

TESIS

HUBUNGAN ANTARA ANTIBODI IgA anti-dsDNA DENGAN DERAJAT AKTIVITAS NEFRITIS LUPUS BERDASARKAN NILAI PROTEINURIA DIPSTIK

*THE CORRELATION BETWEEN IgA anti-dsDNA AND LUPUS NEPHRITIS BY
PROTEINURIA DIPSTIK*

Disusun dan diajukan oleh

ANDY HAKIM

C101215202



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2021

**HUBUNGAN ANTARA ANTIBODI IgA anti-dsDNA DENGAN DERAJAT
AKTIVITAS NEFRITIS LUPUS BERDASARKAN NILAI PROTEINURIA
DIPSTIK**

*THE CORRELATION BETWEEN IgA anti-dsDNA AND LUPUS NEPHRITIS BY
PROTEINURIA DIPSTIK*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

**ANDY HAKIM
C101215202**

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN ANTARA ANTIBODI IgA anti-dsDNA DENGAN DERAJAT
AKTIVITAS NEFRITIS LUPUS BERDASARKAN NILAI PROTEINURIA DIPSTIK**

***THE CORRELATION BETWEEN IgA anti-dsDNA AND LUPUS NEPHRITIS
BY PROTEINURIA DIPSTIK***

Disusun dan diajukan oleh :

ANDY HAKIM

Nomor Pokok : C101215202

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 15 November 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Dr. dr. Faridin HP, Sp.PD, K-R
NIP.1963061819990031005

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH
NIP.195910241987101001

Ketua Program Studi

Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P, Sp.PD-KP
NIP. 197506132008121002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : dr. Andy Hakim
NIM : C101215202
Program studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Hubungan Antara Antibodi IgA anti-dsDNA dengan Derajat Aktivitas Nefritis Lupus Berdasarkan Nilai Proteinuria Dipstik” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya gunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, November 2021

Yang menyatakan,


dr. Andy Hakim

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin mengemukakan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu membimbing, mengarahkan saya Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.
5. **Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat- nasihat

selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua untuk saya selama ini.

6. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus Pembimbing Akademik, guru, dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam, juga telah menjadi sosok guru dan orangtua yang berharga dan senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya.
8. **Dr. dr. Faridin HP, Sp.PD, K-R dan Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH** selaku Pembimbing 1 dan Pembimbing 2 Tesis saya yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pembuatan Tesis hingga selesai dan selama pendidikan saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

10. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib bakri, Sp.PD, KGH; dr. Endy Adnan, Sp.PD, PhD, K-R; Dr. dr. Rahmawati Minhajat, Sp.PD, K-HOM; Dr. dr. Sahyuddin Saleh, Sp.PD, K-HOM**
12. **Dr. dr. Tutik Hardiyanti, Sp-PD, K-HOM; dr. Eliana Muis, Sp.PD, K-P;** seperti ibu dan kakak saya yang selalu saya reportkan selama ini dan memberikan nasehat-nasehat kepada saya selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak dok.
13. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima terima kasih bantuannya selama ini.
15. Kepada teman-teman angkatan saya tercinta dan terbaik, **Angkatan Januari 2016**. Berkat kalian semua, saya bisa menjadi saya yang sekarang, menjadi pribadi yang lebih baik. Terima kasih karena telah percaya dan telah menjadi saudara saya selama ini, menjadi keluarga yang selalu mendukung saya. Terima kasih **dr. Asyura, dr. Juned, dr.Tika, dr. Rini, dr. Mila, dr. Trina, dr. Ivan, dr. Ucha, dr. Resy** Kalian luar biasa, dan kita sudah sampai di titik mengenal satu sama lain hingga berakhir menjadi keluarga, dan semangat selalu menjalani ujian-ujian kehidupan selama mengikuti dunia pendidikan dokter spesialis.

16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
17. Kepada tim penelitian bersama **dr. Andi Arni Megawati, dr. Jerry** terima kasih mencurahkan waktu dan tenaga agar penelitian ini bisa berjalan dengan lancar.
18. Kepada sahabat-sahabatku Genk Etank **dr. Asyura, dr. Juned, dr. Tika, dr. Rini, dr. Mila, dr. Trina dr. Ivan, dr. Ucha, dr. Resy.** Terimakasih selalu memberi saya semangat dan mendukung saya dalam senang maupun susah. Saya tidak mungkin sampai ke titik ini tanpa dukungan kalian.
19. Kepada saudara seperjuangan **dr. Asyura** dan **dr. Juned** Team andalan three musketter IGD RSWS semester dua yang senantiasa memberi semangat dan tanpa lelah memberi bantuan dan masukan dalam pengerjaan tugas saya selama menjalani pendidikan dari awal sampai akhir, terimakasih saudaraku.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada istri tercinta, **dr. Ayu Amaliah Hasbullah, Sp.THT-KL, M.Kes** yang telah sabar, selalu mendukung, dan setia mendampingi dalam suka dan duka selama saya menjalani pendidikan dokter spesialis, dan anak saya tersayang **Ilham Al-Ghazali Yundi Hakim** yang selalu menjadi motivasi untuk saya menyelesaikan pendidikan.

Orang tua yang sangat saya sayangi dan cintai **Alm. Drs. H. Hakim Syahrani, MS - Almh. Dra. Hj. A. Aidah Hamzah**, yang tidak sempat melihat saya menyelesaikan pendidikan dokter spesialis ini, serta bunda dan ayah mertua **dr. Syamsiah Amin, M.Kes - Hasbullah Husain**, yang tidak henti-hentinya memberikan cinta doa dan dukungannya selama ini. dan juga kepada saudara dan ipar saya, **dr. Lany Hakim, M.Kes, dr. Halik Wijaya, Sp.PK, M.Kes.** serta keluarga besar atas

dukungan moril serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, November 2021

Andy Hakim

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	I
<i>ABSTRACT</i>.....	II
DAFTAR ISI.....	III
DAFTAR TABEL.....	IV
DAFTAR GAMBAR.....	V
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1. Latar Belakang.....	1
I.2. Rumusan Masalah.....	2
I.3. Tujuan Penelitian.....	3
I.4. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
II.1. Lupus Eritematosus Sistemik.....	4
II.2. Etiopatogenesis LES.....	5
II.3. Manifestasi Klinis LES.....	9
II.4. Diagnosis LES.....	9
II.5. Aktivitas Penyakit LES.....	10
II.6. Proteinuria Pasien LES dengan Nefritis.....	11
II.7. Hubungan Antara LES dengan Nefritis dan Antibodi IgA anti-dsDNA..	12
II.8. Hubungan Antara Proteinuria Terhadap Nefritis Lupus dengan Kadar Antibodi IgA anti-dsDNA.....	13
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN VARIABEL PENELITIAN.....	15
III.1. Kerangka Teori.....	15

III.2.	Kerangka Konsep.....	16
III.3.	Variabel Penelitian.....	16
III. 4	Hipotesis Penelitian.....	16
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....		17
IV.1.	Rancangan Penelitian.....	17
IV.2.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	14
IV.3.	Populasi Penelitian.....	14
IV.4.	Kriteria Inklusi.....	17
IV.5.	Jumlah Sampel Penelitian.....	18
IV.6.	Metode Pengambilan Sampel.....	18
IV.7.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	19
IV.8.	Analisis Data.....	22
IV.9.	Alur Penelitian.....	22
BAB V HASIL PENELITIAN.....		23
V.10.	Karakteristik Subjek Penelitian.....	23
V.11.	Hubungan antara Antibodi IgA anti-dsDNA pasien Nefritis Lupus dan NonNefritis Lupus.....	24
V.12.	Hubungan Antara Antibodi IgA anti-dsDNA dengan derajat aktivitas Nefritis Lupus berdasarkan Nilai Proteinuria Dipstik.....	25
BAB VI PEMBAHASAN.....		26
VI.1.	Karakteristik Subjek Penelitian.....	26
VI.2.	Hubungan antara Antibodi IgA anti-dsDNA pasien Nefritis Lupus dan NonNefritis Lupus.....	26
VI.3.	Hubungan Antara Antibodi IgA anti-dsDNA dengan derajat aktivitas Nefritis Lupus berdasarkan Nilai Proteinuria Dipstik.....	28

BAB VII PENUTUP	29
VII.1. Ringkasan.....	29
VII.2. Kesimpulan.....	29
VII.3. Saran.....	29
BAB VIII DAFTAR PUSTAKA	30

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Nefritis Lupus Indeks Aktivitas Penyakit	12
Tabel 4.1 Kriteria Diagnosis LES.....	19
Tabel 5.1 Sebaran Kelompok LES berdasarkan hasil.....	23
Tabel 5.2 Hubungan Antibodi IgA anti-dsDNA dengan Nefritis Lupus.....	24
Tabel 5.3 Hubungan antara Antibodi IgA anti-dsDNA dengan derajat aktivitas NefritisLupus berdasarkan Nilai Proteinuria Dipstik.....	25

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis Lupus Eritematosus Sistemik.....	8
--	---

DAFTAR SINGKATAN

LES	: Lupus Eritematosus Sistemik
ACR	: <i>American College of Rheumatology</i>
MHC	: <i>Mayor Histocompability Complex</i>
anti-Sm	: <i>small nuclear ribonuclear</i>
anti-nRNP	: <i>anti-nRNP nuclear ribonuclear protein</i>
EBV	: virus Epstein-Barr
UV	: <i>Ultra Violet</i>
APC	: <i>antigen presenting cell (APC)</i>
DC	: <i>dendritic cell</i>
NK	: <i>natural killer</i>
SLEDAI	: <i>Sistemic Lupus Erithematosus Disease Activity Index</i>
MEX-SLEDAI	: <i>Mexican Sistemic Lupus Erithematosus Disease Activity Index</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
BILAG	: <i>British Isles Lupus Assessment Group</i>
CKD-EPI	: <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
SLAM-R	: <i>Systemic Lupus Activity Measure Revised</i>
SLEDAI-2K 2K	: <i>Modified Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
IgG	: <i>Immunoglobulin G</i>
IgM	: <i>Immunoglobulin M</i>
IgA	: <i>Immunoglobulin A</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for Social Science</i>

ABSTRAK

Andy Hakim: **Hubungan antara IgA anti-dsDNA dengan derajat aktivitas Nefritis Lupus berdasarkan Nilai Dipstik Proteinuria** (dibimbing oleh Faridin HP dan Hasyim Kasim)

Latar Belakang: Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah gangguan autoimun multisistem dengan presentasi klinis yang luas meliputi hampir semua organ dan jaringan. Kasus LES di Indonesia mencapai 1.500.000 orang. Antibodi anti-dsDNA bermanfaat sebagai alat untuk diagnosis LES. Antibodi IgA dsDNA dilaporkan memiliki kadar lebih tinggi pada glomerulonephritis. Penilaian yang dapat dilakukan untuk menentukan derajat keparahan kerusakan ginjal yaitu dengan pemeriksaan proteinuria dipstik. Penelitian ini bertujuan untuk melihat adanya hubungan antara IgA anti-dsDNA dengan kejadian Nefritis Lupus yang ditunjukkan adanya peningkatan nilai protein pada pemeriksaan urin.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain *cross sectional* yang dilakukan pada 50 sampel yang terdiri dari 26 sampel LES dengan nefritis lupus dan 24 sampel LES dengan non nefritis lupus dengan metode pengambilan sampel *consecutive sampling*. Penelitian ini dilakukan di Klinik Reumatologi Makassar dan RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan jejangnya sejak Januari 2020 hingga sampel tercukupi. Analisis data menggunakan program *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versi 25 dengan uji statistik Chi Square, Spearman dan Independent T test. Hasil uji statistik signifikan jika nilai $p < 0.05$.

Hasil: Pada pasien Nefritis Lupus Antibodi IgA anti-dsDNA positif ditemukan sebesar 84,0%, dan Non Nefritis Lupus 16,0%. Secara statistik menunjukkan hubungan yang signifikan ($p < 0,05$). Terdapat hubungan signifikan antara IgA Anti Ds-DNA dengan nilai Dipstik ($p < 0,001$), dimana persentase Disptik +3 dan +4 lebih tinggi pada IgA positif dibandingkan pada yang negatif. Sedangkan persentase Disptik +2,+1 dan negatif lebih tinggi pada IgA negatif dibandingkan pada yang positif.

Kesimpulan dan saran: Ada hubungan kepositifan Antibodi IgA anti-DsDNA terhadap pasien Nefritis Lupus dan terdapat hubungan kepositifan Antibodi IgA anti-DsDNA terhadap nilai proteinuria dipstik pada sampel LES. Penelitian yang membahas tentang hubungan Antibodi IgA anti-dsDNA pada pasien LES membutuhkan verifikasi pada populasi yang lebih besar. Perlu penelitian yang melibatkan gambaran tingkat histopatologi ginjal pada nefritis lupus serta yang melibatkan perbandingan biomarker antibodi yang berperan pada nefritis lupus.

Kata kunci: IgA anti-dsDNA, Nefritis Lupus, Dipstik Proteinuria

ABSTRACT

Andy Hakim: *The Correlation between IgA anti-dsDNA and Lupus Nephritis by Proteinuria Dipstick* (Supervised by Faridin HP and Hasyim Kasim)

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disorder with a broad clinical presentation covering almost all organs and tissues. SLE cases in Indonesia was estimated to reach about one million and a half population. Anti-dsDNA antibody is useful as a medium in diagnosing SLE. IgA dsDNA antibody has been reported to have higher levels in glomerulonephritis. The severity of renal damage can be assessed by examining dipstick proteinuria. This study aims to determine the relationship between anti-dsDNA IgA and the incidence of Lupus Nephritis as indicated by an increase in the protein value on urine examination.

Methods: This study is an analytic study with a cross sectional design conducted on 50 samples consisting of 26 samples of SLE with lupus nephritis and 24 samples of SLE with non-nephritis lupus with consecutive sampling method. This research was conducted at the Makassar Rheumatology Clinic and Wahidin Sudirohusodo Hospital in January 2020 until the sample was sufficient. Spearman and Independent T test statistical tests was performed for data analysis. The results of the statistical test were significant if the p value <0.05.

Results: In patients with Lupus Nephritis, positive IgA anti-dsDNA antibodies were found in 84.0%, and in Non-Nephritis Lupus 16.0%, which shows a significant relationship ($p < 0.05$). There is a significant correlation between IgA Anti-Ds-DNA and Dipstick values ($p < 0.001$), where the percentage of Dipstick +3 and +4 was higher in positive IgA compared to negative subjects. Meanwhile, the proportion of +2, +1 and negative dipsticks was higher in negative IgA than in positive individuals.

Conclusions and suggestions: There are positive correlations between anti-DsDNA IgA antibodies in Lupus Nephritis patients as well as anti-DsDNA IgA antibodies and dipstick proteinuria values in SLE samples. Research examining the association of anti-dsDNA IgA antibodies in SLE patients requires leveraging a larger population. There is a need for research involving the description of the histopathological level of the kidney in lupus nephritis and involving comparisons of antibody biomarkers that play a role in lupus nephritis.

Keywords: IgA anti-dsDNA, Lupus Nephritis, Proteinuria Dipstick

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah gangguan autoimun multisistem dengan presentasi klinis yang luas meliputi hampir semua organ dan jaringan. Prevalensi LES diperkirakan sebanyak 51 per 100 000 orang di Amerika Serikat (AS). Insiden LES hampir tiga kali lipat dalam 40 tahun terakhir. Perempuan lebih sering terkena sembilan kali dari pria dan ras Amerika Afrika dan Amerika Latin lebih sering terkena dibandingkan ras Kaukasia dengan morbiditas penyakit yang lebih tinggi. Sebanyak 65% pasien dengan LES memiliki onset penyakit di antara usia 16 dan 55 tahun, 20% pada usia kurang 16 tahun, dan 15% pada usia lebih 55 tahun.¹

Di Indonesia sendiri jumlah penderita LES secara tepat belum diketahui tetapi diperkirakan sama atau bahkan lebih besar daripada jumlah penderita LES di AS yaitu 1.500.000 orang (Yayasan LES Indonesia, 2012). Belum terdapat data epidemiologi LES yang mencakup semua wilayah Indonesia. Data tahun 2010 di RSUP Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, didapatkan 1.4% kasus LES dari total kunjungan pasien di poliklinik Reumatologi Penyakit Dalam, sementara di RS Hasan Sadikin Bandung terdapat 291 pasien LES atau 10.5% dari total pasien yang berobat ke poliklinik reumatologi selama tahun 2010 (Data RS Hasan Sadikin, 2010). Dan di RS dr. Moewardi Surakarta terdapat 2,75% kunjungan pasien LES di poli Reumatologi Penyakit dan 8,25% di poli.^{2,3}

Antibodi anti-dsDNA bermanfaat sebagai alat untuk diagnosis LES, dan mewakili salah satu kriteria dari *American College of Rheumatology* (ACR) untuk

klasifikasi LES. Antibodi anti-dsDNA terbagi menjadi Antibodi IgM, IgG dan IgA. Ketiga antibodi tersebut yang sensitif terhadap tingkat keparahan organ ginjal adalah IgA menurut penelitian Vilalta dkk, tahun 2013. Antibodi IgA anti-dsDNA dilaporkan memiliki kadar lebih tinggi pada glomerulonefritis dibandingkan Antibodi IgM dan IgG bahkan pada rasio Antibodi IgG/IgM. ⁴

Penilaian sederhana yang dapat dilakukan untuk menentukan derajat keparahan kerusakan ginjal dengan pemeriksaan proteinuria dipstik. Penelitian di Malang oleh Engli, dkk menerangkan adanya hubungan nilai proteinuria dipstik pada nefritis lupus dibandingkan kadar Antibodi anti-dsDNA dan deposit kompleks imun di ginjal. Namun pada penelitian ini hanya memeriksakan Antibodi Anti-dsDNA secara umum dan tidak menilai secara spesifik Antibodi IgA anti-dsDNA.⁵

Penelitian ini mencoba untuk mendapatkan hasil yang cukup kuat diantara kedua hasil diatas, dalam hal ini peneliti mengharapkan hasil adanya hubungan antara Antibodi IgA anti-dsDNA dengan kejadian Nefritis Lupus yang ditunjukkan adanya peningkatan nilai protein pada pemeriksaan urin.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka dikemukakan rumusan masalah pada penelitian ini yaitu :

“Hubungan Antara Antibodi IgA anti-dsDNA terhadap derajat aktivitas Nefritis Lupus Berdasarkan Nilai Proteinuria dipstik “

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum :

Membandingkan kadar Antibodi IgA anti-dsDNA terhadap Lupus Nefritis dengan Non Lupus Nefritis berdasarkan nilai proteinuria dipstik.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar Antibodi IgA anti-dsDNA dan proteinuria dipstik pada pasien Nefritis Lupus dan Non-Nefritis Lupus
2. Membandingkan kadar Antibodi IgA anti-dsDNA pada pasien Nefritis Lupus dan Non Nefritis Lupus.
3. Melihat hubungan antara nilai proteinuria dipstik dan Antibodi IgA anti-dsDNA

1.4. Manfaat Penelitian

1. Aspek pengembangan teori dan ilmu.

Memberikan informasi adanya hubungan antara kejadian Nefritis Lupus dengan ditemukannya Antibodi IgA anti-dsDNA pada pasien LES dan membandingkan dengan nilai proteinuria dipstik.

2. Aspek Klinis

Diharapkan dengan mengetahui kadar Antibodi IgA anti-dsDNA maka dapat memprediksi nilai proteinuria dan menilai tingkat keparahan Nefritis Lupus pada pasien LES.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Lupus Eritematosus Sistemik

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun yang kompleks ditandai oleh adanya autoantibodi terhadap inti sel dan melibatkan banyak sistem organ dalam tubuh. Etiologi LES belum diketahui secara pasti, tetapi diduga melibatkan interaksi yang kompleks dan multifaktorial antara faktor genetik, faktor lingkungan dan hormon. Faktor genetik diduga berperan penting dalam predisposisi penyakit ini. Respon imun yang terpapar faktor eksternal/lingkungan seperti radiasi ultraviolet (UV) atau infeksi virus dalam periode yang cukup lama bisa juga menyebabkan disregulasi sistem imun.^{6,7}

LES adalah penyakit yang lebih banyak menyerang wanita. Serangan pertama kali LES jarang terjadi pada usia prepubertas dan setelah monopause. Umumnya LES lebih banyak menyerang wanita dibandingkan pria dengan rasio wanita banding pria adalah 12 : 1. Pasien dengan LES dapat mengenal segala umur dengan insiden puncak umur 15-45 tahun, di AS ras non kaukasia lebih banyak dibandingkan ras kulit putih juga pada wanita keturunan kulit hitam bila dibandingkan ras kulit putih, wanita kulit hitam 3-4 kali lebih banyak.^{6,8}

2.2. Etiopatogenesis LES

Etiopatologi LES melibatkan interaksi yang kompleks dan multifaktorial antara variasi genetik dan faktor lingkungan. Banyak gen yang memberi kontribusi terhadap kepekaan penyakit. Interaksi antara seks status hormonal dan faktor lainnya juga mempengaruhi kepekaan dan ekspresi klinis LES. Gangguan mekanisme regulasi

imun seperti gangguan pembersihan sel-sel apoptosis dan kompleks imun, merupakan kontributor yang penting dalam perkembangan penyakit.^{6,9}

Kejadian LES yang lebih tinggi pada kembar monozigotik (25%) dibandingkan dengan kembar dizigotik (3%), peningkatan frekuensi LES pada keluarga penderita LES dibandingkan dengan kontrol sehat dan peningkatan prevalensi LES pada kelompok etnik tertentu, menguatkan dugaan bahwa factor genetic berperan dalam pathogenesis LES. Elemen genetik yang paling banyak diteliti kontribusinya terhadap LES pada manusia adalah gen dari *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Gen HLA kelas II berhubungan dengan adanya antibody tertentu seperti anti-Sm (*small nuclear ribonuclearmprotein*), anti-Ro, anti-La, anti-nRNP (*nuclear ribonuclear protein*) dan anti-DNA. Gen HLA kelas III, khususnya yang mengkode komponen komplemen C2 dan C4, memberikan resiko LES pada kelompok etnik tertentu. Selain itu LES berhubungan dengan pewarisan defisiensi C1q, C1r/s dan C2. Penurunan aktivitas komplemen meningkatkan kepekaan terhadap penyakit oleh karena berkurangnya kemampuan nertalisasi dan pembersihan, baik terhadap antigen diri sendiri (*self antigen*) maupun antigen asing. Jika beban antigen melebihi kapasitas pembersihan dari system imun, maka autoimunitas mungkin terjadi.⁷

Mayoritas penyakit ini menyerang wanita muda dan beberapa penelitian menunjukkan terdapat hubungan timbal balik antara kadar hormon estrogen dengan sistem imun. Estrogen mengaktivasi sel B poliklonal sehingga mengakibatkan produksi autoantibodi berlebihan pada pasien LES. Autoantibodi pada lupus kemudian dibentuk untuk menjadi antigen nuklear (ANA dan anti-DNA). Selain itu, terdapat antibodi terhadap struktur sel lainnya seperti eritrosit, trombosit dan fosfolipid. Autoantibodi terlibat dalam pembentukan kompleks imun, yang diikuti

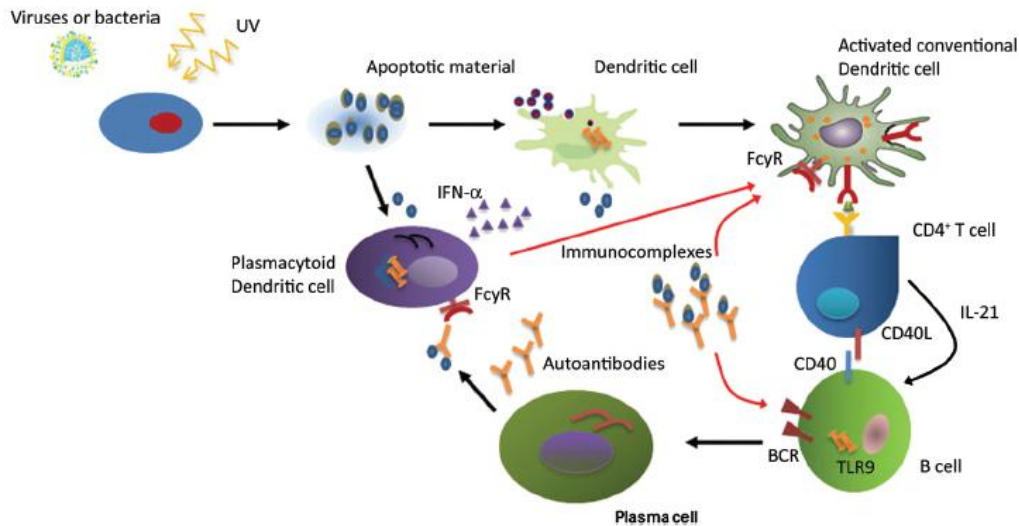
oleh aktivasi komplemen yang mempengaruhi respon inflamasi pada banyak jaringan, termasuk kulit dan ginjal.^{10,11,12,13}

Meskipun faktor genetik dan hormonal mungkin merupakan predisposisi untuk LES, tetapi inisiasi penyakit ini diduga merupakan hasil dari beberapa faktor eksogen dan lingkungan. Agen infeksi seperti virus Epstein-Barr (EBV) mungkin menginduksi respon spesifik melalui kemiripan molekuler (*molecular mimicry*) dan gangguan terhadap regulasi imun; diet mempengaruhi produksi mediator inflamasi; toksin/obat-obatan memodifikasi respon selular dan imunogenisitas dari *self antigen*; dan agen fisik/kimia seperti sinar ultraviolet (UV) dapat menyebabkan inflamasi, memicu apoptosis sel dan menyebabkan kerusakan jaringan. Pengaruh faktor lingkungan terhadap predisposisi individual sangat bervariasi. Hal ini mungkin bisa menjelaskan heterogenitas dan adanya periode bergantian antara remisi dan kekambuhan dari penyakit ini. Radiasi UV bias mencetuskan dan mengeksaserbasi ruam fotosensitivitas pada LES, juga ditemukan bukti bahwa sinar UV dapat merubah struktur DNA yang menyebabkan terbentuknya autoantibodi. Sinar UV juga bias menginduksi apoptosis keratinosit manusia yang menghasilkan *blebs* nuklear dan autoantigen sitoplasmik pada permukaan sel.¹²

Lupus eritematosus sistemik ditandai oleh banyaknya gangguan dalam sistem imun yang meliputi sel T, sel B, dan turunan dari sel-sel monositik, yang mengakibatkan aktivasi sel B poliklonal, produksi autoantibodi dan pembentukan kompleks imun. Bantuan sel T yang berlebihan dan tidak terkontrol terhadap diferensiasi dan aktivasi sel B pembentuk autoantibodi adalah hasil akhir dari jalur ini. Aktivasi sel T dan sel B memerlukan stimulasi gen yang spesifik. Bahan kimia yang iritatif seperti pristina, DNA bakteri, dan fosfolipid dinding sel, serta antigen virus dapat menginduksi antibody anti-DNA pada tikus. Selain itu self antigen seperti

kompleks protein-DNA dan protein-RNA dapat menginduksi produksi autoantibodi. Antigen dari luar (*environmental antigen*) dan *self antigen* ditangkap oleh *antigen presenting cell* (APC) dan dipresentasikan kepada sel T oleh *dendritic cell* (DC). Sel T yang teraktivasi mengeluarkan sitokin seperti TNF- α , IL-10 dan interferon- γ , yang akan menstimulasi sel B memproduksi autoantibodi patogenik.^{1,14}

Pada penderita LES terjadi ketidaksempurnaan (*defective*) pembersihan kompleks imun oleh sel fagositik karena adanya penurunan jumlah reseptor CR1 dan defek pada fungsi reseptor permukaan sel. Ketidak mampuan pembersihan kompleks imun oleh sel fagosit merupakan mekanisme patogenesis yang penting pada LES. Fagositosis sel-sel apoptosis juga mengalami gangguan pada LES. Menetapnya sisa-sisa apoptosis dalam sirkulasi merupakan imunogen yang akan menginduksi autoreaktif sel limfosit dan sebagai antigen untuk membentuk kompleks imun. Aktivasi supresi dari sel T supresor CD8⁺ dan sel (*natural killer*) NK terhadap aktivitas sel B mengalami gangguan, dimana mereka tidak mampu melakukan *downregulating* sintesis immunoglobulin poliklonal dan produksi antibody. Gangguan terhadap supresi sel B merupakan salah satu factor yang menyebabkan menetapnya penyakit ini. Pada subjek sehat produksi antibody yang berlebihan dicegah oleh jaringan idiotip (*idiotype network*), sedangkan pada penderita LES jaringan ini mengalami gangguan sehingga terjadi disregulasi produksi antibodi.^{1,7}



Gambar 1. Patogenesis Lupus Erythematosus Sistemik.

(dikutip dari kepustakaan 1)

2.3. Manifestasi Klinis LES

Manifestasi klinis LES sangat luas dan bervariasi, tergantung organ yang terlibat dimana dapat melibatkan banyak organ dalam tubuh manusia dengan perjalanan klinis yang kompleks, sangat bervariasi, dapat ditandai oleh periode aktif atau remisi dan seringkali pada keadaan awal tidak dikenali sebagai LES. Hal ini dapat terjadi karena manifestasi klinis penyakit LES ini seringkali tidak terjadi secara bersamaan. LES pada tahap awal, seringkali bermanifestasi sebagai penyakit lain misalnya artritis reumatoid, glomerulonefritis, anemia, dermatitis dan sebagainya. Ketepatan diagnosis dan pengenalan dini penyakit LES menjadi penting.^{3,6}

2.4. Diagnosis LES

Diagnosis LES mengacu pada kriteria dari the *American College of Rheumatology* (ACR) revisi tahun 1997, dimana apabila didapatkan 4 atau lebih kriteria dari 11 kriteria maka diagnosis LES dapat ditegakkan.^{15,16,17,18}

Kriteria tersebut yaitu :

1. Ruam malar
2. Nodul diskoid
3. Fotosensitivitas
4. Ulkus di mulut
5. Arthritis/arthralgia
6. Serositis
7. Gangguan renal
8. Gangguan neurologi
9. Gangguan hematologi
10. Gangguan imunologi
11. *Antibody Anti Nuclear* (ANA) positif

2.5. Aktivitas Penyakit LES

Perjalanan penyakit LES yang ditandai dengan eksaserbasi dan remisi, memerlukan pemantauan yang ketat akan aktivitas penyakitnya. Evaluasi aktivitas penyakit ini berguna sebagai panduan dalam pemberian terapi. Indeks untuk menilai aktivitas penyakit diantaranya *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (MEX-SLEDAI), *Systemic Lupus Activity Measure* (SLAM) *Index*, *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) *Index*, dsb. Perhimpunan Reumatologi Indonesia 2011 merekomendasikan untuk menggunakan MEX-SLEDAI untuk menilai aktivitas penyakit pada LES karena mudah diterapkan pada pusat kesehatan primer yang jauh dari tersedianya fasilitas laboratorium canggih.³

Penelitian yang dilakukan oleh Uribe AG dkk pada tahun 2004 menunjukkan bahwa *Systemic Lupus Activity Measure Revised* (SLAM-R), MEX-SLEDAI, dan

Modified Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2K (SLEDAI-2K) adalah opsi yang adekuat untuk menilai aktivitas penyakit pada LES. Ketiga indeks ini tidak termasuk tes laboratorium imunologi (Antibodi anti-dsDNA dan komplemen). MEX-SLEDAI merupakan modifikasi dari SLEDAI yang dikembangkan oleh Guzmán dkk dari Meksiko pada tahun 1992 untuk mengurangi biaya uji serologi yang termasuk dalam SLEDAI tanpa mengurangi kualitas informasi yang didapatkan. MEX-SLEDAI memiliki spesifisitas 89%, diikuti oleh SLEDAI-2K yang dimodifikasi (84%), SLEDAI-2K (77%), dan SLAM-R (63%).¹⁸

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Joyce R dkk membahas tentang aktivitas penyakit pada nefritis lupus dengan menggunakan kriteria pemeriksaan proteinuria, serum Antibodi anti-dsDNA, dan C3 sebagai prediktor aktivitas penyakit nefritis lupus, untuk pemeriksaan serum kreatinin baik pada laki-laki dan perempuan dengan nilai serum kreatinin yang berbeda. Sedangkan eritrosit urin juga menjadi salah satu kriteria pemeriksaan aktivitas penyakit pada nefritis lupus.¹⁹

2.6 Proteinuria Pasien LES dengan Nefritis

Keterlibatan ginjal pada pasien dengan LES dalam bentuk berat dalam hal ini nefritis dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Biomarker laboratorium konvensional yang digunakan saat ini belum berhasil secara signifikan dalam mengantisipasi kondisi *flare*, memprediksi kondisi histologi ginjal, atau mengurangi keluaran yang tidak diinginkan. Karena pengobatan dini dikaitkan dengan hasil klinis yang lebih baik, maka penting untuk mengidentifikasi biomarker sederhana dengan kekuatan prediktif untuk mengurangi gejala serius dari sulitnya mengendalikan manifestasi lupus ini. Biomarker yang berasal dari urin lebih mudah diperoleh dengan risiko yang jauh lebih kecil terhadap pasien daripada biopsi ginjal

berulang, dan mungkin bisa jadi lebih akurat membedakan diantara penyakit ginjal dan manifestasi organ lain yaitu protein dalam urin.^{19,20,21}

Proteinuria merupakan salah satu indikator yang paling mudah diperiksa, dengan melihat adanya kadar protein dalam hal ini albumin maka bisa diprediksi adanya kerusakan pada ginjal, walaupun ada kondisi dimana terjadi adanya proteinuria tanpa terjadi kerusakan ginjal. Hampir segala bentuk kerusakan nefritis lupus dapat mengekspresikan proteinuria terutama aktifitas penyakit yang meningkat.

20,22

Tabel 1.1 Nefritis lupus Indeks Aktivitas Penyakit²²

Variabel	0	1	2	3
Ekskresi protein urin harian (g/d)	<0.3	0.3 - 0.99	1.0 - 3.48	>3.5
Jumlah RBC urin (/hpf)	<5	6 - 20	21 - 50	>51
Kreatinin serum (mg/dL)(pria)	<1.0	1.01 - 1.3	1.31 - 1.8	>1.8
Kreatinin serum (mg/dL)(wanita)	<0.08	0.81 - 1.1	1.11 - 1.6	>1.6
Anti dsDNA (IU/mL)	<10	11 - 30	31 - 50	>50
C3 (mg/dL)	>84	72 - 83.9	60 - 71.9	<60

Perhimpunan Rheumatologi Indonesia

2.7 Hubungan Antara LES dengan nefritis dan Antibodi IgA anti-dsDNA

Antibodi IgA anti-dsDNA adalah imunoglobulin yang dapat ditunjukkan pada pasien dengan LES. Sebelumnya telah menemukan hubungan antara kadar Antibodi IgA anti-dsDNA dan kemunculan nefritis. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa antibodi terhadap DNA IgG dan IgA terkait dengan nefritis dan tanda-tanda lain dari aktifitas penyakit. Hubungan antara Antibodi IgM anti-dsDNA dengan kejadian nefritis sudah diketahui sebagai respon imun pada pasien LES. Sedangkan

responsnya masih belum banyak diketahui terkait hubungan langsung dengan nefritis.²³

Pada penelitian Villalta dkk (2013) didapatkan bahwa Deteksi Antibodi IgA anti-dsDNA tampaknya meningkatkan kemampuan kita untuk mendiagnosis LES dan menentukan fenotipe nefritis dan penyakit aktif. Sebaliknya, Antibodi IgM anti-dsDNA mungkin melindungi keterlibatan ginjal. Data ini mendukung hipotesis bahwa pengelompokan kelas Antibodi anti-dsDNA dapat membantu memperbaiki diagnosis LES dan prognosinya memilih cutoff yang sesuai dengan spesifisitas 95%, sensitivitas Antibodi IgG, IgM dan IgA anti-dsDNA pada LES masing-masing adalah 55%, 30% dan 49%; 12,5%, 1% dan 7,5% pasien LES memiliki isotipe Antibodi IgG, IgM atau IgA positif saja. Pasien SLE dengan glomerulonefritis menunjukkan kadar Antibodi IgA anti-dsDNA yang lebih tinggi ($p = 0,0002$), Antibodi IgG / IgM anti-dsDNA ($p = 0,001$) dan rasio Antibodi IgA / IgM ($p, 0,0001$) dibandingkan pasien tanpa penyakit ginjal.⁴

2.8 Hubungan Antara Proteinuria Terhadap Nefritis Lupus Dengan Kadar

Antibodi anti-dsDNA

Tingginya kadar Antibodi anti-dsDNA berkorelasi positif dengan kadar proteinuria terutama saat pasien mengalami *flare*. Tingginya tingkat proteinuria dapat menggambarkan kumpulan kompleks imun pada glomerulus. Nefritis lupus tingkat III, IV, dan V menunjukkan progresivitas proteinuria dipstik yang makin meningkat. Kontrol aktifitas penyakit yang tepat atau salah satu indikator terkendalnya LES merupakan turunnya kadar Antibodi anti-dsDNA dan juga turunnya kadar proteinuria.⁵

Pada studi Duarte-Gracia, dkk tahun 2017 menemukan peningkatan kadar Antibodi anti-dsDNA 81 IU/ml ke atas dapat meningkatkan risiko 4,4 kali terjadinya

proteinuria >500 mg selama 24 jam. Selain itu juga faktor komplemen seperti C3 dan C4 juga meningkat. Faktor usia yang lebih tua juga mempengaruhi kejadian proteinuria. Namun rata-rata penelitian yang telah dilakukan tidak mengukur secara spesifik Antibodi IgA anti-dsDNA.²⁴