
Hubungan Kadar Interleukin-6 dengan Luaran Infeksi Pascabedah

Albert Daniel Solang, *Antonius Pudjiadi, *Abdul Latief, *Yusrina Istanti, ***Sri Martuti, **Moh. Supriatna, ***Pudjiastuti**

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, **Universitas Negeri Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi, Surakarta, ***Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Latar belakang. Pembedahan merupakan stresor yang memicu respons metabolik sehingga berpengaruh terhadap luaran termasuk status nutrisi dan infeksi. Berbagai parameter respons fase akut, status nutrisi, usia, lama pembedahan, serta skor ASA merupakan faktor risiko terjadinya infeksi luka operasi yang merupakan komplikasi pembedahan.

Tujuan. Mengetahui hubungan antara IL-6 sebagai parameter respons fase akut dengan luaran infeksi pascabedah.

Metode. Penelitian observasional analitik dilakukan di ICU anak tiga rumah sakit, yaitu RS Dr. Cipto Mangunkusumo, RS Dr. Kariadi, dan RSUD Dr. Muwardi. Dilakukan pemeriksaan kadar IL-6, kortisol, dan CRP pada hari ke-5 pascabedah. Lama dan jenis pembedahan, skor ASA, dan usia dicatat dari rekam medis. Dilakukan uji korelasi Spearman untuk melihat hubungan antara kadar IL-6 dengan kadar kortisol, CRP dan RBP, serta *Fisher's exact test* untuk melihat hubungan antara usia, lama pembedahan, skor ASA, dan IL-6 dengan luaran infeksi.

Hasil. Selama kurun waktu 6 bulan, terdapat 30 subjek yang memenuhi kriteria inklusi. Didapatkan korelasi antara kadar IL-6 dengan CRP, kortisol, dan RBP [$r=0,8$ ($p=0,00$); $r=0,4$ ($p=0,02$); $r=-0,5$ ($p=0,03$)]. Tidak terdapat hubungan antara usia, lama pembedahan, dan skor ASA dengan luaran infeksi ($p>0,05$), tetapi terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IL-6 dengan luaran infeksi ($p=0,04$).

Kesimpulan. Terdapat korelasi antara kadar IL-6 pada hari ke-5 pascabedah dengan CRP, kortisol, dan RBP. Kadar IL-6 di atas 11 pg/mL pada hari ke-5 pascabedah merupakan prediktor luaran infeksi.

Sari Pediatri 2014;16(4):236-40.

Kata kunci: IL-6, CRP, kortisol, RBP, infeksi luka operasi

Alamat korespondensi:

Dr. Albert Daniel Solang, Sp.A. RSIA Hermina Jatinegara. Jl. Jatinegara Barat, Jakarta Timur. Telp. +(021) 4711659. E-mail: albert_daniel@idai.or.id; albert_solang@yahoo.com

Pembedahan menyebabkan pelepasan berbagai mediator dan hormon yang secara khas membentuk serangkaian reaksi, disebut respons fase akut. Serangkaian proses metabolik tersebut berawal saat prosedur bedah dimulai, ditandai dengan aktifnya aksis neuro-endokrin-imun berupa

pelepasan kortisol, katekolamin, dan berbagai sitokin pro-inflamasi. Kerusakan jaringan, hipoksia, maupun iskemia yang terjadi akibat tindakan pembedahan menyebabkan pelepasan berbagai sitokin yang menstimulasi hepar membentuk protein fase akut.¹ Terjadi reprioritisasi sintesis protein di hepar, yaitu peningkatan sintesis protein fase akut positif seperti *C-reactive protein* (CRP) dan penurunan sintesis protein fase akut negatif atau protein viseral seperti albumin, prealbumin (PA) dan *retinol binding protein* (RBP).^{1,2} *C-reactive protein* merupakan salah satu positif protein fase akut utama pada pembedahan. Konsentrasi CRP biasanya berkisar 0,3 sampai 1,7 mg/L. Peningkatan kadar CRP dapat dideteksi dalam 8 jam dari stimulus, dapat mencapai 500 mg/L. Puncak kadar CRP umumnya tercapai dalam 48 jam, kemudian kadarnya akan menurun. Kadar yang menurun pada pengukuran serial menandakan fase penyembuhan (resolusi). Sementara itu, apabila kadarnya tetap meningkat menunjukkan adanya inflamasi atau infeksi.

Sitokin pro-inflamasi yang sudah terbukti berperan pada keadaan ini adalah interleukin-6 (IL-6). Terdapat korelasi antara lama pembedahan dengan kadar IL-6. Semakin lama pembedahan semakin tinggi kadar IL-6. Apabila IL-6 tinggi maka stimulasi terhadap hepar untuk membentuk protein fase akut tetap tinggi dan protein otot akan terus dipecah untuk memenuhi kebutuhan terhadap asam amino. Kadar IL-6 yang tinggi dan persisten berhubungan dengan luaran pascabedah yang tidak baik termasuk infeksi.³⁻⁵ Konsentrasi interleukin 6 berkorelasi positif dengan beratnya *injury* berdasarkan *injury severity score* (ISS), semakin berat *injury* semakin tinggi kadar IL-6. Kadar IL-6 juga didapatkan lebih tinggi pada kelompok yang tidak *survive* dibandingkan dengan kelompok yang *survive*.³ *C-reactive protein* merupakan parameter yang dapat menunjukkan derajat inflamasi dan bersama dengan IL-6 digunakan sebagai prediktor komplikasi pascabedah.⁶

Infeksi luka operasi sebagai salah satu komplikasi pascabedah dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk status nutrisi sebelum dan sesudah pembedahan maupun respons fase akut. Infeksi luka operasi didefinisikan sebagai infeksi pada jaringan, organ atau rongga tubuh yang dimanipulasi atau diinsisi selama prosedur pembedahan dengan gejala ditemukannya sekret purulen sebagai kriteria. Berdasarkan indeks risiko *nosocomial infection national surveillance service* (NINSS) terdapat tiga faktor

independen yang berhubungan dengan infeksi, yaitu kondisi klinis pasien yang buruk (klasifikasi *American Society of Anaesthesiology* (ASA) 3-5), luka operasi terkontaminasi/terinfeksi, dan lama operasi lebih dari 2 jam atau lebih dari *cutt of point* (persentil 75) sesuai tipe pembedahan. Faktor lain yang berhubungan adalah usia dan jenis operasi, usia muda atau terlalu tua akan meningkatkan risiko infeksi.⁷

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar IL-6, CRP dan RBP sebagai parameter respons fase akut, serta usia, lama operasi dan skor ASA, dengan luaran infeksi pada pasien pasca pembedahan.

Metode

Penelitian payung yang dilakukan di ruang rawat intensif anak (*pediatric intensive care unit/PICU*) tiga rumah sakit, yaitu RS Dr. Cipto Mangunkusumo, RS Dr. Kariadi, dan RSUD Dr. Muwardi. Desain penelitian adalah analitik observasional yang dilakukan sejak bulan Januari 2014 sampai dengan Juni 2014. Semua pasien bedah abdomen dan bedah syaraf yang berumur 1 bulan – 18 tahun yang memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan dalam penelitian. Pemilihan sampel dilakukan secara konsekutif. Pemeriksaan parameter respons fase akut, yaitu IL-6, CRP, dan RBP dilakukan pada hari pertama dan kelima pascabedah, dengan cara *enzyme-linked immunoassay* (ELISA). Usia, lama operasi, dan skor ASA dilihat pada catatan medis.

Analisis data menggunakan program SPSS versi 17. Analisis parametrik untuk membuktikan adanya korelasi antara kadar IL-6 dengan CRP, kortisol, dan RBP digunakan uji korelasi Pearson, tetapi apabila syarat tidak terpenuhi akan digunakan uji korelasi Spearman. Untuk melihat hubungan antara usia, lama pembedahan, skor ASA, dan IL-6 dengan luaran infeksi digunakan uji parametrik kai kuadrat, apabila syarat tidak terpenuhi digunakan uji *Fishers exact*. Nilai $p < 0,05$ dianggap secara statistik bermakna. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik setempat.

Hasil

Terdapat 30 subjek selama kurun waktu penelitian, jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan dan usia terbanyak adalah kurang dari 1 tahun. Status

gizi prabedah sebagian besar status gizi baik. Sebagian besar jenis operasi adalah bedah syaraf (56%) dan bedah abdomen (38%). Skor ASA sebagian besar subjek adalah 2 dengan median lama pembedahan pada bedah syaraf dan abdomen berturut-turut 93 dan 98 menit. Semua subjek memiliki jenis luka operasi bersih dan bersih terkontaminasi. Luaran infeksi ditemukan pada 10% subjek. Karakteristik subjek tertera pada Tabel 1.

Korelasi antara kadar IL-6 dengan parameter respons fase akut lain tertera pada Tabel 2. Terdapat korelasi positif kuat antara kadar IL-6 dengan CRP, korelasi positif sedang antara IL-6 dengan kortisol, dan korelasi negatif antara IL-6 dengan RBP.

Hubungan antara IL-6 dan faktor risiko lain dengan luaran infeksi luka operasi tertera pada Tabel 3. Tidak terdapat hubungan antara usia, lama pembedahan, dan skor ASA dengan infeksi luka operasi ($p > 0,05$). Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IL-6 pada hari ke-5 dengan infeksi luka operasi ($p = 0,04$).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	n	(%)
Jenis pembedahan		
Syaraf	18	60
Abdomen	12	40
Jenis kelamin		
Laki-laki	17	57
Wanita	13	43
Usia (tahun)		
< 1	22	73
≥ 1	8	27
Jenis luka		
Bersih dan bersih terkontaminasi	30	100
Terkontaminasi dan kotor	0	0
Luaran infeksi		
Tidak infeksi	27	90
Infeksi	3	10
Status gizi prabedah		
Baik	15	50
Kurang	11	37
Lebih	4	13
Skor ASA		
1 dan 2	18	60
≥ 3	12	40
Lama pembedahan (jam)		
≤ 2	21	70
> 2	9	30

Keterangan: ASA: *American Society of Anesthesiology*

Tabel 2. Korelasi antara kadar IL-6 dengan parameter respons fase akut lain

Variabel	Koefisien korelasi (r)	p
CRP	+0,8	0,00
Kortisol	+0,4	0,02
RBP	-0,5	0,03

Keterangan: CRP: *C- reactive protein*, IL-6: Interleukin-6, RBP: *Retinol binding protein*

Uji statistik dengan Uji korelasi Spearmen

Tabel 3. Hubungan antara IL-6 dan faktor risiko lain dengan luaran infeksi luka operasi

Variabel	p
Usia	>0,05
Lama pembedahan	>0,05
Skor ASA	>0,05
IL-6	0,04

Keterangan: analisis statistik dengan *Fisher's exact test*

Pembahasan

Serangkaian respons fase akut terjadi saat prosedur bedah dimulai dan ditandai dengan aktifnya aksis neuro-endokrin-imun, berupa pelepasan kortisol, katekolamin, dan berbagai sitokin proinflamasi. Kerusakan jaringan, hipoksia, maupun iskemia yang terjadi akibat tindakan pembedahan menyebabkan pelepasan berbagai sitokin yang menstimulasi hepar membentuk protein fase akut. Sitokin pro-inflamasi yang terbukti berperan pada proses pembedahan adalah IL-6, sedangkan protein fase akut positif yang mencerminkan derajat inflamasi pada keadaan ini adalah CRP.

Kadar CRP dan kortisol plasma dapat digunakan untuk menilai keadaan stres metabolik. Kadar kortisol akan meningkat segera setelah pembedahan, dan kadarnya akan kembali normal pada hari ke-2, ke-4, dan ke-7. Kadar CRP juga akan meningkat dan terdeteksi dalam 8 jam pasca stimulus. Puncak kadar CRP umumnya tercapai dalam 48 jam, kemudian kadarnya akan menurun. Pada pengukuran serial, kadar yang menurun menandakan fase penyembuhan (resolusi). Sementara itu, apabila kadarnya tetap meningkat menunjukkan adanya inflamasi atau infeksi. Pada penelitian ini dijumpai bahwa kadar IL-6 hari ke-5 berkorelasi positif dengan kortisol dan CRP

sehingga apabila kadar IL-6 hari ke-5 tinggi maka kadar kortisol dan CRP juga akan meningkat. Sebaliknya, IL-6 berkorelasi negatif dengan RBP sehingga apabila kadar IL-6 menurun maka RBP akan meningkat dan apabila IL-6 masih tinggi maka RBP akan menurun. Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh Lopez dkk⁸ yang mengatakan bahwa RBP sangat dipengaruhi oleh respons stres. *Retinol-binding protein* (RBP) merupakan protein viseral yang kadarnya menurun saat terjadi respons fase akut dan sering dipakai sebagai indikator status nutrisi secara biokimiawi.

Pada penelitian ini didapatkan 3 dari 30 subjek (10%) yang mengalami luka operasi. Penelitian oleh Haryanti dkk¹⁰ di RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta menemukan prevalensi yang lebih kecil (7,2%), sementara penelitian oleh Satyanarayana dkk¹¹ menemukan persentase yang lebih besar (13,7%). Berbagai hasil yang berbeda kemungkinan disebabkan variasi usia, jenis, dan lama pembedahan serta kriteria infeksi yang digunakan. Penelitian Satyanarayana dilakukan pada subjek dewasa. Sebaliknya, penelitian Haryanti dilakukan pada pasien anak, tetapi pada satu jenis pembedahan, yaitu bedah abdomen.

Subjek penelitian kami 73% adalah pasien anak berusia <1 tahun, dengan lama pembedahan sebagian besar <2 jam pada 70% subjek. Skor ASA sebagian besar subjek adalah 2 dan 3. Semua subjek yang mengalami luka operasi mempunyai skor ASA 3. Setelah dianalisis, baik faktor usia, lama pembedahan, maupun skor ASA bukan merupakan faktor risiko infeksi pascabedah. Berdasarkan indeks risiko *nosocomial infection national surveillance service* (NINSS), terdapat tiga faktor yang berhubungan dengan infeksi, yaitu kondisi klinis pasien buruk yang ditandai dengan status skor ASA ≥ 5 , luka operasi terkontaminasi, dan lama operasi lebih dari 2 jam. Seperti halnya penelitian oleh Haryanti dkk,¹⁰ serta Porras dkk,⁹ pada penelitian kami keadaan tersebut tidak terbukti menjadi faktor risiko infeksi.

Pada penelitian kami dijumpai kadar IL-6 hari ke-5 yang meningkat di atas nilai normal (>11 pg/mL) dan terbukti berhubungan dengan infeksi. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Douraiswami dkk⁶ yang menemukan bahwa IL-6 merupakan prediktor luaran infeksi pascabedah meskipun dilakukan pada kasus-kasus trauma (fraktur terbuka). Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pro-inflamasi yang disekresikan segera setelah terjadi *injury* jaringan. Semakin luas pasien terpapar *injury* maka semakin tinggi kadar IL-6. Apabila kadar IL-6 masih tinggi di hari ke-5

risiko mendapatkan infeksi semakin besar. Penelitian kami memiliki keterbatasan, yaitu jumlah subjek yang mengalami infeksi hanya 3 dari 30 subjek sehingga berbagai faktor risiko infeksi, seperti usia, lama pembedahan, dan skor ASA menjadi tidak bermakna.

Kesimpulan

Terdapat korelasi antara kadar IL-6 pada hari ke-5 pascabedah dengan CRP, kortisol, dan RBP. Kadar IL-6 di atas 11 pg/mL pada hari ke-5 pascabedah merupakan prediktor luaran infeksi.

Daftar pustaka

1. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Continuing Education in Critical Care & Pain* 2004;4:144-7.
2. Bleibuyk JF, Phil D. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990;73:308-27.
3. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Bruckner UB. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg* 2000;135:291-5.
4. Gabay C and Kushner I. Acute-phase protein. Diakses tanggal 21 Oktober 2014. Diunduh dari: www.els.net.
5. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. *J Bone Joint Surg (Br)* 2004;86:313-23.
6. Douraiswami B, Dilip PK, Harish BN, Jagdish M. C-reactive protein and interleukin-6 levels in the early detection of infection after open fractures. *J Ortho Surg* 2012;20:381-5.
7. Ercelo FF, Starling CE, Chianca TC, carniero M. Applicability of the nosocomial infection surveillance system risk index for prediction of surgical site infection: a review. *Braz J Infect Dis* 2007;11:134-41.
8. Lopez-Hellin J, Baena-Fustegueras JA, Schwartz-Riera S, Garcia-Arumi E. Usefulness of short-lived protein as nutritional indicators surgical patients. *Clin Nutr* 2002;21:119-25.
9. Porras-Hernandez JD, Villar-Compte, Cashat-Cruz, Ordorica-Flores. Bracho-Blanchet, Avila-Figuerera. Prospective study of surgical site infection in a pediatric hospital in Mexico City. *Am J Infect Control* 2003;31:302-8.

10. Haryanti L, Pudjiadi AH, Irfan EKB, Thayeb A, Amir I, Hegar B. Prevalens dan faktor risiko infeksi luka operasi pascabedah. *Sari Pediatri* 2013;15:207-12.
11. Satyarana V, Prashanth HV, Bhandare B, Kavyashree AN. Study of surgical site infection in abdominal surgeries. *J Clin Diagn Res* 2011;5:935-9.