

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Artritis reumatoid (AR) adalah penyakit autoimun yang ditandai oleh inflamasi sistemik kronik dan progresif, dimana sendi merupakan target utama.<sup>1</sup> Artritis reumatoid adalah penyakit autoimun kronis yang ditandai dengan inflamasi poliartikular berupa sinovitis, osteitis, dan osteopenia periartikular, menyebabkan erosi tulang subkondral dan penyempitan ruang sendi secara progresif. Kelainan ini bisa menyebabkan kerusakan sendi yang progresif, gangguan fungsi dan dapat menyebabkan kecacatan. Sekitar separuh pasien AR menderita cacat dalam 10 tahun setelah diagnosis. Diagnosis dini AR dan perawatan agresif diperlukan untuk mengendalikan aktivitas penyakit dan mencegah kecacatan.<sup>2,3,4</sup>

Prevalensi AR sebanyak 0,5 - 1% pada populasi dunia.<sup>2,5</sup> Prevalensi yang tinggi didapatkan di Pima Amerika dan Chippewa Amerika masing-masing sebesar 5,3% dan 6,8%. Prevalensi AR di India dan Negara barat kurang lebih sama yaitu sekitar 0,75%. Prevalensi di Cina, Indonesia dan Filipina kurang dari 0,4%. Prevalensi AR lebih besar pada perempuan dibandingkan laki-laki.<sup>1,6</sup> Soeroso *et al* (2012) menyatakan bahwa prevalensi AR di Indonesia pada populasi > 40 tahun adalah sebanyak 0,5% di pedesaan dan 0,6% di perkotaan.<sup>7</sup>

Artritis reumatoid menyebabkan beban ekonomi yang tinggi terhadap pasien, keluarga, dan masyarakat. Di Inggris diperkirakan biaya perawatan pasien RA 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 komorbiditas.<sup>8</sup>

Penyebab AR sampai saat ini tidak diketahui dengan pasti, diperkirakan bahwa faktor genetik dan lingkungan memicu terjadinya AR. Arthritis reumatoid merupakan penyakit imun dengan faktor resiko genetik. Faktor risiko genetik diperkirakan sebanyak 60%.<sup>9</sup> Gangguan imun yang pertama kali terlibat dalam patogenesis AR yaitu dengan ditemukannya *immunoglobulin G* (IgG) yang dikenal sebagai *rheumatoid factor* (RF).<sup>6,10</sup> 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%).<sup>11, 12</sup>

*Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa-B ligand* (RANKL) meningkat pada pasien AR dan terjadi penurunan nilai reseptor antagonisnya yaitu *osteoprotegerin* (OPG). Fase awal AR telah terjadi peningkatan aktivitas sitokin yaitu interleukin (IL)1, IL6, IL-17 dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF) pada serum dan cairan sinovial. Sitokin ini mendukung diferensiasi dan aktivasi osteoklas.<sup>2,13</sup>

Sitokin proinflamasi meningkatkan produksi RANKL oleh sel sinovium, osteoblas, sel epitel, sel T dan sel B, sehingga merangsang pembentukan osteoklas dan menimbulkan kerusakan tulang.<sup>14</sup> Sitokin proinflamasi khususnya *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), IL-1B dan IL-6 merupakan sitokin utama yang menimbulkan inflamasi dan kerusakan tulang pada AR dan terbukti secara signifikan lebih tinggi dalam serum pasien AR.<sup>9</sup> *Tumor necrosis factor alpha* berperan pada peradangan sinovial, sedangkan IL-1 menginduksi kerusakan sendi.<sup>15</sup> Biomarker sitokin dapat digunakan sebagai alat prediksi yang kuat terhadap perkembangan aktivitas AR, mendeteksi kerusakan sendi dan tulang yang sedang berlangsung dan memantau respon pengobatan sehingga dapat memberikan pengobatan yang tepat.<sup>3,14</sup>

Derajat berat AR ditentukan oleh kerusakan sendi yang ditandai oleh erosi dan penyempitan ruang sendi yang menyebabkan kecacatan. Aktivitas penyakit ditentukan berdasarkan tingkat atau keparahan aktivitas penyakit yang dapat dinilai dengan *disease activity score-28* (DAS28) yaitu menghitung jumlah sendi yang bengkak dan lunak, menilai kondisi umum pasien, dan pengujian respons fase akut, seperti *erythrocyte sedimentation rate* (ESR) dan *C-reaktif Protein* (CRP). *Disease activity Score-28* cukup praktis digunakan dalam praktek sehari-hari. Perhitungan DAS28 dapat menunjukkan aktivitas penyakit penderita AR pada saat tertentu.<sup>1,5</sup>



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 M *et al* (2012) mendapatkan prevalensi osteoporosis pada AR sebanyak 22% - 36%.<sup>16</sup> Proohnloka *et al* (2016) mendapatkan prevalensi osteoporosis pada pasien AR sebanyak 41,6%.<sup>4</sup> Peningkatan prevalensi osteoporosis meningkatkan risiko fraktur hingga empat kali. Kondisi ini membuat penanganan AR menjadi lebih sulit dan menyebabkan peningkatan beban keuangan.<sup>17</sup>

Kolagen merupakan struktur protein utama jaringan ikat seperti kulit, tendon, tulang, tulang rawan dan pembuluh darah. Kolagen interstisial I, II dan III membentuk jaringan dan mengarahkan sel untuk bermigrasi, berkembang biak dan berdiferensiasi.<sup>18</sup> 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 kulit, tendon, pembuluh darah, organ, tulang (komponen utama dari bagian organik tulang). 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 retikulum (komponen utama serat

retikular), tipe IV membentuk lamina basal, lapisan membran basal, dan tipe V pada permukaan sel, rambut, dan plasenta.<sup>19</sup>

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. Osteoklas mengeluarkan *cathepsin K* yang menurunkan kolagen tipe 1 dan melepaskan *Carboxyl terminal telopeptide of type I collagen* (CTX-1).<sup>13</sup>

*Carboxyl terminal telopeptide of type I collagen* adalah salah satu penanda spesifik yang dapat menggambarkan aktivitas resorpsi tulang pada AR. *Carboxyl terminal telopeptide of type I collagen* lebih spesifik menggambarkan degradasi kolagen tipe I yang merupakan komponen utama tulang sehingga dapat menggambarkan kehilangan tulang secara keseluruhan.<sup>16,17</sup> Peningkatan nilai CTX-1 dapat menggambarkan aktivitas AR dengan manifestasi perusakan sendi yang cepat.<sup>12</sup> *Carboxyl terminal telopeptide of type I collagen* dapat memprediksi kerusakan tulang dan sendi setelah 4-12 minggu.<sup>3</sup>

Garnero P *et al* (2002) menyatakan terdapat peningkatan CTX-1 pada pasien AR yang mengalami kerusakan sendi yang berhubungan dengan aktivitas penyakitnya.<sup>20</sup> Syversen *et al* (2010) menyatakan peningkatan nilai CTX-1 sebanding dengan progresivitas gambaran radiografi pada pasien awal AR.<sup>21</sup>

Tanaka S *et al* (2005) menyatakan bahwa sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 merupakan sitokin utama yang menstimulasi osteoklas pada AR.<sup>22</sup> Brzustewics *et al* (2015) menyatakan bahwa kadar TNF- $\alpha$  pada pasien AR lebih tinggi dibandingkan orang normal.<sup>14</sup> Meyer *et al* (2010) melakukan penelitian pada pasien yang mendapatkan *disease modifying anti*

*rheumatic drug* (DMARD) didapatkan bahwa kadar TNF- $\alpha$  dan IL-1 secara signifikan tinggi pada pasien AR aktivitas penyakit derajat berat.<sup>23</sup>

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.<sup>12</sup>

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti ingin mengetahui perbedaan kadar CTX-1, TNF- $\alpha$  dan IL-1 pada pasien artritis reumatoid berdasarkan derajat aktivitas penyakit.

## 1.2 Rumusan Masalah

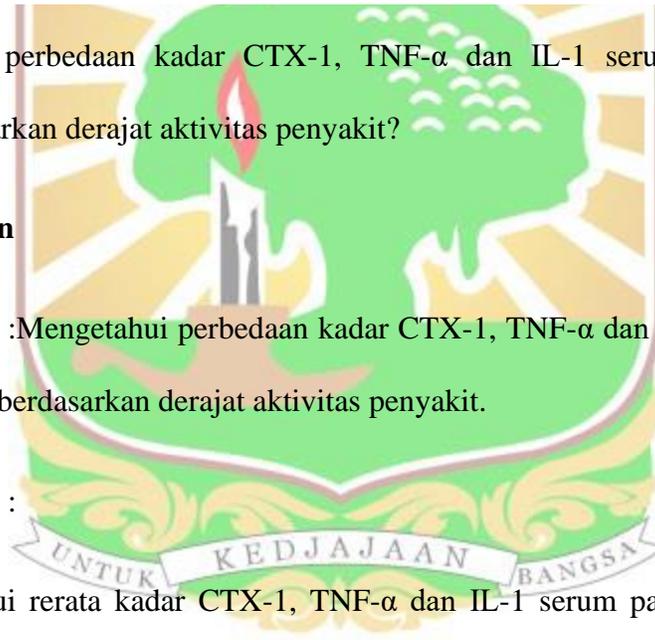
Apakah terdapat perbedaan kadar CTX-1, TNF- $\alpha$  dan IL-1 serum pada pasien artritis reumatoid berdasarkan derajat aktivitas penyakit?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum : Mengetahui perbedaan kadar CTX-1, TNF- $\alpha$  dan IL-1 serum pada pasien artritis reumatoid berdasarkan derajat aktivitas penyakit.

Tujuan Khusus :

1. Mengetahui rerata kadar CTX-1, TNF- $\alpha$  dan IL-1 serum pasien artritis reumatoid berdasarkan derajat aktivitas penyakit.
2. Mengetahui perbedaan kadar CTX-1 serum pasien artritis reumatoid berdasarkan derajat aktivitas penyakit.
3. Mengetahui perbedaan kadar TNF- $\alpha$  serum pasien artritis reumatoid berdasarkan derajat aktivitas penyakit.



4. Mengetahui perbedaan kadar IL-1 serum pasien artritis reumatoid berdasarkan derajat aktivitas penyakit.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data penelitian untuk ilmu kedokteran klinik tentang perbedaan kadar CTX-1, TNF- $\alpha$  dan IL-1 serum dengan derajat beratnya penyakit artritis reumatoid.
2. Pemeriksaan CTX-1, TNF- $\alpha$  dan IL-1 serum pada pasien artritis reumatoid dapat menjadi biomarker penunjang dalam menentukan aktivitas penyakit.
3. Dengan mengetahui kadar CTX-1, TNF- $\alpha$  dan IL-1 serum dan derajat beratnya penyakit pada pasien artritis reumatoid diharapkan dapat memberi acuan dalam tatalaksana pasien artritis reumatoid.

