

BAB 6. PEMBAHASAN

Penelitian adalah penelitian *case control* yang melibatkan 52 penderita LLA. Berdasarkan hasil yang diperoleh pada penelitian ini diketahui bahwa proporsi penderita berjenis kelamin perempuan dua pertiga dari jumlah penderita laki-laki. Hasil ini berbeda dengan penelitian oleh Al-Akhwat dkk di Saudi Arabia dimana jumlah laki-laki dan perempuan lebih banyak daripada laki-laki.⁵⁹ Menurut Lyman dkk jenis kelamin perempuan memiliki risiko sebesar 1,32 kali terhadap terjadinya demam neutropenia.¹² Sementara menurut literatur disebutkan bahwa jenis kelamin laki-laki merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap buruknya prognosis LLA.¹ Tipe LLA pada penelitian ini terbanyak adalah tipe L1, hal ini tidak jauh berbeda dengan temuan pada populasi, sekitar 85% anak menderita LLA tipe 1, 14% anak tipe L2 dan sisanya L3 (1%).⁶⁰

6.1. Dosis kemoterapi risiko tinggi

Dosis kemoterapi risiko tinggi merupakan faktor yang berisiko terhadap kejadian demam neutropenia akibat baik perjalanan penyakit maupun intensitas pengobatan yang lebih intensif.^{16,21} Penelitian pada anak masih sangat terbatas, namun penelitian sebelumnya oleh Linker dkk mendukung teori di atas melalui penelitian pada orang dewasa dengan jumlah sampel sebanyak 84 pasien.⁶¹ Sharma dkk dalam artikelnya menyatakan bahwa kemoterapi merupakan faktor risiko yang paling sering menjadi penyebab kejadian demam neutropenia. Akan

tetapi hasil dalam penelitian ini menunjukkan bahwa dosis kemoterapi risiko tinggi bukan merupakan faktor risiko terhadap LLA, hal ini kemungkinan disebabkan karena perbedaan umur dan jumlah sampel, perbedaan protokol kemoterapi juga sangat berperan dalam terjadinya demam neutropenia. Protokol terapi risiko standar dan risiko tinggi berbeda pada fase reinduksi. Fase reinduksi pada risiko tinggi diduga menjadi faktor protektif terjadinya demam neutropenia oleh karena lebih aktif membunuh sel ganas sehingga mengurangi infiltrasi sel-sel ganas di sumsum tulang. Penderita demam neutropenia yang mengalami demam selama 4-7 hari dan telah diberi antibiotika, tetap memiliki risiko yang tinggi terhadap infeksi jamur invasif.³³

6.2. Status Gizi

Demam neutropenia yang diakibatkan oleh masalah status gizi jarang terjadi di luar negeri.³² Masalah gizi yang terkait dengan demam neutropenia pada umumnya disebabkan oleh defisiensi vitamin B12 atau asam folat, gangguan proses pembentukan DNA dan kekurangan mikronutrien tembaga (Cu).^{14,55} Penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar status gizi penderita LLA berkategori normal dengan proporsi antara yang *underweight* dan normal 1 : 2,38. Proporsi yang lebih dari 1 : 2 mengakibatkan hasil uji statistik menunjukkan bahwa IMT menurut umur bukan merupakan faktor risiko maupun faktor protektif terhadap terjadinya demam neutropenia. Tidak didapatkan kekurangan energi dan protein yang ekstrim pada sampel penelitian, pengukuran status gizi anak pada penelitian ini diukur berdasarkan indeks IMT menurut umur pada saat anak

pertamakali dirawat di rumah sakit. Penilaian status nutrisi diakui tidak mudah karena saat ini tidak ada baku emas untuk mengukur status gizi.⁵² Status gizi merupakan multidimensional dan dapat dievaluasi secara diet, klinis/antropometrik maupun biokimia.

Penelitian Alexandre dkk melaporkan bahwa faktor nutrisi dan inflamasi meningkatkan risiko toksisitas kemoterapi.¹⁴ Penelitian ini menunjukkan bahwa hampir sebagian besar sampel termasuk dalam golongan miskin, namun sebagian besar sampel tidak berada dalam gizi kurang maupun buruk. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Tanumihardjo dkk. Hubungan antara nutrisi dengan penghasilan lemah, hal ini disebabkan karena anak kecil tidak membutuhkan banyak makanan, dan mereka rentan terhadap gangguan pertumbuhan oleh karena penyakit dan infeksi.⁶² Hal ini juga sesuai dengan hasil penelitian oleh Susilowati dkk, didapatkan mayoritas sampel mengalami gangguan pertumbuhan pada saat awal sehingga berperawakan pendek.⁶³

6.3. Kadar Albumin

Umumnya penderita keganasan memiliki kadar albumin kurang dari 3,5 g/dl. Penelitian ini didapatkan rerata albumin $3,2 \pm 0,51$ dengan rerata kelompok kasus 0,10 g/dl lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini dapat dipahami karena pada demam terjadi *leakage* sehingga albumin keluar dari pembuluh darah, mengakibatkan kadar albumin dalam darah menjadi berkurang. Sebagian besar anak datang dengan kondisi kadar albumin rendah, hal ini kemungkinan disebabkan asupan gizi yang rendah disertai dengan meningkatnya

pemakaian oleh sel kanker. Berdasarkan uji *Chi Square* didapatkan bahwa hipoalbuminemia bukan merupakan faktor risiko terhadap demam neutropenia, tidak didapati hasil yang signifikan antara status albumin dengan kejadian demam neutropenia. Hasil ini berbeda dengan temuan penelitian oleh Intragumtornchai dkk di Bangkok yang melaporkan bahwa kadar albumin di bawah 3,5g/dl dan 2,0 g/dl berisiko masing-masing 3,1 dan 11,2 kali untuk terjadinya demam neutropenia.¹⁸ Penelitian Drenick dkk menyatakan saat seseorang kekurangan makanan dalam jangka 1-2 bulan, terdapat penurunan jumlah neutrofil setengah dari jumlah normalnya.⁶⁴ Albumin berperan dalam distribusi berbagai macam hormon dan obat sitostatika. Sekitar 50-90% obat sitostatika berkaitan dengan albumin sebagai agen distribusinya. Goldwaser dan Feldman memperkirakan bahwa setiap penurunan 2,5 g/dL serum albumin terdapat peningkatan jumlah kematian sebesar 24-56%. Penelitian menyebutkan rendahnya kadar albumin dapat menunjukkan adanya reaksi radang secara akut, adanya peningkatan produksi katekolamin dan TNF sebagai respon dari keganasan menimbulkan berbagai reaksi radang, dan menyebabkan pemecahan protein dan penurunan kadar albumin.⁵²

6.4. Status Sosial Ekonomi

Penelitian yang membahas mengenai pengaruh sosial ekonomi terhadap demam neutropenia masih sangat sedikit. Akan tetapi dapat diasumsikan bahwa sosial ekonomi secara tidak langsung berhubungan dengan rendahnya higine sanitasi dan pendidikan orang tua yang mengakibatkan peningkatan paparan

terhadap berbagai macam infeksi dan bahan mutagenik dari lingkungan. Penelitian oleh Basu dkk di Amerika Serikat menyebutkan bahwa faktor sosial ekonomi dapat menjadi pengganti faktor ras terhadap perburukan demam neutropenia yang diuji secara multivariat.⁶⁵ Hasil penelitian ini tampak bahwa faktor sosial ekonomi berhubungan secara bermakna terhadap kejadian demam neutropenia dimana penderita dengan status ekonomi miskin berdasarkan kategori BPS memiliki risiko sebesar 4,59 kali untuk terjadinya demam neutropenia dibandingkan dengan yang tidak miskin.

6.5. Durasi Pemakaian Infus

Penderita keganasan mengalami penurunan daya tahan tubuh sehingga meningkatkan risiko kejadian infeksi, termasuk flebitis akibat pemakaian infus. Penelitian ini tidak didapatkan perbedaan antara rerata lama pemakaian infus lebih dari 10 hari dan kurang dari 10 hari terhadap kejadian demam neutropenia. Penelitian ini juga tidak didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa durasi pemakaian infus sebagai faktor risiko terhadap demam neutropenia. Donowitz dkk menemukan bahwa dari 100 pemasangan infus dijumpai rerata infeksi sebesar 0,2 kasus (95%CI=0,1-0,3). Namun proporsi semakin menurun hingga 0,6 kasus per 1000 hari pemasangan infus (95%CI=0,3-1,2) kejadian infeksi. Angka kejadian infeksi pasca pemasangan *central venous catheter* (CVC) jangka lama menunjukkan angka tertinggi di antara jenis infus intravena lainnya (20,9 kasus per 100 pemakaian infus).³⁸ Penelitian sebelumnya oleh Penack dkk menyatakan bahwa penderita dengan flebitis yang diketahui jenis kumannya sebelum

terjadinya demam mengalami perbaikan yang signifikan setelah diterapi dengan antibiotika dan pencabutan infus.⁴⁸ Penelitian oleh Junqueira mengatakan bahwa demam neutropenia tidak meningkatkan risiko untuk terjadinya infeksi bakteri terkait dengan kateter.⁶⁶

6.6. Uji Multivariat

Analisis multivariat dalam penelitian ini menggunakan metode regresi logistik dapat dilihat bahwa sosial ekonomi merupakan faktor yang paling berpengaruh diantara faktor risiko lainnya. hal ini menunjukkan bahwa dalam penelitian ini faktor sosial ekonomi berperan penting terhadap kejadian demam neutropenia yang diasumsikan terkait dengan higine sanitasi. Faktor sosial ekonomi secara tidak langsung juga terkait dengan pola asuh, akses kesehatan dan asupan makanan anak dalam keluarga. Studi-studi sebelumnya belum ada yang menganalisis faktor risiko sosial ekonomi, durasi pemakaian infus, hipoalbumin, status gizi dan dosis kemoterapi sebagai faktor risiko secara bersama-sama terhadap kejadian demam neutropenia. Oleh karena itu analisis multivariat ini tidak dapat dibandingkan dengan penelitian sebelumnya.

6.7. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu:

1. Tidak meneliti adanya phlebitis ataupun infeksi lokal lain pada penderita demam neutropenia untuk variabel durasi pemakaian infus.

2. Tidak didapatkan sampel yang cukup untuk memenuhi sampel minimal untuk durasi pemakaian infus.
3. Tidak melakukan pemeriksaan kadar Interleukin 1, interleukin 6, INF, TNF, PGE2 dan indeks DNA yang terdapat dalam kerangka teori oleh karena keterbatasan biaya.