

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Spondiloarthritis aksial (ax-SpA) merupakan kelompok penyakit inflamasi kronik yang ditandai dengan adanya pembentukan tulang patologis, terutama di sendi sakroiliaka dan tulang belakang yang dapat berkembang menjadi ankilosis (Rudwaleit *et al.*, 2011; Mandl *et al.*, 2015). Keterlambatan diagnosis dan terapi menyebabkan kerusakan fisik serta fungsi permanen, yang dapat berujung pada disabilitas dan penurunan kualitas hidup (Braun *et al.*, 2011). Sementara, patogenesis spondiloarthritis belum sepenuhnya diketahui dan bersifat multifaktorial. Perubahan patologis yang terjadi pada pasien ax-SpA melibatkan dua kondisi yang berbeda, yaitu gangguan osteoblastogenesis yang menyebabkan pembentukan tulang patologis dan gangguan osteoklastogenesis yang mengakibatkan destruksi tulang disertai dengan perubahan pada sistem imun. Kedua kondisi tersebut berdampak pada manifestasi klinis penyakit SpA (Van Mechelen *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2021). Regulasi dan hubungan timbal balik antara sistem imun dan sistem rangka menjadi perhatian khusus dalam penelitian-penelitian pasien ax-SpA. Pemahaman mekanisme osteoimunologi pada pasien ax-SpA diperkirakan lebih tepat untuk memahami patogenesis, dalam hal ini peran protein Dickkopf-1 (DKK-1) dalam patogenesis SpA, dan sebagai pertimbangan untuk mencari tatalaksana baru untuk spondiloarthritis (Liu *et al.*, 2021).

Penelitian dalam 10 tahun terakhir menunjukkan dampak jalur persinyalan *Wingless* (Wnt)/ β -catenin pada pembentukan tulang pasien *ankylosing spondylitis* (AS). Protein Dickkopf (DKK), terutama DKK-1, merupakan salah satu protein

yang berperan sebagai sebagai inhibitor terlarut pada jalur tersebut dan diduga berperan penting dalam patogenesis SpA (Xie *et al.*, 2016; Lorenzin *et al.*, 2020). Protein DKK-1 lebih mencerminkan kegiatan sel secara molekular, dimana peningkatan kadar DKK-1 berkaitan dengan resorpsi tulang, sementara penurunan kadar DKK-1 berkaitan dengan pembentukan tulang baru. Sehubungan dengan hal tersebut, konsentrasi DKK-1 diperkirakan rendah pada pasien SpA. Namun, hanya sedikit penelitian yang menunjukkan kadar DKK-1 yang rendah pada pasien AS (Kwon *et al.*, 2012; Akyol *et al.*, 2019). Sementara, hasil beberapa penelitian lain menunjukkan kadar DKK-1 pada pasien AS lebih tinggi dibandingkan populasi sehat (Nocturne *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2018). Laporan jurnal yang ada masih belum memiliki kesepakatan apakah marker DKK-1 dapat digunakan untuk pasien ax-SpA, sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan (Lorenzin *et al.*, 2020).

Patogenesis SpA melibatkan proses inflamasi kronik yang dapat memengaruhi aktivitas osteoklas dan osteoblas, namun hubungan keduanya masih menjadi misteri, karena pada SpA terjadi destruksi tulang osteolitik di korpus vertebra dan pembentukan sindesmofit pada tepi vertebra yang menyebabkan ankilosis (Liu *et al.*, 2021). Sitokin yang memiliki kadar tinggi dan berperan penting terhadap respons inflamasi pada SpA adalah *tumor necrosis factor- α* (TNF- α). Aktivasi jalur yang dimediasi oleh TNF- α dan *nuclear factor kappa- β* (NF- $\kappa\beta$) menyebabkan peningkatan osteoklastogenesis. Stimulasi TNF- α juga meningkatkan ekspresi protein DKK-1, yang menghambat jalur persinyalan Wnt, sehingga menyebabkan gangguan *remodelling* tulang. Kondisi ini menyebabkan hilangnya massa tulang pasien SpA. Hal yang menjadi paradoks adalah pada SpA adalah aktivasi osteoblast yang juga diperankan oleh jalur persinyalan Wnt,

sehingga menyebabkan pembentukan *spur* dan sindesmofit pada tulang. Sitokin lain yang berperan dalam mengatur diferensiasi osteoklas dan osteoblast adalah aksis IL-23/IL-17. Interleukin-17 dapat bekerja dengan TNF- α dan sitokin pro-inflamasi lain secara sinergistik, sehingga menyebabkan respons inflamasi (Walsh and Gravallesse, 2010; Groen *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2021). Inflamasi yang terjadi pada pasien SpA dapat digambarkan dengan penilaian aktivitas penyakit. Sistem scoring untuk menilai aktivitas penyakit ada beberapa macam, namun banyak penelitian yang menggunakan *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C reactive protein* (ASDAS-CRP) dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi (81,7% dan 90,6%) (MacHado *et al.*, 2011). Penelitian *Devenir des Spondylarthropathies Indifferenciées Récentes* (DESIR) cohort dan Akyol dkk menunjukkan korelasi antara ASDAS-CRP dan kadar DKK-1 (Nocturne *et al.*, 2015; Akyol *et al.*, 2019). Oleh karena itu, DKK-1 diperkirakan dapat menjadi marker serologis untuk inflamasi dan kerusakan radiografi pada pasien ax-SpA (Wu *et al.*, 2018).

Hubungan antara DKK-1 pada pasien SpA sudah banyak diteliti, namun hasil yang didapatkan berbeda-beda. Hal ini diperkirakan akibat metode pemeriksaan protein DKK-1 yang berbeda-beda, variasi genetik, perbedaan jumlah dan populasi penelitian. Penelitian mengenai hubungan kadar DKK-1 dan aktivitas penyakit belum pernah dilakukan di Indonesia dan populasi SpA di Indonesia mungkin memiliki karakteristik yang berbeda dengan negara barat, sehingga penelitian pada penderita SpA di Indonesia mungkin dapat menyelesaikan permasalahan tersebut. Penelitian ini juga melanjutkan penelitian sebelumnya mengenai “Hubungan Skor Keparahan Penyakit Aksial Spondiloartritis yang Dinilai dengan Skor mSASSS

terhadap Kepadatan Tulang.” Berdasarkan pemahaman tersebut, maka peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai hubungan antara kadar DKK-1 dan derajat aktivitas penyakit yang diukur dengan ASDAS-CRP pada pasien ax-SpA.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar DKK-1 serum dan derajat aktivitas penyakit yang diukur dengan ASDAS-CRP pada pasien spondiloartritis aksial di Unit Rawat Jalan Rematologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menentukan adanya hubungan antara kadar DKK-1 serum dan derajat aktivitas penyakit yang diukur dengan ASDAS-CRP pada pasien spondiloartritis aksial di Unit Rawat Jalan Rematologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui karakteristik umum pasien spondiloartritis aksial.
2. Menganalisis kadar protein DKK-1 serum pasien spondiloartritis aksial.
3. Menganalisis skor ASDAS-CRP pasien spondiloartritis aksial.
4. Menganalisis hubungan dan menentukan kekuatan hubungan antara kadar protein DKK-1 serum dan skor ASDAS-CRP pada pasien spondiloartritis aksial.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan dan teknologi

1. Mengetahui secara molekular proses patogenesis penyakit spondiloartritis.

2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan data terhadap penelitian sebelumnya mengenai hubungan kadar DKK-1 dan aktivitas penyakit spondiloartritis.

1.4.2 Manfaat bagi pelayanan kesehatan

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai data awal mengenai hubungan kadar DKK-1 dan spondiloartritis, yang diharapkan bisa menjadi acuan untuk mencari tatalaksana yang tepat untuk mencegah progresivitas penyakit spondiloartritis.

1.4.3 Manfaat bagi subjek penelitian

Pasien mendapatkan edukasi dan informasi mengenai aktivitas penyakit melalui skor ASDAS-CRP sebagai penanda inflamasi dan keparahan penyakit pasien SpA. Apabila didapatkan aktivitas penyakit yang berat, maka pasien akan dievaluasi lebih lanjut di poli rawat jalan Rematologi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.