

HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-33 SERUM DENGAN DERAJAT KEPARAHAN KLINIS DERMATITIS ATOPIK

Caroline Budiman, HM Athuf Thaha,* HM Zulkarnain,** Theresia Lumban Toruan**

**Bagian/Departemen Dermatologi dan Venereologi*

***Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat*

FK Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang

ABSTRAK

Pengetahuan mengenai mekanisme yang mendasari dermatitis atopik (DA) penting untuk penatalaksanaan DA selanjutnya. Pada DA, terjadi proliferasi sitokin T helper (Th)-2. Interleukin (IL)-33 diketahui menginduksi proliferasi sel Th ke arah Th2. Aktivasi sitokin Th2 ini menyebabkan gejala klinis DA. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar IL-33 serum dengan derajat keparahan klinis DA di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Moh. Hoesin (RSUP MH) Palembang. Metode penelitian observasional analitik laboratorik dengan rancangan potong lintang dilakukan mulai bulan Juli sampai September 2015. Sembilan puluh delapan subjek penelitian didiagnosis DA di Divisi Alergo-Imunologi Poliklinik Dermatologi dan Venereologi (DV) RSUP MH Palembang yang memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan sebagai subjek penelitian dengan consecutive sampling. Derajat keparahan klinis DA dinilai menggunakan indeks Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD). Sampel darah diambil guna pemeriksaan kadar IL-33 serum cara metode teknik kuantitatif sandwich enzyme immunoassay. Kovariabel yang diikutsertakan dalam penelitian meliputi usia, jenis kelamin, pendidikan, dan pekerjaan. Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-33 serum meningkat signifikan dengan peningkatan derajat keparahan klinis DA. Usia, jenis kelamin, pendidikan, dan pekerjaan tidak memengaruhi derajat keparahan klinis DA. Kesimpulannya ialah kadar IL-33 serum memengaruhi derajat keparahan klinis DA.

Kata kunci: dermatitis atopik, kadar IL-33 serum, sitokin Th2, SCORAD

ASSOCIATION BETWEEN SERUM INTERLEUKIN-33 LEVEL AND CLINICAL SEVERITY OF ATOPIC DERMATITIS

ABSTRACT

Pathogenesis of atopic dermatitis (AD) is important to understand in terms of AD management. The understanding on mechanism of AD is important for AD management. There is T helper (Th)-2 cytokine proliferation in AD. Interleukin (IL)-33 was known to induce T helper proliferation towards Th2. Activation of these Th2 cytokines results in AD clinical manifestations.

The aim of this study is to determine the association between serum IL-33 level and clinical severity of AD. Laboratory analytical observational study with cross-sectional design was conducted from July to September 2015. A total of 98 AD patients who fulfilled inclusion criteria at Allergy-Immunology Division of Dermatology and Venereology Department of Dr. Moh Hoesin General Hospital Palembang were included as subjects by consecutive sampling. Clinical severity of AD was evaluated by Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) and the level of serum IL-33 was measured using sandwich enzyme immunoassay quantitative technique. Covariables in this study were age, gender, education, and occupation.

The level of serum IL-33 was higher as the clinical severity of AD increased, however the clinical severity of AD was not affected by age, gender, education, and occupation. Conclusion of this study is the level of serum IL-33 affected the clinical severity of AD.

Keywords: atopic dermatitis, interleukin-33, Th 2, SCORAD

Korespondensi:

Jalan Gatot Subroto 95 Jambi

Telepon: 08127405891

E-mail: prof_karokaro@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Dermatitis atopik (DA) merupakan kondisi inflamasi kulit pada predileksi khas bersifat kronis atau kambuhan kronis dan gatal, ditandai papul kadang vesikel, kemudian dapat menjadi ekskoriasi dan likenifikasi. Erupsi kulit ini sering berhubungan dengan kondisi atopik lain pada individu bersangkutan atau anggota keluarganya.¹

Dermatitis atopik merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia dengan prevalensi yang semakin meningkat. Prevalensi DA anak kisaran 10-20% di Amerika Serikat, Eropa Barat dan Utara, daerah perkotaan di Afrika, Jepang, Australia, serta negara industri lain.² Prevalensi DA dewasa rerata di seluruh dunia kisaran 1-3%,² sedangkan pada anak kisaran 10-15%.³ Berdasarkan penelitian Novita dkk. tahun 2011, proporsi keparahan DA berat pada populasi sebesar 13,2%. Data penelitian *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) membuktikan prevalensi DA tinggi pada negara maju dan negara berkembang. Perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 1,3:1,0.²

Angka kunjungan pasien DA di Poliklinik Dermatologi dan Venereologi (DV) Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Moh. Hoesin (RSUP MH) Palembang tahun 2011 adalah 116 (1,73%) pasien di antara 6713 kunjungan, tahun 2012 sebanyak 150 (2,31%) pasien di antara 6497 kunjungan, tahun 2013 sebesar 62 (1,07%) pasien di antara 5784 kunjungan, dan tahun 2014 sebesar 57 (1,38%) pasien di antara 4142 kunjungan. Berdasarkan data kunjungan pasien rawat jalan di Poliklinik DV RSUP MH Palembang dari tahun 2011 sampai 2012 tampak terdapat peningkatan frekuensi kunjungan pasien DA, tetapi pada tahun 2013 dan 2014 mengalami penurunan.⁵

Pemahaman mengenai mekanisme yang mendasari DA sangat penting untuk penatalaksanaan DA selanjutnya. Beberapa penelitian menunjukkan etiologi DA sangat kompleks, karena ditemukan aktivasi jalur imunologik multipel.⁶ Dermatitis atopik akut berhubungan dengan produksi kelompok sitokin T helper (Th)-2, terutama Interleukin (IL)-4, IL-5, dan IL-13. Interleukin-4 dan IL-13 memengaruhi sel B untuk menghasilkan imunoglobulin E (IgE). Interleukin-5 berperan dalam *survival* sel eosinofil. Pada DA, trauma mekanik, garukan, alergen, dan kolonisasi *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) menyebabkan keratinosit mengekspresi *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP). Peran TSLP juga penting karena berhubungan dengan diferensiasi sel Th2.⁷ Ikatan silang antara IgE dengan *high affinity receptor* (FcεRI) pada permukaan sel mast menyebabkan sel tersebut mengalami degranulasi, melepaskan histamin, triptase, kinase, prostaglandin, IL-5, *stem cell factor*, *tumor necrosis factor* (TNF)-α, dan *granulocyte macrophage-colony stimulating factor* (GM-

CSF), sehingga menyebabkan keluhan pruritus dan gambaran klinis DA.²

Interleukin-33 merupakan anggota baru *family* IL-1. Interleukin-33 diketahui mengaktivasi sel Th2, sel mast, dan sel eosinofil. Produksi IL-33 berasal dari keratinosit dan dicetuskan akibat trauma mekanik, garukan, alergen, dan kolonisasi *S. aureus*. Sinyal IL-33 terjadi melalui ikatan dengan kompleks reseptor yang terdiri atas IL-33-*specific receptor* (*Suppression of tumorigenicity2* (ST2)) dan koreseptor yang disebut sebagai IL-1R *accessory protein* (IL-1RAcP). *Suppression of tumorigenicity2* terdapat pada permukaan sel Th2, sel mast, dan sel eosinofil. *Suppression of tumorigenicity2* yang bebas (sST2) berfungsi sebagai *decoy receptor* dan berfungsi menghambat aktivasi IL-33. Ikatan IL-33 dengan ST2 dan IL-1RAcP akan merekrut protein adaptor *myeloid differentiation factor88* (MyD88) dan mengaktivasi IL-1 *receptor-associated kinase1* (IRAK1), IL-1 *receptor-associated kinase4* (IRAK4) serta TNFR-associated *factor6* (TRAF6). Proses ini mengaktifkan faktor transkripsi *nuclear factor-κβ* (NF-κβ) dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), menghasilkan IL-4, IL-5, dan IL-13 (kelompok sitokin Th2). Kelompok sitokin Th2 ini mengaktifkan beberapa enzim, yaitu triptase dan kinase. Aktivasi enzim ini menyebabkan gejala klinis DA bertambah parah.⁸

Injeksi IL-33 pada tikus mencetuskan produksi kelompok sitokin Th2 dan akumulasi eosinofil, sel T, dan makrofag. Imai membuktikan ekspresi IL-33 pada tikus transgenik menimbulkan dermatitis spontan yang sangat gatal menyerupai DA. Dermatitis tersebut ditandai dengan infiltrasi eosinofil pada kulit inflamasi dan peningkatan kadar IgE serum.⁹

Penelitian Tamagawa-Mineoka dkk.¹⁰ tahun 2014 terhadap 62 pasien DA dewasa membuktikan kadar IL-33 serum meningkat signifikan pada pasien DA dibanding kadar IL-33 serum kontrol sehat. Temuan ini membuktikan IL-33 serum berperan penting dalam patogenesis DA.¹⁰ Penelitian Hay dkk. tahun 2013 terhadap 20 pasien DA membuktikan kadar IL-33 serum meningkat signifikan dan kadar IL-33 serum tertinggi terdapat pada pasien DA berat.¹¹

Menurut ulasan teori di atas, IL-33 turut berperan dalam patogenesis DA, tetapi hubungan dengan keparahan klinis DA masih belum jelas. Sampai saat ini masih belum banyak penelitian yang menghubungkan kadar IL-33 serum dengan derajat keparahan klinis DA. Hubungan IL-33 dengan keparahan klinis DA diharapkan merupakan wawasan baru sebagai dasar pemberian anti IL-33 *monoclonal antibody* untuk terapi pasien DA.

Berdasarkan hal tersebut di atas, peneliti tertarik meneliti apakah terdapat hubungan kadar IL-33 serum

dengan derajat keparahan klinis DA. Penelitian ini belum pernah dilakukan di RSUP MH Palembang dan Indonesia.

BAHAN DAN CARA

Penelitian observasional analitik laboratorik dilakukan dengan rancangan potong lintang. Penelitian dilakukan dari bulan Juli sampai September 2015 di Poliklinik DV RSUP MH Palembang Divisi Alergo-Imunologi dengan total subjek penelitian 98 orang didiagnosis DA yang memenuhi kriteria inklusi. Derajat keparahan klinis DA dinilai menggunakan indeks *Severity Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD). Sampel darah diambil untuk pemeriksaan kadar IL-33 serum dengan teknik kuantitatif *sandwich enzyme immunoassay* menggunakan Legend Max® Human IL-33 ELISA Kit (BioLegend, Inc., San Diego, CA).

Kovariabel yang diikutsertakan dalam penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, pendidikan, dan pekerjaan. Analisis data penelitian menggunakan regresi ganda dengan *software SPSS 20,0*.

HASIL PENELITIAN

Rentang usia subjek penelitian antara 11 hingga 75 tahun, dengan rerata usia 31,7 tahun. Kelompok usia terbanyak ialah 26-35 tahun, yaitu 38 orang (38,8%). Pada penelitian ini didapatkan jumlah keseluruhan subjek laki-laki 32 orang (32,7%) dan subjek perempuan 66 orang (67,3%). Pendidikan subjek penelitian bervariasi, terdiri atas tidak/belum sekolah hingga perguruan tinggi. Pada penelitian didapatkan pendidikan subjek penelitian terbanyak Diploma-Doktor sebanyak 52 orang (53,1%). Pekerjaan subjek penelitian sebagian besar termasuk kelompok tidak bekerja sebanyak 35 orang (35,7%).

Tabel 1. Sebaran usia subjek penelitian

Kelompok usia (tahun)	Frekuensi	
	Jumlah (orang)	Persentasi (%)
6-11	1	1,0
12-16	5	5,1
17-25	34	34,7
26-35	38	38,8
36-45	8	8,2
46-55	4	4,1
56-65	6	6,1
>65	2	2,0
Jumlah	98	100

Keparahan klinis DA yang diderita subjek penelitian dinilai menggunakan indeks SCORAD. Indeks SCORAD subjek penelitian terendah adalah 11,1 dan tertinggi adalah 60,5. Indeks SCORAD masing-masing subjek penelitian diklasifikasikan berdasarkan ringan jika <25, sedang 25-50, dan berat >50. Jumlah subjek penelitian

dengan indeks SCORAD yang masuk klasifikasi ringan sebanyak 45 orang (45,92%), diikuti DA sedang 44 orang (44,9%), dan DA berat 9 orang (9,18%). Klasifikasi indeks SCORAD subjek penelitian ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi indeks SCORAD

Jenis kelamin (tahun)	Frekuensi	
	Jumlah (orang)	Persentasi (%)
Laki-laki	32	32,7
Perempuan	66	67,3
Jumlah	98	100

Hubungan kadar IL-33 serum dengan derajat keparahan klinis DA dinilai menggunakan regresi ganda. Hasil yang diperoleh yaitu terdapat hubungan signifikan antara kadar IL-33 serum dengan derajat keparahan klinis DA. Kovariabel seperti usia, jenis kelamin, pendidikan, dan pekerjaan tidak berhubungan dengan derajat keparahan klinis DA.

Derajat keparahan klinis DA dapat diprediksi dari kadar IL-33 serum. Model didapatkan dari regresi ganda yang memasukkan derajat keparahan klinis DA sebagai variabel terikat dan kadar IL-33 serum sebagai variabel bebas. Rumus regresi ganda untuk prediksi derajat keparahan klinis DA berdasarkan kadar IL-33 serum, yaitu $24,231 + 0,23 \times (\text{kadar IL-33 serum})$.

DISKUSI

Pada penelitian ini subjek penelitian terbanyak ialah pada kelompok usia 26-35 tahun. Dermatitis atopik anak akan membaik pada usia dewasa, tetapi 40-60% pasien DA anak akan terus mengalami relaps hingga dewasa. Prevalensi DA dewasa rerata di seluruh dunia kisar 1-3%,² sedangkan pada anak sebesar 10-15%.³ Subjek penelitian ini lebih banyak pada kelompok usia dewasa. Hal ini disebabkan subjek penelitian usia 5-11 tahun sebagian besar tidak bersedia ikut penelitian.

Pada penelitian ini jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan, yaitu 1:2. Hal ini sesuai dengan penelitian observasional analitik laboratorik yang dilakukan oleh Novita dkk.⁴ tahun 2011 di RSUP MH Palembang. Perbandingan jenis kelamin laki-laki dan perempuan pada penelitian tersebut ialah 1:2.⁴ Penelitian retrospektif Tay dkk.¹² Tahun 1999 di Singapura pada 492 pasien DA, menunjukkan perbandingan jenis kelamin yang sama antara laki-laki dan perempuan.³⁰ Sumber kepustakaan lain menyatakan perbandingan antara laki-laki DA dan perempuan DA adalah 1,3:1,0.²

Tingkat pendidikan subjek penelitian ini sebagian besar Diploma-Doktor yaitu 52 orang (50,96%). Penelitian observasional analitik laboratorik oleh Novita dkk.⁴ mendapatkan subjek penelitian sebagian besar berpendidikan SD.⁴ Perbedaan tersebut karena subjek penelitian ini berusia lima tahun ke atas, sedangkan penelitian Novita dkk. mengambil subjek penelitian dari usia 1 hingga usia 67 tahun. Literatur menyatakan pasien DA sebagian besar berpendidikan tinggi atau mempunyai orang tua berpendidikan tinggi.²

Derajat keparahan klinis DA pada penelitian dinilai menggunakan indeks SCORAD. Indeks SCORAD subjek penelitian terendah 11,1 dan tertinggi 60,5. Keparahannya DA terbanyak pada penelitian ini berturut-turut DA ringan 45 orang (45,92%), diikuti DA sedang 44 orang (44,9%), dan DA berat 9 orang (9,18%). Hasil ini berbeda

dengan penelitian observasional analitik laboratorik oleh Novita dkk. yaitu sebaran keparahan DA sedang lebih banyak ditemukan, diikuti DA ringan dan berat.⁴ Perbedaan ini mungkin karena usia subjek penelitian berbeda. Subjek penelitian pada penelitian ini yang memenuhi kriteria inklusi adalah usia lima tahun ke atas, sedangkan penelitian oleh Novita dkk pada tahun 2011 mengambil subjek penelitian semua usia dengan usia termuda satu tahun. Derajat keparahan klinis DA akan menurun seiring peningkatan usia, sehingga pada kelompok usia yang lebih dewasa derajat keparahan DA sebagian besar DA ringan.

Rerata kadar IL-33 serum pada penelitian ini 128,02 pg/nl. Pada DA ringan 45 orang, rerata kadar IL-33 serum 58,49 pg/nl. Pada DA sedang 44 orang, rerata kadar IL-33 serum 180,8 pg/nl. Sedangkan sisanya pada DA berat 9 orang, rerata kadar IL-33 serum 217,67 pg/nl. Penelitian observasional analitik laboratorik Hay dkk.¹¹ tahun 2013 di Mesir pada 20 pasien DA menghasilkan rerata kadar IL-33 serum sebesar 245,57 pg/nl pada DA ringan, 261,5 pg/nl untuk DA sedang, dan 368,41 pg/nl untuk DA berat.¹¹ Perbedaan hasil ini mungkin karena perbedaan alat yang digunakan untuk mengukur kadar IL-33 serum pada kedua penelitian. Penelitian ini menggunakan Legend Max® Human IL-33 ELISA Kit (BioLegend, Inc., San Diego, CA) untuk mengukur kadar IL-33 serum dengan jangkauan 0-1000 pg/nl, sedangkan penelitian Hay dkk. menggunakan R&D system quantakine USA untuk mengukur kadar IL-33 serum dengan jangkauan 0-400 pg/nl.

Interleukin-33 merupakan anggota baru *family* sitokin IL-1. Interleukin-33 diketahui mengaktifkan sel Th2, sel mast, dan sel eosinofil. Kelompok sitokin Th2 ini mengaktifkan beberapa enzim yaitu triptase dan kinase. Aktivasi enzim ini menyebabkan gejala klinis DA bertambah parah.⁸ Pada penelitian ini, terdapat hubungan bermakna antara kadar IL-33 serum dengan derajat keparahan klinis DA. ($p = 0,001$). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya. Penelitian Tamagawa-Mineoka dkk.¹⁰ tahun 2014 di Jepang pada 62 pasien DA dewasa membuktikan kadar IL-33 serum meningkat signifikan pada pasien DA dibanding kadar IL-33 serum kontrol sehat.¹⁰ Penelitian Hay dkk.¹¹ membuktikan kadar IL-33 serum meningkat signifikan dan kadar IL-33 serum tertinggi terdapat pada pasien DA berat.¹¹

Model analisis regresi ganda menghasilkan rumus prediksi derajat keparahan klinis DA = $24,231 + 0,23 \times (\text{kadar IL-33 serum})$. Kovariabel seperti usia, jenis kelamin, pendidikan, dan pekerjaan tidak berhubungan dengan derajat keparahan klinis DA. Hasil ini sesuai dengan penelitian Hay dkk. yang berkesimpulan faktor demografik tidak berpengaruh terhadap hubungan kadar IL-33 serum dengan derajat keparahan klinis DA.¹¹

SIMPULAN

Kadar IL-33 serum semakin meningkat seiring peningkatan derajat keparahan klinis DA. Usia, jenis

kelamin, pendidikan, dan pekerjaan tidak memengaruhi derajat keparahan klinis DA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Friedmann PS, Holden CA. Atopic dermatitis. Dalam: Burns T, Breathnach S, Cox N, dan Griffiths C, penyunting. Rook's Textbook of Dermatology. Edisi ke-8. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2010.h.1-34
2. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis (atopic eczema). Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, dan Leffell DJ, penyunting. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Edisi ke-8. New York: Mc Graw-Hill; 2012.h.165-82
3. Pucci N, Novembre E, Cammarata MG, Bernardini R, Monaco MG, Calogero C, dkk. Scoring atopic dermatitis in infants and young children: distinctive features of the SCORAD index. Allergy. 2005; 60:113-6
4. Novita D. Hubungan keparahan klinis dermatitis atopik dengan kadar 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) urin di RSUP MH Palembang [Tesis]. Palembang: Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya; 2011
5. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Data Kunjungan Pasien Rawat Jalan Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Tahun 2011-2014. 2014
6. Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, dan Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. J Invest Dermatol. 2004;113:651-7
7. Leung DYM. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. Allergol Int. 2013;62:151-61
8. Nabe T. Interleukin (IL)-33: New therapeutic target for atopic diseases. J Pharmacol Sci. 2014;126: 85-91
9. Imai Y. Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. PNAS. 2013;110:13921-6
10. Tamagawa-Mineoka R, Okuzawa Y, Masuda K, dan Katoh N. Increased serum levels of interleukin 33 in patients with atopic dermatitis. JAAD. 2014;70:882-8
11. Hay RMA, Ibrahim NF, Metwally D, dan Rashed LA. The role of interleukin-1 β and interleukin-33 in atopic dermatitis. Our Dermatol Online. 2013;4:11-4
12. Tay YK, Khoo BP, dan Goh CL. The epidemiology of atopic dermatitis at a tertiary referral skin center in Singapore. Asian Pac J Allergy Immunol. 1999;17:137-41