

Naskah Lengkap



RSUD Dr. SOETOMO
SURABAYA

**PENDIDIKAN KEDOKTERAN
BERKELANJUTAN
ILMU PENYAKIT DALAM
SURABAYA XIX
2014**

Hotel Shangri-La Surabaya 24-25 Mei 2014

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM INDONESIA
Berkontribusi untuk
DEPARTEMEN ASPEK ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIK
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA



RSUD Dr. SOETOMO
SURABAYA



Naskah Lengkap
PENDIDIKAN KEDOKTERAN
BERKELANJUTAN **XXIX**
ILMU PENYAKIT DALAM SURABAYA 2014

Tim Editor

Askandar Tjokroprawiro
Ari Baskoro
Moch. Thaha
Widodo

Hotel Shangri-La Surabaya, 24-25 Mei 2014

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM INDONESIA
Bekerjasama dengan
DEPARTEMEN - SMF ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAIR
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA

**Naskah Lengkap
Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIX
Ilmu Penyakit Dalam**

Editor :

Askandar Tjokroprawiro, Ari Baskoro, Moch. Thaha, Widodo

Editor Pelaksana :

Purwakaning Purnomo Agung, Syaiful Ludfi, Ahmad Nurdhani, Wahyu Eko Prasetyo,
Mutiara Rizky Haryati, Akhmad Fariz Nurdiansyah, M. Ujung Baehaqi

©2014 Departemen - SMF Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD. Dr. Soetomo Surabaya

361 + x hlm

ISBN 976-602-95040-2-6

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan Departemen - SMF Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD. Dr. Soetomo, Surabaya

Diterbitkan pertama kali oleh :

Departemen - SMF Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD. Dr. Soetomo
Surabaya, Mei 2014

KATA SAMBUTAN
KETUA PANITIA PKB XXVIII PENYAKIT DALAM
FK UNAIR – RSUD DR. SOETOMO SURABAYA

Sejawat yang terhormat,

Pertama-tama marilah kita panjatkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Kuasa yang telah memberikan berkat dan kesempatan untuk kita dalam menghadiri kegiatan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan secara regular. Kegiatan PKB ini diselenggarakan sebagai sarana meningkatkan wawasan para klinisi mengingat ilmu kedokteran terus berkembang baik segi diagnostik maupun tata laksana penyakit. PAPDI cabang Surabaya bekerja sama dengan FK Unair dan RSUD Dr. Soetomo menyelenggarakan PKB XXIX pada tanggal 24-25 Mei 2014 dengan tema

INTERNAL MEDICINE IN THE ERA OF
INDONESIAN UNIVERSAL HEALTH COVERAGE

Dalam tema yang dipilih kali ini diharapkan agar dapat membantu terlaksananya program asuransi yang dicanangkan oleh Pemerintah dan juga membantu menjembatani merawat kasus-kasus di daerah yang membutuhkan perawatan lebih lanjut sesuai dengan kompetensi yang dimiliki.

Adapun bentuk kegiatan ini adalah Educational Programme (workshop), Kuliah Umum, dan Symposium. Topik-topik bahasan yang akan ditampilkan meliputi bidang : Alergi – Imunologi, Endokrinologi–Metabolik, Hematologi – Onkologi Medik, Kardiologi, ginjal – Hipertensi, Pulmonologi, Rematologi, Tropik – Infeksi, Gastroentologi, dan Geriatri.

Akhir kata, kami panitia mohon maaf apabila dalam penyelenggaraan kegiatan ini masih banyak terdapat kesalahan dan kekurangan. Kami mengucapkan banyak terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya atas partisipasi Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes, Sp.PD, KEMD; Direktur Rumah Sakit RSUD Dr. Soetomo Dodo Anondo, dr., MPH; Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Poernomo Boedi Setiawan, dr., Sp.PD, K-GEH; para penulis naskah yang ditengah kesibukannya masih menyempatkan diri memberi sumbangsuhnya sehingga naskah ini bisa menjadi buku yang tidak ternilai harganya, serta para kontributor, panitia dan rekan sejawat yang membantu terlaksananya kegiatan ini. Semoga kegiatan ini dapat bermanfaat untuk semua rekan sejawat yang berkerja dilayanan primer, sekunder dan tersier. Kami juga berharap agar *Indonesian Universal Coverage* tidak menjadi kendala dalam pelayanan yang prima.

Salam Sejawat,
Ketua PANITIA

Dr. Yuliasih, dr., SpPD-KR.

≡ Peserta workshop

- Simpo : 650

- Farmasi : 6

- stand : 6

KATA SAMBUTAN
KETUA PAPDI CABANG SURABAYA

Assalamualaikum Wr. Wb.

Puji Syukur ke hadirat Allah SWT kita panjatkan; dengan rahmat, hidayah serta ijin Nya kita dapat menyelenggarakan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) XXIX Ilmu Penyakit Dalam.

PKB ini konsisten kita laksanakan tiap tahun selama 29 tahun ini karena pendidikan kedokteran tidak pernah berhenti walau seseorang sudah mendapatkan gelar dokter atau bahkan dokter spesialis. Perkembangan dunia ilmu kedokteran selalu dinamis, selalu ada temuan temuan baru. Dokter harus selalu mengikuti dan mengembangkan diri menjaga pengetahuan dan keterampilannya agar mampu dan siap bersaing dengan tenaga kesehatan asing yang masuk Indonesia pada era globalisasi.

Indonesia dalam melaksanakan resolusi World Health Assembly tahun 2005 yang menyerukan pembiayaan kesehatan yang berkelanjutan melalui Universal Health Coverage, awal tahun 2014 ini telah memasuki era Jaminan Kesehatan Nasional, Era Indonesia Universal Health Coverage.

PAPDI yang merupakan perhimpunan para ahli penyakit dalam berkewajiban meningkatkan pelayanan serta mutu kesehatan di bidang penyakit dalam. PAPDI juga berkewajiban mempersiapkan dokter dan dokter spesialis penyakit dalam menghadapi sistim Jaminan Kesehatan Nasional. Berkaitan dengan tanggung jawab itu, PAPDI cabang Surabaya bekerja sama dengan Departemen/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga mengadakan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan(PKB) XXIX Ilmu Penyakit Dalam yang mengemukakan tema

“Internal Medicine in the Era of Indonesia Universal Health Coverage”

Kami berharap, PKB ini dapat memberikan informasi perkembangan ilmu kedokteran di bidang penyakit dalam yang mutakhir bagi para dokter, dokter spesialis, dan siapapun yang tertarik dan peduli pada perkembangan ilmu penyakit dalam.

Kepada kepala Departemen/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr. Soetomo, serta para nara sumber, kami mengucapkan penghargaan dan terima kasih telah membagi waktu dan ilmunya demi kemajuan ilmu Penyakit Dalam.

Kepada segenap panitia yang telah bekerja keras mensukseskan acara PKB ini, kami menyampaikan apresiasi dan terima kasih. Kepada para mitra kerja yang mendukung acara PKB ini kami sampaikan penghargaan dan terima kasih.

Akhirnya kami mengucapkan selamat mengikuti PKB XXIX Ilmu Penyakit Dalam. Mudah-mudahan para peserta dapat mengikuti acara dengan baik dan dapat menyerap ilmu yang diberikan secara optimal untuk meningkatkan kualitas pelayanan di era Universal Health Coverage; serta meningkatkan pendidikan dan penelitian di bidang Ilmu Penyakit Dalam. Kami mohon maaf apabila dalam penyelenggaraan dijumpai kekurangan kekurangan yang tidak disengaja.

... sehingga kegiatan ini mendapatkan ridho Allah SWT dan memberikan kontribusi yang bermakna dalam peningkatan dan perbaikan mutu pelayanan kepada penderita, di era JKN ini.

Wassalamualaikum Wr Wb

Ketua PAPDI Cabang Surabaya

Soebagijo Adi dr, Sp.PD-KEMD, FINASIM

Contributors

Prof. Dr. Agung Pranoto dr, MKes, Sp.PD-KEMD, FINASIM

Division of Endocrinology and Metabolism - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr. Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Dr. Ami Ashariati, dr, Sp.PD-KHOM, FINASIM

Division of Hematology and Medical Oncology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr. Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro dr, Sp.PD-KEMD, FINASIM

Division of Endocrinology and Metabolism - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr. Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Dr. Hernomo O. Kusumobroto, dr, Sp.PD-KGEH

Division of Gastroentero - Hepatology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr. Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Iswan A. Nusi dr, Sp.PD-KGEH, FINASIM

Division of Gastroentero - Hepatology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr. Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Dr. Nasronudin, dr, Sp.PD-KPTI, FINASIM

Division of Tropical and Infectious Diseases - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr. Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Dr. Suharto dr, MSc, MPdK, DTMH, Sp.PD-KPTI, FINASIM

Division of Tropical and Infectious Diseases - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr. Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Dr. Usman Hadi, dr, Sp.PD-KPTI

Division of Tropical and Infectious Diseases - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr. Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Dr. Ari Sutjahjo, dr, Sp.PD-KEMD

Division of Endocrinology and Metabolism - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr. Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Dr. Arto Yuwono, dr, Sp.PD-KP

Division of Respiriology & Critical Respiration - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Padjadjaran University - Hasan Sadikin Hospital, Bandung

Dr. Gatot Soegiarto dr, Sp.PD-KAI, FINASIM

Division of Allergy and Immunology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University - Dr. Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Dr. Joewono Soeroso, dr, MSc, Sp.PD-KR, FINASIM

Division of Rheumatology - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Dr. S. Ugroseno, dr, Sp.PD-KHOM

Division of Hematology and Medical Oncology - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Dr. Yuliasih, dr, Sp.PD-KR

Division of Rheumatology - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Moch. Thaha, dr, Ph.D., Sp.PD-KGH, FINASIM

Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Ari Baskoro, dr, Sp.PD-KAI

Division of Allergy and Immunology - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Awalia, dr, Sp.PD-KR

Division of Rheumatology - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Bramantono, dr, Sp.PD-KPTI

Division of Tropical and Infectious Diseases - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Chandra Irwanadi dr, Sp.PD-KGH, FINASIM

Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Chairul Effendi dr, Sp.PD-KAI, FINASIM

Division of Allergy and Immunology - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Erwin Astha Triyono, dr, Sp.PD-KPTI

Division of Tropical and Infectious Diseases - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Hadiq Firdausi, dr, Sp.PD

Department of Internal Medicine Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Jusri Ichwani dr, Sp.PD-KGer, FINASIM

Division of Geriatry - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Lita Diah Rahmawati, dr, Sp.PD

Division of Rheumatology - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Made Putra Sedana, dr, Sp.PD-KHOM

Division of Hematology and Medical Oncology - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

M. Vitanata Arfijanto, dr, Sp.PD-KPTI

Division of Tropical and Infectious Diseases - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Novira Widajanti, dr, Sp.PD-KGer

Division of Geriatry - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Poernomo Boedi-Setiawan, dr, Sp.PD-KGEH, FINASIM

Division of Gastroentero-Hepatology - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Pranawa, dr, Sp.PD-KGH, FINASIM

Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Soebagijo Adi S., dr, Sp.PD-KEMD, FINASIM

Division of Endocrinology and Metabolism - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Sri Murtiwi, dr, Sp.PD-KEMD, FINASIM

Division of Endocrinology and Metabolism - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Titong Sugihartono, dr, Sp.PD-KGEH, FINASIM

Division of Gastroentero - Hepatology - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Sonny Wibisono dr, Sp.PD-KEMD, FINASIM

Division of Endocrinology and Metabolism - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Ummi Maimunah, dr, Sp.PD-KGEH

Division of Gastroentero - Hepatology - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Artaria Tjempakasari, dr, Sp.PD-KGH

Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Airlangga University - Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Daftar Isi

1. Daftar Kontributor	ii
2. Kata Pengantar Ketua Panitia PKB XXIX	v
3. Kata Pengantar Ketua PAPDI Cabang Surabaya	vi
4. Gambaran Klinik SLE <i>Dr. Yuliasih, dr, Sp.PD-KR</i>	1
5. Renoprotective and Diabetogenic Effects of Most Statins (What Do We Know with the Novel Statin) <i>Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr, Sp.PD-KEMD</i>	10
6. Pneumocystis Pneumonia (PCP) <i>Prof. Dr. Usman Hadi, dr, Sp.PD-KPTI</i>	19
7. Penatalaksanaan Pneumonia dan Referalnya <i>Dr. Arto Yuwono, dr, Sp.PD-KP</i>	24
8. Pneumonitis Lupus <i>Dr. Yuliasih, dr, Sp.PD-KR</i>	29
9. Pathogenesis of Chronic Cardiorenal Syndrome (Is There a Role for Oxidative Stress ?) <i>Moch. Thaha, dr, Ph.D., Sp.PD-KGH</i>	36
10. Mechanism of Vomiting on Infection <i>Prof. Dr. Nasronudin, dr, Sp.PD-KPTI</i>	58
11. Treatment of Vomiting in Infection <i>Erwin Astha Triyono, dr, Sp.PD-KPTI</i>	64
12. Goals of Chronic Hepatitis B Therapy : Update on Regional and Global Guidelines <i>Prof. Iswan A. Nusi, dr, Sp.PD-KGEH</i>	72
13. Pengobatan Anti Virus Nucleosida Analog pada Hepatitis B Kronis : Dampak Jangka Panjang Supresi Virus <i>Poernomo Boedi Setiawan, dr, Sp.PD-KGEH</i>	76
14. Cardiovascular Benefits of the Combined SU with Metformin (Focus on the FDC of Glimpiride and Metformin) <i>Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr, Sp.PD-KEMD</i>	83
15. Natural History and Diagnosis of Food Allergy <i>Chairul Effendi, dr, Sp.PD-KAI</i>	106

16. Geriatric Giants <i>Jusri Ichwani, dr, Sp.PD-KGer</i>	110
17. Management of Food Allergy <i>Ari Baskoro, dr, Sp.PD-KAI</i>	119
18. Imobilisasi Pada Orang Usia Lanjut PB PERGEMI <i>Hadiq Firdausi, dr, Sp.PD</i>	125
19. Retarding the Progression of Chronic Kidney Disease <i>Chandra Irwanadi M., dr, Sp.PD-KGH</i>	133
20. Risk Factors, Screening & Primary Prevention of Chronic Kidney Disease <i>Artaria Tjempakasari, dr, Sp.PD-KGH</i>	139
21. Patofisiologi Sepsis <i>M. Vitanata Arfijanto, dr, Sp.PD-KPTI</i>	146
22. Penggunaan Antibiotika Pada Sepsis <i>Bramantono, dr, Sp.PD-KPTI</i>	157
23. Diagnosis and Treatment of Spondyloarthritis and its Referral System <i>Awalia, dr, Sp.PD-KR</i>	168
24. Patogenesis Spondiloartropati <i>Dr. Yuliasih, dr, Sp.PD-KR</i>	183
25. Risk Factor and Diagnostic Approach of Breast Cancer <i>Dr. S. Ugroseno, dr, Sp.PD-KHOM</i>	192
26. The Medical Management of Breast Cancer <i>Prof. Dr. Ami Ashariati, dr, Sp.PD-KHOM</i>	204
27. Perawatan Paliatif Penderita Kanker Payudara <i>Made Putra Sedana, dr, Sp.PD-KHOM</i>	215
28. Past, Present, and Future of Antibiotic Treatment: No Action Today No Cure Tomorrow <i>Prof. Dr. Usman Hadi, dr, Sp.PD-KPTI</i>	226
29. Hepatitis: Overview <i>Ummi Maimunah, dr, Sp.PD-KGEH</i>	231
30. Practical Consideration in Usage of Basal Insulin Treatment <i>Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes, Sp.PD-KEMD</i>	241

31. Targeting Pre-mix Analogue Insulin for simple intensification after basal fails <i>Soebagijo Adi S., dr, Sp.PD-KEMD</i>	250
32. Hipertiroid <i>Sony Wibisono, dr, Sp.PD-KEMD</i>	258
33. The Management of Primary Hypothyroidism <i>Sri Murtiwi, dr, Sp.PD-KEMD</i>	265
34. Penyakit Graves Pada Kehamilan <i>Dr. Ari Sutjahjo, dr, Sp.PD-KEMD</i>	278
35. Inflammatory Bowel Disease <i>Prof. Dr. Hernomo O. Kusumobroto, dr, Sp.PD-KGEH</i>	282
36. The Natural History of Spondyloarthritis <i>Lita Diah Rahmawati, dr, Sp.PD</i>	290
37. Diarrhea: Infection or Non Infection? Practical overview <i>Prof. Dr. Suharto, dr, MSc., MPdK., DTM&H., Sp.PD-KPTI</i>	300
38. Geriatric Asessment <i>Novira Widajanti, dr, Sp.PD-KGer</i>	308
39. Immunotherapy for Food Allergy: Myth or Reality? <i>Dr. Gatot Soegiarto dr, Sp.PD-KAI, FINASIM</i>	321
40. Spontaneous Bacterial Peritonitis in Liver Cirrhosis <i>Titong Sugihartono, dr, Sp.PD-KGEH, FINASIM</i>	336
41. New Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease <i>Pranawa, dr, Sp.PD-KGH</i>	343
42. Tatalaksana Karsinoma Hepatoseluler dan Sistem Rujukan <i>Poernomo Boedi Setiawan, dr, Sp.PD,K-GEH</i>	349
43. Penyakit Rematik Otoimun Sistemik Dengan Manifestasi Gastrointestinal <i>Dr. Joewono Soeroso, dr, MSc, Sp.PD-KR, FINASIM</i>	354

Gambaran Klinik SLE

Yuliasih

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan adanya autoantibodi yang menyebabkan inflamasi sistemik, seringkali menimbulkan gejala klinik *multi organ disfunction*. Manifestasinya sangat luas mulai dari yang ringan sampai berat atau mengancam jiwa. Manifestasi klinik sangat terkait dengan faktor genetik. Pada populasi tertentu, misalnya Afro-American, gambaran klinis yang sering dijumpai yaitu lupus nefritis, lupus kutaneus dan CNS lupus, demikian juga pada suku Asia. Untuk mengenali gejala klinik lupus harus mengetahui gejala-gejala lupus pada organ-organ karena masing-masing organ menunjukkan gejala yang berbeda.

SLE diketahui sejak pertengahan abad ke-12 yaitu ditandai adanya *malar rash* dan pada 1872 Sarjana Kaposi menjelaskan bahwa penyakit SLE ini adalah penyakit sistemik terutama mengenai jaringan ikat (*connective tissue disease*). Dari tahun ke tahun angka kejadian lupus makin meningkat, hal ini disebabkan pemahaman tentang pathogenesis lupus semakin jelas. Dengan *diagnose* yang tepat dan cepat, maka 10 *years survival* tercapai 90%, dengan demikian banyak pasien lupus terselamatkan.

SLE termasuk kelompok penyakit autoimun *connective tissue*. *Connective tissue* terdiri dari berbagai macam sel maupun matriks ekstraseluler serta jaringan penyangga yang dapat berupa fibroblas, makrofag, sel retikular, sel mesensimal, sel mast, lekosit, melanosit, pada matriks ekstraseluler: kolagen, jaringan retikular, jaringan elastik, proteoglikan, glikoaminoglikan, glikoprotein. Oleh karena jaringan *connective tissue* sangat luas yang merupakan *self antigen* pada penyakit lupus, maka bisa dipahami bahwa manifestasi SLE sangat luas dan terkait dengan jaringan ikat.

Jaringan ikat

Jaringan mesensimal membentuk empat macam kelompok jaringan ikat yaitu:

1. *jelly-like connective tissue*: pulpa dentis, umbilical cord
2. *reticular connective tissue*: spleen, lymph nodes, bone marrow
3. *adipose connective tissue*: sel adiposit
4. *loose connective tissue*: interstitial, contoh stroma of epithelial organs
5. *dense connective tissue*: sclera, dermis

Sel-sel yang termasuk jaringan ikat yaitu fibroblast, miofibroblas, adiposit, melanosit, *adult stem cells*, makrofag, sel lekosit, limfosit, monosit, plasma sel, sel mast. Sedangkan matriks ekstraseluler yang merupakan kelompok jaringan ikat yaitu: fibroblast, serabut kolagen, serabut elastik, glikoaminoglikan, proteoglikan dan adesif glikoprotein.

16. Archer A, Yokoyama WM. Psoriatic Arthritis. In: The Washington Manual Rheumatology Subspecialty Consult. Editors: Kahl LE. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Washington, 2012, pp. 176 – 82.

--- o0o ---

Patogenesis Spondiloartropati

Yuliasih

Pendahuluan

Istilah spondiloartropati yaitu merujuk suatu arthritis hereditas yang sangat kuat berhubungan dengan HLA-B27. Sejak ditemukan HLA-B27 30 tahun yang lalu banyak dilakukan penelitian peran HLA-B27 pada patogenesis spondiloartropati. Meskipun demikian sampai saat ini patogenesisnya belum diketahui secara pasti. Spondiloartropati merupakan kelompok penyakit artritis inflamasi dengan predileksi pada tulang belakang, entesis inflamasi dan perubahan hemostasis metabolisme tulang. Yang merupakan kelompok spondiloartropati yaitu ankilosing spondilitis, reaktif artritis, psoriatik artritis, enteropatik artritis dan rieter sindrom.

Manifestasinya sangat luas, gejala awal umumnya pada dewasa muda dengan keluhan nyeri yang tidak spesifik pada daerah pantat dan paha yang disertai dengan kaku sendi, berkurang saat melakukan aktivitas dan memberat saat tidak melakukan aktivitas. Rata-rata penderita terdiagnosis berkisar 8 tahun setelah timbulnya gejala, karena spondiloartropati adalah kelompok penyakit *low grade inflammation* sehingga tidak disadari oleh penderita. Gejala spondiloartropati yang khas adalah nyeri pada tendon *achilles costosternal junction* dan berbagai tendinitis. Artritis yang berat hanya terjadi pada 25-36% dan biasanya pada sendi bahu, lutut, pergelangan kaki dan pinggul. Gejala yang lain yang juga sering dijumpai adalah nyeri pada leher yang dapat berupa pusing dengan berbagai terapi anti nyeri tidak berkurang. Gejala lain yang juga sering dijumpai yaitu anterior uveitis, gagal jantung, nyeri dada, atau angina, perikarditis, gangguan konduksi, sesak, batuk dan batuk darah akibat dari fibrosis paru.

Gejala spondiloartropati menyerupai penyakit sistemik pada umumnya sehingga klinisi sering tidak memikirkan kemungkinan adanya inflamasi artritis. Mengingat kurangnya pengetahuan tentang penyakit dan pemeriksaan muskuloskeletal (GALS) maka dalam berbagai kesempatan dikenalkan berbagai penyakit rematik untuk menjadi bagian dari penyakit sistemik yang sering dijumpai di bidang penyakit dalam.

PATOGENESIS SPONDILOARTROPATI

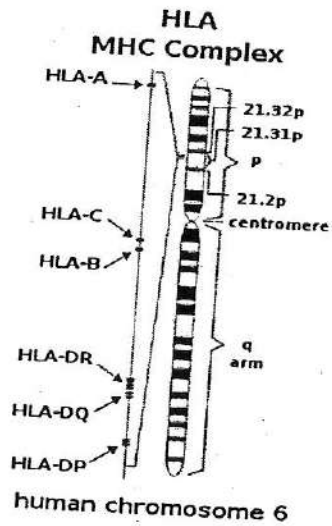
Terjadinya inflamasi pada spondiloartropati akibat adanya defek sistem imun pada berbagai tempat yaitu inflamasi pada gastrointestinal yang akhirnya memicu terjadi kronik inflamasi pada sendi. Kronik inflamasi menyebabkan terjadinya fibrosis dan osifikasi yang berbentuk *spur bridging* yang menimbulkan sindesmofit, akhirnya berkembang menjadi ankilosing vertebra, etiologi yang pasti tidak diketahui, diduga terkait faktor genetik dan lingkungan.

Faktor Genetik

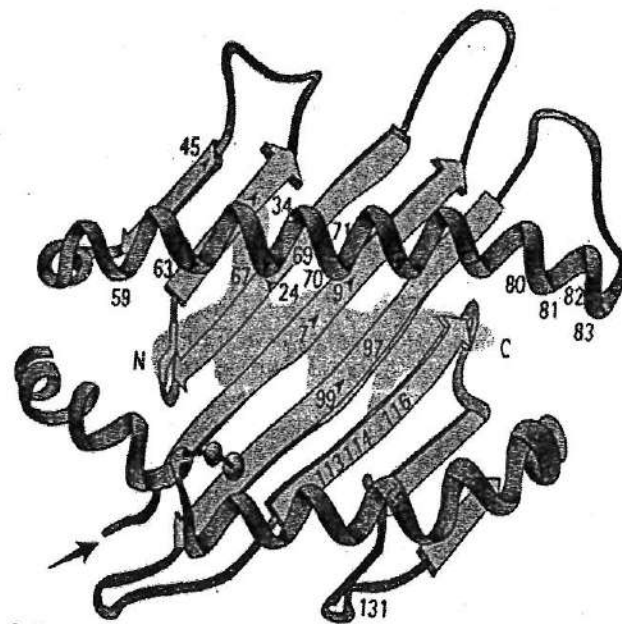
Gen yang mempunyai peran besar pada patogenesis spondiloartropati ada 7 lokus yang sangat bervariasi. Menurut studi genetik lokus-lokus tersebut adalah HLA-B27 Endoplasmic Reticulum Amino Peptidase (ERAP1 = TNF Receptor Shedding Amino Peptidase Regulator-1, Interleukin-23 Receptor (IL-23R), Interleukin-1 Receptor-2 (IL-R2) dan Antrax Toxin Receptor-2 (ANTXR2).

HLA-B27 pertama kali ditemukan tahun 1969, empat tahun kemudian diketahui berhubungan dengan penyakit ankilosing spondilitis atau lebih sering dikenal dengan spondiloartropati. Namun tidak semua individu yang mempunyai gen ini menderita spondiloartropati. Hal ini disebabkan sifat gen HLA-B27 yang sangat polimorfis. Saat ini ditemukan 133 alel yang membedakan sub tipe HLA-B27.

HLA-B27 berdasarkan subtipe nya didapatkan 133 subtipe yang dimulai dari HLA-B*27 01 – HLA-B*27 133. Sub tipe HLA-B27 ini tersebar di seluruh dunia. Sub tipe inilah yang membedakan keterkaitan antara HLA-B27 dengan artritis inflamasi. Sub tipe yang sering dijumpai yaitu B*2705 ditemukan hampir 90% di Eropa. Sub tipe B*2702 dan B*2704 berasosiasi sangat kuat dengan ankilosing spondilitis. B*2706 banyak di jumpai di Asia, B*2709, tidak terkait dengan spondiloartropati.



The HLA-B gene is located on the short (p) arm of chromosome 6 at position 21.3. Specifically, the HLA-B gene is located from base pair 31,429,627 to base pair 31,432,913 on chromosome 6.



Antigen-binding cleft of HLA-B27 with bound antigenic peptide

Gambar 1. Gen HLA-B27 (Khan, 2010)

HLA-B27 ini mempunyai sifat yang spesifik dibanding dengan molekul HLA kelas I lainnya, perbedaan itu terletak pada :

1. Spesifisitas peptida binding
2. Cenderung misfolding
3. Sering membentuk *heavy chain homodimer* saat sel *recycling*

Peran HLA-B27

Artrogenik Peptida

Susunan molekul HLA-B27 terdiri dari 3 komponen yaitu polimorfik HLA pada rantai *heavy chain* dan *monomorphic light chains* $\alpha 2$ microglobulin dan untaian peptida pendek yang dikenal sebagai *antigenic peptide*, tiap sub tipe mempunyai perbedaan pada *antigenic peptide*. HLA-B27 berbentuk trimolekuler kompleks yang sangat stabil.

Beberapa hipotesa tentang teori HLA-B27 sebagai penyaji *atherogenic peptide* yang terikat pada HLA merupakan peptida dari mikroba atau *self antigen* yang dipresentasikan ke CD8, Tidak hanya CD8 saja yang teraktivasi, tetapi beberapa hipotesa menyatakan bahwa respon terhadap mikroba yang disajikan oleh HLA-B27 juga direspon oleh CD4. Diduga peptida mikroba mirip dengan *self peptide*. Laporan terbaru tentang proses molekular mimikri disebutkan bahwa ada kesamaan antara alel virus dan *self peptide* yang berasal dari vaso aktif intestinal peptida reseptor dan didapatkan pada kelompok HLA-B27 dengan sub tipe B*2709 dan B*2705. Sedang pada HLA-B*2709 mengenali *self peptide* yang berasal dari enterobakteria, *chlamydia*, *cytokeratin*.

Misfolding HLA

HLA-B27 merupakan gen yang terkait dengan spondiloartropati. Ada beberapa teori yang mengatakan bahwa HLA-B27 menjadi sangat penting pada patogenesis spondiloartropati. Teori lain yaitu teori independen terhadap antigen spesifik, molekul HLA-B27 setelah transkripsi terjadi folding untuk menjadi bentuk tiga dimensi. Proses folding ini biasanya terjadi sangat lambat, karena proses folding yang begitu lambat menimbulkan bentuk dimer, sehingga terjadi gangguan pada folding HLA. Akibat gangguan folding ini mengakibatkan fungsinya terganggu, selain itu akan menimbulkan stress pada *endoplasmic reticulum* (ER) karena akumulasi dari unfold protein. Bentuk dimer HLA-B27 yang dikenali oleh reseptor CD4 dan natural sel *Natural Killer* (NK) menimbulkan respon inflamasi.

Kecenderungan terjadi misfolding akibat adanya mutasi pada "*peptida binding groove*" yang menyebabkan *slow folding*. Faktor lain di duga akibat adanya *immunoglobulin-heavy-chain-binding protein* (BiP) yang sangat lambat mengikat *heavy chain*, dengan demikian *heavy chain* tidak bisa terikat dengan *light chain* dan *peptide binding*. Pada penelitian lebih lanjut ternyata BiP lebih cenderung mengikat *heavy chain* yang monomer dan dengan bantuan BiP terjadi ikatan dengan *heavy chain oligomer* lainnya melalui ikatan disulfida membentuk HLA-B27 dimer. Bukti adanya misfolding yaitu

- Banyak HLA-B27 yang ditemukan dalam bentuk Oligomer.
- Prolong BiP binding
- ER banyak ditemukan tumpukan heavy chain
- Didapatkan aktivitas ERAD yang meningkat

Akibat misfolding protein pada ER

Proses folding protein terjadi setelah proses transkripsi, rantai *heavy chains* ditranskripsi linier dan selanjutnya masuk ke dalam ER. Dalam ER dengan bantuan chaperon rantai *heavy chains* akan bergabung dengan rantai *light chains* yang selanjutnya akan digabungkan rantai *antigenic peptide* dengan panjang dan urutan asam amino yang sesuai yang diatur oleh enzim sitosol. Pada umumnya panjang *antigenic peptide* ini adalah 4-20 asam amino. Bila ketiga komponen ini telah terbentuk maka selanjutnya HLA dilipat menjadi 3 dimensi, salah satu yang berperan dalam membentuk 3 dimensi ini adalah protein ERAP-1, *deficiency* ERAP-1 menyebabkan gangguan dalam membentuk struktur 3 dimensi akibatnya bila molekul HLA-B27 tidak terlipat dengan baik maka akan menimbulkan respon signaling intraseluler, pada makrofag akan memicu sekresi IL-23 yang selanjutnya merangsang sekresi sitokin IL-17. Pada HLA-B27 yang misfolding terjadi akumulasi HLA pada ER dan akhirnya merespon terjadi inflamasi. Defisiensi ERAP-1 menimbulkan perubahan aktivitas sitokin. IL-23R yang terekspresi pada Th17 yang mensekresi IL-17 sebagai sitokin proinflamasi. Dengan demikian defisiensi ERAP-1 menimbulkan kegagalan folding HLA-B27. Hal ini dibuktikan dengan biopsi sinovial didapatkan ekspresi *Unfolded-Protein Response* (UPR) yang banyak.

Protein misfolding mempunyai efek biologi yang beragam tergantung dari jumlah dan derajat kesalahan lipat dan respon sel atau jaringan terhadap protein yang tidak berfungsi. Dampak protein misfolding bisa mempengaruhi sitosol, mitokondria dan ER. ER merupakan bagian dari sel yang berfungsi untuk melipat dan mensekresi protein yang telah melipat. Akibat dari penumpukan protein yang tidak terlipat dengan benar menyebabkan stress pada ER. Untuk membantu supaya ER tidak mengalami stress maka seharusnya protein-protein non fungsional akan dieliminir oleh ERAD. Namun pada spondiloartropati dengan adanya misfolding protein ini mengapa tidak teratasi dengan ERAD diduga ada sebab yang sampai saat ini tidak diketahui.

Adanya misfolding protein selain dieliminir oleh ERAD juga bisa dilakukan *autophagy* supaya ER tidak mengalami stress. Proses *autophagy* bisa berupa komponen yang non spesifik (*bulk autophagy*) atau *simply autophagy* atau komponen sel yang spesifik maka proses *autophagy* melalui *chaperone mediated autophagy*.

Autophagy dapat diaktifkan oleh ER yang stress melalui dua sinyal. Pada model binatang coba, misfolding didapatkan gambaran klinis yang berbeda-beda. Tergantung ekspresi HLA-B27 karena polimorfisme dan derajat beratnya jumlah folding. Hal ini diduga disebabkan oleh sitokin yang dilepas. Sitokin juga berperan dalam mengatur folding protein. Sitokin yang berperan yaitu TNF α dan interferon. Misfolding HLA akan dieliminasi oleh ERAD. Bila ERAD ini tidak berjalan dengan baik, maka ER akan merespon protein misfolding ini menjadi *unfold protein response* yang merupakan gangguan hemostasis dari ER.

Free heavy chain hipotesa

Pada permukaan sel $\hat{2}$ M yang merupakan light chain mungkin terpisah dari heavy chain sehingga terdapat free heavy chain. Free heavy chain I akan berikatan dengan free heavy chain lainnya membentuk rangkaian HLA dimir. HLA dimir ini akan dikenali oleh natural killer sel melalui *Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors* (KIR) akibatnya selanjutnya terjadi aktivasi sel NK.

Gen non HLA-B27 (CARD15, NOD2 [Sensor Bakteri])

Patogenesis spondiloartropati saat ini menjadi perdebatan yang sangat seru, karena ditemukan gen-gen non HLA-B27 yaitu CARD15 dan NOD2, sehingga spondiloartropati saat ini tidak dikelompokkan dalam penyakit autoimun tetapi dikelompokkan dalam penyakit autoinflamasi.

CARD15, NOD2 merupakan reseptor peptidoglikan yang komponennya berisi dipeptida muramil yang berasal dari bakteri. Bila muramil ini menempel pada reseptor tersebut akan terjadi signal transduksi NF κ B atau *inflammosome* yang menghasilkan sitokin proinflamasi.

PERAN LINGKUNGAN

Faktor lingkungan yang terkait dengan patogenesis ini dapat dijelaskan pada reaktif artritis. Kuman yang diduga memicu terjadinya artritis yaitu shigella, chlamydia, yersinia, salmonella.

Mukosa Gastrointestinal Hipotesis

Telah bertahun-tahun diduga ada hubungan antara mukosa dan radang pada sendi. 60% pasien spondilo didapatkan gambaran inflamasi secara mikroskopik pada daerah colon atau irium yang tidak ada hubungannya dengan penyakit gastrointestinal. Gambaran khas daripada spondilo yaitu adanya infiltrasi sel-sel radang pada sinovia dan entesitis, demikian juga manifestasi ekstraartikuler misalnya colon atau irium. Inflamasi dapat terjadi focal atau diffuse, artinya dapat terjadi local pada sacroiliaka. Pada gastrointestinal didapatkan gambaran akut inflamasi yang ditandai dengan infiltrasi polimoronuklea atau makrofag dan limfosit. Namun kadang-kadang tanpa disertai gambaran histology aktif pada gambaran gastrointestinal.

Patogenesis spondiloartropati diduga diawali adanya infeksi pada gastrointestinal yang menyebabkan material bakteri masuk ke dalam sirkulasi yang dapat memicu aktivasi sistem imun dan selanjutnya menimbulkan inflamasi pada sendi. Contoh paling khas pada salah satu kelompok penyakit ini yaitu reaktif artritis, karena reaktif arthritis timbul setelah infeksi gastrointestinal. Kondisi ini sangat mendukung teori resirkulasi antigen yang berasal dari gastrointestinal.

Flora yang ada di dalam usus diduga berperan dalam patogenesis inflamasi gastrointestinal dan arthritis. Diduga ada gangguan permeabilitas dari usus sehingga terjadi translokasi bakteri ke dalam sirkulasi perifer. Flora mikroba usus sebagai pemicu spondiloartropati, hal ini diduga karena gagalnya respon imun yaitu CD8 dalam merespon mikroba. Akhirnya microbial flora ini memicu aktivitas sistem imun karena hilangnya sistem tolerance atau adanya *cross reactive* dengan *self peptide*.

Dari laporan studi pasien-pasien tersebut pada mukosa ususnya terdapat klonasi sel T yang sama pula terjadi pada sendi yang mengalami arthritis konsep yang paling mendukung untuk menerangkan patogenesis spondiloartropati yaitu adanya patologi mukosa gastrointestinal. Dalam kondisi normal mukosa gastrointestinal dan kulit merupakan *barrier* alami terhadap invasi bakteri. Pada spondiloartropati nampaknya *barrier* mukosa gastrointestinal tidak berjalan dengan baik sehingga mikroba patogen dapat masuk dalam sirkulasi yang menimbulkan kronik inflamasi dalam hal ini sistem *barrier* mukosa gastrointestinal yang berupa epitel sekresi IgA TLR atau NLR tidak berjalan dengan baik.

Menurut pendapat peneliti ada hubungan antara mikroba dalam gastrointestinal dan inflamasi pada muskuloskeletal. Peran mikroba yang patogen pada gastrointestinal dan kulit menimbulkan biomekanikal stres. Biomekanikal stres dapat memicu inflamasi dalam dua cara yaitu merusak jaringan akibat inflamasi pada tendon atau entesitis memicu NLR yang kemudian mengaktifasi inflamamosome yang menghasilkan sekresi sitokin proinflamasi, mekanisme lain yaitu melalui biomekanikal stres yang memicu aktivasi faktor transkripsi NF κ B.

Hal ini mendukung hipotesa biomekanikal stres, hipotesa ini menerangkan antara inflamasi dan pembentukan tulang baru pada spondiloartropati. Telah banyak laporan bahwa trigger yang berupa stress pada seluler yang terjadi pada N-tendon akan menginduksi inflamasi dan pembentukan tulang. Hal ini disebabkan adanya aktivasi osteogenik signaling oleh *Bone Morphogenetic Protein* (BMP) dan Wnt pada prekursor sel mesensimal yang akan berdeferensiasi menjadi kondrosit hipertrofi dan menyebabkan formasi tulang endokondral. Sel yang merespon biomekanikal stress yaitu kondrosit fibroblas yang selanjutnya merespon dengan mensekresi sitokin proinflamasi, kemokin lekosit *growth factor* yang memicu aktivitas sel B dan sel T.

PERAN SITOKIN

IL-17

IL-17 merupakan sitokin proinflamasi yang berperan pada berbagai penyakit inflamasi. Sumber utama IL-17 yaitu sel Th17, tetapi beberapa sel ikut juga memproduksi yaitu sel NK dan sel T. Sitokin IL-17 berperan pada inflamasi akut karena IL-17 merupakan mediator sekresi IL-6 dan IL-8. Pada prinsipnya IL-17 bertanggung jawab pada penyakit rematik yang didasari oleh proses inflamasi, karena diduga kuat IL-17 merupakan stimulan kerusakan cartilage. IL-17 akan terekresi bila ada aktivasi dari IL-23, karena ada bukti studi pada IL-23 yang melekat pada sel T juga berperan pada spondiloartropati.

IL-17 banyak ditemukan pada spondiloartropati yang aktif dan dilaporkan bahwa inflamasi menstimulasi pembentukan tulang sel NK berperan pada *innate immunity*, dimana fungsinya adalah memusnahkan pathogen yang berada di intraseluler. Sel ini banyak ditemukan pada penderita spondiloartropati. Peran sel NK pada patogenesis spondiloartropati yaitu sel NK mempunyai reseptor KIR3DL1 yang mengenali HLA-B27. Aktivitas *killing pathogen* sel NK ini dalam kondisi seimbang tergantung signal transduksi yang ditangkap yang menjaga keseimbangan ini dilakukan oleh

reseptor KIR3DS1 (activating receptor) dan KIR3DL1 (*inhibitory receptor*). Bila *free heavy chain* terikat dengan HLA-B27 akan berkembang kearah autoimun.

IL-17 disekresi oleh sel Th17 yang diketahui berperan pada berbagai penyakit autoimun. Sel ini mengekspresi IL-23R pada permukaannya. IL-17 ini juga dijumpai pada penderita IBD, psoriatic dan AS. IL-23 tidak mempunyai peran terjadinya deferensiasi Th17.

TNF α

TNF α diduga berperan pada spondiloartropati, sekresinya melalui aktivasi TNFR1 yang selanjutnya mengaktifasi NF κ B yang menimbulkan *survival cell*, *growing cell* dan apoptosis. Sudah banyak bukti bahwa anti TNF α dapat mengendalikan inflamasi pada spondiloartropati yang sangat efektif dan sangat cepat mengurangi gejala dan artritis pada axial maupun perifer.

IL-23

IL-23 merupakan sitokin yang memicu sekresi IL-17 dan IL-22. IL-23 ini meningkat pada penderita spondiloartropati dan tidak berkorelasi pada aktivitas penyakit. IL-23 banyak diproduksi oleh monosit dan makrofag.

IL-22

IL-22 merupakan sitokin yang diproduksi setelah ada stimulasi dari IL-23. Banyak ditemukan pada pasien dengan spondiloartropati yang disertai dengan bowel inflamasi.

ENTESITIS

Pada tahun 1972, sarjana John Ball pertama kali mendeskripsikan bahwa spondiloartropati berbeda dengan RA, dari laporan sarjana ini menyatakan bahwa kerusakan spondiloartropati dimulai pada entesitis (enteses yaitu tempat melekatnya ligament tendon dan kapsul sendi pada tulang dan yang paling menonjol adalah kelainan pada annulus fibrosus discus intervertebralis. Pada discus intervertebralis terbentuk spur yang menimbulkan sindesmofit dan bila inflamasi berlanjut timbul ankilosing. Dari penelitian lebih lanjut terdapat infiltrasi sel T dan B *bone marrow derived macrophage* dan osteoclast dan beberapa cell yang berperan dalam neo angiogenesis. Bila kita teliti proses entesitis adalah adanya inflamasi, destruksi tulang serta pembentukan tulang baru, entesitis tidak hanya pada tulang belakang saja namun juga terjadi pada sendi perifer, entesitis yang paling spesifik yaitu pada tendon achilles.

Pada spondiloartropati entesitis bias disebut sebagai "organ" dengan mengetahui komposisinya yang terdiri dari tendon, ligamen dan kapsul sendi dengan mengetahui komposisi dari tendon maka bisa difahami bahwa organ yang komposisinya menyerupai tendon maka akan terjadi inflamasi seperti pada entesitis karena proses mimicry. Organ yang mempunyai komposisi tendon antara lain usus, paru, jantung, mata, kulit dan ginjal dengan memahami entesitis ini maka akan mudah mengenali spondiloartropati.

BONE EROSION DAN BONE FORMATION

Gambaran khas pada spondiloartropati yaitu adanya *bone ankylosis*. Ankilosis adalah stadium hasil dari pembentukan tulang yang secara berlebihan yang dimulai dari periosteal yang terletak dekat pada permukaan sendi dan diskus intervertebralis. Pertumbuhan tulang lokal dimulai dari periosteal lining yang disebut osteofit atau *bone spur*. Osteofit terbentuk pada ujung tulang intervertebralis. Bila osteofit ini akan berlanjut maka akan terbantu sindesmofit. Sindesmofit merupakan bentuk spur yang tersusun secara vertikal yang mengakibatkan adanya jembatan diantara vertebra. Osteofit juga ditemukan pada tempat insersi tendon khususnya tendon akiles yang nyeri bila untuk bergerak. Bila pembentukan tulang ini berlanjut maka akan terbentuk fusi dari sendi intervertebralis. Osteofit pada diskus intervertebralis tidak ditemukan pada RA namun seringkali ditemukan pada penderita ankylosing spondylitis psoriatikritis dan osteoarthritis.

Perbedaan antara spondiloartropati dan Rheumatoid Arthritis (RA) pada Spondiloartropati merupakan penyakit osteoproliferatif sedangkan pada RA osteodestruktif. Adanya *bone loss* yang secara sistemik dipicu oleh inflamasi. Pada RA pada umumnya mengenai sendi-sendi kecil dan tidak melibatkan vertebra kecuali tulang servikalis. Sedangkan pada spondiloartropati adalah merupakan penyakit yang menyerang pada tulang belakang dan sacroilitis. Perbedaan klinis ini mungkin disebabkan perbedaan dalam merespon stress dimana yang satu merespon dengan pembentukan tulang sedangkan yang lain berupa destruksi tulang. RA melibatkan struktur variartikuler sedangkan spondiloartropati melibatkan tempat insersi tendon dan ligament. RA merupakan penyakit *chronic progressive* sedangkan AS merupakan *episodic flare*. Seringkali juga memberikan gambaran aktivitas penyakit yang rendah. Pada saat aktivitas penyakit rendah hanya ditandai dengan *bone formation*.

Pemberian TNF α dapat menurunkan gejala artritis perifer dan menurunkan kadar CRP. TNF α berperan banyak pada *bone erosion* pada spondiloartropati, hal ini terbukti pada sacroilitis banyak terekspresi TNF α . Terjadinya faktor destruksi dimulai pada proses entesitis dimana ditemukan kolagen *proteolytic proteinase capthesin K* yang banyak juga ditemukan pada permukaan tulang dan *intervertebral disc*. Sel yang menginfiltrasi pada lokasi entesitis yaitu sel mononuklear dan multinuklear yang akan berubah menjadi osteoklas. Faktor destruksi yang lain yaitu MMP 1 dan MMP 3. Pembentukan osteoklas yang berasal dari sel mesenkim diatur oleh prostaglandin E-2 paratirod hormon dan BMP.

Pembentukan osteoblas akan mempengaruhi *balance bone formation dan bone resorpsi*. Beberapa sitokin proinflamasi meningkatkan aktivitas prekursor osteoklas dibanding precursor osteoblas. Sitokin yang bertanggung jawab yaitu IL-1, IL-6, IL-17, dan TNF α . TNF α memicu ekspresi RANKL juga menghambat osteoblas melalui Runx2 dan Wnt. Sampai saat ini dilaporkan ada dua alel sub tipe yang mengkode 23 HLA-B27. Hsp70 mungkin juga mempunyai peran yang sangat krusial pada proses folding HLA-B27.

Bone loss merupakan kelainan yang umum dijumpai pada spondiloartropati. *Bone loss* ini bisa terjadi hanya setempat (*localized*) = erosi atau genetika yang menyebabkan osteoporosis. Patogenesisnya di duga oleh aktivasi osteoclas yang menyebabkan gambaran erosi sendi aktivitas osteoklast RANKL dan OPG. Terjadinya

erosi pada umumnya ditemukan pada sendi sacroiliaka dan adanya erosi pada sendi sacroiliaka dapat digunakan sebagai prediktor prognosis.

Erosi jarang ditemukan pada sendi-sendi perifer. Bila ada erosi pada sendi perifer menunjukkan prognosis yang buruk. Terjadinya patogenesis erosi akibat adanya sitokin-sitokin yang merangsang aktivitas osteoklas. Sitokin yang merangsang osteoklas diduga adalah TNF α , IL-6, IL-1 β . Selain sitokin, peran RANKL atau RANK dan OPG masih menjadi perdebatan. Pada penelitian lain peran Wnt signaling juga memicu terjadinya erosi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gaston H. Mechanisms of Disease: the immunopathogenesis of spondyloarthropathies. *Natural Clinical Practice Rheumatology*. 2006;2(7):383-392.
2. Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:400-405.
3. Khan MA. Remarkable Polymorphism of HLA-B27: An Ongoing Saga. *Curr Rheumatol Report*. 2010; 12: 337-41.
4. Khan MA. HLA and spondyloarthropathies. In Mehra N (Ed). *The HLA Complex in Biology and Medicine*. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, India. 2010: pp. 422-446.
5. Anandarajah AP, Schwarz EM. Bone Loss in Spondyloarthropathies: Role of Osteoclast, Rankl, Rank and Opg in the Spondyloarthropathies. Lopez-Larrea C, Diaz-Pena R, ed. *Molecular Mechanims of Spondyloarthropathies*. 2009;85-99.
6. Scofield RH, Kurien B, Gross T, et al. HLA-B27 binding of peptide from its own sequence and similar peptides from bacteria: implications for spondyloarthropathies. *Lancet* 1995; 345:1542—1544.
7. Ramos M, Alvarez I, Sesma L, et al. Molecular mimicry of an HLA-B27-derived ligand of arthritis-linked subtypes with chlamydial proteins. *J Biol Chem* 2002;277:37573—37581.
8. Wildner G, Diedrichs-Mohring M, Thurau SR. Induction of arthritis and uveitis in Lewis rats by antigenic mimicry of peptides from HLA-B27 and cytokeratin. *Eur J Immunol* 2002; 32:299—306.
9. Hulsmeyer M et al. Dual HLA-B27 subtype dependent conformation of a self-peptide. *J Exp Med*. 2004;199: 271—281.
10. Vazquez MN and Lopez de Castro JA. Similar cell surface expression of β 2-microglobulin-free heavy chains by HLA-B27 subtypes differentially associated with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52: 3290—3299.
11. Tran TM et al. Additional human beta(2)-microglobulin curbs HLA-B27 misfolding and promotes arthritis and spondylitis without colitis in male HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1317—1327.

--- oOo ---