

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun sistemik yang kompleks ditandai oleh adanya autoantibodi patogenik terhadap inti sel yang menyerang banyak sistem organ sehingga memunculkan berbagai manifestasi klinis.<sup>1</sup> Penyakit LES memiliki gambaran klinis, imunologi dan laboratorium, perjalanan penyakit serta komplikasi yang beragam. Kasus LES memerlukan penanganan yang komprehensif mulai dari diagnosis hingga penatalaksanaan berbagai komplikasi secara terintegrasi.<sup>2</sup>

Angka kejadian LES terus meningkat setiap tahun di seluruh dunia dengan aktivitas penyakit yang sangat fluktuatif. Tian J *et al* (2022) menunjukkan insidensi LES global 5,14 per 100.000 penduduk dengan prevalensi 43,7 per 100.000 penduduk. Pada tingkat regional, prevalensi LES bervariasi 15,9 per 100.000 penduduk di Asia bagian selatan hingga 110,85 per 100.000 penduduk di Amerika Latin. Empat negara teratas dengan prevalensi LES tertinggi adalah Uni Emirat Arab 166,92 per 100.000 penduduk, Barbados 163,31 per 100.000 penduduk, Kuba 149,9 per 100.000 penduduk, dan Brazil 147,37 per 100.000 penduduk.<sup>3</sup>

Penelitian Hamijoyo *et al* pada tahun 2019 mendapatkan prevalensi LES di Indonesia adalah 0,5% dari total populasi dengan kecenderungan peningkatan jumlah kejadian setiap tahunnya. Angka kematian pasien LES yaitu 8,1%. Data berdasarkan Sistem Informasi dan Manajemen Rumah Sakit (SIMRS) RSUP Dr.M.

Djamil Padang mencatat sebanyak 357 pasien LES melakukan kunjungan rawat jalan pada periode 2019 hingga 2021, dan sebanyak 59 orang dirawat inap.<sup>4</sup>

Berbagai studi telah memaparkan angka morbiditas dan mortalitas LES baik di dunia maupun di Indonesia. Data berdasarkan Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (Ditjen P2P) mendapatkan persentase kematian akibat LES yaitu 25% atau sekitar 550 jiwa pada tahun 2016. Peningkatan morbiditas dan mortalitas pada LES berkaitan dengan berbagai komplikasi akibat LES.<sup>5</sup>

Osteoporosis merupakan salah satu komplikasi LES. Metaanalisis Carrasco *et al* (2009) memaparkan 15 studi mengenai kejadian osteoporosis pada LES. Angka tertinggi osteoporosis pada LES yaitu 42% dan osteopenia 74%.<sup>6</sup> Barbulescu *et al* (2015) melaporkan tingginya prevalensi osteoporosis pada pasien LES di Romania sebanyak 36% sedangkan osteopenia 40%. Osteoporosis pada LES disebabkan oleh berbagai faktor, penggunaan jangka panjang glukokortikoid sebagai terapi LES merupakan penyebab yang selama ini paling populer diteliti. Menurut Perhimpunan Reumatologi Indonesia, penggunaan glukokortikoid yang dapat mempengaruhi proses remodeling tulang yaitu dosis setara prednison > 7,5 mg per hari. Penemuan medis mengenai keterlibatan sistem imun dalam proses remodeling tulang menghasilkan bidang penelitian baru yang disebut osteoimunologi. Bidang penelitian ini menjelaskan adanya peran inflamasi kronis yang memicu munculnya sitokin inflamasi berkaitan dengan proses remodeling tulang pada LES.<sup>7</sup> Wu dan Xu (2023) mengenai hubungan LES dan osteoporosis memberikan bukti adanya potensi hubungan sebab akibat antara LES dan peningkatan risiko osteoporosis. Hal ini mendukung gagasan bahwa inflamasi

kronis pada LES yang dimediasi autoimun mempunyai dampak langsung pada remodeling tulang yang berpotensi pada perkembangan osteoporosis.<sup>8</sup>

Keterlibatan jalur imun dalam remodeling tulang yaitu peningkatan osteoklastogenesis yang didorong oleh sitokin akibat adanya inflamasi kronis. Hal ini merupakan faktor paling signifikan yang mempengaruhi homeostasis tulang yang dapat menyebabkan pergeseran dalam proses remodeling tulang. Studi yang meneliti tentang resorpsi tulang abnormal pada berbagai kondisi inflamasi kronis termasuk LES menunjukkan hasil bahwa beberapa molekul yang berhubungan dengan imunitas ternyata berperan penting dalam remodeling tulang diantaranya Interleukin (IL)-1, IL-6, IL-17, dan *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) yang merupakan stimulator utama osteoklastogenesis. Sitokin-sitokin tersebut mendorong ekspresi faktor yang berkaitan dengan diferensiasi osteoklas seperti *Receptor Activator of Nuclear factor- $\kappa$ B ligand* (RANKL) dan *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF), yang menyebabkan peningkatan proses resorpsi tulang sehingga terjadi pengeroposan tulang.<sup>9</sup>

Jalur RANK/RANKL/OPG, *Wnt/b-catenin* dan *Jagged1/Notch1* merupakan 3 jalur penting yang dimodulasi oleh osteoblas yang memengaruhi densitas masa tulang. Berdasarkan studi-studi sebelumnya, jalur RANK/RANKL/OPG merupakan jalur yang paling berperan dalam maturasi osteoklas, modeling tulang serta remodeling tulang. Pada jalur RANK/RANKL/OPG, RANKL berikatan dengan RANK sebagai reseptornya sehingga menyebabkan maturasi prekursor osteoklas. Osteoprotegerin merupakan reseptor penghalang terhadap RANKL yang mencegah ikatan RANKL-RANK.

Peningkatan regulasi RANKL maupun penurunan regulasi OPG menyebabkan pengeroposan tulang. Keseimbangan RANKL dan OPG merupakan indikator penting dalam menilai aktifitas osteoklas, sehingga rasio RANKL/OPG digunakan sebagai penentu utama dalam resorpsi tulang.<sup>10</sup> Chi *et al* (2023) menunjukkan hubungan yang signifikan antara rasio RANKL/OPG dengan osteoporosis.<sup>11</sup>

Penyakit LES memiliki karakteristik adanya disfungsi sistem imun bawaan dan adaptif, yang meningkatkan produksi sitokin dan mediator inflamasi lainnya. Sitokin dan mediator inflamasi terintegrasi dalam suatu jaringan kompleks bersama dengan polimorfisme genetik dan faktor lingkungan yang interaksinya akan menyebabkan mekanisme patogenesis LES.<sup>12</sup> Beberapa sitokin inflamasi LES diketahui memiliki peranan dalam proses remodeling tulang. Penelitian Rella *et al* (2022) menjelaskan sitokin proinflamasi pada LES yang mempunyai pengaruh pada proses remodeling tulang khususnya osteoklastogenesis adalah IL-1, IL-6, IL-17 dan TNF  $\alpha$ .<sup>13</sup>

Interleukin-1 merupakan sitokin inflamasi utama yang mempunyai peran penting pada LES. Ekspresi IL-1 dan IL-6 ditemukan pada 99% pasien LES. Interleukin-1 bekerja dengan memberi sinyal melalui domain *Toll Interleukin-1 Receptor* (TIR) dari reseptornya yang menyebabkan perekrutan protein adaptor diferensiasi myeloid 88 (MyD88), aktivasi pensinyalan Nuclear Factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) serta induksi beberapa gen proinflamasi pada LES. Proses inflamasi yang dipicu oleh IL-1 akan mengaktifkan kaskade inflamasi baik lokal maupun sistemik yang berujung pada kerusakan jaringan dan menimbulkan berbagai manifestasi pada LES.<sup>14</sup>

Interleukin-1 merupakan sitokin inflamasi yang memiliki peran sebagai faktor kunci pada diferensiasi dan pembentukan osteoklas yang mekanismenya berhubungan dengan jalur RANK/RANKL/OPG. Interleukin-1 mendorong diferensiasi osteoklas dengan menstimulasi sekresi prostaglandin E2 (PGE2). Penelitian Yang dan Liu (2021) menjelaskan IL-1 merupakan sitokin inflamasi utama yang berperan pada peningkatan aktivitas osteoblas dalam memproduksi RANKL sehingga meningkatkan aktivitas dan diferensiasi osteoklas untuk resorpsi tulang.<sup>15</sup> Penelitian Cheng *et al* (2020) menjelaskan bahwa IL-1 memengaruhi sistem RANK/RANKL/OPG dan berhubungan dengan metabolisme tulang. Selain mendorong osteoklastogenesis, IL-1 juga meregulasi pembentukan OPG yang merupakan reseptor terhadap RANKL untuk mencegah ikatan RANKL dengan RANK. Interleukin-1 juga memiliki efek tidak langsung terhadap metabolisme tulang seperti meningkatkan sintesis PGE2 pada sel fibroblas yang mana PGE2 dapat menginduksi ekspresi RANKL.<sup>16</sup>

Interleukin-6 juga merupakan sitokin inflamasi yang memainkan peran krusial pada patogenesis LES. Interleukin-6 mendorong respon inflamasi pada pasien LES dan meningkatkan produksi autoantibodi dengan menginduksi proliferasi dan maturasi sel B menjadi sel plasma dan memfasilitasi diferensiasi sel T sitotoksik.<sup>17</sup> Selain itu, IL-6 dapat meningkatkan ekspresi *recombination-activating gene* dan mendorong *V(D)J recombination* yang menyebabkan produksi autoantibodi.<sup>18</sup> Ding *et al* (2020) mendapatkan kadar IL-6 pada pasien LES lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kontrol.<sup>19</sup>

Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi yang memproduksi sel stromal dan monosit serta meningkatkan produksi RANKL, dimana dampak utama yang dihasilkan dari kerja IL-6 adalah peningkatan aktivitas RANKL.<sup>20</sup> Interleukin-6 menstimulasi reseptor subunit glikoprotein gp130 pada sel stromal atau osteoblas menyebabkan ekspresi RANKL sehingga menstimulasi pembentukan osteoklas.<sup>21</sup>

Berdasarkan hal tersebut, penelitian bidang osteoimunologi yang membahas korelasi dan peran imun pada metabolisme tulang pasien LES perlu dikembangkan. Selain untuk menyelidiki kekuatan hubungan imunitas terhadap proses remodeling tulang, penelitian bidang ini selanjutnya dapat memberikan dasar molekuler bagi penemuan agen terapeutik dalam pengobatan kelainan tulang pada LES. Saat ini, penelitian hubungan sitokin inflamasi pada LES dengan BTM telah dilakukan di dunia, namun belum semua sitokin inflamasi LES dijadikan variabel. Di Indonesia, penelitian hubungan sitokin inflamasi dengan BTM pada LES juga masih sangat terbatas. Hingga saat ini, belum pernah dilakukan penelitian korelasi kadar IL-1 dan IL-6 serum yang merupakan sitokin inflamasi utama LES dengan rasio RANKL/OPG. Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti merasa perlunya penelitian khusus tentang korelasi kadar IL-1, IL-6 serum dengan rasio RANKL/OPG pada remodeling tulang pasien LES.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat korelasi antara kadar interleukin-1, interleukin-6 serum dengan rasio RANKL/OPG pada remodeling tulang pasien LES?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui korelasi antara kadar IL-1, IL-6 serum dengan rasio RANKL/ OPG pada remodeling tulang pasien LES

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui korelasi IL-1 serum dengan rasio RANKL/OPG pada remodeling tulang pasien

LES

1.3.2.2 Mengetahui korelasi IL-6 serum dengan rasio RANKL/OPG pada remodeling tulang pasien

LES

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Bidang akademik

Penelitian ini dapat meningkatkan pemahaman tentang korelasi kadar IL- 1, IL-6 serum dengan rasio RANKL/OPG pada remodeling tulang pasien LES

### 1.4.2 Bidang klinis

Penelitian ini dapat menjadi dasar untuk mengetahui peningkatan rasio RANKL/OPG sebagai *bone turnover marker* dengan melakukan pemeriksaan IL-1 serum dan IL-6 serum pada pasien LES

### 1.4.3 Bidang masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat terutama pasien LES mengenai risiko pengeroposan tulang akibat penyakitnya