

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Artritis reumatoid merupakan suatu penyakit autoimun yang ditandai inflamasi kronis pada tulang rawan dan sendi yang dapat menyebabkan disabilitas.<sup>1</sup> Gambaran klinis paling utama dari artritis reumatoid adalah artritis yang simetris pada sendi kecil di tangan dan kaki. Artritis pada artritis reumatoid juga dapat terjadi di persendian yang lebih besar seperti lutut dan siku. Manifestasi ekstraartikular dari artritis reumatoid dapat berupa nodul reumatoid, vaskulitis, penyakit jantung, neuropati, keterlibatan organ paru.<sup>2</sup>

Artritis reumatoid sampai saat ini merupakan salah satu penyakit reumatik autoimun dengan tatalaksanaan yang belum memuaskan, sehingga masih merupakan masalah dibidang kesehatan. Berdasarkan data dari WHO pada tahun 2020, angka kejadian artritis reumatoid di dunia berkisar 0,3% –1% dari seluruh populasi di seluruh dunia.<sup>3</sup> Menurut penelitian Almutari Khalid, dkk dengan menggunakan metode meta-analisis, prevalensi artritis reumatoid secara global adalah sebesar 0.46 % atau 460 per 100.000 penduduk dari periode 1980 hingga 2018.<sup>4</sup> Berdasarkan data *Global Burden of Disease Study* pada tahun 2017, tingkat prevalensi artritis reumatoid pada wanita lebih tinggi daripada pria. Hal ini akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia dan memuncak 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.<sup>5</sup>

Artritis reumatoid adalah penyakit rematik inflamasi kronis yang umum pada orang dewasa. Di negara maju, mempengaruhi 0,5 - 1% orang dewasa dengan prevalensi 5-50 / 100.000 kasus baru setiap tahun. Peradangan sendi yang persisten secara progresif akan mengalami kerusakan sendi yang erosif, kecacatan dan gangguan fungsional yang berakibat pada keterbatasan gerak dan ketidakmampuan untuk melakukan beberapa aktivitas. Hal ini menyebabkan sekitar 60% dari penderita artritis reumatoid tidak dapat menjalani aktifitas sebagaimana mestinya.<sup>6</sup> Sebuah studi di

Amerika Serikat menyatakan, 35% penderita artritis reumatoid tidak dapat bekerja 10 tahun setelah mengidap penyakit ini.<sup>7</sup> Secara langsung maupun tidak langsung artritis reumatoid mempengaruhi kehidupan sosial ekonomi penderita serta tekanan psikologis seiring berkembangnya penyakit.<sup>6</sup> Depresi dan kecemasan dapat ditemukan pada penderita artritis reumatoid dengan prevalensi 15-45% dikarenakan perubahan fungsional pada tubuh penderita dan adanya rasa takut akan kecacatan.<sup>3,8</sup> Pada penderita artritis reumatoid akan mengalami nyeri yang berlangsung kronis, gangguan keseimbangan, dan kelainan bentuk sendi yang terlibat sehingga mempengaruhi kualitas hidup para penderita.<sup>9</sup>

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.<sup>10</sup> Penderita artritis reumatoid mengalami osteoporosis dua kali lipat lebih berisiko dibandingkan dengan orang yang tidak menderita artritis reumatoid.<sup>11</sup> 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, paling banyak terjadi di pinggul dengan angka kejadian 7% - 26%, dan 11% - 32% di tulang belakang. Penurunan densitas massa tulang disebabkan oleh kerusakan tulang yang disebabkan karena pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-17 yang mengganggu keseimbangan antara pembentukan tulang oleh osteoblas dan resorpsi oleh osteoklas.<sup>12</sup>

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.<sup>13</sup> Pada sebuah studi yang dilakukan sebanyak 622 pasien membuktikan penggunaan Tocilizumab (antibodi monoklonal reseptor anti-interleukin-6) mengurangi gejala artritis reumatoid dan membuktikan dengan menghambat pensinyalaan IL-6 efektif pada penderita artritis reumatoid sedang hingga

berat<sup>2</sup>. Interleukin-6 meningkatkan resorpsi tulang melalui interaksi *nuclear factor κβ ligand* (RANKL) /RANK/osteoprotegerin (OPG). Interleukin-6 bekerja secara tidak langsung pada tulang, memediasi resorpsi 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.<sup>14</sup>

Pemeriksaan yang dilakukan untuk mendeteksi pengeroposan tulang pada artritis reumatoid yaitu dengan pengukuran *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* (DEXA/DXA). *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* merupakan metode untuk mendeteksi tulang yang keropos secara dini pada pasien dengan artritis reumatoid dan dapat bermanfaat untuk melihat aktivitas penyakit dan perkembangannya. Menurut kriteria yang ditetapkan oleh WHO, seseorang dikatakan menderita osteoporosis jika nilai T score  $\leq -2.5$ .<sup>15</sup> Tahun 2017, *American College of Rheumatology* (ACR) merilis pedoman terbaru untuk pencegahan dan pengobatan osteoporosis yang diinduksi glukokortikoid. Pedoman ini menjelaskan khusus untuk penggunaan glukokortikoid jangka panjang, diberikan pengobatan anti-osteoporosis pada semua individu usia  $\geq 40$  tahun dengan risiko patah tulang sedang hingga tinggi dengan penilaian penggunaan glukokortikoid disesuaikan FRAX dan usia  $< 40$  tahun dengan faktor risiko riwayat fraktur atau dengan pengobatan glukokortikoid dosis tinggi. ACR merekomendasikan untuk menilai kembali risiko fraktur klinis setiap 12 bulan dan lakukan pengujian DMT setiap 1–3 tahun, tergantung pada pengobatan anti-osteoporosis yang sedang berlangsung, faktor risiko, dosis glukokortikoid, dan usia.<sup>16</sup>

*Bone Turnover Markers* (BTMs) memiliki beberapa nilai prognostik untuk penilaian fraktur jika pengukuran densitas massa tulang (DMT) tidak tersedia. Berdasarkan publikasi terbaru yang dilakukan oleh *International Osteoporosis Foundation* (IOF) dan *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory*

*Medicine* (IFCC), merekomendasikan BTMs yang digunakan untuk mengevaluasi kesehatan tulang adalah serum *procollagen type I N propeptide* (P1NP), sebagai marker pembentukan tulang dan *carboxyterminal crosslinked telopeptide of type I collagen* (CTX-1), sebagai marker resorpsi tulang.<sup>17</sup>

Berdasarkan *American College Rheumatology* (ACR) 2012, aktivitas penyakit pada artritis reumatoid dapat diukur dengan *The Clinical Disease Activity Index* (CDAI), *Disease Activity Score in 28 joints* (DAS-28), *Patient Activity Scale* (PAS), *Patient Activity Scale II* (PAS-II), *Routine Assessment of Patient Index Data 3* (RAPID3), dan *Simplified Disease Activity Index* (SDAI).<sup>18</sup> Skor Aktivitas Penyakit berdasarkan 28 sendi (DAS-28) sering digunakan untuk menilai aktivitas penyakit dan menentukan pengobatan yang tepat pada artritis reumatoid. 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 kadar laju endap darah dan *c-reactive protein* (CRP),<sup>19</sup>

Beberapa penelitian yang 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.<sup>20</sup>

Berdasarkan uraian diatas, Penelitian terkait hubungan antara kadar IL-6 dengan kadar CTX-1 dan Aktivitas penyakit belum ada di lakukan di Sumatra Barat. Oleh sebab itu, penulis akan melakukan penelitian tentang hubungan kadar IL-6 dengan CTX-1 dan Aktivitas Penyakit pada pasien artritis reumatoid di RSUP Dr. M. Djamil, Padang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

- a. Apakah terdapat korelasi kadar IL-6 dengan CTX-1 pada penderita artritis reumatoid?
- b. Apakah terdapat korelasi kadar IL-6 dengan aktivitas penyakit (DAS-28) pada penderita artritis reumatoid?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui korelasi kadar IL-6 dengan CTX-1 dan pemeriksaan aktivitas penyakit pada pasien artritis reumatoid.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui rerata kadar IL-6 pada pasien artritis reumatoid.
- b. Mengetahui rerata kadar CTX-1 pada pasien artritis reumatoid.
- c. Mengetahui aktivitas penyakit (DAS-28) pada pasien artritis reumatoid.
- d. Mengetahui korelasi kadar IL-6 dengan CTX-1 pada pasien artritis reumatoid.
- e. Mengetahui korelasi kadar IL-6 dengan aktivitas (DAS-28) penyakit pada pasien artritis reumatoid.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat untuk Peneliti**

Sebagai sarana dalam meningkatkan pengetahuan dan pemahaman peneliti tentang korelasi kadar IL-6 dengan CTX-1 dan aktivitas penyakit pada penderita artritis reumatoid

### **1.4.2 Manfaat untuk Perkembangan Ilmu Pengetahuan**

Hasil penelitian ini memberikan pemahaman tentang korelasi kadar IL-6 dengan CTX-1 dan aktivitas penyakit pada penderita artritis reumatoid, sehingga dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam terapi yang diberikan dan diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup penderita artritis reumatoid.

### **1.4.3 Manfaat untuk Instusi**

- a. Mendorong pengembangan penelitian mengenai korelasi kadar IL-6 dengan CTX-1 dan aktivitas penyakit pada penderita artritis reumatoid.
- b. Menambah literatur mengenai hubungan kadar IL-6 dengan CTX-1 dan aktivitas penyakit (DAS-28) pada penderita artritis reumatoid.

### **1.4.4 Manfaat untuk Pembangunan Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu evaluasi dan bermanfaat sebagai proses pengobatan sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.

