

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA ANTIBODI IgA ANTI-dsDNA DENGAN BERATNYA
LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK BERDASARKAN MEX SLEDAI DAN
ADANYA VASKULITIS KULIT**

THE CORRELATION BETWEEN ANTI-dsDNA IgA ANTIBODY WITH THE
SEVERITY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS BASED ON MEX SLEDAI
AND CUTANEOUS VASCULITIS

Disusun dan diajukan oleh

ANDI ARNY MEGAWATY

C015172012



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**HUBUNGAN ANTARA ANTIBODI IgA anti-dsDNA DENGAN BERATNYA
LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK BERDASARKAN MEX SLEDAI DAN
ADANYA VASKULITIS KULIT**

*The Correlation Between The Levels of Anti-dsDNA IgA Antibody With The
Severity of Systemic Lupus Erythematosus Based on Mex Sledai and Vasculitis
Cutaneus*

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

ANDI ARNY MEGAWATY

C015172012

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN ANTARA ANTIBODI IgA ANTI-dsDNA DENGAN BERATNYA
LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK BERDASARKAN MEX SLEDAI
DAN ADANYA VASKULITIS KULIT**

**THE CORRELATION BETWEEN ANTI-dsDNA IgA ANTIBODY WITH THE SEVERITY
OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS BASED ON MEX SLEDAI
AND CUTANEOUS VASCULITIS**

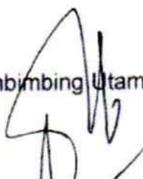
Disusun dan diajukan oleh :

ANDI ARNY MEGAWATY

Nomor Pokok : C015172012

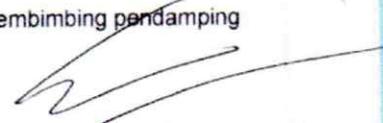
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi SubSpesialis Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 10 Agustus 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pembimbing Utama

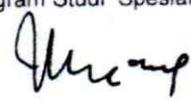

Dr. dr. Fardin HP, Sp.PD, K-R
NIP. 196306181990031005

Menyetujui

Pembimbing pendamping


dr. Endy Adnan, Sp.PD, K-R, Ph.D.
NIP. 197701012009121002

Ketua Program Studi Spesialis 1 (Sp1)


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

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


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 Arny Megawaty
No. Stambuk : C015172012
Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam
Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran UNHAS

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, Agustus 2023



Yang menyatakan,


Andi Arny Megawaty

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala 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. Jamaluddin Jompa, M.Si**, Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Mkes, SpPD-KGH, SpGK**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **DR. dr. A. Muh Takdir Musbah, Sp.An-KMN** Kepala Pusat PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

4. **DR. Dr. Andi Makbul Aman, SpPD-KEMD** dan **Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH** Ketua dan mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
5. **DR. Dr. Harun Iskandar, SpPD, K-P, Sp.P, K, DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH** dan **DR. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP (K)** selaku Ketua Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, selaku mantan Ketua Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Pembimbing Akademik di Departemen 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. 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 terutama rasa terima kasih dan hormat kami **Prof. DR. dr. Harsinen Sanusi, SpPD-KEMD** dan **DR. dr. Himawan D. Sanusi, SpPD-KEMD**.

7. **DR. Dr. Faridin HP, SpPD-KR dan DR. Asnawi Madjid, Sp.KK (K)** 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.
8. **Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Mkes, SpPD-KGH, SpGK** selaku sekretaris program studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, atas bimbingannya, memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam. Sosok Dokter dan Pengajar yang menjadi panutan selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.
9. **DR. Dr. Rahmawati Minhajat, PhD, SpPD-KHOM** selaku sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
10. **DR. Dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
11. Para penguji: **Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH, DR. Dr. Faridin HP, SpPD-KR, Dr. Endi Adnan, SpPD-KR, DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH, DR. Dr. Sahyuddin Saleh, SpPD-KHOM, Dr. Suriani**

Alimuddin, SpPD-KAI, Dr. Asnawi Madjid, Sp. KK(K) dan DR. Dr. Arifin Seweng, MPH.

12. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit di mana saya telah bekerja dan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS. Universitas Hasanuddin, RS. Akademis Jauri, RS. Islarn Faisal, RS. Stella Maris, RS. Ibnu Sina, RS Kondosapata Mamasa, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
13. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Kak Vira, Tri, Maya, Yayu, Mba Asmi dan Pak Aca**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
14. Kepada teman-teman PPDS Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin angkatan Januari 2018 **Dr. Akbar Iskandar, Sp.PD, Dr. Ahmad Fikri, Sp.PD, Dr. Resha Dermawansyah, Sp.PD, Dr. Jorianto Muntari, Sp.PD, Dr. Abdul Mubdi, Sp.PD, Dr Sheila Nurul Najmi, Sp.PD, Dr. Febryani, Sp.PD, Dr. Ronald W Arianto, Sp.PD, Dr. Wahdiyati, Sp.PD, Dr. Fahrul Azis, Sp.PD, Dr. Rizky Nur Harun, Sp.PD, Dr Sudarman, Sp.PD, Dr. Andi Nadya Febriama, Sp.PD dan Dr. Gledys Amiruddin, Sp.PD** serta para senior dan junior atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.

15. Kepada seluruh sejawat PPDS Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terutama **Dr. Andy Hakim, Sp.PD** dan **Dr. Jerry Sampebuntu, Sp.PD** 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 yang sangat saya hormati Suami saya yang tercinta **Arismunandar, S.STP, MM** dan putraku tersayang **Andi Affan Pasauri** serta Ayahanda **Drs. Andi Amal Mahyuddin Mansyur** dan Ibunda **Hj. Fatmah Amal**, Mertua Saya **H. Kalma Katta S.Sos, MM** dan **Andi Nirwana ANDI MAKKA, S.pd** Adik-adik saya **A. Andry Zaslum S.KOM** dan **Rezky Amalia, Amd.Keb**, **A. Muh. Adrian Syahputra, SE**, **H. Makrum LC**, **Nurul Atikah MS, S.Si., APT**, **dr. Muhammad Ayip, Sp.PKR** dan **dr. Andi Puttiri Ratna Kasiah, dr. Yuliasi** dan **dr. Muarif Nasir** dan seluruh keluarga besar kami yang sangat saya cintai dan hormati, yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan materil dan immateril, serta doa yang tidak henti-hentinya agar 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, Agustus 2023



Andi Arny Megawaty

ABSTRAK

Andi Arny Megawaty: Hubungan Kadar Antibodi IgA anti-dsDNA Dengan Beratnya Lupus Eritematosus Sistemik Berdasarkan Mex Sledai Dan Adanya Vaskulitis Kulit (Dibimbing oleh Faridin HP)

Latar Belakang: Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara IgA anti-dsDNA dengan derajat keparahan SLE dengan adanya vaskulitis kutaneus.

Metode: Penelitian *cross sectional*, dilakukan di instalasi rawat jalan rumah sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit pendidikan Universitas Hasanuddin mulai September 2020-Februari 2021. Dilakukan pemeriksaan kadar IgA anti ds-DNA pada pasien LES yang terbagi dalam 2 grup, grup A; pasien LES dengan vaskulitis kulit dan grup B; pasien LES tanpa vaskulitis kulit. Vaskulitis kulit ditegakkan berdasarkan adanya efloresensi kulit pada subjek berupa adanya lesi kulit berupa adanya makula dan papul eritema, petekie, urtikaria, purpura, lesi nodular dan lesi ulserasi. Kadar IgA ds-DNA dikatakan positif jika nilainya : $\geq 0,50$ dengan *cut off value* (negatif kontrol $< 0,05$) adalah 0,15 dan *cut off value* (negatif kontrol $\geq 0,05$) : negatif kontrol + 0,10. Untuk menilai beratnya LES berdasarkan digunakan *Mexican Sitemic Lupus Erithematosus Disease Activity Index* (MEX-SLEDAI) LES berat jika 11-19 dan LES sangat berat > 20 . Menggunakan analisis statistik *Chi square* dan *Fisher Exact*, signifikan jika nilai $p < 0,05$.

Hasil: Didapatkan 54 subyek pasien LES; pada LES grup A dengan rerata usia $29,6 \pm 7,6$ tahun dan grup B dengan rerata usia $29,9 \pm 9,5$ serta lebih banyak perempuan pada kedua grup dengan *Chi square* $p = 0,467$. Adapun manifestasi kulit terbanyak adalah petekie 27,6 % dari keseluruhan sampel. Pada subyek dengan IgA anti-dsDNA positif ditemukan grup A 100% dan signifikan lebih tinggi dibandingkan pada grup B yang 72,0% dengan *Chi square* $p = 0,002$. Sedangkan pada subyek dengan LES derajat sedang, berat dan sangat berat ditemukan persentase grup A (37,9%, 48,3% dan 13,8%) signifikan lebih tinggi dibandingkan grup B (20,0%, 44,0% dan 0,0%) dengan *Chi square* $p = 0,002$. LES derajat sedang, berat dan sangat berat ditemukan persentase IgA anti-dsDNA positif (31,9%, 51,1% dan 8,5%) signifikan lebih tinggi dibandingkan yang negatif (14,3%, 14,3% dan 0,0%). Sedangkan pada derajat ringan ditemukan lebih tinggi pada IgA anti-dsDNA negatif (71,4%) dibandingkan pada yang positif (8,5%) dengan *Chi square* $p = 0,002$.

Kesimpulan: IgA anti-dsDNA berhubungan dengan beratnya penyakit pada pasien LES berdasarkan vaskulitis kulit sehingga kadar IgA anti-dsDNA dan ditemukannya vaskulitis kulit dapat digunakan sebagai prediktor beratnya penyakit pada pasien LES

Kata kunci: Lupus eritematosus sistemik, vaskulitis kulit, derajat keparahan, IgA anti-dsDNA.

ABSTRACT

Andi Arny Megawaty : *The Correlation Between Anti-dsDNA IgA Antibody With The Severity of Systemic Lupus Erythematosus Based on Mex Sledai And Vasculitis Cutaneus* (Supervised by Faridin HP)

Background: The purpose of this study was to examine the association between IgA anti-dsDNA and the severity of SLE regarding the presence of cutaneous vasculitis.

Method: The cross sectional study was conducted at the outpatient installation of Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin University hospital in Makassar from September 2020 to February 2021. Investigation of IgA anti-ds-DNA in SLE patients was performed in two groups: group A (SLE patients with cutaneous vasculitis) and group B (SLE patients without cutaneous vasculitis). The diagnosis of cutaneous vasculitis was based on the presence of efflorescence in the form of erythematous macules and papules, petechiae, urticaria, purpura, nodular lesions and ulcerated lesions. To assess the severity of SLE, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (MEX-SLEDAI) was employed; the SLE is severe if the value ranges from 11 to 19 and very severe if the value >20. Chi square and Fisher Exact were used in statistical analysis. The results are significant if the p value <0.05.

Result: 54 subjects with SLE patients were identified. The mean age of the subjects in Group A was 29.6±7.6 years and in group B 29.9±9.5 years where there were more women in both groups. The most skin manifestations of the entire sample were petechiae with 27.6%. In subjects with positive anti-dsDNA IgA, group A was found to be 100% and significantly higher than in group B at 72.0%. Meanwhile, in subjects with moderate, severe and very severe SLE, the percentages of group A were 37.9%, 48.3% and 13.8%, respectively, which were significantly higher than group B with 20.0%, 44.0%. and 0.0%. Furthermore, in moderate, severe and very severe SLE, the percentage of positive anti-dsDNA IgA (31.9%, 51.1% and 8.5%) was significantly higher than the negative (14.3%, 14.3%). and 0.0%). Meanwhile, the mild degree was found to be higher in the negative anti-dsDNA IgA (71.4%) than the positive (8.5%) with p value = 0.002.

Conclusion: IgA Anti-dsDNA IgA are related to the severity of disease in SLE patients based on cutaneous vasculitis. Therefore, IgA anti-dsDNA and the presence of cutaneous vasculitis may be useful as the potential predictors of disease severity in SLE patients.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, cutaneous vasculitis, IgA anti-dsDNA.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACK	ix
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
I.1 Latar Belakang Penelitian.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	3
I.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
I.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Lupus Eritematosus Sistemik.....	5
2.2 Vaskulitis	6
2.2.1 Definisi	6
2.2.2 Klasifikasi	6
2.2.3 Diagnosis Vaskulitis	8
2.2.4 Vaskulitis Kulit	9
2.3 Antibodi anti-dsDNA.....	12

2.4	Antibodi IgA anti-dsDNA.....	14
2.4	Studi Antibodi IgA anti dsDNA pada Vaskulitis	15
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL		
PENELITIAN, DAN HIPOTESIS PENELITIAN		
3.1	Kerangka Teori	18
3.2	Kerangka Konsep	19
3.3	Variabel Penelitian	19
3.4	Hipotesis Penelitian	19
BAB IV METODE PENELITIAN		
4.1	Rancangan Penelitian.....	20
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	20
4.3	Populasi dan Subjek Penelitian.....	20
4.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	21
4.5	Besaran Sampel.....	21
4.6	Metode Pengambilan Sampel	22
4.7	Prosedur Kerja	22
4.8	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	23
4.10	Analisis Data.....	31
4.11	Alur Penelitian	32
BAB V HASIL PENELITIAN		
5.1	Deskripsi Karakteristik Subjek Penelitian	33
5.2	Hubungan Berat Penyakit dengan IgA anti-dsDNA.....	36

BAB VI PEMBAHASAN

6.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	40
6.2. Hubungan IgA anti-dsDNA dengan Beratnya penyakit pada LES berdasarkan vaskulitis kulit	41

BAB VII PENUTUP

A. RINGKASAN.....	44
B KESIMPULAN.....	44
C. SARAN.....	44
D. KEKURANGAN	45
DAFTAR PUSTAKA	46

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Tipe Vaskulitis Kutaneus dan Visceral pada Pasien SLE
Tabel 2	Kriteria Diagnosis SLE
Tabel 3	Karakteristik Sampel
Tabel 4	Mean Umur Menurut Kelompok
Tabel 5	Jenis Kelamin Menurut Kelompok
Tabel 6	Sebaran Manifestasi Kulit
Tabel 7	Hubungan IgA anti-dsDNA dengan Vaskulitis Kulit pada LES
Tabel 8	Hubungan Mex-Sledai dengan IgA anti-dsDNA

DAFTAR SINGKATAN

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANA-IF	<i>Anti Nuclear Antibody-Indirect Immunofluorescence</i>
ANCA	<i>antineutrophilic cytoplasmic antibody</i>
anti-dsDNA	<i>anti-double stranded DNA</i>
Anti-Sm	<i>Anti-Small Nuclear Ribonuclearmprotein</i>
CSVV	<i>Cutaneous small vessel vasculitides</i>
EDTA	<i>Ethylenediamine Tetraacetic Acid</i>
ELISA	<i>Enzyme- Linked Immunosorbent Assay</i>
EULAR	<i>Eeuropean League Against Rheumatism</i>
DIF	Direct Immunoflourescence
FUO	<i>Fever of Unknown</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
Ig	<i>Immunoglobulins</i>
IFN	Interferon
LES	Lupus Eritematosus Sistemik

LCV	<i>leukocytoclastic vasculitis</i>
MVV	<i>Medium Vessel Vasculitis</i>
MEX-SLEDAI	<i>Mexican Sistemic Lupus Erithematosus Disease Activity Index</i>
MHC	<i>Major Histocompability Complex</i>
NETosis	neutrophil extracellular trap-osis
NETs	neutrophil extracellular traps
PAN	<i>polyarteritis nodosa</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
SVV	<i>Small Vessel Vasculitis</i>
SLEDAI	<i>Sistemic Lupus Erithematosus Disease Activity Index</i>
SLEDAI-2K	Skor Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
SLICC	<i>The Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
SSP	Susunan Saraf Pusat
Th17	T helper 17

TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
Treg	<i>T cells regulatory</i>
TLRs	Toll-like reseptors
TLR7	Toll-like reseptor 7

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun yang melibatkan berbagai sistem tubuh dengan manifestasi klinis yang bervariasi dan perjalanan penyakit remisi-relaps yang tidak dapat diprediksi.^{1,2} Gambaran kardinal LES ditandai dengan adanya pembentukan autoantibodi patologis terhadap asam nukleat dan protein pengikat tubuh akibat intoleransi komponen tubuh sendiri.³

Estimasi insiden dan prevalensi LES tertinggi berada di Amerika Utara, yaitu sebanyak 23.2/100.000 orang per tahun dan 241/100.000 orang.⁴ Data prevalensi LES di Indonesia masih belum jelas. Data menunjukkan adanya peningkatan kunjungan poliklinik reumatologi di beberapa rumah sakit Indonesia dalam 3 tahun berturut-turut, yaitu 17,9%-27,2% pada tahun 2015, 18,7-31,5% pada tahun 2016, dan 30,3-58% pada tahun 2017. Perempuan lebih beresiko mengalami LES dibandingkan laki-laki.⁵

Prevalensi vaskulitis pada pasien LES berkisar antara 11% dan 36%. Vaskulitis ditandai dengan adanya infiltrasi sel inflamasi dan nekrosis dinding pembuluh darah⁶ dan merupakan salah satu penyebab utama kematian pada pasien LES.⁷ Proses inflamasi vaskular ini memiliki variasi klinis yang beragam tergantung pada ukuran pembuluh yang terkena (arteri, vena, dan / atau kapiler) dan lokasi yang terlibat (kulit atau organ internal), dengan prognosis yang berkisar dari ringan hingga yang mengancam jiwa. Sebuah *review* yang diringkas oleh Fabris dkk pada tahun

2014 mengemukakan artikel bahwa vaskulitis kulit ditemukan pada 19%-28% pasien LES di Eropa, dilaporkan juga Ramos-Casal dkk (2006) melakukan studi kohort di Barcelona antara tahun 1980 dan 2004 pada pasien LES dengan vaskulitis, jenis vaskulitis yang paling sering adalah vaskulitis pembuluh darah kecil (*Small Vessel Vasculitis/SVV*).⁸

Antibodi anti-dsDNA (anti double-stranded DNA) timbul sebagai akibat gangguan eliminasi material apoptosis yang menyebabkan respons autoimun terhadap antigen sendiri, terutama nukleosom.⁹ Antibodi anti-dsDNA dapat dibedakan berdasarkan isotipe, aviditas dan idiotipe. Berdasarkan isotipe diketahui Immunoglobulin G (IgG), IgM dan IgA anti-dsDNA.^{10,11} IgG anti-dsDNA berperan penting terhadap terjadinya manifestasi klinik LES terutama nefritis lupus dan relatif spesifik serta digunakan sebagai petanda untuk aktivitas penyakit. IgM anti-dsDNA tidak berkorelasi dengan aktivitas penyakit, dan bersifat proteksi untuk nefritis lupus. IgA anti-dsDNA, sampai saat ini hanya sedikit penelitian yang mengevaluasi peran IgA anti-dsDNA dalam mendiagnosis dan memantau LES, dan hasilnya saling bertentangan.^{9,10,11}

Imunoglobulin A (IgA) adalah antibodi yang paling banyak diproduksi di tubuh manusia, bahkan melebihi semua kelas lainnya jika digabungkan. Fungsi imunologi dari IgA adalah mengikat dan menetralkan patogen untuk mencegah infeksi di mukosa tubuh, dan saat ini diketahui peran lain yakni pada awal dari peradangan, baik di mukosa maupun non-mukosa.¹²

Imunoglobulin A(IgA) adalah mediator utama pada kelainan kulit. Smith dkk pada tahun 2019 melaporkan adanya peningkatan IgA dalam serum pasien LES

dengan lesi diskoid dibandingkan pasien tanpa manifestasi kelainan kulit.¹³ Pada uji kohort yang dilakukan Kallas R dkk (2020) dengan melibatkan 2580 subjek LES melaporkan bahwa pasien LES dengan lesi diskoid, memiliki faktor resiko untuk mengalami vaskulitis kulit.¹⁴

Penelitian yang dilakukan Witte dkk pada tahun 1998 juga mengemukakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara IgA anti-dsDNA dengan parameter aktivitas LES dan vaskulitis.¹⁵ Hal ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan Andrejevic dkk (2013) melaporkan bahwa IgA anti-dsDNA juga berhubungan dengan parameter aktivitas penyakit seperti peningkatan tingkat sedimentasi eritrosit, komponen komplemen C3, dan terkait dengan parameter klinis vaskulitis, seperti nekrosis akral dan eritema, tetapi tidak dengan nefritis dan artritis.⁹ Demikian pula dengan Jia dkk (2018) IgA anti-dsDNA terbukti menjadi faktor resiko aktifitas penyakit dan dikaitkan dengan kelainan sendi atau vaskulitis, dan kemungkinan berhubungan dengan serositis ($p = 0.008$) dan anemia ($p = 0.004$).¹¹ Hingga saat ini belum ada data mengenai hubungan antara kadar IgA anti-dsDNA dengan beratnya LES berdasarkan vaskulitis kulit di Makassar.

1.2. Rumusan Masalah

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

- Adakah hubungan antara IgA anti-dsDNA dengan beratnya LES berdasarkan vaskulitis kulit

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum :

- Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara IgA anti-dsDNA dengan beratnya LES berdasarkan vaskulitis kulit

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur IgA anti-dsDNA pada pasien LES.
2. Membandingkan IgA anti-dsDNA pasien LES dengan vaskulitis kulit dengan beratnya LES
3. Menilai beratnya LES berdasarkan adanya vaskulitis kulit pada pasien LES.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Aspek pengembangan teori dan ilmu

Memberikan informasi mengenai IgA anti-dsDNA dengan beratnya LES berdasarkan adanya vaskulitis kulit pada pasien lupus eritematosus sistemik

2. Aspek Klinis

Diharapkan jika mengetahui antibodi IgA anti-dsDNA pada penderita LES dengan vaskulitis kulit, maka dapat diprediksi beratnya LES.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Lupus Eritematosus Sistemik

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun kompleks yang melibatkan beberapa sistem tubuh dengan gambaran manifestasi klinis, perjalanan penyakit, dan prognosis beragam. Selain itu, banyak pasien datang dengan manifestasi klinis yang belum cukup untuk menegakkan diagnosis LES. Inilah yang menyebabkan LES terkadang sulit didiagnosis.¹⁶

Diagnosis LES ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan penunjang. Kriteria klasifikasi LES dapat membantu penegakan diagnosis. Terdapat dua kriteria klasifikasi LES yang dapat digunakan yaitu ACR (*American College of Rheumatology*) 1997 dan SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) 2012. Kriteria klasifikasi ACR 1997 terdiri dari 11 kriteria klinis dan laboratoris. Pasien termasuk klasifikasi LES jika memenuhi 4 dari 11 kriteria. Menurut studi validasi yang dilakukan oleh Petri M dkk pada tahun 2013, kriteria klasifikasi SLICC 2012 memiliki sensitivitas lebih tinggi (97% versus 83%) dan spesifisitas lebih rendah (84% versus 96%) dibandingkan ACR 1997.¹⁶

Pada tahun 2018 telah diajukan kriteria klasifikasi baru dari EULAR (*European League Against Rheumatism*) yang telah divalidasi dengan sensitivitas 96,12% dan spesifisitas 93,38%. Kriteria klasifikasi ini dapat digunakan jika titer ANA-IF (*Anti Nuclear Antibody – Indirect Immunofluorescence*) positif >1:80 (atau

positif dengan metode pemeriksaan lain yang ekuivalen) dan tidak ada kemungkinan penyebab selain LES. Pasien dimasukkan dalam klasifikasi LES jika memiliki skor total ≥ 10 dengan minimal satu kriteria klinis.¹⁶

2.2. Vaskulitis

2.2.1. Definisi

Vaskulitis, ditandai dengan adanya infiltrasi sel inflamasi dan nekrosis dari dinding pembuluh darah dan dianggap sebagai penyebab utama kematian. Proses inflamasi pada pembuluh darah dapat menunjukkan manifestasi klinis yang bervariasi tergantung pada ukuran pembuluh yang terkena (arteri, vena, dan / atau kapiler) dan organ yang terlibat (kulit atau organ dalam).⁸ Vaskulitis adalah salah satu proses yang paling khas yang terlibat dalam evolusi klinis menuju LES.⁶ Episode vaskulitis sering terjadi selama *lupus flare* disertai dengan gejala konstitusional seperti demam, kelelahan, dan penurunan berat badan.⁸

2.2.2. Klasifikasi

Vaskulitis dapat dibagi menurut diameter pembuluh darah utama yang terlibat: (1) aorta; (2) *medium sized-small, medium-sized*, atau pembuluh darah besar arteri dan/atau vena; dan (3) pembuluh-pembuluh kecil termasuk arteriol, kapiler, dan venula post kapiler.¹⁷

Vaskulitis pembuluh darah kecil masuk dalam *cutaneous small vessel vasculitides* (CSVV), yang sebelumnya disebut *leukocytoclastic vasculitis* (LCV).

Saat ini, istilah ini digunakan dalam istilah histologis sel darah putih terfragmentasi di dalam dan sekitar dinding pembuluh darah yang terkena.¹⁷

Vaskulitis pembuluh darah kecil dibagi lagi menjadi 1) *antineutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis* atau *immune complex small vessel vasculitis*. Kelompok vaskulitis kompleks imun termasuk vaskulitis cryoglobulinemia (imunoglobulin vaskulitis) yang sebelumnya dikenal sebagai *Henoch-Schönlein purpura*, dan urtikaria vaskulitis (UV) yang mungkin berhubungan dengan hipokomplementemia. Vaskulitis yang berhubungan dengan *ANCA* dapat melibatkan arteri yang berukuran kecil atau sedang, sindrom *Churg-Strauss*, dan granulomatosis dengan poliangiitis, IgA vaskulitis dan penyakit membran *basement anti-glomerulus*.¹

Kelompok kedua adalah pembuluh darah berukuran sedang sebagian besar direpresentasikan oleh *polyarteritis nodosa* (PAN). Namun, seperti yang disebutkan sebelumnya, ada beberapa yang melibatkan pembuluh darah kecil dan sedang. Kelompok ketiga adalah oleh arteri besar, yakni; *arteritis temporal* dan *arteritis Takayasu*.¹⁷

Namun, dalam beberapa tahun terakhir terdapat pembaharuan dalam mengklasifikasikan sindrom vaskulitis klinis menjadi bentuk primer dan sekunder. Pada kelompok primer, patologi primer melibatkan pembuluh darah. Pada kelompok sekunder, peradangan pembuluh darah terjadi sebagai komplikasi dari proses penyakit yang mendasarinya (terutama penyakit autoimun sistemik) atau dicetuskan oleh faktor eksogen seperti obat, infeksi, atau manifestasi neoplastik.¹⁸

Tabel 1. Tipe vaskulitis kutaneus dan viseral pada pasien LES¹⁸

<i>Cutaneous vasculitis</i>	Punctate vasculitic lesions Palpable purpura Urticarial vasculitis Plaques and panniculitis
<i>Visceral vasculitis</i>	Central nervous system Peripheral nervous system Pulmonary vasculitis Gastrointestinal vasculitis Renal vasculitis Cardiac vasculitis Large vessel vasculitis

2.2.3. Diagnosis vaskulitis

Gambaran klinis sindrom vaskulitis primer dapat diklasifikasikan sebagian besar ke dalam dua kategori: gejala sistemik yang disebabkan oleh peradangan dan gejala *visceral* yang terlokalisasi khusus untuk organ yang terkena; manifestasi sistemik tersebut antara lain¹⁹

1. Demam yang tidak diketahui asalnya (*Fever of Unknown/FUO*): dalam banyak kasus, pasien mengalami demam tinggi, dengan suhu 38-39°C.
2. Penurunan berat badan yang disebabkan oleh peradangan.
3. Kelemahan, malaise umum.
4. Artralgia, nyeri otot: manifestasi sistemik ini menunjukkan bahwa vaskulitis telah menyebar secara sistemik, sementara manifestasi lokal disebabkan oleh kurangnya pasokan aliran darah lokal yang disebabkan oleh peradangan pembuluh darah. Studi histologis dengan biopsi direkomendasikan dalam kasus mialgia lokal.¹⁹

2.2.4. Vaskulitis kulit

Vaskulitis kulit adalah bentuk paling umum dari LES dengan vaskulitis, Fabris dkk pada tahun 2014 melaporkan *review*, bahwa manifestasi lesi kulit yang paling banyak pada 68 pasien (89%), sedangkan sisanya 8 pasien (11%) adalah vaskulitis viseral, Ann dkk (2017) menjelaskan bahwa keterlibatan viseral ditemukan kurang dari 10% kasus tetapi dapat mengancam jiwa dan membutuhkan perawatan yang agresif; (86%) pasien dengan vaskulitis pembuluh darah kecil (SVV), dan 11 (14%) memilikinya vaskulitis pembuluh darah sedang (*Medium Vessel Vasculitis/MVV*). Vaskulitis kulit memiliki spektrum luas dengan lesi spesifik; seperti makula dan papul eritema, petekie, urtikaria, purpura, lesi nodular, lesi ulserasi dan lesi ekstremitas, yang dapat berupa tipe infiltrasi limfosit atau *leukositoklastik*.^{18,20}



Gambar 1 Eritema nodosum necroticans menunjukkan lesi ulseratif¹⁸



Gambar 2 IgA vaskulitis (HSP) menunjukkan purpura teraba pada tungkai bawah¹⁸



Gambar 3 *Leukocytoclastic vasculitis*¹⁸



Gambar 4 *Urticarial vasculitis*¹⁸

Hubungan antara lesi diskoid dan vaskulitis kulit telah dilaporkan oleh Santiago-Casas dkk (2020) dalam studi kohort multi-etnis dan multi-senter besar pada pasien LES. Sakamoto dkk pada tahun 2017, melaporkan juga studi cross-sectional skala besar pada pasien LES (dari masa remaja sampai dewasa) mengemukakan hubungan antara vaskulitis kulit dan manifestasi mukokutan lainnya termasuk lesi diskoid, ruam kulit, dan fotosensitifitas, hal ini juga didukung oleh penelitian Gomes dkk (2009) yang melaporkan bahwa ruam kulit, alopecia dan ulkus mulut dikaitkan dengan vaskulitis kulit. Kallas R dkk (2020) menyimpulkan bahwa tidak ditemukan hubungan antara adanya keterlibatan organ lain dan vaskulitis kulit, semua klinis manifestasi termasuk ginjal dan keterlibatan SSP sama pada pasien LES dengan atau tanpa vaskulitis kulit.¹⁷

Biopsi organ tetap menjadi standar emas untuk diagnosis vaskulitis. Selain biopsi kulit, organ lain seperti ginjal, otot, paru-paru, dan jantung juga dapat dibiopsi. Vaskulitis kulit dapat didiagnosis dengan mengambil biopsi dengan ketebalan penuh dari lokasi yang terlibat karena *medium vessel vasculitis* (MVV) dapat dengan mudah

terlewatkan jika dermis dan lemak subkutan tidak diambil. Hasil biopsi biasanya menunjukkan peradangan dinding pembuluh darah bersama dengan keterlibatan perivaskular dengan atau tanpa leukositosis. Tidak ada gambaran histologis yang mutlak patognomonik dari semua jenis vaskulitis. Untuk histopatologi, lesi berusia kurang dari 48 jam (18-36 jam), idealnya dalam waktu 6 jam penampilan lesi harus dibiopsi dan lesi harus berusia kurang dari 8-12 jam untuk imunofluoresensi langsung (*DIF/Direct Immunofluorescence*) IgA, komplemen C3, komplemen C1, yang dilakukan jika pasien memiliki gejala keterlibatan sistemik atau bahkan sebaliknya.²⁰

2.3. Antibodi Anti-dsDNA

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) ditandai dengan titer serologis autoantibodi tinggi, termasuk antibodi yang mengikat DNA untai ganda (dsDNA). Biasanya, antigen nukleus, seperti dsDNA, tidak dapat diakses oleh sistem kekebalan tubuh karena berada dalam nukleus dan mitokondria dan dengan cepat terdegradasi oleh DNase dalam sitoplasma dan endosom. Namun, material dalam nukleus dapat keluar akibat sel apoptosis setelah terpapar sinar ultraviolet, infeksi, dan obat-obatan. Sel mengalami kematian melalui proses yang berbeda. Selama *neutrophil extracellular trap-osis* (NETosis), sel mengekstrusi DNA dan *neutrophil extracellular traps* (NETs), DNA ditutupi oleh zat anti-bakteri.^{21,22}

DNA yang keluar dapat dikenali oleh antibodi anti-DNA dan memicu kompleks imun.²¹ Sel dendritik memicu redistribusi molekul MHC (*Major Histocompatibility Complex*) II dan produksi sitokin proinflamasi, seperti interferon α

(IFN- α), *tumor necrosis factor* (TNF) - α , dan interleukin 6 (IL-6), yang saling terkait dengan aktivasi sel B dan sel T.^{23,24}

Kompleks imun bertindak sebagai antigen untuk merangsang sel B dengan mengaktifkan reseptor pengenalan, seperti reseptor seperti *Toll-like receptors* (TLRs). *Toll-like reseptor 7* (TLR7) dan TLR9 adalah reseptor kunci untuk pengenalan DNA diri atau kompleks imun dan memicu produksi IFN-1 dan respon inflamasi.^{25,26}

Dengan bantuan IFN-1, sel B autoreaktif mengalami amplifikasi, mutasi somatik gen wilayah variabel imunoglobulin, dan rekombinasi beralih kelas, menghasilkan IgG berafinitas tinggi.²⁷ Selain menekan *Regulatory T cell* (sel Treg), IFN-1 dapat mempromosikan diferensiasi *T helper 17* (Th17) dan meningkatkan jumlah sel T yang diaktifkan.²⁸ Ketidacukupan fungsi Treg berkontribusi pada hilangnya toleransi imun pada LES melalui jalur TLR.^{29,30} TLR9 dapat mengenali dsDNA dengan motif *Cytosine-phosphate-Guanosine* (CpG) dan secara dinamis diregulasi dalam sel B. Setelah knockdown TLR9, sel B menghasilkan lebih sedikit antibodi anti-dsDNA.^{31,32}

Antibodi anti-dsDNA memiliki subkelas yang berbeda, termasuk IgA, IgE, IgG, dan IgM. IgG dan IgA tetapi bukan IgM yang berkorelasi dengan aktivitas penyakit pada manusia. Sebagian besar antibodi patogen berafiliasi dengan kelas IgG pada pasien LES.³²

IgG anti-dsDNA memegang peranan untuk diagnosis penyakit, juga telah diketahui terlibat dalam patogenesis terjadinya keterlibatan organ pada LES, terutama glomerulonefritis. IgM anti-dsDNA tidak berkorelasi dengan aktivitas penyakit, dan tidak menyebabkan manifestasi klinis. Penelitian oleh Witte dkk (1998) melaporkan

adanya korelasi negatif antara IgM anti-dsDNA dan glomerulonefritis serta adanya peran protektif IgM anti dsDNA terhadap kerusakan organ yang dimediasi kompleks imun. Sampai saat ini hanya sedikit penelitian yang mengevaluasi peran IgA anti-dsDNA dalam mendiagnosis dan memantau SLE, dan hasilnya adalah saling bertentangan. Vilalta dkk pada tahun 2013 menyampaikan tentang adanya pelaporan hubungan IgA anti-dsDNA dengan kelainan ginjal dan sendi dan ada juga yang menunjukkan korelasi antibodi anti-dsDNA IgA dengan vaskulitis dan nekrosis akral, dan dengan beberapa indeks aktivitas penyakit.^{10,12}

Sebagian besar imunoglobulin tidak dapat menembus ke dalam sel hidup. Namun, antibodi anti-dsDNA dapat menembus ke dalam sel dan terlibat dalam interaksi dengan target. Sel-sel glomerulus, hepatosit, monosit, fibroblas, dan sel-sel neuron rentan terhadap penetrasi oleh antibodi anti-dsDNA, mencerminkan temuan dalam hati, limpa, dan kulit setelah perawatan dengan antibodi penetrasi in vivo. Penetrasi seluler antibodi dibantu oleh fragmen F dengan mediasi daerah pengikatan antibodi-antigen, yang juga bergantung pada suhu dan konsumsi energi. Antibodi anti-DNA yang menembus dapat mempengaruhi proliferasi dan apoptosis sel residen dalam nodus limfatikus, tetapi efek pastinya tetap kontroversial.^{33,34,35}

2.4. Antibodi IgA anti dsDNA

Pada beberapa penyakit autoimun, seperti *rheumatoid arthritis*, LES dan *celiac disease*, terjadinya inflamasi ditandai dengan adanya autoantibodi IgA. Autoantibodi ini berperan dalam pembentukan kompleks imun, dan dapat digunakan sebagai penanda adanya inflamasi lokal atau sistemik.¹² Apabila terjadi

peradangan pada kulit, maka IgA yang ada dikulit diarahkan ke antigen dan disimpan secara linier melintasi membran basal, bersama dengan neutrofil dan plasminogen antibodi IgA ini mendorong terlepasnya epidermis. IgA jga dapat menyebabkan adanya lesi polimorfik yang pruritik, endapan granular IgA ditemukan di ujung papiler dermis bersama dengan infiltrasi neutrofil.¹⁴

IgA anti-dsDNA dengan hasil positif dan aviditas tinggi merupakan faktor resiko independen untuk perjalanan penyakit aktif dengan derajat keparahan sedang hingga berat.⁹ Oleh karena itu, IgA anti-dsDNA dapat menentukan subset pasien LES dan pemantauan IgA anti-dsDNA dapat membantu sebagai parameter prognostik pada pasien dengan LES.^{9,10,11, 12}

2.5. Studi tentang IgA anti dsDNA pada pasien LES dengan vaskulitis kulit

Penelitian Andrejevic dkk (2013) melaporkan bahwa IgA anti-dsDNA berkaitan dengan aktivitas LES dengan menilai hubungan antara kadar serum antibodi terhadap DNA untai ganda (dsDNA), C1q, nukleosom, histones, komponen komplemen C3 dan C4 satu sama lain, dengan keterlibatan organ dan aktivitas penyakit secara keseluruhan pada pasien dengan lupus eritematosus sistemik. Seratus tujuh puluh lima serum dari 99 pasien dengan LES, 31 serum pasien dengan penyakit jaringan ikat lainnya, dan 20 serum dari donor darah sehat diuji. Aktivitas penyakit LES dinilai dengan *Skor Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000* (SLEDAI-2K) yang dimodifikasi *Mexican-Skor Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (MEX-SLEDAI-2K), tidak termasuk pelengkap dan deskriptor anti-dsDNA. Antibodi anti-dsDNA diukur dengan imunofluoresensi tidak langsung

pada *Crithidia luciliae* (CLIFT), uji immunosorben terkait-enzim standar (ELISA) dan ELISA untuk antibodi aviditas tinggi. Faktor risiko yang paling signifikan untuk keterlibatan ginjal adalah antibodi anti-C1q (OR = 3,88, p <0,05), antibodi anti-dsDNA aviditas tinggi untuk poliserositis (OR = 7,99, p <0,01), antibodi anti-histon untuk keterlibatan bersama (OR = 2,75, p <0,05), dan C3 rendah untuk sitopenia (OR = 11,96, p <0,001) dan lesi mukokutan (OR = 3,32, p <0,01). Analisis regresi linier berganda menunjukkan bahwa aktivitas penyakit pada LES dapat diprediksi oleh kadar antibodi terhadap dsDNA yang ditentukan oleh standar (p <0,05) dan aviditas tinggi (p <0,001) ELISA, dan berbanding terbalik dengan konsentrasi C3 (p <0,001). Menggunakan metode bertahap, antibodi anti-dsDNA aviditas tinggi ditemukan dalam hubungan terdekat dengan M-SLEDAI-2K. Selain itu, tes positif untuk antibodi anti-dsDNA aviditas tinggi muncul sebagai faktor risiko independen untuk penyakit aktif sedang hingga berat (M-SLEDAI-2K > 5); (OR = 5,5, p <0,01). Kehadiran antibodi anti-dsDNA aviditas tinggi berkaitan dengan manifestasi klinis pada ginjal, sendi, dan yang paling penting untuk keterlibatan serosal. Pemeriksaan dengan ELISA (*Enzym-linked immunosorbent assay*) dapat diandalkan sebagai pemeriksaan untuk antibodi anti-dsDNA aviditas tinggi, tes utilitas klinis yang baik untuk penilaian aktivitas LES global.⁹

Penelitian Witte dkk (1998) menilai hubungan IgA anti-dsDNA dengan vaskulitis dan aktivitas penyakit pada LES pada 352 subjek LES. Studi ini menunjukkan perbedaan signifikan antara pengambilan IgA anti-dsDNA dengan vaskulitis kulit (p = 0,0011). Sebuah analisis terperinci mengungkapkan bahwa dari 69 pasien dengan IgA anti-dsDNA, 21,7% menunjukkan vaskulitis dibandingkan

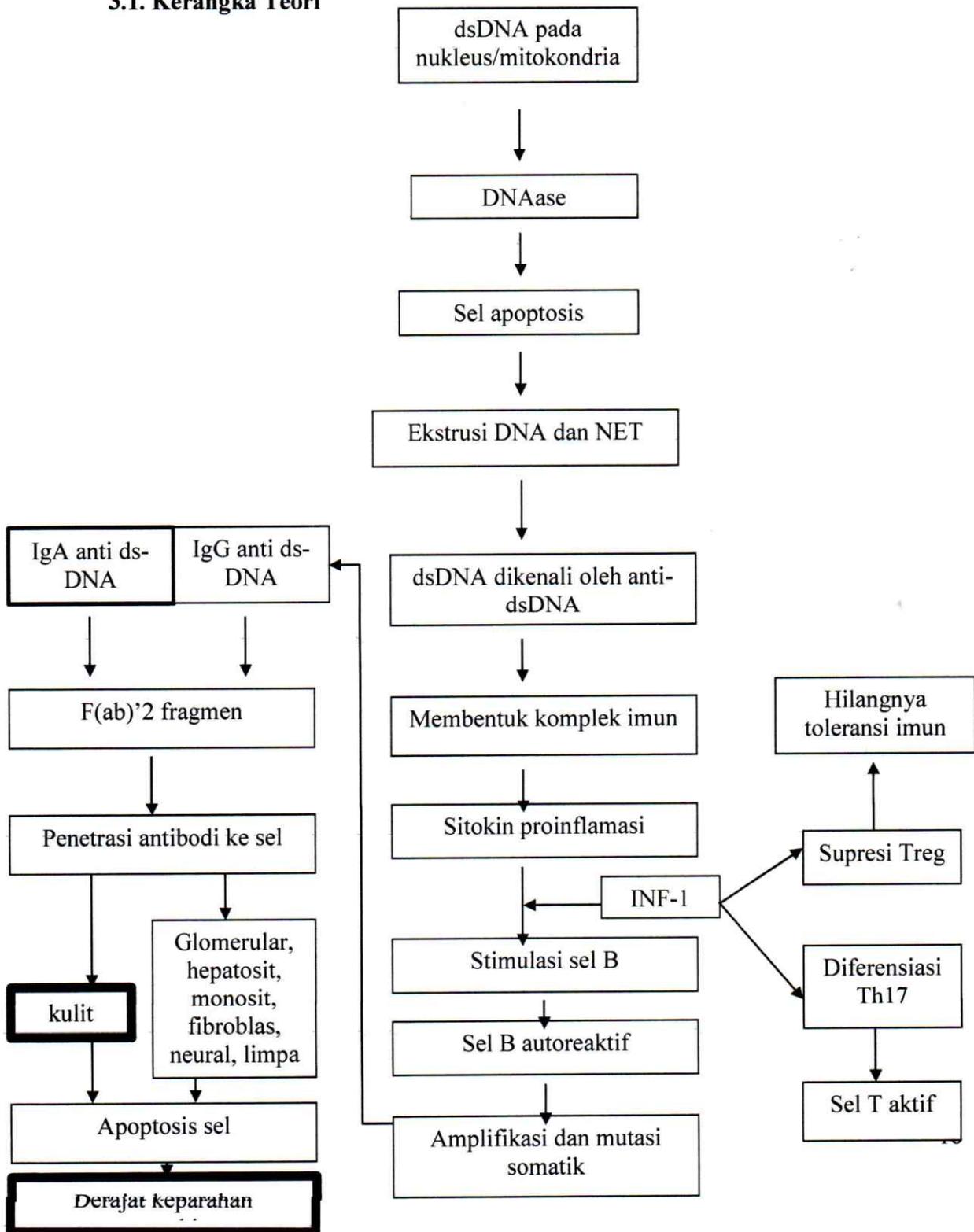
dengan hanya 8,1% dari 273 pasien yang tidak memiliki IgA anti-dsDNA. Dalam kesepakatan dengan hasil ini adalah hubungan IgA anti-dsDNA dengan parameter nekrosis akral, komplikasi vaskulitis kulit ($P = 0,0168$). Selain itu, hubungan dengan eritema terlihat ($P = 0,0047$). Selain itu, witte dkk (1998) juga menemukan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara IgA anti-dsDNA dengan parameter aktivitas LES dan konsumsi komplemen.^{10,12}

Pada studi kohort yang dilakukan Jia dkk pada tahun 2018 dengan melibatkan 96 subjek LES menyimpulkan bahwa pada IgA anti-dsDNA, sejauh ini masih kontroversial apakah itu terkait dengan aktifitas penyakit aktif atau tidak. Terlepas dari prevalensi isotype IgM dan IgA anti-dsDNA pada LES tidak diukur secara rutin, dan nilai diagnostik dari kedua isotype tersebut masih menjadi topik yang cukup menarik. Peran IgA anti-dsDNA dalam mendiagnosis dan pemantauan LES jarang dilaporkan, dan hasil yang ada sekarang saling bertentangan. Hal ini juga didukung oleh Villalta dkk (2013) dan Miltenburg dkk (2013) yang mengamati bahwa IgA anti-dsDNA dikaitkan dengan aktifitas penyakit LES. Dalam penelitian oleh Jia dkk (2018) IgA anti-dsDNA terbukti menjadi faktor resiko aktifitas penyakit. Selain itu, IgA anti-dsDNA dikaitkan dengan kelainan sendi atau vaskulitis, dan kemungkinan berhubungan dengan serositis ($p = 0.008$) dan anemia ($p = 0.004$). Namun demikian, korelasi ini perlu diverifikasi dalam kohort besar pasien LES.¹¹

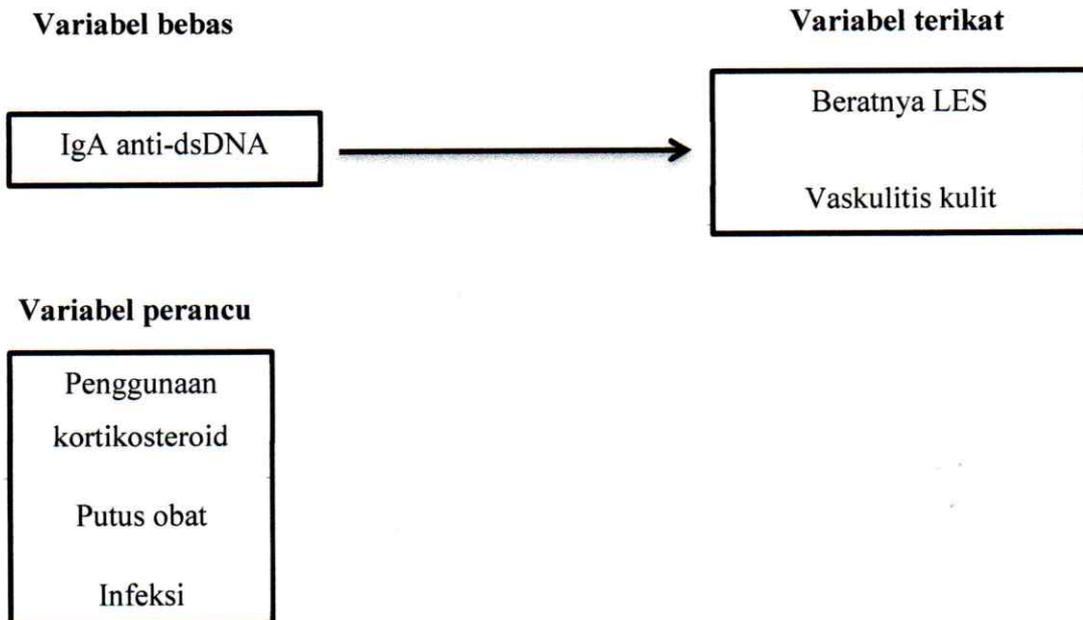
BAB 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL PENELITIAN, DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konseptual



3.3. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas : IgA anti-dsDNA
2. Variabel terikat : Beratnya LES, vaskulitis kulit
3. Variabel perancu : Penggunaan kortikosteroid, putus obat, infeksi

3.4. Hipotesis Penelitian

Pada penelitian ini, diajukan suatu hipotesis bahwa IgA anti-dsDNA meningkat dengan adanya vaskulitis kulit pada pasien lupus eritematosus sistemik, hal ini mencerminkan semakin beratnya LES.