

**PERBEDAAN KADAR INTERLEUKIN-8 PADA
INFEKSI DAN NONINFEKSI BAKTERI PADA
LEUKEMIA ANAK DENGAN DEMAM
NEUTROPENIA**

**The difference between IL-8 Levels in Bacterial and nonbacterial
infection on Leukemic Children with Febrile Neutropenia**



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak**

Mervin Tri Hadianto

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU KESEHATAN ANAK
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2011**

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

- Tesis ini adalah hasil pekerjaan saya dan pembimbing penelitian saya dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.
- Hasil penelitian ini selanjutnya menjadi milik Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr.Kariadi Semarang dan karenanya untuk kepentingan publikasi keluar harus seizin Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr. Kariadi Semarang.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Semarang, Desember 2011

Mervin Tri Hadiano

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Mervin Tri Hadianto
Tempat dan Tanggal Lahir : Purbalingga, 29 Mei 1973
Agama : Katolik
Jenis Kelamin : Laki-laki
Status : Sudah menikah
Alamat : Jl.Kelud Timur I/19A, Semarang

B. Riwayat Pendidikan

1. SDK St Agustinus Purbalingga, lulus tahun 1986
2. SMPN 1 Purbalingga, lulus tahun 1989
3. SMA Kolese Loyola Semarang, lulus tahun 1992
4. Fakultas Kedokteran Undip Semarang, lulus 1998
5. PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak FK Undip, Juli 2006 – sekarang
6. Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Undip, Juli 2006-
sekarang

C. Riwayat Pekerjaan

- Dokter PTT di RSUP Dili, Timor Timur, tahun 1999
- Dokter PTT di Puskesmas Noemuti, kab TTU, NTT 2000-2001
- Dokter di RSUD Emanuel Klampok Banjarnegara 2001
- Dokter PNS di RSUD Kefamenanu, TTU, NTT, 2001-2006

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa, karena berkat karunia-Nya, Laporan Penelitian yang berjudul “Perbedaan Kadar Interleukin-8 pada leukemia anak dengan demam neutropenia yang mengalami infeksi dan noninfeksi bakteri” dapat saya selesaikan, guna memenuhi sebagian persyaratan dalam mencapai derajat S-2 dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Banyak sekali pihak yang telah berkenan membantu saya dalam menyelesaikan penulisan ini, sehingga kiranya tidaklah berlebihan apabila pada kesempatan ini saya menghaturkan rasa terima kasih dan penghormatan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Undip, Prof. Sudharto Prawata Hadi, MES. PhD beserta jajarannya yang telah memberikan izin bagi saya untuk menempuh PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak FK Undip.
2. Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, Prof. Dr.dr.Anies M.Kes, PKK yang telah memberikan izin bagi penulis untuk menempuh Program Pascasarjana Undip Semarang.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Dr.dr.Winarto,SpMK,SpM(K),DMM yang telah memberikan izin bagi saya untuk menempuh Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang
4. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dr.Endang Ambarwati, SpRM beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan penulis untuk mengikuti PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak FK Undip.
5. Direktur Utama RSUP Dr.Kariadi, dr. Bambang Wibowo,SpOG(K) beserta jajaran Direksi yang telah memberikan izin bagi penulis untuk meneliti dan menempuh PPDS-1 di Departemen Ilmu Kesehatan Anak/SMF Kesehatan Anak di RSUP dr.Kariadi Semarang.
6. Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK Undip/RSUP Dr.Kariadi, dr. Dwi Wastoro Dadiyanto, SpA(K) dan Ketua Program Studi PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dr. Alifiani Hikmah P, SpA(K) atas kesabaran, pengertian dalam memberikan arahan, dorongan dan motivasi terus-menerus dalam menyelesaikan penelitian ini.
7. Dr.Bambang Sudarmanto, SpA(K), dan Dr.drg.Henry Setyawan, MSc. sebagai pembimbing penelitian ini atas segala kesabaran dan ketulusannya dalam memberikan bimbingan, motivasi, wawasan, arahnya.
8. Prof.Dr.dr.H.Tjahjono,Sp.PA(K),FIAC,M.Sc,Dr.dr.Winarto,SpMK,SpM(K), DMM, dr. Neni Susilaningih, Msi, Dr.dr.Mexitalia S,SpA(K) sebagai narasumber Tesis.
9. Para staf pengajar di Departemen IKA FK Undip/RSUP Dr. Kariadi: Prof.Dr.dr.Ag.Soemantri, Sp.A(K), Ssi (Stat), Prof.Dr.dr.I.Sudigbia, Sp.A(K), Prof.Dr.dr.Harsoyo N, Sp.A(K), DTM&H, Prof.dr.M.Sidhartani Zain,MSc,SpA(K), (Alm) Dr.dr.Tatty Ermin S,Sp.A(K),P.hD, dr.

H.R.Rochmanadji W, Sp.A(K), MARS, dr. Kamilah Budhi R, SpA(K), Dr.dr.Tjipta Bachtera, Sp.A(K), dr.Asri Purwanti, SpA(K), MPd, dr. Budi Santosa, SpA(K), dr. HM Sholeh Kosim, SpA(K), dr. Moedrik Tamam, Sp.A(K), dr. Rudy Susanto, Sp.A(K), dr. I.Hartantyo, Sp.A(K), dr.Hendriani Selina, SpA(K), MARS, dr. JC Susanto, SpA(K), dr. Agus Priyatno, Sp.A(K), , dr.MM DEAH Hapsari, Sp.A(K), dr. M.Heru Muryawan,Sp.A, dr.Gatot Irawan, Sp.A(K), dr. Anindita S, Sp.A(K), dr. Wistiani, Sp.A(K), MsiMed, dr. Moh. Supriyatna, SpA, dr. Fitri Hartanto SpA(K), dr. Omega Mellyana, SpA, dr. Yetty Movieta, SpA, dr. Ninung Rose D, MsiMed, SpA, dr. Nahwa A, MsiMed, SpA, dr. Yusrina Istanti, MsiMed, SpA, dr.Tun Paksi MsiMed,SpA, dr.Suci Romadhona,MsiMed, SpA, dr.MS Anam, MsiMed,SpA, dr.Arsita, MsiMed,SpA, dr.Dewi Ratih, MsiMed,SpA, dr.Adhie Nur R, MsiMed,SpA, yang telah berperan besar dalam proses pendidikan saya

10. dr.MI Tjahjati, SpPK(K) selaku ketua laboratorium GAKI FK Undip dan bu Farida sebagai staf GAKI atas perkenannya memeriksa kadar IL-8
11. Seluruh teman sejawat peserta PPDS-I dan paramedis, atas kerjasama yang baik, saling membantu dan memotivasi.
12. Semua pasien dan keluarganya yang telah turut berpartisipasi secara ikhlas dalam penelitian ini, saya sampaikan terima kasih serta penghargaan setinggi-tingginya.
13. Orangtuaku tercinta Bp Gunarso Ciptawiredja dan (Alm) Ariani Witono yang dengan penuh kasih sayang, doa dan pengorbanan telah mengasuh, membesarkan, mendidik dan menanamkan kemandirian dan tanggung jawab. Istriku dr.Olieve Indri Leksmna dan anakku Yohanes Fergio Hadianto, kakakku Thomas Janardi atas bantuan, perhatian, dukungan, nasehat dan doa tulus yang penulis rasakan hingga sekarang
14. Seluruh staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan Bu Hartini yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan di PPDS I IKA FK Undip/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Tiada gading yang tak retak, saya memohon kepada semua pihak untuk memberikan masukan dan sumbang saran atas penelitian ini sehingga dapat meningkatkan kualitas penelitian dan memberikan bekal bagi saya untuk penelitian ilmiah di masa yang akan datang.

Akhirnya dari lubuk hati yang paling dalam, penulis juga menyampaikan permintaan maaf kepada semua pihak yang mungkin telah mengalami hal yang kurang berkenan dalam berinteraksi dengan penulis selama kegiatan penelitian ini. Semoga Allah Yang Maha Kasih senantiasa melimpahkan berkah dan karunia-Nya kepada kita semua, Amin.

Semarang, Desember 2011

dr. Mervin Tri Hadianto

DAFTAR ISI

	halaman
Halaman judul	i
Lembar pengesahan	ii
Pernyataan	iii
Riwayat hidup	iv
Kata pengantar	v
Daftar isi	vii
Daftar gambar	ix
Daftar tabel	x
Daftar lampiran	xi
Daftar singkatan	xii
Abstract	xiii
Abstrak	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	3
1.3 Tujuan penelitian	3
1.4 Manfaat penelitian	4
1.5 Orisinalitas penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Keganasan Hematologi.....	6
2.2 Infeksi bakteri pada leukemia.....	6
2.3 Demam neutropenia.....	6
BAB III. Kerangka teori, kerangka konsep dan hipotesis	
3. 1 Kerangka teori	26
3. 2 Kerangka konsep	26
3. 3 Hipotesis	27

BAB IV. METODE PENELITIAN	28
4.1 Ruang lingkup penelitian	28
4.2 Rancangan, jenis dan desain penelitian	28
4.3 Tempat dan waktu penelitian.....	28
4.4 Populasi dan sampel penelitian	29
4.5 Besar sampel.....	29
4.6 Cara pengambilan subjek.....	30
4.7 Definisi operasional.....	30
4.8 Bahan dan cara kerja.....	30
4.9 Alur penelitian	30
4.10 Analisis data	31
4.11 Etika penelitian	32
BAB V. HASIL PENELITIAN	33
BAB VI. PEMBAHASAN	38
BAB VII. SIMPULAN DAN SARAN	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Judul	Halaman
1	Perbedaan struktur dinding bakteri gram+ dan gram-	10
2	Pelepasan sitokin pada kaskade sepsis	13
3	Reseptor dan pelepasan IL-8	20
4	Bagan Kerangka Teori	26
5	Bagan desain penelitian belah lintang	28
6	Bagan alur penelitian	31
6	Kadar IL-8 pada berbagai hasil kultur darah	37

DAFTAR TABEL

Tabel	Judul	Halaman
1.	Jenis dan macam organisme penyebab demam neutropenia	8
2.	Perbedaan sifat bakteri gram+ dan gram-	10
3.	Gangguan pertahanan dan bakteri patogen tersering pada pasien keganasan	15
4.	Faktor komorbiditas pada anak dengan demam neutropenia	16
5.	Pemeriksaan laboratorium pada demam neutropenia	17
6.	Berbagai nilai cutoff IL-8	23
7.	Karakteristik jenis kelamin, umur, dan status gizi pada kedua kelompok	33
8.	Diagnosis penyakit dan derajat neutropenia pada 2 kelompok	34
9.	Kuman yang didapatkan pada kultur dan median kadar IL-8 pada kedua kelompok	35
10.	Hubungan antara median kadar IL-8 pada kedua kelompok	36
11.	Hubungan antara median kadar IL-8 dengan hasil pengecatan gram pada kelompok infeksi	36

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Ethical Clearance
Lampiran 2	Izin penelitian dari RSUP dr.Kariadi Semarang
Lampiran 3	Persetujuan setelah penjelasan (Informed Consent)
Lampiran 4	Data penelitian dari lab GAKI FK Undip
Lampiran 5	Data penelitian dan analisisnya

DAFTAR SINGKATAN

1.	ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia
2.	AML	Acute Myeloblastic Leukemia
3.	ANC	Absolute Neutrophil Count
4.	CML	Chronic Myelocytic Leukemia
5.	CRP	C-reaktif protein
6.	Gram -	Gram negatif
7.	Gram+	Gram positif
8.	IFN	Interferon
9.	IL	Interleukin
10.	LPB	Lipoprotein Binding Protein
11.	LPS	Lipopolisakarida
12.	PAF	Platelet Activating Factor
13.	PAMP	Pathogen-Associated Molecular Pattern
14.	PCT	Procalcitonin
15.	Nod2	Nucleotide-binding Oligomerization Domain Containing 2
16.	NF κ B	Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
17.	SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
18.	TLR	Toll Like Receptor
19.	TNF	Tumor Necrosis Factor

ABSTRACT

Background. Leukemia patients with chemotherapy-related neutropenia are usually have neutropenia fever, who need hospitalization and intravenous broad-spectrum antibiotics regimens. Early diagnosis of bacteremia/sepsis in children with febrile neutropenia remains difficult due to non-specific clinical and laboratory signs of infection. IL-8 is a proinflammatory cytokines produced by neutrophyl, macrofage, and endothelial cells' wall, and suspected as a marker of early bacterial infection.

Aim: Proving the difference between IL-8 level on bacterial and non bacterial infection on leukemia children with febrile neutropeni.

Methods An analytical observational with prospective cross sectional study. A group of leukemia children with febrile neutropeni was investigated who was fulfill inclusion criteria with subjects were 20 episodes febrile neutropenia in Kariadi Hospital on January-July 2011. Subject was chosen with consecutive sampling methode, was noted clinical data, blood culture and IL-8. The determination of bacterial infection was based on blood culture which were performed in microbiology laboratory in Kariadi Hospital and IL-8 serum levels were measured with Enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa) methode in GAKI FK Undip laboratory. Analysis using nonparametric Mann-Whitney test.

Results: Subjects, 20 episodes of febrile neutropenia from 19 cases, with aged between 6 months and 13 years, 65% boys, 95% ALL and 5% AML. The result was 12 episodes are bacteri (+) group : 6 subjects gram - bacteria, 6 subjects gram- bacteria and 8 episodes with no bacteria. The Median IL-8 plasma was most high on gram – bacteriemia, for 2.044,75 (795,82-2.088,55), next was gram+, 244,20 (148,88-795,82), and for nonbacteremia: 67,65 (8,9-111,88) pg/ml ($p < 0,001$).

Conclusion Median IL-8 level on bacteriemia was higher than nonbacteriemia, and median IL-8 level on bacteriemia on bacteriemia gram – was higher than gram +; statistically significant.

Keywords: IL-8, febrile neutropenia, leukemia

ABSTRAK

Latar belakang: Pasien leukemia yang menjalani kemoterapi sering menderita demam neutropenia, yang memerlukan rawat inap dan antibiotika spektrum luas. Diagnosis dini adanya bakteriemia/sepsis pada anak dengan klinis dan laboratorium sulit dilakukan. IL-8 adalah sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh neutrofil, makrofag dan dinding sel endotelial. IL-8 diduga bisa digunakan sebagai petanda dini infeksi.

Tujuan: Membuktikan adanya perbedaan kadar IL-8 pada anak yang menderita leukemia anak dan demam neutropenia yang mengalami infeksi dan noninfeksi bakteri

Metode: Desain studi observasional prospektif belah lintang. Diteliti satu kelompok anak yang menderita leukemia anak dan demam neutropenia yang memenuhi kriteria inklusi dengan subjek 20 episode demam neutropenia di RSUP Dr.Kariadi pada Januari-Juli 2011. Subjek dipilih dengan metode consecutive sampling, dicatat data klinis, kultur darah dan IL-8. Penetapan infeksi bakteri berdasarkan hasil kultur darah yang dilakukan di laboratorium mikrobiologi RSUP dr.Kariadi dan kadar IL-8 diukur dengan metoda Enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa) di laboratorium GAKI Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Analisis dilakukan dengan uji nonparametrik Mann Whitney.

Hasil: Subjek 20 episode demam neutropenia dari 19 kasus, rentang umur 6 bulan-13 tahun, 65% laki-laki, 95% ALL, 5% AML. Didapatkan 12 episode merupakan kelompok bakteri (+) : 6 subjek bakteri gram-, 6 subjek bakteri gram+ dan 8 episode bakteri (-). Median kadar IL-8 paling tinggi pada bakteremia gram-, sebesar 2.044,75 (795,82-2.088,55), disusul gram+, 244,20 (148,88-795,82), dan nonbakteremia: 67,65 (8,9-111,88) pg/ml ($p < 0,001$).

Simpulan. Median kadar IL-8 pada bakteremia lebih tinggi daripada nonbakteremia, dan median kadar IL-8 pada bakteremia gram- lebih tinggi daripada gram+. Secara statistik bermakna.

Kata kunci: IL-8, demam neutropenia, leukemia.