

CIT REMOVED Quetext 8% Risiko osteoporosis pada Rheumatoid Arthritis

edit.docx

By Radiyati Partan

Risiko osteoporosis pada Rheumatoid Arthritis : Assesment Klinis dan Penatalaksanaannya

Dr.dr.Radiyah Umi Partan, SpPD,K-R, M.Kes

Staf divisi Reumatologi bagian Ilmu Penyakit Dalam, FK Universitas Sriwijaya/RS

Moch.Hoesin Palembang

Pendahuluan

Arthritis Reumatoid adalah penyakit autoimmunc yang ditandai oleh inflamasi sistemik kronik dan progresif, dimana sendi merupakan target utama.^{1,2} Manifestasi klinik klasik arthritis rheumatoid adalah poliarthritis simetris yang terutama mengenai sendi-sendi kecil pada tangan dan kaki, selain itu bisa juga mengenai organ tubuh lain seperti kulit, jantung, paru-paru, dan mata. Prevalensi dan insidensi penyakit arthritis rheumatoid berbeda-beda antara populasi satu dengan lainnya, pada kebanyakan populasi di dunia prevalensi arthritis rheumatoid relatif konstan yaitu berkisar antara 0,5-1%. Di Indonesia prevalensi terjadinya arthritis rheumatoid kurang dari 0,4%. Pemahaman bahwa arthritis rheumatoid berkaitan dengan komorbiditas lain dan mortalitas dini membuat penatalaksanaan arthritis rheumatoid harus dilakukan secara agresif dan sedini mungkin yang akan meningkatkan hasil jangka pendek dan jangka panjang yang lebih baik^{2,3}.

Pada kondisi radang kronis seperti arthritis rheumatoid, pemakaian glukokortikoid sering diberikan dalam jangka waktu yang lama dengan dosis yang bervariasi. Pemakaian glukokortikoid bermanfaat untuk menekan proses radang dan autoimmunc⁴. Akan tetapi, berbagai efek samping glukokortikoid dapat timbul, terutama pada penggunaan dosis yang tinggi dan pemberian dalam waktu yang lama. Salah satu efek samping akibat glukokortikoid adalah osteoporosis dan peningkatan risiko patah tulang tulang. Osteoporosis akibat glukokortikoid mempunyai beberapa karakteristik khusus yang membedakannya dengan osteoporosis post-menopause yaitu kehilangan massa tulang yang cepat pada tahap awal terapi glukokortikoid, disertai dengan peningkatan risiko patah tulang pada periode awal tersebut. Kehilangan massa tulang tercepat terjadi pada tahun pertama penggunaan steroid yang dapat mencapai 20% dalam 1 tahun. Insiden fraktur akibat osteoporosis pada pengguna steroid tidak diketahui secara pasti. Dari berbagai penelitian, diketahui bahwa penggunaan prednison lebih dari 7,5 mg/hari akan menyebabkan osteoporosis pada banyak penderita⁴.

Sindrom cushing menggambarkan suatu sindrom yang ditandai khas oleh obesitas tubuh, hipertensi, kelemahan dan keletihan, amenore, hirsutisme, striae abdominal keunguan, edema, glukosuria, osteoporosis, dan tumor basofilik hipofisis⁵. Sindrom Cushing dapat terjadi secara primer maupun sekunder. Penyebab primer sindrom Cushing adalah akibat kelebihan produksi hormon glukokortikoid tubuh (baik disebabkan oleh stimulasi Adrenocorticotropin hormone (ACTH) atau tidak), sedangkan penyebab sekunder dari sindrom ini adalah asupan eksogen hormon glukokortikoid yang berlebihan secara kronis atau yang lebih dikenal dengan istilah sindrom Cushing Iatrogenik⁶. Sindrom Cushing iatrogenik memiliki angka kejadian yang lebih tinggi dibanding sindrom Cushing dengan penyebab yang lain. Yang dapat menjadi pembeda sindrom Cushing iatrogenik dengan penyebab lainnya adalah pada proses perjalanan penyakitnya, dimana manifestasi gejala-gejala klinis dapat terbentuk lebih cepat pada Cushing iatrogenik, sedangkan pada sindrom Cushing penyebab lainnya biasanya terjadi secara lebih gradual⁶.

Diagnosis Rheumatoid Arthritis

Manifestasi klinis yang dapat ditimbulkan dari arthritis rheumatoid diantaranya: Radang sendi (merah, bengkak, nyeri) yang umumnya menyerang sendi-sendi kecil, lebih dari empat sendi (poliartrikular) dan simetris, kaku pada pagi hari yang berlangsung lebih dari 1 jam atau membaik dengan beraktivitas^{2,3}. Terdapat gejala konstiusional seperti kelemahan, kelelahan, anoreksia, dan demam ringan. Penderita arthritis rheumatoid pada umumnya datang dengan keluhan nyeri dan kaku pada banyak sendi, walaupun ada sepertiga penderita mengalami gejala awal pada satu atau beberapa sendi saja. Walaupun tanda kardinal inflamasi (nyeri, bengkak, kemerahan, dan teraba hangat) mungkin ditemukan pada awal penyakit atau selama kekambuhan (flare), namun kemerahan dan perabaan hangat mungkin tidak dijumpai pada arthritis rheumatoid yang kronik^{2,3}.

Saat ini diagnosis artritis rheumatoid mengacu pada kriteria diagnosis menurut American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2010, diagnosis artritis rheumatoid ditegakkan jika pasien memiliki skor 6 atau lebih, yaitu⁴:

Tabel 1: Kriteria klasifikasi arthritis rheumatoid ACR/EULAR 2010

		Skor
A	Keterlibatan sendi	
	1 Sendi besar	0
	2-10 sendi besar	1
	1-3 sendi kecil (dengan/tanpa keterlibatan sendi besar)	2
	4-10 sendi kecil (dengan/tanpa keterlibatan sendi besar)	3
	5	
Lebih besar dari 10 sendi (minimal 1 sendi kecil)		
B	Serologi (minimal 1 hasil lab diperlukan untuk klasifikasi)	
	RF dan ACPA negatif	0
	RF atau ACPA positif rendah	2
	RF atau ACPA positif tinggi	3
C	Reaktan fase akut (minimal 1 hasil lab diperlukan untuk klasifikasi)	
	LED dan CRP normal	0
	LED dan CRP abnormal	1
D	Lamanya sakit	
	Kurang 6 minggu	0
	6 minggu atau lebih	1

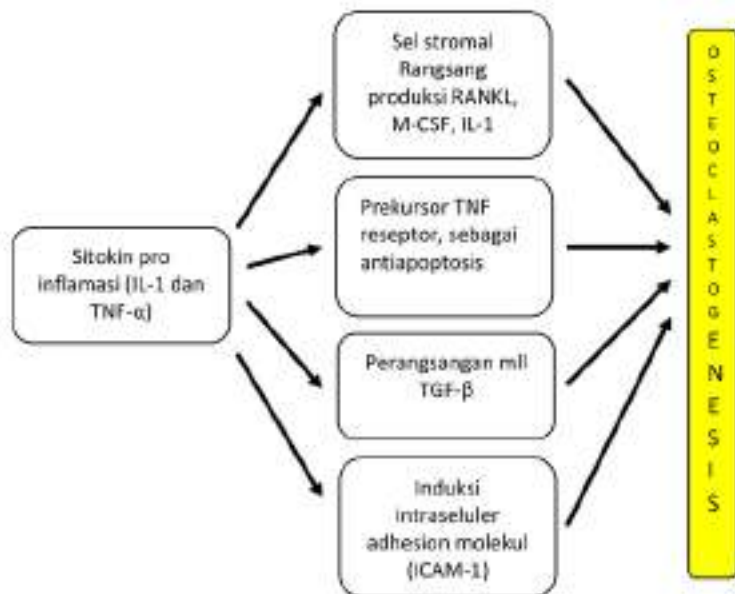
Patofisiologi Osteoporosis pada Rheumatoid Arthritis

Paling tidak ada dua mekanisme penting terjadinya osteoporosis karena Rheumatoid Arthritis : adanya proses inflamasi yang mempengaruhi peningkatan sitokin proinflamasi dan adanya pemakaian glukokortikoid pada pasien rheumatoid Arthritis.

Inflamasi sistemik ini dikatakan ada hubungannya dengan penurunan massa tulang, yang sering berhubungan dengan penyakit kronik². Sitokin proinflamasi yang diaktivasi oleh leukosit dapat menginduksi dan aktivasi osteoclast. Sitokin proinflamasi diproduksi oleh makrofag dan limfosit, beberapa sitokin tersebut adalah TNF- α , IL-6, IL-11, IL-15 dan IL-17.

Inflamasi sistemik ini khususnya berhubungan dengan proses osteoclastogenesis oleh sistem OPG/RANK/RANKL^{8,9}.

Kemampuan osteoclast untuk diferensiasi, aktivasi, dan kemampuan survive dari osteoclast yang diregulasi oleh keseimbangan antara RANKL dan osteoprotegrin meningkat. Sitokin proinflamasi yang penting adalah TNF- α dan IL-1. Mekanisme aktivasi TNF- α untuk mengaktivasi osteoclast paling tidak melalui dua jalur yaitu melalui sel stromal dan perkusor osteoclast yang mengekspresikan reseptor TNF¹⁰. Proses penting adalah ketika sel stromal di ekspos oleh TNF- α maka akan memproduksi RANKL, M-CSF dan IL-1 yang merangsang formasi dan aktivasi osteoclast. TNF- α juga memiliki sifat antiapoptosis sehingga dapat memperpanjang masa hidup osteoclast. Mekanisme lainnya adalah dengan perangsangan osteoclast secara langsung melalui perkusornya melalui aktivasi transforming growth factor (TGF- β)¹¹.



Gambar 5.1. Mekanisme inflamasi sebagai penyebab osteoporosis¹¹

Mekanisme lain adalah terjadinya inflamasi jaringan yang menginduksi intrasclular adhesion molekul (ICAM-1) pada sel endothel. Molekul ini dapat mengikat leukosit pada pembuluh darah, yang menghasilkan akumulasi leukosit pada pembuluh darah yang dapat memproduksi TNF- α . Aktivasi sel T ini disamping dapat mengekspresikan RANKL juga dapat menginduksi maturasi osteoclast (gambar 11).

Mekanisme aktivasi sel T melalui RANKL sebagai prekursor osteoklas. Prekursor osteoklas ini, seperti anggota lain dari/monosit keluarga makrofag, keduanya merupakan sumber dan target dari aktifitas sitokin. Dengan demikian, kedua sitokin penting yang merangsang osteoklas adalah reseptor NF- κ B ligan (RANKL) dan macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) (juga dikenal sebagai CSF-1), masing-masing yang diproduksi oleh sel stroma. RANKL adalah anggota homotrimeric dari superfamili TNF merupakan sitokin osteoclastogenic yang penting. Prekursor ini merupakan suatu protein transmembran pada osteoblas dan produksinya ditingkatkan oleh osteoklas-stimulating agen seperti hormon paratiroid dan TNF- α . Dalam keadaan fisiologis RANKL berinteraksi dengan reseptornya, RANK, pada osteoklas, hal ini menjelaskan proses hubungan antara dua sel tersebut selama osteoklastogenesis. Dalam kondisi patologis, seperti kondisi inflamasi, RANKL juga dipresentasikan oleh limfosit T. Bahkan, sel T yang memproduksi RANKL merupakan penyumbang utama untuk peradangan untuk dimulainya proses resorpsi tulang¹².

Sifat unik dari osteoclastogenic RANKL adalah karena gambaran struktural spesifik dari domain komponen loop eksternal yang memungkinkannya untuk dikenali melalui reseptornya. Aktivasi RANK, melibatkan *TNF-reseptor associated protein* (TRAFs). Aktivitas osteoklas dan fungsinya juga diatur oleh LIM domain-hanya protein, FHL2, yang mengikat TRAF6 dan dengan demikian menghambat hubungannya dengan RANK. FHL2 tidak terdeteksi dalam osteoklas naif *in vivo* tetapi muncul di bawah pengaruh RANKL atau pada hewan dengan inflamasi¹².

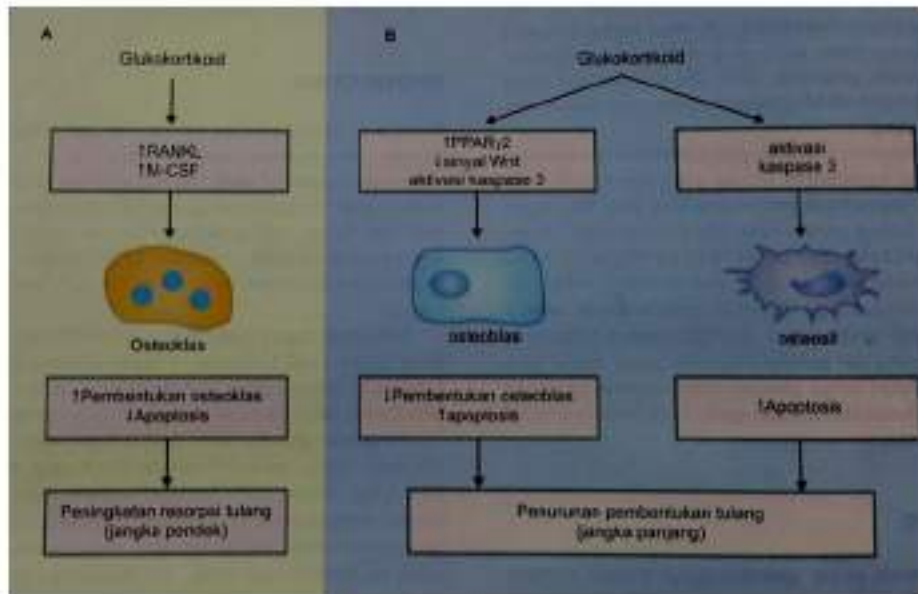
Mekanisme osteoklastogenesis yang diinduksi oleh faktor nekrosis tumor (TNF) - α /IL-1. TNF- α berinteraksi dengan reseptor P55 nya (TNFR) baik pada stroma dan sel-sel prekursor osteoklas dalam bentuk makrofag sumsum tulang. Aktivasi TNFR merangsang ekspresi makrofag colony-stimulating factor (M-CSF) oleh sel stroma, yang menempati reseptornya, c-Fms, pada prekursor osteoklas. Sinyal melalui p38 mitogen activator protein kinase, TNF- α juga menginduksi sintesis IL-1 melalui sel stroma, yang meningkatkan fungsi regulasi reseptornya sendiri, IL-1RI. Adanya IL 1RI dapat mengaktifkan p38, yang merangsang produksi RANKL. Dalam makrofag, TNF- α meningkatkan ekspresi RANK dan sintesis IL-1, yang fungsional reseptornya diregulasi oleh tiga sitokin yang sama, juga dengan cara p38 dependent. Induksi sel-sel ini merupakan faktor yang menentukan fenotip osteoklas (gambar.12).

Dalam keadaan inflamasi, terjadi resorpsi yang agresif, hal ini mencerminkan kapasitas RANKL untuk mengaktifkan osteoklas menjadi matur karena proses perangsangan osteoklas untuk berdiferensiasi. Peran penting RANKL dalam proses osteoclastogenesis

sebenarnya diikuti juga adanya sekresi protein lainnya, yaitu osteoprotegerin (OPG). OPG, seperti RANKL, yang disintesis oleh osteoblas dan prekursor mereka, juga merupakan anggota dari superfamili TNF. OPG bekerjasama dengan RANKL dan berfungsi sebagai penghambat reseptor, bersaing dengan RANK untuk menempati ligan. Overekspresi OPG menghasilkan pendudukan osteoklast dan menyebabkan osteopetrosi. Pada percobaan tikus dengan penghilangan gen OPG, *Tnfrsf11b*, hasilnya adalah osteoporosis parah karena jumlah dan aktivitas osteoklas meningkat. Beberapa agen resorptive yang sama yang akan meningkatkan sekresi RANKL dan menekan produksi OPG, rasio dari dua molekul menentukan tingkat resorpsi tulang pada berbagai kondisi patologis^{8,11}.

Faktor lain adalah pemakaian Glukokortikoid. Glukokortikoid dapat mempengaruhi sel-sel tulang secara langsung melalui berbagai mekanisme yaitu stimulasi osteoklastogenesis, menurunkan fungsi dan umur osteoblast, meningkatkan apoptosis osteoblast dan mengganggu pembentukan proosteoblast.¹³ Kehilangan massa tulang akibat glukokortikoid paling besar terjadi pada 6 sampai 12 bulan pertama terapi. Kehilangan massa tulang trabekular 20% sampai 30% terjadi pada tahun pertama pemakaian glikokortikoid. Pemakaian glukokortikoid juga terbukti meningkatkan risiko fraktur, walaupun dengan dosis rendah¹⁴.

Glucocorticoid induced osteoporosis akibat glukokortikoid terjadi akibat peningkatan resorpsi tulang yang menyebabkan peningkatan kecepatan remodeling tulang, disertai dengan penurunan pembentukan tulang yang terjadi selama terapi glukokortikoid. Proses tersebut meliputi peningkatan produksi *macrophage stimulating factor* dan *receptor activator of nuclear factor κ B ligand* (RANKL) oleh sel-sel osteoblast, dan *downregulation* osteoprotegerin (OPG) sehingga terjadi peningkatan osteoklastogenesis dan bertambah panjangnya umur osteoklast. Selain itu terbukti bahwa pemakaian glukokortikoid jangka panjang berkaitan dengan menurunnya osteoblastogenesis dan meningkatnya apoptosis osteoblast.¹⁵ Absorpsi kalsium menurun akibat pengaruh steroid, disertai dengan penurunan reabsorpsi kalsium pada tubulus ginjal. Selain itu juga terjadi gangguan pada sekresi *hypothalamic gonadotropin-releasing hormone* yang menyebabkan penurunan kadar testosteron dan estradiol serum¹⁶



Gambar 2. Efek langsung glukokortikoid terhadap osteoklast dan osteoblast pada osteoporosis akibat glukokortikoid¹⁵.

Pengaruh glukokortikoid terhadap *bone mineral density* (BMD) dapat diukur dengan akurat menggunakan *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA) pada tulang belakang lumbal, tulang femur proksimal dan lengan bawah distal. Perubahan dini penurunan massa tulang akibat glukokortikoid terjadi pada tulang belakang karena lebih banyak tersusun oleh tulang trabekular. Pemeriksaan BMD dan DXA dianjurkan segera dilakukan pada subjek yang mendapat terapi glukokortikoid¹⁷.

Kesimpulan:

Reumatoid arthritis merupakan salah satu penyakit peradangan yang menyebabkan adanya inflamasi sistemik. Adanya proses inflamasi sistemik dan pemakaian glukokortikoid dapat menyebabkan terjadinya osteoklastogenesis yang dapat memicu osteoporosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of Rematoid Arthritis. *Arthritis Rheum* **39**, 713–731 (1996).
2. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of Rematoid Arthritis. *Arthritis Rheum* **46**, 328–16 (2009).

3. Tubon, G. ., Youinou, P. & Saraux, A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: rheumatoid arthritis. *J Autoimmune* **35**, 10–14 (2010).
4. Lems, W. ., Jacobs, J. W. . & Bijlsma, J. W. . Corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatol. Eur.* **24**, 76–79 (1995).
5. William, G. . & Dluhy, R. . Penyakit korteks adrenal. in *Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam Harrison, Vol. 5, Edisi ke-13* (eds. Fauci, A. . & Braunwald, E.) 2176 (EGC, 2014).
6. Aletaha, D. *et al.* Rheumatoid arthritis classification criteria: an american college of rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* **62**, 2569–2581 (2010).
7. Epstein, F. H., Gabay, C. & Kushner, I. Acute-Phase Proteins And Other Systemic Responses To Inflammation. *N. Engl. J. Med.* **340**, 448–454 (1999).
8. McLean, R. R. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr. Osteoporos. Rep.* **7**, 134–139 (2009).
9. Bai, P. *et al.* Disturbance of the OPG / RANK / RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. 1–8 (2011). doi:10.1186/1465-9921-12-157
10. Popa, C., Netea, M. & Van Riel, *et al.* The role of TNF alfa in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J. Lipid Res. vol* **48**, 751–762 (2007).
11. Theoleyre, S. *et al.* The molecular triad OPG/RANK/RANKL: Involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev.* **15**, 457–475 (2004).
12. Boyce, B. F., Yu, Z. & Xing, L. Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* **19**, 171–80 (2009).
13. Hopkins, R. . & Leinung, M. . Exogenous Cushing's Syndrome and Glucocorticoid Withdrawal. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **34**, 371–384 (2005).
14. Fitzpatrick, L. . Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* **77**, 453–468 (2002).
15. Suryana, P. B. . Osteoporosis akibat glukokortikoid. in *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III. Edisi 6.* (ed. Sub-bagian reumatologi FKUI) 3645 (Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2010).
16. Sambrook, P. . Glucocorticoid-induced osteoporosis. in *Rheumatology, 4th Ed* (eds. Hochberg, M. C., Silman, A. ., Smolen, J. ., Weinblatt, M. . & Weisman, M. .) 1969–1975 (Mosby Elsevier, 2008).
17. Yeap, S. . & Hosking, D. . Management of cortocosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology* **41**, 1088–1094 (2002).

CIT REMOVED Quetext 8% Risiko osteoporosis pada Rheumatoid Arthritis edit.docx

ORIGINALITY REPORT

4%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

- 1 Rao, M. "Monocytic Cells Mediate Granulocyte-Colony Stimulating Factor-Induced Mobilization of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells", Proquest, 2014. 26 words — 1%

ProQuest
- 2 Martins, Alexandra Daniela Marion and Martins, Emerson Fachin. "Atividade física e esporte adaptado nas condições reumatológicas", Universidade Municipal de São Caetano do Sul – USCS, 2012. 18 words — 1%

Publications
- 3 Edelmann-Schäfer, Bianca(Institut für Ernährungswissenschaft). "Vergleich verschiedener osteodensitometrischer Methoden bei Seniorinnen : eine Untersuchung im Rahmen der Gießener Senioren Langzeitstudie", Justus-Liebig-Universität Gießen, 2009. 10 words — < 1%

Publications
- 4 Costa, Gustavo de Paiva(Santos Neto, Leopoldo Luiz dos). "Confiabilidade da auto-aplicação do health assessment questionnaire modificado (HAQ-M) em uma população de portadores de artrite reumatóide no Brasil", RIUnB, 2009. 9 words — < 1%

Publications
- 5 McCutcheon, Sean. "A Multi-Scale Fluidic Platform for the Study of Dendrite-Mediated Cell Communication.", The City College of New York, 2018 8 words — < 1%

ProQuest
- 6 Klotz, Barbara. "Die Rolle der Modulatoren 1,25-Dihydroxyvitamin D3, Aktivin A, Myostatin und der 6 words — < 1%

Sauerstoffspannung bei der Schlüsselentscheidung zwischen Stemness und Morphogenese", Universität Würzburg, 2012.

Publications

EXCLUDE QUOTES OFF
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE MATCHES OFF