

# KORELASI KADAR SERUM INTERLEUKIN-6 DENGAN GEJALA UMUM KEGANASAN PADA PASIEN TUMOR INTRAKRANIAL DI RSUPN CIPTOMANGUNKUSUMO

## THE CORRELATION OF INTERLEUKIN-6 SERUM LEVEL WITH SYMPTOMS OF MALIGNANCY IN BRAIN TUMOR PATIENTS

Sheila Agustini\*, Tiara Aninditha\*\*, Lyna Soertidewi Kiemas\*\*, Teguh Asaad Suhatno Ranakusuma\*\*,  
Andhika Rachman\*\*\*

### ABSTRACT

**Introduction:** Pro-inflammatory cytokines induce Hypothalamic-pituitary axis (HPA) and acute phase response with Interleukin-6 (IL-6) being the most potent stimulator. Brain tumor patients often show non-specific symptoms of malignancy that may be related to sickness behavior induced by cytokines.

**Aim:** To determine the correlation between IL-6 plasma level and specific symptoms of intracranial tumor

**Methods:** The study design was cross sectional, conducted for 9 months. We included patients with brain tumors (diagnosis was made using clinical judgement along with radiologic finding and or histopathology results), age  $\geq 18$  years old, Karnofski Performance Score (KPS)  $\geq 60$  and therapy-naive. Samples were collected consecutively using total sampling method. The symptoms scoring were evaluated as a part of preliminary quality of life measurement using QLQ-C30 questionnaire reported by subjects/proxy-rater. Specific scales such as fatigue (3 items), pain (2 items), nausea & vomitus (1 item) and single-item scales such as dyspnea insomnia, anorexia, constipation and diarrhea were all investigated. Interleukin-6 serum levels were investigated using ELISA kit from Quantikine HS.

**Results:** There were 19 subjects recruited with women (52.63%) being more frequent than men. The median for serum Interleukin-6 is 2.20 (0.55-13.27) pg/ml. The median for fatigue was 77 (0-100), pain 83 (0-100), nausea & vomitus 0 (0-100), dyspnea 0 (0), insomnia 0 (0-100), loss of appetite 33 (0-100), constipation 100 (0-100). There was no significant correlation between serum Interleukin-6 with the observed symptoms. However, there was a positive trend toward increasing serum interleukin-6 with increasing level of fatigue ( $p=0.083, r=0.410$ ).

**Discussions:** There was no significant correlation between serum IL-6 with the symptoms. There was a positive trend toward increasing serum Interleukin-6 level with fatigue severity.

**Key Word:** Brain tumors, fatigue, interleukin-6.

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Sitokin pro-inflamasi menginduksi aksis *Hypothalamic-pituitary axis* (HPA) dan respon fase akut di mana *Interleukin-6* (IL-6) adalah stimulator paling poten. Pasien tumor intrakranial seringkali menunjukkan gejala umum keganasan yang diduga berhubungan dengan perilaku sakit akibat pelepasan sitokin.

**Tujuan:** Untuk melihat korelasi antara kadar serum IL-6 dengan gejala umum keganasan pada pasien tumor intrakranial secara spesifik.

**Metode:** Studi potong lintang deskriptif analitik dilakukan selama 9 bulan. Subjek penelitian adalah pasien tumor intrakranial yang didiagnosis secara klinis dan radiologis dan atau patologis, berusia  $\geq 18$  tahun, nilai *Karnofski Performance Score* (KPS)  $\geq 60$  dan belum mendapatkan terapi intervensi. Pengambilan sampel secara konsekutif dengan metode *total sampling*. Gejala umum keganasan dinilai sebagai bagian dari penelitian pendahuluan kualitas hidup menggunakan kuesioner QLQ-C30 yang diisi subjek / wakil subjek. Gejala umum keganasan dilihat dari skala gejala spesifik yaitu kelelahan (3 item), nyeri (2 item), mual & muntah (2 item) dan skala tunggal tentang dispnea, insomnia, anoreksia, konstipasi, diare. Pengukuran kadar Interleukin-6 serum dilakukan menggunakan metode ELISA menggunakan preparat dari Quantikine HS.

**Hasil:** Didapatkan 19 subjek dengan jumlah subjek wanita lebih banyak (52,63%). Median kadar Interleukin-6 serum adalah 2,20 (0,55-13,27). Median untuk gejala kelelahan 77 (0-100), nyeri 83 (0-100), mual & muntah 0 (0-100), dispnea 0 (0), insomnia 0 (0-100), nafsu makan menurun 33 (0-100), konstipasi 100 (0-100). Tidak ditemukan korelasi bermakna antara kadar serum IL-6 dan gejala umum keganasan. Terdapat kecenderungan korelasi positif antara peningkatan kadar serum IL-6 dan beratnya kelelahan ( $p=0.083, r=0,410$ ).

**Diskusi:** Tidak ditemukan korelasi bermakna antara kadar serum IL-6 dengan gejala umum keganasan pada pasien tumor intrakranial. Terdapat kecenderungan peningkatan kadar serum IL-6 dengan beratnya kelelahan.

**Kata Kunci.** Interleukin-6, kelelahan, tumor intrakranial

---

\*Peserta PPDS Ilmu Penyakit Saraf FK Universitas Indonesia, \*\*Staf Departemen Neurologi FK Universitas Indonesia, \*\*\*Staf Departemen Ilmu Penyakit Dalam Subdivisi Hematoonkologi FK Universitas Indonesia, Jakarta.

**Korespondensi :** yoedsheil@gmail.com

## PENDAHULUAN

Saat ini konsep bahwa otak adalah organ yang terlindungi dari proses imunologis (*immune-privileged*) dan inflamasi setelah kerusakan akut telah berubah secara radikal karena ternyata otak memiliki mekanisme respons imun menyerupai fungsi sistem imun pada sirkulasi perifer.<sup>1-3</sup> Otak secara aktif dapat mensekresi *Antigen Presenting Cell* (APC), sel-sel fagositik dan mediator inflamasi yang penting termasuk sitokin.<sup>3</sup> Sitokin memegang peranan sangat penting dalam mempertahankan keadaan ekuilibrium dalam tubuh yang dinamis melalui mekanisme umpan balik negatif dengan aksis *Hypothalamic-Pituitary Axis* (HPA).<sup>4</sup> Sitokin juga berperan pada induksi pelepasan protein pada respons fase akut (*acute phase response*).<sup>5</sup> Pada keadaan fisiologis, kadar sitokin di dalam otak sangat rendah.<sup>6</sup> Sitokin disekresi oleh hampir semua sel termasuk astrosit, glia dan sel neuron dimana sel neuron adalah sumber utama.<sup>1,6-7</sup> Reseptor sitokin tersebar di dalam otak dan sebagian besar terletak di hipokampus, hipotalamus serta kelenjar hipofisis.<sup>6</sup>

Pada pasien dengan tumor otak seperti pada pasien keganasan lainnya, terapi yang diberikan (kemoterapi, pembedahan, radioterapi, dan terapi biologis) dapat meningkatkan kadar sitokin pro-inflamasi di dalam plasma sehingga mengganggu rasio antara sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi.<sup>5,6,8</sup> Peningkatan kadar sitokin juga didapatkan pada cairan serebrospinal seperti yang didapatkan oleh Leppert dkk dimana ditemukan aktivitas biologis menyerupai IL-6 pada cairan serebrospinal pasien glioma, meningioma dan metastasis intrakranial.<sup>9</sup> Sitokin pro-inflamasi akan menyebabkan gejala nonspesifik seperti yang didapati pada infeksi dan inflamasi berupa demam, perubahan psikologis dan perilaku sakit (*sickness behavior*).<sup>10</sup> Perilaku sakit adalah gabungan gejala seperti depresi, anoreksia, penurunan berat badan, anhedonia, isolasi sosial, gangguan tidur, gangguan kognitif, penurunan libido, retardasi psikomotor dan kelelahan.<sup>5,8,10</sup>

Interleukin-6 (IL-6) adalah mediator terkuat dari respons fase akut dan berperan signifikan dalam regulasi respons inflamasi.<sup>10-12</sup> IL-6 juga disebut sebagai stimulator poten aksis HPA dibandingkan sitokin pro inflamasi lainnya.<sup>4,11-12</sup> Secara khusus pada pasien keganasan, IL-6 memegang peranan dalam pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel tumor.<sup>13</sup> Pada tumor intrakranial, beberapa sel tumor diketahui dapat mensekresi sitokin termasuk IL-6.<sup>14</sup> IL-6 yang disekresi oleh sel tumor di otak dapat menginduksi respons fase akut sehingga menyebabkan manifestasi klinis sistemik.<sup>14</sup> Penelitian ini bertujuan untuk melihat korelasi antara kadar serum IL-6 dengan gejala umum keganasan pada pasien tumor intrakranial secara spesifik.

## METODE

Desain penelitian adalah potong lintang deskriptif analitik yang dilakukan selama 9 (sembilan) bulan sejak bulan April 2011 – Desember 2011 di Bangsal Perawatan Neurologi Kelas III Gedung A RSUPN Dr. Ciptomangunkusumo (RSCM) Jakarta. Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif dengan teknik *total sampling*. Dari 81 pasien yang dirawat, terdapat 19 pasien yang memenuhi kriteria inklusi (terdiagnosis tumor intrakranial secara klinis dan radiologis dan atau patologis, usia  $\geq 18$  tahun, nilai *Karnofski Performance Score* (KPS)  $\geq 60$ , dengan atau tanpa gangguan fungsi kognitif, belum pernah mendapatkan terapi intervensi berupa operasi, radioterapi konvensional, *stereotactic radiosurgery* (SRS), kemoterapi dengan biopsi stereotaktik sebagai pengecualian). Kriteria eksklusi adalah pasien dengan tumor pada kranium/leptomeninges, infeksi paru dan atau infeksi saluran kemih (ISK).

Pengambilan data demografis pada subjek meliputi usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, sosioekonomi, dan suku. Data medis subjek meliputi nilai KPS, fungsi kognitif berdasarkan *Mini Mental State Examination* (MMSE), letak tumor, lobus, volume tumor, dan jenis tumor (primer/metastasis). Menggunakan kuesioner QLQ-C30 versi 3.0 dilakukan penilaian terhadap derajat berat gejala umum keganasan sebagai bagian dari penelitian kualitas hidup (hasil penelitian pendahuluan tentang kualitas hidup pasien tumor intrakranial dilaporkan secara terpisah dari penelitian ini). Kuesioner QLQ-C30 telah divalidasi secara psikometrik pada pasien keganasan termasuk pasien dengan tumor otak.<sup>15</sup> Di Indonesia, kuesioner ini telah melalui proses translasi dan validasi.<sup>16</sup> Gejala umum keganasan dilihat dari skala gejala spesifik yaitu kelelahan (3 *item*), nyeri (2 *item*), mual & muntah (2 *item*) dan skala tunggal tentang dispnea, insomnia, anoreksia, konstipasi, dan diare.<sup>15,17</sup> Keluhan kesulitan keuangan yang termasuk dalam skala tunggal tidak diikutkan dalam

penilaian karena tidak diperhitungkan sebagai gejala umum keganasan. Pengisian kuesioner dilakukan oleh subjek atau diwakili oleh pihak ketiga (*proxy-rater*). Menggunakan panduan manual *European Organization for Research And Treatment Of Cancer (EORTC) QLQ-C30*, dilakukan penghitungan skor baku dan standarisasi dengan kisaran nilai akhir 0-100. Semakin tinggi nilai yang didapatkan mewakili derajat kelelahan yang semakin berat.<sup>17</sup>

Pengukuran kadar serum IL-6 pada subjek menggunakan sampel darah vena perifer yang disentrifugasi. Pengerjaan metode ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) sensitivitas 3.4 pg/ml untuk mengukur kadar serum IL-6 dilakukan Laboratorium Subdivisi Hemato-Onkologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSCM. Perangkat penelitian yang digunakan adalah *Quantikine HS (R&D)*. Nilai potong untuk kadar serum IL-6 pada penelitian ditetapkan sebesar  $\leq 4,9$  pg/ml.

Uji statistik *Shapiro-Wilk* untuk sampel  $<50$  dilakukan pada sampel kemudian korelasi antara kadar serum IL-6 dan gejala umum keganasan diuji menggunakan korelasi *Spearman*. Perhitungan statistik menggunakan perangkat SPSS versi 15.0.

## HASIL

Berdasarkan Pusat Data di Departemen Neurologi RSCM, tercatat 81 pasien tumor intrakranial yang dirawat selama tahun 2011. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi selama penelitian adalah 19 pasien tumor intrakranial dengan median usia subjek adalah 45,50 (18-69) tahun.

Karakteristik subjek demografi pada penelitian ini dapat dilihat pada pada Tabel 1. Didapatkan subjek wanita lebih banyak dari pria yaitu sebesar (52,63%), sebagian besar berumur kurang dari 50 tahun (68,42%), memiliki latar belakang pendidikan rendah-sedang (78,94%), dan berasal dari kelompok sosioekonomi di atas garis kemiskinan (84,21%). Pada penelitian ini mayoritas subjek berasal dari suku Sunda (42,10%).

**Tabel 1. Distribusi/sebaran Pasien Berdasarkan Karakteristik Subjek Demografi pada Pasien Tumor Intrakranial (n=19)**

Variabel	n (%)
<b>Usia</b>	
- <50 tahun	13 (68,42)
- $\geq 50$ tahun	6 (31,58)
<b>Jenis Kelamin</b>	
- Laki-laki	9 (47,37)
- Wanita	10 (52,63)
<b>Tingkat Pendidikan</b>	
- Rendah	4 (21,05)
- Sedang	11 (57,90)
- Tinggi	4 (21,05)
<b>Sosioekonomi</b>	
- Miskin	3 (15,70)
- Tidak Miskin	16 (84,21)
<b>Suku</b>	
- Sunda	8 (42,10)
- Batak	4 (21,05)
- Jawa	3 (15,80)
- Melayu	2 (10,53)
- Lain-lain*	2 (10,53)

\*Masing-masing 1 pasien dari Suku Cina & Manado

Berdasarkan karakteristik medik subjek pada Tabel 2, hampir 70% subjek memiliki nilai KPS 70-80. Pasien dengan fungsi kognitif abnormal (47,37%) lebih sedikit dibandingkan pasien dengan fungsi kognitif normal (52,63%). Dari segi karakteristik tumor, hampir 90% tumor terletak supratentorial dengan lobus temporal sebagai tempat tersering (36,84%). Tumor dengan volume  $>25$  ml ditemukan lebih banyak dengan median volume tumor 40,00 (11-189)ml. Pada penelitian ini, tumor intrakranial primer lebih banyak ditemukan (73,68%) dibandingkan metastasis.

**Tabel 2. Distribusi/Sebaran Pasien Berdasarkan KPS, Fungsi Kognitif dan Faktor Tumor (n=19)**

Variabel	n (%)
<b>KPS</b>	
- 100	-
- 90	1 (5,30)
- 80	7 (36,84)
- 70	7 (36,84)
- 60	5 (26,31)
<b>Fungsi Kognitif</b>	
- Normal	10 (52,63)
- Abnormal	9 (47,37)
<b>Letak Tumor</b>	
- Supratentorial	17 (89,47)
- Infratentorial	2 (10,53)
<b>Lobus</b>	
- Frontal	2 (10,53)
- Temporal	7 (36,84)
- Parietal	2 (10,53)
- Multipel	5 (26,31)
- CPA*	2 (10,53)
- Hipofisis	1 (5,30)
<b>Volume Tumor</b>	
- < 25 ml	7 (36,84)
- 25-54 ml	6 (31,58)
- ≥ 55 ml	6 (31,58)
<b>Jenis Tumor</b>	
- Primer	14 (73,68)
- Sekunder	5 (26,31)

\*Cerebellopontine-angle

Dari 19 subjek penelitian, tindakan biopsi dilakukan pada 6 pasien (31,57%) dengan hasil histopatologik terutama meningioma derajat WHO I pada 4 pasien (66%), astrositoma anaplastik (WHO derajat III) pada 1 pasien (17%) dan glioblastoma multiforme (WHO derajat IV) pada 1 pasien (17%). Pada 5 subjek (25%) dengan kecurigaan tumor intrakranial sekunder/metastasis, 1 pasien menderita kanker payudara, 1 pasien dengan kanker tiroid, 1 pasien dengan kanker paru dan 2 pasien dengan kategori belum ditentukan.

Pada penelitian ini didapatkan median kadar serum IL-6 dari 19 subjek penelitian adalah 2,20 (0,55-13,27) pg/ml. 13 subjek (68%) memiliki kadar IL-6 ≤ 4,9 pg/ml dan 6 subjek (32%) memiliki kadar IL-6 > 4,9 pg/ml.

**Tabel 3. Nilai median variabel Skala gejala spesifik & Skala tunggal (n=19)**

Variabel	Median
<b>Skala gejala spesifik</b>	
- Kelelahan (FA)	77.00 (11-100)
- Nyeri (PA)	83 (0-100)
- Mual & muntah (NV)	0 (0-100)
<b>Skala tunggal</b>	
- Dispnea (DY)	0 (0)
- Insomnia (SL)	0 (0-100)
- Nafsu makan menurun (AP)	33 (0-100)
- Konstipasi (CO)	100 (0-100)

Untuk penilaian skala gejala spesifik dan skala tunggal, semakin tinggi nilai yang didapatkan mewakili derajat gejala yang semakin berat. Pada penelitian ini didapatkan nilai untuk semua item

kecuali diare. Keluhan dengan derajat terberat adalah konstipasi, nyeri dan kelelahan. Nilai median dari masing-masing komponen tersebut dapat dilihat pada Tabel 3.

**Tabel 4. Korelasi gejala umum keganasan & skala tunggal dengan kadar serum IL-6 (n=19)**

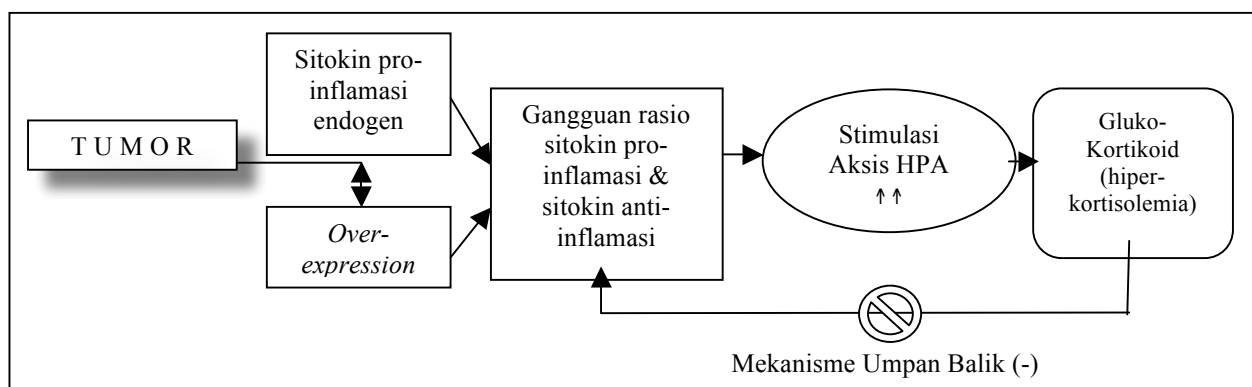
Faktor penentu	<i>p</i> *	<i>r</i>
<b>Skala gejala spesifik</b>		
- Kelelahan (FA)	0.083	0.410
- Nyeri (PA)	0.164	0.330
- Mual & muntah (NV)	0.489	-0.170
<b>Skala tunggal</b>		
- Dispnea (DY)	0.233	0.287
- Insomnia (SL)	0.833	0.052
- Nafsu makan menurun (AP)	0.440	0.189
- Konstipasi (CO)	0.230	0.290

\*Uji Korelasi *Spearman*

Saat dilakukan Uji Korelasi *Spearman* tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara kadar serum IL-6 dengan gejala umum keganasan masing-masing terdiri dari kelelahan, nyeri, mual muntah, dispnea, insomnia, nafsu makan menurun maupun konstipasi. Meskipun demikian didapati kecenderungan korelasi positif antara kadar IL-6 dengan gejala kelelahan ( $p=0,083$ ,  $r= 0,410$ ), seperti pada Tabel 4.

**PEMBAHASAN**

Sitokin memegang peranan penting dalam mempertahankan keadaan ekuilibrium yang dinamis melalui mekanisme umpan balik negatif dengan aksis hipotalamus-hipofisis (hypothalamus-pituitary-adrenal atau HPA).<sup>4</sup> Adanya stres menjadi ancaman terhadap keadaan ekuilibrium sehingga kemampuan untuk beradaptasi menjadi mekanisme untuk mempertahankan homeostasis.<sup>4</sup> Di dalam tubuh, aksis HPA bersama dengan sistem simpatis berfungsi penting dalam mekanisme tubuh menghadapi stres.<sup>4</sup> IL-6 merupakan stimulator aksis HPA yang paling poten dibandingkan sitokin pro-inflamasi lainnya.<sup>4,11-12</sup> IL-6 akan menstimulasi aksis ini untuk sekresi glukokortikoid seperti hormon stres kortisol.<sup>1,4,8</sup> Nukleus paraventricular hipotalamus akan melepas *corticotropin-releasing hormone* (CRH) bersamaan hormon anti diuretik untuk mensekresi kortikotropin dari kelenjar hipofisis anterior yang lalu menstimulasi pelepasan kortisol di korteks adrenal.<sup>8</sup> Selanjutnya, glukokortikoid termasuk kortisol memiliki banyak efek metabolik termasuk regulasi tekanan darah, fungsi kardiovaskular, metabolisme karbohidrat dan fungsi imun (Gambar 1).<sup>8</sup> Dalam keadaan fisiologis, terdapat mekanisme umpan balik negatif dimana glukokortikoid akan menghambat produksi sitokin pro-inflamasi.<sup>4</sup>



**Gambar 1. Aktivasi aksis hipotalamus-hipofisis oleh sitokin pro-inflamasi pada keganasan**

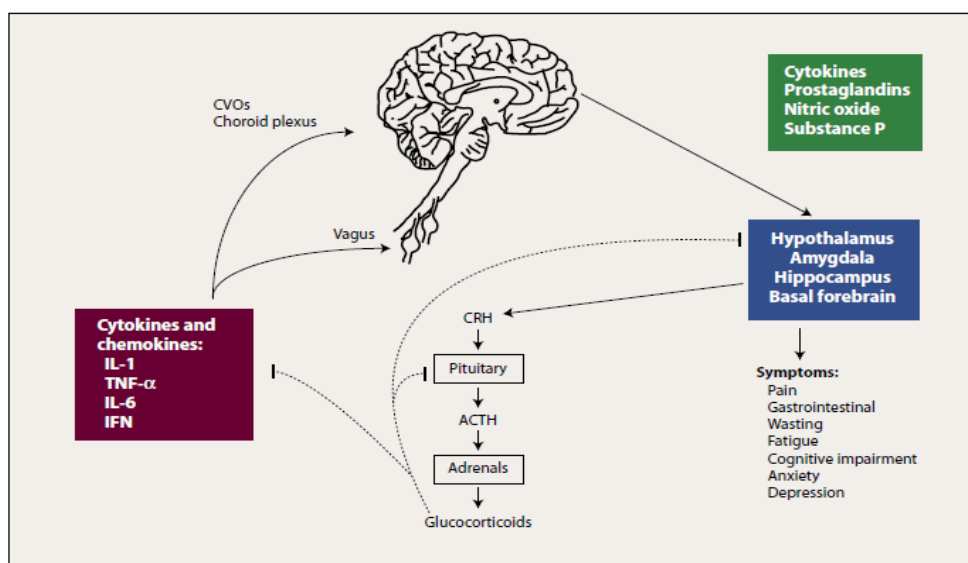
Efek sitokin pada sistem saraf pusat terjadi melalui beberapa mekanisme seperti produksi sitokin oleh sirkulasi perifer yang kemudian melintasi sawar darah otak, aktivasi sel saraf aferen oleh sitokin di perifer atau produksi sitokin secara langsung oleh sel-sel neuron.<sup>18-19</sup> Sitokin sebenarnya

sulit melintasi sawar-darah otak namun diduga mekanisme transpor berdasarkan transpor pasif pada daerah dengan sawar-darah otak yang sedikit seperti pada sirkumventrikular, ikatan dengan endotel vaskular serebral yang menyebabkan sekresi *secondary messengers* seperti prostaglandin dan *nitric oxide* serta transpor dengan karier.<sup>20</sup> Aktivasi sitokin di otak melalui sitokin dari sirkulasi perifer diduga terjadi melalui induksi saraf aferen nervus vagus.<sup>10</sup> Serabut aferen menghantarkan sinyal dari visera menuju daerah batang otak yang menyebabkan pelepasan IL-1 $\beta$  pada pleksus koroid dan daerah sirkumventrikular.<sup>5,10</sup> Dari sini IL-1 $\beta$  akan berdifusi lebih lanjut ke daerah lain dan menginduksi produksi sitokin lainnya.<sup>10</sup>

Pada pasien dengan tumor otak, peningkatan IL-6 dapat disebabkan sebagai efek dari terapi maupun sekresi sitokin oleh sel tumor itu sendiri.<sup>4,6,8</sup> Beberapa mekanisme diduga mendasari hal tersebut. Sel-sel tumor dapat menghasilkan sitokin endogen yang menyebabkan disregulasi sitokin.<sup>6,8,20</sup> Pada tumor juga ditemukan ekspresi sitokin pro-inflamasi berlebihan yang meningkatkan kadar sitokin pro-inflamasi.<sup>4,8</sup> Selain itu, terjadi gangguan mekanisme umpan balik negatif glukokortikoid terhadap sitokin pro-inflamasi (resistensi glukokortikoid) diduga karena sitokin secara langsung mempengaruhi reseptor glukokortikoid.<sup>6,8,20</sup> Hal ini dibuktikan oleh Evans dkk dimana terjadi kegagalan supresi kortisol setelah injeksi deksametason pada wanita penderita kanker kandungan.<sup>9</sup>

Secara spesifik mengenai peranan IL-6 pada tumor intrakranial, diketahui bahwa tumor intrakranial seperti glioma, meningioma maupun metastasis dapat mensekresi IL-6.<sup>9</sup> Park dkk menemukan *over-expression* IL-6 pada *glioblastoma multiforme*, adenoma hipofisis dan meningioma.<sup>21</sup> Peningkatan kadar IL-6 pada sel glioma malignan ditemukan memiliki korelasi dengan derajat histopatologis pada penelitian Piperi dkk.<sup>18</sup> Kadar IL-6 serum pada penelitian ini rerata masih dalam batas normal. Beberapa penelitian di luar negeri menggunakan sampel cairan serebrospinal yang tentunya dapat menyebabkan perbedaan hasil karena yang sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah serum.

Peningkatan sitokin pro-inflamasi akan menyebabkan stimulasi aksis HPA secara berlebihan dan aktivasi berkepanjangan aksis HPA menimbulkan gangguan seperti anoreksia, depresi dan sebagainya yang dikaitkan dengan hiperkortisolemia.<sup>4,8</sup> Aktivasi aksis HPA akan menyebabkan perilaku sakit. Perilaku sakit merupakan gabungan gejala seperti depresi, anoreksia, penurunan berat badan, anhedonia, isolasi sosial, gangguan tidur, gangguan kognitif, penurunan libido, retardasi psikomotor dan kelelahan (Gambar 2).<sup>1,5,10-11</sup>



**Gambar 2. Kerangka Mekanisme Biologis/Fisiologis Perilaku Sakit yang Diinduksi Sitokin<sup>5</sup>**

Tampak pada garis tidak terputus, sitokin pro-inflamasi dan chemokines (IL- $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , IL-6 disekresi pada sirkulasi perifer oleh imunosit teraktivasi. Perilaku sakit yang terjadi melalui aktivasi saraf perifer dan secara langsung pada otak. Perubahan perilaku/fisiologi ini dihasilkan oleh mediator

yang diinduksi oleh sitokin seperti glutamat, nitrit oksida, prostaglandin, dan substansi P pada beberapa daerah di otak. Aksis hipotalamus-hipofisis akan diaktivasi yang meningkatkan konsentrasi plasma dari kortikosteroid yang pada akhirnya menjadi umpan balik negatif terhadap produksi sitokin

Manifestasi klinis sistemik yang terkait dengan respons fase akut seperti demam, anoreksia, tidur gelombang lambat dan aktivasi sistem saraf simpatis memiliki hubungan dengan IL-6 karena IL-6 yang disekresi tumor dapat memasuki sirkulasi darah untuk menstimulasi sel-sel hepatosit.<sup>6,22</sup> Hal ini ditemukan pada penelitian Weiss dkk dimana kadar protein fase akut meningkat pada pasien glioblastoma.<sup>14</sup> Van Meir dkk menyimpulkan bahwa IL-6 dapat menyebabkan peningkatan respons fase akut dan kompleks imun pada pasien dengan glioblastoma.<sup>22</sup>

Pada penelitian ini terdapat beberapa perbedaan yang menarik untuk dibahas. Berdasarkan karakteristik tumor, pasien dengan tumor intrakranial primer lebih banyak ditemukan pada penelitian ini dibandingkan dengan metastasis ke otak. Sebenarnya tumor intrakranial sekunder/metastasis sepuluh kali lebih sering ditemukan pada orang dewasa namun kemungkinan sedikitnya penemuan tumor intrakranial sekunder/metastasis pada penelitian ini dikarenakan pasien dengan keganasan di tempat lain lebih banyak dirawat di luar Bangsa Perawatan Neurologi.<sup>23</sup> Hasil lainnya adalah berdasarkan biopsi pada penelitian (30% subjek) memberikan hasil diagnosis histopatologis terutama meningioma dibandingkan glioma derajat ganas. Pada orang dewasa diketahui glioma merupakan tumor intrakranial primer terbanyak (40%) bila dibandingkan dengan meningioma (25-30%).<sup>23</sup> Hasil yang sama juga didapatkan Pelletier dkk (biopsi pada 100% subjek) dengan hasil Glioma sebagai tumor tersering.<sup>24</sup> Adanya perbedaan pada penelitian ini disebabkan jumlah sampel yang sedikit serta biopsi hanya dilakukan pada 30% subjek sehingga lebih banyak subjek yang belum terdiagnosis secara histopatologis. Meskipun biopsi dikatakan baku emas pada pasien dengan tumor intrakranial, tingkat biopsi yang rendah pada penelitian ini mungkin disebabkan oleh keterbatasan biaya mengingat tidak semua subjek penelitian memiliki jaminan kesehatan. Pada penelitian ini faktor pembiayaan tidak termasuk dalam pendataan sehingga dapat menjadi bahan penelitian lebih lanjut.

Pada penelitian ini, keluhan gejala umum keganasan dengan derajat paling berat yang dilaporkan subjek adalah konstipasi, kelelahan dan nyeri. Saat dilakukan uji statistik, tidak didapatkan korelasi bermakna antara kadar serum IL-6 dengan gejala umum keganasan. Meskipun demikian, hal yang menarik adalah ditemukannya kecenderungan korelasi positif antara kadar serum IL-6 dengan gejala kelelahan dimana semakin tinggi kadar IL-6 serum, kelelahan akan semakin berat. Hal ini sesuai dengan penelitian Pustzai dkk yang juga mendapatkan kecenderungan positif antara kadar sitokin di dalam serum dan kelelahan pada pasien dengan keganasan.<sup>8</sup> Sebelumnya, hubungan antara IL-6 dengan kelelahan telah ditemukan pada pasien dengan sindrom kelelahan kronik (*chronic fatigue syndrome*), depresi, *excessive daytime sleepiness*, stres.<sup>5,11-12</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, instrumen penilaian yang digunakan sebaiknya disuplementasi dengan kuesioner kualitatif lain yang lebih spesifik untuk masing-masing gejala umum keganasan. Kedua, dibutuhkan jumlah sampel yang lebih banyak agar hasil yang didapatkan lebih baik. Ketiga, penelitian ini merupakan studi potong lintang, bersifat deskriptif dan korelatif sehingga sebaiknya dilanjutkan dengan mengikuti subjek penelitian sehingga dapat dinilai perubahan kadar serum IL-6 selama perjalanan penyakit terutama mengingat tumor otak adalah bersifat kronis. Keterbatasan lainnya adalah sampel diambil dari dalam darah sehingga kadar IL-6 tidak mencerminkan secara pasti kadar IL-6 dalam otak. Hal ini mungkin menyebabkan hasil penelitian menjadi tidak signifikan. Untuk itu penelitian selanjutnya dapat dilakukan dengan mengukur kadar IL-6 dari cairan serebrospinal.

## KESIMPULAN

Pada penelitian ini tidak didapatkan korelasi bermakna antara kadar serum IL-6 dengan gejala umum keganasan. Namun terdapat kecenderungan korelasi positif antara kadar serum IL-6 dengan kelelahan.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000;157:683-94.
2. McKeating EG, Andrews PJD. Cytokines and adhesion molecules in acute brain injury. *Br J Anaesth*. 1998;80:77-84.
3. Lau LT, Yu ACH. Astrocytes produce and release interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon-gamma following traumatic and metabolic injury. *J Neurotrauma* 2001;18(3):351-2.
4. O'Connor TM, O'Halloran DJ, Shanahan F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *Q J Med* 2000;93:323-33.
5. Illman J, Corringham R, Robinson D, Davis HM, Rossi JF dkk. Are inflammatory cytokines the common link between cancer-associated cachexia and depression? *J Support Oncol* 2005;3:037-50.
6. Conti B, Tabarean I, Sanchez-Alavez M, Davis C, Brownell S, dkk. Cytokines receptors in brain. Dalam: Phelps C, Korneva E, editor. *Neuroimmune biology: cytokines and the brain*. Volume ke-6. London: Elsevier;2008. hlm.21-38.
7. Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and Molecular Immunology*. Edisi ke-5. Philadelphia:Elsevier;2003.hlm.243-74.
8. Ryan J et al. Mechanisms of Cancer-Related Fatigue. *Oncologists* 2007;12(suppl 1):22-34.
9. Leppert D, Frei K, Gallo P, Yasargil MG, Hess K, Baumgartner G, dkk. Brain tumors: detection of B-cell stimulatory factor-2/interleukin-6 in the absence of oligoclonal bands of immunoglobulins. *J Neuroimmunol* 1989;24:259-64
10. Dantzer R. Cytokine induced sickness behavior: mechanism and implication. *Annals New York Academy of sciences* 1990. hlm.222-231
11. Santos RVT, Tufik S, DeMello MT. Exercise, sleep and cytokines: is there a relation? *Sleep Medicine Reviews* 2007;11:231-39.
12. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, manatungga A, Gao F, et al. Higher than normal plasma interleukin 6 concentrations in cancer patients with depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:1252-57
13. Tchirkov A, Khalil T, Chautard E, Mokhtari K, Veronese L, dkk. Interleukin-6 gene amplification and shortened survival in glioblastoma patients. *British J Cancer* 2007;96:474-76.
14. Weiss JF, Morantz RA, Bradley WP, Chretien PB. Serum acute phase proteins and immunoglobulins in patients with gliomas. *Cancer Res* 1979;39:542-4
15. Cheng JX, Zhang X, Liu BL. Health-related quality of life in patients with high-grade glioma. *Neuro-Oncology* 2009;11:41-50.
16. Perwitasari DA. Pengukuran kualitas hidup pasien kanker sebelum dan sesudah kemoterapi dengan EORTC QLQ-C30 di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *Majalah Farmasi Indonesia* 2009;20(2):68-72.
17. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A (the EORTC Quality of Life Group). *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. Edisi ke-3. Brussels: European Organization for Research and Treatment of Cancer, 2001.
18. Piperi C, Zisakis C, Lea RW, Kalofoutis A. Role of cytokines in the regulation of glioma tumour growth and angiogenesis. *Am J of Immunology* 1(3):106-113,2005.
19. Pollmacher T, Haack M, Schuld A, Reichenberg A, Yirmiya R. Low levels of circulating inflammatory cytokines-do they affect human brain functions? *Brain, Behavior, and Immunity* 16(2002):525-32.
20. Giovagnoli AR, Silvani A, Colombo E, Boiardi A. Facets and determinants of quality of life in patients with recurrent high grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:562-8.
21. Park KJ, Kang SH, Chae YS, Yu MO, Cho TH et al. Influence of interleukin-6 on the development of peritumoral brain edema in meningiomas. *Neurosurg* 2010;112:73-80
22. Van Meir E, Sawamura Y, Diserens AC, Hamou MF, de Tribolet N. Human Glioblastoma Cells Release Interleukin-6 in Vivo and in Vitro. *Cancer Res* 1990;50:6683-88.
23. Bondy ML, El-Zein R, Wrensch M. Epidemiology of brain cancer. Dalam: Schiff D, O'Neill BP, editor. *Principles of neuro-oncology*. New York: McGraw-Hill;2005:hlm.3-15.
24. Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagen N. Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. *J Neuro-Oncology* 2002; 57:41-9.



