Majalah Kedokteran Andalas
Vol. 47, No. 4, Oktober 2024, Hal. 436-446
http://jurnalmka.fk.unand.ac.id

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan Kadar IL-6 dengan CTX-1 dan Aktivitas Penyakit pada Artritis Reumatoid

Maya Amanda [1], Rizki Rahmadian [2], Fitratul Ilahi [3,] Najirman[4,5]

1.*S1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2. Departemen Ortopedi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas ; 3. Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas; 4. Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Sub Bagian Reumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas ; 5. KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil, Padang.*
Korespondensi: *Maya Amanda ;* mayamanda66@yahoo.com *, 081270237989*

Abstrak

Tujuan Penelitian : Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis korelasi kadar IL-6 dengan CTX-1 dan Aktivitas Penyakit (DAS-28) pada artriris reumatoid. **Metode:** Penelitian analitik dengan studi potong lintang pada 50 pasien artritis reumatoid. Teknik pengambilan sampel dengan metode konsekutif. Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Penyakit Dalam Khusus Reumatologi RSUP Dr. M. Djamil Padang, bulan Januari - April tahun 2022. Variabel bebas adalah kadar IL-6 dan variabel terikat adalah kadar CTX-1 dan Aktivitas Penyakit (DAS-28). Dilakukan analisis univariat dan analisis bivariat dengan uji Spearman. **Hasil:** Ditemukan peningkatan kadar IL-6 dan CTX-1 pada artritis reumatoid. Nilai median kadar IL-6 yaitu 28,85 (20,12-123,72) pg/ml, nilai median kadar CTX-1 yaitu 4,89 (0,44 – 34,692) ng/ml. Rerata Aktivitas Penyakit (DAS-28) yaitu 3,1 (1,2). Uji korelasi kadar IL-6 dengan CTX-1 didapatkan korelasi positif sangat kuat dan bermakna (r = 0,959 dan p < 0,001). Uji korelasi kadar IL-6 dengan Aktivitas Penyakit didapatkan korelasi positif sangat kuat dan bermakna (r = 0,911 dan p < 0,001). **Kesimpulan:** Terdapat korelasi positif sangat kuat antara kadar Il-6 dengan CTX-1 dan terdapat korelasi positif sangat kuat antara kadar IL-6 dengan Aktivitas Penyakit (DAS-28) pada artritis reumatoid.

Kata kunci: Artritis Reumatoid ; IL-6 ; CTX-1 ; DAS-28

Abstract

Objective *. This study was conducted to see the correlation IL-6 with CTX-1 and disease activity (DAS-28).* ***Methods.*** *This study is an analytic study with a cross sectional design on 50 patient. The sampling technique used the consecutive method. This study was conducted at Rheumatology subdivision Internal Medicine Polyclinic of RSUP Dr. M. Djamil Padang. The independent variable was IL-6 level and the dependent variable was CTX-1level and disease activity score (DAS-28) . Univariate and Bivariate analysis were carried out using Spearment Test.* ***Results****. Increased IL-6 and CTX-1 levels was found. The median value of IL-6 levels being 28.85 (20.12-123.72) pg/ml and the mean value were 43,4 (30,1) pg/ml. The median value CTX-1 levels being 4.89 (0.44 - 34.692) ng /m and the mean value were 7,4 (8,2). The mean value of Disease activity (DAS-28) were 3.1(1,2). The Correlation of IL-6 levels with CTX-1 found a very strong significant correlation with r = 0.959 and p < 0.001 and levels of IL-6 with Disease Activity found a very strong and significant correlation with r = 0.911 and p < 0.001* ***Conclusion****. This study proven there is significantly correlation between levels of Il-6 and CTX- 1 and significantly correlation between IL-6 and disease activity score (DAS-28) in rheumatoid arthritis*

Keywords: *Rheumatoid Arthriti ; IL-6 ; CTX-1 ; DAS-28*

PENDAHULUAN

Artritis reumatoid merupakan suatu penyakit autoimun yang ditandai inflamasi kronis pada tulang rawan dan sendi yang dapat menyebabkan disabilitas.[1] Gambaran klinis paling utama dari artritis reumatoid adalah artritis yang simetris pada sendi kecil di tangan dan kaki. Artritis dapat juga terjadi pada sendi besar seperti lutut dan siku. Manifestasi ekstraartikular dari artritis reumatoid dapat berupa nodul reumatoid, vaskulitis, penyakit jantung, neuropati, dan keterlibatan organ paru.[2] Peradangan sendi yang persisten secara progresif akan mengalami kerusakan sendi yang erosif,kelainan bentuk sendi, kecacatan dan gangguan fungsional yang berakibat pada keterbatasan gerak dan ketidakmampuan untuk melakukan beberapa aktivitas.[3] Penderita artritis reumatoid akan mengalami nyeri yang berlangsung kronis, ganggan keseimbangan.[4]Hal ini menyebabkan sekitar 60% dari penderita artritis reumatoid tidak dapat menjalani aktifitas sebagaimana mestinya[3]

Artritis reumatoid merupakan salah satu penyakit reumatik autoimun yang masih merupakan masalah dibidang kesehatan saat ini. Data dari WHO pada tahun 2020, memperlihatkan angka kejadian artritis reumatoid di dunia berkisar 0,3% –1% dari seluruh populasi di seluruh dunia.[5] Dinegara maju sendiri, angka kejadian artritis rheumatoid berkisar antara 0,5 – 1%, dengan kasus baru berkisar antara 5 – 50/ 100.000 penduduk setiap tahun. Berdasarkan data *Global Burden of Disease Study* pada tahun 2017, prevalensi artritis reumatoid pada wanita lebih tinggi dari pria. Hal ini akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia dan mecapai puncaknya pada usia 70 - 74 tahun pada wanita dan 75-79 tahun pada pria. Dilaporkan 3,4 juta orang atau 43 per 100.000 penduduk mengalami kecacatan akibat artritis reumatoid.[6]

Artritis reumatoid merupakan salah satu resiko untuk kejadian osteoporosis dan fraktur, sehingga pada penderita tersebut sering ditemukan penurunan densitas massa tulang yaitu terjadinya penurunan kepadatan tulang.[7] Penderita artritis reumatoid mengalami osteoporosis dua kali lipat lebih berisiko dibandingkan dengan orang yang tidak menderita artritis reumatoid.[8] Sebuah studi tahun 2016 melaporkan bahwa 13% diantaranya wanita pre-menopause penderita artritis reumatoid disertai osteoporosis. Prevalensi osteoporosis pada pasien dengan artritis reumatoid aktif berkisar antara 5,5% - 10%. Osteoporosis pada penderita artritis reumatoid ditandai dengan penurunan densitas massa tulang yang disebabkan oleh kerusakan tulang yang disebabkan karena pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF-α, IL-6 dan IL-17 yang menganggu keseimbangan antara pembentukan tulang oleh osteoblas dan resorpsi oleh osteoklas.[9]

Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin yang multifungsi, diproduksi oleh sel T, sel B, monosit, fibroblas, keratinosit, sel endotel, sel mesangial, dan beberapa sel

tumor. Interleukin-6 merupakan sitokin utama dan memainkan peran penting dalam inflamasi kronis pada artritis reumatoid. Interleukin-6 meningkatkan resorpsi tulang melalui interaksi *nuclear factor* κβ *ligand* (RANKL) /RANK/osteopotegerin (OPG). Interleukin-6 bekerja secara tidak langsung pada tulang, memediasi resopsi tulang yang memacu efek dari tumor faktor nekrosis alfa (TNF-α) dan interleukin-1 (IL-1). IL-6 juga menyebabkan kerusakan sendi dengan menginduksi sel endotel untuk menghasilkan *Monocytes Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) sehingga menyebabkan peradangan lokal pada sendi. Erosi tulang dan tulang rawan yang dihasilkan, serta peradangan dan penebalan membran sinovial, menyebabkan berkembangnya pannus yang akan berakhir dengan kerusakan permanen pada sendi terlibat.[10]

Berdasarkan publikasi terbaru yang dilakukan oleh *International Osteoporosis Foundation* (IOF) dan *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC), merekomendasikan *Bone Turnover Markers* (BTMs) yang digunakan untuk mengevaluasi kesehatan tulang adalah serum *procollagen type 1 N propeptide* (P1NP), sebagai marker pembentukan tulang dan *carboxyterminal crosslinked telopeptide of type 1 collagen* (CTX–1), sebagai marker resorpsi tulang.[11]

Berdasarkan *American College Rheumatology* (ACR) 2012, skor aktivitas penyakit berdasarkan 28 sendi (DAS–28) sering digunakan untuk menilai aktivitas penyakit . Penilaian DAS-28 membutuhkan komponen-komponen dari pemeriksaan fisik yaitu nyeri dengan menggunakan *visual analogue scale* (VAS) dan bengkak pada sendi serta pemeriksaan laboratorium yaitu mengukur laju endap darah dan *c-reactive protein* (CRP), [12]

Beberapa penelitian telah dilakukan terkait IL-6 dengan aktivitas penyakit pada artritis reumatoid. Penelitian yang dilakukan Ariestine DA di Medan pada tahun 2011-2012 menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara IL-6 dengan aktivitas penyakit dengan DAS-28. Pada tahun 2011, penelitian Chung dkk menemukan adanya peningkatan kadar IL-6, IL-11 dan *Leukimia inhibitor factor* pada penderita artritis reumatoid namun tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar IL-6 dengan DAS-28 pada artiritis reumatoid.[13]

Berdasarkan uraian diatas, penulis tertarik melakukan penelitian tentang hubungan kadar IL-6 dengan CTX-1 dan Aktivitas Penyakit pada pasien artritis reumatoid di RSUP Dr. M. Djamil, Padang.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan penelitian studi potong lintang (*cross sectional study*). Penelitian ini menggunakan data sekunder, yang merupakan bagian dari penelitian yang dilakukan di sub bagian Reumatologi Penyakit Dalam RSUP . Dr. M. Djamil, Padang. Teknik pengambilan sampel yaitu dengan metode konsekutif (*consecutive*

sampling). Penelitian dilakukan di Poliklinik Khusus Reumatologi RSUP Dr. M.Djamil, bulan Januari – April tahun 2022. Populasi adalah pasien artritis reumatoid yang berobat ke Poliklinik Penyakit Dalam Khusus Reumatologi RSUP Dr.M.Djamil Padang. Sampel pada penelitian ini berjumlah 50 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria Inklusi adalah pasien artritis reumatoid yang memenuhi kriteria ACR/EULAR 2010 dan yang melakukan pemeriksaan IL-6, CTX-1 dan aktivias penyakit (DAS-28). Kriteria ekslusi adalah pasien artritis reumatoid yang telah mengalami menopause, laju filtrasi glomerulus < 60 ml/menit, mendapat terapi biposfonat, calsitonin dan terapi sulih hormon, keganasan, infeksi akut dan *Mixed connective tissue disease* (MCTD).

Analisis yang digunakan adalah univariat dan bivariat. Analisis univariat yaitu mendeskripsikan karakteristik dasar pasien yaitu umur, jenis kelamin, lama sakit, kadar IL-6, kadar CTX-1 , Skor DAS-28. Analisis bivariat untuk menguji hipotesis menggunakan uji Spearman, yaitu menganalisis korelasi kadar IL-6 dengan kadar CTX-1 dan korelasi kadar IL-6 dengan Aktivitas penyakit (DAS-28) pada artritis reumatoid. . Penelitian ini telah lolos kaji etik RSUP Dr. M. Djamil, Padang No. LB/02.02/5.7/124/2022

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan pada 50 pasien atritis reumatoid yang memenuhi kriteria.

Tabel 1. Karakteristik dasar 50 sampel artritis rheumatoid

Variabel	N	%	Median	Minimum	Maksimum
Umur (thn)			36	19	74
< 20 tahun	1	2			
20 - 29 tahun	14	28			
30 - 39 tahun	17	34			
40 – 49 tahun	14	28			
> 49 tahun	4	8			
Jenis kelamin					
Laki-laki	8	16			
Perempuan	42	84			
Lama sakit (bln)			24	4	120

Karakteristik sampel penelitian (tabel 1).Median umur sampel penelitian yaitu 36 (19-74) tahun. Umur paling banyak yaitu 30-39 tahun berjumlah 17 orang (34%) diikuti dengan kelompok umur 20-29 dan 40-49 tahun yang masing-masing berjumlah 14 orang (28%), lalu diikuti kelompok umur > 49 tahun dengan jumlah 4 orang (8%)dan paling sedikit yaitu < 20 tahun berjumlah 1 orang (2%). pasien artritis reumatoid berjumlah 42 perempuan (84%) dan 8 laki-laki (16%). Median lama sakit adalah yaitu 24 (4-120) bulan.

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh N. Akil dkk di RSUPN Cipto Mangukusmo pada tahun 2013 bahwa kelompok umur terbanyak yaitu pada umur 30-40 tahun dengan jumlah 18 orang (47,4%), rerata umur 36,84 (8,4) , umur termuda yaitu 19 tahun dan umur tertua yaitu 50 tahun. [14] Penelitian oleh Kumar B dkk di India tahun 2017, pada 60 pasien menemukan kelompok terbanyak yaitu pada umur 31-40 tahun dengan jumlah 23 orang (33,33%).[15] Hal ini sesuai kepustakaan artritis reumatoid paling banyak ditemukan pada usia 25-45 tahun yang merupakan usia produktif .[16]

Berdasarkan jenis kelamin, Frekuensi pasien artritis reumatoid pada penelitian ini lebih banyak pada perempuan yaitu 42 orang (84%) dan 8 orang laki-laki (16%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Guerrero-López JB dkk tahun 2018, dari 43 pasien artritis reumatoid ditemukan 41 orang perempuan (95,3%) dan 2 orang laki-laki (4,7%).[17] Penelitian dilakukan oleh Ariestine DA di RSUP H. Adam Malik dan RSU Pirngadi, Medan tahun 2012 menemukan pada 43 penderita artritis reumatoid, 38 orang perempuan(88,4%) dan 5 orang laki–laki (11,6%).[13] Penelitian yang dilakukan di Poli Reumatologi RS Cipto Mangukusumo oleh Mujaddid dkk di tahun 2017, menemukan dari 145 pasien artritis reumatoid, sebanyak 131 orang perempuan (90,3%) dan 14 orang laki-laki (9,7%).[18] Hal ini sesuai dengan kepustakaan menyatakan bahwa perempuan lebih banyak menderita artritis reumatoid daripada laki-laki.[19]

Perbedaan jenis kelamin ini diduga dipengaruhi oleh faktor hormonal seperti estrogen. Defisiensi hormon estrogen dapat meningkatkan faktor risiko terjadinya artritis reumatoid. Beberapa kondisi menyebabkan defisiensi hormon estrogen seperti menopause, postpartum dan menyusui menyebakan peningkatan faktor risko dari arthrtis reumatoid pada perempuan. Defisiensi hormon estrogen dapat meningkatkan pengeluaran sitokin-sitokin pro inflamasi.[20]

Rerata lama sakit pada penelitian ini yaitu 39,28 (33,625) dengan median yaitu 24(4-120) bulan Penelitian terkait dengan ini sebelumnya seperti yang dilakukan oleh Chen L dkk pada tahun 2015 , didapatkan rerata lama sakit 10,9 (9,9).[21] Penelitian oleh Yogaswara R di RSPUN Cipto Mangunkusumo pada tahun 2018, median lama sakit pada pasien artritis reumatoid yaitu 36 (2 -300) bulan.[22] lama sakit merupakan salah satu faktor yang berhubungan dengan aktivitas penyakit pada artritis reumatoid. Lama waktu menderita, bila tidak diobati dapat memperburuk kondisi penderita artritis reumatoid.[23]

Tabel 2. Kadar Il-6, CTX-1, skor DAS-28 pada artritis reumatoid

Variabel	Rerata (SD)	Median (Minimum-maksimum)	Minimum	Maksimum
Kadar IL-6 (pg/ml)		28.85 (20,12-123,72)	20,12	123,72
Kadar CTX-1(ng/ml)		4,89 (0,44 – 34,692)	0,44	34,692
Skor DAS-28	3,1 (1,2)			

Hasil penelitian ini (tabel 2) mendapatkan pada artritis reumatoid Kadar IL-6 meningkat, dengan median kadar IL-6 yaitu 28,85 (20,12-123,72) pg/ml dan kadar CTX-1 meningkat dengan median kadar CTX-1 yaitu 4,89 (0,44-34,692) ng/ml. Aktivitas penyakit pada artritis reumatoid, dengan menggunakan skor DAS-28 didapatkan rerata 3,1 (1,2).

Penelitian yang dilakukan Aristine DA di RSUP H. Adam Malik dan RSU Pirngadi, Medan pada tahun 2012 menemukan rerata kadar IL-6 adalah 8,42 (6,57) pg/ml.[13] Penelitian oleh Helal. H AM dkk di Mesir tahun 2012, rerata kadar IL-6 adalah serum pada 30 sampel yaitu 35.0 (21.2) .[24] Penelitian ini oleh Akil N dkk di

RSUPN Cipto Mangukusmo tahun 2013, mendapatkan rerata median kadar IL-6 adalah 5,29 pg/ml (1,3 pg/ml-81,66 pg/ml)[14] Hal ini sejalan dengan kepustakan yang menjelaskan terdapat peningkatan rerata kadar IL-6 pada penderita artritris reumatoid. Nilai rujukan IL-6 yaitu <7pg/ml. Interleukin-6 merupakan sitokin bersifat pleiotropik dan salah satu sitokin paling berperan dalam artritis rematoid termasuk pada fase akut. [25] Oleh karena itu, salah satu terapi atritis reumatoid yaitu agen biologik berupa anti IL-6 atau tocilizumab. [26]

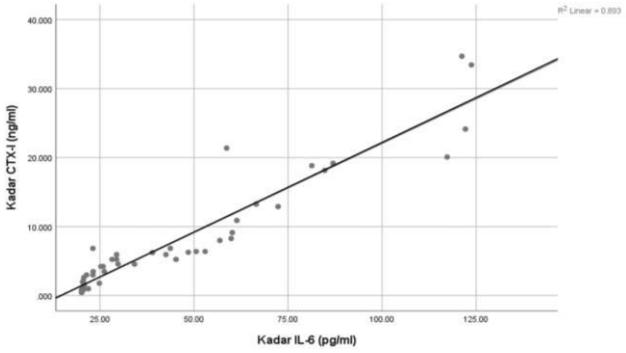
Kadar CTX-1 pada penelitian ini meningkat dengan Median kadar CTX-1 yaitu 4,89 (0,44-34,692) ng/ml. Beberapa penelitan yang sudah dilakukan sebelumnya seperti penelitian oleh Akil N dkk di RSUPN Cipto Mangukusmo tahun 2013, mendapatkan median 0,373 ng/ml (0,078 ng/ml- 0,96 ng/ml).[14] Penelitian yang dilakukan oleh Handono dkk kepada pada 47 orang pasien atritis reumatoid perempuan premenenopause di Poliklinik Rematologi dan Laboratorium Sentral RSSA Malang tahun 2014 didapatkan rerata kadar CTX-1 adalah 0,588 (0,139) ng/ml.[27] Penelitian oleh Dimitri V pada tahun 2020 di di Poliklinik Reumatologi RSUP Dr. M. Djamil Padang, rerata kadar CTX-1 serum adalah 5,16 (6,83) ng/ml.[28] Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menjelaskan mengenai CTX-1 pada artritis reumatoid. Resorpsi tulang pada penderita atritis reumatoid mengalami peningkatan, sehingga komponen tulang yang berisi 90% kolagen tipe 1 akan mengalami degradasi dan menghasilkan produk yaitu CTX–1. *Carboxyterminal Crosslinked Telopeptide of Type 1 Collagen* merupakan biomarker yang sensitif untuk resorpsi tulang berdasarkan IOF dan IFCC sehingga dijadikan pemeriksaan standar dalam menegevalasi resopsi tulang.[11] Nilai rujukan untuk CTX-1 yaitu berkisar 0,016-0,584 ng/ml.[14]

Penelitian ini mendapatkan rerata aktivitas penyakit (DAS-28) pada artritis reumatoid 3,1(1,2). Penelitian sebelumnya terkait DAS-28 yaitu penelitian oleh Soeroso J dkk tahun 2014 di Unit Rawat Jalan RSUD Soetomo, Surabaya, dengan 84 pasien artritis reumatoid didapatkan rerata DAS-28 yaitu 4,28 (1,62). [23] Penelitian oleh Boussaid S tahun 2020 di Tunisia, rerata DAS-28 yaitu 4,3 (1,6).[5] Hasil penelitian ini didapatkan bahwa rerata aktivitas penyakit dengan skor DAS-28 berada pada kategori rendah. *Disease Activity Score in 28 Join Count* (DAS-28) merupakan salah satu alat untuk memantau aktivitas penyakit pada artritis reumatoid. Berdasarkan ACR 2012, aktivitas penyakit pada artritis reumatoid dapat diukur dengan rumus DAS-28, yaitu melibatkan 28 sendi yang bengkak dan nyeri serta nilai laboratorium seperti LED dan CRP.[12]

Uji normalitas dilakukan dengan menggunakan metode analitik (Shapiro-Wilk). Hasil data yang didapatkan adalah kadar IL-6 dan CTX-1 berdistribusi tidak normal (p<0,05). Uji statistik yang digunakan dalam analisis bivariat adalah uji Spearman. Uji korelasi kadar IL-6 dengan CTX-1 didapatkan korelasi positif sangat

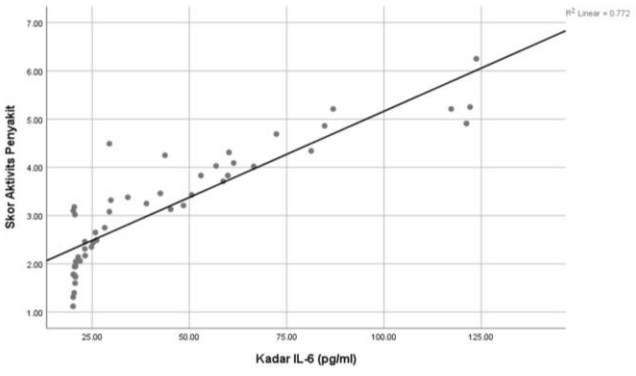
kuat dan bermakna (r = 0,959 dan p < 0,001).(gambar 1)

Gambar 1. Korelasi kadar IL-6 dengan CTX-1 pada artritis reumatoid



Uji normalitas dilakukan dengan menggunakan metode analitik (Shapiro-Wilk). Hasil data yang didapatkan adalah kadar IL-6 berdistribusi tidak normal, dan Aktifitas Penyakit (skor Das-28) berdistribusi tidak normal. Uji statistik yang digunakan dalam analisis bivariat adalah uji Spearman. Uji korelasi kadar IL-6 dengan Aktivitas Penyakit didapatkan korelasi positif sangat kuat dan bermakna (r = 0,911 dan p < 0,001).(gambar 2)

Gambar 2. Korelasi kadar IL-6 dengan Aktivitas Penyakit (DAS-28) pada artritis reumatoid



Penelitian ini menemukan adanya korelasi positif dan bermakna dengan kekuatan korelasi sangat kuat antara kadar IL-6 dengan CTX-1 (p < 0,001 dan r = 0,959). Penelitian oleh Akil dkk di RSUPN Cipto Mangukusmo tahun 2013 menemukan tidak ada korelasi yang bermakna anatar IL-6 serum dengan CTX-1 serum (p = 0.252) , namun terdapat korelasi yang bermakna pada penderita dengan seropositif (p = 0.0332, r = 0.389,).[14]

Artritis reumatoid sering dikaitkan dengan osteoporosis. Hal ini berkaitan dengan peningkatan aktivasi osteoklast. Osteoklast teraktivasi akibat interaksi RANK/RANKL. Peningkatan IL-6 dan berbagai sitokin lainnya menyebabkan peningkatan jumlah ikatan RANK dengan RANKL, sehingga menyebabkan peningkatan aktivasi osteoklast. Peningkatan aktivasi osteoklast menyebabkan peningkatan resopsi tulang. Hal ini ditandai dengan peningkatan kadar CTX-1 di darah dan urin. *Carboxyterminal Crosslinked Telopeptide of Type 1 Collagen* merupakan hasil metabolisme dari kolagen tipe 1 yang merupakan tipe kolagen terbanyak ditemukan pada tulang. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa peningkatan kadar IL-6 akan diikuti oleh peningkatan kadar CTX-1 pada serum, hal ini sesuai dengan teori yang sudah dijelaskan sebelumnya tentang peran IL-6 terhadap aktivitas osteoklast pada penderita artritis reumatoid.[12]

Penggunaan agen biologik seperti anti-IL-6 atau tocilizumab terbukti dapat mencegah kerusakan sendi dan kejadian osteoporosis pada penderita artritis

reumatoid. Hal ini dibuktikan dengan penelitian oleh Ming-chen Y dkk pada tahun 2017 yang dilakukan kepada 76 pasien di Cina menemukan pasien artritis reumatoid dengan 2 tahun pemakaian tocilizumab, kadar BTMs CTX-1 berkurang secara bermakna dengan rerata kadar CTX-1 yaitu 0,32 (0,21) ng/ml dan setelah 2 tahun pemakaian tocilizumab yaitu 0,26 (0,17) ng/ ml . Mingchen Y menyimpulkan bahwa penggunaan tocilizumab selama 2 tahun dapat mengurangi kadar CTX-1.[29]Penelitian "*Study of active controlled monotheraphy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor*" (SAMURAI) menemukan terkait penggunaan tocilizumab pada pasien yang melakukan monoterapi tocilizumab lebih baik perkembangan radiologinya daripada menggunakan metotreksat . [30]

Penelitian ini menemukan adanya korelasi positif dan bermakna dengan kekuatan korelasi sangat kuat antara kadar IL-6 dengan aktivitas penyakit ($p < 0,001$ dan $r = 0,911$). Penelitian oleh Sharma Y pada tahun 2021 di India menemukan bahwa peningkatan kadar IL-6 berkorelasi positif dengan peningkatan skor DAS-28 ($p = 0.0011$, $r = 0.497$).[31] Berbeda dengan hasil penelitian ini, Penelitan yang dilakukan oleh Chung dkk di Korea Selatan pada tahun 2011 menyatakan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara kadar IL-6 dan DAS-28 ($p = 0.102$, $r = 0.28$,), namun skor DAS-28 dan kadar IL-6 mengalami penurunan setelah diberi terapi selama 8 minggu .Sehingga Chung dkk menduga bahwa IL-6 berperan dalam patogenesis artritis reumatoid dan mempengaruhi aktivitas penyakit. [32] Penelitian lain dilakukan pada tahun 2012 oleh Abdul Meguid MH dkk tidak ditemukan korelasi bermakna antara kadar IL-6 dengan DAS28 ($p = 0,08$, $r = 0,28$).[33]

Peningkatan IL-6 pada artritis reumatoid menyebabkan peradangan sendi yang ditandai dengan adanya bengkak dan nyeri sendi yang simetris di persendian. Nyeri dan bengkak pada artritis reumatoid paling sering ditemukan di sendi kecil tangan dan kaki, namun bisa juga ditemukan di sendi yang besar seperti lutut dan siku.[2] Pada penderita artritis reumatoid dapat ditemukan adanya peningkatan kadar IL-6 di serum dan cairan sendi. Peningkatan IL-6 menyebabkan kerusakan sendi yang progresif . Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Ari Tania PO dkk di Surabaya tahun 2014, rerata kadar IL-6 pada artritis reumatoid tahap awal (menderita 2 bulan- 12 bulan) 3,64 (2.159) pg/ml , tahap lanjutan (menderita>12 bulan – 24 bulan) 12,453 (2.919) pg/ml dan tahap akhir (menderita >24 bulan) 59,349 (23.031) pg/ml, sedangkan rerata kadar IL-6 pasien normal 2.096 (0,674) pg/ml. Hal ini menunjukkan bahwa IL-6 meningkat seiring peningkatan progresivitas penyakit.[34]

SIMPULAN

Kadar IL-6 mengalami peningkatan dengan nilai median yaitu 28,85 (20,12-123,72) pg/ml. Kadar CTX-1 mengalami peningkatan dengan nilai median yaitu 4,89 (0,44 – 34,692) ng/ml. Rerata aktivitas penyakit (DAS-28) yaitu 3,1(1,2). Hasil penelitian ini memperlihatkan terdapat

korelasi positif sangat kuat antara kadar IL-6 dengan CTX-1. Terdapat korelasi positif sangat kuat antara kadar IL-6 dengan aktivitas penyakit (DAS-28).

DUKUNGAN FINANSIAL (jika ada)

Tidak ada

UCAPAN TERIMA KASIH (jika ada)

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah memberikan bimbingan, arahan, bantuan, dan motivasi kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik.

KONFLIK KEPENTINGAN (jika ada)

Tidak ada

DAFTAR PUSTAKA

1. Pandolfi F, Franza L, Carusi V, Altamura S, Andriollo G, Nucera E. Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis. 2020;130:1–13.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055):2023–38.
3. Boussaid S , Ayed NB, Bani M dkk. Impact of work productivity on quality of life and disease activity in ankylosing spondylitis. J Clin Med Kazakhstan. 2020;5(59):20–3.
4. Center for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2020 Jul 27]. Available from: https://www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid-arthritis.html
5. Parenti G, Tomaino SCM, Cipolletta S. The experience of living with rheumatoid arthritis: A qualitative metasynthesis. J Clin Nurs. 2020;29(21–22):3922–36.
6. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. Ann Rheum Dis. 2019;78(11):1463–71.
7. Theander L, Willim M, Nilsson JÅ, Karlsson M, Åkesson KE, Jacobsson LTH, et al. Changes in bone mineral density over 10 years in patients with early rheumatoid arthritis. RMD Open. 2020;6(1).
8. Morgan H, Chan C, Clynes M, Jameson K, Cooper C, Ward K, et al. Bone Health in Rheumatoid Arthritis : What Can Studies of Bone Microarchitecture Tell Us ? (July 2020):91–9.
9. Hochbehrg MC, Gravellese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman ME, editors. Interleukin-6 Inhibitor. In: Rheumatology. 2019. p. 545.
10. Favalli EG. Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management

of Rheumatoid Arthritis. Rheumatol Ther. 2020;7(3):473–516.

11. Nagy EE, Nagy-Finna C, Popoviciu H, Kovács B. Soluble biomarkers of osteoporosis and osteoarthritis, from pathway mapping to clinical trials: An update. Clin Interv Aging. 2020;15:501–18.
12. Son KM, Lee SY, Seo Y Il, Choi JE, Kim HA. Contribution of subjective Disease Activity Score 28 (DAS-28) components to the response to treatment of rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2017;36(6):1221–7.
13. Ariestine, D A, Kedokteran F, Sumatera Utara U. Hubungan Kadar Interleukin-6 dengan Aktivitas Penyakit. 2012
14. Akil N, Isbagio H, Sumariyono S. Correlation of Serum Level of Interleukin-6 and Disease Activity with Bone-resorption Activity in Premenopausal Rheumatoid Arthritis Patients.
15. Kumar B, Das MP, Misra AK. A cross-sectional study of association of Rheumatoid arthritis with sero-positivity and anaemia in a tertiary care teaching hospital. J Med Res. 2017;3(6):280–3.
16. Bes C. An autumn tale: Geriatric rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2018;10(1):3–11.
17. Guerrero-López JB, Cabrera DM, del Carmen Lara-Muñoz M, García RO. Evaluation of quality of life and depression in patients with rheumatoid arthritis in a General Hospital. Rev Colomb Reumatol (English Ed. 2017;24(4):199–204.
18. Mudjaddid E, Puspitasari M, Setyohadi B, Dewiasty E. Hubungan Derajat Aktivitas Penyakit dengan Depresi pada Pasien Artritis Reumatoid. J Penyakit Dalam Indones. 2017;4(4):194.
19. Indonesian Rheumatology Associatiom. Diagnosis & Penatalaksanaan Artritis Reumatoid – Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2014. iii -26
20. Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. Rheumatol (United Kingdom). 2017;56(8):1254–63.
21. Chen L, Huang Z, Yang B, Cai B, Su Z, Wang L. Association of E26 transformation specific sequence 1 variants with rheumatoid arthritis in Chinese han population. PLoS One. 2015;10(8):1–11.
22. Yogaswara R, Hidayat R, Muhadi M, Rinaldi I. Korelasi antara Faktor Reumatoid dan Vascular Cell Adhesion Molecule-1 pada Pasien Artritis Reumatoid Tanpa Sindroma Metabolik. J Penyakit Dalam Indones. 2018;5(2):82.
23. Soeroso J, Judajana FM. Hubungan antara umur, umur mulai sakit, lama sakit dengan LED, CRP, DAS28-LED di artritis rheumatoid. Indonesian J Clin Pathol Lab Med. 2014; 20(2): 85-92.
24. Abdel Moneim H. Helal, Enas M. Shahinea, Marwa M. Hassana, Doaa

I. Hashadb, Riham Abdel Moneima. Fatigue in rheumatoid arthritis and its relation to interleukin-6 serum level. The Egyptian Rheumatologist 2012; 34(4):153-157.

25. Oky P, Tania A, Simamora D, Dyah Parmasari W, Rahmawati F, Biomedik B, et al. Kadar Interleukin 6 (Il-6) Sebagai Indikator Progresivitas Penyakit Reumatoid Arthritis 6(Ra). Ilm Kedokt. 2014;3:40–7.
26. Teitsma XM, Marijnissen AKA, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJ, Jacobs JWG. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: A meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. Arthritis Res Ther. 2016;18(1)
27. Handono K, Putra SB, Sulistyorini S. Korelasi Kadar CRP, TNF–α dan Densitas massa tulang dengan Carboxyterminal Crosslinked Telopeptyde of Type 1 Collagen di Penderita Artritis Reumatoid. Indones J Clin Pathol Med Lab. 2012;18(2):72–8.
28. Dimitri V, Kedokteran F, Andalas U. Perbedaan Kadar CTX-1, TNF-α dan IL-1 Serum pada Pasien Artrtitis Reumatoid berdasarkan derajat Aktivitas Penyakit. 2020
29. Chen YM, Chen HH, Huang WN, Liao TL, Chen JP, Chao WC, et al. Tocilizumab potentially prevents bone loss in patients with anticitrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. PLoS One. 2017;12(11):1–13.
30. Hashimoto J, Garnero P, Van Der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, et al. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: Data from the SAMURAI study. Mod Rheumatol. 2011;21(1):10–5.
31. Sharma Y, Kumar N, Thakur D. Interleukin 6 in Patients with Rheumatoid Arthritis. In: Interleukins - The Immune and Non-Immune Systems' Related Cytokines. IntechOpen; 2021. p. 13.
32. Chung SJ, Kwon YJ, Park MC, Park YB, Lee SK. The correlation between increased serum concentrations of interleukin-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. Yonsei Med J. 2011;52(1):113–20.
33. Abdel Meguid MH, Hamad YH, Swilam RS, Barakat MS. Relation of interleukin-6 in rheumatoid arthritis patients to systemic bone loss and structural bone damage. Rheumatol Int. 2013;33(3):697–703.
34. Oky P, Tania A, Simamora D, Dyah Parmasari W, Rahmawati F, Biomedik B, et al. Kadar Interleukin 6 (Il-6) Sebagai Indikator Progresivitas Penyakit Reumatoid Arthritis 6(Ra). Ilm Kedokt. 2014;3:40–7.