

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Artritis reumatoid (AR) adalah penyakit autoimun kronis yang ditandai dengan inflamasi sistemik kronik dan progresif yang menimbulkan kerusakan sendi yang permanen.¹ Wanita memiliki risiko 2-3 kali lebih tinggi mengalami AR dibanding laki-laki dengan kasus tertinggi pada kelompok usia 50-54 tahun.² Insidensi AR tertinggi terjadi di Amerika Utara sebesar 38 kasus dari 100.000 orang dibandingkan Eropa Utara 29 kasus dari 100.000 orang dan Selatan 16,5 kasus dari 100.000 orang.³ Jumlah penderita AR di Indonesia belum diketahui dengan pasti, namun saat ini diperkirakan tidak kurang dari 1,3 juta orang menderita AR di Indonesia dengan perhitungan berdasarkan angka prevalensi AR di dunia antara 0,5-1%, dari jumlah penduduk Indonesia 268 juta jiwa pada tahun 2020.⁴

Data di Indonesia menunjukkan di daerah Bendungan Jawa Tengah didapatkan prevalensi AR yaitu 0,34%.⁴ Data di kabupaten dan kota Malang menunjukkan pada penduduk berusia diatas 40 tahun didapatkan prevalensi AR 0,5% di daerah Kotamadya dan 0,6% di daerah Kabupaten. Pada poliklinik Reumatologi Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Cipto Mangunkusumo Jakarta pada tahun 2000 didapatkan kasus baru AR sekitar 4,1% dari seluruh kasus baru. Data RISKESDAS 2018 menunjukan kasus gangguan sendi termasuk AR sebesar 7,21% di Sumatera Barat dan 5,25% di Kota Padang. Data di RSUP Dr. M.Djamil Padang pada tahun 2021 didapatkan kunjungan poli pasien AR sekitar 180 orang. Inflamasi kronik sistemik pada AR juga dikaitkan dengan risiko komorbiditas pada ekstraartikular termasuk penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik, osteoporosis,

interstitial lung disease, infeksi, keganasan, *fatigue*, depresi dan disfungsi kognitif. Risiko komorbiditas kardiovaskular dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien AR.⁵

Artritis reumatoid merupakan penyakit inflamasi autoimun kronis yang dikaitkan dengan risiko gagal jantung dua kali lipat lebih besar.⁶ Studi meta-analisis Meune C *et al* (2010) di Perancis yang melibatkan 124.894 pasien AR melaporkan peningkatan risiko yang signifikan terjadinya miokard infark (MI) dan stroke iskemik. meta-analisis rasio kematian infark miokard sebesar 1,77 (95% CI: 1,65-1,89), dan rasio angka kejadian sebesar 2,10 (95% CI: 1,52-2,89).⁷ Antonio (2008) dalam meta-analisis terhadap 111.758 pasien AR dengan 22.927 kejadian kardiovaskular melaporkan angka kematian pada pasien AR meningkat sebesar 50-60% dibandingkan dengan populasi umum.⁹⁴

Dalam penelitian kohort Holmqvist *et al* (20102) di Swedia antara 1995-2006 pada populasi AR berusia lebih dari 16 tahun dengan durasi gejala kurang dari 18 bulan menunjukkan miokard infark dan bentuk lain dari penyakit jantung iskemik juga mengalami peningkatan risiko selama 4 tahun pertama dari onset AR.⁸ Aterosklerosis merupakan hasil dari akumulasi lipid berupa plak pada dinding pembuluh darah. Disfungsi endotel dan aterosklerosis lebih banyak terjadi pada populasi AR daripada populasi umum dan peningkatan prevalensi ini terlihat pada awal perjalanan penyakit.⁹ Penelitian ini memperlihatkan 3 hal penting yaitu peningkatan risiko miokard infark dapat terlihat segera setelah diagnosis AR, meskipun pada subjek penelitian dengan durasi gejala yang singkat sebelum diagnosis AR atau selama 6 bulan. Peningkatan risiko MI lebih awal pada pasien setelah diagnosis AR selama 5-10 tahun terakhir terlepas dari pengobatan yang

lebih awal atau agresif. Arthritis reumatoid dengan *Rheumatoid Factor* (RF) positif dan RF negatif dihubungkan dengan peningkatan risiko MI.

Patofisiologi AR melibatkan inflamasi dan hiperplasia sinovial, produksi autoantibodi seperti *Anti-Citrullinated Protein Antibodies* (ACPA) dan RF, serta kerusakan tulang atau tulang rawan.² Inflamasi kronis juga merupakan penyebab utama AR dan aterosklerosis yang memiliki gambaran patofisiologis dan faktor risiko yang sama. Meskipun keduanya merupakan penyakit inflamasi kronis, aterosklerosis memengaruhi dinding arteri dan AR melalui persendian. Aterosklerosis berkembang dalam beberapa tahap di mana molekul adhesi dan stimulasi sitokin pro-inflamasi memainkan peran penting dalam pembentukan atheroma atau plak. Proses inflamasi AR termasuk aktivasi endotel, ekspresi molekul adhesi dan infiltrasi sinovium dengan sel inflamasi yang dimulai pada sendi sinovial.¹⁰

Sitokin pro-inflamasi seperti *Tumour Necrosis Factor α* (TNF- α) dan Interleukin-6 (IL-6) yang terlibat dalam patogenesis AR merupakan prediksi risiko kardiovaskular karena keduanya memainkan peran penting dalam aterosklerosis. Tingkat ekspresi *Intercellular Adhesion Molecule* (ICAM-1), *Vascular Cell Adhesion Molecule* (VCAM-1), *Endothelin-1* (ET-1) dan sitokin pro-inflamasi meningkat pada AR yang menyebabkan perubahan homeostasis endotel padapasien AR yang mengarah pada peningkatan permeabilitas endotel dan infiltrasi lipid ke dalam dinding arteri, dan selanjutnya pembentukan plak aterosklerotik.¹¹ *Endothelin-1* berkontribusi pada perkembangan proses inflamasi di dinding pembuluh darah. *Endothelin-1* telah ditemukan terkait dengan respon inflamasi

yang melibatkan aktivasi faktor transkripsi seperti *Nuclear factor kappa B* (NF- κ B) dan ekspresi sitokin pro-inflamasi termasuk TNF- α , interleukin-1 (IL-1) dan IL-6.¹²

Sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 dan TNF- α juga menstimulasi produksi *Matrix Metalloproteinase* (MMPs), yaitu enzim yang mampu mendegradasi matriks ekstraseluler. Pada patogenesis AR, MMPs mendegradasi kolagen yang mengakibatkan kerusakan sendi. *Matriks Metalloproteinase* juga terlibat dalam perkembangan aterosklerosis dari lesi awal hingga ruptur plak karena kerusakan matriks ekstraseluler vaskular.¹²

Manifestasi inflamasi kronis terlihat melalui peningkatan *C-Reactive Protein* (CRP) secara terus-menerus yang dikaitkan dengan aterosklerosis subklinis hingga kematian akibat kardiovaskular. Hasil penelitian kohort retrospektif Gonzalez *et al* (2007) di Spanyol selama 3-6 bulan pada populasi AR yang sesuai kriteria diagnosis ACR 1987, menunjukkan bahwa kejadian kardiovaskular seperti miokard infark, penyakit jantung iskemik, gagal jantung dan stroke berhubungan dengan inflamasi kronis pada pasien AR.¹³

Risiko kardiovaskular telah berkorelasi dengan luasnya inflamasi yang dianggap sebagai faktor risiko independen sebagai derajat keparahan pada AR. Diperkirakan bahwa kontrol kondisi penyakit yang lebih baik pada AR dapat menekan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular.¹¹ *European League Against Rheumatism* (EULAR) merekomendasikan untuk mengalikan 1,5 kali lipat risiko kardiovaskular pada pasien AR yang memenuhi dua kriteria yaitu durasi penyakit >10 tahun, RF dan/atau ACPA yang positif, dan munculnya manifestasi ekstraartikular.¹⁴ Peningkatan risiko penyakit kardiovaskular yang berkaitan

dengan AR merupakan hasil dari interaksi kompleks inflamasi kronis, faktor risiko kardiovaskular dan komponen genetik sehingga pada pasien AR penting untuk mengidentifikasi marker tambahan dalam menilai risiko kardiovaskular.¹⁵

Beberapa studi uji klinis yang sedang berlangsung saat ini menguji DMARD (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) sintetis dan biologis dalam pencegahan risiko kardiovaskular.¹⁶ Efek menguntungkan dari metotreksat telah diketahui sejak lama, studi klinis menunjukkan peran protektif metotreksat pada aterosklerosis tahap awal yang dikaitkan dengan kekakuan arteri yang lebih rendah, ketebalan tunika intima media karotis dan peningkatan resistensi insulin.¹⁷ Penurunan risiko kardiovaskular yang lebih besar dapat dicapai dengan *inhibitor* TNF- α biologis.¹⁸ *Humanized monoclonal antibody* seperti infliximab juga berperan dalam menekan proses pro-aterosklerotik seperti disfungsi endotel, *macrophage foaming* dan aktivasi trombosit.¹⁹

Ketebalan tunika intima media arteri karotis (KIMK) merupakan penanda proses aterosklerosis dan dapat menentukan prognosis risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler dan juga didapatkan bukti adanya korelasi yang positif antara kadar molekul adhesi (VCAM-1, ICAM-1) dengan peningkatan ketebalan tunika intima media. Hal ini membuktikan adanya perubahan struktural/kerusakan dinding pembuluh darah karena proses aterosklerosis.²⁰ Pedoman *Screening for Heart Attack Prevention and Education* (SHAPE) memasukkan dua jenis pemeriksaan non invasif yang dapat digunakan untuk menilai aterosklerosis yaitu dengan pengukuran ketebalan tunika intima media karotis menggunakan ultrasonografi *B-Mode* pada arteri karotis dan penghitungan skor dengan *Coronary Artery Calcium Score* (CACS) menggunakan modalitas *Computed Tomography* (CT).²¹ Karpouzias

(2014) membandingkan temuan CT koroner pada pasien dengan dan tanpa AR yang tidak memiliki riwayat penyakit kardiovaskular secara klinis. Dalam studi tersebut tidak hanya ditemukan peningkatan beban plak, tetapi juga peningkatan prevalensi pada lesi berisiko tinggi pada kohort pasien AR.

Penelitian Fischer (2013) menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas CT koroner untuk mendeteksi plak dibandingkan dengan USG masing-masing adalah 93% dan 92%, dengan area *receiver operating curve* 0,97.²² Penelitian Jashari *et al* (2015) menunjukkan bahwa USG vaskular memiliki akurasi yang cukup tinggi dalam mengidentifikasi plak aterosklerotik terkalsifikasi dengan volume lebih dari 8 mm³ dengan sensitivitas 96%. Sensitivitas deteksi USG vaskular dari plak kalsifikasi menurun menjadi 62% ketika volume plak kurang dari 8 mm³ yang menunjukkan hasil negatif palsu.²³

Ultrasonografi karotis adalah metode pencitraan non-invasif yang paling banyak digunakan untuk menilai aterosklerosis asimtomatik, ketebalan tunika intima media karotis dan pembentukan plak, serta merupakan salah satu prediktor terbaik dari kejadian kardiovaskular utama dalam stratifikasi risiko kardiovaskular pada pasien AR. Pembentukan plak dan ketebalan tunika intima media karotis telah digunakan sebagai marker pengganti untuk prognosis aterosklerosis subklinis.²⁴ Penelitian Gonzalez-Juanatey (2019), bertujuan untuk menentukan ketebalan tunika intima media karotis sebagai prediktor kejadian kardiovaskular pada pasien AR. Hasil penelitian menunjukkan ketebalan tunika intima media karotis pada pasien AR dengan kejadian kardiovaskular ($1,01 \pm 0,16$ mm) lebih besar dibandingkan populasi AR tanpa komplikasi kardiovaskular ($0,74 \pm 0,12$ mm) $p < 0,001$. Tidak ada pasien dengan ketebalan tunika intima media karotis kurang

dari 0,77 mm yang memiliki kejadian kardiovaskular.²⁵ Studi tinjauan sistematis dan meta-analisis Tyrell (2020) mengamati penyakit reumatik dikaitkan dengan peningkatan ketebalan tunika intima media karotis. Perbandingan ketebalan tunika intima media karotis pada populasi pasien penyakit reumatik (AR, Lupus, sistemik sklerosis dan penyakit reumatik lainnya) dengan populasi sehat adalah 0,64 (95% CI 0,46-0,82) dan 0,06 mm (95% CI 0,05-0,06 mm).²⁶ Penelitian Semb *et al* (2013), studi ini merupakan studi *cross-sectional* yang mengamati aterosklerosis dengan ultrasonografi. Pembentukan plak lebih rentan pada pasien AR dengan kondisi aktivitas penyakit yang aktif dibandingkan aktivitas penyakit yang rendah. Penelitian ini menunjukkan hubungan antara aktivitas penyakit dan kerentanan terjadinya plak pada pasien AR.²⁷

Mulumba C (2019) di Kongo pada 75 pasien AR dengan 15 laki-laki (20%) dan 60 perempuan (80%) untuk menilai aterosklerosis subklinis dan plak atheroma. Aterosklerosis subklinis jika KIMK $\geq 0,9$ mm dan plak atheroma jika KIMK $\geq 1,5$ mm. Usia rata-rata $51,8 \pm 14,6$ tahun. Durasi rata-rata AR adalah 3 tahun dengan rentang antara 2,4 bulan-12 tahun. Prevalensi aterosklerosis subklinis pada pasien RA sebesar 32%. Pasien dengan aterosklerosis subklinis lebih tua daripada mereka yang tidak memiliki aterosklerosis. Faktor reumatoid negatif pada sebagian besar pasien dan dijumpai nilai rata-rata KIMK serupa di kiri dan kanan 0.95 mm. Pada penelitian ini juga melaporkan risiko meningkat 11 kali lipat pada wanita dengan usia ≥ 55 tahun, 22 kali lipat pada hipertensi dan 32 kali lipat pada pasien obesitas.²⁸

Provan SA *et al* (2020) di Oslo menilai mortalitas pasien AR dengan rentang tahun 1994-1998 pada 443 orang dengan 325 orang perempuan, rentang usia 18,2-

80,8 tahun, RF dan ACPA positif pada 188 orang. Penelitian ini melaporkan mortalitas terkait risiko kardiovaskular meningkat secara signifikan setelah 5 tahun selama kohort 1994-1998 [rasio hazard (95% CI) 1,86 (1,16-2,98)].⁵⁸

Terdapat beberapa penelitian yang mengamati ketebalan tunika intima media karotis dengan marker laboratorium. Penelitian Georgiadis *et al* (2008) mengamati aterosklerosis subklinis dan efek pengobatan pada pasien dengan AR dini dengan menggunakan marker inflamasi dan ketebalan tunika intima media karotis. Kadar serum kolesterol total, trigliserida, kolesterol lipoprotein densitas tinggi, dan kolesterol lipoprotein densitas rendah ditentukan pada semua pasien sebelum dan setelah 1 tahun terapi. Plak karotis dan ketebalan tunika intima media karotis diukur sebelum dan sesudah terapi. Kesimpulan studi ini yaitu intervensi dini dan pengendalian aktivitas penyakit dapat mengurangi risiko aterosklerosis dan kejadian kardiovaskular pada pasien dengan AR.²⁹ Penelitian Del Rincon (2003) di Amerika Serikat mengamati hubungan antara marker inflamasi sistemik dan aterosklerosis karotis. Populasi penelitian ini membandingkan pasien AR berusia 40-85 tahun yang merokok dan tidak merokok. Laju endap darah (LED) dan CRP digunakan untuk menilai inflamasi sistemik. Peningkatan ketebalan tunika intima media karotis dan adanya plak karotis berhubungan dengan penanda inflamasi sistemik baik pada pasien RA dan populasi sehat. Pengamatan ini konsisten dengan hipotesis yang menetapkan peran inflamasi sistemik pada aterosklerosis dan memiliki implikasi terhadap AR dan penyakit inflamasi kronis lainnya.³⁰ Lorenz *et al* menemukan peningkatan risiko relatif 1,15 kali lipat setiap peningkatan 0,1 mm pada KIMK untuk kejadian penyakit jantung koroner.³¹

Pada pasien AR terjadi kondisi peningkatan ekspresi molekul adhesi yang menyebabkan peningkatan risiko kardiovaskular. Berdasarkan latar belakang diatas, akan dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara VCAM-1, ICAM-1, Endothelin-1 serum dengan ketebalan tunika intima media karotis pada pasien artritis reumatoid.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat korelasi antara kadar VCAM-1, ICAM-1, Endothelin-1 dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis pada pasien AR?
2. Apakah terdapat perbedaan antara kadar VCAM-1, ICAM-1, Endothelin-1 serum dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis yang menebal dan normal pada pasien AR ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara VCAM-1, ICAM-1, Endothelin-1 dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis pada pasien artritis reumatoid.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui korelasi VCAM-1 dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis
2. Mengetahui korelasi ICAM-1 dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis
3. Mengetahui korelasi Endothelin-1 dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis
4. Mengetahui perbedaan antara kadar VCAM-1 serum dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis yang menebal dan normal pada pasien AR

5. Mengetahui perbedaan antara kadar ICAM-1 serum dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis yang menebal dan normal pada pasien AR
6. Mengetahui perbedaan antara kadar Endothelin-1 serum dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis yang menebal dan normal pada pasien AR.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Sebagai sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai korelasi antara VCAM-1, ICAM-1, Endothelin-1 dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis pada pasien AR
2. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk meningkatkan kewaspadaan klinisi mengenai risiko kardiovaskular pada pasien AR
3. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pelayanan yang lebih baik dalam mendeteksi dini risiko kardiovaskular sehingga pelayanan pada pasien AR menjadi lebih baik

