

# Profil Kadar Interleukin-31 Serum pada Pasien Dermatitis Atopik

## *(Profile of Serum Interleukin-31 Levels in Atopic Dermatitis)*

Dewi Kusumawati, Cita Rosita Sigit Prakoeswa, Rahmadewi

Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

### Abstrak

**Latar Belakang:** Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit peradangan kulit kronis yang ditandai dengan dermatitis dan pruritus berat. Patogenesis DA belum dipahami sepenuhnya, namun penelitian terbaru menunjukkan peran interleukin-31 (IL-31). Sitokin ini diduga merupakan mediator yang menginduksi pruritus pada DA. Beberapa penelitian melaporkan adanya korelasi antara kadar IL-31 serum dengan derajat keparahan DA, kemungkinan karena sitokin ini dapat meningkatkan respons inflamasi melalui produksi sitokin dan kemokin proinflamasi. **Tujuan:** Mengevaluasi kadar IL-31 serum pada pasien DA. **Metode:** Penelitian deskriptif observasional potong lintang melibatkan tiga puluh empat pasien DA yang ditentukan berdasarkan kriteria *United Kingdom (UK) Working Party*. Sampel darah diambil dari vena perifer dan kadar IL-31 serum diukur menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)*. **Hasil:** Rerata kadar IL-31 serum pada pasien DA adalah  $99,43 \pm 72,91$  pg/mL, dengan kadar terendah 6,84 pg/mL dan kadar tertinggi 281,25 pg/mL. **Simpulan:** IL-31 tampaknya berperan pada DA namun dibutuhkan penelitian lanjutan untuk mengetahui lebih dalam mengenai peran IL-31 pada patogenesis DA.

**Kata kunci:** dermatitis atopik, interleukin-31 serum, ELISA.

### Abstract

**Background:** Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disorder characterized by pruritic skin lesion. Pathogenesis of AD is not fully understood, but recent studies demonstrate the role of interleukin-31 (IL-31). This cytokine is considered to be a potential mediator inducing pruritus in AD. Several studies reported a direct correlation between serum IL-31 level and severity of AD, probably due to the ability of this cytokine to increase the inflammatory response through the initiation of the expression of proinflammatory cytokines and chemokines. **Purpose:** To evaluate the serum level of IL-31 in AD patients. **Methods:** Thirty-four AD patients who defined according to the criteria of *United Kingdom (UK) Working Party* were included in this descriptive observational cross-sectional study. Samples were taken from peripheral venous blood and IL-31 serum levels were measured using ELISA. **Results:** Mean IL-31 serum level was  $99.43 \pm 72.91$  pg/mL, with the lowest level of 6.84 pg/mL and the highest level of 281.25 pg/mL. **Conclusion:** IL-31 seems to have a role in atopic dermatitis but further investigation is required.

**Key words:** atopic dermatitis, serum interleukin-31, ELISA.

Alamat korespondensi: Cita Rosita Sigit Prakoeswa, Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen, Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62315501609, e-mail: citarositasp@yahoo.com

### PENDAHULUAN

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit peradangan kulit yang bersifat kronis residif, ditandai dengan pruritus berat dan lesi kulit berupa dermatitis yang memiliki morfologi khas serta distribusi sesuai usia.<sup>1</sup> Patogenesis DA belum dipahami sepenuhnya, diduga merupakan akibat dari interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan lingkungan, gangguan pada sawar epidermis, serta disregulasi sistem imun.<sup>1</sup> Dermatitis atopik terjadi dominasi respons imun T *helper* (T<sub>H</sub>)<sub>2</sub> yang menghasilkan berbagai sitokin proinflamasi, antara lain interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13, dan IL-31.<sup>2</sup>

Dermatitis atopik merupakan masalah kesehatan yang besar karena dapat menurunkan kualitas hidup pasien secara signifikan.<sup>3</sup> Insidensi DA mengalami peningkatan dalam beberapa dekade terakhir dengan prevalensi di seluruh dunia berkisar antara 15-30% pada anak-anak dan 2-10% pada dewasa.<sup>3</sup>

Terapi DA yang tersedia saat ini belum menunjukkan hasil yang memuaskan. Seiring dengan perkembangan ilmu kedokteran, penelitian untuk mengembangkan terapi DA terus dilakukan antara lain berupa terapi biologis yang dapat menarget molekul sistem imun spesifik pada DA.<sup>4</sup> Salah satu molekul target yang banyak menarik perhatian adalah

interleukin-31 (IL-31).<sup>5</sup> Interleukin-31 merupakan anggota famili sitokin tipe IL-6 yang terutama dihasilkan oleh sel limfosit T.<sup>6</sup> Tikus transgenik dengan *overexpression* IL-31 mengalami pruritus berat dan dermatitis kronis yang menyerupai lesi kulit pasien DA.<sup>7</sup> Pemberian antibodi terhadap IL-31 atau reseptornya dapat menurunkan tingkah laku menggaruk dan memperbaiki dermatitis yang terjadi pada tikus.<sup>8,9</sup> Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa selain bersifat pruritogen, IL-31 dapat meningkatkan respons inflamasi melalui produksi sitokin dan kemokin proinflamasi, serta menurunkan fungsi sawar kulit melalui hambatan pada proliferasi dan diferensiasi keratinosit.<sup>10,11,12</sup> Oleh karena itu, IL-31 tampaknya memiliki potensi besar untuk menjadi target terapi DA yang efektif.<sup>5</sup>

Hingga saat ini belum banyak penelitian mengenai IL-31 pada pasien DA di Indonesia. Oleh karena itu, dilakukan penelitian dengan mengukur kadar IL-31 serum pada pasien DA di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi langkah awal untuk mempelajari lebih dalam mengenai peran IL-31 pada patogenesis DA.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional potong lintang yang bertujuan untuk mengevaluasi kadar IL-31 serum pada pasien DA di Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian dilakukan sejak bulan November 2015 hingga Januari 2016. Pasien DA yang memenuhi kriteria Williams (*UK Working Party*), keadaan umum baik, dan bersedia menandatangani *informed consent* dimasukkan ke dalam penelitian. Seluruh sampel tidak sedang mendapatkan terapi kortikosteroid sistemik, imunosupresif, maupun fototerapi, dan tidak menderita urtikaria kronis atau dermatitis kontak alergika. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan seluruh subjek penelitian telah menandatangani *informed consent* (pasien anak-anak diwakili oleh orang tua atau wali). Kadar IL-31 serum diperiksa di laboratorium Rumah Sakit Khusus Infeksi Universitas Airlangga Surabaya menggunakan metode ELISA (*Human IL-31 Legend max*) dengan batas deteksi 16,7 pg/mL.

## HASIL

Subjek penelitian berjumlah 34 orang yang terdiri atas 18 orang laki-laki (52,9%) dan 16 orang perempuan (47,1%). Pembagian usia ditetapkan berdasarkan fase klinis DA. Subjek penelitian

terbanyak berada pada kelompok usia >14 tahun yaitu sebanyak 15 orang (44,1%) diikuti dengan kelompok usia >2-14 tahun yaitu sebanyak 13 orang (38,3%), dan kelompok usia 0-2 tahun yaitu sebanyak 6 orang (17,6%). Usia termuda adalah 9 bulan dan tertua adalah 56 tahun.

Tabel 1 menunjukkan bahwa sebagian besar subjek penelitian telah mengalami keluhan selama lebih dari 3 hari (28 orang atau 82,4%) dan telah menderita DA selama >6 minggu (30 orang atau 88,2%). Sebanyak 20 subjek penelitian (58,8%) telah mendapatkan terapi antara lain berupa emolien, kortikosteroid topikal, dan antihistamin. Sebanyak 27 subjek penelitian (79,4%) memiliki riwayat atopi personal atau keluarga yang positif dan kekambuhan dicetuskan oleh faktor alergi pada 25 subjek penelitian (73,5%). Berdasarkan pemeriksaan fisik, 17 subjek penelitian menunjukkan gambaran klinis berupa lesi kronis (50,0%), 10 orang (29,4%) subakut, dan 7 orang (20,6%) akut. Lima subjek penelitian (14,7%) menunjukkan tanda infeksi sekunder pada lesi. Derajat keparahan penyakit ditentukan berdasarkan *scoring atopic dermatitis* (SCORAD) dan dikelompokkan menjadi 3 kategori yaitu ringan (<25), sedang (25-50), dan berat (>50). Sebagian besar subjek penelitian mengalami DA dengan derajat keparahan sedang (17 orang atau 50,0%), diikuti dengan derajat keparahan berat (10 orang atau 29,4%), dan derajat keparahan ringan (7 orang atau 20,6%). Derajat pruritus ditentukan berdasarkan *visual analogue scale* (VAS) dan dikelompokkan menjadi ringan (>0-<4), sedang ( $\geq 4$ -<7), berat ( $\geq 7$ -<9), dan sangat berat ( $\geq 9$ ). Sebagian besar subjek penelitian mengalami pruritus dengan derajat keparahan sedang (14 orang atau 41,2%) dan sebanyak masing-masing 9 subjek penelitian (26,5%) mengalami pruritus dengan derajat keparahan ringan dan berat.

Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata kadar IL-31 serum pada pasien DA adalah  $99,43 \pm 72,91$  pg/mL dengan kadar terendah 6,84 pg/mL dan kadar tertinggi 281,25 pg/mL. Tabel 3 menunjukkan bahwa rerata kadar IL-31 serum pada pasien DA dengan derajat keparahan ringan adalah  $71,15 \pm 84,26$  pg/mL, derajat keparahan sedang adalah  $76,78 \pm 42,72$  pg/mL, dan derajat keparahan berat adalah  $157,72 \pm 78,38$  pg/mL.

Tabel 4 menunjukkan bahwa rerata kadar IL-31 serum pada pasien DA dengan pruritus ringan adalah  $87,47 \pm 72,28$  pg/mL, pruritus sedang adalah  $70,41 \pm 45,87$  pg/mL, pruritus berat adalah  $133,04 \pm 78,33$  pg/mL, dan pruritus sangat berat adalah  $205,08 \pm 107,73$  pg/mL.

**Tabel 1.** Karakteristik pasien dermatitis atopik di Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Karakteristik		Jumlah (persentase %) n= 34
Jenis kelamin	Laki-laki	18 (52,9)
	Perempuan	16 (47,1)
Kelompok usia	0-2 tahun	6 (17,6)
	>2-14 tahun	3 (38,3)
	>14 tahun	15 (44,1)
Lama keluhan	≤ 3 hari	6 (17,6)
	> 3 hari	28 (82,4)
Lama sakit	≤ 6 minggu	4 (11,8)
	> 6 minggu	30 (88,2)
Riwayat atopi pasien atau keluarga	Positif	27 (79,4)
	Negatif	7 (20,6)
Faktor pencetus	Alergi	25 (73,5)
	Nonalergi	9 (26,5)
Riwayat terapi	Positif	20 (58,8)
	Negatif	14 (41,2)
Tipe lesi	Akut	7 (20,6)
	Subakut	10 (29,4)
	Kronis	17 (50,0)
Infeksi sekunder	Positif	5 (14,7)
	Negatif	29 (85,3)
Derajat keparahan (SCORAD)	Ringan	7 (20,6)
	Sedang	17 (50,0)
	Berat	10 (29,4)
Derajat pruritus (VAS)	Ringan	9 (26,1)
	Sedang	14 (41,1)
	Berat	9 (26,5)
	Sangat berat	2 (5,9)

Keterangan: SCORAD = *scoring atopic dermatitis*, VAS = *visual analogue scale*

**Tabel 2.** Rerata kadar IL-31 serum pada pasien dermatitis atopik di Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Keterangan	Frekuensi	Minimum (pg/mL)	Maksimum (pg/mL)	Rerata (pg/mL)
Pasien DA	34	6,84	281,25	99,43±72,91

**Tabel 3.** Rerata kadar IL-31 serum berdasarkan derajat keparahan (SCORAD) pada pasien dermatitis atopik di Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

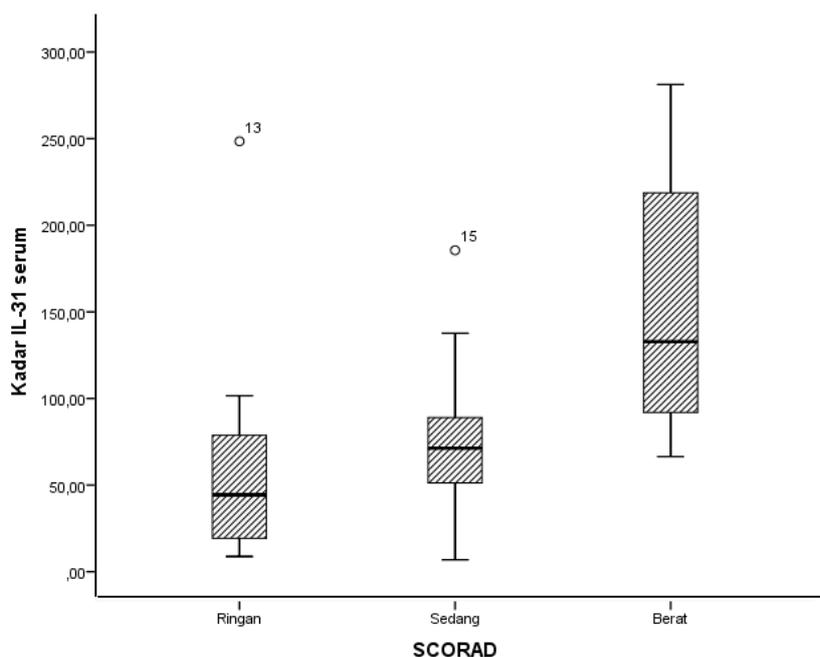
Derajat keparahan	Frekuensi	Minimum (pg/mL)	Maksimum (pg/mL)	Rerata (pg/mL)
Ringan	7	8,80	248,44	71,15 (SD±84,26)
Sedang	17	6,84	185,55	76,78 (SD±42,72)
Berat	10	66,40	281,25	157,72 (SD±78,38)

Keterangan: SCORAD = *scoring atopic dermatitis*

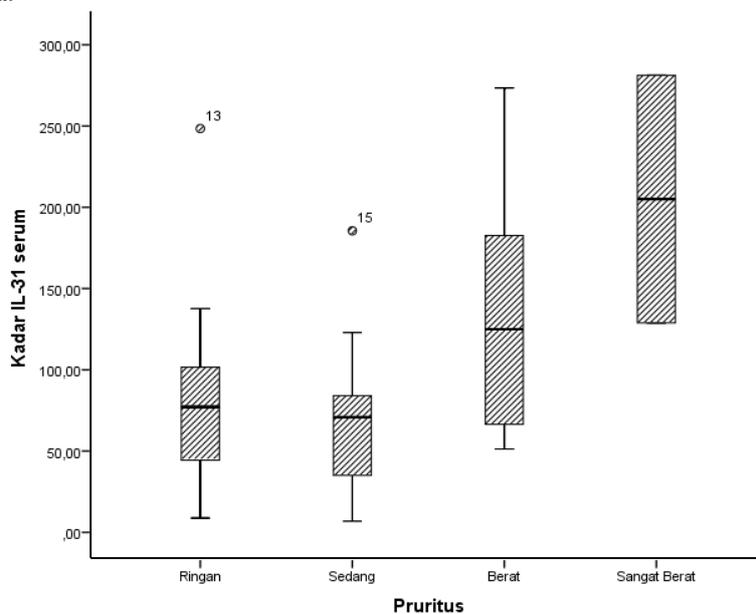
**Tabel 4.** Rerata kadar IL-31 serum berdasarkan derajat pruritus (VAS) pada pasien dermatitis atopik di Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Derajat pruritus	Frekuensi	Minimum (pg/mL)	Maksimum (pg/mL)	Rerata (pg/mL)
Ringan	9	8,80	248,44	87,47 (SD±72,28)
Sedang	14	6,84	185,55	70,41 (SD±45,87)
Berat	9	51,30	273,40	133,04 (SD±78,33)
Sangat berat	2	128,90	281,25	205,08 (SD±107,73)

Keterangan: VAS = *visual analogue scale*



**Gambar 1.** Kadar IL-31 serum berdasarkan derajat keparahan *scoring atopic dermatitis* (SCORAD) pada pasien dermatitis atopik di Unit Rawan Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya.



**Gambar 2.** Kadar IL-31 serum berdasarkan derajat pruritus *visual analogue scale* (VAS) pada pasien dermatitis atopik di Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian terhadap 34 pasien DA menunjukkan bahwa pasien dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan dengan perbandingan 1,125:1. Hasil yang serupa didapatkan pada penelitian Shi dan kawan-kawan terhadap 1008 pasien DA pada sebuah Rumah Sakit Pendidikan di Cina, yaitu pasien laki-laki lebih banyak daripada perempuan dengan perbandingan 1,63:1.<sup>13</sup> Meskipun demikian sebagian besar penelitian menemukan bahwa DA lebih sering dijumpai pada perempuan daripada laki-laki. Hal itu dapat terjadi akibat pengaruh hormon serta gaya hidup, pekerjaan, dan pajanan lingkungan yang berbeda antara perempuan dan laki-laki.<sup>14</sup>

Jumlah subjek penelitian yang berada pada kelompok usia bayi dan anak-anak (19 orang atau 55,9%) lebih banyak dibandingkan kelompok usia dewasa (15 orang atau 44,1%). Temuan serupa didapatkan pada penelitian Sybilski dan kawan-kawan terhadap 18.617 subjek di Polandia yang menunjukkan bahwa prevalensi DA pada anak-anak (5,34% pada usia 6-7 tahun dan 4,30% pada usia 13-14 tahun) lebih tinggi dibandingkan pada dewasa (3,2%).<sup>15</sup> Literatur menyebutkan bahwa sebagian besar pasien DA akan mengalami remisi pada usia pubertas atau akan mengalami perubahan manifestasi menjadi bentuk alergi lain sehingga pada usia dewasa terjadi penurunan prevalensi DA.<sup>2</sup>

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar subjek penelitian (82,4%) telah mengalami keluhan selama lebih dari 3 hari. Hal itu kemungkinan disebabkan karena pasien tidak berobat pada saat kondisi penyakit masih ringan, pasien berobat ke layanan kesehatan primer terdekat, atau pasien berusaha untuk mengobati sendiri. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa sebagian besar subjek penelitian (88,2%) telah menderita DA selama lebih dari 6 minggu, sehingga sesuai dengan sifat penyakit ini yaitu kronis dan kambuh-kambuhan. Hal itu didukung oleh hasil pemeriksaan fisik yang menemukan bahwa sebagian subjek penelitian (50,0%) menunjukkan gambaran klinis lesi kronis seperti hiperpigmentasi dan likenifikasi.

Sebanyak 12 subjek penelitian (35,3%) memiliki riwayat atopi pada diri sendiri, berupa rhinitis alergi (RA) pada 8 orang (23,5%) dan asma pada 6 orang (17,6%). Literatur menyebutkan bahwa DA merupakan manifestasi pertama dari *atopic march* dan sebagian besar pasien akan mengalami penyakit atopi lain seperti RA dan asma.<sup>3</sup> Hal tersebut diakibatkan karena gangguan sawar kulit dapat memudahkan penetrasi stimuli eksternal sehingga sawar kulit

bertindak sebagai lokasi awal sensitisasi alergen dan menyebabkan predisposisi alergi makanan dan saluran nafas di kemudian hari.<sup>2</sup> Riwayat atopi keluarga didapatkan pada 25 subjek penelitian (73,5%), berupa DA pada 13 orang (38,2%), RA pada 9 orang (26,5%), dan asma pada 8 orang (23,2%). Hal itu sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa riwayat atopi pada keluarga merupakan salah satu faktor risiko terpenting untuk perkembangan DA.<sup>1</sup>

Berdasarkan anamnesis, kekambuhan DA dicetuskan oleh faktor alergi pada 25 subjek penelitian (73,5%). Subjek penelitian tidak dapat dikategorikan menjadi DA tipe ekstrinsik atau intrinsik secara tepat, karena tidak dilakukan pemeriksaan penunjang seperti kadar Immunoglobulin E (IgE) spesifik, tes tusuk kulit.

Sebagian besar subjek pada penelitian ini mengalami DA dengan derajat keparahan sedang yaitu sebanyak 17 orang (50%), diikuti dengan derajat keparahan berat pada 10 orang (29,4%), dan derajat keparahan ringan pada 7 orang (20,6%). Infeksi sekunder akibat bakteri ditemukan pada 14,7% pasien. Penelitian yang dilakukan bertempat di RSUD Dr. Soetomo yang merupakan rumah sakit rujukan tipe A sehingga pasien yang datang cenderung berada dalam kondisi sedang hingga berat yang membutuhkan penanganan spesialisik. Jumlah pasien dengan derajat keparahan sedang lebih tinggi dibandingkan berat dapat disebabkan karena sebagian besar pasien (58,8%) telah mendapatkan pengobatan sebelum datang ke RSUD Dr. Soetomo.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata kadar IL-31 serum pada pasien DA di Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya adalah  $99,43 \pm 72,91$  pg/mL. Telah didapatkan beberapa laporan mengenai kadar IL-31 serum pada pasien DA dari penelitian sebelumnya di berbagai negara. Di Indonesia terdapat satu penelitian mengenai IL-31 serum pada DA yang dilakukan oleh Barnas dan kawan-kawan di Makasar. Penelitian dengan desain *cross-sectional* ini membandingkan kadar IL-31 serum pada 10 pasien DA anak dengan 20 kontrol dan hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar IL-31 serum pada pasien DA ( $13,58 \pm 3,7$  pg/mL) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kontrol ( $10,43 \pm 0,8$  pg/mL) dengan  $p < 0,05$ .<sup>16</sup> Pada tahun 2013, Siniewicz-Luzencyk dan kawan-kawan di Polandia meneliti kadar IL-31 serum pada 25 pasien DA anak dibandingkan dengan 20 kontrol, dan didapatkan hasil kadar IL-31 serum pada pasien DA (median 350,6 pg/mL) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kontrol (median 17,32 pg/mL).<sup>17</sup> Penelitian potong lintang yang dilakukan oleh Raap

dan kawan-kawan di Jerman pada tahun 2012 membandingkan kadar IL-31 serum pada 60 pasien DA anak dengan 20 kontrol, dan hasil menunjukkan bahwa kadar IL-31 serum pada pasien DA ( $1438,0 \pm 323,7$  pg/mL) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kontrol ( $133,9 \pm 41,8$  pg/mL).<sup>18</sup> Di Malaysia pada tahun 2012 dilakukan satu penelitian potong lintang oleh Ashari dan kawan-kawan yang membandingkan kadar IL-31 serum pada 34 pasien DA dengan 34 kontrol dan didapatkan hasil tidak ada perbedaan signifikan ( $p=0,082$ ) antara kadar IL-31 serum pada pasien DA ( $16,449,46 \pm 9243,56$ ) dengan kontrol ( $174,89 \pm 33,08$  pg/mL), walaupun terdapat kecenderungan kadar IL-31 yang lebih tinggi pada pasien DA.<sup>19</sup> Pada tahun 2011 Kim dan kawan-kawan melakukan penelitian potong lintang di Korea untuk menentukan apakah IL-31 mengalami peningkatan pada pasien DA anak dan dewasa, dengan membandingkan kadar IL-31 serum pada 55 pasien DA anak dan dewasa dengan 38 kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar IL-31 serum pada pasien DA ( $43,142,8 \pm 66.981,6$  pg/mL) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kontrol ( $7,881,8 \pm 1,842,7$  pg/mL) dengan  $p < 0,05$ .<sup>20</sup> Ezzat dan kawan-kawan di Mesir pada tahun 2011 melakukan penelitian *case-control* longitudinal untuk menentukan kadar IL-31 serum pada pasien DA anak dikaitkan dengan aktivitas penyakit. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa kadar IL-31 serum baik pada masa eksaserbasi ( $1457,8 \pm 770,4$  pg/mL) maupun masa tenang ( $958,7 \pm 419,5$  pg/mL) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kontrol ( $197,3 \pm 91,9$  pg/mL).<sup>21</sup>

Berdasarkan data di atas dapat dilihat bahwa hasil dari beberapa penelitian menunjukkan kadar IL-31 serum pada pasien DA yang sangat bervariasi. Rerata kadar IL-31 serum pada pasien DA di penelitian ini cenderung lebih rendah dibandingkan hasil dari beberapa penelitian sebelumnya, walaupun tampaknya lebih tinggi dibandingkan penelitian sebelumnya yang juga dilakukan di Indonesia. Hasil yang sangat bervariasi ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan pada metode pemeriksaan atau jenis reagen yang digunakan dalam pengukuran kadar IL-31 dalam serum. Kriteria penerimaan dan penolakan yang digunakan pada masing-masing penelitian juga sangat bervariasi sehingga diduga ikut mempengaruhi hasil. Selain itu, karakteristik subjek penelitian antara lain usia, tipe serta fase DA yang dialami, derajat keparahan, riwayat pengobatan, dan lain sebagainya kemungkinan dapat mempengaruhi kadar IL-31 dalam serum.

Kadar IL-31 serum pada penelitian ini diukur menggunakan teknik *sandwich* ELISA dengan kit dari

human IL-31 *Legend Max™* (Biolegend, California, USA). Batas minimum kadar yang dapat dideteksi adalah  $16,7$  pg/mL. Pada buku panduan tertulis rerata konsentrasi IL-31 serum pada orang normal adalah  $288,6$  pg/mL, namun nilai ini hanya didapatkan dari pengukuran pada 20 subjek. Hingga saat ini belum ada literatur yang menyebutkan nilai *cut off* untuk kadar IL-31 dalam serum. Seluruh prosedur pengukuran IL-31 telah dilakukan sesuai dengan protokol yang tertera. Sebanyak  $5$  mL darah diambil dari vena cubiti subjek penelitian. Sampel darah kemudian dimasukkan ke dalam *serum separator tube* dan dibiarkan selama kurang lebih  $30$  menit, kemudian dilakukan sentrifugasi selama  $10$  menit dengan kecepatan  $1.000 \times g$ . Serum darah dipisahkan dan disimpan di dalam pendingin bersuhu minus  $70^\circ\text{C}$  hingga dilakukan pemeriksaan. Sebelumnya belum ada penelitian yang mengukur kadar IL-31 serum menggunakan reagen seperti yang digunakan di penelitian ini. Penelitian yang dilakukan oleh Ashari dan kawan-kawan di Malaysia, Kim dan kawan-kawan di Korea, dan Raap dan kawan-kawan di Jerman menggunakan ELISA kit dari human IL-31 *DuoSet* dengan rentang deteksi sebesar  $125$  hingga  $8000$  pg/mL. Penelitian yang dilakukan oleh Siniewicz-Luzencyk dan kawan-kawan di Polandia menggunakan ELISA kit dari human IL-31 *EIAab* dengan rentang deteksi  $15,6$ - $1000$  pg/mL, sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Ezzat dan kawan-kawan di Mesir menggunakan ELISA kit dari *Quantikine* (rentang kadar deteksi tidak tercantum), dan penelitian oleh Barnas dan kawan-kawan di Indonesia tidak mencantumkan jenis ELISA kit yang digunakan.

Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan untuk mendeteksi IL-31 baik dari serum atau plasma darah, dari jaringan, maupun dari *peripheral blood mononuclear cell* (PBMC), masing-masing memiliki kelebihan dan kekurangan tersendiri. Pada penelitian ini pemeriksaan *immunoassay* dengan metode ELISA dipilih karena memiliki spesifisitas tinggi, mudah untuk dilakukan, tidak membutuhkan kultur sel, tersedia secara luas, cepat, dan ekonomis. Beberapa penelitian telah membuktikan adanya kesesuaian antara kadar IL-31 dalam darah dan pada lesi kulit pasien DA, antara lain penelitian eksperimental yang dilakukan oleh Szegedi dan kawan-kawan terhadap  $7$  pasien DA untuk melihat ekspresi IL-31 pada lesi kulit dan sampel darah pasien DA menggunakan teknik *flow cytometry*.<sup>22</sup> Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar IL-31 dalam plasma pasien DA berkorelasi positif dengan jumlah sel T  $\text{CD}_4^+$  yang memproduksi IL-31. Penelitian yang dilakukan oleh Kim dan kawan-kawan menggunakan

teknik *real time- polymerase chain reaction* (RT-PCR) juga menunjukkan konsistensi antara kadar *messenger ribonucleic acid* (mRNA) IL-31 pada serum dan pada lesi kulit.<sup>20</sup>

Hasil dari beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar IL-31 serum tampaknya berkaitan dengan derajat keparahan penyakit, yaitu kadar IL-31 serum cenderung mengalami peningkatan seiring dengan peningkatan derajat keparahan DA. Hasil penelitian yang kami lakukan menunjukkan bahwa rerata kadar IL-31 serum pada pasien DA dengan derajat keparahan ringan adalah  $71,15 \pm 84,26$  pg/mL, dengan derajat keparahan sedang adalah  $76,78 \pm 42,72$  pg/mL, dan derajat keparahan berat adalah  $157,72 \pm 78,38$  pg/mL. Dapat dilihat bahwa pasien DA dengan derajat keparahan berat cenderung memiliki kadar IL-31 serum yang lebih tinggi dibandingkan pasien DA dengan derajat keparahan sedang maupun ringan, dan pasien DA dengan derajat keparahan sedang cenderung memiliki kadar IL-31 yang lebih tinggi dibandingkan pasien DA dengan derajat keparahan ringan, walaupun terdapat beberapa *outlier* dan *overlap*. Hal ini sesuai dengan penelitian potong lintang yang dilakukan oleh Raap dan kawan-kawan terhadap 48 pasien DA dewasa, yang menunjukkan bahwa nilai SCORAD memiliki korelasi yang signifikan dengan kadar IL-31 serum dengan Spearman  $r=0,56$  dan  $p < 0,0001$ .<sup>23</sup> Raap dan kawan-kawan juga melakukan penelitian potong lintang pada 60 pasien DA anak dan menemukan bahwa nilai SCORAD berkorelasi signifikan dengan kadar IL-31 serum dengan Spearman  $r=0,29$  dan  $p < 0,05$ .<sup>18</sup> Hasil penelitian potong lintang yang dilakukan oleh Kim dan kawan-kawan terhadap 55 pasien DA anak dan dewasa juga menunjukkan hasil yang serupa, yaitu kadar IL-31 serum memiliki korelasi yang signifikan dengan nilai SCORAD dengan  $p = 0,003$ .<sup>20</sup> Penelitian *case-control* yang dilakukan oleh Ezzat dan kawan-kawan terhadap 50 pasien DA anak menemukan adanya korelasi positif yang signifikan antara kadar IL-31 serum dengan derajat keparahan penyakit DA yang dinilai berdasarkan *Leicester sign score* (LSS), *simple scoring system of costa* (SSS), dan SCORAD, sehingga mendukung temuan penelitian lainnya bahwa ekspresi IL-31 meningkat seiring dengan peningkatan derajat keparahan penyakit.<sup>21</sup> Peningkatan kadar IL-31 serum seiring dengan peningkatan derajat keparahan ini kemungkinan disebabkan karena IL-31 dapat meningkatkan respons inflamasi pada DA melalui induksi beberapa sitokin dan kemokin. IL-31 dapat menghambat apoptosis eosinofil dan menstimulasi sekresi beberapa sitokin

dan kemokin proinflamasi antara lain IL-6, IL-1 $\beta$ , CXCL-1, CXCL8, CCL2, dan CCL18 oleh eosinofil, sehingga menyebabkan infiltrasi sel radang ke lesi kulit DA lebih lanjut. IL-31 juga menginduksi sekresi beberapa kemokin antara lain CCL1, CCL17, dan CCL22 dari keratinosit. Sel radang yang menginfiltrasi kulit merupakan penghasil baru IL-31 sehingga terjadi amplifikasi respons imun.<sup>6,24</sup>

Hasil penelitian pada hewan coba serta ditemukannya sitokin ini pada beberapa penyakit lain dengan gejala pruritus memunculkan dugaan adanya peran IL-31 dalam menginduksi pruritus pada DA. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kadar IL-31 serum pada pasien DA dengan derajat pruritus ringan adalah  $87,47 \pm 72,28$  pg/mL, dengan derajat pruritus sedang adalah  $70,41 \pm 45,87$  pg/mL, dengan derajat pruritus berat adalah  $133,04 \pm 78,33$  pg/mL, dan dengan derajat pruritus sangat berat adalah  $205,08 \pm 107,73$  pg/mL. Berdasarkan data di atas dapat dilihat bahwa kadar IL-31 serum pada pasien DA dengan pruritus berat dan sangat berat cenderung lebih tinggi dibandingkan pasien dengan pruritus ringan dan sedang dengan beberapa *outlier* dan *overlap*. Temuan ini sesuai dengan hasil penelitian potong lintang yang dilakukan oleh Kim dan kawan-kawan pada 55 pasien DA anak dan dewasa yang menunjukkan korelasi positif antara intensitas pruritus dengan kadar IL-31 serum.<sup>20</sup> Hal ini kemungkinan disebabkan karena IL-31 merupakan sitokin pruritogenik yang dapat menginduksi gejala pruritus pada pasien DA melalui dua mekanisme, yaitu secara langsung melalui modulasi dan stimulasi saraf sensoris serta secara tidak langsung melalui induksi mediator pruritus lain oleh keratinosit.<sup>10,25</sup> Hasil yang berbeda ditemukan oleh Siniewicz-Luzeńczyk dan kawan-kawan yang meneliti kadar IL-31 serum pada 25 pasien DA anak. Pada penelitian tersebut, tidak ditemukan korelasi antara intensitas gatal dengan kadar IL-31 serum.<sup>17</sup> Hal ini kemungkinan disebabkan karena IL-31 bukanlah satu-satunya mediator pruritus yang berperan pada DA. Terdapat sejumlah mediator lain seperti histamin, leukotrien, *substance P*, dan lain sebagainya yang juga berperan menimbulkan gatal pada pasien DA.<sup>2,25</sup> Selain itu gejala pruritus sangat dipengaruhi oleh subjektivitas pasien sehingga sulit untuk menentukan derajatnya secara objektif. Pada penelitian yang kami lakukan, tampak bahwa kadar IL-31 serum pada pasien dengan pruritus ringan cenderung lebih tinggi dibandingkan pasien dengan pruritus sedang dengan *outlier* dan *overlap* yang besar. Hal ini kemungkinan disebabkan karena sejumlah pasien yang mengalami pruritus ringan pada penelitian ini ternyata telah mendapatkan terapi antara

lain berupa emolien, antihistamin, dan kortikosteroid topikal.

Secara keseluruhan hasil penelitian ini mendukung peran sitokin IL-31 pada patogenesis DA, walaupun terdapat beberapa kelemahan antara lain desain penelitian yang bersifat deskriptif dan tidak dilakukan pengukuran kadar IL-31 serum pada kontrol, sehingga tidak dapat diketahui apakah kadar IL-31 serum pada pasien DA di penelitian ini lebih tinggi dibandingkan kadar pada orang normal. Oleh karena itu sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut dengan desain yang lebih baik, dengan menambahkan pemeriksaan konfirmasi untuk memastikan adanya peningkatan IL-31 pada pasien DA.

#### KEPUSTAKAAN

- Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015; 35(1): 161-83.
- Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th Edition. New York: Mc Graw Hill. 2012. p. 165-82.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010; 22(2): 125-37.
- Schakel K, Dobel T, Bosselmann I. Future treatment options for atopic dermatitis – small molecules and beyond. *J Dermatol Sci* 2014; 73(2): 91-100.
- Miyagaki T, Sugaya M. Recent advances in atopic dermatitis and psoriasis: genetic background, barrier function, and therapeutic targets. *J Dermatol Sci* 2015; 78(2): 89-94.
- Rabenhorst A, Hartmann K. Interleukin-31: a novel diagnostic marker of allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 16: 423.
- Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Maurer M, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol* 2004; 5(7): 752-60.
- Grimstad O, Sawanobori Y, Vestegaard C, Bilsborough J, Olsen UB, Gronhoj-Larsen C, Matsushima K. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2009; 18: 35–43.
- Kasutani K, Fujii E, Ohyama S, Adachi H, Hasegawa M, Kitamura H, Yamashita N. Anti-IL-31 receptor antibody is shown to be a potential therapeutic option for treating itch and dermatitis in mice. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 5049-58.
- Sonkoly E, Muller A, Lauerma A, Pivarsci A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 411–7.
- Cheung P, Wong C, Ho A, Hu S, Chen D, Lam C. Activation of human eosinophils and epidermal keratinocytes by Th2 cytokine IL-31: implication for the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Int Immunol* 2010; 22: 453-67.
- Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Luscher-Firzlaff J, Luscher B, Baron JM. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(2): 426–33.
- Shi M, Zhang H, Chen X, Guo Y, Tao J, Qi H, et al. Clinical features of atopic dermatitis in a hospital-based setting in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1206-12.
- Liebhart J, Dobek R, Malolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, et al. The prevalence of allergic diseases in Poland – the results of the PMSEAD study in relation to gender differences. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23(5): 757–62.
- Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, et al. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. *Epidemiology studies based on the ECAP study*. *Postep Derm Alergol* 2015; 32(1): 1-10.
- Barnas SN, Tabri F, Ilyas FS. Interleukin-31 serum pada pasien dermatitis atopik anak (tesis). Universitas Hasanuddin; 2014.
- Siniewicz-Luzeńczyk K, Stańczyk-Przyłuska A, Zeman K. Correlation between serum interleukin-31 level and the severity of disease in children with atopic dermatitis. *Postep Derm Alergol* 2013; 30; 5: 282–5.
- Raap U, Weibmantel S, Gehring M, Eisenberg AM, Kapp A, Folster-Hols R. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy and Immunol* 2012; 23: 285–8.
- Mohd Ashari NS, Syuhada SN, Mustaffa M, Wah WZ, Azriani AR, Zulrushydy I. Interleukin 31 serum levels in atopic dermatitis patients. *World Allergy Organization Journal* 2013; 6(Suppl 1): 62.
- Kim S, Kim HJ, Yang HS, Kim E, Huh IS, Yang JM. IL-31 serum protein and tissue mRNA

- levels in patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2011; 23(4): 468-73.
21. Ezzat MHM, Hasan ZE, Shaheen KYA. Serum measurement of interleukin-31 (IL-31) in paediatric atopic dermatitis: elevated levels correlate with severity scoring. *JEADV* 2011; 25: 334-9.
  22. Szegedi K, Kremer AE, Kezic S, Teunissen MBM, Bos JD, Luiten RM, Res PC, Middelkamp-Hup MA. Increased frequencies of IL-31-producing T cells are found in chronic atopic dermatitis skin. *Exp Dermatol* 2012; 21: 431-6.
  23. Raap U, Wichmann K, Bruder M, Stander S, Wedi B, Kapp A, Werfel T. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(2): 421-3.
  24. Cornelissen C, Luscher-Firzlaff J, Baron JM, Luscher B. Signaling by IL-31 and functional consequences. *Eur J Cell Biol* 2012; 91: 552-66.
  25. Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, Maurer M, Wei W, Biro T. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J Invest Dermatol* 2006; 126(8): 1705-18.