

## HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN 6 DENGAN KADAR BESI SERUM PENDERITA ANEMIA PADA PENYAKIT KRONIK

I Putu Budi Wibawa, I Made Bakta

Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RS Sanglah Denpasar, Bali

### ABSTRACT

#### CORRELATION OF IL-6 WITH SERUM IRON IN ANAEMIA OF CHRONIC DISEASE

Anaemia of chronic disease is the second most prevalence after iron deficiency anaemia. It is a common problem faced because it decreasing the life quality. The pathofisiology of anaemia of chronic disease is same in malignancy, chronic infection and chronic inflammation. There is immune driven pathway. Released proinflammation cytokine cause hypoferemia and hyperferitinaemia which the result is anaemia. The Objective is to determine the correlation of IL-6 with serum iron and haemoglobin in anaemia of chronic disease pasien at Sanglah General Hospital, Denpasar – Bali. The Cross sectional analytic study performed to search the correlation of IL-6 with serum iron and haemoglobin. Descriptive statistical test performed to descript the sample characteristic and the distribution frequency of many variable. Spearman correlation used with  $p < 0.05$  is significant. From 25 samples, there are 12 man (48%) and 13 woman (52%). The mean of samples age is  $49.20 \pm 17.95$  years old. The most prevalence diagnosis is lung TB, 8 samples (32%). The mean of IL-6 is  $39.32 \pm 48.66$  pg/mL. The mean of serum iron is  $42.48 \pm 22.09$  ug/mL. The mean of hemoglobin is  $10.49 \pm 1.47$  g/dL. The mean of ferritin is  $607.62 \pm 841,01$  ng/mL. The mean of monocyte count is  $0,91 \pm 0,95$  cell/mm<sup>3</sup>. The correlation of IL-6 with serum iron is not significant ( $r -0.05$ ,  $p 0325$ ). The correlation of IL-6 with haemoglobin is not significant too ( $r -0.027$ ,  $p=0.898$ ). There are possibility cause, first, the gradation of malignancy, chronic infection, chronic inflammation is not performed. Second, other inflammation cytokine is not checked. Comorbid disease also may take a place. We conclude the correlation of IL-6 with serum iron and haemoglobin is not significant.

Keywords: IL-6, serum iron, haemoglobin

### PENDAHULUAN

Anemia pada penyakit kronik adalah anemia yang dijumpai pada penyakit kronik tertentu yang

khas ditandai oleh gangguan metabolisme besi yaitu adanya hipoferemia sehingga menyebabkan berkurangnya penyediaan besi yang dibutuhkan

untuk sintesis hemoglobin tetapi cadangan besi sumsum tulang masih cukup.<sup>1</sup>

Penyebab anemia pada penyakit kronik belum diketahui dengan pasti. Secara garis besar, penyakit yang mendasari (*underlying disease*) timbulnya anemia pada penyakit kronik adalah infeksi kronik, inflamasi kronik dan neoplasma ganas.<sup>1,2</sup>

Anemia pada penyakit kronik adalah anemia paling sering nomor dua setelah anemia defisiensi besi. Tidak ada data epidemiologis mengenai semua kondisi penyakit dasar yang berhubungan dengan anemia pada penyakit kronik. Prevalensi dan beratnya anemia berhubungan dengan *stage* penyakit dan kondisi penyakit dasar.<sup>3</sup> Prevalensi anemia pada pasien kanker dipengaruhi prosedur terapi dan umur. Suatu studi melaporkan prevalensi tinggi yaitu 77% laki laki tua dan 68% perempuan tua dengan kanker menderita anemia.<sup>4</sup> Studi lain menunjukkan anemia terjadi pada 41% pasien tumor solid.<sup>5</sup> Di Rumah Sakit Sanglah Denpasar, penyebab tersering anemia pada penyakit kronik adalah tuberkulosis paru.<sup>6</sup> Belum banyak data epidemiologis anemia pada penyakit kronik dipublikasikan di Indonesia.

Ciri khas anemia pada penyakit kronik adalah gangguan hemostasis besi yaitu meningkatnya *uptake* dan retensi besi dalam sel sel retikuloendotelial. Ini menimbulkan perpindahan besi dari sirkulasi kedalam tempat penyimpanan besi tubuh didalam sistem retikuloendotelial sehingga penyediaan besi untuk sel progenitor eritroid di sumsum tulang dalam proses eritropoisis akan berkurang dan terjadi eritropoisis dengan restriksi besi.<sup>1,2</sup>

Anemia pada penyakit kronik adalah *immune driven*, dimana sitokin dan sel- sel retikuloendotelial menginduksi perubahan homeostasis besi,

proliferasi sel progenitor eritroid, produksi eritropoietin oleh ginjal, berkurangnya umur eritrosit, yang semuanya berkontribusi pada patogenesis terjadinya anemia pada penyakit kronik.<sup>2</sup> Karena dipengaruhi berbagai penyakit dasar maka menjadi sulit untuk menentukan salah satu mekanisme yang paling bertanggung jawab dalam terjadinya anemia pada penyakit kronik.<sup>7,8</sup> Anemia pada penyakit kronik adalah bagian dari sindrom stres hematologi yang diinduksi oleh lepasnya berbagai macam sitokin sebagai respon injuri seluler yang disebabkan oleh nyeri, keganasan dan peradangan.<sup>9,10</sup>

Berbagai studi *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan pelepasan sitokin proinflamasi kedalam darah akan berkontribusi dalam timbulnya anemia.<sup>11</sup> Mediator inflamasi terutama sitokin IL-6, IL-1 dan TNF  $\alpha$  diketahui berperan penting dalam menginduksi anoreksia, mual muntah, katabolisme energi yang berat yang terjadi pada pasien penyakit kronik. Inflamasi pada pasien kanker berperan pada perubahan fisiologi yang berat yang menyebabkan kakeksia dan anemia.<sup>12</sup>

Mikroorganisme patogen, sel-sel ganas yang sedang tumbuh, dan disregulasi autoimun, akan mengaktivasi mekanisme efektor imun yaitu sel monosit dan limfosit T CD3+ yang melepaskan berbagai sitokin proinflamasi yaitu IL-6, IL-1, TNF  $\alpha$ , interferon  $\gamma$ . Interleukin 6 meningkatkan feritin dalam sel sel makrofag dan menginduksi pelepasan hepsidin yaitu suatu peptida protein fase akut yang dihasilkan hepatosit yang bekerja mengatur absorpsi besi usus halus, menghambat eritropoisis pada sumsum tulang dan menurunkan feroportin 1 yaitu protein eksporter besi pada membran sel makrofag. Interleukin 1, TNF  $\alpha$ , Interferon  $\gamma$  bekerja secara simultan meningkatkan feritin dalam

sel makrofag, menghambat produksi eritropoietin di ginjal, meningkatkan fagositosis eritrosit yang sudah tua oleh sel makrofag, menghambat eritropoiesis dalam sumsum tulang, meningkatkan kerja *Divalent Metal Transporter* (DMT) 1 yaitu protein pada membran sel makrofag sebagai importer besi dari sirkulasi ke dalam sel makrofag. Gangguan hemostasis besi akan menyebabkan hipoferemia tetapi cadangan besi tubuh akan normal atau meningkat.<sup>2,13</sup>

Sebagai nutrisi yang esensial, besi sangat dibutuhkan makhluk hidup dalam berbagai proses metabolisme seperti transport oksigen, sintesis DNA dan transport elektron. Selain itu besi juga penting sebagai kofaktor energi pada respirasi mitokondria, proliferasi dan aktivasi sel limfosit T, limfosit B, sel *natural killer*.<sup>2,14</sup>

Evaluasi anemia pada penyakit kronik harus memasukkan penentuan status besi tubuh dalam usaha menyingkirkan keadaan anemia defisiensi besi yang biasanya juga mempunyai gambaran hipokromik mikrositer. Lebih dari dua pertiga besi tubuh dalam bentuk hemoglobin sehingga anemia adalah gejala utama defisiensi besi. Laju eritropoiesis biasanya dibatasi oleh saturasi tranferin yang jatuh dibawah 16%. Eritrosit akan mikrositosis dan hipokromik yaitu terjadi pada 30-40% anemia pada penyakit kronik.<sup>7,10,11</sup>

Karakter biologik dan hematologik anemia yang berhubungan dengan kanker adalah sama dengan anemia pada penyakit kronik.<sup>12,15</sup> Kadar hemoglobin berhubungan bermakna dengan konsentrasi berbagai *marker* inflamasi kronik. Kadar hemoglobin terendah berada pada konsentrasi tertinggi *marker* inflamasi yaitu sitokin proinflamasi, (IL-6, IL-1, TNF  $\alpha$ ) dan CRP. Tetapi dengan analisa statistik didapatkan kesimpulan

hanya IL-6 yang menjadi faktor independen yang menentukan kadar hemoglobin.<sup>12,16,17</sup> Kadar IL-6 berhubungan negatif bermakna dengan kadar Hb penderita lupus eritematosus sistemik.<sup>18</sup>

Berdasarkan penelitian-penelitian diatas, sebagian besar peneliti menyimpulkan peningkatan sitokin proinflamasi dalam darah akan menurunkan ketersediaan besi sumsum tulang untuk eritropoiesis sehingga menimbulkan anemia. Penelitian tentang hubungan kadar IL-6 dengan kadar besi serum belum ada. Hubungan kadar IL-6 dengan kadar besi serum perlu diteliti sebab penurunan kadar hemoglobin ditentukan oleh penurunan kadar besi serum sesuai dengan patogenesis anemia pada penyakit kronik. Sebagian besar penelitian dilakukan secara invitro pada binatang coba atau manusia, oleh karena itu diperlukan suatu penelitian in vivo pada manusia untuk mengetahui hubungan kadar IL-6 dengan kadar besi serum pada penderita anemia pada penyakit kronik.

## BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan studi potong lintang analitik, kriteria inklusi penelitian adalah penderita anemia pada penyakit kronik, laki atau wanita yang berumur lebih atau sama dengan 13 tahun dan penderita yang bersedia ikut dalam penelitian sedangkan kriteria eksklusi adalah penderita yang sedang mengalami perdarahan akut saluran cerna, saluran nafas, saluran urogenital. Penderita anemia defisiensi besi, penderita yang mendapat terapi imunosupresan, penderita yang mendapat kemoterapi untuk suatu keganasan. Besar sampel adalah 25 orang.

Anemia pada penyakit kronik adalah anemia yang memenuhi kriteria Anemia ringan

sampai sedang dengan penyakit dasar yang sesuai. Anemia hipokromik mikrositer ringan atau normokromik normositer, Besi serum menurun, TIBC menurun, feritin serum normal sampai meningkat. Penyakit kronik adalah beberapa penyakit yang menjadi penyakit dasar yaitu TB paru, bronkiektasis, keganasan paru dan kolorektal, SLE, osteomielitis. Kadar IL-6 adalah kadar IL-6 serum yang diukur dengan metode *immuneassay solid phase* dengan satuan ng/ml. Jumlah sel monosit dihitung dan ditampilkan dalam hasil pemeriksaan darah lengkap yang diukur dengan alat Sysmex -3000 nomor seri A 2325 dengan satuan  $10^3/uL$ . Besi serum diukur dengan alat CX 7 Beckman Coulter dengan prinsip pemeriksaan spektrofotometri dengan satuan mg%. Feritin serum diukur dengan alat Immulite 2000 yang metode kerjanya dengan cara *immunochemilunescent* dengan satuannya ng/ml.

Kadar hemoglobin diukur dengan alat S-3000 dengan nomor seri A 2325. Disebut anemia apabila Hb laki dewasa < 13 g/dl, wanita dewasa tak hamil < 12 g/dl, wanita hamil < 11 g/dl. Diagnosis anemia defisiensi besi berdasarkan kriteria Kerlin et al. yang dimodifikasi. Uji statistik deskriptif untuk menggambarkan karakteristik penderita dan distribusi frekuensi berbagai variabel. Analisa korelasi Pearson atau Spearman yang digunakan untuk menilai hubungan antara variabel tergantung dengan variabel bebas.

## HASIL

Dari 25 orang sampel dalam penelitian ini terdiri atas 12 (48%) orang wanita dan 13 (52%) orang laki-laki. Rerata usia adalah  $49,20 \pm 17,95$

tahun dengan umur termuda adalah 15 tahun dan tertua adalah 80 tahun.

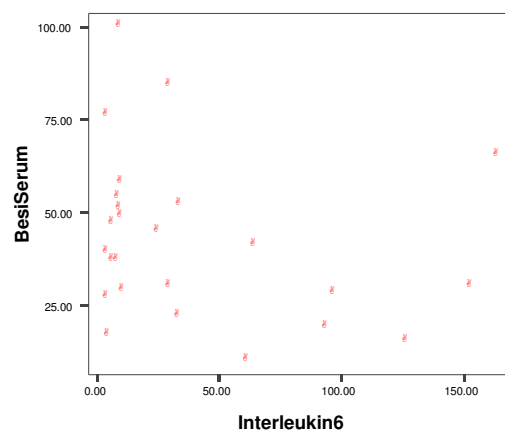
Tabel 1. Karakteristik sampel

	Min	Max	Rerata
Umur (tahun)	15	80	$49,20 \pm 17,95$
IL-6 (pg/mL)	3,11	162,3	$39,32 \pm 48,66$
Besi serum (ug/dL)	10,00	100,00	$42,48 \pm 22,09$
Hemoglobin (g/dL)	7,70	12,80	$10,49 \pm 1,47$
Feritin (ng/mL)	32,40	4139,00	$607,62 \pm 841,01$
Sel monosit (sel/mm <sup>3</sup> )	0,09	5,20	$0,91 \pm 0,95$

Tabel 2. Distribusi sampel berdasarkan diagnosis

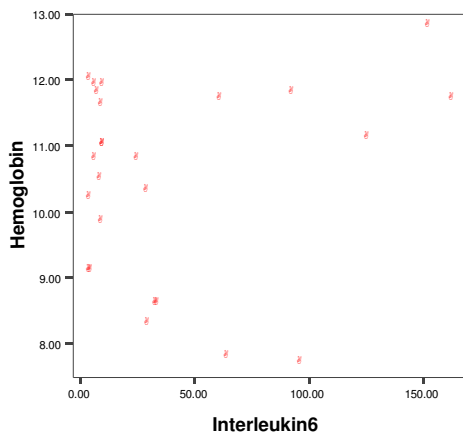
Diagnosis	Jumlah	Persentase
TB Paru	8	32,00
Bronkiektasis	7	28,00
Ca kolorektal	4	16,00
Osteomielitis	4	16,00
Ca Paru	1	4,00
SLE	1	4,00
Total	25	100

Berdasarkan uji normalitas Kosmogorov-Smirnov, distribusi data IL-6 adalah berdistribusi tidak normal. Sedangkan kadar besi serum dan hemoglobin berdistribusi normal.



Gambar 1. Diagram hubungan antara IL-6 dengan kadar besi serum

Berdasarkan gambar di atas tidak terdapat kecenderungan peningkatan atau penurunan IL-6 diikuti dengan peningkatan atau penurunan kadar besi serum. Koefisien korelasinya berdasarkan uji Spearman adalah - 0,205. Sedangkan tingkat kemaknaannya adalah 0,325. Secara statistik hubungan antara IL-6 dengan kadar besi serum adalah tidak bermakna.



Gambar 2. Diagram hubungan antara kadar IL-6 dengan kadar hemoglobin

Berdasarkan gambar di atas tidak terdapat kecenderungan peningkatan atau penurunan kadar IL-6 diikuti dengan peningkatan atau penurunan hemoglobin. Koefisien korelasinya berdasarkan uji Spearman adalah -0,027. Sedangkan tingkat kemaknaannya adalah 0,898. Secara statistik hubungan antara kadar IL-6 dengan kadar hemoglobin adalah tidak bermakna.

## PEMBAHASAN

Anemia pada penyakit kronik adalah anemia paling sering nomor dua prevalensinya setelah anemia defisiensi besi. Tidak ada data

epidemiologis mengenai semua kondisi penyakit dasar yang berhubungan dengan anemia pada penyakit kronik. Prevalensi dan beratnya anemia berhubungan dengan *stage* penyakit dan kondisi penyakit dasar.<sup>3</sup> Suatu studi melaporkan prevalensi tinggi yaitu 77% laki laki tua dan 68% perempuan tua dengan kanker menderita anemia.<sup>4</sup> Studi lain menunjukkan anemia terjadi pada 41% pasien tumor solid.<sup>5</sup> Di Rumah Sakit Sanglah Denpasar, penyebab tersering anemia pada penyakit kronik adalah tuberkulosis paru.<sup>6</sup> Belum banyak data epidemiologis anemia pada penyakit kronik dipublikasikan di Indonesia. Pada penelitian ini didapatkan anemia pada penyakit kronik pada jenis kelamin laki laki sebanyak 12 orang (48 %), pada jenis kelamin perempuan sebanyak 13 orang (52 %). Rerata umur penderita anemia pada penyakit kronik adalah  $49,20 \pm 17,95$  tahun.

Penyebab anemia pada penyakit kronik belum diketahui dengan pasti. Secara garis besar, penyakit yang mendasari (*underlying disease*) timbulnya anemia pada penyakit kronik adalah infeksi kronik, inflamasi kronik dan neoplasma ganas.<sup>1,2</sup> Pada penelitian ini penyakit dasar anemia pada penyakit kronik terbanyak adalah TB paru sebanyak 8 orang (32 %).

Yang merupakan ciri khas anemia pada penyakit kronik adalah gangguan hemostasis besi yaitu meningkatnya *uptake* dan retensi besi dalam sel retikuloendotelial. Ini menimbulkan perpindahan besi dari sirkulasi kedalam tempat penyimpanan besi tubuh didalam sistem retikuloendotelial sehingga penyediaan besi untuk sel progenitor eritroid di sumsum tulang dalam proses eritropoiesis akan berkurang dan terjadi eritropoiesis dengan restriksi besi.<sup>1,2</sup>

Sitokin pro inflamasi menginduksi perubahan homeostasis besi, proliferasi sel progenitor eritroid, produksi eritropoietin oleh ginjal, berkurangnya umur eritrosit, yang semuanya berkontribusi pada patogenesis terjadinya anemia pada penyakit kronik.<sup>2</sup> Sulit untuk menentukan salah satu mekanisme yang paling bertanggung jawab dalam terjadinya anemia pada penyakit kronik karena dipengaruhi berbagai penyakit dasar.<sup>7,8</sup> Lepasnya berbagai macam sitokin sebagai respon injuri seluler yang disebabkan oleh nyeri, keganasan dan peradangan menginduksi anemia pada penyakit kronik yang merupakan bagian dari sindrom stres hematologi.<sup>9,10</sup>

Besi sangat dibutuhkan makhluk hidup dalam berbagai proses metabolisme seperti transport oksigen, sintesis DNA dan transport elektron sebagai nutrisi yang esensial. Selain itu besi juga penting sebagai kofaktor energi pada respirasi mitokondria, proliferasi dan aktivasi sel limfosit T, limfosit B, sel *natural killer*.<sup>14,16</sup>

Penentuan status besi tubuh dalam usaha menyingkirkan keadaan anemia defisiensi besi yang biasanya juga mempunyai gambaran hipokromik mikrositer harus dimasukkan dalam evaluasi anemia pada penyakit kronik. Lebih dari dua pertiga besi tubuh dalam bentuk hemoglobin sehingga anemia adalah gejala utama defisiensi besi.<sup>7,8</sup>

Pada penelitian ini nilai rerata kadar IL-6 adalah  $39,32 \pm 48,66$  pg/mL. Nilai normal IL-6 adalah 10 sampai dengan 100 pg/mL, berarti nilai IL-6 masih dalam batas normal. Ini menunjukkan ketidaksesuaian dengan hasil penelitian terdahulu yang mengatakan terjadi peningkatan kadar IL-6 pada anemia pada penyakit kronik. Sel kanker yang sedang tumbuh, infeksi kronik, kelainan autoimun akan mengaktifasi sel monosit. Sel-sel ini akan

menginduksi mekanisme efektor imun memproduksi sitokin pro inflamasi seperti IL-6. Makrofag yang teraktivasi akan memfagositosis dan mendegradasi sel eritrosit yang tua untuk daur ulang besi, melalui rusaknya membran eritrosit dan stimulasi fagositosis, menghambat eksport besi dari makrofag dan menstimulasi penyimpanan atau retensi besi dalam sel makrofag. Secara umum, mekanisme ini berujung pada penurunan konsentrasi besi dalam sirkulasi sehingga ketersediaan besi bagi sel eritroid terbatas dan menjadi anemia.<sup>2</sup>

Rerata besi serum pada penelitian ini adalah  $42,48 \pm 22,09$  ug/dL yaitu mengalami penurunan dibandingkan nilai normalnya yaitu 65 sampai dengan 175 ug/dL. Turunnya besi serum ini disebabkan sitokin proinflamasi menginduksi ekspresi feritin dan menstimulasi penyimpanan atau retensi besi dalam sel-sel makrofag sehingga terjadi penurunan konsentrasi besi dalam sirkulasi selanjutnya terjadi keterbatasan persediaan besi bagi sel eritroid dengan hasil akhir adalah anemia.<sup>2</sup>

Anemia pada penyakit kronik adalah bagian dari sistem pertahanan tubuh (*nutritional immunity*) terhadap berbagai keadaan karena gangguan hemostasis besi akan menimbulkan hipoferemia, sebuah keadaan yang berguna bagi pertahanan tubuh dalam keadaan infeksi maupun keganasan. Semua mikroorganisme membutuhkan besi untuk tumbuh dan berproliferasi. Rendahnya kadar besi serum pada anemia pada penyakit kronik mengurangi nutrisi esensial bagi sel sel ganas yang sedang tumbuh atau berinvansi. Hipoferemia adalah bagian respon tubuh terhadap infeksi, keganasan dan inflamasi bersamaan dengan manifestasi penyakit sistemik seperti anoreksia, penurunan berat badan dan inflamasi.<sup>2,7,8,12</sup>

Hemoglobin rerata pada penelitian ini adalah  $10,49 \pm 1,47$  g/dL. Kadar hemoglobin berhubungan bermakna dengan konsentrasi berbagai *marker* inflamasi kronik. Kadar hemoglobin terendah berada pada konsentrasi tertinggi *marker* inflamasi yaitu sitokin proinflamasi, (IL-6, IL-1, TNF  $\alpha$ ) dan CRP. Tetapi dengan analisa statistik didapatkan kesimpulan hanya IL-6 yang menjadi faktor independen yang menentukan kadar hemoglobin.<sup>12,16,17</sup> Kadar IL-6 berhubungan negatif bermakna dengan kadar Hb penderita lupus eritematosus sistemik.<sup>18,19</sup> Berdasarkan penelitian-penelitian diatas, sebagian besar peneliti menyimpulkan peningkatan sitokin proinflamasi dalam darah akan menurunkan ketersediaan besi sumsum tulang untuk eritropoiesis sehingga menimbulkan anemia.

Feritin serum merupakan indikator cadangan besi yang sangat baik kecuali pada keadaan inflamasi dan keganasan. Pada penelitian ini, feritin rerata adalah  $607,62 \pm 841,01$  ng/mL. Hasil ini lebih tinggi dibandingkan dengan nilai rujukan yaitu 10 sampai dengan 148 ng/mL pada perempuan dan 28 sampai dengan 365 ng/mL. Rerata sel monosit pada hasil pemeriksaan darah lengkap penelitian ini adalah  $0,91 \pm 0,95 \times 10^3/\mu\text{L}$  yang berarti masih dalam batas normal yaitu 0,3 sampai dengan  $1,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Ini berhubungan dengan beberapa penelitian terdahulu yang menyatakan aktivasi sel monosit di darah tepi yang berubah menjadi makrofag di jaringan, berhubungan dengan derajat anemia pada penyakit kronik. Suatu studi yang menginvestigasi hubungan antara derajat aktivasi makrofag dengan derajat gangguan metabolisme besi dimana derajat aktivasi makrofag dinilai dengan mengukur konsentrasi neopterin serum dan gangguan metabolisme besi dinilai dengan mengukur

hemoglobin, feritin dan kadar besi serum, mendapatkan hasil yang mendukung hipotesis bahwa makin tinggi derajat aktivasi makrofag akan diikuti memberatnya anemia. Kuantitas sel monosit di darah tepi dapat menunjukkan derajat aktivasi makrofag.<sup>13</sup> Studi lain mengatakan sel monosit manusia yang distimulasi oleh sitokin proinflamasi menyebabkan turunnya kadar besi serum karena terjadi peningkatan *uptake* dan terjadi retensi besi dalam sel monosit dalam bentuk feritin.<sup>20</sup>

Berdasarkan uji Spearman, hubungan antara kadar IL-6 dengan kadar besi serum pada penelitian ini adalah tidak bermakna ( $r = -0,205$ ,  $p = 0,325$ ). Hal ini berarti bahwa peningkatan atau penurunan kadar IL-6 tidak diikuti oleh peningkatan atau penurunan kadar besi serum secara bermakna. Jadi secara statistik hubungan antara IL-6 dengan kadar besi serum adalah tidak bermakna.

Percobaan pada tikus yang diinjeksi sitokin proinflamasi terjadi anemia dan hipoferemia.<sup>18</sup> Terjadinya kombinasi hipoferemia dan anemia ini dihubungkan dengan sintesis feritin yang diinduksi oleh sitokin. Feritin adalah protein utama yang berhubungan dengan simpanan besi oleh makrofag dan sel hepatosit.<sup>21</sup> Identifikasi hepsidin, sebuah protein fase akut pengatur besi yang dihasilkan hepatosit dapat menjelaskan hubungan respon imun dengan hemostasis besi pada anemia pada penyakit kronik.<sup>10,22-24</sup> Hepsidin mungkin berperan sentral dalam diversifikasi lalulintas besi melalui menurunkan absorpsi besi duodenum dan menghambat pelepasan besi dari makrofag.<sup>22</sup> Diantara sitokin-sitokin, IL-6 adalah satu-satunya sitokin yang dapat menginduksi ekskresi hepsidin.<sup>2,10,23,24</sup>

Pada penelitian ini tidak dapat dibuktikan hubungan yang bermakna antara kadar IL-6 dengan kadar besi serum. Hal ini kemungkinan disebabkan

beberapa faktor antara lain tidak dilakukannya penentuan gradasi infeksi kronik, inflamasi kronik, dan keganasan yang mungkin mempengaruhi kuantitas pelepasan sitokin proinflamasi ke dalam sirkulasi. Kemungkinan lain adalah tidak diperiksanya kadar hepsidin serum, IL-1, IL-10, TNF  $\alpha$ , interferon  $\gamma$  yang secara invitro juga berkontribusi dalam kejadian hipoferemia dan hiperferitinemia.

Adanya penyakit komorbid lain yang belum jelas pengaruhnya terhadap kadar besi serum. Pada penelitian ini beberapa sampel menderita diabetes melitus yang perannya belum jelas terhadap pelepasan sitokin proinflamasi serta metabolisme besi tubuh. Oleh karena itu kemungkinan hasil pengukuran kadar besi serum tersebut juga dipengaruhi oleh penyakit-penyakit komorbid ini.

Pengukuran kadar besi serum yang mempunyai siklus diurnal sebaiknya juga dipertimbangkan saat pengambilan darah sampel penelitian. Pengecatan besi sumsum tulang dan pemberian preparat besi secara empiris sebaiknya juga dipertimbangkan dalam usaha menegakkan diagnosis anemia defisiensi besi

Van Der Zee dan kawan kawan<sup>17</sup> pada melakukan penelitian mengukur hubungan kadar IL-6 dalam cairan kistik kistoma ovarii mendapatkan hasil korelasi yang lemah ( $r = 0,54$ ) antara kadar IL-6 cairan kistik tersebut dengan kadar hemoglobin penderita. Maccio dan kawan kawan<sup>12</sup> meneliti hubungan kadar hemoglobin dengan parameter inflamasi di plasma penderita keganasan ovarium seperti CRP, TNF  $\alpha$ , IFN  $\gamma$ , IL-1, IL-10, IL-6 mendapatkan hasil hanya IL-6 yang mempunyai hubungan bermakna dan konsisten dengan penurunan hemoglobin tetapi parameter inflamasi lain tidak berhubungan. Kontradiksi ini memang

harus diperjelas pada penelitian penelitian berikutnya. Kesulitan akan terjadi jika peneliti menganggap patogenesis anemia pada penyakit kronik yang disebabkan keganasan sama persis dengan infeksi kronik atau inflamasi kronik. Ini berhubungan dengan sifat sifat sitokin. Tempat pengambilan spesimen IL-6 akan sulit ditentukan karena secara teoritis IL-6 diproduksi secara autokrin, parakrin dan endokrin. Pada penelitian ini dengan mengambil spesimen IL-6 di plasma, walaupun dengan alat yang sensitif, akan mengabaikan sudut autokrin dan parakrin sitokin tersebut. Ini juga menjadi kelemahan penelitian sehingga peluang bermaknanya hubungan variabel bebas dan tergantung akan berkurang.

Dari segi metodologi penelitian, jumlah sampel yang lebih banyak akan meningkatkan peluang hubungan variabel bebas dan variabel tergantung. Adalah sulit untuk menentukan nilai  $r$  yang tepat dalam ranah hubungan IL-6 dengan besi serum karena penelitian yang sama dengan ini belum terpublikasi. Makin kecil nilai  $r$  akan menghasilkan jumlah sampel yang lebih banyak menurut rumus baku studi korelasi yang sesuai dengan metodologi penelitian. Berdasarkan teori, bahwa 2/3 besi tubuh berada dalam wujud hemoglobin maka peneliti memutuskan memakai nilai  $r$  yang sama dengan penelitian terdahulu mengenai hubungan IL-6 dengan hemoglobin oleh Van Der Zee<sup>17</sup> dengan jumlah sampel 30 orang yaitu 0,54. Nilai  $r$  hasil penelitian ini masih diartikan berhubungan lemah sehingga perlu penelitian penelitian lanjutan. Maccio dan kawan kawan<sup>12</sup> dengan menggunakan 33 sampel mendapatkan hubungan bermakna antara IL-6 dengan hemoglobin penderita keganasan ovarium. Pada penelitian ini jumlah sampel adalah 25 orang.



Jumlah sampel yang sedikit ini mungkin memberi andil dalam tidak bermaknanya hubungan IL-6 dengan besi serum sehingga perlu ditetapkan nilai r yang lebih rendah untuk mendapatkan jumlah sampel yang lebih memadai.

Berdasarkan analisa data penelitian ini, tidak terdapat kecenderungan peningkatan atau penurunan kadar IL-6 diikuti dengan peningkatan atau penurunan hemoglobin. Koefisien korelasinya berdasarkan uji Spearman adalah -0,027. Sedangkan tingkat kemaknaannya adalah 0,898. Secara statistik hubungan antara kadar IL-6 dengan kadar hemoglobin adalah tidak bermakna.

Pada lupus eritematosus sistemik tidak didapatkan hubungan bermakna antara aktivitas penyakit pada berbagai organ dengan kadar IL-6 serum kecuali terjadinya anemia. Anemia memberat jika kadar IL-6 meningkat.<sup>18</sup> Studi lain tentang hubungan hemoglobin dengan kadar sitokin proinflamasi dan mediator inflamasi seperti *C-Reactive protein* (CRP) pada pasien keganasan, didapatkan hasil bahwa hemoglobin terendah berhubungan bermakna dengan kadar tertinggi mediator inflamasi seperti sitokin proinflamasi IL-6, IL-1, TNF  $\alpha$ , CRP dan fibrinogen. Analisa statistik menunjukkan hemoglobin berhubungan terbalik dengan kadar sitokin proinflamasi. Pada penelitian tersebut, lebih jauh ternyata dari berbagai sitokin proinflamasi yang diteliti, hanya IL-6 yang disimpulkan sebagai faktor independen yang menentukan kadar hemoglobin.<sup>12,16,17</sup>

Pada penelitian ini tidak dapat dibuktikan hubungan yang bermakna antara kadar IL-6 dengan kadar hemoglobin. Ini kemungkinan disebabkan beberapa faktor antara lain kuantitas pelepasan sitokin proinflamasi ke dalam sirkulasi dipengaruhi gradasi infeksi kronik, inflamasi kronik, dan

keganasan yang tidak ditentukan pada penelitian ini. Kemungkinan lain adalah tidak diperiksanya kadar sitokin proinflamasi lain dan hepsidin serum yang berdasarkan beberapa penelitian terdahulu terbukti secara invitro juga berkontribusi dalam kejadian hipoferemia dan hiperferitinemia.

Patogenesis terjadinya anemia pada penderita penyakit kronik yang memiliki komorbid lain perlu diperhatikan. Defisiensi berbagai nutrisi juga akan mempengaruhi kejadian anemia. Gangguan metabolisme pada penyakit kronik akan mempengaruhi asupan bahan-bahan yang dibutuhkan eritropoiesis sehingga patogenesis anemia akan berlanjut walaupun klinis anemia belum terlihat. Kemungkinan lain adalah dua jenis anemia dapat terjadi pada satu penderita seperti anemia defisiensi besi dan anemia pada penyakit kronik sehingga diperlukan piranti laboratorium yang lebih handal untuk mengeksklusi anemia defisiensi besi.

## KESIMPULAN

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IL-6 dengan kadar besi serum penderita anemia pada penyakit kronik dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IL-6 dengan hemoglobin penderita anemia pada penyakit kronik.

Tidak adanya hubungan antara kadar IL-6 dengan kadar besi serum dan hemoglobin penderita anemia pada penyakit kronik kemungkinan disebabkan oleh tidak dilakukan penentuan gradasi infeksi kronik, inflamasi kronik, dan keganasan, Sitokin proinflamasi lain tidak ditentukan kuantitasnya, eksklusi anemia defisiensi besi belum maksimal, adanya penyakit

komorbid dan defisiensi nutrisi yang juga menimbulkan anemia, konsentrasi IL-6 plasma hanya mencerminkan sifat endokrin sedangkan sifat autokrin dan parakrin belum dapat ditentukan kuantitasnya serta jumlah sampel kurang.

#### DAFTAR RUJUKAN

1. Bakta IM. Hematologi klinik ringkas. Denpasar: UPT Penerbit Universitas Udayana; 2005.p.12-3.
2. Weiss G, Goodnough LT. Medical progress anemia of chronic disease, review article. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
3. Guralnik JM, Eisentaedt RS, Feruci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the united states: evidence for high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104:2263-8.
4. Dunn A, Carter J, Carter H. Anemia of the end of life: prevalence, significance and causes in patients receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26:1132-9.
5. Harrison L, Shasha D, Shiao L, White C, Ramdeen B, Portenoy C. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Semin Oncol* 2001;28:54-9.
6. Dwipayana P, Suega K, Dharmayuda TG, Bakta IM. Karakteristik penderita anemia pada penyakit kronik di bagian penyakit dalam RS sanglah Denpasar. 2005.
7. Lee GR. The anemia of chronic disorders. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, editors. *Wintrob's clinical hematology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993.p.840-9.
8. Lux SE. Hematologic aspects of systemic disease. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, editors. *Blood principles and practice of hematology*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Lippincott William & Wilkins; 2002.p.1978-87.
9. Erslev AJ. Anemia of chronic disease. In: Beutler E, Coller BS, Lichtmann LA, Kipps TJ, Seligson U, editors. *Williams hematology*. 6<sup>th</sup> ed. New York: MC Graw-Hill; 2001.p.481-87.
10. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004;113:1251-53.
11. Means RT. Pathogenesis of anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem cells* 1995;13:32-7.
12. Maccio A, Madeddu C, Massa D, Mudu MC, Lusso MR, Gramignano G, et al. Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patient with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia. *Blood* 2005;106:362-7.
13. Denz H, Huber P, Orth B, Wachter H, Fuchs D. Association between the activation of macrophages, changes of iron metabolism and the degree of anaemia in patients with malignant disorders. *Eur J Haematol* 1992;48(5):244-8.
14. Walter T, Olivares M, Pizzaro F, Munoz C. Iron, anemia and infection. *Nutr Review* 1997;55(4):111-24.
15. Spivak JL. Iron and the anemia of chronic disease. *Oncology* 2002;16(9):25-33.
16. Testa SG, Panici B, Martucci R, Gadduci A, Perilo A, Faccini V, et al. Prognostic significance of interleukin-6 serum levels in

- patients with ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995;71(2):354-6.
17. Van Der Zee, Cuyver EM, Bruijn HW, Bizjet HH, Krans M, Vries EG. Higher levels of IL-6 in cystic fluids from patients with malignant versus benign ovarian tumors correlate with decreased hemoglobin levels and increased platelet counts. *Cancer* 1995;15:1004-9
  18. Ripley BJM, Goncalves B, Lachman DS, Rahman A. Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 849-853.
  19. Ripley BJM, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Macdougall IC. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines ( IFN- $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , IL-10 and IL-13 ) by T cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003;14:1776-84.
  20. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood* 2003;101:4148-54.
  21. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002;99:3505-15.
  22. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller V, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest* 2004;113:1271-6.
  23. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfdorf JI, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002;100:3776-81.
  24. Gantz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-88.