

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN AKTIVITAS
PENYAKIT PADA PASIEN ARTHRITIS REUMATOID**

Neutrophil–lymphocyte ratio associated with Disease Activity Score-28 in
patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study

Disusun Dan Diajukan oleh :

ANDI NADYA FEBRIAMA

C015172005



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2022

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN AKTIVITAS
PENYAKIT PADA PASIEN ARTHRITIS REUMATOID**

Neutrophil–lymphocyte ratio associated with Disease Activity Score-28 in
patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun Dan Diajukan oleh :

ANDI NADYA FEBRIAMA

C015172005

Kepada :

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN AKTIVITAS PENYAKIT PADA PASIEN ARTHRITIS REUMATOID

NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO ASSOCIATED WITH DISEASE ACTIVITY SCORE-28
IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A CROSS-SECTIONAL STUDY

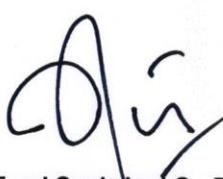
Disusun dan diajukan oleh :

ANDI NADYA FEBRIAMA

Nomor Pokok : C015172005

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 10 Oktober 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

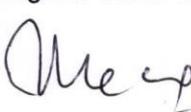
Menyetujui


Dr. dr. Femi Syahrjani, Sp.PD, K-R
NIP. 1957504212006042001


Dr. dr. Faridin HP, Sp.PD, K-R
NIP. 196306181990031005

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Andi Nadya Febriama

No. Stambuk : C015172005

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis 1

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul "HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN AKTIVITAS PENYAKIT PADA PASIEN ARTHRITIS REUMATOID " adalah hasil karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari tesis say aini terbukti bahwa Sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 6 Oktober 2022

Yang menyatakan



Andi Nadya Febriama

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof.Dr.Ir.Jamaluddin Jompa,M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM.** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr.dr. Andi Muhammad Takdir Musba, Sp.An-KMN.** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof.Dr.dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH** Penasehat dan mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas

Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena selama ini Telah menjadi Orang Tua kami yang sangat kami Hormati dan Banggakan, yang banyak membantu selama saya dalam proses Pendidikan ini terutama dalam penyelesaian tugas akhir ini.

5. **Prof.Dr.dr. Andi Makbul Aman, SpPD,K-EMD, FINASIM** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga.

Terima Kasih juga saya Ucapkan kepada Beliau karena ilmu yang sangat banyak, petuah, dan petunjuk bagaimana menjadi dokter spesialis penyakit dalam yang mempunyai empati, pikiran cerdas, dan berkompeten.

6. **Dr.dr.Harun Iskandar, Sp.P(K),Sp.PD, K-P** Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan.

Terima kasih juga saya Ucapkan kepada Beliau karena banyak memberikan saran dan kemudahan selama pendidikan.

7. **Dr.dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH, FINASIM** Mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
8. **Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD K-HOM** pembimbing akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. **Dr.dr. Femi Syahriani, Sp.PD K-R dan Dr.dr. Faridin H.P Sp.PD K-R** selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.
10. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan bagaikan orang Tua yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
11. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.K.M** Wakil Dekan III Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.

12. Para penguji: **Prof.Dr.dr.Syakib Bakri, SpPD-KGH, Dr.dr.Fardah Akil, Sp.PD K-GEH, dr. Suriani Alimuddin, Sp.PD K-AI, Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.K.M**
13. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja dan RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal, RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RS. Primaya Sorowako atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Mbak Vira, Tri, Maya, Ayu, dan Pak Aca**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini
15. Kepada teman-teman angkatan Januari 2018 yang selalu setia menghibur **dr. Febriyani, dr. Sanrio Tonapa, Sp,PD, dr. Abdul Mubdi Sp.PD, dr Ronald W, Sp.PD, dr Desvita Gleditsia, dr Sheila Nurul Najmi, dr. Jorianto Muntari, Sp.PD, dr. Achmad Fikry, Sp.PD, dr Andi Arny, dr Akbar, Sp.PD, dr. Fahrul A, Sp.PD, dr Sudarman, dr. Wahdiyati, dr Rizky Harun** yang sudah seperti saudara kandung atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK- UNHAS
16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, Jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada, **Orang tua saya yang Terkasih Drs. H. Nakhruddin M.Ms dan Dra. Hj. Andi Marmi Nakhruddin**, kepada adik-adik saya **dr. Andi Alif Buanama dan Drg, Bashierah Ikasari, Sp,Pros**, dan juga kepada **Petta Wero dan Petta Siang** terima kasih atas kasih atas dukungan, dan Doa agar saya dapat menjadi manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 6 Oktober 2022

Andi Nadya Febriama

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL.....	ii
DAFTAR GAMBAR.....	iii
DAFTAR SINGKATAN.....	iv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1.Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3.Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4.Manfaat Penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Arthritis Rheumatoid.....	6
2.2. Etiopatogenesis Arthritis Rheumatoid.....	6
2.3. Manifestasi Klinik Arthritis Rheumatoid.....	10
2.4. Diagnosis Arthritis Rheumatoid.....	11
2.5. Aktivitas Penyakit AR.....	12
2.6. Peran Neutrofil dan limfosit secara umum.....	13
2.7. Peran neutrophil pada AR.....	16

2.8. Peran Limfosit pada AR.....	18
BAB III. KERANGKA TEORI, VARIABEL PENELITIAN, DAN	
HIPOTESIS	20
3.1. Kerangka Teori.....	20
3.2. Kerangka Konsep.....	21
3.3. Variabel Penelitian.....	21
3.4. Hipotesisi Penelitian	21
BAB IV. METODE PENELITIAN.....	
4.1. Rancangan Penelitian.....	22
4.2. Waktu dan Tempat Penelitian	22
4.3. Populasi dan Subyek Penelitian.....	22
4.3.1 Populasi.....	22
4.3.2. Subyek Penelitian	22
4.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	22
4.4.1. Kriteria Inklusi.....	22
4.4.2. kriteria Eksklusi.....	23
4.5. Perkiraan Besaran Sampel.....	23
4.6. Metode Pengambilan Sampel.....	23
4.7. Prosedur Kerja.....	24
4.8. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	24
4.9. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	25
4.10. Analisis Data.....	26
4.11. Alur Penelitian.....	28

BAB V. HASIL PENELITIAN.....	29
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	29
5.2. Hubungan RNL dengan Aktivitas Penyakit AR.....	30
BAB VI. PEMBAHASAN.....	33
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	33
6.2. Hubungan RNL dengan Aktivitas Penyakit AR.....	34
BAB VII. PENUTUP.....	39
A. Ringkasan.....	39
B. Simpulan.....	39
C. Saran	39
DAFTAR PUSTAKA.....	40

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria Klasifikasi AR Menurut ACR/EULAR 2010.....	12
Tabel 2. Kriteria Klasifikasi AR Menurut ACR/EULAR 2010.....	25
Tabel 5.1 Analisa Karakteristik subjek penelitian.....	29
Tabel 5.2.1. Hubungan nilai RNL dengan skor DAS-28.....	30
Tabel 5.2.2. Hubungan Titik Potong Optimal RNL dengan Aktivitas Penyakit RA.....	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pathogenesis AR.....	8
Gambar 2. DAS-28 kalkulator.....	27
Gambar 3. Korelasi nilai RNL dengan skor DAS-28.....	31
Gambar 4. Kurva ROC RNL terhadap Aktivitas penyakit pada AR.....	32

DAFTAR SINGKATAN

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AR	Arthritis Reumatoid
AS	Amerika Serikat
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
ANCA	<i>Antineutrofil Cytoplasmic Antibodies</i>
AASV	<i>ANCA- Associated vassel Vasculitis</i>
BLyS	B-limfosit stimulator
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CD4+	<i>Cluster of Differentiation 4+</i>
CD8+	<i>Cluster of Differentiation 8+</i>
CRP	<i>C- Reactive Protein</i>
DAS	<i>Disease Activity Score</i>
DIP	<i>Distal Interphalangeal</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>

GMP	<i>Granulocyte-monocyte progenitors</i>
GM-CSF	<i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
GC	<i>Germinal Center</i>
HLA-DR	<i>Human Leukocyte Antigen- DR Isotype</i>
IgG	<i>Immunoglobulins G</i>
IL-10	Interlukin-10
IL-17	Interleukin- 17
LED	Laju Endap Darah
LES	Lupus Eritematosus Sistemik
NADPH	<i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
MCP	<i>Metacarpophalangeal</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MPP	<i>Multipotent Progenitor</i>
MTP	<i>Metatarsophalangeal</i>
OSM	<i>Oncostatine Secretion M</i>
PAS	<i>Patient Activity Scale</i>

PAD	<i>Protein Arginine Deiminases</i>
PIP	<i>proksimal interpha langeal</i>
RAPID	<i>Routine Assessment of Patient Index Data</i>
RF	<i>Reumatoid Faktor</i>
RNL	Rasio Netrofil Limfosit
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
RPL	Rasio Platelet Limfosit
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SF	<i>Sinovial Fluid</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>

ABSTRAK

Pendahuluan: Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit artropatik inflamasi yang ditandai dengan peradangan persisten dari membran sinovial. Rasio neutrofil-limfosit (NLR) adalah penanda inflamasi yang digunakan dalam penilaian inflamasi sistemik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara NLR dengan Disease Activity Score pada 28 sendi (DAS-28).

Metode: Ini adalah studi cross-sectional analitik dengan 49 subjek. Skor DAS-28 dihitung menggunakan CRP atau laju endap darah. Data dianalisis menggunakan uji statistik Pearson's Correlation dan Cochran–Mantel–Haenszel test. Hasil uji statistik signifikan jika nilai $p < 0,05$. Jika terdapat hubungan yang signifikan, maka titik potong NLR ditentukan dengan kurva Receiver Operating Characteristics (ROC).

Hasil: Rerata nilai NLR adalah $4,57 \pm 3,6$. Ada korelasi positif yang signifikan antara NLR dan skor DAS-28 ($p < 0,05$) maka makin tinggi nilai NLR makin tinggi skor DAS-28. Dengan nilai R sebesar 0,448 yang menggambarkan korelasi sedang. Untuk menentukan nilai NLR menjadi faktor meningkatnya aktivitas penyakit RA maka melalui ROC didapatkan nilai *Area Under Curve (AUC)* adalah 0,88, dengan titik potong NLR menjadi 2,96, dengan sensitivitas 86,2% dan spesifisitas 85%. Didapatkan 86,2% menjadi RA berat pada kelompok $>2,96$ dan 15,0% pada RA sedang. Nilai NLR $>2,96$ memiliki 35,17 kali risiko aktivitas penyakit berat (CI95% 7.70-178.01).

Kesimpulan: Studi ini menunjukkan korelasi positif antara NLR dan tingkat aktivitas penyakit. Nilai NLR sebesar 2,96 berisiko lebih tinggi mengalami aktivitas penyakit berat.

Kata kunci: Disease Activity Score; Disease Activity; Neutrophil; Lymphocyte; Rheumatoid Arthritis.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is the most prevalent inflammatory arthropathic illness and is characterized by ongoing synovial membrane inflammation. Neutrophil–lymphocyte ratio (NLR) is a measure of inflammation that is used to evaluate systemic inflammation. The purpose of this study was to investigate the association between NLR and the Disease Activity Score in 28 Joints (DAS-28) in patients with rheumatoid arthritis.

Methods: This was an analytic cross-sectional study of 49 participants. DAS-28 scores were calculated using C-reactive protein or erythrocyte sedimentation rate. The data were analyzed using Pearson’s correlation and Cochran–Mantel–Haenszel tests. The statistical results were considered significant if the p-value was < 0.05. If a significant relationship was found, the cut-off point of the NLR was determined using the receiver operating characteristic curve.

Results: The mean NLR of the sample was 4.57 ± 3.6 . DAS-28 score and NLR had a strong positive correlation ($p < 0.05$), with an R-value of 0.448, indicating a moderate correlation. The area under the curve was 0.88, and the NLR cut-off point was 2.96, with a sensitivity of 86.2% and specificity of 85%. In patients with NLR values ≥ 2.96 , 86.2% had high disease activity, while in patients with NLR values < 2.96 , 85.0% had moderate disease activity. A patient with an NLR value of ≥ 2.96 had 35.17 times the risk of high disease activity (95% CI 7.70–178.01).

Conclusions: This study revealed a relationship between NLR and RA disease activity level. Patients with an NLR value of 2.96 are at a higher risk of experiencing severe disease activity.

Keywords: Disease Activity Score; Disease activity; Neutrophil; Lymphocyte; Rheumatoid arthritis

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Arthritis rheumatoid (AR) merupakan penyakit inflamasi arthropati yang paling umum yang memiliki karakteristik berupa inflamasi tetap pada membrane synovial (synovitis).^{1,2} Degradasi matriks ekstraseluler merupakan penanda AR yang bertanggung jawab terhadap kerusakan kartilago, legimen tendon dan tulang.³ Disregulasi produksi dari sitokin merupakan penyebab terbentuknya AR.⁴

Prevelensi kejadian AR 0,5- 1% dengan rasio wanita dibandingkan pria 3:1. Hal ini terjadi 4-5 kali lebih tinggi pada wanita usia dibawah 50 tahun.⁵ Insidens kasus tertinggi terjadi pada usia 50-54 tahun. Secara global terdapat 20 juta kasus umum AR, dengan tingkat prevalensi insiden 247 per 100.000 kasus.⁶ Pada penelitian yang dilakukan oleh Rudan dkk didapatkan metaestimasi prevalensi AR pada negara berpenghasilan rendah dan menengah, pada Asia Tenggara 0,4%, Timur Tengah 0,37%, Eropa 0,62%, America 1,25%, dan Pasifik Barat 0,42%.⁷ Jumlah penderita AR di Indonesia sendiri belum diketahui dengan pasti, namun saat ini diperkirakan tidak kurang dari 1,3 juta orang menderita AR di Indonesia dengan perhitungan berdasarkan angka prevalensi AR di dunia antara 0,5-1%, dari jumlah penduduk Indonesia 268 juta jiwa pada tahun 2020.⁸ Data di Indonesia menunjukkan di daerah Jawa Tengah didapatkan prevalensi AR yaitu 0,34%.⁹

Pada tahun 2010, *American College of Rheumatology* (ACR) dan *European League Against Rheumatism* (EULAR) mengajukan kriteria terbaru untuk

diagnosis RA.¹⁰ Pedoman ini ditujukan untuk mengidentifikasi RA di antara pasien yang baru datang dengan sinovitis pada setidaknya satu sendi, tidak adanya diagnosis alternatif yang menjelaskan sinovitis dengan lebih baik, dan pencapaian skor total minimal 6 (dari kemungkinan 10) dari 4 domain. Ini termasuk yang berikut: (1) jumlah dan lokasi sendi yang terlibat, (2) kelainan serologis (adanya faktor rheumatoid atau antibodi peptida/protein anti-sitruinasi), (3) peningkatan penanda inflamasi (laju pengendapan eritrosit dan/atau protein reaktif C [CRP]), dan (4) durasi gejala.^{10,11.}

Banyaknya perbedaan manifestasi klinis dari AR maka penting untuk mengevaluasi aktivitas penyakit dan respons terhadap pengobatan.¹² Pada tahun 2008, EULAR Bersama dengan ACR mengembangkan pedoman untuk kriteria respons berdasarkan *Disease Activity Score* (DAS) kemudian skor DAS dimodifikasi menjadi DAS 28.¹³ DAS pertama didasarkan pada pemeriksaan 44 sendi (DAS44) dan ini kemudian diikuti oleh versi yang diperkecil dan disederhanakan berdasarkan 28 sendi, DAS 28. DAS28 adalah salah satu ukuran aktivitas penyakit RA yang direkomendasikan oleh ACR.¹⁴

Pada AR diketahui bahwa neutrofil, makrofag, fibroblas sinovial, sel T dan sel B terlibat dalam mekanisme yang mendorong timbulnya AR.¹⁵ Peningkatan jumlah neutrofil dan jumlah limfosit yang rendah merupakan prediktor independen mortalitas. Neutrofil pada pasien AR eraktifasi dan memiliki peran untuk meningkatkan penyakit dengan mensekresi protease, prostaglandin, dan intermediet oksigen reaktif ke ruang sinovial dan dengan mengaktifkan sel lain melalui sekresi B-limfosit stimulator (BLyS), tumor necrosis factor- α (TNF- α),

interleukin-17 (IL-17), dan banyak mediator lainnya. Dengan demikian, telah disarankan bahwa Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) merupakan indikator yang baik untuk inflamasi sistemik. Rasio Neutrofil limfosit (RNL) adalah proporsi neutrofil absolut terhadap jumlah limfosit yang diambil dari tes darah rutin.¹⁶

Pada penelitian yang dilakukan Quaiser dkk pada tahun 2018 dengan melibatkan subjek AR dilakukan penentuan aktifitas penyakit dengan menggunakan *disease activity Score* (DAS-28) didapatkan bahwa RNL meningkat pada pasien AR dan berkorelasi positif dengan perburukan skor DAS-28.¹⁷ Begitupun penelitian yang dilakukan oleh Helal dkk tahun 2019 dengan melibatkan 50 subjek penderita AR didapatkan hasil bahwa RNL merupakan merker yang menjanjikan dalam mendiagnosis aktivitas penyakit AR.¹⁸

Uslu dkk¹⁹ juga melakukan penelitian pada tahun 2015. Penelitian ini melibatkan 104 pasien dengan AR dan kelompok kontrol dari 51 subjek sehat dengan usia dan jenis kelamin yang cocok. Pasien AR dibagi menjadi dua kelompok menurut skor DAS-28. Didapatkan kesimpulan NLR dan PLR adalah dua penanda inflamasi baru yang dapat digunakan untuk menilai aktivitas penyakit pada pasien dengan AR.

Walaupun RNL ini belum digunakan secara nasional maupun internasional sebagai salah satu indikator baku dalam menentukan aktivitas penyakit pada pasien AR, namun beberapa studi melaporkan hasil yang signifikan terkait respon inflamasi suatu penyakit termasuk AR. Sehingga diharapkan RNL dapat membantu sejawat klinisi terutama yang berada di daerah yang sulit untuk melakukan pemeriksaan penunjang lengkap dalam memprediksi aktivitas penyakit

terkait inflamasi sistemik seperti AR dengan menggunakan modalitas yang sederhana dan relatif murah.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka dikemukakan rumusan masalah pada penelitian ini yaitu : Adakah hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit terhadap aktivitas penyakit pada pasien AR.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum :

Mengetahui hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit terhadap aktivitas penyakit pada pasien AR

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menghitung Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) pada pasien AR
2. Menilai aktivitas penyakit berdasarkan *Disease Actifity Score- 28. (DAS-28)* pada pasien AR.
3. Melihat hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit aktivitas penyakit pada pada pasien AR.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Aspek pengembangan teori dan ilmu

Memberikan informasi mengenai hubungan Rasio Netrofil Limfosit terhadap aktivitas penyakit berdasarkan *Disease Actifity ScoreA- 28. (DAS-28)* pada pasien AR. Dan juga sebagai tambahan data tentang hubungan RNL terhadap aktifitas penyakit pada pasien AR di Makassar.

2. Aspek Klinis

Diharapkan jika mengetahui Rasio Netrofil Limfosit Limfosit, maka dapat diprediksi aktivitas penyakit pada pasien AR.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Arthritis Reumatoid

Arthritis Reumatoid adalah penyakit peradangan kronis yang terutama mempengaruhi persendian.²⁰ Hal ini ditandai dengan peradangan simetris progresif pada sendi yang terkena yang mengakibatkan kerusakan tulang rawan, erosi tulang, dan kecacatan. AR muncul sebagai poliartritis perifer simetris, yang jika tidak diobati, secara bertahap menyebabkan kerusakan sendi permanen dan kecacatan fisik.^{2,21} Prevalensi RA adalah 0,5-1%, dengan rasio wanita terhadap pria 3:1, dan 4 sampai 5 kali lebih tinggi pada wanita di bawah 50 tahun. Wanita memiliki aktivitas penyakit yang lebih besar daripada pria, digambarkan dengan kualitas hidup yang lebih buruk dan komorbiditas terkait seperti depresi.⁵

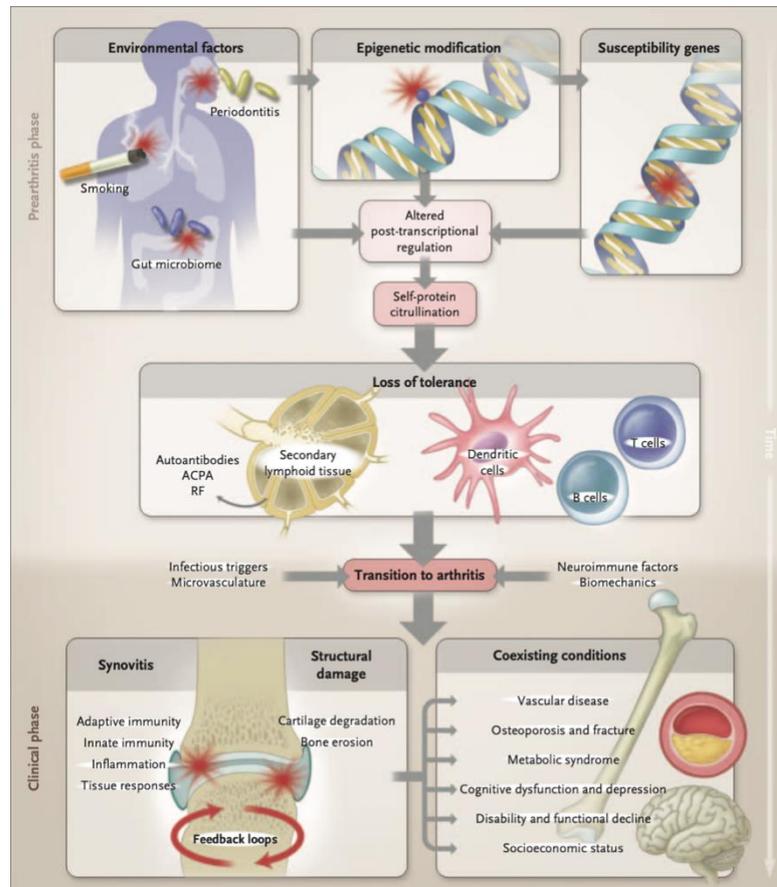
Arthritis Reumatoid berkembang dengan tanda dan gejala yang perlahan, yang dapat bervariasi dalam beberapa intensitas selama berminggu minggu.²² Beberapa pasien mungkin hanya mengalami penyakit oligoartikular ringan dengan durasi singkat dan kerusakan sendi minimal, tetapi sebagian besar akan mengalami poliartritis progresif tanpa henti dengan gangguan fungsional yang nyata.²³

2.2. Etiopatogenesis Arthritis Reumatoid

Walaupun etiologi terjadinya AR masih belum diketahui, genetik dan faktor lingkungan menunjukkan kontribusi pada terjadinya AR.²⁴ Hipotesis saat ini adalah bahwa disregulasi sitrulinasi mengarah pada produksi *anti-citrullinated protein antibodies* (ACPA).²⁵ Interaksi dari lingkungan dan genetik didiskripsikan

merupakan pemicu hilangnya toleransi dari *self-protein* yang mengandung residu setrulin yang dihasilkan oleh modifikasi pasca translasi. Respon anti setrulin ini dapat dideteksi di kompartemen sel T dan sel B dan hal ini mungkin dimulai pada jaringan limfoid sekunder atau sumsum tulang. Sinovitis dimulai oleh loop umpan balik positif dan pada gilirannya memicu gangguan sistemik yang membentuk sindrom arthritis reumatoid.²⁶

Sel-sel endotel pada sinovium reumatoid memiliki tampilan vena endothelial yang tinggi pada organ limfoid yang dipicu oleh paparan sitokin untuk memfasilitasi masuknya sel ke dalam jaringan. Meskipun gambaran patologis ini khas AR, hal itu juga dapat dilihat pada berbagai artritis inflamasi kronis lainnya. Kumpulan sel mononuklear bervariasi dalam komposisi dan ukuran. Sel yang dominan menginfiltrasi adalah limfosit T. Sel T CD4+ mendominasi sel T CD8+ dan sering ditemukan di dekat makrofag, HLA-DR+ dan sel dendritik. Peningkatan jumlah populasi terpisah sel T yang mengekspresikan bentuk $\gamma\delta$ dari reseptor sel T juga telah ditemukan di sinovium, meskipun mereka tetap merupakan populasi kecil di sana dan perannya dalam AR belum dijelaskan. Populasi utama sel T dalam sinovium reumatoid terdiri dari sel T memori CD4+ yang membentuk sebagian besar sel yang terkumpul di sekitar vena pascakapiler. Tersebar di seluruh jaringan adalah sel T CD8+. Kedua populasi mengekspresikan antigen aktivasi awal, CD69.²²



Gambar 1. Pathogenesis AR²⁵

Sel B mature yang terpapar oleh antigen stimulasi *Toll-like receptor ligand* (TLR) akan bediferensiasi menjadi *short-lived plasma cell* atau bereaksi ke *germinal center* (GC) sehingga berubah menjadi sel B memori dan *long-lived plasma cell* yang dapat memproduksi autoantibodi. Autoantibodi membentuk kompleks imun yang selanjutnya akan mengaktivasi system imun melalui reseptor Fc dan reseptor komplemen yang terdapat pada sel target. Antigen yang diproses oleh sel b mature selanjutnya disajikan kepada sel T efektor untuk memproduksi sitokin proinflamasi, dimana sitokin ini diketahui secara langsung maupun tidak langsung terlibat dalam destruksi tulang dan tulang rawan. Sel B mature juga dapat

berdiferensiasi menjadi sel B yang memproduksi IL-10 yang dapat menginduksi respon autoreaktif sel T.⁴

Interleukin 17 (IL-17) juga diekspresikan sangat tinggi didalam sinovium dan cairan sinovial pasien AR. Sel T dan sitokin, IL-17 dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF-a) telah terbukti menghasilkan cairan sinovial RA yang mengaktifkan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan IL-8, yang merupakan mediator radang sendi.⁴

Proses inflamasi pada jaringan didorong oleh sel T dan CD4+ yang menginfiltrasi sinovium. Bukti untuk ini meliputi (1) dominasi sel T CD4+ di sinovium; (2) peningkatan reseptor interleukin (IL)-2 terlarut, produk sel T teraktivasi, dalam darah dan cairan sinovial pasien dengan RA aktif; dan (3) perbaikan penyakit dengan pembuangan sel T melalui drainase duktus toraks atau limfaferesis perifer atau penekanan proliferasi atau fungsinya oleh obat-obatan, seperti siklosporin, leflunomida, atau antibodi monoklonal nondepleting terhadap CD4, atau inhibitor Aktivasi sel T..²³

Membran sinovial AR mengandung banyak sel B yang memproduksi faktor rheumatoid (RF). AR dan RF positif (seropositive) berhubungan dengan penyakit artikuler yang agresif, mempunyai prevalansi manifestasi ekstra artikular yang lebih tinggi dan angka morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi. RF juga dapat mencetuskan stimulus pada sel B yang mengakibatkan aktivasi dari presentasi antigen kepada sel Th yang pada akhirnya proses ini juga akan memproduksi RF. Selain itu kompleks imun RF juga memperantai aktivasi kompremen, kemudian secara Bersama-sama bergabung dengan reseptor lainnya sehingga mencetuskan kasekade inflamasi.²⁷

2.3. Manifestasi Klinik Arthritis Reumatoid

Arthritis rheumatoid khas muncul sebagai onset bertahap pada sendi, kekakuan dan pembengkakan yang mempengaruhi beberapa sendi atau poliartikular, biasanya dalam pola simetris, walaupun presentasi awal kadang-kadang bisa asimetris. Kekakuan pagi hari yang berlangsung lebih dari satu jam menunjukkan etiologi inflamasi. Pasien juga dapat datang dengan artralgia yang lebih lambat sebelum timbulnya pembengkakan sendi yang tampak secara klinis.²⁸

Biasanya, pasien dengan RA datang dengan nyeri sendi poliartikular simetris dan pembengkakan, paling menonjol pada sendi *metacarpophalangeal* (MCP) dan *proksimal interphalangeal* (PIP) tangan. Bagian lain yang sering terkena pada awal penyakit termasuk pergelangan tangan, ibu jari, dan sendi *metatarsophalangeal* (MTP) pada jari kaki. Radang sendi, sendi sedang/besar dapat muncul sejak dini pada siku, bahu, pergelangan kaki, dan lutut, dan berhubungan dengan penyakit yang lebih parah.¹¹ Keterlibatan sendi aksial lebih jarang terjadi, meskipun keterlibatan tulang belakang leher dapat terjadi pada 30-50% kasus, hal ini jarang terjadi secara terpisah. Pembukaan mulut, mengunyah, berbicara dan bernapas dapat terpengaruh bila ada keterlibatan sendi temporomandibular dan cricoarytenoid. Keterlibatan sendi *distal interphalangeal* (DIP) bukan merupakan ciri AR dan kejadiannya harus meningkatkan diagnosis banding lainnya seperti osteoarthritis, psoriatic arthritis. Gejala sistemik kelelahan, kehilangan nafsu makan, penurunan berat badan dan demam ringan dapat mendominasi pada

beberapa pasien, dan meningkatkan kemungkinan penyebab infeksi dan keganasan.²⁸

2.4. Diagnosis Arthritis Reumatoid

Diagnosis AR dapat ditegakkan dengan bantuan kriteria klasifikasi yaitu kriteria ACR/EULAR 2010. Adapun kriterianya sebagai berikut: ^{8,10}

- Pada pasien dengan skor kurang dari 6 dan tidak diklasifikasikan sebagai AR, kondisinya dapat dinilai kembali dan mungkin kriterianya dapat terpenuhi seiring berjalannya waktu.
- Sendi yang terlibat didefinisikan sebagai pembengkakan sendi atau nyeri tekan pada pemeriksaan, yang dapat di konfirmasi dengan adanya sinovitis secara pencitraan Sendi besar termasuk bahu, siku, pangkal paha, lutut dan pergelangan kaki. Sendi kecil merujuk pada *metacarpophalangeal (MCP)*, *proximal interphalangeal (PIP)*, jari kedua hingga lima *metatarsophalangeal (MTP)*, pergelangan tangan dan sendi interfalang ibu jari.
- Hasil laboratorium negatif adalah nilai yang kurang atau sama dengan batas atas ambang batas normal; positif rendah adalah nilai yang lebih tinggi dari batas atas normal tapi sama atau kurang dari 3 kali nilai tersebut; positif tinggi adalah nilai yang lebih tinggi dari 3 kali batas atas. Jika RF hanya diketahui positif atau negatif, maka hasil positif harus dianggap sebagai positif rendah.
- Lamanya sakit adalah keluhan pasien tentang lamanya keluhan atau tanda sinovitis (nyeri, bengkak atau nyeri pada palpasi).

Tabel 1. Kriteria Klasifikasi AR Menurut ACR/EULAR 2010⁸

KRITERIA	Skor
Jumlah sendi yang terlibat	
▪ 1 sendi besar	0
▪ 2 - 10 sendi besar	1
▪ 1 - 3 sendi kecil (dengan atau tanpa sendi besar)	2
▪ 4 - 10 sendi kecil (dengan atau tanpa sendi besar)	3
▪ >10 sendi (minimal 1 sendi kecil)	5
Hasil pemeriksaan serologis	
▪ RF negatif dan ACPA negatif	0
▪ RF positif rendah atau ACPA positif rendah	2
▪ RF positif tinggi atau ACPA positif tinggi	3
Reaktan fase akut	
▪ CRP normal dan LED normal	0
▪ CRP abnormal atau LED abnormal	1
Durasi gejala	
▪ < 6 minggu	0
▪ ≥ 6 minggu	1

Keterangan: RF = *rheumatoid factor*; ACPA = *Anti-Citrullinated Peptide Antibody*; CRP= C-react protein; LED = laju endap darah.

2.5. Aktivitas Penyakit AR

Aktivitas penyakit yang dinilai pada AR meliputi tanda dan gejala penyakit yang terdiri atas nyeri inflamasi, bengkak dan kaku. Aktivitas penyakit menjadi pusat perhatian karena dapat menjadi pemicu disabilitas fungsional dan dapat menyebabkan kerusakan sendi. Oleh sebab itu, pengurangan aktivitas penyakit merupakan target utama terapi pada pasien AR.¹³Pemantauan aktivitas penyakit dapat digunakan dengan beberapa kriteria yaitu penilaian dengan *Disease Activity Score-28* (DAS-28) baik itu menggunakan CRP/LED, *Simplified Disease Activity*

*Index (SDAI) / The Clinical Disease Activity Index (CDAI), skor Patient Activity Scale (PAS), skor Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID).*²⁹

Dalam hal ini kami akan menggunakan DAS-28 karena data yang didapatkan lebih objektif, data yang didapatkan berdasarkan pemeriksaan fisik dan data laboratorium penunjang

Disease Activity Score (DAS) adalah alat yang digunakan untuk memantau aktivitas penyakit pada AR. DAS menggabungkan jumlah sendi yang nyeri dan bengkak, penanda inflamasi, dan ukuran kesehatan umum yang dilaporkan pasien DAS28 adalah salah satu ukuran aktivitas penyakit RA yang direkomendasikan oleh ACR.³⁰ DAS28 telah dikembangkan dan divalidasi menggunakan data dari penelitian klinis. DAS-28 terdiri dari 28 sendi, dengan mengecualikan sendi kaki dan pergelangan kaki. Perhitungan DAS28 dapat diklasifikasikan sebagai berikut: Remisi : DAS28 \leq 2,6, Aktivitas penyakit rendah : $2,6 < \text{DAS28} \leq 3,2$, Aktivitas penyakit sedang : $3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$, Aktivitas penyakit tinggi : $\text{DAS28} > 5,1$. Pada penelitian kami, kami akan menggunakan DAS-28 calculator.³¹

2.6. Peran Neutrofil dan limfosit secara umum

Semua granulosit memiliki granula sitoplasmik yang mengandung zat aktif biologis yang terlibat dalam reaksi inflamasi dan alergi. Banyak dari neutrofil memasuki jaringan, terutama jika dipicu oleh infeksi atau sitokin inflamasi. Mereka tertarik ke permukaan endotel oleh molekul adhesi sel yang dikenal sebagai selektin. Mereka kemudian mengikat molekul adhesi neutrofil, selanjutnya masuk

melalui dinding kapiler di antara sel-sel endotel dengan proses yang disebut diapedesis.³²

Invasi tubuh oleh bakteri memicu respon inflamasi. Sumsum tulang dirangsang untuk memproduksi dan melepaskan sejumlah besar neutrofil. Produk bakteri berinteraksi dengan faktor plasma dan sel untuk menghasilkan agen yang menarik neutrofil ke area yang terinfeksi (kemotaksis). Agen kemotaktik, yang merupakan bagian dari keluarga kemokin yang besar dan berkembang, termasuk komponen sistem komplemen (C5a); leukotrien; dan polipeptida dari limfosit, sel mast, dan basofil. Oponin utama yang melapisi bakteri adalah imunoglobulin dari kelas tertentu (IgG) dan protein pelengkap). Bakteri yang dilapisi kemudian berikatan dengan G-protein—reseptor berpasangan pada membran sel neutrofil. Hal ini memicu peningkatan aktivitas motorik sel, eksositosis, dan yang disebut respiratori burst. Peningkatan aktivitas motorik menyebabkan konsumsi bakteri dengan cepat melalui endositosis (fagositosis). Dengan eksositosis, granula neutrofil mengeluarkan isinya ke dalam vakuola fagosit yang mengandung bakteri dan juga ke dalam ruang interstisial (degranulasi). Granula mengandung berbagai protease ditambah protein antimikroba yang disebut defensin. Selain itu, enzim yang terikat membran sel *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidase diaktifkan, dengan produksi metabolit oksigen toksik.³²

Neutrofil juga melepaskan enzim *myeloperoxidase*, yang juga merupakan oksidan kuat. Selain myeloperoxidase dan defensin, butiran neutrofil mengandung elastase, metalloproteinase yang menyerang kolagen, dan berbagai protease lain yang membantu menghancurkan organisme yang menyerang. Enzim-enzim ini

bekerja secara kooperatif dengan O_2^- , H_2O_2 , dan $HOCl$ untuk menghasilkan zona pembunuhan di sekitar neutrofil yang diaktifkan. Zona ini efektif dalam membunuh organisme yang menyerang, tetapi pada penyakit tertentu (misalnya, rheumatoid arthritis) neutrofil juga dapat menyebabkan kerusakan lokal jaringan inang.³²

Limfosit adalah elemen kunci dalam produksi imunitas didapat. Setelah lahir, beberapa limfosit terbentuk di sumsum tulang. Namun, sebagian besar terbentuk di kelenjar getah bening, timus, dan limpa dari sel prekursor yang awalnya berasal dari sumsum tulang dan diproses di timus (sel T) atau sumsum tulang (sel B). Limfosit memasuki aliran darah untuk sebagian besar melalui limfatik. Pada waktu tertentu, hanya sekitar 2% dari limfosit tubuh berada dalam darah tepi. Sebagian besar sisanya berada di organ limfoid.³²

Pada penyakit autoimun Neutrofil telah muncul sebagai regulator penting dari respon imun bawaan dan adaptif, menunjukkan kelainan yang nyata pada fenotipe dan fungsi dalam berbagai penyakit autoimun sistemik, dan mungkin memainkan peran sentral dalam inisiasi dan pengabdian respon imun yang menyimpang dan kerusakan organ dalam tubuh. kondisi ini. Selain penggunaan ANCA di AASV, ada kebutuhan untuk memeriksa peran neutrofil, antibodi anti-neutrofil, NET dan protein terkait sebagai biomarker potensial yang dapat memprediksi perkembangan kerusakan jaringan, respons autoantibodi, komplikasi vascular, dan seterusnya.³³

Rasio neutrofil-limfosit pretreatment yang tinggi dilaporkan menjadi faktor prognostik yang buruk pada tumor padat. Meskipun mekanismenya masih belum jelas, penelitian terbaru melaporkan peningkatan rasio neutrofil-limfosit terkait

dengan peningkatan sitokin yang meningkatkan fungsi makrofag tumor. Limfosit yang bersirkulasi menghasilkan sitokin sebagai respon imun seluler untuk mencegah pertumbuhan tumor. Peningkatan jumlah limfosit infiltrasi tumor CD8 darah perifer atau deteksi sel T spesifik human papillomavirus adalah prediktor positif yang signifikan dari hasil pengobatan pada pasien kanker serviks. Limfopenia pada inisiasi pengobatan dikaitkan dengan kelangsungan hidup pendek pada tumor padat pada kanker paru-paru, kanker payudara, kanker pankreas, kanker kolorektal, dan kanker serviks stadium lanjut secara lokal.³⁴

2.7. Peran Neutrofil pada AR

Neutrofil, yang merupakan bagian dari kekebalan bawaan, sangat penting untuk pertahanan terhadap patogen. Dalam respon inflamasi normal, neutrofil mampu melepaskan mediator sitotoksik, seperti *reactive oxygen* (ROS) dan nitrogen (RNS) dan protease ke dalam ruang ekstraseluler, menghasilkan kerusakan pada patogen dan jaringan inang. Akibatnya, dan setelah eliminasi dari stimulus proinflamasi, ada kebutuhan mendesak untuk memperbaiki cedera dan kembali ke keadaan homeostasis. Hal ini dimanifestasikan sebagai pergeseran menuju sinyal anti-inflamasi yang pada akhirnya mengarah pada resolusi peradangan. Pada titik ini, neutrofil harus dihancurkan melalui apoptosis dan dicerna oleh makrofag yang terlibat dalam membersihkan area yang meradang. Bersamaan dengan itu, sinyal anti-inflamasi seperti lipoksin yang diturunkan makrofag menghentikan masuknya neutrofil dan mengaktifkan makrofag untuk memfagosit sel-sel mati, sehingga

mendorong respons inflamasi menuju resolusi peradangan. Pada RA mekanisme aktivasi neutrofil, rekrutmen dan apoptosis diubah.³⁵

Neutrofil dewasa telah dianggap sebagai sel yang berdiferensiasi akhir yang memiliki tingkat sintesis protein *de novo* yang rendah. Namun, neutrofil terbukti mensintesis berbagai macam sitokin dan kemokin dalam kondisi inflamasi. Meskipun neutrofil menghasilkan jumlah yang lebih rendah dari molekul-molekul ini daripada sel-sel lain, jumlah mereka yang lebih tinggi di tempat inflamasi membuat mereka menjadi sumber penting untuk protein ini. Sitokin dan kemokin sangat penting untuk memperkuat peradangan, dengan merekrut lebih banyak neutrofil dan sel imun lainnya ke situs inflamasi dan dengan memodulasi keadaan aktivasi mereka. Misalnya, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), yang diketahui diproduksi oleh sel sinovial pada RA, menyebabkan ekspresi dan sekresi oncostatin M (OSM) oleh neutrofil diaktifkan. OSM adalah anggota keluarga interleukin (IL)-6, yang telah terlibat dalam patogenesis penyakit sendi inflamasi, memiliki efek anti-inflamasi dan pro-inflamasi.³⁵

Pengamatan menarik lainnya adalah bahwa neutrofil yang dibawa pada sendi yang meradang dan kontak dengan sel endotel diinduksi untuk menghasilkan faktor nekrosis tumor (TNF). Perubahan yang lebih mencolok telah ditunjukkan oleh Auer dan rekan, yang mengungkapkan bahwa neutrofil yang direkrut ke dalam cairan synovial (SF) memperoleh profil ekspresi reseptor kemokin dan kemokin baru, yang akhirnya membuat kemokin neutrofil RA pada SF menjadi tidak responsif. B-limfosit stimulator (BLyS) adalah molekul mediator imun lain yang

diturunkan dari neutrofil yang meningkat dalam serum pasien RA dan juga, pada tingkat yang lebih tinggi, di SF.³⁵

Petunjuk khusus tentang peran menonjol neutrofil untuk timbulnya AR berasal dari model murine penyakit yang telah menunjukkan bahwa protein *citrullinated* ada di dalam sendi yang meradang dan neutrofil yang diinfiltrasi mengekspresikan enzim peptidil arginin deiminase (PAD), yang bertanggung jawab untuk sitrulinasi arginin. Autoantibodi terhadap peptida *citrullinated* hadir pada fase awal RA, menunjukkan bahwa neutrofil, sebagai sumber enzim PAD, dapat berkontribusi pada pembentukan autoantibodi yang penting untuk onset RA. Neutrofil juga dapat mensekresi protease dengan fungsi regulasi yang relevan dalam jaringan sitokin inflamasi: mereka dapat, misalnya, mendegradasi sitokin atau mengaktifkan prekursornya. Menariknya, banyak sitokin dan kemokin yang diketahui sebagai *chemoattractants* atau aktivator untuk neutrofil juga merupakan target untuk protease yang diturunkan dari neutrofil, menunjukkan adanya umpan balik pengaturan. Mediator imun yang diproduksi oleh neutrofil dalam skenario inflamasi dengan demikian dapat mengaktifkan diri mereka sendiri atau sel imun lainnya, terutama memicu umpan balik regulasi positif, yang hasilnya adalah inflamasi akut dan persisten.³⁵

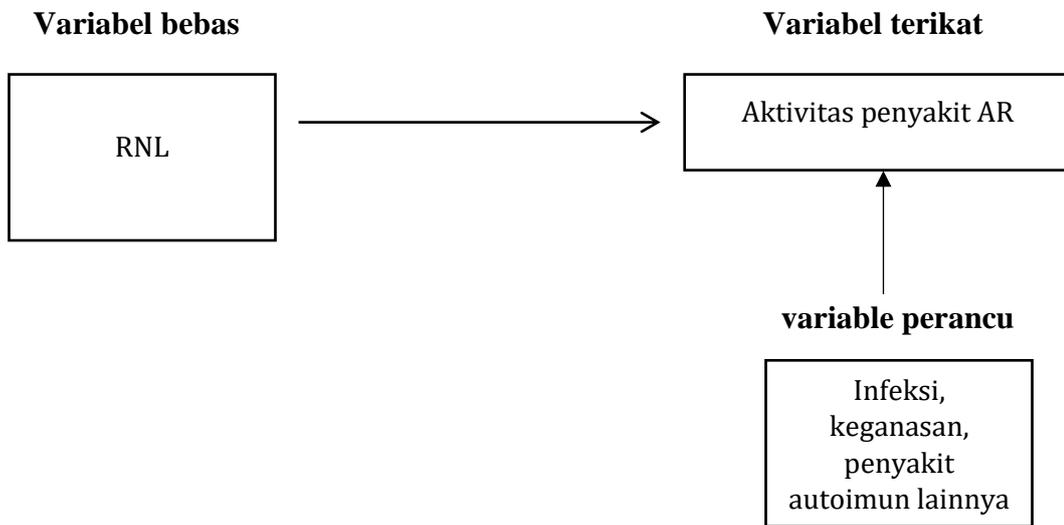
2.8.Peran Limfosit pada AR

Limfosit T adalah komponen utama dari sistem kekebalan manusia dan terlibat dalam imunitas adaptif sitotoksik yang diperantarai sel. Perkembangan sel T adalah proses yang dikontrol ketat yang terjadi di timus. Pada permukaannya, sel T

mengekspresikan reseptor sel T (TCR) yang bertanggung jawab untuk mengenali dan mengikat antigen spesifik yang terikat pada molekul kompleks histokompatibilitas utama (MHC). Ada berbagai jenis limfosit T, termasuk sel T sitotoksik, sel T helper, sel T memori dan sel T regulator.³⁶

Induksi respon sel T pada arthritis rheumatoid diawali oleh interaksi antara reseptor sel T dengan *share epitope* dari *major histocompatibility complex class II* (MHCII-SE) dan peptida pada *antigen presenting cell* (APC) sinovium atau sistemik. Sel T CD4+ mendominasi sel T CD8+ dan sering ditemukan di dekat makrofag HLA-DR+ dan sel dendritik. Peningkatan jumlah populasi terpisah sel T yang mengekspresikan bentuk $\gamma\delta$ dari reseptor sel T juga telah ditemukan di sinovium, meskipun mereka tetap merupakan populasi kecil di sana dan perannya dalam RA belum dijelaskan. Populasi utama sel T dalam sinovium reumatoid terdiri dari sel T memori CD4+ yang membentuk sebagian besar sel yang terkumpul di sekitar venula pascakapiler. Tersebar di seluruh jaringan adalah sel T CD8+. ²²

3.2. Kerangka Konsep



3.3. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas : Rasio Netrofil Limfosit,
2. Variabel terikat : Aktivitas penyakit AR
3. Variable perancu : Infeksi, keganasan, penyakit autoimun lainnya

3.4. Hipotesis Penelitian

Pada penelitian ini, diajukan suatu hipotesis bahwa :

1. Rasio Netrofil Limfosit lebih tinggi pada pasien AR dengan aktivitas penyakit lebih berat dibandingkan pada pasien AR dengan aktivitas penyakit yang ringan dan sedang.