

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Artritis reumatoid (AR) adalah penyakit autoimun sistemik kronis yang ditandai dengan ketidakseimbangan seluler, mediator proinflamasi dan autoantibodi yang menyebabkan peradangan sendi sinovial serta kerusakan kartilago dan tulang pada kasus yang berat. Berdasarkan studi epidemiologi, prevalensi AR diperkirakan berkisar antara 0,5 hingga 1% yang bervariasi antar populasi dalam setiap wilayah geografis. Penyakit AR lebih banyak menyerang wanita dibanding pria dengan puncak insidensi pada usia 40-50 tahun. Artritis reumatoid merupakan suatu penyakit yang progresif dan jika tidak diobati dengan segera dapat menyebabkan kecacatan, munculnya berbagai komplikasi serta penurunan kualitas dan harapan hidup.¹

Artritis reumatoid adalah penyakit autoimun kronis ditandai dengan inflamasi sistemik kronik dan progresif yang menimbulkan kerusakan sendi yang permanen. Wanita memiliki resiko 2-3 kali lebih tinggi mengalami AR dibanding laki-laki dengan kasus tertinggi pada kelompok usia 40-50 tahun. 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. 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.^{1,2}

Data di Indonesia menunjukkan di Jawa Tengah didapatkan prevalensi AR yaitu 0,34%. 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. Poliklinik Reumatologi Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Cipto Mangunkusumo Jakarta pada tahun 200 didapatkan kasus baru AR sekitar 4,1% dari seluruh kasus baru. Data RISKESDAS 2018 menunjukkan 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 2024 didapatkan kunjungan poli pasien AR sekitar 205 orang, sedangkan data kunjungan pasien osteoporosis sebanyak 56 orang pada tahun 2024 di Poliklinik RSUP Dr. M. Djamil Padang.³

Arthritis reumatoid menyebabkan beban ekonomi yang tinggi terhadap pasien, keluarga, dan masyarakat. Inggris memperkirakan biaya perawatan pasien AR sebesar 780 juta euro per tahun dan biaya akibat kecacatan sebesar 6,75 miliar euro per tahun. Biaya yang tinggi ini karena prevalensi AR yang tinggi dan AR merupakan penyakit kompleks dengan beberapa komplikasi. komplikasi yang sering terjadi pada pasien dengan AR adalah osteoporosis. Osteoporosis merupakan suatu kelainan tulang sistemik yang ditandai dengan rendahnya massa tulang dan kerusakan struktur mikro jaringan tulang, yang mengakibatkan kerapuhan tulang dan kerentanan terhadap fraktur. Fraktur patologis akibat osteoporosis didefinisikan sebagai fraktur spontan yang disebabkan oleh trauma yang minimal bahkan tidak ada sama sekali. Prevalensi osteoporosis pada populasi umum berkisar antara 9 hingga 38% pada perempuan dan 1 hingga 8% pada laki-laki yang berbeda-beda pada tiap negara. Prevalensi

osteoporosis pada pasien AR diperkirakan sekitar 30% dengan angka yang lebih tinggi (hingga 50%) pada wanita pasca-menopause.²

Menurut Radiyati (2018) menyatakan paling tidak ada dua mekanisme penting terjadinya osteoporosis karena artritis reumatoid, adanya proses inflamasi yang memengaruhi peningkatan sitokin proinflamasi dan adanya pemakaian glukokortikoid pada pasien artritis reumatoid. Inflamasi sistemik ini dikatakan ada hubungannya dengan penurunan massa tulang yang sering berhubungan dengan penyakit kronik. sitokin proinflamasi yang diaktivasi oleh leukosit dapat menginduksi dan aktivasi osteoklast. Sitokin proinflamasi diproduksi oleh makrofag dan limfosit, beberapa sitokin tersebut adalah TNF- α , IL-6. Inflamasi sistemik ini khususnya berhubungan dengan proses osteoclastogenesis oleh sistem RANK/RANKL/OPG.⁴

Penyebab AR sampai saat ini tidak diketahui dengan pasti, diperkirakan bahwa faktor genetik dan lingkungan memicu terjadinya AR. AR merupakan penyakit imun dengan faktor resiko genetik. Faktor risiko genetik diperkirakan sebanyak 60%. Gangguan imun yang pertama kali terlibat dalam patogenesis AR yaitu dengan ditemukannya *imunoglobulin G* (IgG) yang dikenal sebagai *reumatoid factor* (RF). Sebagian besar AR memproduksi autoantibodi berupa RF dan *cyclic citrullinated peptide antibody* (anti-CCP). *Cyclic citrullinated peptide antibody* sekarang banyak digunakan untuk mendiagnosa dan memprediksi AR karena spesifitas yang tinggi (> 97%).⁴

Pasien AR dapat mengalami peningkatan risiko osteoporosis, fraktur tulang aksial dan tulang appendikular. Osteoporosis adalah salah satu komplikasi utama pasien AR. Prevalensi osteoporosis pada AR berkisar antara 14,7 – 31,5%. Mobini *et*

al (2018) mendapatkan prevalensi osteoporosis pada AR sebanyak 22% - 36%. Proohnloka *et al* (2019) mendapatkan prevalensi osteoporosis pada pasien AR sebanyak 41,6%. Peningkatan prevalensi osteoporosis meningkatkan risiko fraktur hingga empat kali. Kondisi ini membuat penanganan AR menjadi lebih sulit dan menyebabkan peningkatan beban keuangan.^{5,6}

Kolagen merupakan struktur protein utama jaringan ikat seperti kulit, tendon, tulang, tulang rawan dan pembuluh darah. Kolagen intertestial I, II dan III membentuk jaringan dan mengarahkan sel untuk bermigrasi, berkembang biak dan berdiferensiasi. Kolagen diidentifikasi sebanyak 28 jenis dan dibagi menjadi beberapa kelompok sesuai dengan struktur yang dibentuk. Lima jenis paling umum adalah kolagen Tipe I yang terdapat pada tulang (komponen utama dari bagian organik tulang), kulit, tendon, pembuluh darah, organ. Kolagen tipe I ditemukan lebih dari 90% dalam tubuh manusia. Kolagen tipe II terdapat pada tulang rawan (komponen kolagen utama dari tulang rawan), tipe III pada retikular (komponen utama serat retikular), tipe IV membentuk lamina basal, lapisan membran basal, dan tipe V pada permukaan sel, rambut, dan plasenta.⁵

Tulang adalah jaringan dinamis yang terutama terdiri dari matriks kolagen tipe I yang merupakan tempat pengendapan kristal kalsium hidroksiapatit. *Remodeling* tulang merupakan proses berkelanjutan berupa penyerapan jaringan tulang oleh osteoklas dan pembentukan matriks tulang baru oleh osteoblas. Peningkatan aktivitas osteoklas dapat terjadi pada pasien AR.^{6,7}

Carboxyterminal Crosslinked Telopeptide of Type I Collagen (CTX-1) adalah salah satu penanda spesifik yang dapat menggambarkan aktivitas resorpsi tulang, dan

juga menggambarkan aktivitas resorpsi tulang pada pasien AR. CTX-1 lebih spesifik menggambarkan degradasi kolagen tipe I yang merupakan komponen utama tulang sehingga dapat menggambarkan kehilangan massa tulang secara keseluruhan. Peningkatan kadar CTX-1 dapat menggambarkan aktivitas AR dengan manifestasi perusakan sendi yang cepat. CTX-1 dapat memprediksi kerusakan tulang dan sendi setelah 4-12 minggu.^{7,8}

Menurut Garnero P *et al* (2020) menyatakan terdapat peningkatan CTX-1 pada pasien AR yang mengalami kerusakan sendi yang berhubungan dengan aktivitas penyakitnya. Syversen *et al* (2020) menyatakan peningkatan nilai CTX-1 sebanding dengan progresivitas gambaran radiografi pada pasien awal AR. Achour *et al* (2018) melakukan penelitian pada pasien AR yang membandingkan antara biomarker remodeling tulang dengan derajat kerusakan tulang didapatkan bahwa kadar CTX-1 tinggi pada pasien dengan DAS28 yang tinggi.^{6,8}

Bone turnover marker (BTM) yang berperan dalam pengeroposan tulang dan AR. Beberapa diantaranya yang memiliki peranan signifikan adalah *receptor activator of nuclear factor- κ B* (RANK), *receptor activator of nuclear factor- κ B ligand* (RANKL) dan osteoprotegerin (OPG). Kedua BTM ini terlibat dalam jalur RANKL/RANK/OPG yang mengatur proses remodeling tulang. Beberapa *bone turnover marker* (BTM) telah digunakan pada populasi non-rematik untuk menilai risiko osteoporosis secara terpisah dari nilai BMD dengan DXA, salah satu keunggulan BTM adalah dapat mengukur laju perubahan remodeling tulang. Biomarker serum resorpsi tulang seperti RANKL, OPG sebagai formatif dan rasio RANKL/OPG sebelumnya telah diteliti pada pasien AR dengan osteoporosis. penilaian BTM pada

pasien AR dapat berkontribusi pada pemahaman yang lebih baik mengenai biomarker paling signifikan yang terkait dengan perkembangan osteoporosis.^{8,9}

Sebagaimana osteoporosis secara umum, osteoporosis pada pasien AR juga sering kali tanpa disertai adanya gejala klinis, sehingga pasien dan dokter sering tidak waspada sampai terjadinya fraktur. Keterbatasan fasilitas diagnosis dan terapi juga menjadi hambatan dalam diagnosis dini osteoporosis pada pasien AR di Indonesia. Berdasarkan latar belakang ini peneliti tertarik untuk mengangkat topik penelitian mengenai korelasi *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B*, *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand* dan *Osteoprotegerin* dengan *Carboxyterminal Crosslinked Telo peptide of Type I Collagen* pada artritis reumatoid.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B*, *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand* dan *Osteoprotegerin* dengan *Carboxyterminal Crosslinked Telo peptide of Type I Collagen* pada proses remodeling tulang penderita artritis reumatoid.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B*, *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand* dan *Osteoprotegerin* dengan *Carboxyterminal Crosslinked Telo peptide of Type I Collagen* pada proses remodeling tulang penderita artritis reumatoid.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui korelasi kadar *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B* dengan *Carboxyterminal Crosslinked Telopeptide of Type I Collagen* pada proses remodeling tulang penderita artritis reumatoid.
2. Mengetahui korelasi kadar *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand* dengan *Carboxyterminal Crosslinked Telopeptide of Type I Collagen* pada proses remodeling tulang penderita artritis reumatoid.
3. Mengetahui korelasi kadar *Osteoprotegerin* dengan *Carboxyterminal Crosslinked Telopeptide of Type I Collagen* pada proses remodeling tulang penderita artritis reumatoid.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Akademik

Penelitian ini dapat meningkatkan pemahaman tentang korelasi kadar *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B*, *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand* dan *Osteoprotegerin* dengan *Carboxyterminal Crosslinked Telopeptide of Type I Collagen* pada proses remodeling tulang penderita artritis reumatoid.

1.4.2 Bidang Klinis

Penelitian ini dapat menjadi dasar untuk melakukan pemeriksaan kadar *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B*, *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand* dan *Osteoprotegerin* terhadap *Carboxyterminal Crosslinked Telopeptide of Type I Collagen* pada pasien AR untuk menilai resiko pengeroposan tulang

1.4.3 Bidang Pelayanan Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan klinisi dan masyarakat khususnya pasien AR terhadap resiko terjadinya komplikasi pengeroposan tulang.

