

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Keganasan hematologi terdiri dari solid tumor dan nonsolid tumor/leukemia (ALL, AML, CML). Neutropenia merupakan penurunan jumlah neutrofil dalam darah tepi, sering merupakan komplikasi leukemia akibat infiltrasi sel ganas dan efek samping obat sitostatika pada sumsum tulang.<sup>1</sup>

Infeksi bakteri sering berpotensi menimbulkan komplikasi berat berupa sepsis pada pasien leukemia yang diterapi. Sepsis merupakan suatu infeksi yang menginduksi sekumpulan gejala dan gambaran inflamasi sistemik (*systemic inflammatory response syndrome/SIRS*) berupa demam atau hipotermia, leukositosis/leukopenia, takikardi, dan takipneu atau *supranormal minute ventilation*.<sup>2,3</sup> Faktor risiko timbulnya infeksi bakteri sepsis berupa rusaknya barier fisik kulit dan mukosa akibat efek samping kemoterapi, tindakan invasif seperti pemasangan kateter intravena, gangguan imunitas seluler dan humoral, serta menurunnya jumlah neutrofil (risiko tinggi jika jumlah neutrofil  $< 500/\text{mm}^3$ ).<sup>3,4</sup>

Moris Patrick pada tahun 2007 melaporkan prevalensi demam neutropenia di Irlandia 64,2 kasus per tahun.<sup>5</sup> Laporan dari RSCM Jakarta prevalensi penderita demam neutropenia pada tahun 2008 sebesar 15%, RS kanker Dharmais Jakarta sebesar 26%, RS dr.Soetomo Surabaya: 33% (35% diantaranya kultur positif), dan RS Kandou Manado 22% (dengan kultur positif sebesar 36%),<sup>6</sup> RSUP dr.Kariadi

Semarang tahun 2003-2007 dilaporkan dari 107 pasien ALL, 48 pasien menderita episode demam neutropenia; 48% hasil kultur darah positif, bakteri terbanyak ditemukan adalah *P. aeruginosa* (26%) dan *S.aureus* (23%).<sup>6</sup>

Tanda adanya bakteri dalam darah (bakteremia) adalah kultur darah positif, kemudian dilanjutkan tes sensitivitas untuk menentukan antibiotik yang tepat, namun memerlukan waktu 3-4 hari pasca pengambilan sampel darah. Tanda-tanda infeksi bakteri seperti leukositosis, ditemukannya toksik granulasi, dan I/T rasio (persentase neutrofil stab/neutrofil total) sulit ditentukan pada kasus neutropenia, sehingga demam pada kasus neutropenia harus cepat ditentukan apakah karena penyebab infeksi atau noninfeksi. Paradigma baru dalam tatalaksana demam neutropenia adalah sedapat mungkin menghindari pemakaian antibiotika sampai dibuktikan adanya infeksi bakteri, untuk mengurangi risiko resistensi. Oleh karena itu diperlukan petanda dini infeksi bakteri pada awal demam untuk mengatasi kelemahan kultur darah karena hasilnya memerlukan waktu beberapa hari.

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mencari petanda dini infeksi pada anak dengan demam sebelum hasil kultur darah jadi, antara lain CRP, prokalsitonin, IL-6, dan IL-8, neopterin, IL-10, IL-12, rasio IL-10/IL-12, antagonis reseptor IL-1, *soluble receptor TNF* I dan II.<sup>7</sup> IL-8 dan IL-6 merupakan kemokin neutrofil pada inflamasi<sup>5</sup>, kadarnya meningkat signifikan pada infeksi bakteri dibandingkan demam noninfeksi bakterial. Hasil pemeriksaan kadar IL-6 atau IL-8 pada onset demam disebutkan mampu membedakan kelompok risiko rendah atau tinggi terinfeksi bakteri.<sup>8</sup> Kadar IL-8 kurang dipengaruhi umur dibandingkan IL-6. IL-8 merupakan

mediator penting pada respon imun yang diproduksi oleh sel monosit, tipe sel leukosit lain (prekursor mieloid, sel *Natural Killer* [NK], neutrofil, eosinofil, sel mast), berbagai jaringan (fibroblast, sel endotelial, dan sel epitelial dalam vesikel [badan Weibel Palade], termasuk sel tumor. Stimulus sekresi IL-8 berupa sitokin (IL-1 dan TNF $\alpha$ ) akibat produk bakteri (endotoksin dan eksotoksin), jamur, dan virus. Kadar IL-8 sudah meningkat 3 hari sebelum demam jika terjadi bakteremia. Lehrnbecher<sup>8</sup> menyebutkan nilai *cutoff* IL-8 30 pg/ml untuk membedakan demam karena infeksi bakteri dan nonbakteri dengan sensitivitas IL-8 adalah 87%, dengan spesifisitas 59%, namun hasil ini berbeda-beda dari tiap peneliti.<sup>9-11</sup>

Penelitian ini akan membuktikan perbedaan kadar IL-8 pada infeksi bakteri pada kultur steril, kultur kuman gram+ dan gram -; merupakan bagian penelitian multisenter bersama UGM dan Universitas Sebelas Maret Solo dengan fokus penelitian yang berbeda-beda pada demam neutropenia, dan belum ada penelitian kadar IL-8 sebelumnya untuk anak Indonesia.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Adakah perbedaan kadar IL-8 pada kejadian infeksi bakteri dan noninfeksi bakteri pada anak yang mengalami keganasan hematologi dengan demam neutropenia?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Umum**

Membuktikan perbedaan kadar IL-8 dengan kejadian infeksi bakteri dan noninfeksi bakteri pada anak yang mengalami keganasan hematologi dengan demam neutropenia.

### **1.3.2 Khusus**

- a. Menganalisis kadar IL-8 pada kultur darah steril dan nonsteril.
- b. Menganalisis kadar IL-8 pada kultur darah gram + dan gram –

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### 1.4.1 Pendidikan

Menambah wawasan tentang peran IL-8 sebagai indikator awal infeksi bakteri pada anak dengan keganasan hematologi yang mengalami demam neutropenia.

#### 1.4.2 Bidang IPTEK

Memberi masukan bagi pengembangan penelitian imunologi lebih lanjut tentang IL-8 sebagai prediktor dini infeksi bakteri pada keganasan hematologi anak di Indonesia dengan demam neutropenia.

#### 1.4.3 Pelayanan Kesehatan

Menyediakan data mengenai peran IL-8 pada kasus demam neutropenia untuk meningkatkan kewaspadaan dini infeksi bakteri dan sepsis sehingga dapat menentukan pemberian antibiotika empiris, menurunkan risiko sepsis dan kematian karena infeksi bakterial berat.

## 1.5 Orisinalitas

Beberapa penelitian terdahulu yang berkaitan dengan demam neutropenia pada anak:

<b>Peneliti</b>	<b>Judul</b>	<b>Metoda</b>	<b>Hasil</b>
Lehrnbecher, dkk (2004) <sup>8</sup>	Circulating levels and promoter polymorphisms of IL-6 and IL-8 in pediatric cancer patients with fever and neutropenia <sup>8</sup>	Belah Lintang (anak 1-18 th)	IL-6 dan IL-8 tak berbeda bermakna, lebih tinggi pada bakteremia gram -. <i>Cutoff point</i> 30 pg/ml
De Bont ES, Vellenga E, Seaanenburg JC, Fidler V, Visser-van Brummen PJ, Kamps WA (1999) <sup>9</sup>	Plasma IL-8 and IL-6 levels can be used to define a group with low risk of septicaemia among cancer patients with fever and neutropenia	Kasus kontrol 53 pasien (usia 1-66 tahun)	Bakteremia vs demam nonbakteri dan p=0,022 (IL-8). Infeksi gram – memberi hasil lebih tinggi daripada gram + atau klinis sepsis.
Diepold M, Noelke P, Duffner U, Kontny U, Berner, dkk (2008) <sup>10</sup>	Performance of Interleukin-6 and Interleukin-8 serum levels in pediatric oncology patients with neutropenia and fever for the assessment of low-risk.	Prospektif pada keganasan hematologi anak dengan demam neutropenia selama kemoterapi (anak 1-20 th)	<i>Cutoff point</i> IL-8: 30 pf/ml. IL-6 lebih sensitif daripada IL-8.
Stryjewski GR, Nylén ES, Bell MJ, Snider RH, Becker KL, Wu A, Lawlor C, Dalton H, (2005) <sup>11</sup>	Interleukin-6, Interleukin-8, and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for determination of bacterial sepsis in febrile neutropenic children	Prospektif, n=54 (anak 5-17 th)	<i>Cutoff point</i> IL-8: 20 pg/ml + kadar prekursor kalsitonin ( <i>cutoff point</i> > 500 pg/ml) merupakan prediktor terbaik vs IL-6

Penelitian ini berbeda pada desain: belah lintang, dengan Sampel: anak usia 1 bulan sampai 14 tahun, dilakukan di bangsal anak RSUP dr.Kariadi Semarang.