
Perbedaan Kadar IL-6 dan *C-Reactive Protein* pada Anak Pascabedah Perut dengan Bedah Saraf

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

*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. Kadar interleukin 6 (IL-6) dan *C-reactive protein* (CRP) meningkat pascabedah. Peningkatan kadar CRP diinduksi oleh IL-6. Peningkatan kadar keduanya berhubungan dengan lama pembedahan, tetapi penelitian lain mendapatkan luas trauma jaringan yang lebih berpengaruh. Jenis pembedahan bedah perut berhubungan dengan *transient* endotoksemia. Endotoksemia akan meningkatkan kadar IL-6 secara signifikan

Tujuan. Mengetahui apakah terdapat perbedaan respon fase akut berupa kadar IL-6 dan CRP pada pascabedah bedah saraf dan bedah perut.

Metode. Penelitian analitik observasional dilakukan di tiga rumah sakit, yaitu RS Dr. Cipto Mangunkusumo, RSUP Dr. Kariadi, dan RSUD Dr. Moewardi pada Januari 2014-Juni 2014. Pemeriksaan darah CRP dan IL-6 dilakukan pada hari ke-1 dan ke-5 pascabedah di laboratorium. Dilakukan pencatatan usia, jenis kelamin, lama pembedahan, jumlah perdarahan, dan skor ASA serta penilaian status nutrisi prabedah. Analisis data menggunakan Program SPSS versi 17.0, analisis parametrik menggunakan uji t tidak berpasangan. Apabila syarat tidak terpenuhi digunakan metode uji *Mann-Whitney*.

Hasil. Terdapat 30 subjek selama kurun waktu penelitian, sebagian besar jenis operasi adalah bedah saraf (56%) dan bedah perut (38%). Median kadar IL-6 pada hari ke-1 pascabedah perut 156 pg/mL dan bedah saraf 88 pg/mL ($p>0,05$), sedangkan median kadar IL-6 hari ke-5 pascabedah berturut-turut 22 pg/mL dan 14 pg/mL ($p>0,05$). Median kadar CRP hari ke-1 pascabedah didapatkan lebih tinggi pada jenis bedah perut 25 mg/L, sedangkan pada bedah saraf 10 mg/dL. Sementara itu, median kadar CRP pada hari ke-5 pascabedah masing-masing 17 mg/dL dan 9 mg/dL ($p>0,05$)

Kesimpulan. Tidak terdapat perbedaan bermakna respon fase akut bedah saraf dan bedah perut baik berupa peningkatan kadar IL-6 maupun kadar CRP pada hari ke-1 dan ke-5 pascabedah.

Sari Pediatri 2014;16(3):157-60

Kata kunci: bedah perut, bedah saraf, endotoksemia, interleukin 6 (IL-6)

Alamat korespondensi:

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

Respon fase akut akan terjadi setelah pembedahan. Interleukin 6 (IL-6) merupakan salah satu mediator awal dan paling utama pada respon fase akut pascabedah. Apabila

kadar IL-6 meningkat secara berlebihan dan tetap tinggi dalam waktu yang lama pada pasca *injury* akan berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien.¹ Pada pasien yang menjalani pembedahan elektif, peningkatan kadar IL-6 terjadi setelah pengirisan kulit dalam 90 menit dan berakhir dalam beberapa jam. Pelepasan sitokin ini berhubungan dengan luasnya pembedahan. Selama beberapa hari sesudah trauma, terdapat peningkatan kadar IL-6 dalam plasma yang berhubungan dengan disfungsi multi organ.

C-reactive protein (CRP) adalah protein fase akut yang diproduksi di hepatosit. Protein ini merupakan salah satu penanda fase akut utama pada pembedahan. Konsentrasi CRP biasanya berkisar 0,3 sampai 1,7 mg/L. Produksi CRP dimediasi oleh sitokin IL-6, IL-1, dan *tumour necrosis factor (TNF)-alpha*. Produksi CRP tergantung induksi oleh IL-6. Peningkatan kadar CRP ini dapat dideteksi dalam 8 jam dari stimulus-dapat mencapai 500 mg/L. Pada umumnya, puncak kadar CRP tercapai dalam 48 jam setelah terinduksi, kemudian kadarnya akan menurun. Peran protein fase akut memiliki fungsi dalam opsonisasi untuk menghilangkan mikro-organisme dan produknya, aktivasi komplemen, dan modulasi respons imun-inang (*host*).²⁻⁴

Konsentrasi IL-6 berkorelasi positif dengan beratnya *injury* berdasarkan *injury severity score* (ISS). Semakin berat *injury* akan semakin tinggi kadar IL-6. Pada kelompok yang tidak sintas (*survive*), kadar IL-6 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang sintas.¹ *C-reactive protein* dan IL-6 merupakan parameter yang menunjukkan derajat inflamasi dan dapat digunakan sebagai prediktor komplikasi pascabedah.⁵

Selain beratnya *injury*, peningkatan sitokin inflamasi juga dipengaruhi oleh keadaan endotoksemia. Jenis pembedahan bedah perut berhubungan dengan endotoksemia *transient*.⁶ Endotoksemia pada pembedahan terjadi karena manipulasi sisi pembedahan yang menyebabkan kerusakan barier alami, misalnya reseksi usus atau kontaminasi dari lingkungan. Menurut Boogaard dkk,⁷ didapatkan peningkatan bermakna kadar kortisol maupun IL-6 setelah endotoksemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran respon fase akut yang direpresentasi oleh perubahan kadar IL-6 dan CRP pada pascabedah saraf dan perut (*neurosurgery* dan *abdominosurgery*).

Metode

Penelitian analitik observasional dilaksanakan dari bulan Januari sampai dengan Juni 2014 di ruang rawat intensif anak (*Pediatric Intensive Care Unit/PICU*) dan bangsal rawat bedah RS Cipto Mangunkusumo Jakarta, RSUP Dr. Kariadi Semarang, dan RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Lembar persetujuan ditandatangani oleh orangtua pasien anak pascabedah mayor yang berusia 1 bulan – 18 tahun dan diikutsertakan dalam penelitian. Pemilihan sampel dilakukan secara konsekutif.

Dilakukan pencatatan usia, jenis kelamin, lama pembedahan, jumlah perdarahan, dan skor ASA serta penilaian status nutrisi prabedah. Pemeriksaan darah dilakukan pada hari pertama pascabedah, maksimal 24 jam dari pengirisan luka operasi, dan pada hari kelima pascabedah. Pemeriksaan parameter respon fase akut kadar CRP dan IL-6 dengan *enzyme linked immunoassay* (ELISA). Kadar CRP dinyatakan dalam satuan mg/L, sedangkan kadar IL-6 dinyatakan dalam satuan pg/mL. Penilaian status nutrisi prabedah berdasarkan pengukuran antropometri berat badan dan tinggi badan. Penentuan malnutrisi berdasarkan kurva CDC 2000. Definisi lama pembedahan adalah saat dimulai insisi sampai luka operasi ditutup kembali.

Program SPSS versi 17.0 digunakan sebagai analisis data. Uji statistik parametrik dan non parametrik digunakan untuk analisis terhadap variabel. Analisis parametrik untuk uji t tidak berpasangan, tetapi apabila syarat tidak terpenuhi akan digunakan metode uji *Mann-Whitney*. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik. Persetujuan etik oleh Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia tanggal 4 November 2013 dengan nomor 685/H2.F1/ETIK/2013.

Hasil

Selama kurun waktu penelitian diperoleh 30 subjek, 56% operasi bedah saraf dan 38% bedah perut. Jenis kelamin laki-laki lebih banyak, usia kurang dari 1 tahun, daripada perempuan. Status gizi prabedah sebagian besar gizi baik. Berdasarkan *American Society of Anaesthesiologist* (ASA), skor sebagian besar subjek adalah dua. Median lama pembedahan bedah saraf 93 menit dan bedah perut 98 menit. Lama pembedahan paling panjang, yakni selama 300 menit, terdapat pada operasi bedah saraf (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

	Bedah saraf	Bedah perut
Jumlah subjek (%)	18 (56)	12 (38)
Jenis kelamin L/P	9/9	8/4
Usia (tahun)		
<1	13	9
≥1	5	3
Status nutrisi pra-bedah		
Kurang	8	3
Baik	9	6
Lebih	1	3
Skor ASA		
2	10	8
3	8	4
Rerata lama pembedahan (menit)	93 (70-300)	98 (60-240)
Rerata jumlah perdarahan (mL)	60 (10-250)	50 (5-1500)

Tabel 2. Profil respon fase akut pada operasi bedah saraf dan bedah perut

	Bedah saraf	Bedah perut	p
Median IL-6 (pg/mL)			
Hari ke-1	33 (12 – 383)	156 (16-318)	0,13
Hari ke-5	14 (0,7 – 359)	22 (4-386)	0,21
Median CRP (mg/L)			
Hari ke-1	10 (2-147)	25 (0,3-146)	0,62
Hari ke-5	9 (2 – 207)	17 (1-281)	0,31

Profil respon fase akut pada operasi bedah saraf dan bedah perut tertera pada Tabel 2. Median kadar IL-6 pada hari ke-1 pascabedah perut 156 pg/mL, diikuti bedah saraf 88 pg/mL. Pada kedua jenis operasi, median kadar IL-6 hari ke-5 pascabedah menurun, tetapi median IL-6 bedah perut lebih tinggi, yakni 22 pg/mL. Pada analisis statistik, tidak didapatkan perbedaan bermakna terhadap median kadar IL-6 pada hari ke-1 dan ke-5 pascabedah pada kedua kelompok jenis operasi. Pada kelompok bedah saraf, hari ke-1 pascabedah, terdapat 2 dari 18 subjek dengan kadar IL-6 di atas 350 pg/mL. Kadar tertinggi IL-6 adalah 383 pg/mL. Pada kelompok bedah perut, kadar tertinggi IL-6 adalah 318 pg/mL. Tidak terdapat subjek dengan kadar ≥ 350 pg/mL.

Nilai tengah (median) kadar CRP hari pertama pascabedah didapatkan lebih tinggi pada bedah perut, 25 mg/L, sedangkan bedah saraf 10 mg/dL. Median hari ke-5 pascabedah menurun baik pada bedah perut (25 mg/dL menjadi 10 mg/dL), maupun bedah saraf (17 mg/dL menjadi 9 mg/dL). Tidak terdapat perbedaan

bermakna peningkatan median kadar CRP pada hari ke-1 dan ke-5 pascabedah pada kedua kelompok pembedahan. Kadar tertinggi CRP pada kelompok bedah saraf adalah 147 mg/dL, nyaris tidak berbeda dengan kadar tertinggi CRP pada bedah perut (146 mg/dL). Pada hari ke-5 pascabedah, masih terdapat subjek dengan kadar CRP ≥ 6 mg/L, 12 untuk kelompok bedah saraf dan 10 subjek pada kelompok bedah perut.

Pembahasan

Kerusakan jaringan akan mencetuskan respon inflamasi. Mediator yang berkaitan dengan proses jaringan yang rusak dapat digunakan sebagai penanda beratnya kerusakan jaringan. Penelitian Gebhard dkk¹ melaporkan bahwa pembedahan elektif, kadar IL-6 berkaitan dengan luasnya trauma pembedahan. Kadar IL-6 dapat digunakan sebagai variabel awal yang menggambarkan derajat kerusakan jaringan. Hasil penelitian ini menunjukkan peningkatan kadar IL-6 pada hari

pertama pasca pembedahan baik pada jenis bedah saraf maupun bedah perut, median masing-masing adalah 33 pg/mL dan 156 pg/mL. Kadar IL-6 berkisar antara 12–383 pg/mL. Penelitian subjek dewasa mendapatkan kisaran kadar IL-6 antara 33,3-11,293 pg/mL. Respon fase akut terhadap trauma pembedahan berbeda pada neonatus, bayi, dan dewasa.

Pada bayi baru lahir, respon inflamasi terhadap trauma pembedahan hanya berupa peningkatan ringan kadar IL-6, CRP, leukosit, maupun endotoksin. Pada bayi di atas usia 4 bulan, respon yang mirip pasien dewasa baru terlihat.⁸ Pada hari ke-5 pascabedah, kadar IL-6 kedua kelompok menurun. Median kadar IL-6 hari ke-5 pascabedah bedah saraf turun menjadi 14, sedangkan pada jenis bedah perut median turun menjadi 22 pg/mL. Peningkatan kadar IL-6 ≥ 350 pg/mL pada hari pertama pascabedah, kadar tertinggi 383 pg/mL, didapatkan pada 2 dari 18 subjek. Sementara itu, kadar tertinggi kelompok bedah perut adalah 318 pg/mL. Kadar IL-6 ≥ 350 pg/mL dalam 12 jam pasca *injury* merupakan prediktor disfungsi multi organ (MODS).⁹ Tidak didapatkan perbedaan median kadar IL-6 hari pertama dan ke-5 pascabedah pada kedua kelompok jenis operasi. Hal tersebut memberikan gambaran bahwa bedah saraf dan bedah perut memiliki derajat kerusakan jaringan yang sama.

Pada kelompok bedah saraf, hari pertama pasca pembedahan, terdapat 13 dari 18 subjek dengan kadar CRP di atas ≥ 5 mg/L. Peningkatan ini juga dijumpai pada 10 dari 12 subjek kelompok bedah perut. Kadar tertinggi kelompok bedah saraf (147 mg/dL) nyaris sama dengan kelompok bedah perut (146 mg/dL). Penelitian Bolke dkk⁸ juga mendapatkan peningkatan CRP pada trauma pembedahan hingga 10 kali lipat, kadar tertinggi 97 mg/L. Peningkatan kadar CRP dipengaruhi oleh usia subjek. Pada usia lebih dari 4 bulan, respon fase akut mirip seperti dewasa dan menunjukkan peningkatan yang kuat parameter inflamasi. Kadar CRP akan menurun mencapai nilai normal pada hari ke-5 pascabedah. Pada hari ke-5 pascabedah, masih terdapat 12 subjek dengan kadar CRP 6 mg/L pada kelompok bedah saraf dan 10 subjek pada kelompok bedah perut. Hal tersebut menunjukkan respon inflamasi pascabedah masih berlangsung atau terdapat infeksi pada subjek. Median kadar CRP hari pertama pascabedah lebih tinggi pada operasi bedah perut dibandingkan bedah saraf. Median hari ke-5 pascabedah menurun pada kedua pembedahan. Peningkatan median kadar CRP pada hari ke-1 dan ke-5 pascabedah pada kedua kelompok

tidak bermakna. Hal tersebut menunjukkan bahwa respon inflamasi berupa kadar CRP juga sama pada jenis pembedahan bedah saraf maupun bedah perut. Produksi CRP diinduksi oleh IL-6 pada trauma pembedahan. Peningkatan konsentrasi CRP tidak hanya disebabkan oleh proses inflamasi, tetapi dapat juga karena infeksi. C-reaktif protein bukan merupakan penanda yang ideal untuk menggambarkan respon mediator inflamasi pasca trauma.⁶

Kesimpulan

Peningkatan kadar IL-6 maupun kadar CRP pasca bedah saraf dan bedah perut pada hari pertama dan hari ke-5 sebagai representasi respon fase akut tidak berbeda.

Daftar pustaka

1. 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.
2. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase protein. J Zhejiang Univ Sci 2005;11:1045-56.
3. Gabay C, Kushner I. Acute-phase protein. Diakses 23 September 2014. Diunduh dari: www.els.net
4. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. J Bone Joint Surg (Br) 2004;86:313-23.
5. 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.
6. Valenza F, Fagnani L, Coppola S. Prevalence of endotoxemia after surgery and its association with ICU length of stay. Critical care 2009;13:1-8.
7. Boogaard M, Ramakers BP, Alfen NV. Endotoxemia-induced inflammation and the effect on the human brain. Critical Care 2010;14:1-9.
8. Bolke E, Jehle PM, Trautmann M. Different acute-phase response in newborns and infants undergoing surgery. Pediatr Res 2002;51:333-8.
9. Cuschieri J, Bulger E, Schaeffer V. Early Elevation in random plasma IL-6 after severe injury is associated with development of organ failure. Shock 2010;34:346-51.