

## INTERLEUKIN 8 BERHUBUNGAN DENGAN DERAJAT GASTRITIS PADA PASIEN TERINFEKSI HELICOBACTER PYLORI

IK Mariadi, PK Kurniari, IDN Wibawa, N Purwadi, IGA Suryadarma  
Divisi Gastroentero-Hepatologi, Bagian/SMF Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar  
Email: ketutmariadi@yahoo.com

### ABSTRACT

*Helicobacter pylori* infection induces a local pro-inflammatory cytokine response. The secretion of IL-8 by epithelial cells is probably a key factor in host defenses at mucosal sites, permitting a rapid polymorph response against infectious agents. Interleukin-8 is an important chemotactic and activating factor for neutrophils. If defense mechanisms fail and chronic infection results, continued up regulation of IL-8 and neutrophil activation could lead to mucosal damage and increased free radical formation. Mucosal IL-8 production in *Helicobacter pylori* infection may be an important factor in the immunopathogenesis of gastritis and peptic ulcer disease. This study aim to investigate correlation between IL-8 and severity of gastritis in our population. We performed a cross-sectional analytic study in *Helicobacter pylori* infected patients. Severity of gastritis was determined base on The Updated Sydney System. IL-8 level was analyzed from gastric mucosa biopsy using ELISA method. We included 65 samples. 31 (47.7%) men and the rest was women. Base on Kruskalwallis test we found significant association between IL-8 gastric mucosa and severity of gastritis ( $x^2 = 12.8$ ;  $p = 0.002$ ). We also found significant association between IL-8 gastric mucosa and density of H pylori infection ( $x^2 = 10.6$ ;  $p = 0.01$ ), severity of atrophy ( $x^2 = 9.4$ ;  $p = 0.02$ ) and neutrophils count ( $x^2 = 11.0$ ;  $p = 0.01$ ). But notmethaplasia ( $x^2 = 3.3$ ;  $p = 0.18$ ). Base on this study we concluded that IL-8 was associated with severity of gastritis in *Helicobacter pylori* infected patients.

Keywords: *Helicobacter pylori*, IL-8, gastritis

### PENDAHULUAN

Infeksi *Helicobacter pylori* (H pylori) diperkirakan terjadi pada 50% populasi di dunia dimana sebagian besar infeksi tersebut terjadi di negara-negara berkembang yaitu sebesar 70–90% dan hanya 40–50% di negara-negara industri.<sup>1,2</sup> Beberapa penelitian di Bali menunjukkan prevalensi H pylori yang cukup tinggi. Penelitian di daerah pedesaan di Tabanan mendapatkan prevalensi 43%, sedangkan penelitian di Denpasar mendapatkan prevalensi 41,2%.<sup>3</sup> Penelitian terakhir yang dilakukan pada pasien gastritis di RSUP Sanglah mendapatkan prevalensi 45,6%.<sup>4</sup>

Galur H pylori mengekspresikan tiga faktor virulensi. Salah satu faktor virulensi yang banyak diteliti adalah protein CagA yang disandi oleh gen cagA. Infeksi oleh galur yang menghasilkan cagA berhubungan dengan produksi interleukin 8 (IL-8) yang lebih banyak dan menimbulkan derajat inflamasi yang lebih berat.<sup>5</sup>

IL-8 sebagai novel sitokin yang mengaktivasi neutrofil pada pasien yang terinfeksi H pylori. IL-8 merupakan mediator potensial pada respon inflamasi. Sebagai kemotaktik yang potensial, IL-8 dapat mengaktivasi degranulasi leukosit polimorfonuklear (PMN), *respiratory burst* dan jalur 5-lipooksigenase.

IL-8 dihasilkan oleh berbagai sel imun dan non imun, termasuk monosit/makrofag, sel endotel, fibroblast, sel hepatosit dan PMN. Galur H pylori yang mengandung cag-PAI (menghasilkan cag A) menimbulkan respon IL-8 yang jauh lebih kuat dibandingkan yang tidak.<sup>6</sup>

Beberapa penelitian tentang hubungan status CagA, kadar IL-8 mukosa gaster dan derajat inflamasi mukosa menunjukkan hasil yang beragam. Penelitian Yamaoka, *et al.* menunjukkan derajat severitas yang lebih berat pada H pylori positif daripada yang negatif. Infiltrasi PMN dan MN lebih berat pada galur dengan CagA positif. Kadar IL-8 mukosa gas terberhubungan dengan derajat severitas yang lebih berat secara signifikan pada galur dengan CagA positif ( $r = 0,582$ ;  $p < 0,0001$ ). CagA positif berhubungan kuat dengan tingginya kadar IL-8 mukosa gaster.<sup>5</sup> Infiltrasi sel MN berkolerasi signifikan dengan kadar IL-8 supernatan.<sup>7</sup> Yamaoka, *et al.* tahun 1997 mendapatkan hasil kadar IL-8 dan derajat inflamasi mukosa gas terlebih tinggi pada penderita dengan Cag A positif.<sup>5</sup>

Berdasarkan data di atas peneliti ingin mengetahui apakah kadar IL-8 berkorelasi secara bermakna dengan derajat peradangan mukosa lambung pada orang Indonesia dengan infeksi H pylori.

## BAHAN DAN CARA

Penelitian dilakukan dengan rancangan potong lintang analitik. Populasi penelitian ini adalah pasien dispepsia di Bali. Populasi terjangkau adalah semua pasien dispepsia di RS Sanglah Denpasar baik yang rawat inap maupun rawat jalan. Kriteria inklusi: usia diatas 12 tahun, pasien dispepsia dengan H pylori positif, bersedia ikut serta dalam penelitian ini yang dinyatakan dalam *informed consent*. Kriteria eksklusi: pasien tidak kooperatif, pasien yang pernah mendapat terapi eradikasi H pylori dalam 6 bulan terakhir atau sedang dalam terapi antibiotika yang lazim dipakai

dalam terapi eradikasi, pasien yang sedang mendapat terapi Proton Pump Inhibitor (PPI), *H2-reseptor blocker*, steroid, NSAID, alkohol dan obat tradisional selama 48 jam terakhir. Sampel penelitian dipilih secara konsekutif terhadap pasien yang memenuhi kriteria, sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.

Prosedur pemeriksaan bahan, Serologi IgG anti H pylori diperiksa dari bahan serum dengan teknik immunokromatografi test buatan Unit Riset Biomedik RSU Mataram. Pemeriksaan dikerjakan di Laboratorium Patologi Klinik RS Sanglah Denpasar. Derajat inflamasi mukosa gaster diperiksa dari biopsi mukosa gaster pada lokasi antrum atau korpus, dilakukan pengecatan dengan Hematoxillin-Eosin & Giemsa dan pembacaan oleh ahli patologi di Laboratorium Patologi Anatomi RS Sanglah Denpasar, dinilai berdasarkan grading The Updated Sydney System, bila terdapat perbedaan derajat korpus dan antrum maka digunakan derajat yang lebih tinggi. Akurasi gradasi pada penelitian ini dinilai dengan melakukan uji kappa untuk melihat kesesuaian antar pemeriksa (*inter-observer agreement*) terhadap gradasi gastritis setelah beberapa sampel biopsi terkumpul. Kadar IL-8 diperiksa dari biopsi mukosa gas terdaerah antrum dengan teknik ELISA (alat Stat Fax Elisa Rider, reagen Human IL-8/NAP-1BMS204/3CE-BMS204/3TENCE, Bender MedSystems GmbH Campus Vienna Biocenter 2A-1030 Vienna, Austria, Europe). Kadar IL-8 biopsi mukosa lambung dinyatakan dengan pg/ml.

## HASIL

Pada penelitian ini diikuti 65 orang sampel. Terdiri dari 31 (47,7%) laki-laki dan sisanya perempuan. Umur penderita dari 20 – 86 tahun. Sebagian besar berpendidikan SD dan SMA (40% dan 38,5%). Karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien

Variabel	Kelompok gastritis derajat ringan N (%)	Kelompok gastritis derajat sedang-berat N (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	7 (38,9)	24 (51,1)
Perempuan	11 (61,1)	23 (48,9)
Umur (th)	20 – 75	25 – 86
Pendidikan		
SD	4 (22,2)	22 (46,8)
SMP	1 (5,6)	3 (6,4)
SMA	9 (50)	16 (34)
PT	4 (22,2)	4 (8,5)
Diagnosis endoskopi		
Normal	1 (5,6)	0
Gastritis superfisialis	10 (55,6)	24 (51,1)
Gastritis erosiva	6 (33,3)	17 (36,2)
Ulkus	1 (5,6)	5 (10,6)
Tumor	0	1 (2,1)

Rerata Kadar IL-8 didapatkan  $18,48 \pm 21,43$  pg/ml. Gambaran derajat peradangan, kepadatan infeksi H pylori, jumlah netrofil, derajat atrofi dan derajat metaplasia dapat dilihat di Tabel di bawah ini.

Tabel 2. Gambaran frekuensi derajat peradangan mukosa lambung

Derajat peradangan	Frekuensi	Persen	Rerata IL-8
Inflamasi ringan	18	27,7	21,19
Inflamasi sedang	35	53,8	34,71
Inflamasi berat	12	18,5	45,71
Total	65	100,0	

Tabel 3. Gambaran frekuensi kepadatan infeksi H pylori

Kepadatan Hp	Frekuensi	Persen	Rerata IL-8
Tidak ada Hp	6	9,2	31,25
Hp ringan	46	70,8	29,04
Hp sedang	11	16,9	49,50
Hp berat	2	3,1	38,50
Total	65	100,0	

Tabel 4. Gambaran frekuensi aktifitas netrofil

Aktifitas netrofil	Frekuensi	Persen	Rerata IL-8
Tidak ada aktifitas	3	4,6	22,83
Aktifitas ringan	22	33,8	27,80
Aktifitas sedang	36	55,4	34,00
Aktifitas berat	4	6,2	60,25
Total	65	100,0	

Tabel 5. Gambaran frekuensi derajat atrofi

Derajat atrofi	Frekuensi	Persen	Rerata IL-8
Tdk ada atrofi	42	64,6	28,36
Atrofi ringan	21	32,3	39,67
Atrofi sedang	1	1,5	61,00
Atrofi berat	1	1,5	60,00
Total	65	100,0	

Table 6. Gambaran frekuensi metaplasia

Derajat metaplasia	Frekuensi	Persen	Rerata IL-8
Tidak ada metaplasia	44	67,7	30,30
Metaplasia ringan	18	27,7	39,94
Metaplasia sedang	3	4,6	31,00
Total	65	100,0	

Untuk mengetahui hubungan IL-8 dengan derajat peradangan mukosa lambung dilakukan uji statistik Kruskal wallis. Setelah dilakukan uji Kruskal wallis, didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar IL-8 mukosa lambung dengan beratnya derajat peradangan mukosa lambung ( $\chi^2 = 12,8$ ;  $p = 0,002$ ). Selain itu juga didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar IL-8 dengan kepadatan infeksi H pylori ( $\chi^2 = 10,6$ ;  $p = 0,01$ ), jumlah netrofil ( $\chi^2 = 11,0$ ;  $p = 0,01$ ) dan derajat atrofi ( $\chi^2 = 9,4$ ;  $p = 0,02$ ). Sedangkan hubungan dengan metaplasia tidak bermakna ( $\chi^2 = 3,3$ ;  $p = 0,18$ ).

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini yang dilakukan pada orang Bali, mendapatkan hubungan yang bermakna antara kadar IL-8 dengan derajat peradangan mukosa

lambung. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Yamaoka pada populasi yang berbeda. Yamaoka, *et al.* tahun 1997 melakukan penelitian terhadap 184 pasien, didapatkan hubungan yang signifikan antara kadar IL-8 mukosa dengan derajat infiltrasi sel MN ( $r = 0,387$ ,  $p = 0,0001$ ) dan sel PMN ( $r = 0,582$ ;  $p < 0,001$ ) pada Cag A positif. Kadar IL-6 mukosa juga mengalami peningkatan dan berhubungan signifikan dengan derajat infiltrasi MN dan PMN ( $r = 0,241$ ;  $p = 0,01$ ). Kadar IL-8 secara signifikan lebih tinggi pada ulkus duodenum (median 114,5 pg/mg, *range* 0,0 – 346,5) dari pada ulkus gaster (median 57,4 pg/mg, *range* 0,0 – 279,6;  $p < 0,05$ ). Yamaoka, *et al.* tahun 1998 mendapatkan hubungan yang bermakna antara kadar IL-8 mukosa gas terdengar derajat severitas MN ( $r = 0,798$ ;  $p < 0,0001$ ). Terdapat hubungan signifikan antara kadar IL-8 mukosa gaster dengan derajat severitas PMN ( $r = 0,706$ ;  $p < 0,0001$ ). Tidak ada perbedaan signifikan antara antrum dan korpus. Yamaoka, *et al.* tahun 1999 mendapatkan hubungan signifikan antara kadar IL-8 mukosa dengan derajat severitas MN antrum ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,0001$ ) dan MN daerah korpus ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,001$ ). Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar IL-8 mukosa dengan derajat severitas PMN antrum ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,0001$ ) dan PMN daerah korpus ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,001$ ).<sup>5</sup> Xuan, *et al.* tahun 2005 mendapatkan kadar IL-8 mukosa metode ELISA yang lebih tinggi pada derajat gastritis yang lebih berat (infiltrasi neutrofil, infiltrasi mononuklear dan atrofi).<sup>8</sup>

Status Cag A dari pasien pada penelitian ini tidak diketahui. Sehingga tidak bisa melihat peran dari Cag A untuk terjadinya peradangan mukosa lambung yang lebih berat. Hasil penelitian ini menguatkan teori terjadinya kerusakan mukosa lambung akibat dari infeksi H pylori, yang diperantarai oleh pelepasan IL-8. Bagian terpenting dari proses penyakit akibat infeksi H pylori adalah terjadinya proses inflamasi. Inflamasi mukosa gastera adalah akibat dari produksi sitokin pro inflamasi dan kemokin. Beberapa sel menghasilkan produk ini termasuk sel epitel dan sel imun. Protein

yang diproduksi oleh Cag PAI merangsang sel epitel untuk menghasilkan mediator proinflamasi IL-8, IL-6 dan TNF-alfa.<sup>9</sup>

Epitel mukosa gastrointestinal manusia mengekspresikan IL-8 yang merupakan kemotaktik potensial dan faktor aktivasi terhadap neutrofil. IL-8 mungkin berperan pada respon neutrofil terhadap infeksi H pylori. Infeksi bakteri ini ditandai oleh infiltrasi sel neutrofil mukosa gaster dan lapisan epitel. Beberapa respon seluler memegang peranan penting pada proses kerusakan jaringan dan terjadinya ulkus. Bakteri ini secara langsung akan melakukan up regulasi ekspresi messenger RNA dari IL-8 dan protein IL-8 pada sel epitel.<sup>10</sup>

## KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IL-8 dengan beratnya gastritis **pada penderita yang terinfeksi H pylori.**

## DAFTAR RUJUKAN

1. Fox JG, Megraud F. Helicobacter. In: Murray PR, editor. Manual of clinical microbiology. 9<sup>th</sup> ed. Pennsylvania: Elsevier Mosby; 2007.p. 947-62.
2. Cesar ACG, Cury PM, Payao SLM. Comparison of histological and molecular diagnosis of Helicobacter pylori in benign lesions and gastric adenocarcinoma. Braz J Microbiol 2005;36(1):261-6.
3. Sumandi IK. Hubungan Infeksi Helicobacter pylori dengan kadar pepsinogen II serum penderita dispepsia (Tesis). Universitas Udayana; 2005.
4. Darya IW. Korelasi antara derajat gastritis dan rasio pepsinogen I/II pada penderita gastritis (Tesis). Universitas Udayana;2009.
5. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T. Induction of various cytokines and development of severe

- mucosal inflammation by cagA gene positive *Helicobacter pylori* strains. *Gut* 1997;41: 442-51.
6. Rani HAA, Fauzi A. Infeksi *Helicobacter pylori*. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, editors. *Buku Ajar Penyakit Dalam*. 4<sup>th</sup> ed. Jakarta: Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007.p.925-9.
  7. Ando T, Perez-perez G, Kusugami K. Anti-CagA immunoglobulin G responses correlate with interleukin-8 induction in human gastric mucosal biopsy culture. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2000;7:803-9.
  8. XuanJ, Deguchi R, Yanagi H. Relationship between gastric mucosal IL-8 levels and histological gastritis in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Tokai J Exp Clin Med* 2005;30(2):83-8.
  9. Williams SM, Chen YT, Andermann TM. *Helicobacter pylori* chemotaxis modulates inflammation and bacterium-gastric epithelium interactions in infected mice. *Infection and Immunity* 2007;75:3747–57.
  10. Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM. *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype. *J Clin Pathol* 1995;48:41-5.