

KADAR INTERLEUKIN 6 (IL-6) SEBAGAI INDIKATOR PROGRESIVITAS PENYAKIT REUMATOID ARTHRITIS (RA)

Putu Oky Ari Tania¹, Dorta Simamora¹, Wahyuni Dyah Parmasari², Febtarini Rahmawati³

¹Bagian Biomedik Penelitian Biomolekuler Fakultas Kedokteran

Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

²Bagian Gigi dan Mulut Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

³Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

¹Email : putu.oky@gmail.com

Abstrak

Reumatoid Arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun yang menyerang persendian dan sinovium. Pada RA terjadi proses inflamasi yang melibatkan produksi beberapa sitokin proinflamasi antara lain interleukin 6 (IL-6). Peningkatan IL-6 berkorelasi terhadap terjadinya aktivitas dan progresivitas penyakit ini. Untuk itu perlu diteliti apakah IL-6 dapat digunakan sebagai indikator progresivitas pada RA. Metode yang digunakan untuk mengukur kadar IL-6 menggunakan ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), dengan mengetahui ikatan antara antigen dan antibody IL-6. Pada kelompok tahap awal (*early*) terdapat 9 orang pasien antara lain S1, S2, S3, S4, S7, S8, S9, S10 dan S14, dengan kadar IL-6 rata-rata 3,640 pg/ml. Pada tahap lanjutan (*intermediate*) terdapat 3 orang pasien S06, S13 dan S15 dengan rata-rata kadar IL-6 12,453 pg/ml. Pada tahap akhir (*late*) terdapat 3 orang pasien antara lain S5, S11 dan S12, dengan rata-rata dengan rata-rata 59,349 pg/ml.

Kata Kunci : Reumatoid arthritis, progresivitas penyakit, interleukin-6 (IL-6)

INTERLEUKIN-6 (IL-6) LEVEL AS AN INDIKATOR OF PROGRESSIVITY RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) DISEASE

Abstract

Rheumatoid Arthritis (RA) is autoimmune disease that attacks joints and synovial tissues. Rheumatoid Arthritis is characterized by inflammation that involves production of cytokines such as Interleukin 6 (IL-6). Increasing of interleukin 6 has correlation with activity and progressivity of the disease. This research was designed to know whether IL- 6 could be used as indicator progressivity of RA. The method that used for measuring IL-6 level is ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), using the principle antigen-antibody binding. In early stage there were 9 persons (S01, S02, S03, S04, S07, S08, S09, S10 and S14) with of IL-6 level (mean : 3.640 pg/mL), intermediate stage there were 3 persons (S06, S13 and S15) with IL-6 level (mean : 12.453 pg/mL), late stage : 3 persons (S05, S11 and S12) with IL-6 level (mean : 59.349 pg/mL).

Keywords : Rheumatoid Arthritis, Disease Progressivity, Interleukin 6 (IL-6)

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Rheumatoid arthritis (RA) merupakan penyakit otoimun inflamasi kronis yang terkait di beberapa jaringan dan organ, khususnya sinovia dan sendi¹. Karakteristik klinis RA meliputi bengkak, nyeri dan kaku di sendi. Prevalensi RA terdapat dalam kisaran 0,5% - 1% di beberapa populasi, dengan frekuensi pada wanita tiga kali lebih sering dibanding pada pria. Frekuensi pada wanita sekitar 3,6% dan pada pria sekitar 1,7%. Angka kejadian RA tiap tahun menunjukkan sekitar 30 per 100.000 kejadian. Munculnya penyakit ini mencapai puncaknya pada usia 30 – 55 tahun^{2,3}.

Penyebab RA antara lain faktor genetik, hormon, dan faktor lingkungan. Jika salah satu faktor tersebut muncul sebagai pemicu dapat menyebabkan aktivasi sistem imun⁴. Sistem imun tersusun atas beberapa komponen. Salah satu komponen sistem imun yang berperan penting adalah sitokin. Jika sistem imun teraktivasi akan menyebabkan peningkatan sitokin. Peranan sitokin sangat besar terhadap patogenitas dan progresivitas atau keparahan RA.

Telah diketahui bahwa pada RA terjadi masukan/ influks limfosit T ke persendian

diikuti oleh peningkatan makrofag dan fibroblast yang disebabkan oleh pelepasan sitokin⁵. Aktivasi limfosit Th1 akan melepas molekul sitokin proinflamasi antara lain interleukin-2 (IL-2), interferon γ (IFN γ), *tumor necrosis factor α* (TNF α), *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* yang bertanggungjawab terhadap reaksi hipersensitivitas tipe lambat, yang umum muncul pada tahap awal (*early stage*) RA. Aktivasi Th2 memproduksi sejumlah sitokin interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), interleukin 6 (IL-6) dan interleukin 10 (IL-10)⁶.

Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi yang bersifat pleiotropik dan merupakan pengatur respon fase akut pada RA. Peranan IL-6 dalam aktivitas biologikal termasuk pengaturan respon imun, inflamasi dan hematopoeisis. Interleukin-6 memiliki peranan penting dalam pathogenesis RA^{1,13}. Ketika terdapat pencetus penyakit ini, maka IL-6 akan meningkat dan produksi antibodi akan berlebih yang pada gilirannya akan menyebabkan serangan imun terhadap jaringan terutama persendian. Pada penderita RA terjadi peningkatan konsentrasi serum IL-6⁷. Peningkatan IL-6

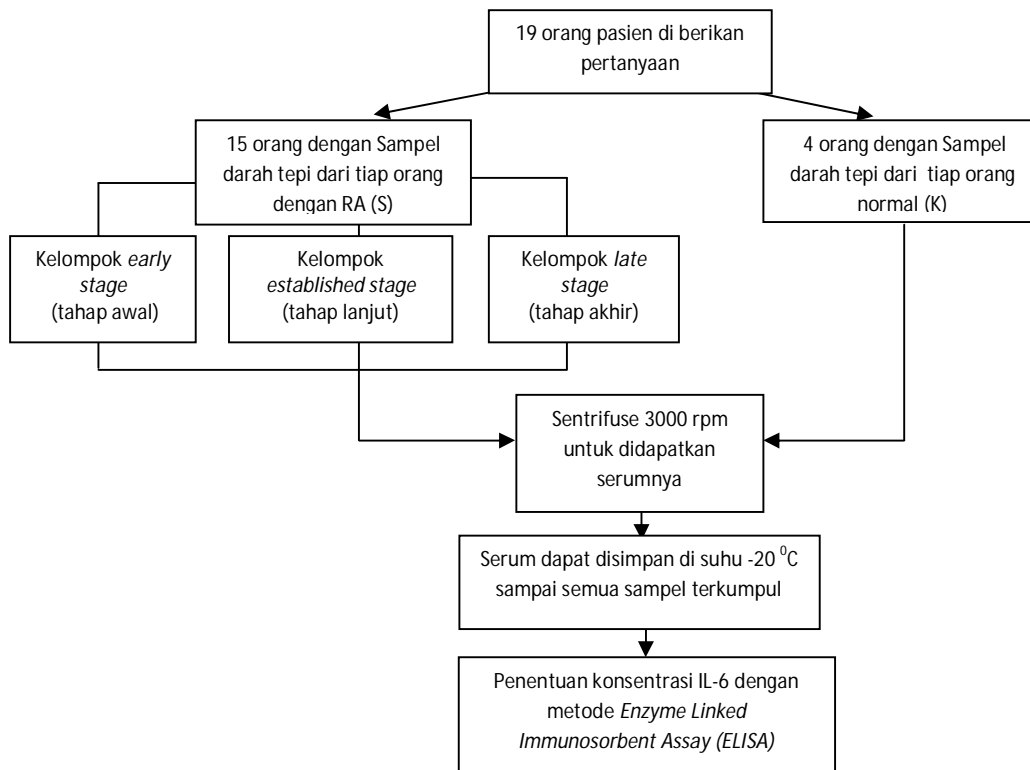
serum dan cairan sinovia berkorelasi dengan aktivitas dan progresivitas penyakit RA ².

Terdapat beberapa tahapan RA, yaitu tahap atau *stage* awal (*early*), lanjutan (*established*) dan tahap akhir (*late*) yang mengacu pada progresivitas penyakit ini ⁸. Progresivitas yang meningkat akan berakibat penurunan kualitas hidup, harapan hidup dan tentunya memberikan beban finansial untuk penderita. Belum pernah ditemukan penelitian lain yang menentukan kadar IL-6 serum di tiap tahap progresivitas RA, sehingga berdasarkan latar belakang di atas penelitian ini adalah untuk menentukan

kadar IL-6 serum sebagai indikator dalam progresivitas penderita RA, sehingga dapat diketahui sedini mungkin untuk mencegah komplikasi lebih lanjut penyakit ini.

BAHAN DAN METODA

Rancangan penelitian ini adalah penelitian Gambaran Potong Lintang (Deskriptif *cross sectional*), yaitu untuk mengetahui perbedaan ciri tiap tahap yang mengacu pada progresivitas RA dan kadar IL-6 sebagai indikator progresivitas atau keparahannya.



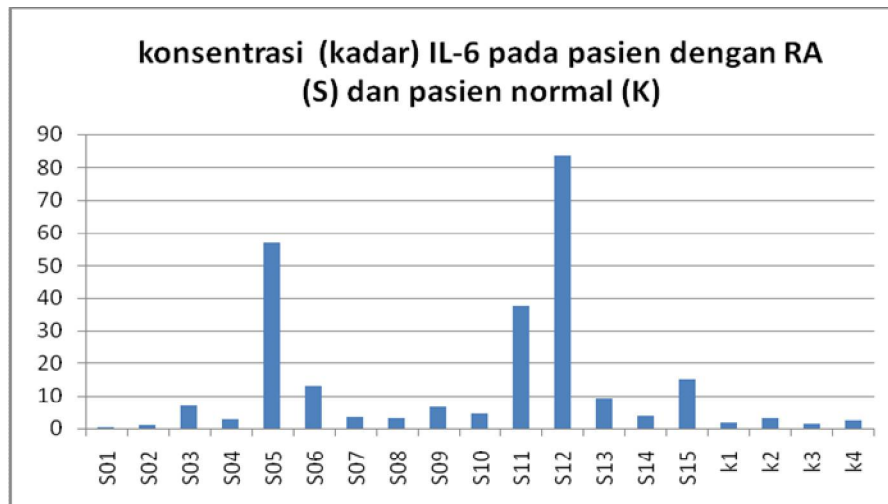
Gambar 1. Alur Penelitian

Pengukuran kadar atau konsentrasi IL-6 dengan Uji ELISA. Sampel darah tepi diambil dari individu dengan RA atau tanpa RA melalui spuit steril 3 mL (Terumo) dan dimasukkan dalam venoject *plain* ukuran 5 mL. Kemudian dilakukan pemusing/ sentrifuse pada 3000 rpm selama 15 menit untuk memisahkan serum dari endapan/ pellet dalam 30 menit sesudah pengambilan. Serum yang didapat harus disimpan pada suhu -20°C , jika tidak langsung dianalisis. Setelah itu dilakukan tes ELISA untuk menentukan tingkat IL-6 dengan menggunakan Human IL-6 Immunoassay Quantikine ELISA kit no. catalog D6050, dan kuantifikasi menggunakan ELISA Reader (iMark Microplate Absorbance Reader).

Dari 15 sampel penelitian penderita RA (S), dibagi menjadi 3 tahap progresivitas penyakit. Pada penelitian ini pembagian kelompok berdasarkan lamanya pasien menderita RA. *Stage* awal : pasien telah menderita selama 2 bulan sampai 2 tahun; *Stage* lanjutan : pasien telah menderita selama 4 bulan sampai 2 tahun; *Stage* akhir : pasien menderita RA lebih dari 2 tahun⁸.

HASIL

Dua puluh serum pada sampel yaitu 15 serum penderita RA (S) dan 5 serum kontrol normal (K), selanjutnya diukur kadar IL-6 nya dengan metode ELISA. Konsentrasi (kadar) IL-6 pada pasien RA (S) dan pasien normal/ kontrol (K) dapat dilihat pada Gambar 2.

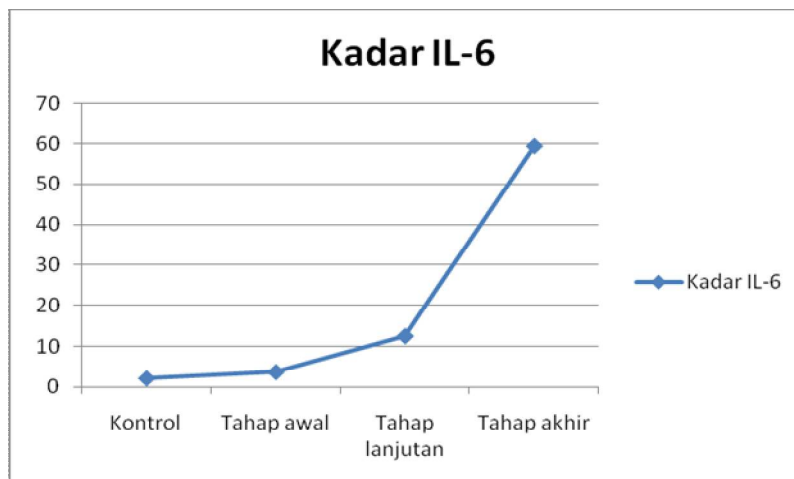


Gambar 2. Konsentrasi IL-6 pada Pasien dengan RA (S) dan pasien normal/ kontrol (K)

Penderita RA dibagi menjadi 3 *stage* (tahap) progresivitas atau keparahan penyakit, yaitu *stage* awal (*early*), lanjutan (*established*) dan tahap akhir (*late*). Konsentrasi atau kadar IL-6 tertinggi terdapat pada pasien RA (S12) yaitu dengan nilai 83,456 pg/mL, sedangkan nilai terendah pada pasien RA (S01) yaitu 0,500 pg/mL. Pada kelompok tahap awal (*early*) terdapat 9 orang pasien antara lain S01, S02, S03, S04, S07, S08, S09, S10 dan S14. Kadar IL-6 pada kelompok ini berada pada kisaran (0,500 - 6,882 pg/mL) dengan rata-rata 3,640 pg/mL.

Tahap lanjutan (*intermediate*) terdapat 3 orang pasien S06, S13 dan S15 dengan kisaran kadar IL-6 antara (9,313 - 15,086 pg/mL), rata-rata kadar IL-6 pada kelompok ini adalah 12,453 pg/mL. Pada tahap akhir (*late*) terdapat 3 orang pasien antara lain S05, S11 dan S12. Kadar IL-6 berkisar antara (37,572 - 83,456 pg/mL), dengan rata-rata 59,349 pg/mL.

Perbandingan rerata kadar IL-6 pada Kelompok Kontrol (K), Kelompok penderita RA (S) dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Perbandingan Rata-rata Kadar IL-6 Berdasarkan Progresivitas Penyakit (Tahap Awal, Lanjutan dan Akhir)

Tabel 1. Karakteristik Klinik pasien RA (tahap awal, lanjutan, akhir) dan pasien normal

Variable	Pasien Reumatoid Arthritis (RA)			Pasien Normal (Kontrol)
	Tahap Awal (n = 9)	Tahap Lanjutan (n = 3)	Tahap akhir (n = 3)	
Jenis kelamin (W/P)	8/1	1/2	3/0	3/1
Lamanya gejala RA	1-12 bulan	12-24 bulan	>24 bulan	-
Rerata Kadar IL-6 (pg/mL)	3.64 ± 2.159	12.453 ± 2.919	59.349 ± 23.031	2.096 ± 0.674

PEMBAHASAN

Pada penderita RA diperkirakan terdapat beberapa sitokin yang berperan terhadap patogenesis penyakit ini, sitokin tersebut antara lain *Tumor necrosis factor α* (TNF-α), *Intereukin 1* (IL-1), *Interferon γ* (IFN- γ), dan *Intereukin 6* (IL-6)⁹.

Intereukin 6 merupakan sitokin pleiotropik yang memiliki kisaran aktivitas biologi yang luas. *Interleukin 6* diproduksi di beberapa jenis sel limfoid maupun non limfoid, antara lain sel T, sel B, monosit, fibroblast, keratinosit, sel endotel, sel mesangial, dan beberapa sel tumor¹⁰, artinya sitokin ini tidak spesifik untuk menunjukkan parameter penyakit tertentu.

Pada Gambar 3. dapat dilihat kadar IL-6 pada kelompok RA lebih tinggi dibandingkan kontrol. Kadar IL-6 juga tampak semakin meningkat pada pasien RA

tahap awal (3.64 ± 2.159 pg/mL) lanjutan (12.453 ± 2.919 pg/mL) dan akhir (59.349 ± 23.031 pg/mL). Hal ini menunjukkan bahwa kadar IL-6 akan meningkat seiring dengan progresivitas atau keparahan penyakit. *Interleukin 6* merupakan sitokin yang menyebabkan respon inflamasi akut, dan memegang peranan penting dalam pathogenesis beberapa penyakit inflamasi, termasuk RA^{11,12}.

Pada pasien yang menderita RA, di jaringan sinovianya terdapat infiltrasi sel inflamasi seperti monosit dan limfosit yang diduga merupakan sumber *soluble IL-6 receptor* (sIL-6R)⁴, sehingga semakin meningkat aktivitas penyakit, atau semakin progresif penyakitnya akan ditunjukkan dengan beberapa perubahan klinis, seperti pembengkakan jaringan lunak disekeliling

sendi terkait karena infiltrasi sel infamasi atau peradangan yang mengakibatkan kadar IL-6 juga ikut meningkat. Produksi yang berlebihan IL-6 ditemukan di jaringan synovia dan darah penderita RA. Peningkatan kadar IL-6 berkorelasi dengan kerusakan jaringan dan inflamasi yang diakibatkan.

Beberapa faktor juga diduga memegang peran penting dalam perkembangan RA, antara lain umur, jenis kelamin, faktor hormonal dan gaya hidup seperti merokok¹³. Pada penelitian ini, penderita RA lebih banyak didominasi oleh jenis kelamin perempuan, walaupun data yang didapatkan kurang mewakili karena sedikit jumlah sampel. Pada tahap awal RA perbandingan penderita perempuan : laki-laki adalah 8 : 1, tahap lanjutan 2 : 1, dan tahap akhir 3 : 0. Keterkaitan faktor jenis kelamin ini masih belum diketahui dengan jelas, tapi diduga disebabkan pengaruh hormon kelamin (*sex hormone*) pada wanita.

Dari pembahasan di atas, dapat diketahui bahwa kadar IL-6 dapat digunakan sebagai indikator progresivitas RA, namun bukan satu-satunya parameter untuk diagnosis, karena beberapa sitokin

juga berperan dalam patogenitas penyakit ini.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa kadar IL-6 dapat digunakan sebagai indikator progresivitas penyakit Reumatoid arthritis (RA), yaitu dapat dilihat dari peningkatan kadar IL-6 di setiap tahap progresivitas penyakit.

Rerata kadar IL-6 pada tahap awal (*early*) : 3.64 ± 2.159 pg/mL. Rerata kadar IL-6 pada tahap lanjutan (*established*) : 12.453 ± 2.919 pg/mL, dan rerata kadar IL-6 pada tahap awal (*late*) : 59.349 ± 23.031 pg/mL.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hashizume, M. and M. Mihara, The Roles of Interleukin-6 in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, *Arthritis*, 2011.
2. Patel, AM. And LW. Moreland, Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: A review of tocilizumab therapy, *Drug Design, Development and Therapy*. 2010; 4 : 263–278.
3. Dewing, KA., Stephen M. Setter, and Barbara A. Slusher, Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis 2012: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment, *Nurse Practitioner Healthcare Foundation*, 2012.

4. McInnes, IB., and G. Schett, The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, *The New England Journal of Medicine*, 2011, 365;23.
5. Grover, HS, N. Gaba, A. Gupta, CN. Marya, Rheumatoid arthritis: a review and dental care considerations, *Nepal Med Coll J*, 2011; 13(2): 74-76.
6. Holt, K., A Review of Pathophysiology and Medicinal Treatment Options of Rheumatoid Arthritis, 2011.
7. Wellby, ML., Kennedy JA., True BS., Barreau P., Serum interleukin-6 and thyroid hormones in rheumatoid arthritis. *Metabolism*. 2001; 50(4):463-7.
8. Przybysz, M., K. Borysewicz , J. Szechinski and I. Katnik-Prastowska, Synovial fibronectin fragmentation and domain expressions in relation to rheumatoid arthritis progression, *Rheumatology*. 2007; 46:1071–1075.
9. Robak, A. Gladalska, H. Stepień and E. Robak. Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis, *Mediators of Inflammation*, 1998; 7: 347–353.
10. Naka, Tetsuji, N. Nishimoto and T.Kishimoto, The paradigm of IL-6: from basic science to medicine, *Arthritis Res*, 2002, 4 (suppl 3): S233-S242.
11. Chung, Soo-Jin, Yong-Jin Kwon, Min-Chan Park, Yong-Beom Park, and Soo-Kon Lee,. The Correlation between Increased Serum Concentrations of Interleukin-6 Family Cytokines and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patient, *Yonsei Med J* . 2011; 52(1):113-120.
12. Alvarez, JLP., Interleukin 6 in the Physiopathology of Rheumatoid Arthritis, *Reumatol Clin*. 2009; 5(1):34-39.
13. Arvidson, NG., Disease Activity in Rheumatoid Arthritis, *Doctoral thesis at Uppsala University 2003 from the Department of Medical Sciences*. 2003.

Reviewer

Prof. Dr. dr. Prihatini, Sp. PK.(K)