁹

Stadium Klinis 1

- Tanpa gejala (asimtomatis)
- Limfadenopati generalisata persisten

Stadium Klinis 2

- Hepatosplenomegaly persisten tanpa alasan
- Erupsi papular pruritis
- Infeksi virus kutil yang luas
- Moluskum contagiosum yang luas
- Infeksi jamur di kuku
- Ulkus mulut yang berulang
- Pembesaran parotid persisten tanpa alasan
- Eritema lineal gingival (LGE)
- Herpes zoster
- Infeksi saluran napas bagian atas yang berulang atau kronis (otitis media, otore, sinusitis, atau tonsilitis)

Stadium Klinis 3

- Malnutrisi sedang tanpa alasan jelas tidak membaik dengan terapi baku
- Diare terus-menerus tanpa alasan (14 hari atau lebih)
- Demam terus-menerus tanpa alasan (di atas 37,5°C, sementara atau terus-menerus, lebih dari 1 bulan)
- Kandidiasis oral terus-menerus (setelah usia 6-8 minggu)
- Oral hairy leukoplakia (OHL)
- Gingivitis atau periodontitis nekrotising berulkus yang akut
- Tuberkulosis pada kelenjar getah bening
- Tuberkulosis paru
- Pneumonia bakteri yang parah dan berulang
- Pneumonitis limfoid interstitialis bergejala
- Penyakit paru kronis terkait HIV termasuk brokiektasis
- Anemia (<8g/dl), neutropenia (<0,5 × 10⁹/l) dan/atau trombositopenia kronis (<50 × 10⁹/l) tanpa alasan

Stadium Klinis 4

- Wasting yang parah, tidak bertumbuh atau malnutrisi yang parah tanpa alasan dan tidak menanggapi terapi
- yang baku
- Pneumonia Pneumocystis (PCP)
- Infeksi bakteri yang parah dan berulang (mis. empiema, piomistosis, infeksi tulang atau sendi, atau meningitis, tetapi tidak termasuk pneumonia)
- Infeksi herpes simpleks kronis (orolabial atau kutaneous lebih dari 1 bulan atau viskeral pada tempat apa pun)
- Tuberkulosis di luar paru
- Sarkoma Kaposi
- Kandidiasis esofagus (atau kandidiasis pada trakea, bronkus atau paru)
- Toksoplasmosis sistem saraf pusat (setelah usia 1 bulan)
- Ensefalopati HIV
- Infeksi sitomegalovirus: retinitis atau infeksi CMV yang mempengaruhi organ lain, yang mulai pada usia lebih dari 1 bulan)
- Kriptokokosis di luar paru (termasuk meningitis)
- Mikosis diseminata endemis (histoplasmosis luar paru, kokidiomikosis)
- Kriptosporidiosis kronis
- Isosporiasis kronis
- Infeksi mikobakteri non-TB diseminata
- Limfoma serebral atau non-Hodgkin sel-B
- Progressive multifocal leucoencephalopathy (PML)
- Nefropati bergejala terkait HIV atau kardiomiopati bergejala terkait HIV

Manifestasi klinis lainnya yang sering ditemukan pada anak adalah pneumonia interstisial limfositik, yaitu kelainan yang mungkin langsung disebabkan oleh HIV pada jaringan paru. Manifestasi klinisnya berupa hipoksia, sesak napas, jari tabuh, dan limfadenopati. Secara radiologis terlihat adanya infiltrat retikulonodular difus bilateral, terkadang dengan adenopati di hilus dan mediastinum.

Uji laboratorik yang mampu mendeteksi virus atau komponennya meliputi:²⁹

1. *Assay* untuk mendeteksi DNA HIV dari plasma
2. *Assay* untuk mendeteksi RNA HIV dari plasma
3. *Assay* untuk mendeteksi antigen p24 immune complex dissociated (ICD)

Teknologi real time PCR (RT-PCR) mampu mendeteksi RNA dan DNA HIV dan saat ini dipasarkan dengan harga yang jauh lebih murah daripada sebelumnya. Pada anak yang berumur lebih dari 18 bulan uji antibodi termasuk

uji cepat (rapid test) dapat digunakan untuk mendiagnosis infeksi HIV sama seperti orang dewasa.²⁹

2.3. Neutropenia pada leukemia limfoblastik akut

Neutrofil merupakan sel darah putih yang paling banyak pada manusia, berukuran 12-15 μm , banyaknya sekitar 50 – 70% dari seluruh sel darah putih di dalam darah, sekitar 10 triliun sel diproduksi tiap hari. Rata-rata umur neutrofil di dalam darah 12 jam, Setelah teraktivasi, neutrofil masuk ke dalam jaringan dan hanya bertahan hidup 1–2 hari. Neutrofil normalnya terdapat dalam pembuluh darah, namun pada saat fase inflamasi akibat inflamasi dan beberapa keganasan, neutrofil bermigrasi ke sumber inflamasi mengikuti sinyal kimia (interleukin-8, interferon-gamma, dan C5a) yang diproduksi oleh endotelium, mast sel dan makrofag.³⁰

Tabel 1. Jumlah leukosit normal menurut umur.³¹

Umur	Total Leukosit (ribu/mm ³)		Neutropenia (ribu/mm ³)		
	Rata-rata	Kisaran	Rata-rata	Kisaran	Persentase
Lahir	18,1	9 – 30	11	6 – 26	61
12 jam	22,8	13 – 38	15,5	6 – 28	68
24 jam	18,9	9,4 – 34	11,5	5 – 21	61
1 minggu	12,2	5 – 21	5,5	1,5 – 10	45
2 minggu	11,4	5 – 20	4,5	1 – 9,5	40
1 bulan	10,8	5 – 19,5	3,8	1 – 9	35
6 bulan	11,9	6 – 17,5	3,8	1 – 8,5	32
1 tahun	11,4	6 – 17,5	3,5	1,5 – 8,5	31
2 tahun	10,6	6 – 17	3,5	1,5 – 8,5	33
4 tahun	9,1	5,5 – 15,5	3,8	1,5 – 8,5	42
6 tahun	8,5	5 – 14,5	4,3	1,5 – 8	51
8 tahun	8,3	4,5 – 13,5	4,4	1,5 – 8	53
10 tahun	8,1	4,5 – 13,5	4,4	1,8 – 8	54
16 tahun	7,8	4,5 – 11	4,4	1,8 – 8	57

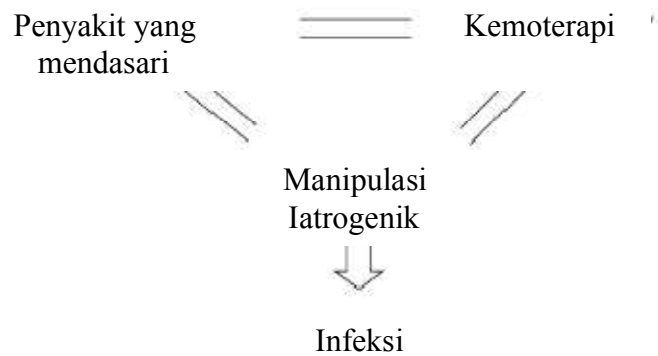
Jumlah neutrofil normal di dalam darah pada bayi yang baru lahir umumnya tinggi (6.000 – 26.000/ml), dan menurun pada umur 1 minggu. Setelah umur 6 bulan, jumlah neutrofil berkisar antara 1500 – 8000 sel/ml.³¹

Kegagalan mempertahankan jumlah neutrofil yang normal dapat terjadi karena beberapa hal, yaitu kelainan perkembangan sumsum tulang dan pelepasan leukosit di sirkulasi darah, penurunan lama hidup leukosit di sirkulasi darah, atau kombinasi dari kedua mekanisme tersebut.³¹ Etiologi secara lengkap terdapat pada Tabel 2 di bawah.³²

Tabel 2. Etiologi neutropenia

Kondisi	Etiologi
infeksi	supresi produksi sumsum tulang oleh virus
induksi obat	supresi sumsum tulang akibat obat secara langsung atau dengan perantaraan sistem imun
Autoimun	primer (<i>molecular mimicry</i>) sekunder (SLE, Evans syndrome)
Idiopatik kronik	produksi neutrofil tidak efektif atau menurun
Sequestrasi	hipersplenisme
Nutrisional	Vitamin B12, asam folat, gangguan proses pembentukan DNA

Pasien leukemia akut terjadi gangguan produksi maupun maturasi neutrofil sehingga secara kuantitatif maupun fungsional yang terganggu, mengakibatkan tingginya risiko terkena infeksi bakterial gram negatif.³³ Terapi intervensi pada pasien leukemia seperti kortikosteroid, kemoterapi, transplantasi stem sel dan radiasi dapat menyebabkan menurunnya jumlah maupun fungsi neutrofil sehingga terjadi defisiensi pertahanan tubuh. Selain itu terapi tersebut juga mengakibatkan gangguan pertumbuhan kulit dan mukosa di saluran pencernaan sehingga rentan terhadap infeksi bakteria.



Gambar 1. dikutip dari Gerald dkk³⁴. Patofisiologi terjadinya penyakit pada penderita keganasan

2.4. Demam neutropenia

Demam neutropenia merupakan suatu sindrom yang terdiri dari 2 gejala, yaitu: Demam, didefinisikan sebagai temperatur oral $\geq 38,3$ °C sekali pengukuran, atau temperatur ≥ 38 °C untuk pengukuran selama 1 jam terus-menerus atau pada 2 kali pengukuran dengan jarak minimal 12 jam^{2,9,35-37}. Neutropenia didefinisikan sebagai hitung neutrofil total (*Absolute neutrophils count/ANC*) < 500 sel/mm³, atau < 1000 sel/mm³ dengan perkiraan menurun menjadi < 500 /uL^{9,35,36}. Tingkat keparahan neutropenia dan risiko infeksi berhubungan erat dengan jumlah neutrofil, risiko terbesar infeksi pada pasien dengan penghitungan neutrofil ≤ 100 sel/mm³. Beberapa literatur membatasi definisi demam pada demam neutropenia tidak disebabkan oleh penyebab noninfeksi seperti kanker itu sendiri, transfusi komponen darah atau *graft versus host disease* (GVHD).⁷

2.5. Etiologi demam neutropenia

Fever of unknown origin/FUO sering ditemui pada pasien neutropenia. Dari penelitian sebelumnya didapatkan prevalensi FUO sekitar 60-70% pada pasien demam neutropenia risiko rendah.²⁴ Penyebab mengapa demam neutropenia pada LLA tidak didapatkan kuman masih belum jelas, diduga karena infeksi dengan kadar mikrobial yang rendah, ataupun karena infeksi jamur atau virus.²⁴

Bakteri merupakan penyebab terbanyak infeksi yang terdokumentasi pada demam neutropenia, bakteri *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* dan *coagulase-negative staphylococcus* merupakan organisme yang banyak ditemukan pada kultur. Pemasangan kateter sentral sering berhubungan dengan infeksi *coagulase-negative staphylococcus*, *S. aureus*, dan kadang-kadang bakteri Gram negatif yaitu *enterococcus*, dan *candida*.³⁸

Infeksi jamur diderita oleh sekitar 10% semua infeksi pada anak dengan keganasan. *Candida* menyebabkan 60% infeksi jamur. Disamping keganasan dan terapi yang diberikan, risiko infeksi jamur meliputi mukositis orofaringeal dan gastrointestinal, pemasangan kateter intravaskular yang lama, dan terapi antibakterial spektrum luas.³⁶

Infeksi virus oportunistik pada penderita keganasan biasanya merupakan reaktivasi dari virus laten. Virus herpes simpleks dapat menyebabkan infeksi mukokutan yang berat, juga dapat menyebabkan penyakit diseminata. *Cytomegalovirus (CMV)* dapat menyebabkan penyakit fokal, terutama pada pasien transplantasi stem sel. Manifestasi CMV meliputi hepatitis, pneumonitis,

esofagitis, dan enteritis dengan ulserasi mukosa gaster. Virus Zooster dapat menyebabkan infeksi berat meliputi ensefalitis, hepatitis, atau pneumonitis.³⁹

2.6. Patogenesis demam neutropenia

Kebanyakan episode demam neutropenia terjadi pada pasien yang mengalami gangguan pertahanan tubuh akibat menerima kemoterapi, penyebab lainnya antara lain pasien dengan leukemia akut, sindrom *myelodysplastic*, atau penyakit lain yang menyebabkan leukopenia (lihat Tabel 2).

2.6.1. Gangguan pertahanan tubuh

Pasien dengan penyakit keganasan seringkali menjadi rentan terhadap berbagai penyakit akibat penyakit yang mendasarinya ataupun akibat terapi yang diberikan. Beberapa keganasan berhubungan dengan defek imun spesifik yang mendasari infeksi oleh patogen tertentu³³, contohnya pasien Leukemia limfoblastik akut mempunyai risiko tinggi terkena infeksi bakterial Gram negatif karena neutropenia secara kuantitatif maupun fungsional. Pasien leukemia limfoblastik kronik dan multipel myeloma rentan terhadap infeksi bakteri stafilokokus dan streptokokus sedangkan pasien dengan limfoma mempunyai abnormalitas sistem selular sehingga rentan terhadap infeksi virus dan jamur.

Terapi intervensi seperti kortikosteroid, kemoterapi, transplantasi stem sel dan radiasi juga menyebabkan defisiensi pertahanan tubuh. Terapi tersebut juga mengakibatkan gangguan pertumbuhan kulit dan mukosa di saluran pencernaan sehingga rentan terhadap infeksi bakteri.

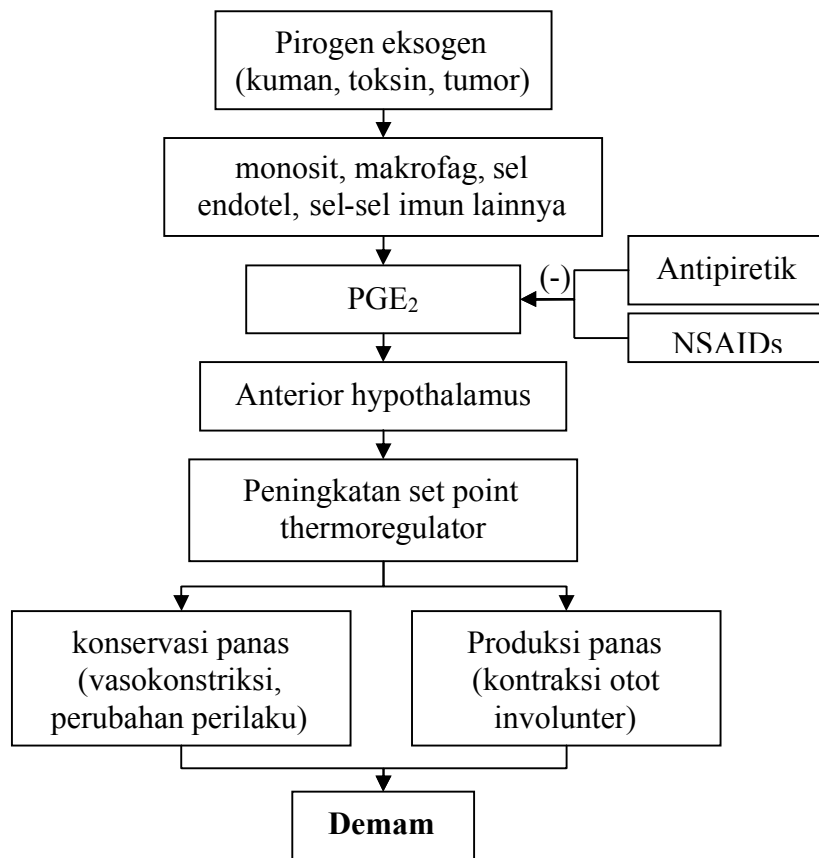
Beberapa prosedur seperti pemakaian infus intravena, aspirasi sumsum tulang dan infus mengganggu intergumen dan menyediakan tempat kolonisasi. Derajat neutropenia sebagai konsekuensi terapi berhubungan langsung dengan infeksi bakteri dan jamur, durasi neutropenia juga berkontribusi secara signifikan, defek kualitatif fungsi neutrofil antara lain kelainan kemotaksis, fagositosis, kapasitas bakteri. Kortikosteroid mengurangi fagositosis dan migrasi neutrofil.²

2.6.2. Proses Terjadinya Demam

Saat keadaan normal, panas diproduksi secara internal selama proses metabolik atau ketika temperatur eksternal lingkungan melebihi suhu tubuh. Panas juga dapat diproduksi oleh peningkatan aktivitas otot skeletal, seperti yang terjadi pada keadaan menggigil. Kehilangan panas terutama terjadi di kulit melalui penguapan dan di paru.¹

Demam diatur oleh beberapa tipe protein imunoregulator endogen (sitokin), yaitu pirogen dan antipiretik. Substansi pirogen eksogen seperti lipopolisakarida (LPS), produk dinding sel yang diambil dari bakteri Gram negatif merupakan pirogen eksogen paling tinggi, substansi pirogen eksogen lain meliputi superantigen, peptidoglikan, muramilpeptida (dari bakteri Gram positif dan Gram negatif) dan produk virus. Pirogen eksogen meningkatkan produksi sitokin pro inflamasi saat masuk ke dalam tubuh, interleukin 1 β (IL-1 β) and 6 (IL-6), interferon (INF)- α , dan *tumor necrosis factor* (TNF), yang memasuki sirkulasi hipotalamus dan menstimulasi pelepasan prostaglandin lokal, mengubah *set point* hipotalamus. Aksi sitokin pirogenik ini dapat ditekan oleh sitokin lain, seperti IL-

10 dan beberapa substansi seperti arginin vasopressin, hormon stimulasi melanosit, dan glukokortikoid, yang membatasi keparahan dan durasi demam. TNF mempunyai efek pirogenik dan antipiretik, bergantung dari kondisi eksperimental. gabungan interaksi dari sitokin pirogenik dan antipiretik pada akhirnya menentukan keparahan dan durasi panas.



Gambar 2. dikutip dari: Dalal, 2006³⁷ Mekanisme demam (NSAID= nonsteroidal anti inflamatory drugs, PGE = prostaglandin E)

Sitokin mengekspresikan efek di otak melalui mekanisme direk dan indirek. Sitokin yang diproduksi memasuki sistem saraf pusat secara langsung melewati area yang bocor di sawar otak melalui organum vasculosum laminae terminalis, yang tersambung dengan kapiler-kapiler besar di sekitar pusat regulator

hipotalamus. Pada keadaan penyakit seperti infeksi bakteri, sawar otak dapat lebih bocor, menyebabkan influks sitokin dari perifer dan menyebabkan beberapa manifestasi neurologis yang berhubungan dengan keadaan sakit, termasuk demam. Sitokin juga diproduksi secara lokal dalam susunan saraf pusat. Produksi sitokin tersebut dapat menyebabkan hiperpireksia pada perdarahan susunan saraf pusat.

Sitokin yang diproduksi perifer atau sentral terlibat secara langsung terhadap respons kompleks otonom demam. Di perifer, IL-1 dan TNF menyebabkan peningkatan produksi IL-6, pirogen endogen utama. Di antara sitokin yang dapat diukur saat demam yang diinduksi oleh LPS, IL-1 dan TNF yang bersirkulasi mempunyai korelasi baik dengan demam. Besarnya IL-6 diketahui muncul pada semua penyakit demam, dan IL-6 yang diinduksi oleh IL-1 atau kombinasi dari IL-1 dan TNF merupakan tanda dari demam yang paling sering diukur.

IL-6 endogen berfungsi sebagai pirogen, sedangkan IL-10 menghambat produksi IL-6, berfungsi sebagai antipiretik endogen. Meskipun belum dipahami seluruhnya, diperkirakan sitokin pro inflamasi menstimulasi pusat produksi enzim *cyclooxygenase* (COX)₂ dan juga produksi prostaglandin seri E. Prostaglandin ini mengaktivasi neuron termoregulator area hipotalamis anterior untuk meningkatkan temperatur tubuh. Sitokin yang diproduksi perifer juga dapat berkomunikasi dengan otak secara langsung melalui beberapa cara, meliputi stimulasi terminal fiber dari sistem saraf otonom antara lain melalui saraf vagal. Noradrenalin merupakan neurotransmitter utama, meskipun yang lain, seperti

asetilkolin, endorfin, enkefalin, substansi P, somatostatin, dan peptida intestinal vasoaktif juga berperan.

Demam paraneoplastik dapat terjadi pada beberapa keganasan seperti leukemia akut, limfoma, karsinoma sel renal, sarkoma dan feokromositoma. Meskipun mekanisme demam karena tumor masih belum jelas, diduga meliputi sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6 yang diproduksi oleh makrofag sebagai respon kepada tumor atau dari tumor itu sendiri. Sitokin pirogenik tersebut menyebabkan peningkatan temperatur melalui peningkatan set point hipotalamus.

Gejala dan tanda inflamasi penderita demam neutropenia seringkali minimal atau bahkan tidak ada sama sekali. Kurangnya respon imun menyebabkan deteksi infeksi semakin sulit. Demam seringkali merupakan satu-satunya gejala dan pada sebagian besar kasus hanya muncul pada infeksi yang berat.³⁸

2.7. Faktor risiko demam neutropenia

Beberapa usaha telah dilakukan untuk mengidentifikasi faktor risiko terjadinya demam neutropenia. Penelitian metaanalisis Lyman dkk mengungkapkan berbagai macam faktor risiko mulai yang terbesar meliputi kemoterapi dengan siklofosamid, kadar albumin dalam darah yang rendah, penyakit ginjal dan kemoterapi risiko tinggi.¹² Penelitian lain oleh Santolaya pada anak didapatkan risiko infeksi bakteri berat pada demam neutropenia meliputi kadar CRP yang tinggi, hipotensi, leukemia relaps, kadar trombosit yang rendah

dan interval pemberian kemoterapi.¹³ Alexandre dkk menemukan bahwa inflamasi dan status nutrisi yang dipresentasikan oleh albumin merupakan faktor penting dalam toksisitas kemoterapi, yang secara tidak langsung dapat mencetuskan demam neutropenia.¹⁴ Beberapa faktor risiko yang akan diteliti adalah:

2.7.1. Dosis terapi sitostatika

Pasien yang menderita LLA risiko tinggi lebih berisiko menderita demam neutropenia akibat perjalanan penyakitnya maupun intensitas pengobatannya. Regimen obat terapi leukemia yang dipakai berbeda-beda di masing-masing negara, rumah sakit, maupun institusi. Inggris merekomendasikan penggunaan *UKALL2003 Protocol* yang terdiri dari 3 regimen, yaitu risiko rendah, sedang dan tinggi berdasarkan risiko penyakit. Di Amerika Utara menggunakan rekomendasi COG (*Children's Oncology Group*), Eropa mengadopsi *Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) ALL Protocols* sedangkan di Indonesia merekomendasikan protokol Indonesia ALL 2006 yang dibagi menjadi 2 macam, yaitu pengobatan risiko rendah dan tinggi. Secara umum pengobatan terbagi menjadi pengobatan fase induksi, reintensifikasi atau konsolidasi dan pemeliharaan/*maintenance* menggunakan obat prednison, *vincristine*, *daunorubicin*, *methotrexate*, *asparaginase* dan *6-merkaptopurin*.⁴⁰

Crawford dkk membagi risiko toksisitas akibat dosis terapi sitostatika menjadi 2, yaitu sisi pasien dan sisi regimen.⁴¹ Sisi pasien meliputi tipe keganasan dan stadiumnya, status kesehatan sebelumnya, umur dan penyakit komorbid. Dari

sisi regimen yaitu dosis dan jenis obat sitostatika.⁴¹ Dosis dan jenis obat sitostatika dikatakan lebih berperan lebih dalam terjadinya neutropenia.

Voog dan Morison Meneliti pada penderita keganasan menemukan bahwa dosis dan intensitas kemoterapi sitostatika merupakan risiko utama demam neutropenia.^{16,21}

2.7.2. Pemakaian Infus

Pengelolaan kemoterapi penderita leukemia saat ini sangat bergantung pada akses vena yang kontinyu dan aman untuk memasukkan obat-obat kemoterapi, antibiotik, nutrisi ataupun *maintenance* cairan, komponen darah, dan juga pengambilan sampel darah. Disamping manfaat, pemakaian infus mengundang potensi komplikasi, meliputi infeksi lokal maupun sistemik, *thrombophlebitis*, endokarditis, dan infeksi metastasis lainnya (abses paru, abses otak, osteomielitis dan endophthalmitis).⁴² Insiden infeksi lokal pembuluh darah akibat pemakaian infus perifer umumnya rendah, dari beberapa kepustakaan didapatkan angka mortalitas bervariasi mulai dari tidak ada peningkatan sampai dengan 35% peningkatan mortalitas pada penderita dengan penyakit berat.⁴² Penelitian oleh Lee dkk mengungkapkan bahwa pemanjangan penggantian kateter intravena dari 48-72 jam menjadi 72-96 jam tidak didapatkan peningkatan risiko infeksi lokal. Didapatkan juga bahwa personel dan infus kontinyu merupakan faktor risiko independen untuk infeksi.^{43,44}

Pemakaian infus ganda yang dibutuhkan pada keadaan tertentu seperti memasukkan obat dan komponen darah telah diteliti tidak meningkatkan risiko infeksi, sehingga advis untuk melepas infus hanya bila terdapat indikasi.⁴⁵

Studi prospektif menyatakan bahwa risiko infeksi pemakaian infus berkisar antara 2-5 per 1000 hari pemakaian kateter.⁴⁶ Data dari India menyatakan insiden phlebitis akibat pemakaian infus perifer sebesar 6,6% beberapa infeksi phlebitis muncul setelah kateter dilepas, risiko semakin meningkat bila infus dipertahankan lebih lama, dan semakin muda pasien. Risiko terbesar pada neonatus, 5,5 kali lebih besar untuk terjadinya phlebitis dibanding yang bukan neonatus.⁴⁷

Durasi pemakaian infus berhubungan erat dengan risiko infeksi bakteri dan juga lamanya perawatan pada penderita neutropenia, seperti yang dilaporkan oleh Penack dkk.⁴⁸ Di amerika lebih dari 250.000 laporan infeksi akibat infus ditemukan pada berbagai macam penyakit berat, dan menyumbang 12-25% mortalitas.³⁸ Penelitian oleh Sukhla di India melaporakan komplikasi penggunaan kateter pada penderita keganasan sebesar 34,54%.⁴⁹ Pada penderita demam neutropenia dengan penurunan daya tahan tubuh, risiko sepsis akibat infeksi kateter vena sangat tinggi, oleh karena itu dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui seberapa besar dampak pemakaian kateter terhadap risiko terjadinya demam neutropenia di Indonesia.

2.7.3. Kadar albumin

Serum albumin merupakan protein utama di plasma darah. Albumin diproduksi di hepar, berfungsi penting dalam menjaga tekanan onkotik tubuh, dan juga sebagai karier untuk molekul-molekul tertentu seperti bilirubin, asam lemak, kalsium, dan beberapa obat-obatan.⁵⁰ Rendahnya albumin dapat disebabkan oleh kerusakan hepar, sindroma nefrotik, malabsorpsi, malnutrisi, maupun keganasan.⁵¹ Adanya peningkatan produksi katekolamin dan TNF sebagai respon dari keganasan menimbulkan berbagai reaksi radang, dan menyebabkan pemecahan protein dan penurunan kadar albumin.⁵²

Adanya hubungan kuat antara peningkatan risiko infeksi dan malnutrisi diperlihatkan oleh tingginya infeksi oportunistik oleh *Pneumocystis carinii* pada penderita keganasan, pada penelitian oleh Hughes didapatkan dari 44 anak dengan keganasan yang menderita infeksi *Pneumocystis* kadar albumin serum lebih rendah secara signifikan.⁵³ Dikatakan pada anak, tidak normalnya serum albumin lebih mencerminkan respon metabolik akut pada demam dan infeksi.⁵²

Penelitian oleh Intragumtornchai dkk. di Bangkok melaporkan kadar albumin di bawah 3,5 g/dl dan 2,0 g/dl berisiko masing-masing 3,1 dan 11,2 kali untuk terjadinya demam neutropenia.¹⁸ Hal ini sangat bermanfaat dalam menentukan prognosis maupun terapi selanjutnya, namun di Indonesia sendiri dengan kadar albumin yang bervariasi dan sosial ekonomi yang cenderung rendah, signifikansi kadar albumin masih harus diteliti. Penelitian oleh Jacson secara *in vitro* mengungkapkan albumin juga mempengaruhi efek antitumor *vincristine*,

penurunan kadar albumin antara 1-4 g/100ml menyebabkan peningkatan supresi pertumbuhan keganasan yang diakibatkan oleh *vincristine*.⁵⁴

2.7.4. Status Gizi

Status kesehatan di negara berkembang seringkali menjadi masalah akibat tidak adekuatnya pengelolaan, keterlambatan diagnosis, dan adanya pengaruh oleh berbagai macam infeksi dan malnutrisi. Secara umum dikatakan bahwa prevalensi malnutrisi rata-rata 50% pada anak dengan keganasan, terutama pada penyakit tumor padat.⁵² Penelitian oleh Alexandre dkk. melaporkan faktor nutrisi dan inflamasi meningkatkan risiko toksisitas kemoterapi.¹⁴ menurutnya pada keadaan malnutrisi kerusakan DNA oleh kemoterapi akan menjadi lebih berat pada jaringan normal ketika terdapat gangguan metabolik seperti infeksi dan gangguan nutrisi. Kekurangan vitamin B₁₂ dan asam folat dapat menyebabkan tidak efektifnya hematopoiesis dengan eritropoiesis megalobastik. Gangguan memproses DNA pada akhirnya menyebabkan neutropenia, maturasi inti neutrofil terganggu, menyebabkan hipersegmentasi inti neutrofil dan juga tidak efektifnya proliferasi dan maturasi sumsum tulang.³² Kekurangan mineral diketahui dapat menyebabkan neutropenia, penelitian oleh Imataki dkk. menyatakan kekurangan tembaga (Cu) dapat menyebabkan terjadinya neutropenia.⁵⁵ Beberapa pasien dengan keganasan memiliki pengeluaran kalori yang lebih tinggi dari anak normal, glukosa ditransformasi menjadi laktat oleh sel ganas, kemudian dipulihkan oleh hepar dengan energi yang besar. proses ini, yang disebut juga

siklus *Cori*, meningkat secara signifikan pada anak sesuai dengan beratnya tingkat keganasan.

2.7.5. Faktor Sosial Ekonomi

Negara berkembang pada umumnya, pendapatan penduduk yang rendah dan kemiskinan merupakan masalah yang sudah sering terjadi, kemiskinan berkaitan erat dengan rendahnya pendapatan sehingga tidak dapat memenuhi kebutuhan hidup pokoknya maupun pengobatan pada saat terserang penyakit. Pengukuran faktor sosial ekonomi di Indonesia ada beberapa versi, Sajogyo (1978) mengukur batas kemiskinan dari tingkat penghasilan/pengeluaran rumah tangga setara beras per kapita per tahun yaitu dibuat 480 kg untuk kota dan 320 kg untuk desa. Bank Dunia mengukur kemiskinan dengan tidak tercapainya kehidupan yang layak dengan penghasilan US \$ 1 per hari per kapita. Batas garis kemiskinan Bank Dunia adalah pendapatan per kapita per hari US \$ 1. Sedangkan garis kemiskinan yang digunakan BPS mengacu kepada besarnya nilai pengeluaran (dalam rupiah) per kapita per bulan untuk memenuhi kebutuhan dasar minimum pangan dan nonpangan. Badan Pusat Statistik juga merumuskan 14 kriteria dari untuk menentukan keluarga/rumah tangga miskin⁵⁶, antara lain:

1. Luas bangunan tempat tinggal kurang dari 8 m² per orang.
2. Jenis lantai tempat tinggal terbuat dari tanah/bambu/kayu.
3. Jenis dinding tempat tinggal dari bambu/rumbia/kayu berkualitas rendah/tembok tanpa diplester.
4. Tidak memiliki fasilitas buang air besar/bersama-sama dengan rumah tangga lain.
5. Sumber penerangan rumah tangga tidak menggunakan listrik.
6. Sumber air minum berasal dari sumur/mata air tidak terlindung/sungai/air hujan.
7. Bahan bakar untuk memasak sehari-hari adalah kayu bakar/arang/minyak tanah.
8. Hanya mengkonsumsi daging/susu/ayam satu kali dalam seminggu
9. Hanya membeli satu stel pakaian baru dalam setahun
10. Hanya sanggup makan hanya satu/dua kali dalam sehari.
11. Tidak sanggup membayar biaya pengobatan di puskesmas/poliklinik.

12. Sumber penghasilan kepala keluarga adalah petani dengan luas lahan 500 m², buruh tani, nelayan, buruh bangunan, buruh perkebunan, dan atau pekerjaan lainnya dengan pendapatan di bawah Rp. 600.000,- (Enam Ratus Ribu) per bulan.
13. Pendidikan tertinggi kepala keluarga : tidak bersekolah/tidak tamat SD/hanya SD.
14. Tidak memiliki tabungan/barang yang mudah dijual dengan nilai minimal Rp. 500.000,- (Lima Ratus Ribu Rupiah), seperti sepeda motor kredit/non-kredit, emas, ternak, kapal motor, atau barang modal lainnya.

Jika minimal 9 variabel terpenuhi, maka dikategorikan sebagai rumah tangga miskin.

Penelitian tentang status sosial ekonomi masih sangat terbatas, di Brazil dilaporkan bahwa rendahnya berat badan menurut umur dan sosial ekonomi rendah merupakan prediktor rekurensi LLA, sedangkan di Meksiko, anak gizi buruk dengan ALL mempunyai angka harapan hidup 5 tahun yang lebih rendah daripada gizi baik (26% vs 83%).⁵²

Diduga faktor sosial ekonomi secara tidak langsung berhubungan dengan rendahnya higiene sanitasi, meningkatnya paparan bahan-bahan mutagenik dari lingkungan, pendidikan yang rendah, paparan terhadap berbagai macam infeksi, dan juga ketidakmampuan untuk membeli atau mendapatkan obat-obatan penunjang tertentu.