

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Arthritis reumatoid (AR) merupakan penyakit autoimun sistemik yang ditandai oleh inflamasi kronis pada sendi, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan struktural progresif serta disabilitas fungsional.¹ Penyakit ini memiliki distribusi global dengan prevalensi yang bervariasi, diperkirakan berkisar antara 0,24–1%, dengan perbedaan antar wilayah geografis dan populasi etnis. Secara umum, prevalensi lebih tinggi dilaporkan di Amerika Utara dan Eropa dibandingkan dengan Afrika dan Asia. Beberapa populasi tertentu bahkan menunjukkan angka yang lebih tinggi, seperti di Australia (2%) serta pada kelompok etnis tertentu seperti suku Pima dan Chippewa yang masing-masing mencapai 5,3% dan 6,8%.²

Di kawasan Asia, angka kejadian AR relatif lebih rendah namun tetap signifikan, dengan variasi yang dilaporkan di Korea Selatan (0,26%), India (0,75%), Jepang (0,6–1%), serta Pakistan (0,142%).³ Di Indonesia, data epidemiologi nasional masih terbatas, namun estimasi menunjukkan bahwa jumlah penderita dapat mencapai lebih dari 1,3 juta orang berdasarkan perhitungan prevalensi global terhadap jumlah penduduk. Studi lokal menunjukkan prevalensi sebesar 0,34% di Jawa Tengah serta sekitar 0,5–0,6% pada populasi usia di atas 40 tahun di wilayah Malang.⁴

Etiologi AR hingga saat ini belum sepenuhnya dipahami, namun telah diketahui melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Faktor genetik yang paling konsisten terkait dengan AR adalah gen human leukocyte antigen (HLA), khususnya alel HLA-DRB1 yang mengandung shared epitope pada region hipervariabel, yang berperan dalam menentukan kerentanan serta keparahan penyakit. Selain itu, berbagai gen non-HLA juga dilaporkan berkontribusi terhadap patogenesis AR.⁵

Secara patofisiologis, AR melibatkan respon imun humoral dan seluler yang kompleks, termasuk pembentukan kompleks imun, aktivasi vaskular, serta

infiltrasi sel inflamasi seperti limfosit dan monosit ke dalam jaringan sinovium. Sel-sel ini memproduksi berbagai mediator proinflamasi, salah satunya interleukin-6 (IL-6), yang berperan penting dalam mempertahankan proses inflamasi serta kerusakan jaringan pada sendi. IL-6 juga memiliki fungsi biologis penting dalam maturasi sel B dan induksi produksi protein fase akut seperti C-reactive protein (CRP), sehingga menjadikannya komponen kunci dalam patogenesis AR.^{1, 6}

Selain faktor inflamasi, peran vitamin D dalam modulasi sistem imun semakin mendapat perhatian dalam beberapa dekade terakhir. Vitamin D, sebagai hormon lipofilik, berfungsi tidak hanya dalam metabolisme tulang, tetapi juga dalam regulasi sistem imun innate dan adaptif. Mekanisme ini dimediasi melalui interaksi dengan reseptor vitamin D (vitamin D receptor/VDR), yang merupakan faktor transkripsi yang mengatur ekspresi berbagai gen terkait respons imun.⁷ Vitamin D diketahui memodulasi aktivasi toll-like receptors (TLRs) serta mempengaruhi diferensiasi sel T, khususnya jalur Th17, yang memiliki peran penting dalam patogenesis AR.⁸

VDR sebagai mediator utama efek biologis vitamin D memiliki peran antiinflamasi yang signifikan. Variasi genetik pada gen VDR dapat mempengaruhi fungsi reseptor serta respons imun individu, sehingga berpotensi memodifikasi kerentanan dan aktivitas penyakit AR.⁹ Studi genome-wide association (GWAS) telah mengidentifikasi sejumlah varian gen VDR yang berkaitan dengan risiko serta keparahan penyakit, yang kemungkinan bekerja melalui perubahan ekspresi gen atau fungsi protein reseptor.¹⁰

Ekspresi VDR ditemukan pada berbagai sel sistem imun, termasuk makrofag, monosit, limfosit T (CD4+ dan CD8+), serta sel sinovial. Aktivasi jalur ini berperan dalam regulasi produksi sitokin proinflamasi, seperti TNF- α , yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan sendi dan tulang. Temuan ini memperkuat hipotesis bahwa polimorfisme gen VDR berperan dalam modulasi respon imun dan inflamasi pada AR.¹¹

Beberapa penelitian sebelumnya telah mengevaluasi hubungan antara polimorfisme gen VDR dengan AR, namun hasil yang diperoleh masih menunjukkan heterogenitas. Perbedaan tersebut kemungkinan dipengaruhi oleh variasi etnis, desain penelitian, serta ukuran sampel.¹² Polimorfisme nukleotida tunggal (single nucleotide polymorphism/SNP) pada gen VDR, khususnya TaqI, BsmI, ApaI, dan FokI, merupakan varian yang paling banyak diteliti dan telah dikaitkan dengan berbagai penyakit autoimun, termasuk lupus eritematosus sistemik, multiple sclerosis, diabetes tipe 1, serta penyakit Behçet.¹³

Secara fungsional, polimorfisme ini dapat mempengaruhi stabilitas mRNA maupun struktur protein VDR. Misalnya, polimorfisme FokI yang terletak pada start kodon dapat menghasilkan isoform protein dengan panjang berbeda yang memiliki aktivitas transkripsi yang tidak sama. Sementara itu, polimorfisme BsmI dan TaqI dapat mempengaruhi stabilitas mRNA tanpa mengubah struktur protein secara langsung. Variasi ini berpotensi memodifikasi efek biologis vitamin D dalam sistem imun.¹⁴

Beberapa studi menunjukkan adanya hubungan antara polimorfisme VDR dengan peningkatan kadar IL-6 serta aktivitas penyakit AR. Penelitian oleh Khoshmirsafa dkk melaporkan bahwa genotipe VDR tertentu berhubungan dengan kadar IL-6 yang lebih tinggi serta aktivitas penyakit yang lebih berat. Hal ini menunjukkan bahwa interaksi antara faktor genetik dan mediator inflamasi berperan penting dalam menentukan derajat keparahan penyakit.¹⁵

Polimorfisme VDR dapat mempengaruhi stabilitas mRNA maupun aktivitas transkripsi reseptor. Variasi seperti FokI berhubungan dengan perubahan struktur protein, sedangkan BsmI dan TaqI lebih mempengaruhi stabilitas mRNA. Penelitian Uitter linden dkk menemukan bahwa polimorfisme VDR BsmI dan TaqI menyebabkan terbentuknya *silent* kodon yang tidak mempengaruhi struktur protein, namun dapat mempengaruhi stabilitas mRNA gen VDR yang lebih besar. Sedangkan pada polimorfisme FokI terletak pada *start* kodon yang menimbulkan tempat inisiasi baru dan mempengaruhi struktur molekul. Perubahan ukuran protein hasil sintesis menjadi berukuran lebih pendek dan memiliki aktivitas transkripsi yang lebih tinggi sehingga mempengaruhi fungsi vitamin D. Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa polimorfisme gen VDR berhubungan dengan osteoporosis pada penyakit RA. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mencari hubungan antara gen VDR dan RA, di antaranya metaanalisis dilakukan pada populasi penelitian Kaukasia dan Asia yang menghubungkan polimorfisme gen VDR FokI (rs2228570) dengan kejadian RA dan disimpulkan bahwa rendahnya kadar vitamin D mungkin menjadi faktor risiko RA. Penelitian lain oleh Goertz dkk. di Jerman menemukan hubungan antara genotipe BsmI dan terjadinya RA.¹⁴

Penelitian Khoshmirsafa dkk bertujuan untuk menilai hubungan genotipe reseptor vitamin D dan kadar serum interleukin-6 sebagai prediktor aktivitas penyakit pada pasien RA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa frekuensi genotipe VDR Bb secara signifikan lebih tinggi pada pasien RA dibandingkan dengan kontrol sehat. Selain itu, pasien dengan genotipe VDR Bb memiliki kadar serum interleukin-6 yang signifikan lebih tinggi dan skor aktivitas penyakit lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan genotip VDR BB. Penelitian ini menunjukkan bahwa genotipe VDR Bb berhubungan dengan peningkatan kerentanan penyakit RA serta berkaitan dengan aktivitas penyakit yang lebih berat berdasarkan terjadinya peningkatan kadar serum interleukin-6. Variasi genetik gen reseptor vitamin D dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap vitamin D dan pengaturan respon inflamasi yang memiliki peranan pada patogenesis penyakit autoimun ini.¹⁵

Penelitian Latini dkk (2024) bertujuan untuk menyelidiki kemungkinan hubungan antara polimorfisme rs11568820 (C > T) di wilayah promotor gen VDR dan respon terapi obat anti-TNF pada pasien AR. Sebanyak 178 pasien AR di Italia yang mendapatkan obat DMARDs biologi anti-TNF naif dilibatkan. Penilaian aktivitas penyakit dievaluasi menggunakan indeks spesifik seperti DAS28, CDAI dan SDAI, diukur pada awal terapi dan selanjutnya pada minggu ke 22, 52, 104 dan 240. Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan signifikan secara statistik antara varian alel gen VDR rs11568820 dan kegagalan remisi yang dinilai oleh CDAI dan SDAI pada minggu ke-52, dan oleh DAS28, CDAI dan SDAI pada minggu ke-104 pada saat *follow up*. Selain itu, varian alel polimorfisme ini lebih sering ditemukan pada pasien RA yang tidak mencapai remisi berkelanjutan yang dihitung dengan CDAI dan SDAI. Varian T alel rs11568820 pada gen VDR dihubungkan mengurangi terjadinya remisi pasien AR yang mendapatkan obat anti-TNF α . Data ini menunjukkan peran variabilitas genetik VDR dalam respons terhadap terapi dan pencapaian remisi.¹⁶

Penelitian El-Barbary AM dkk 2015 bertujuan untuk menilai hubungan gen reseptor vitamin D BsmI, polimorfisme FokI dan 25-hidroksivitamin D pada pasien AR di Mesir dengan kejadian aterosklerosis subklinis. Penelitian kasus kontrol ini melibatkan empat puluh pasien AR dan empat puluh kontrol sehat. Variabel yang dinilai yaitu skor aktivitas penyakit 28 (DAS-28), Kuesioner Penilaian Kesehatan yang Dimodifikasi (MHAQ), Ketebalan intima-media karotis (cIMT) dinilai menggunakan USG B-mode, Laju endap darah (LED), protein reaktif C (CRP),

profil lipid, anti-CCP, serum interleukin-6, Total serum vitamin D dan pemeriksaan genotipe BsmI, polimorfisme FokI dan frekuensi alel. Hasil penelitian menunjukkan defisiensi vitamin D dijumpai pada 25% pasien. Tidak ada hubungan signifikan tentang distribusi frekuensi genotipe BsmI dan alel antara pasien RA dan kontrol. Namun, terdapat perbedaan yang signifikan distribusi genotipe FokI dan frekuensi alel antara pasien AR dan kontrol. Selain itu polimorfisme genotipe FokI dan alel F secara signifikan dikaitkan dengan risiko penyakit RA. Variabel anti-CCP, kadar interleukin-6, (cIMT) dan defisiensi vitamin D secara signifikan lebih tinggi pada homozigot bb genotipe BsmI dan homozigot FF dari genotipe FokI. Korelasi negatif signifikan antara kadar 25 hidroksi vitamin D dengan (DAS-28), ESR, (CRP), dan IL-6 ($P < 0,001$). Korelasi positif antara kadar 25 hidroksivitamin D dan HDL-C ($P < 0,001$).¹⁷

Meskipun berbagai penelitian telah dilakukan, hubungan antara polimorfisme gen VDR, kadar IL-6, dan aktivitas penyakit AR masih belum sepenuhnya dipahami, terutama pada populasi Indonesia. Hingga saat ini, belum terdapat penelitian yang secara komprehensif mengevaluasi keterkaitan ketiga komponen tersebut dalam satu kerangka analisis. Selain itu, sebagian besar penelitian sebelumnya belum mengevaluasi peran IL-6 sebagai mediator yang menghubungkan variasi genetik VDR dengan aktivitas penyakit secara komprehensif. Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam memahami mekanisme penyakit serta membuka peluang pengembangan pendekatan terapi yang lebih personal dan berbasis biomarker.^{15,18}

1.2. Rumusan Masalah

- 1) Bagaimana hubungan antara polimorfisme reseptor vitamin D dan kadar interleukin 6 serum pasien artritis reumatoid?
- 2) Bagaimana hubungan antara polimorfisme reseptor vitamin D dan aktivitas penyakit pasien artritis reumatoid?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- 1) Mengetahui hubungan antara polimorfisme genotipe reseptor vitamin D dengan aktivitas penyakit berdasarkan skor nilai DAS-28 pasien artritis reumatoid
- 2) Mengetahui hubungan antara polimorfisme genotipe reseptor vitamin D dengan kadar IL -6 serum pasien artritis reumatoid.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Menganalisis prevalensi polimorfisme gen VDR pada pasien AR.
- 2) Menganalisis kadar IL-6 serum pada pasien AR.
- 3) Menganalisis aktivitas penyakit pasien AR.
- 4) Menganalisis hubungan antara jenis polimorfisme VDR dengan kadar IL-6 serum.
- 5) Menganalisis hubungan antara jenis polimorfisme VDR dengan aktivitas penyakit AR.
- 6) Menganalisis hubungan antara kadar IL-6 serum dengan aktivitas penyakit AR.

- 7) Menganalisis pengaruh interaksi polimorfisme VDR dan kadar IL-6 serum terhadap aktivitas penyakit AR.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Ilmiah

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah terkait hubungan antara polimorfisme gen reseptor vitamin D, kadar IL-6 serum, serta aktivitas penyakit berdasarkan DAS28-CRP pada pasien artritis reumatoid, sehingga memperkaya pemahaman mengenai aspek genetik dan imunologis penyakit ini.

1.4.2 Manfaat Praktis

Apabila ditemukan hubungan yang bermakna, hasil penelitian ini berpotensi dimanfaatkan sebagai:

1. Pendekatan terapi individual (*personalized medicine*) melalui pemanfaatan genotipe VDR dalam pemilihan terapi
2. Identifikasi risiko dini, khususnya pada individu dengan kerentanan genetik
3. Monitoring penyakit, melalui integrasi biomarker genetik dan inflamasi dalam evaluasi aktivitas penyakit

Namun demikian, implikasi klinis tersebut tetap memerlukan validasi lebih lanjut melalui penelitian dengan desain longitudinal dan populasi yang lebih luas sebelum dapat diterapkan secara rutin dalam praktik klinis.¹⁸