

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Arthritis reumatoid (AR) adalah penyakit autoimun inflamasi kronis yang bersifat simetris, yang awalnya menyerang sendi-sendi kecil, lalu berkembang ke sendi-sendi yang lebih besar. Pada kasus yang berat, tulang dan tulang rawan sendi dapat mengalami kerusakan, serta menyebabkan lemahnya tendon dan ligamen disekitar sendi yang terkena. Kerusakan yang terjadi pada sendi ini dapat menyebabkan deformitas dan erosi pada tulang. Selain keterlibatan sendi, proses inflamasi pada AR juga dapat terjadi secara sistemik dan memunculkan manifestasi ekstra-artikular seperti nodul reumatoid pada kulit, vaskulitis, serositis, juga mengenai sistem kardiopulmoner, hematologi dan sistem saraf. Pasien dengan AR juga dapat merasakan gejala konstitusional seperti demam yang tidak tinggi, kelahan dan penurunan berat badan.^{1,2}

Secara global, prevalensi AR diperkirakan berkisar dari 0,5 hingga 1% di negara berkembang dengan 5 – 50 kasus per 100.000 penduduk setiap tahunnya. Prevalensi AR bervariasi di tiap negara dan wilayah geografis, AR lebih jarang ditemukan di Afrika dan Asia dibandingkan di Amerika Serikat dan Eropa. Perkembangan AR biasanya mulai menunjukkan gejala pertama kali pada usia 35 hingga 60 tahun, yang terus berlangsung dengan adanya episode remisi dan eksaserbasi. Penyakit ini juga dapat menyerang anak-anak bahkan sebelum usia 16 tahun, yang disebut sebagai AR juvenil, dengan manifestasi yang mirip dengan AR namun tanpa adanya *rheumatoid factor* (RF) selama perkembangannya. Kejadian AR cenderung lebih sering terjadi pada wanita dengan angka kejadian hingga 2 – 3 kali

lipat lebih tinggi dibanding pria, dan semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia.³

Prevalensi AR di Indonesia masih belum banyak diteliti secara luas. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi penyakit sendi, termasuk AR, osteoarthritis (OA), dan penyakit gout secara nasional adalah 7,30%. Studi epidemiologi yang pernah dilakukan di Jawa Tengah menunjukkan bahwa prevalensi AR 0,2% di daerah pedesaan dan 0,3% di daerah perkotaan. Data RISKESDAS 2018 juga 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 2021 didapatkan kunjungan poli pasien AR sekitar 180 orang. Sedangkan berdasarkan data dari *Global Burden of Disease* (GBD) tahun 2019 prevalensi AR di Indonesia 0,9% dengan kasus baru 5 – 6 per 100.000 penduduk setiap tahunnya.^{4–6}

AR menyebabkan masalah 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. Meskipun prevalensi RA di Indonesia tidak sebesar penyakit infeksi atau kanker menurut Yelin et al tahun 2003 menunjukkan bahwa RA menimbulkan masalah ekonomi yang signifikan. Hal ini terutama disebabkan biaya terapi jangka panjang (DMARD,agen biologik), pemeriksaan laboratorium dan imaging berulang, serta hilangnya produktivitas kerja akibat disabilitas. Sebagai contoh, studi di negara maju dari Ganjali et al pada tahun 2025 melaporkan rata-rata biaya total per pasien RA mencapai sekitar

US\$10.419 per tahun ($\pm$ US\$7.900–12.900) yang mencakup biaya obat, rawat inap, terapi pendukung, dan kehilangan fungsi kerja. Sementara itu, tinjauan sistematis di negara berpenghasilan rendah dan menengah melaporkan biaya langsung per pasien berkisar US\$523–2.837,9 per tahun, dan biaya tidak langsung sebesar US\$81,8–2.463,4 per tahun. Jika dibandingkan dengan kanker, biaya pengobatan kanker sering kali lebih tinggi per episode akut (misalnya kemoterapi, operasi, radioterapi), tetapi RA menimbulkan beban kronis dan akumulatif sepanjang hidup pasien, termasuk hilangnya produktivitas. Oleh karena itu, AR disebut sebagai masalah ekonomi bagi keluarga dan masyarakat. Biaya yang tinggi ini karena prevalensi AR yang tinggi dan AR merupakan penyakit kompleks dengan beberapa komorbiditas. Komorbid 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. Sedangkan prevalensi osteoporosis pada pasien AR diperkirakan sekitar 30% dengan angka yang lebih tinggi (hingga 50%) pada wanita pasca-menopause.⁷

Zhang et al (2022) menyatakan bahwa sebanyak 33% pasien dengan penyakit AR yang menerima terapi glukokortikoid mengalami osteoporosis. Beberapa studi di dunia menunjukkan prevalensi osteoporosis pada pasien AR sebesar 22% - 46%.

Vincze et al (2020) mengemukakan bahwa risiko terjadinya osteoporosis dan fraktur pada pasien AR adalah sebesar dua kali lipat dibandingkan dengan populasi umum. Jumlah osteoporosis akibat glukokortikoid di Indonesia belum diketahui dengan pasti, namun diduga jumlah penderita osteoporosis diakibatkan glukokortikoid cukup banyak dengan memperhatikan penggunaan glukokortikoid yang luas.^{8,9}

Pasien AR dapat mengalami peningkatan risiko osteoporosis, fraktur tulang aksial dan tulang appendikular. Osteoporosis adalah salah satu komorbiditas 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. Selain itu osteoporosis pada pasien dengan AR juga dianggap sebagai komplikasi yang muncul akibat penyakit AR itu sendiri atau pengobatannya. Menurut Clinical and Experimental Rheumatology, peradangan sistemik pada AR dapat menyebabkan penurunan kualitas tulang, meningkatkan risiko patah tulang dan deformitas.¹⁰

Etiologi AR diketahui multifaktorial merupakan interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan yang memicu terjadinya autoimunitas. Proses terjadinya autoimunitas pada pasien AR disebut sebagai fase pra-klinis yang mungkin terjadi beberapa tahun sebelum gejala pertama muncul. Perkembangan autoimunitas pada AR dibuktikan dari ditemukannya autoantibodi didalam serum pasien, termasuk *anti-*

citrullinated peptide antibodies (ACPA) dan *rheumatoid factors* (RF) yang saat ini digunakan sebagai biomarker diagnostik. Autoantibodi ini diperkirakan muncul akibat berbagai faktor lingkungan yang menyebabkan inflamasi pada mukosa paru dan saluran cerna, dan secara lokal memicu autoimunitas pada individu dengan predisposisi genetik, sehingga menyebabkan terjadinya produksi autoantibodi beberapa tahun sebelum onset AR pertama.^{11,12}

Peran autoantibodi ini sangat penting karena dapat membentuk kompleks imun di sendi yang meningkatkan aktivitas sel imun dengan aktivasi komplemen atau aktivasi langsung dari sel imun yang mensekresikan sitokin dan kemokin yang kemudian dapat meningkatkan respon imun berkontribusi terhadap proses inflamasi kronis dan menyebabkan kerusakan tulang serta tulang rawan. Perkembangan penyakit AR menggambarkan adanya keterlibatan erat sistem imun dalam proses remodeling tulang yang dikenal dengan istilah osteoimunologi.¹²

Remodeling tulang merupakan suatu proses fisiologis yang mengganti tulang lama yang sudah rusak dengan tulang baru yang lebih kuat. Remodeling tulang berkaitan dengan resorpsi tulang oleh osteoklas diikuti oleh pembentukan tulang oleh osteoblas. Dalam keadaan normal, terdapat hubungan erat antara aktivitas osteoklastik dan osteoblastik sehingga keseimbangan struktural tulang tetap terjaga. Proses ini memiliki regulasi yang kompleks dan dipengaruhi oleh faktor mekanik, molekuler dan seluler. Berbagai jalur pensinyalan osteoklas, osteoblas dan osteosit, serta sel-sel imun memiliki peran dalam regulasi proses remodeling tulang. Dalam kondisi patologis, seperti pada AR yang merupakan penyakit autoimun inflamasi, adanya produksi sel-

sel imun didalam sendi dapat mempengaruhi keseimbangan fisiologis ini dengan meningkatkan resorpsi tulang dan menurunkan pembentukan tulang sehingga dapat menyebabkan terjadinya pengeroposan tulang.^{13,14}

Salah satu ciri utama AR adalah sinovitis persisten yang disebabkan oleh diproduksinya sel imun secara terus menerus di dalam sendi. Dalam kondisi ini, sel T efektor bersama sel B dan sel efektor lainnya, membentuk jaringan kompleks yang mendorong produksi dari sitokin pro-inflamasi. Sitokin pro-inflamasi yang diketahui memiliki kaitan erat dengan proses remodeling tulang dan patogenesis AR adalah *tumor necrosis factor* (TNF), interleukin (IL)-1 dan IL-6. Sitokin-sitokin ini merupakan stimulator utama osteoklastogenesis, yang mendorong peningkatan ekspresi faktor-faktor yang berkaitan dengan diferensiasi dan aktivasi osteoklas, seperti *receptor activator for nuclear factor- κ B ligand* (RANKL) dan *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) sehingga menyebabkan peningkatan proses resorpsi tulang dan berujung pada terjadinya pengeroposan tulang. Sel imun juga menghasilkan faktor yang dapat menghambat diferensiasi osteoklas melalui pemblokiran sinyal RANKL dan regulator positif osteoklastogenesis lainnya seperti sitokin anti-inflamasi (IL-4, IL-10 dan IL-13). Osteoprotegerin (OPG), yang merupakan reseptor pengikat RANK, diekspresikan oleh sel imun dan tulang, dan dianggap sebagai regulator utama osteoklastogenesis karena OPG secara kompetitif berikatan dengan RANK dan menghalangi interaksi RANK-RANKL sehingga dapat menghambat diferensiasi osteoklas. Peningkatan regulasi RANKL ataupun penurunan regulasi OPG dapat

menyebabkan pengeroposan tulang, oleh karena itu aksis RANK/RANKL/OPG telah banyak diteliti sebagai regulator utama dalam proses remodeling tulang.^{15,16}

Diantara banyak sitokin yang diproduksi di sendi pada AR, TNF- α merupakan sitokin utama yang berperan penting dalam patogenesis AR, yang terutama diproduksi oleh makrofag. TNF- α berperan sebagai pemicu kuat untuk produksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi lainnya, sehingga ekspresinya semakin meningkatkan respons inflamasi pada AR. TNF- α juga meningkatkan ekspresi RANKL yang memiliki peran penting dalam diferensiasi dan aktivasi osteoklas, yang akan melepaskan enzim penghancur jaringan, yaitu *matrix metalloproteinase* (MMP). MMP menyebabkan degradasi komponen matriks ekstraseluler sehingga menyebabkan kerusakan tulang rawan dan tulang yang dimulai sangat awal dalam perjalanan penyakit AR. Semua aktivitas TNF- α memicu inflamasi dalam sinovium, menekan sel T regulator, meningkatkan angiogenesis, meningkatkan ekspresi RANKL, meningkatkan aktivasi dan diferensiasi osteoklas, serta mendorong resorpsi tulang rawan dan tulang.¹⁷

Selain TNF- α , IL-1 juga memiliki peran penting dalam kerusakan tulang pada AR. IL-1 memiliki peran penting untuk merangsang osteoklastogenesis melalui pengikatan langsung ke reseptornya (IL-1RI) pada progenitor osteoklas dan melalui peningkatan produksi RANKL dalam sel stroma. Selain itu, IL-1 juga dapat menghambat kematian sel apoptosis dan peningkatan kelangsungan hidup osteoklas. Karena TNF juga menginduksi ekspresi IL-1 dan reseptornya, diperkirakan bahwa fungsi osteoklastogenik TNF mungkin sebagian dimediasi oleh IL-1. Hal ini diperkuat oleh temuan bahwa penghapusan pensinyalan IL-1 dapat sangat mengurangi ekspresi

RANKL yang diinduksi oleh TNF. Sebuah penelitian baru-baru ini juga melaporkan bahwa IL-1 bertanggung jawab atas induksi subset Treg osteoklastogenik yang terbukti mempercepat erosi tulang karena ekspresi RANKL yang sangat tinggi.^{18,19}

Sitokin inflamasi lain yang diketahui berkaitan dengan patogenesis AR adalah IL-6. Interleukin-6 bekerja secara sinergis dengan IL-1 dan TNF α dalam menstimulasi diferensiasi osteoklas pada remodeling tulang. Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi yang memproduksi sel stromal dan monosit serta meningkatkan produksi RANKL dan menurunkan produksi OPG, sehingga berdampak pada gangguan homeostasis tulang. Selain itu, IL-6 juga menurunkan diferensiasi osteoblas dengan menurunkan ekspresi gen yang terlibat dalam diferensiasi osteoblas. Jalur pensinyalan IL-6 juga mengganggu kemampuan osteoblas untuk memineralisasi tulang. Selain itu, penelitian telah melaporkan bahwa IL-6, ketika distimulasi bersama dengan TNF- α , menginduksi diferensiasi makrofag yang berasal dari sumsum tulang menjadi osteoklas baik secara in vitro maupun in vivo, menunjukkan mekanisme independen RANKL yang tidak dihambat oleh OPG.^{20,21}

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 BTM telah digunakan pada populasi non-rematik untuk menilai risiko osteoporosis secara terpisah dari nilai BMD dengan DXA, salah satu keunggulan BTM adalah BTM 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.²²

Inflamasi kronis yang disebabkan oleh berbagai faktor-faktor inflamasi pada AR dapat menyebabkan osteoporosis yang ditandai dengan kerusakan tulang hingga terjadinya fraktur. Namun, sebagian besar kejadian osteoporosis pada AR seringkali tidak terdeteksi hingga terjadinya fraktur. Hal ini karena terbatasnya fasilitas yang memungkinkan ditegakkannya diagnosis secara dini osteoporosis, terutama pada pasien AR. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti tentang korelasi *Tumor Necrosis Factor- α* , *Interleukin-1* dan *Interleukin-6* dengan *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B* dan *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B ligand* pada AR untuk dapat digunakan sebagai marker dalam skrining dan diagnosis dini osteoporosis pada AR.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar TNF- α , IL-1 dan IL-6 serum dengan kadar RANK dan RANKL pada proses remodeling tulang pasien artritis reumatoid?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi kadar TNF- α , IL-1, dan IL-6 serum dengan kadar RANK dan RANKL pada proses remodeling tulang pasien artritis reumatoid.



1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui korelasi kadar TNF- α serum dengan kadar RANK pada proses remodeling tulang pasien artritis reumatoid.
2. Mengetahui korelasi kadar TNF- α serum dengan kadar RANKL pada proses remodeling tulang pasien artritis reumatoid.
3. Mengetahui korelasi kadar IL-1 serum dengan kadar RANK pada proses remodeling tulang pasien artritis reumatoid.
4. Mengetahui korelasi kadar IL-1 serum dengan kadar RANKL pada proses remodeling tulang pasien artritis reumatoid.
5. Mengetahui korelasi kadar IL-6 serum dengan kadar RANK pada proses remodeling tulang pasien artritis reumatoid.
6. Mengetahui korelasi kadar IL-6 serum dengan kadar RANKL pada proses remodeling tulang pasien artritis reumatoid.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Akademik

Penelitian ini dapat meningkatkan pemahaman tentang korelasi kadar TNF- α , IL-1, dan IL-6 serum dengan kadar RANK dan RANKL pada proses remodeling tulang pasien artritis reumatoid.

1.4.2 Bidang Klinis

Penelitian ini dapat menjadi dasar untuk melakukan pemeriksaan kadar TNF- α , IL-1 dan IL-6 serum dengan kadar RANK dan RANKL pada proses remodeling tulang pasien artritis reumatoid untuk menilai risiko 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.

