

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Artritis reumatoid (AR) merupakan penyakit autoimun kronis yang ditandai oleh inflamasi sistemik kronik dan progresif, dimana terjadi sinovitis sendi, kerusakan pada tulang rawan, tulang dan jaringan lunak di sekitarnya. Artritis reumatoid adalah penyakit kronis yang membawa beban besar bagi pasien dan masyarakat. Beban pasien dihasilkan dari defisit muskuloskeletal dengan penurunan fungsi fisik, kualitas hidup, dan risiko komorbid kumulatif, sedangkan beban sosial ekonomi berasal dari biaya medis, konsekuensi dari kecacatan fungsional, berkurangnya kapasitas kerja serta penurunan partisipasi masyarakat.^{1,2}

Prevalensi AR relatif konstan yaitu berkisar antara 0,5 - 1 %. Prevalensi AR di India dan negara barat kurang lebih sama yaitu sekitar 0,75 %. Di China, Indonesia dan Philipina prevalensinya kurang dari 0,4 %. Di Jawa Tengah didapatkan prevalensi AR 0,3 %, sedangkan di Malang pada penduduk berusia diatas 40 tahun didapatkan prevalensi AR 0,5 % di daerah kotamadya dan 0,6 % di kabupaten. Di Poliklinik Reumatologi Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Cipto Mangunkusomo Jakarta pada tahun 2000, kasus baru AR sekitar 4,1 % dari seluruh kasus baru, sedangkan di Poliklinik RS Hasan Sadikin Bandung didapatkan 9% dari seluruh kasus rematik baru pada tahun 2000-2002. Data di RSUP DR. M. Djamil pada tahun 2021 prevalensi AR sekitar 180 orang. ¹

Kerusakan sendi pada AR dimulai saat *Antigen Presenting Cell* (APC) berikatan dengan autoantigen atau molekul patogen kemudian disajikan oleh *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II yang akan mengaktifkan diferensiasi sel T. Limfosit menginfiltrasi daerah perivaskular dan terjadi proliferasi sel-sel endotel, yang selanjutnya terjadi neovaskularisasi. Sel T yang aktif akan mengeluarkan berbagai sitokin pro inflamasi. *Tumor Necrosis Factor - α* (TNF- α) memainkan peran mendasar melalui aktivasi ekspresi sitokin, kemokin, ekspresi molekul adhesi sel endotelial, fibroblas sinovial, promosi angiogenesis, supresi sel T regulator, dan induksi rasa nyeri. Interleukin - 6 (IL-6) mendorong aktivasi leukosit lokal dan produksi autoantibodi yang dapat memediasi efek sistemik yang mempromosikan respon fase akut, anemia, disfungsi kognitif, dan disregulasi metabolisme lemak. Interleukin -1 (IL-1) diekspresikan secara melimpah pada AR, IL-1 mempromosikan aktivasi leukosit, sel endotel, kondrosit, dan osteoklas.^{1,3,4}

Peningkatan sitokin seperti IL-1 dan TNF- α berkorelasi dengan penghancuran tulang rawan dan tulang. Selain itu, kadar plasma IL-6 dan TNF- α secara longitudinal memprediksi peningkatan aktivitas penyakit pada pasien dengan AR. *Tumor Necrosis Factor - α* menginduksi produksi IL-1 dan IL-6, yang pada gilirannya mempromosikan kaskade infiltrasi leukosit jaringan sinovial, produksi kolagenase dan prostaglandin E serta resorpsi tulang. Sitokin - sitokin pro inflamasi memiliki peran penting dalam kerusakan sendi, inflamasi sistemik dan penyakit komorbid yang berhubungan dengan AR. Komorbid yang sering bersamaan dengan AR salah satunya adalah depresi. Depresi merupakan suatu gangguan perasaan yang ditandai oleh *mood* sedih berlebihan disertai hilangnya

minat dan semangat, berkurangnya nafsu makan dan terdapatnya gangguan tidur yang biasanya didahului oleh sesuatu pengalaman mengecewakan yang terjadi lebih dari 2 minggu.^{5,6}

Mactham *et al* (2013) melakukan studi metaanalisis terhadap 72 studi dengan total sampel 13.189 pasien AR menemukan kejadian gangguan depresi mayor terjadi 18,8%. Prevalensi depresi berdasarkan *Patient Health Questionnaire – 9* (PHQ-9) sekitar 38,8 % dan berdasarkan *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) adalah 34,2 %. Studi metaanalisis yang dilakukan oleh Fu *et al* (2017) terhadap 4447 pasien AR di Cina mendapatkan prevalensi pasien AR yang mengalami depresi adalah 48 %, dengan prevalensi depresi minor 30 % dan depresi sedang sampai berat 18% dan kejadian depresi lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria. Englbrecth *et al* (2019) melakukan studi multisenter di Jerman terhadap 1004 pasien AR dengan rerata lama sakit 12,2 tahun dan rerata derajat aktivitas penyakit 2,5 (DAS28), 55,4 % mengalami depresi ringan sedang dan 22,8 % mengalami depresi sedang berat. Penilaian deresi pada studi ini menggunakan *Beck Depression Inventory II* (BDI –II) dengan *cut off point* ≥ 14 dan PHQ-9 dengan *cut off point* ≥ 5 .^{7,8,9}

Peningkatan kejadian depresi pada AR dapat dijelaskan oleh beberapa faktor, diantaranya karena penyakit kronis yang menginduksi kecacatan, nyeri terus-menerus dan kelelahan. Selain penyebab psikologis ini, diduga ada penyebab biologis yang dapat dijelaskan melalui model hipotesis inflamasi. Dalam beberapa tahun terakhir, interaksi antara sitem saraf pusat (SSP) dan sistem kekebalan tubuh

telah dijelaskan secara rinci. Diasumsikan bahwa beberapa penyakit kejiwaan, termasuk depresi, terkait erat dengan peradangan sistemik dan sitokin. Model ini mengusulkan bahwa sitokin proinflamasi, yang terdiri dari TNF α , IL – 1, IL-6, dan IL-18, terdapat dalam jumlah yang tinggi sebagai akibat dari respon inflamasi pada AR.¹⁰

Sitokin – sitokin perifer ini mempengaruhi fungsi otak dalam dua cara, yaitu melalui jalur neuronal dan jalur humoral. Sitokin proinflamasi ini mempengaruhi neurotransmisi, terutama serotonin. Serotonin merupakan neurotransmitter utama yang terlibat dalam depresi. Sitokin proinflamasi juga berdampak pada neurogenesis dan neuroplastisitas dengan mengurangi ekspresi faktor neurotrofik *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Perubahan fungsi otak dan morfologi ini mempengaruhi sirkuit kortikolimbik yang terlibat dalam regulasi emosi dan regulasi stres. Kemudian sitokin proinflamasi ini juga menginduksi modifikasi pada sumbu Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal (HPA) dan fungsi glukokortikoid, yang secara luas terkait dengan depresi.^{10,11,12}

Dowlati *et al* (2010) melakukan studi metaanalisis yang melihat sitokin yang terlibat dalam depresi. Dari penelitian ini ditemukan terdapat peningkatan yang signifikan kadar TNF- α dan IL-6 pada kelompok depresi dibandingkan kelompok kontrol. Osimo *et al* (2020) melakukan studi metanalisis untuk menilai marker inflamasi pada depresi. Dari 5166 pasien depresi dan 5083 kontrol, didapatkan peningkatan yang signifikan dari marker inflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- α , *C-Reactive Protein*, IL-13, IL-12 pada kelompok depresi.^{13,14}

Tantawy *et al* (2008) melakukan studi yang melihat hubungan antara kelainan psikiatri dengan kadar sitokin pada pasien AR. Masalah psikiatri yang paling sering dijumpai pada pasien AR adalah depresi dan ansietas. Pada penelitian ini didapatkan korelasi yang signifikan antara kadar IL-1, IL-12, IL-18 dan TNF- α serum serta derajat aktivitas penyakit dengan depresi dan ansietas. Albeltagi *et al* (2020) melakukan penelitian di Al-Zahraa *University Hospital* terhadap 120 pasien AR, penelitian ini menilai faktor – faktor yang berpengaruh terhadap kejadian depresi pada pasien AR. Dari penelitian ini ditemukan bahwa terdapat hubungan yang signifikan peningkatan IL-6 (OR 1,51), IL-17 (OR 1,28), CRP (OR 1,20) dan derajat aktivitas penyakit AR (OR 1,63) dengan kejadian depresi. Lisitsyna *et al* (2013) juga melakukan penelitian yang menilai hubungan antara sitokin pro inflamasi seperti IL - 1, IL- 6, serta TNF – α dengan derajat penyakit depresi dan ansietas pada pasien AR. Penelitian ini melibatkan 45 pasien AR dengan rerata umur 45 tahun dan lama sakit 155 bulan. Dari penelitian ini didapatkan adanya hubungan antara derajat ansietas dan depresi dengan kadar sitokin proinflamasi.^{15,16,17}

Depresi dan AR memiliki hubungan timbal balik. Vallerand *et al* (2018) melakukan studi kohort berbasis populasi di Inggris melihat risiko insiden AR pada pasien depresi dibandingkan dengan populasi umum tanpa depresi. Insiden AR pada kelompok depresi 85 kasus per 100.000 orang per tahun dibandingkan dengan kelompok populasi umum insiden AR 53 per 100.000 orang per tahun. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Lu *et al* (2016) yang melihat hubungan timbal balik AR dan depresi di Taiwan berdasarkan data dari *National Health Insurance*

Research Database of Taiwan, didapatkan insiden AR pada kelompok depresi meningkat dibandingkan dengan kelompok tidak depresi (2,07 vs 1,21 per 1000 orang per tahun), sebaliknya insiden depresi pada pasien AR dibandingkan dengan non AR (15,69 vs 8,95 per 1000 orang per tahun).^{18,19}

Mudjadid dkk (2017) melakukan penelitian potong lintang terhadap 145 subjek AR, ditemukan sebanyak 35,9 % pasien mengalami depresi dan terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat keparahan penyakit AR dengan depresi. Derajat aktivitas penyakit dalam penelitian ini dinilai dengan *Disease activity score* 28 (DAS 28) sedangkan depresi dinilai dengan BDI – II. Mostafa *et al* (2013) melakukan penelitian terhadap 170 pasien AR, dari penelitian didapatkan 15,29 % diantaranya mengalami depresi dengan rata – rata lama sakit 3,47 tahun. Dalam penelitian ini terlihat adanya hubungan yang signifikan antara derajat aktivitas penyakit AR dengan depresi dengan *p value* 0,001, derajat aktivitas penyakit AR pada penelitian ini dinilai dengan menggunakan DAS28. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Fragoulis *et al* (2020) terhadap 848 pasien AR yang diikuti selama satu tahun didapatkan hubungan yang signifikan antara derajat aktivitas penyakit dengan kejadian depresi dengan *p value* < 0,0001.^{20,21,22}

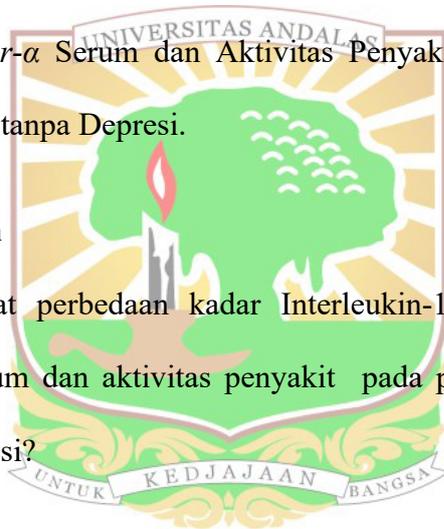
Depresi pada pasien AR dapat dinilai dengan menggunakan beberapa alat seperti, BDI-II, PHQ 9 dan HADS. BDI-II pertama kali di publikasi pada tahun 1996, merupakan revisi dari BDI-IA, dimana pada BDI-II memuat pertanyaan – pertanyaan yang menilai kognitif, afektif, somatik dan gejala vegetatif dari depresi yang terjadi minimal dalam 2 minggu terakhir sehingga sesuai dengan kriteria

depresi menurut *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM IV). BDI-II memiliki *reliability* lebih baik dibandingkan dengan PHQ 9 dan HADS dengan Cronbach's α 0,92. BDI-II memiliki sensitivitas 87 % dan spesifisitas 86 %, lebih tinggi dibandingkan dengan. PHQ 9 dan HADS yang memiliki sensitivitas 75% dan 53% serta spesifisitas 75% dan 82%.^{23,24,25}

Berdasarkan latar belakang diatas, untuk melihat pengaruh sitokin proinflamasi serta derajat aktivitas penyakit terhadap kejadian depresi pada pasien AR, maka peneliti ingin mengetahui Perbedaan Kadar Interleukin-1, Interleukin-6, *Tumor Necrosis Factor- α* Serum dan Aktivitas Penyakit pada Pasien Artritis Reumatoid dengan dan tanpa Depresi.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar Interleukin-1, Interleukin-6, *Tumor Necrosis Factor- α* serum dan aktivitas penyakit pada pasien artritis reumatoid dengan dan tanpa depresi?



1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar sitokin proinflamasi dan aktivitas penyakit pada pasien artritis reumatoid dengan dan tanpa depresi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar Interleukin-1, Interleukin-6, *Tumor Necrosis Factor- α* serum dan aktivitas penyakit pada pasien artritis reumatoid tanpa depresi.

2. Mengetahui kadar Interleukin-1, Interleukin-6, *Tumor Necrosis Factor- α* serum dan aktivitas penyakit pada pasien artritis reumatoid dengan depresi.
3. Mengetahui kemaknaan perbedaan kadar Interleukin-1, Interleukin-6, *Tumor Necrosis Factor- α* serum dan aktivitas penyakit pada pasien artritis reumatoid dengan dan tanpa depresi.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang pengaruh sitokin proinflamasi terhadap depresi yang dilihat dari perbedaan kadar Interleukin-1, Interleukin-6, *Tumor Necrosis Factor- α* serum dan aktivitas penyakit pada pasien artritis reumatoid dengan dan tanpa depresi.
2. Penelitian ini diharapkan dapat mendorong klinisi untuk melakukan skrining depresi pada pasien artritis reumatoid, sehingga tatalaksana depresi pada artritis reumatoid dapat lebih komprehensif.
3. Memberikan pelayanan yang lebih dini bagi pasien artritis reumatoid yang mengalami depresi