TESIS

HUBUNGAN RASIO NETROFIL LIMFOSIT DAN RASIO PLATELET LIMFOSIT DENGAN AKTIVITAS PENYAKIT PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK DI MAKASSAR

CORRELATION BETWEEN NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO AND PLATELET LYMPHOCYTE RATIO WITH DISEASE ACTIVITY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS IN MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh:

ISMUNANDAR

C101214214

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020

TESIS

HUBUNGAN RASIO NETROFIL LIMFOSIT DAN RASIO PLATELET LIMFOSIT DENGAN AKTIVITAS PENYAKIT PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK DI MAKASSAR

CORRELATION BETWEEN NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO AND PLATELET LYMPHOCYTE RATIO WITH DISEASE ACTIVITY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS IN MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh:

ISMUNANDAR

C101214214

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020

KARYA AKHIR

HUBUNGAN RASIO NETROFIL LIMFOSIT DAN RASIO PLATELET LIMFOSIT DENGAN AKTIVITAS PENYAKIT PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK DI MAKASSAR

CORRELATION BETWEEN NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO AND PLATELET LYMPHOCYTE RATIO WITH DISEASE ACTIVITY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS IN MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh :

ISMUNANDAR

Nomor Pokok : C101214214

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

Pada tanggal 07 Desember 2020

Dan dinyatakan memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Dr.dr.Femi Syahrianti,Sp.PD,K-R
Pembimbing Utama

Dr.dr.Faridin HP,Sp.PD,K-R
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

dr. Uleng Bahrun,Sp.PK(K),Ph.D.
NIP. 196805181998022001

Dekan
Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi Fakultas Kedokteran Unhas

Dr.dr.Irfan Idris,M.Kes
NIP. 196711031998021001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ismunandar

No. Stambuk : C101214214

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Jenjang : Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Desember 2020

Yang menyatakan,

METERAI TEMPEL
TGL. 20
73B83AHF685082715
6000
ENAM RIBU RUPIAH

Ismunandar

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia-Nya yang dilimpahkan, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir ini, 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. Dwia A. Tina Pulubuhu, MA,** Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar
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 Bahrun, SpPK(K), Ph.D,** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu PenyakitDalam.

4. **DR. Dr. Andi Makbul Aman, SpPD K-EMD** dan **Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD K-GH,** Ketua 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.
5. **DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD K-GH**, dan **DR. Dr. Andi Makbul Aman, SpPD K-EMD,** Ketua dan 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.
6. **Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Mkes, SpPD K-GH, SpGK** pembimbing akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. 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.

8. **DR. Dr. Femi Syahriani, SpPD K-R** dan **DR. Dr. Faridin HP SpPDK-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.
9. **Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Mkes, SpPD K-GH, SpGK** selaku sekretaris program studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ihnu Penyakit Dalam FK-UNHAS.
10. **DR. Dr. Harun Iskandar, SpP(K), SpPD K-P** dan **DR. Dr. Faridin HP SpPD K-R**, selaku Sekretaris dan mantan. Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
11. **DR. Dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
12. Para penguji: **Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD K-GH, DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH, DR. Dr. Faridin HP, Sp.PD K-R, DR.Dr. Tutik Harjianti, Sp.PD K-HOM, DR. Dr. Femi Syahriani, Sp.PD K-R, Dr. Sudirman Katu, Sp.PD K-PTI** dan **DR. Dr. Arifin Seweng, MPH**

13. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit di mana saya telah bekerja, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal., RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, RS Bengkayang, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Mbak Vira, Tri, Maya, dan Pak Aca,** paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
15. Kepada teman-teman angkatan Januari 2015 **Dr. Yuliannisa, Sp.PD, Dr. Safitri Ammarie, Sp.PD, Dr. Suriana Dwi Sartika, Sp.PD, Dr. Dewi Resnawita, Sp.PD, Dr. Erny H. Puti, Sp.PD, Dr. Prawina Lindriawaty, Sp.PD, Dr. Rizqah Aulyna, Dr. Rosita, Dr. Noverio Tarukallo, Sp.PD, Dr. Jayadi, Sp.PD, Dr. Safriadi, Sp.PD Dr. Ardan Miraz, Sp.PD, Dr. Willy Anthony, Sp.PD, Dr. Lingga Suryakusumah, Sp.PD** atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK- UNHAS.
17. Kepada kakanda **Dr. Hadiyat Mahdi, Sp.PD, Dr. Erny Alasiry, Sp.PD, Dr. Muh. Junaedi** atas dukungan dan semangat yang diberikan hingga saat ini.
18. Kepada saudara-saudara saya **Dr. Fachruddin Sofwan, Dr. Supriadi, Dr. Ahmad Ghazali, Dr. Zulkarnaen Husain, Dr. Fajrul Falah, Dr. Murali Idris, Dr. Andi Irfan Latif, Dr. Aswadi Ibrahim, Sp.Ak, Dr. Munawir, Dr. Sukardi, Dr. Ahmad Safar, Dr. Saifullah, Dr. Ganesha P. Biyang, Sp.OG, Dr. Syamsu Alam** atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan

kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK- UNHAS

19. Kepada adik-adik **Dr.Sukamdani Rachman, Dr. Agus Durman, Dr. Zulkarnain Hasyim, Ahmad Fachry Toaha**, **Daffa Haykal, Yaldi Rosadi**, serta **Keluarga Besar M2F**, atas bantuan dan dukungan kalian dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.
20. 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 Darwis Pile** dan **Sitti Saniah,** yang sangat saya cintai dan hormati, yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan mendoakan saya, agar dapat menjadi manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

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

Makassar, Desember 2020

Ismunandar

ABSTRAK

Ismunandar: Hubungan Rasio Netrofil Limfosit Dan Rasio Platelet Limfosit Dengan Aktivitas Penyakit Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik (Dibimbing oleh Femi Syahriani)

Latar Belakang: Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit autoimun kronik yang belum diketahui secara jelas penyebabnya. Pencarian indikator laboratorium yang sederhana sangat penting untuk menilai aktivitas penyakit dari LES itu sendiri. Saat ini Rasio Netrofil Limfosit (RNL) dan Rasio Platelet Limfosit (RPL) banyak digunakan sebagai petanda inflamasi.

Metode: Penelitian analitik *cross-sectional* yang melibatkan 35 pasien yang memenuhi kriteria klasifikasi *The Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) 2012 sejak Agustus 2019 sampai Juni 2020. Sampel didapatkan dari Klinik Reumatik Makassar dan pasien rawat jalan dan rawat inap di RS. Wahidin Sudirohusodo dan jejaringnya. Kami kumpulkan data nilai netrofil, limfosit, platetelet dan data aktivitas penyakit berdasarkan *Mexican Sistemic Lupus Erithematosus Disease Activity Index* (MEX-SLEDAI).

Hasil: Didapatkan 35 sampel pasien LES. Seluruh sampel adalah perempuan rentang usia 18-51 tahun. Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara RNL dan skor MEX-SLEDAI ($p<0,000$). Begitupun dengan hubungan RPL dan skor MEX-SLEDAI juga terdapat hubungan yang signifikan ($p<0,000$).

Kesimpulan: Rasio Netrofil Limfosit (RNL) dan Rasio Platelet Limfosit (RPL) memiliki hubungan signifikan terhadap derajat aktivitas penyakit pada pasien LES.

Kata Kunci: *Rasio Netrofil Limfosit (RNL), Rasio Platelet Limfosit (RPL), Mex-SLEDAI, Aktivitas penyakit, Lupus Eritemtosus Sistemik (LES).*

ABSTRACT

Ismunandar: Correlation Between Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio with Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. (Supervised by Femi Syahriani)

Background: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with no well-known cause. The search for simple laboratory indicators is essential to assess the disease activity of the SLE. Currently, the Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) are widely used as markers of the inflammation.

Methods: A cross-sectional analytic study involving 35 patients who met the criteria by Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 was conducted during August 2019 until June 2020. The samples were obtained from outpatients and inpatients of the Rheumatology Clinic at Wahidin Sudirohusodo hospital and its collaborating hospitals. The data of the value of neutrophils, lymphocytes, platelets and disease activity were collected using the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (MEX-SLEDAI).

Results: Of 35 patients with SLE, all were women aged 18-51 years. The result shows that there is a significant relationship between NLR and MEX-SLEDAI scores ($p < 0.000$). Also, PLR is significantly associated with MEX-SLEDAI scores ($p < 0.000$).

Conclusion: NLR and PLR were considerably associated with the degree of disease activity in patients with SLE.

Keywords: Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet Lymphocyte Ratio (PLR), MEX-SLEDAI, disease activity, Systemic Lupus Erythematous (SLE).

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR iv
ABSTRAK x
ABSTRACT xi
DAFTAR ISI xii
DAFTAR TABEL xv
DAFTAR GAMBAR xvi
DAFTAR SINGKATAN xvii
BAB I PENDAHULUAN
I.1 Latar Belakang Penelitian 1
I.2 Rumusan Masalah 3
I.3 Tujuan Penelitian 3
1.3.1 Tujuan Umum 3
1.3.2 Tujuan Khusus 3
1.4 Manfaat Penelitian 4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA
2.1 Lupus Eritematosus Sistemik 5
2.2 Etiopatogenesis LES 5
2.3 Manifestasi Klinis LES 8
2.4 Diagnosis LES 9
2.5 Aktivitas Penyakit LES 13
2.6 Peran Netrofil pada LES 14
2.7 Peran Limfosit pada LES 15
2.8 Peran Platelet pada LES 16

BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL PENELITIAN, DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori 19

3.2 Kerangka Konsep 20

3.3 Variabel Penelitian 20

3.4 Hipotesis Penelitian.....20

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian 21

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian 21

4.3 Populasi dan Subjek Penelitian 21

4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....21

4.5 Perkiraan Besaran Sampel.....22

4.6 Metode Pengambilan Sampel 22

4.7 Prosedur Kerja 22

4.8 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik 23

4.9 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif 23

4.10 Analisis Data 28

4.11 Alur Penelitian.....29

BAB V HASIL PENELITIAN

5.1 Deskripsi Karakteristik Subjek Penelitian.....30

5.2 Hubungan RNL dan RPL dengan Aktivitas Penyakit LES.....31

BAB VI PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....33

6.2 Hubungan RNL dan RPL dengan Aktivitas Penyakit Pada LES ...33

BAB VII PENUTUP

A. RINGKASAN 37

B KESIMPULAN 37

C. SARAN 37

DAFTAR PUSTAKA 38

DAFTAR TABEL

Tabel 4.9.1. Kriteria Diagnosis LES

Tabel 4.9.2. Aktivitas Penyakit berdasarkan MEX-SLEDAI

Tabel 5.1.1. Statistik Deskriptif Variabel

Tabel 5.1.2. Sebaran Kategori Variabel

Tabel 5.2.1. Hubungan RNL dan RPL dengan skor MEX SLEDAI

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis Lupus Eritematosus Sistemik

Gambar 2. Proses pembentukan netrofil di sumsum tulang

Gambar 3. Aktivasi Platelet pada LES

Gambar 4. Korelasi RNL dengan skor MEX SLEDAI

Gambar 5. Korelasi RNL dengan skor MEX SLEDAI

DAFTAR SINGKATAN

ACR	*American College of Rheumatology*
ANA	*Anti Nuclear Antibody*
ALA	*Antilymphocyte Antibody*
Anti-DNA	*Anti-Deoxyribonucleic Acid*
anti-dsDNA	*anti-double stranded DNA*
Anti-nRNP	*Anti-Nuclear Ribonuclear Protein*
Anti-Sm	*Anti-Small Nuclear Ribonuclearmprotein*
Anti-SSA/Ro	*Anti-Sjogren's Syndrome RelatedAantigen A*
Anti-SSB/La	*Anti-Sjogren's Syndrome Related Antigen B*
APC	*Antigen Presenting Cell*
AS	Amerika Serikat
BILAG	*British Isles Lupus Assessment Group*
CD8+	*Cluster of Differentiation 8+*
CLP	*Common Lymphoid Precursors*
DC	*Dendritic Cell*
EBV	*Epstein-Barr Virus*
EDTA	*Ethylenediamine Tetraacetic Acid*
ELISA	*Enzyme- Linked Immunosorbent Assay*
EULAR	*Eeuropean League Against Rheumatism*
FANA	*Fluorescent Anti-Nuclear Antibodies*
GMP	*Granulocyte-monocyte progenitors*

HLA	*Human Leukocyte Antigen*
IgG	*Immunoglobulins G*
IL-10	Interlukin-10
ICAM1	*intercellular adhesion molecule 1*
KI	Kompleks Imun
LES	Lupus Eritematosus Sistemik
LMPP	*Lypmhoid-primed multipotent progenitors*
NK	*Natural Killer*
MEX-SLEDAI	*Mexican Sistemic Lupus Erithematosus Disease Activity Index*
MHC	*Major Histocompability Complex*
MPP	*Multipotent Progenitor*
RNL	Rasio Netrofil Limfosit
RNA	*Ribonucleic Acid*
ROS	*Reactive Oxygen Species*
RPL	Rasio Platelet Limfosit
RSCM	RSUP Cipto Mangunkusumo
SLAM	*Sistemic Lupus Activity Measure*
SLEDAI	*Sistemic Lupus Erithematosus Disease Activity Index*
SLICC	*The Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics*
SPSS	*Statistical Package for Social Science*
SSP	Susunan Saraf Pusat

TLRs	*Toll-like receptors*
TNF-α	*Tumor Necrosis Factor-α*
Treg	*T cells regulatory*
UV	Ultraviolet
VCAM1	*Vascular cell adhesion molecule* 1

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun kronik yang belum diketahui secara jelas penyebabnya. Lupus Eritematosus Sistemik memiliki presentasi klinis yang luas meliputi hampir semua organ dan jaringan. Di Amerika Serikat (AS) prevalensi LES sendiri diperkirakan sebanyak 51 per 100 000 orang penduduk. Dimana insidensi LES hampir tiga kali lipat dalam 40 tahun terakhir. Berdasarkan jenis kelamin, 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. Pada usia tua, LES cenderung lebih ringan dengan insidensi *malar rash* dan fotosensitivitas yang lebih rendah.[1,2,3]

Jumlah penderita LES di Indonesia sendiri secara tepat belum diketahui tetapi diperkirakan sama atau bahkan lebih besar daripada jumlah penderita LES di Amerika Serikat yaitu 1.500.000 orang (Yayasan LES Indonesia, 2012). Data epidemiologi LES yang mencakup seluruh wilayah Indonesia juga belum ada. Pada tahun 2010 didapatkan 1,4% kasus LES dari total kunjungan pasien poliklinik Reumatologi di RSUP Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, sedangkan di RS Hasan Sadikin Bandung terdapat 10.5% kasus LES 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 VIP.[4,5]

Gambaran klinis LES sangat luas, dimana melibatkan kulit dan mukosa, sendi, hematologi, jantung, paru, ginjal, susunan saraf pusat (SSP). Pencarian indikator laboratorium yang sederhana sangat penting untuk menilai aktivitas penyakit dari LES itu sendiri. Saat ini Rasio Netrofil Limfosit (RNL) dan Rasio Platelet Limfosit (RPL) banyak digunakan sebagai petanda inflamasi. Pada pasien dengan inflamasi sistemik, didapatkan perubahan jumlah lekosit yang nyata. Umumnya ditandai dengan netrofilia dan limfopenia. Dimana limfopenia ditemukan pada hampir 93% kasus LES. Netrofil dan Limfosit memainkan peranan dalam patogenesis LES melalui peran dari sel T dan sel B. [2,6,7,8,9]

Pada penelitian yang dilakukan Soliman dkk pada tahun 2016 sampai 2017 dengan melibatkan 60 subjek LES dengan Nefritis Lupus, 60 subjeek LES tanpa keterlibatan ginjal serta 30 kontrol didapatkan bahwa RNL dan RPL merupakan penanda inflamasi yang berguna dalam menilai aktivitas penyakit pada LES. Begitupun dengan penelitian yang dilakukan oleh Li dkk pada tahun 2013 sampai 2014 yang melibatkan 228 subjek dimana 79 subjek terdiagnosa LES dan 149 subjek kontrol didapatkan kesimpulan bahwa RNL berhubungan dengan LES. Wu dkk juga melakukan penelitian pada tahun 2012 sampai 2015 dengan 116 subjek LES dan 136 subjek kontrol, didapatkan bahwa RNL dan RPL merupakan penanda inflamasi yang berguna dalam menilai aktivias penyakit LES. Sebuah

meta-analisis yang dilakukan oleh Lee dkk pada tahun 2017, menunjukkan bahwa RNL dan RPL meningkat signifikan pada kelompok LES.[1,2,10,11]

1.2. Rumusan Masalah

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

- Adakah hubungan antara Rasio Netrofil Limfosit dan Rasio Platelet Limfosit dengan aktivitas penyakit pada pasien LES.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum :

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara Rasio Netrofil Limfosit dan Rasio Platelet Limfosit dengan aktivitas penyakit pada pasien LES.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menghitung Rasio Netrofil Limfosit (RNL) dan Rasio Platelet Limfosit (RPL) pada pasien LES.
2. Menilai hubungan Rasio Netrofil Limfosit dan Rasio Platelet Limfosit dengan aktivitas penyakit berdasarkan *Mexican-SLE Disease Activity Index* (MEX-SLEDAI) pada pasien LES.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Aspek pengembangan teori dan ilmu

Memberikan informasi mengenai hubungan Rasio Netrofil Limfosit dan Rasio Platelet Limfosit dengan aktivitas penyakit berdasarkan *Mexican-SLE*

Disease Activity Index (MEX-SLEDAI) pada pasien LES. Dan juga sebagai tambahan data tentang hubungan RNL dan RPL terhadap aktifitas penyakit pada pasien LES di Makassar.

2. Aspek Klinis

Diharapkan jika mengetahui Rasio Netrofil Limfosit dan Rasio Platelet Limfosit, maka dapat diprediksi aktivitas penyakit pada pasien LES.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Lupus Eritematosus Sistemik

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun kronik yang belum diketahui secara jelas penyebabnya. LES memiliki presentasi klinis yang luas meliputi hampir semua organ dan jaringan. Etiologi LES belum diketahui secara pasti, tetapi diduga melibatkan interaksi yang kompleks dan multifaktorial antara faktor genetik, faktor lingkungan. Faktor genetik diduga berperan penting dalam predisposisi penyait ini. Respon imun yang terpapar faktor eksterna/lingkungan seperti radiasi ultraviolet (UV) atau infeksi virus dalam periode yang cukup lama bisa juga menyebabkan disregulasi sistem imun.[1,2,12,13] Lupus eritematosus sistemik (LES) penyakit yang lebih banyak menyerang wanita. 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.[13,14]

2.2. Etiopatogenesis LES

Etiopatologi LES melibatkan interaksi yang kompleks dan multifaktorial antra 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.[12,15]

Umumnya 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.[16-20]

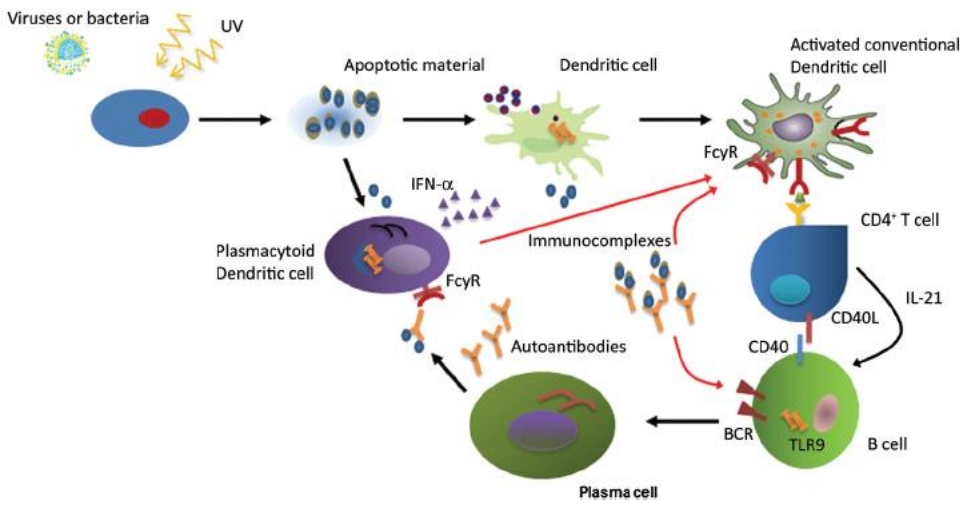
Meskipun faktor genetik dan hormonal mungkin merupakan predisposisi untuk LES, tetapi inisiasi penyakit ini diduga merupakan haril dari beberapa faktor eksogen dan lingkungan. Agen infeksi seperti virus Epstein-Barr (EBV) mungkin menginduksi respon spesifik melalui kemiripan molecular *(molecular mimicry)* 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 bias 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 terbentunya autoantibodi. Sinar UV juga bias menginduksi apoptosis keratinosit manusia yang menghasilkan *blebs* nuklear dan autoantigen sitoplasmik pada permukaan sel.[16,19]

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 pristine, DNA bakteri, dan fosfolipid dinding sel, serta antigen virus dapat menginduksi antibody anti-DNA pada tikus. Selain itu self antigen sepetri 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. [16,18,19,20,21]

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 petogenesis 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. [16,19,20]



Gambar 1. Patogenesis Lupus Eritematosus Sistemik.

(dikutip dari kepustakaan 3)

2.3. Manifestasi Klinik 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.[5,14,22]

2.4. Diagnosis LES

Diagnosis LES mengacu pada kriteria dari the *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)* 2012, dimana apabila didapatkan 4 atau lebih kriteria dengan setidaknya 1 kriteria klinis dan 1 kriteria imunologi atau pasien nefritis lupus yang sudah melakukan biopsi ginjal dan didapatkan *antibodi antinuclear* atau antibodi *anti-double stranded DNA* (dsDNA), maka diagnosis LES dapat ditegakkan. Adapun kriterianya sebagai berikut:[23]

Kriteria klinis

1. Lupus kutaneus akut, termasuk:

   Ruam lupus malar (tidak dihitung jika malar diskoid)

   Lupus bulosa

   Varian nekrolisis epidermal toksik dari SLE

   Ruam lupus makulopapular

Ruam lupus fotosensitif

dengan tidak adanya dermatomiositis

ATAU lupus kutaneus subakut (*nonindurated psoriaform* dan/atau lesi polisiklik anular yang sembuh tanpa jaringan parut, meskipun kadang-kadang dengan dispigmentasi pasca inflamasi atau telangiektasis)

2. Lupus kulit kronis, termasuk:

Ruam diskoid klasik

Terlokalisir (di atas leher)

Generalisata (di atas dan di bawah leher)

Lupus hipertrofik (verukosa)

Lupus *panniculitis* (profundus)

Lupus mukosa

Lupus eritematosus tumidus

Chillblains lupus

Lupus diskoid / lichen planus tumpang tindih

3. Ulkus mulut

Alopesia tanpa jaringan parut (penipisan menyebar atau kerapuhan rambut dengan rambut rusak yang terlihat)

dengan tidak adanya penyebab lain seperti alopesia areata, obat-obatan, defisiensi zat besi, dan alopesia androgenik

4. Sinovitis yang melibatkan 2 atau lebih sendi, ditandai dengan pembengkakan atau efusi

ATAU nyeri tekan pada 2 atau lebih persendian dan setidaknya 30 menit

pada pagi hari

5. Serositis

Radang pleura khas selama lebih dari 1 hari

ATAU efusi pleura

ATAU *pleural rub*

Nyeri perikardial khas (nyeri dengan posisi berbaring membaik dengan duduk ke depan) selama lebih dari 1 hari

ATAU efusi perikardial

ATAU *perikardial rub*

ATAU perikarditis dengan elektrokardiografi

dengan tidak adanya penyebab lain, seperti infeksi, uremia, dan perikarditis Dressler

6. Ginjal

Rasio protein-kreatinin urin (atau protein urin 24 jam) mewakili 500 mg protein / 24 jam

ATAU sedimen sel darah merah

7. Neurologis

Kejang

Psikosis

Multipleks mononeuritis

dengan tidak adanya penyebab lain yang diketahui seperti vaskulitis primer

Myelitis

Neuropati perifer atau kranial

dengan tidak adanya penyebab lain yang diketahui seperti vaskulitis primer, infeksi, dan diabetes mellitus

Acute Confusional State

dengan tidak adanya penyebab lain, termasuk toksik / metabolik, uremia, obat-obatan

9. Anemia hemolitik
10. Leukopenia (4.000 / mm3 setidaknya sekali)

    dengan tidak adanya penyebab lain yang diketahui seperti sindrom Felty, obat-obatan, dan hipertensi portal

    ATAU

    Limfopenia (1.000 / mm3 setidaknya sekali)

    dengan tidak adanya penyebab lain yang diketahui seperti kortikosteroid, obat-obatan, dan infeksi

11. Trombositopenia (100.000 / mm3) minimal satu kali

    dengan tidak adanya penyebab lain yang diketahui seperti obat-obatan, hipertensi portal, dan purpura trombositopenik trombotik

Kriteria imunologi

1. Level ANA di atas kisaran referensi laboratorium
2. Level antibodi anti-dsDNA di atas kisaran referensi laboratorium (atau 2 kali lipat dari kisaran referensi jika diuji dengan ELISA)
3. Anti-Sm: adanya antibodi terhadap antigen nuklir Sm
4. Antibodi antifosfolipid positif sebagaimana ditentukan oleh salah satu dari

berikut ini:

Hasil tes positif untuk antikoagulan lupus

Hasil tes positif palsu untuk *rapid plasma reagin*

Tingkat antibodi antikardiolipin titer sedang atau tinggi (IgA, IgG, atau IgM)

Hasil tes positif untuk anti-β_2-glikoprotein I (IgA, IgG, atau IgM)

5. Komplemen rendah

   C3 rendah

   C4 rendah

   CH50 rendah

6. *Direct coombs test* dengan tidak adanya anemia hemolitik

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 *Sistemic Lupus Erithematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), *Mexican Sistemic Lupus Erithematosus Disease Activity Index* (MEX-SLEDAI), *Sistemic Lupus Activity Measure* (SLAM) *Index*, *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) *Index*, dsb. Perhimpunan Reumatologi Indonesia 2011 merekomendasikann untuk menggunakan MEX-SLEDAI untuk menilai aktivitas penyakit pada LES karena mudah diterapkan pada pusat kesehatan primer yang jauh dari tersedianya fasilitas laboratorium canggih.[5]

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

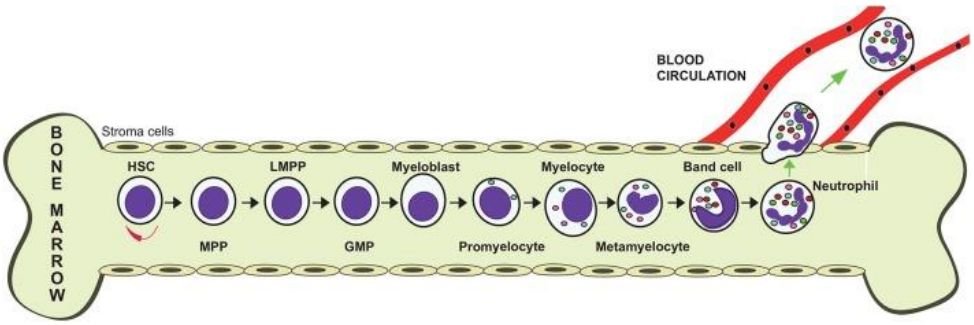
SLEDAI, dan *Modified Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* 2K (SLEDAI-2K) adalah opsi yang adekuat untuk menilai aktivitas penyakit pada LES. Ketiga indeks ini tidak termasuk tes laboratorium imunologi(antibodi anti-dsDNA dan komplemen). MEX-SLEDAI merupakan modifikasi dari SLEDAI yang 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%).[24]

2.6. Peran Netrofil pada LES

Netrofil merupakan subtipe lekosit yang paling banyak dalam tubuh. Netrofil merupakan sel pertama yang memberikan respon pertahanan lini pertama terhadap serangan mikroorgnisme maupun kerusakan sel. Netrofil ditandai dengan kemampuannya bertindak sebagai sel fagosit, melepaskan enzim lisis dan menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS).[6,25]

Netrofil yang memiliki persentase sekitar 70% dari total jumlah leukosit, diproduksi oleh tubuh dari sumsum tulang. Sel *hematopoietic stem cell* yang berasal dari sumsum tulang akan berdiferensiasi menjadi sel progenitor multipoten (*Multipotent Progenitor*/MPP). Selanjutnya sel MPP akan berubah menjadi sel *Lypmhoid-primed multipotent progenitors* (LMPP) dan akan berdiferensiasi menjadi sel *Granulocyte-monocyte progenitors* (GMP). Dengan bantuan faktor *Granulocyte colony-stimulating factor*, maka GMP akan menjadi sel myeloblast yang merupakan sel pendahulu dari netrofil. Sel myeloblast

berturut-turut akan menjadi sel promielosit, mielosit, metamielosit, sel *band*, hingga akhirnya menjadi netrofil yang matur[26].



Gambar 2. Proses pembentukan netrofil di sumsum tulang

(Dikutip dari kepustakaan 26)

Reaksi inflamasi yang dimediasi oleh netrofil merupakan proses beberapa langkah. Awalnya ditandai oleh adhesi granulosit pada pembuluh darah yang teraktivasi, yang kemudian diikuti ekstravasasi dan migrasi ke jaringan yang meradang yang akan mendestruksi mikroorganisme secara insitu. Pada jaringan yang meradang, netrofil akan berinteraksi dengan makrofag, sel dendritik, *Natural Killer Cell*, Limfosit, sel stem mesenkim, yang akan mempengaruhi respon imun *innate* dan adaftif. Netrofil dapat memodulasi maturasi sel dendritik yang selanjutnya kan meodulasi proliferasi dan polarisasi sel T.[25] Pada LES terjadi respon inflamasi yang kemudian akan memicu aktivitas dari netrofil.

2.7. Peran Limfosit pada LES

Limfosit merupakan sel yang berperan dalam imunitas. Limfosit berasal dari sel-sel *hematopoietic* yang berasal dari sumsum tulang, yang nantinya akan menjadi *Common Lymphoid Precursors* (CLP). CLP inilah yang nantinya akan menjadi sel-sel limfosit, yaitu sel limfosit B dan sel limfosit T. Sel limfosit B akan

mengalami pematangan di sumsum tulang, sedangkan pematangan sel limfosit T berada di organ timus[27,28].

Pada pasien LES, ditemukan antibodi yang bersifat limfotoksik dimana kadarnya berkorelasi dengan derajat keparahan limfopenia. Antibodi ini berhasil diidentifikasi berdasarkan kemampuannya mencetuskan toksisitas limfosit yang dimediasi komplemen pada suhu 15 derajat. Antibodi prototip ini merupakan Antibodi IgM yang bersifat teraktivasi dingin (*cold-reactive*). Target dari antibodi ini telah ditemukan, dimana diantaranya adalah CD45 dan peptida pada reseptor sel T. Sedangkan, IgG anti limfosit juga bekerja menurunkan limfosit melalui mekanisme toksisitas seluler dependen antibodi, dengan beberapa targetnya seperti antigen HLA kelas II, reseptor IL-2, produk solubel dari sel T yang teraktivasi, glikofosfolipid dan protein P ribosom.[29,30]

Pada respon imun yang normal, sel Treg berfungsi menekan aktivasi sel T dan sel B. Beberapa peneliti melaporkan bahwa terjadi pengurangan jumlah dan/ atau fungsi sel Treg pada penderita LES. Pada penderita lupus aktif, kemampuan sel Treg untuk menekan prolifrrasi sel T lebih rendah jika dibandingkan dengan sel Treg dari penderita lupus inaktif atau kontrol sehat. Hal ini dapat dimediasi oleh antibodi anti limfosit.[31,32]

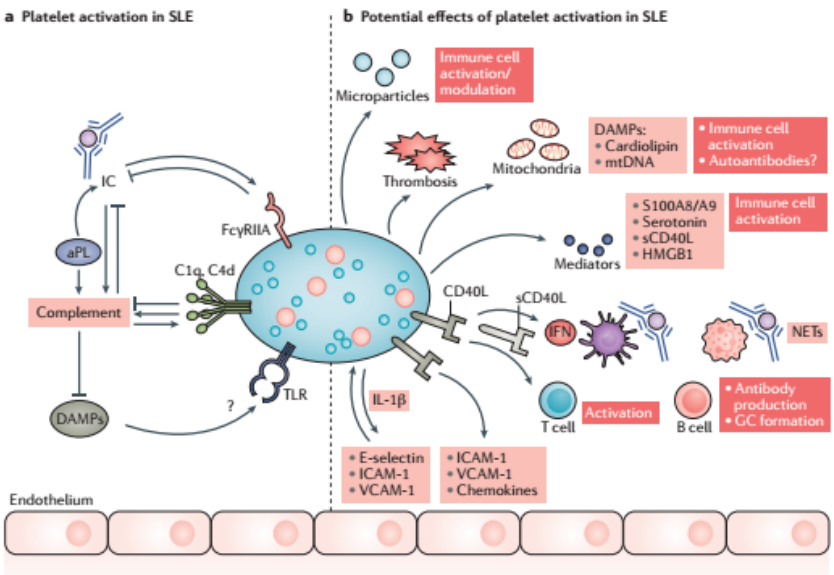
2.8. Peran Platelet pada LES

Umumnya platelet merupakan komponen dalam pembekuan darah dan pencegahan terjadinya perdarahan. Namun beberapa penemuan juga menemukan fungsi platelet daam respon imun dan inflamasi.[8]

Platelet berasal dari sel megakariosit yang berada di sumsum tulang. Setiap megakariosit dapat menghasilkan 5000 – 10000 platelet. Rata-rata tiap orang perharinya dapat menghasilkan 10^{11} platelet, yang nantinya akan didegradasi oleh sel fagosit di limpa dan hati.[33]

Platelet walaupun merupakan sel yang tidak memiliki inti, tapi sel ini memiliki mitokondria di dalamnya. Platelet juga memiliki banyak reseptor dan lipid yang berperan dalam proses komunikasi intraselular. Reseptor seperti CD36, CD63, CD9, GPCR, IIbIIIa, dan GLUT-3 pada platelet memberikan fungsi koagulasi, inflamasi, atherosklerosis, angiogenesis, antimikroba, penyembuhan luka, dan tumorigenesis.[33]

Platelet memiliki peran dalam manifestasi klinis dari LES. Pasien dengan LES cenderung memiliki kadar platelet yang rendah atau disebut juga trombositopeni. Platelet mampu memodulasi respon imun *innate* dan adaptif melalui beberapa mekanisme. Kompleks imun akan mengaktivasi platelet melalui reseptor Fc FcγRIIA. Aktivasi platelet juga diperkuat oleh protein komplemen C1q. Selain itu komplemen juga terlibat dalam pembersihan kompleks imun. Sebagai tambahan platelet dapat diaktifkan melalui *Toll-like receptors* (TLRs). IL-1β yang dihasilkan oleh platelet pada LES memicu *upregulation* endotel *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM1) dan kemokin. Ekspresi *E-selectin*, *Vascular cell adhesion molecule* 1 (VCAM1) dan ICAM1 pada endotel yang teraktivasi memungkinkan terjadinya adhesi platelet. Seperti pada gambar 2 berikut ini.[8]



Gambar 3. Aktivasi platelet pada LES

(*dikutip dari kepustakaan 8*)