

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Spondiloarthritis merupakan kelompok penyakit inflamasi kronik yang ditandai dengan gejala klinis yang mirip seperti nyeri pinggang, keterlibatan sendi perifer seperti oligoarthritis asimetris, daktilitis dan entesitis, serta manifestasi ekstra-artikular seperti uveitis anterior akut, psoriasis, dan *inflammatory bowel disease* (IBD).(Poddubnyy 2020)(Chimenti et al. 2021) Kelompok penyakit ini memiliki tanda patogenik, predisposisi genetik dan hubungan dengan HLA-B27, adanya keterlibatan ekstra-artikular, dan remodeling tulang yang berkaitan dengan resorpsi tulang.(Chimenti et al. 2021)

HLA-B27 merupakan alel yang paling banyak berkaitan dengan spondiloarthritis terutama ankilosing spondilitis, yaitu sekitar 90%.(Hwang, Ridley & Reveille 2022) Hubungan antara HLA-B27 dan ankilosing spondilitis merupakan salah satu hubungan genetik dengan penyakit yang paling awal ditemukan. Penyakit lainnya yang berkaitan dengan HLA-B27 meliputi arthritis reaktif (67%), spondiloarthritis berkaitan IBD (72%), arthritis psoriasis (24-90%), uveitis anterior akut (52%).(Hanson & Brown 2017) Distribusi HLA-B27 dan subtipe nya memiliki perbedaan bermakna di seluruh dunia. Prevalensi HLA-B27 positif pada 8% populasi Kaukasian, lebih tinggi daripada populasi Asia seperti Cina yaitu 4-8%, Korea 2.3-7%, Jepang 1%.(Wu et al. 2021)(Yang et al. 2014)

Faktor genetik berperan penting dalam patogenesis ankilosing spondilitis dan pola penurunan (*heritability*) mencapai 63% pada kembar monozigot sehingga ankilosing spondilitis merupakan salah satu penyakit inflamasi kronik dengan fenotipe yang paling sering diturunkan (Brown et al. 2000), dibandingkan penyakit lain seperti *rheumatoid arthritis* (Kuo et al. 2017) dan *inflammatory bowel disease*.(Chen et al. 2014) Risiko kekambuhan ankilosing spondilitis ditemukan 8.2% pada kerabat tingkat

pertama, 7.9% pada orang tua dan anak, 1% pada kerabat tingkat kedua, dan 0.7% pada kerabat tingkat ketiga.(Brown et al. 2000) Tingginya pola penurunan ankilosing spondilitis ini disebabkan oleh HLA-B27 dan hanya 8% disebabkan oleh lokus gen lainnya.(Ellinghaus et al. 2016) Kemungkinan individu dengan HLA-B27 positif untuk berkembang menjadi ankilosing spondilitis hanya 1-2%, tetapi persentase ini meningkat hingga 20% pada individu dengan kerabat tingkat pertama dengan ankilosing spondilitis.(Braun & Sieper 2023)

Teori yang menjelaskan mekanisme HLA-B27 menyebabkan autoinflamasi dan autoimun meliputi teori peptida aritrogenik, misfolding retikulum endoplasmik, dan homodimerisasi. Teori peptida aritrogenik menggambarkan adanya *molecular mimicry* antara patogen dan peptidase sendiri yang akan dipresentasikan oleh HLA-B27 sebagai MHC *class I* sehingga terjadi reaktivitas silang sel T sitotoksik dan menyebabkan inflamasi dan gejala yang berkaitan. Mekanisme ini berkaitan erat dengan mekanisme terjadinya penyakit autoimun.(Akassou & Bakri 2018) Adanya *misfolding* dari HLA-B27 di retikulum endoplasmik menyebabkan penumpukan rantai berat dan mengalami degradasi serta menyebabkan stres pada retikulum endoplasmik sehingga menghasilkan stimulasi sitokin yang tidak tergantung adanya presentasi antigen. Teori lain yaitu molekul HLA-B27 dapat membentuk homodimer pada permukaan sel yang akan dikenali oleh reseptor sel Natural Killer (NK) dan sel T menyebabkan produksi sitokin.(Hanson & Brown 2017)

Gambaran klinis spondiloarthritis yang mirip dengan penyakit autoimun terutama yang berkaitan dengan *connective tissue* dan *skeletal* di satu sisi dapat memperlambat penegakan diagnosis spondiloarthritis.(Yamazaki et al. 2021) Selain itu, penelitian sebelumnya juga menyatakan bahwa *anti-nuclear antibody* (ANA) dapat ditemukan pada 46% pasien dengan spondiloarthritis yang dapat menyamakan penegakan diagnosis spondiloarthritis.(Verga et al. 2025) Keterlambatan penegakan diagnosis spondiloarthritis masih tinggi dengan 50-60% pasien

terdiagnosis ketika sudah terjadi kerusakan struktur yang ireversibel dan durasi antara onset gejala dan diagnosis sekitar 5-7 tahun di Eropa dan kemungkinan lebih panjang di negara lainnya.(Navarro-Compan, Ermann & Poddubnyy 2022)(Poddubnyy et al. 2022) Selain itu, adanya autoantibodi seperti anti-CCP yang dapat ditemukan pada spondiloartritis dapat bermanfaat dalam memprediksi manifestasi klinis yang lebih berat karena berkaitan dengan kerusakan sendi erosif (Gemcioglu & Erten 2021) dan frekuensi komorbiditas yang lebih tinggi dan artritis perifer.(Cici et al. 2020)(Kim et al. 2013)

## 1.2 Rumusan Masalah

HLA-B27 merupakan komponen genetik yang mendasari terjadinya autoinflamasi yang menyebabkan manifestasi klinis pada sendi dan ekstra-artikular lainnya, serta berperan dalam pola penurunan penyakit spondiloartritis di keluarga. Onset terjadinya spondiloartritis pada usia muda ketika pasien tersebut pada usia puncak produktif dan pasien dapat mengalami keterbatasan fungsi fisik, penurunan produktivitas kerja dan kualitas hidup secara keseluruhan bila tidak diterapi dengan baik.(Hwang, Ridley & Reveille 2022) Gejala klinis yang mirip dengan beberapa penyakit sendi yang disebabkan autoimun serta prevalensi ANA yang positif dapat menyebabkan keterlambatan penegakan diagnosis untuk spondiloartritis, tetapi di sisi lain, pemeriksaan autoantibodi seperti anti-CCP dapat bermanfaat dalam prognosis spondiloartritis.

Adanya pengetahuan tentang hubungan antara HLA-B27, autoinflamasi, autoantibodi, dan spondiloartritis diharapkan dapat membantu dalam skrining spondiloartritis terutama pada keluarga pasien HLA-B27 positif karena adanya peningkatan risiko kekambuhan sehingga perlu dilakukan konseling genetik. Selain itu, adanya pengetahuan tentang hubungan spondiloartritis, autoinflamasi, dan autoantibodi seperti ANA dan anti-CCP dapat membantu diagnosis spondiloartritis lebih dini dan memprediksi prognosis spondiloartritis.

### **1.3 Pertanyaan Penelitian**

1. Bagaimana karakteristik pasien dengan spondiloartritis?
2. Bagaimana hubungan karakteristik pasien dengan klasifikasi spondiloartritis?
3. Bagaimana hubungan karakteristik pasien spondiloartritis terhadap gen HLA-B27 dan status autoantibodi?
4. Bagaimana hubungan klasifikasi spondiloartritis terhadap gen HLA-B27 dan status autoantibodi?
5. Bagaimana hubungan fenotipe spondiloartritis dengan gen HLA-B27 dan status autoantibodi?
6. Bagaimana hubungan gen HLA-B27 positif dengan status autoantibodi pada spondiloartritis?
7. Bagaimana hubungan gen HLA-B27 dan status autoantibodi dengan penanda inflamasi (CRP dan LED) pada spondiloartritis?
8. Bagaimana peran gen HLA-B27 positif pada keluarga pasien spondiloartritis?

### **1.4 Tujuan Penelitian**

#### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui gambaran genotipe, fenotipe, dan status autoantibodi dan inflamasi pada pasien spondiloartritis untuk meningkatkan kesadaran pada keluarga pasien.

#### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui karakteristik pasien spondiloartritis.
2. Mengetahui hubungan karakteristik pasien terhadap klasifikasi spondiloartritis.
3. Mengetahui hubungan karakteristik pasien spondiloartritis terhadap gen HLA-B27 dan status autoantibodi.

4. Mengetahui hubungan klasifikasi spondiloartritis dengan gen HLA-B27 dan status autoantibodi.
5. Mengetahui hubungan fenotipe spondiloartritis dengan gen HLA-B27 dan status autoantibodi.
6. Mengetahui hubungan gen HLA-B27 dengan status autoantibodi pada pasien spondiloartritis.
7. Mengetahui hubungan gen HLA-B27 dan status autoantibodi dengan penanda inflamasi (CRP dan LED) pada pasien spondiloartritis.
8. Melakukan studi kasus konseling genetik mengenai peran gen HLA-B27 positif pada keluarga pasien spondiloartritis.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Aspek Teori**

Adanya pengetahuan tentang hubungan antara spondiloartritis dengan HLA-B27, penanda inflamasi seperti CRP dan LED, autoantibodi yaitu profil ANA, ANA IF, dan anti-CCP untuk membantu menegakkan diagnosis spondiloartritis lebih awal dan prognosis spondiloartritis yang terjadi.

### **1.5.2 Aspek Praktis**

Penelitian diharapkan dapat meningkatkan kesadaran tentang pentingnya konseling genetik dan skrining kerabat yang memiliki risiko lebih besar untuk berkembang menjadi spondiloartritis.

## **1.6 Batasan Penelitian**

Penelitian ini dilakukan pada pasien yang telah didiagnosis spondiloartritis secara klinis oleh dokter spesialis penyakit dalam subspesialis rheumatologi. Aspek genetik dilakukan dengan pemeriksaan HLA-B27. Penanda inflamasi yang diperiksa berupa CRP dan LED.

Autoantibodi dideteksi dengan pemeriksaan profil ANA dan/atau ANA IF, dan/ atau anti-CCP.