

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Keganasan Hematologi**

Keganasan hematologi dibagi menjadi solid tumor dan nonsolid tumor (leukemia). Leukemia adalah penyakit neoplastik yang ditandai dengan diferensiasi dan proliferasi sel induk hematopoetik yang mengalami transformasi ganas, menyebabkan supresi dan penggantian elemen sumsum normal. Leukemia dibagi menjadi 2 tipe umum: leukemia limfositik dan leukemia mielogenosa; jenis yang tersering ditemukan pada anak adalah ALL, AML, dan CML.<sup>1</sup>

#### **2.2 Infeksi bakteri pada leukemia**

Infeksi bakteri merupakan salah satu penyebab kematian penderita leukemia akibat penurunan daya tahan tubuh akibat dari keganasannya sendiri maupun sitostatika. Sitostatika sering menyebabkan hambatan proliferasi sel kulit dan mukosa, sehingga memudahkan invasi mikroorganisme karena erosi dan ulserasi serta menekan proliferasi sumsum tulang, termasuk granulosit, yang berperan dalam imunitas nonspesifik. Imunitas di kulit/mukosa berupa rambut, sebum, keringat, sekresi cairan dari mukosa, silia, dan imunoglobulin (Ig)A. Penurunan kadar granulosit dalam darah di bawah  $1.000/\text{mm}^3$ , di bawah  $500/\text{mm}^3$ , dan di bawah  $100/\text{mm}^3$  meningkatkan risiko infeksi berat, berturut-turut sebesar 10%, 19%, dan 28%; bahkan angka kematian penderita dapat meningkat sampai 80% pada jumlah granulosit  $< 100/\text{mm}^3$  pada keadaan sepsis. Kemajuan tatalaksana demam

neutropenia yang baik menghasilkan angka mortalitas di Eropa hanya 8,7% saja, sedangkan di Indonesia belum ada data nasional besarnya angka kematian demam neutropenia. Data dari RS Kanker Dharmais tahun 2000-2002, mortalitas bervariasi antara 12,5%-38,8%. Perbedaan angka ini cukup besar karena saat itu belum ada strategi baku diagnosis dan tatalaksana demam neutropenia di Indonesia, kondisi lingkungan, dan pola kuman, namun saat ini telah disusun panduan tatalaksana demam neutropenia pada keganasan hematologi.<sup>4-6</sup>

Pemeriksaan darah sebagai baku emas adanya infeksi bakteri adalah kultur darah yang positif, dan ditunjang ditemukannya toksik granulasi pada gambaran darah tepi, dan berbagai sitokin sebagai petanda infeksi.<sup>7,12,13</sup>

Antibiotika poten diperlukan jika timbul infeksi, namun di sisi lain, penggunaan antibiotika bisa mengganggu keseimbangan flora usus yang bisa berakibat kolonisasi bakteri patogen terutama pada traktus gastrointestinal dengan ulserasi di mukosanya. Pemberian antibiotika rasional diperlukan agar mengurangi biaya, dan efek samping lain, termasuk resistensi bakteri.<sup>5</sup>

## **2.3 Demam Neutropenia**

### **2.3.1 Definisi**

Demam neutropenia merupakan suatu sindrom yang terdiri dari dua gejala, yaitu: demam (didefinisikan sebagai temperatur oral  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  sekali pengukuran, atau temperatur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  untuk pengukuran selama 1 jam terus-menerus atau pada 2 kali pengukuran dengan jarak minimal 12 jam) dan neutropenia (didefinisikan

sebagai ANC < 500 sel/mm<sup>3</sup>, atau <1.000 sel/mm<sup>3</sup> dengan perkiraan menurun menjadi < 500/mm<sup>3</sup>).<sup>14-17</sup> Tingkat keparahan neutropenia dan risiko infeksi berhubungan erat dengan jumlah neutrofil, risiko terbesar infeksi pada pasien dengan penghitungan neutrofil ≤ 100 sel/mm<sup>3</sup>. Penyebab demam pada leukemia bisa karena infeksi maupun demam noninfeksi (misalnya karena mukositis, reaksi transfusi noninfeksi, atau *Graft Versus Host Disease* (GVHD)).<sup>3,18-21</sup>

### 2.3.2 Etiologi

Jenis mikroba yang sering menyebabkan infeksi pada neutropenia tertera pada tabel 1, dibagi menjadi bakteri aerob dan anaerob, gram + dan gram -.

**Tabel 1.** Jenis dan macam organisme penyebab demam neutropenia<sup>21</sup>

Bakteri aerob (90%)	Kokus gram+ (45%)	<i>Staphylococcus</i>
		<i>Streptococcus</i>
	Basil gram + (jarang)	<i>Enterococcus faecalis/faecium</i>
		<i>Corynebacterium sp</i>
Basil gram - (45%)	<i>Eschericia coli</i>	
	<i>Klebsiella sp</i>	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	<i>Peptococci</i>	
Bakteri anerob (4-5%) sering polimikrobial	Kokus gram+	<i>Peptostreptococci</i>
		<i>Bacteroides fragilis</i>
	Basil gram-	<i>Fusobacterium sp</i>

Secara tradisional, bakteri gram- merupakan penyebab infeksi pada neutropenia, khususnya *P.aeruginosa*. Dalam beberapa tahun ini penyebab infeksi pada neutropenia telah berubah dari bakteri gram - menjadi gram +, hal ini terjadi pada sekitar 63% dari isolat yang dilaporkan oleh *American National Cancer Institute Survey*. Penyebab perubahan ini diduga karena peningkatan pemasangan kateter

intravena dan penggunaan antibiotika secara empiris, yang lebih banyak ditujukan pada bakteri gram - daripada gram +.<sup>22-23</sup>

### **2.3.3 Patogenesis dan Patofisiologi**

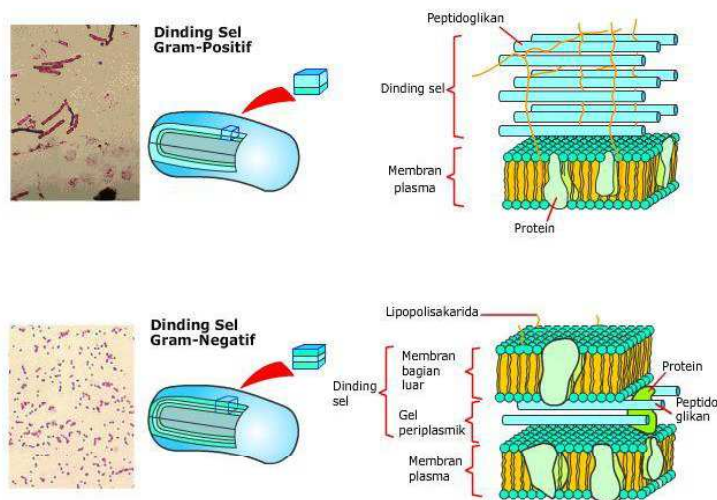
Episode pertama demam neutropenia pada pasien yang menerima kemoterapi dihubungkan dengan rendahnya ANC dan adanya kerusakan kulit/mukosa usus akibat kemoterapi tersebut. Koloni mikroorganisme pada usus akan merusak mukosa, selanjutnya terjadi translokasi bakteri, dan invasi jaringan. Peneliti melaporkan hubungan pemberian agen sitotoksik dan mukositis oral yang mengakibatkan bakteremia *S.viridans*. Sumber infeksi utama adalah bakteri dari saluran cerna, disusul infeksi saluran napas bawah, dan infeksi saluran kencing (ISK). Faktor predisposisi lain meliputi pemberian kemoterapi dosis tinggi, dan kadar albumin yang rendah.<sup>18,21</sup>

Bakteri gram+ adalah bakteri yang mempertahankan zat warna kristal violet saat pewarnaan gram sehingga akan berwarna biru/ungu di bawah mikroskop. Dinding sel homogen dan tebal (20-80 nm), sebagian besar tersusun dari peptidoglikan serta asam teikoat sebagai *chelating agen* untuk adhesi.<sup>24</sup>

Bakteri gram- akan berwarna merah/merah muda pada pewarnaan gram, dengan struktur dinding sel terbesar terdiri dari lipopolisakarida (terdiri dari lipid A, inti polisakarida, dan antigen O), sementara lapisan peptidoglikan tipis.

**Tabel 2.** Perbedaan sifat bakteri gram+ dan negatif.<sup>24</sup>

Pembeda	Bakteri gram +	Bakteri gram -
Dinding sel :		
Lapisan peptidoglikan	lebih tebal	lebih tipis
Kadar lipid	1-4 %	11-22%
Resistensi terhadap alkali (1% KOH)	tidak larut	larut
Kepekaan terhadap Iodium	lebih peka	kurang peka
Toksin yang dibentuk	eksotoksin	endotoksin
Resistensi terhadap tellurit	lebih tahan	lebih peka
Sifat tahan asam	ada yang tahan asam	tidak ada yang tahan asam
kepekaan terhadap penisilin	lebih peka	kurang peka
kepekaan terhadap streptomisin	tidak peka	peka



**Gambar 1.** Perbedaan struktur dinding bakteri gram+ dan gram-. Diunduh dari: <http://gonearea.blogspot.com/2011/02/perbedaan-bakteri-gram-negatif-dan-gram.html> (tg 30-9-2010)

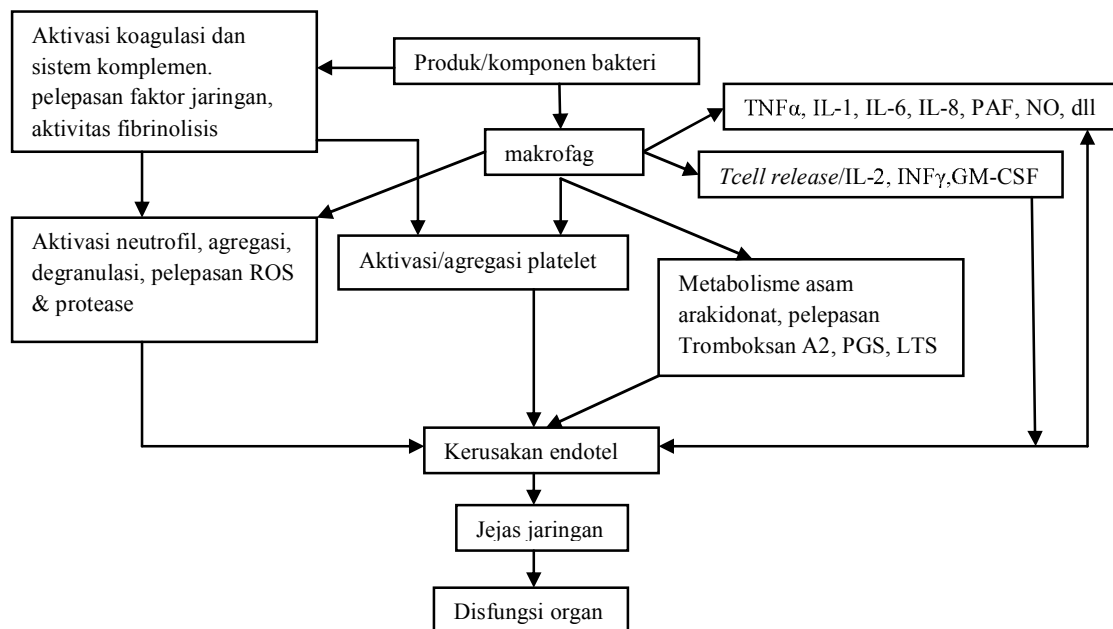
Respon inflamasi terhadap bakteri gram- dimulai dengan pelepasan sejumlah besar endotoksin berupa LPS. LPS mengikat protein spesifik dalam plasma yaitu

LBP, selanjutnya kompleks LPS-LBP ini akan berikatan dengan CD14, yang merupakan reseptor di membran makrofag. CD14 akan mempresentasikan LPS kepada TLR4 yaitu reseptor untuk transduksi sinyal sehingga terjadi aktivasi makrofag.<sup>7,14-15</sup>

Respon inflamasi bakteri gram+ melalui dua mekanisme: menghasilkan eksotoksin yang bekerja sebagai superantigen dan dengan melepaskan fragmen dinding sel yang merangsang sel imun. Superantigen mengaktifkan sejumlah besar sel T untuk menghasilkan sitokin proinflamasi dalam jumlah sangat banyak. Bakteri gram+ yang tak mengeluarkan eksotoksin dapat menginduksi syok dengan merangsang respon imun nonspesifik melalui mekanisme yang sama dengan bakteri gram-, namun via TLR2. Berbeda dengan bakteri gram -, respons imun bakteri gram + memerlukan perantara sel T limfosit yang kurang menimbulkan respons inflamasi hebat.<sup>7,14-15</sup>

Kedua kelompok organisme di atas, memicu kaskade sepsis yang dimulai dengan pelepasan mediator inflamasi. Mediator inflamasi primer dilepaskan dari sel-sel akibat aktivasi makrofag. Pelepasan mediator ini akan mengaktifasi sistem koagulasi dan komplemen. Infeksi akan dilawan oleh tubuh dengan imunitas seluler (monosit, makrofag, neutrofil) serta humoral (membentuk antibodi dan mengaktifkan jalur komplemen). Pengenalan patogen oleh CD14 dan TLR2 dan TLR4 di membran monosit dan makrofag akan memicu pelepasan sitokin untuk mengaktifkan sistem imunitas selular. Pengaktifan ini akan menyebabkan sel T akan berdiferensiasi menjadi sel T *helper*-1 (Th1) serta sel Th2. Sel Th1 mensekresikan sitokin

proinflamasi seperti TNF dan IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, dan IL-12. Sel Th2 mensekresikan sitokin antiinflamasi seperti IL-4, IL-10 dan IL-13. Pembentukan sitokin proinflamasi dan antiinflamasi diatur melalui mekanisme umpan balik yang kompleks. Sitokin proinflamasi terutama berperan menghasilkan sistem imun untuk melawan bakteri penyebab infeksi, namun jika berlebihan dapat menyebabkan syok, gagal multi organ, dan kematian. Sebaliknya sitokin antiinflamasi berperan penting untuk mengatasi proses inflamasi berlebihan dan mempertahankan keseimbangan tubuh agar fungsi organ vital dapat berjalan baik. Sitokin proinflamasi juga dapat mempengaruhi fungsi organ secara langsung/tidak langsung melalui mediator sekunder (*nitric oxide*, tromboksan, leukotrien, PAF, prostaglandin) dan komplemen. Kerusakan akibat aktivasi makrofag terjadi pada endotel dan selanjutnya akan menimbulkan migrasi leukosit serta pembentukan mikrotrombi sehingga menyebabkan kerusakan organ. Aktivasi endotel akan meningkatkan jumlah reseptor trombin pada permukaan sel untuk melokalisasi koagulasi pada tempat yang mengalami cedera. Cedera endotel juga berkaitan dengan gangguan fibrinolisis, karena penurunan jumlah reseptor pada permukaan sel untuk sintesis dan ekspresi molekul anti-trombik. Selain itu, inflamasi pada sel endotel akan menyebabkan vasodilatasi pada otot polos pembuluh darah.<sup>2</sup>



**Gambar 2.** Pelepasan sitokin pada kaskade sepsis.

Respon invasi mikroba, makrofag melepaskan mediator inflamasi primer sebagai hasil rangsangan kerusakan endotel. Kerusakan endotel menyebabkan pelepasan sitokin lebih banyak lagi, menyebabkan kebocoran kapiler, vasodilatasi, dan pembentukan mikrotrombus yang mengakibatkan disfungsi organ. (Diunduh dari: [http://www.medscape.com/viewarticle/493246\\_4](http://www.medscape.com/viewarticle/493246_4), tanggal 10-9-201).

### 2.3.4 Gangguan Pertahanan Tubuh pada Pasien Keganasan

Pasien leukemia menjadi rentan terhadap berbagai penyakit akibat penyakit yang mendasarinya atau akibat terapi yang diberikan karena berhubungan dengan defek imun spesifik yang mendasari infeksi oleh patogen tertentu.<sup>14-17</sup> Pasien leukemia limfoblastik kronik dan multipel mieloma rentan terhadap infeksi bakteri *Staphylococcus* dan *Streptococcus*, sedangkan pasien limfoma mempunyai abnormalitas sistem selular sehingga rentan terhadap infeksi virus dan jamur.<sup>21-23</sup>



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 infeksi bakteri. Beberapa prosedur seperti kateter vena sentral/perifer, aspirasi sumsum tulang, dan kateter urin akan mengganggu kulit/mukosa dan menyediakan tempat kolonisasi bakteri komensal/patogen. Derajat dan durasi neutropenia, kelainan kemotaksis, fagositosis sebagai konsekuensi terapi, berhubungan langsung dengan infeksi bakteri dan jamur. Pemberian kortikosteroid akan mengurangi fagositosis dan migrasi neutrofil.<sup>14,19,21</sup>

### **2.3.5 Neutropenia**

Jumlah neutrofil normal di dalam darah pada bayi yang baru lahir umumnya tinggi ( $6.000\text{--}26.000/\text{mm}^3$ ), dan menurun pada umur 1 minggu. Setelah umur 1 tahun, jumlah neutrofil berkisar antara  $1.500\text{--}8.000\text{ sel}/\text{mm}^3$ .<sup>17-19</sup>

Neutrofil merupakan sel darah putih yang paling banyak pada manusia, kadar dalam darah 50–70%, 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 (IL-8, IFN- $\gamma$ , dan C5a) yang diproduksi oleh endotelium, mast sel dan makrofag.<sup>21</sup> Dalam mempertahankan tubuh dari mikroba, neutrofil mempunyai beberapa fungsi yaitu: 1. fagositosis, yaitu membunuh mikroba dengan menarik dan mencernanya dengan

*reactive oxygen species* (ROS) dan enzim hidrolitik, 2.degranulasi neutrofil melepaskan enzim untuk degranulasi protein sekitarnya, dan 3.NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*). Neutrofil dapat melepaskan struktur mirip jaring yang dibentuk oleh kromatin dan protease serin yang membunuh mikroba secara ekstraselular.<sup>21</sup>

**Tabel 3.** Gangguan pertahanan dan bakteri patogen tersering pada pasien keganasan<sup>21</sup>

Jenis leukemia	Gangguan Pertahanan Tubuh	Bakteri Patogen
ALL	Disfungsi neutrofil/neutropenia Gangguan integritas mukosa dan kulit Gangguan imunitas selular dan humoral karena erapi Trombositopenia (penyembuhan lambat)	Bakteri gram + dan - Fungi
AML	Disfungsi neutrofil/neutropenia Gangguan integritas mukosa dan kulit Gangguan imunitas selular dan humoral karena terapi Trombositopenia (penyembuhan lambat)	Gram + ( <i>Staphylococcus, Streptococcus</i> ) dan gram - ( <i>E.coli, Klebsiella pneumoniae, P.aeruginosa</i> ) Fungi ( <i>Candida, Aspergillus</i> ) Virus (Herpes simpleks, varicella zoster) Parasit ( <i>Pneumocystis carinii</i> )
CML	Gangguan imunitas humoral Gangguan imunitas seluler Neutropenia ( <i>end stage</i> )	Bakteri berkapsul ( <i>S.pneumoniae, H influenzae, Neisseria sp</i> ) Bakteri gram - virus, parasit.

### 2.3.6 Manifestasi Klinis

Gejala dan tanda inflamasi pada pasien neutropenia, seringkali minimal atau tidak ada samasekali. Demam merupakan gejala yang paling sering dan kadang-kadang hanya muncul pada infeksi berat<sup>17</sup>. Demam karena penyebab infeksi pada leukemia, bisa ditemukan dalam bentuk fokus infeksi yang jelas seperti infeksi kulit termasuk flebitis, infeksi saluran napas (infeksi sinus, infeksi telinga), infeksi saluran pencernaan seperti diare infeksi dan kandidiasis, infeksi saluran kencing; atau bisa karena adanya bakteremia sampai timbul sepsis jika disertai gejala SIRS.<sup>21</sup>

### 2.3.7 Komorbiditas

Komorbiditas merupakan faktor penting yang berhubungan dengan kegagalan pengobatan, infeksi berat, dan kematian seperti sepsis, dehidrasi, dll.

**Tabel 4.** Faktor komorbiditas pada anak dengan demam neutropenia<sup>6</sup>

<i>Patient-related comorbidities</i>	Usia < 6 tahun Riwayat: sepsis/bakteremia, infeksi pada akses vena sentral
Kedadaan medis yang menentukan perawatan di rumah sakit	Syok atau syok yang terkompensasi Keadaan metabolik yang tidak stabil Perubahan keadaan mental Perdarahan Dehidrasi Pneumonitis Mukositis Abses jaringan lunak Diare dan muntah Kegagalan organ tubuh
<i>Cancer-associated comorbidities</i>	Tumor yang progresif Leukemia yang baru terdiagnosis Leukemia yang relaps
<i>Treatment-associated comorbidities</i>	Neutropenia > 7 hari 1-12 bulan setelah transplantasi sumsum tulang

Secara umum, pasien dikatakan mengalami perburukan secara klinis bila didapatkan minimal 2 faktor komorbiditas di atas.

### 2.3.8 Pendekatan Diagnosis

Pemeriksaan pada penderita demam neutropenia meliputi anamnesis untuk mencari faktor risiko untuk jenis infeksi tertentu, riwayat penyakit dasarnya serta pengobatannya, telah berapa lama terjadi neutropenia, antibiotik profilaksis yang telah diberikan, penyakit infeksi yang pernah diderita sebelumnya dan pengobatannya, perjalanan ke daerah endemis penyakit infeksi tertentu, pengetahuan spektrum mikroba serta uji resistensi, serta kemungkinan adanya gejala klinis yang khas.<sup>12</sup>

Pemeriksaan fisik dilakukan terutama untuk memeriksa fokus infeksi, yang dapat terjadi pada mukosa, rambut dan kuku, area genital, anal dan oral. Lokasi tempat masuknya kateter, biopsi sumsum tulang, ataupun luka pembedahan. Seringkali pada penderita demam neutropenia tanda-tanda klasik inflamasi menjadi berkurang.<sup>17</sup>

**Tabel 5.** Pemeriksaan Laboratorium pada demam neutropenia<sup>17</sup>

Kultur darah	Cara terbaik: minimal 2 sampel diambil dari vena perifer dengan interval 20 menit pada 2 tempat berbeda. Bila terdapat kateter vena sentral, sampel diambil dari kateter vena sentral dan dari vena perifer
Urin rutin & Kultur urin	Diindikasikan bila ada gejala saluran kemih, atau pada kasus neoplasma berlokasi di daerah urin atau renal
Kultur sekret luka	Diambil dengan tusukan atau <i>swab</i> , diambil dari tempat insersi kateter, bekas luka pembedahan atau luka mukokutan.
Kultur survailans	Diindikasikan bila ada kecurigaan kolonisasi oleh mikroorganisme multiresistan, diambil dari <i>swab</i> nasal, anus dan lipatan kulit.
Kultur cairan cerebrospinal	Diperiksa secara periodik untuk memonitor toksisitas obat, hidrasi, dan kemungkinan sepsis. Meliputi ureum, creatinin, enzim transaminase, bilirubin, elektrolit dan gula darah
Pemeriksaan darah lengkap Lain-lain	Diindikasikan bila terdapat gejala keterlibatan sistem saraf pusat. IL-6, IL-8, dan PCT, untuk prediktor adanya infeksi nonspesifik

Sebagian besar kasus penyebab penyakit sulit dicari walaupun telah dilakukan pemeriksaan penunjang diagnosis, namun pengobatan empiris tetap diberikan tanpa menunggu hasil laboratorium yang spesifik. Kultur darah untuk bakteri dan jamur yang diambil dari vena perifer dan semua lumen kateter yang terpasang. Pemeriksaan foto dada dilakukan untuk melihat adanya infiltrat di paru. Pemeriksaan *Computed Tomography Scanning* (CT scan), *Magnetic Ressonance Imaging* (MRI), ultrasonografi (USG), dan *Positron Emission Tomography* dapat dipertimbangkan untuk mencari fokus infeksi (kulit, jaringan lunak, abdomen, sinus, saraf pusat, paru-paru, dan lain sebagainya).<sup>21</sup>

### 2.3.9 IL-8 dan petanda dini inflamasi lainnya

Beberapa petanda inflamasi yang diteliti akhir-akhir ini di antaranya: LED, PCT, CRP, IL-8, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, neopterin, antagonis reseptor IL-1, soluble receptor TNF I dan II, soluble Fc $\gamma$  Receptor Type III, soluble IL-2 receptor, soluble TNF receptor II, sementara yang paling populer diteliti adalah PCT, IL-6, dan IL-8.

PCT merupakan prekursor peptida dari hormon kalsitonin (CT). Induksi PCT terjadi dengan cepat; mulai meningkat 4 jam setelah pemberian endotoksin dan akan kembali normal dalam 24 jam. PCT secara normal diproduksi oleh sel C dari kelenjar tiroid dan paru sebagai prohormon dari kalsitonin. Konsentrasi PCT sangat rendah pada orang sehat (<0,1 ng/mL). Pada sel neuroendokrin, hormon matur diproses dan disimpan dalam granula sekretori. PCT selama infeksi terbentuk secara ekstratiroid. Infeksi bakteri merangsang peningkatan ekspresi gen CALC-1. Kadar PCT akan meningkat secara signifikan selama infeksi bakteri, karena diproduksi semua jaringan melalui jalur alternatif. Adanya infeksi bakteri akan merangsang sekresi sitokin yang berpengaruh dalam pelepasan PCT. PCT jika dibandingkan TNF dan IL-6, kadarnya meningkat secara spesifik selama infeksi bakteri (lebih tinggi pada bakteremia gram -) dan tidak berespon terhadap tipe inflamasi lain (seperti infeksi virus, penolakan organ transplatasi, atau penyakit autoimun). Selama infeksi, PCT dihasilkan ekstratiroid. Infeksi bakteri merangsang peningkatan ekspresi gen CALC-1 yang secara langsung meningkatkan pengeluaran PCT dari semua jaringan parenkim (seperti hepar, ginjal, pankreas, otak, jantung, dan usus halus) dan kadarnya mencapai *plateau* dalam 8-24 jam selama infeksi. PCT bila dibandingkan IL-8

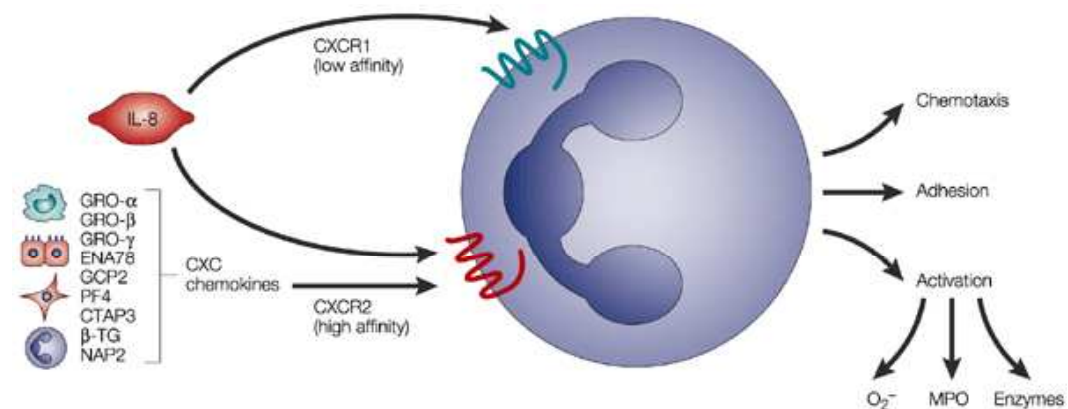
merupakan petanda lambat infeksi bakteri, namun karena tidak dipengaruhi adanya mukositis, maka dalam klinik dipakai untuk menentukan penghentian antibiotika yang diberikan.<sup>25-26</sup>

IL-6 adalah protein imun famili hematopoietin, merupakan monomer terdiri dari 184 asam amino, disekresi oleh sel T, makrofag, dan endotelial; dilepaskan sebagai respons infeksi, luka bakar, trauma, dan neoplasma. IL-6 menginduksi pertumbuhan dan diferensiasi sel B dan T. IL-6 dilepaskan sebagai respons IL-1 dan TNF $\beta$ , dengan reseptor ditemukan pada sel T, sel B yang teraktivasi, sel mieloid, sel hepatoma, sel mieloma, dan virus Epstein-Barr (EBV). IL-6 meningkatkan sintesis CRP, serum amiloid A, dan fibrinogen; kadarnya menetap selama demam; kadar puncak terjadi 4-6 jam pasca demam, stabil padar perubahan suhu namun kadarnya dipengaruhi usia.<sup>24,26-27</sup>

Struktur IL-8 dibentuk dari 99 asam amino dan disekresi sesudah adanya sinyal sekuens dari 20 residu. Berat molekulnya 8.383D, mengandung empat sistein yang dibentuk dari 2 jembatan sulfida. IL-8 tahan terhadap peptida plasma, panas, pH yang ekstrim dan terapi denaturasi lain, namun cepat diinaktivasi saat ikatan disulfidanya berkurang. Strukturnya merupakan suatu dimer, yang dilihat dari spektroskopi magnetik resonansi nuklir dan rontgen kristalografi. Monormernya pendek, mengandung domain N-terminal yang disangga dua jembatan disulfida dihubungkan dengan tiga ikatan antiparalel  $\beta$  yang diikuti  $\alpha$  helix terminal.<sup>7</sup>

Migrasi leukosit dari pembuluh darah ke tempat inflamasi membutuhkan faktor kemotaktik, yang diproduksi lokal pada tempat inflamasi. Ada dua superfamili struktur sitokin sebagai kemotaktik: C-C kemokin dan C-X-C.<sup>20,27</sup>

Ada banyak reseptor permukaan membran yang mampu mengikat IL-8. Yang terpenting adalah *G coupled protein serpentine receptor* CXCR<sub>1</sub> dan CXCR<sub>2</sub>. Ekspresi dan afinitasnya berbeda (CXCR<sub>1</sub>>CXCR<sub>2</sub>). TLC merupakan reseptor sistem imun innate. Reseptor ini mengenali pola antigen (seperti LPS bakteri gram -) sehingga pada sistem imun *innate*, IL-8 disekresi dan merupakan mediator penting pada respon imun.



**Gambar 3.** Reseptor dan pelepasan IL-8

IL-8 adalah termasuk keluarga kemokin CXC sebagai sitokin proinflamasi. IL-8 pada awalnya diidentifikasi sebagai kemoatraktan untuk neutrofil. Sekresi IL-8 oleh berbagai sel, termasuk sel endotel, berefek pada neutrofil, melalui dua reseptor yaitu CXCR1 dan CXCR2. baik kemotaksis, adhesi, dan aktivasi radikal bebas dan enzim untuk membunuh bakteri. Gambar diunduh dari: [http://www.nature.com/nrd/journal/v1/n6/fig\\_tab/nrd820\\_F4.html](http://www.nature.com/nrd/journal/v1/n6/fig_tab/nrd820_F4.html) (tg 1-3-2009)

IL-8 (8-9 kDa) merupakan grup terakhir adalah kemotaktik regulator penting pada fungsi neutrofil *in vivo*, dikode oleh gen IL-8. IL-8 diproduksi oleh sel monosit,

tipe sel leukosit lain (prekursor mieloid, *Natural Killer* (NK) sel, neutrofil, eosinofil, sel mast), berbagai jaringan (fibroblast, sel endotelial dalam vesikel berupa badan Weibel Palade, sel epitelial), termasuk sel tumor. Produksi IL-8 diinduksi oleh berbagai stimulus, seperti sitokin (IL-1 dan TNF $\alpha$ ), produk bakteri, virus, jamur, dan keadaan iskemia, trauma, gangguan homeostasis jaringan, dan sel tumor pada proses neovaskularisasi, disekresi oleh sel neoplasma.<sup>20</sup> Pada pasien neutropenia, peningkatan kadar IL-8 (bersama PCT) sudah diteliti prediktor bakteremia, yang kadarnya meningkat 3 hari sebelum onset demam (dibandingkan IL-6 [2 hari sebelum onset demam] dan CRP [1 hari sebelum onset demam]). Peningkatan ini sangat bermakna pada infeksi bakteri daripada demam karena nonbakteri. Maka pendekatan ini dapat dipakai untuk membagi pasien demam neutropenia menjadi risiko rendah atau risiko tinggi mengalami septikemia. Kadar tinggi IL-8 juga memprediksi kegagalan organ pada syok septik dan infeksi nosokomial pada neonatus., maka kadar Sebagai petanda dini infeksi, kadar IL-8 kurang dipengaruhi oleh umur dibandingkan IL-6.<sup>10,26</sup>

Kultur darah umumnya memberikan hasil dalam 3 hari, hal ini yang menyebabkan pola pemberian antibiotika dengan cara empiris, meliputi gram +, dan bakteri gram - karena diagnosis awal sepsis/bakteremia pada anak dengan demam neutropeni masih sukar karena manifestasi klinik yang nonspesifik dan pemeriksaan penunjang ada/tidaknya infeksi. Pemberian antibiotika secara buta di awal demam pada semua pasien demam neutropenia bisa berisiko timbulnya infeksi nosokomial karena munculnya strain bakteri yang resisten. Pasien dengan risiko rendah untuk



terjadinya infeksi dapat diberikan antibiotika monoterapi, bahkan rawat jalan bila memungkinkan, sehingga pada akhirnya mengurangi lama dan biaya perawatan di RS, dengan tujuan akhir menurunnya risiko kematian karena infeksi bakteri berat pada pasien dengan demam neutropenia.<sup>7</sup>

IL-8 merupakan petanda reliabel dimana peningkatan kadar plasma IL-8 bertahan pada 2-3 hari pertama pascainfeksi. Demam pada kelompok nonseptik menunjukkan kadar IL-8 tiga kali lebih rendah daripada grup dengan septik.<sup>9</sup>

Peningkatan produksi IL-8 sebagai petanda dini infeksi bakteri lebih baik daripada IL-6 dan PCT karena onset timbul paling dini (3 hari sebelum onset demam – saat masa inkubasi), kadar relatif stabil dalam 48-72 jam pasca demam, dan sebagai deteksi dini adanya mukositis sebagai faktor risiko utama invasi bakteri ke dalam tubuh. Kelemahan IL-8 adalah kurang bisa dipakai sebagai petanda infeksi bakteri pada pasien yang sudah mengalami mukositis (dengan gejala/tanda: demam, gejala gastrointestinal [diare, nyeri abdomen, dan atau nausea/vomitus] dan peningkatan kadar sitrulin plasma) Sama dengan IL-6 dan PCT, kadar IL-8 meningkat secara signifikan jika ditemukan bakteremia dibandingkan demam karena non-bakteri.<sup>8</sup> Pendekatan ini mampu menyaring pasien dengan demam akan risiko timbulnya septikemia. Kadar yang tinggi dari IL-8 sebagai prediktor kegagalan organ syok septik, keluaran jelek pasien post operasi dengan kegagalan multi organ, dan infeksi bakteri nosokomial pada neonatus. Pengukuran serial IL-8 mampu sebagai pegangan yang dipercaya untuk memprediksi bakteremia selain itu juga sebagai indikator beratnya sepsis.<sup>8</sup>

Beberapa hasil penelitian mendapatkan kadar IL-8 sangat meningkat pada bakteremia gram - disusul gram +, dan infeksi jamur daripada pada pasien dengan demam tanpa kausa yang jelas. IL-8 berkorelasi dengan IL-6, sementara IL-8 merupakan prediktor paling sensitif dan spesifik daripada prokalsitonin untuk prediktor bakteremia gram -.<sup>9</sup> Beberapa penelitian berhubungan dengan nilai *cutoff* adalah sebagai berikut:

**Tabel 6.** Berbagai nilai *cutoff* IL-8

Peneliti	Tahun	Kadar IL-8 (nilai <i>cutoff</i> )
Hack CE, dkk <sup>27</sup>	1992	Orang sehat: $19 \pm 9$ pg/ml (median 16; rentang 6-41) pg/ml. (n=47 pasien sepsis) Sepsis: 27-66.000 pg/ml Gram – (n=22): median 280 (27-8.164) pg/ml Gram+ (n=11) 379 (32-66.000)
De Bont, dkk <sup>9</sup>	1999	n=72 pasien. Gram+ 146 (44-2207) pg/ml - <i>Staphylococcus</i> koagulase negatif 191 (44-2207) n=9 - <i>S.aureus</i> 115 (n=1) - <i>Streptococcus</i> 146 (83-585) n=3 Gram- 1584 (1384-17500) - <i>Pseudomonas</i> 1384 (n=1) - <i>H.influenza</i> 17.500 (n=1) - <i>Stenotrophomonas maltiphorme</i> 1584 (n=1)
Fleischhacker G, dkk <sup>26</sup>	2000	<i>Fever Unknown Origin</i> (FUO): <i>cutoff</i> =50 pg/ml (n=60) Gram+ <i>cutoff</i> =100 pg/ml (n=20)
Hirao Y, dkk <sup>28</sup>	2000	Limit pada manusia sehat 1-10 pg/ml Meningkat jika kadar > 10 pg/ml. Sepsis (n=152): 8-179 pg/ml.
Kern WV, dkk <sup>29</sup>	2001	Median bakteremia gram-: 2.353 (41 sd >7.500) pg/ml. Mortalitas tinggi pada IL-8 > 2.000 pg/ml
Mehr SS, dkk <sup>30</sup>	2001	<i>Cutoff</i> IL-8 terbaik untuk bakteremia: 28 pg/ml
Krueger M, dkk <sup>31</sup>	2001	<i>Cutoff</i> 90 pg/ml (sensitivitas 87%, spesifisitas 94%)
Nupponen I, dkk <sup>32</sup>	2001	Median IL-8 pada neonatus sehat (n=12)= 17 (0,4-38) pg/ml. Pada sepsis neonatus (n=72), median= 94 (17-9576) pg/ml, dengan nilai <i>cutoff</i> 50 pg/ml.
Harbarth, dkk <sup>33</sup>	2001	<i>Cutoff</i> 30 pg/ml, mortalitas tinggi (sepsis) pada kadar > 1,021,9 pg/ml
Weitkamp JH, dkk <sup>34</sup>	2002	<i>Cutoff</i> 70 pg/ml (sensit 44%, spesif 90%, PPV 58%, NPV 83%)

Huang DB dkk <sup>35</sup>	2005	<i>E.coli</i> pada diare, n=30, (entero-aggregative) nilai <i>cutoff</i> IL-8 > 100 pg/ml (264± 89)
Nijhuis CO, dkk <sup>20</sup>	2005	Bakteriemi pada 11% kasus. Rata-rata di Eropa bakteriemia pada 23% kasus demam neutropenia <i>Cutoff</i> 60 pg/ml untuk prediktor risiko sepsis (n=39). Risiko rendah jika ≤ 60 pg/ml, risiko medium jika > 60 pg/ml.
Stryjewski GR, dkk <sup>11</sup>	2005	Bakterial sepsis, nilai <i>cutoff</i> > 20 pg/ml.
Aalto H, dkk <sup>7</sup>	2007	<i>E.coli</i> : 50,8 (6-105) pg/ml <i>S.aureus</i> 105 pg/ml <i>Streptococcus pneumoniae</i> 12 pg/ml <i>Cutoff</i> IL-8 pada kultur darah + ≥ 19 pg/ml <i>Cutoff</i> IL-8 pada <i>hidden community acquired infection</i> : ≥ 11,8 pg/ml
Diepold, dkk <sup>10</sup>	2008	<i>Cutoff</i> 30 pg/ml (n=141)
Karin GE, dkk <sup>36</sup>	2010	<i>Cutoff</i> 60 pg/ml untuk batas bakteriemi (n=43)

Terdapat perbedaan nilai *cutoff* untuk batas steril yang terendah pada penelitian ini untuk timbulnya bakteriemia. Batas terendah adalah 19 dari penelitian Aalto<sup>7</sup> hampir sama dengan Stryjewski<sup>11</sup> yaitu 20, keduanya dengan kontrol manusia sehat. Tidak disebutkan perbedaan nilai kontrol yang memakai manusia sehat dibandingkan kontrol penderita leukemia noninfeksi bakteri. Perbedaan nilai *cutoff* antarpeneliti untuk ditentukan nilai sensitivitas dan spesifisitas terbaik. Kadar IL-8 pun berbeda-beda tergantung jenis infeksi, inflamasi lainnya, dan dipengaruhi gen.

Perbedaan kadar IL-8 pada berbagai infeksi bakteri terkait PAMP, yang merupakan molekul spesifik yang berhubungan dengan kelompok patogen, dan merupakan bagian sistem kekebalan tubuh bawaan, akan terikat dengan TLR dan reseptor pengenalan mikroba lainnya. Contoh PAMP adalah LPS, suatu endotoksin membran sel bakteri terutama gram-. LPS secara khusus terikat TLR4, sementara PAMP lain seperti flagellin akan terikat TLR5, peptidoglikan dan asam lipoteikoat

bakteri gram +, dan *double-stranded RNA* (dsRNA) virus, terikat oleh TLR2 dan 3, dan CpG *unmethylated*, diikat oleh TLR9. Perbedaan tersebut akan mengakibatkan reaksi inflamasi yang ditimbulkan oleh bakteri gram+, gram-, virus, dan jamur akan berbeda-beda, termasuk produksi IL-8.<sup>7,15,37-40</sup>