

## **KARYA AKHIR**

**Korelasi Neutrofil Limfosit Ratio (NLR), Monosit Limfosit Ratio (MLR), Systemic Immune-Inflammation Index (SII) dan Systemic Inflammation Response Index (SIRI) Terhadap Derajat Rheumatoid Arthritis (RA)**

***Correlation of Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), Monocyte Lymphocyte Ratio (MLR), Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Systemic Inflammation Response Index (SIRI) with the Increased of Grede Rheumatoid Arthritis (RA)***

**dr. Fadhlan  
C085202002**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**KORELASI NEUTROFIL LIMFOSIT RATIO (NLR), MONOSIT  
LIMFOSIT RATIO (MLR), SYSTEMIC IMMUNE-  
INFLAMMATION INDEX (SII) DAN SYSTEMIC  
INFLAMMATION RESPONSE INDEX (SIRI) TERHADAP  
DERAJAT RHEUMATOID ARTHRITIS (RA)**

**PERNYATAAN PENGAJUAN**

**Karya Akhir  
Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1  
(Sp.1)  
Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik  
Disusun dan Diajukan oleh**

**dr. Fadhlan  
C085202002**

**Kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

## **PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fadhlán  
Nomor Pokok : C085202001  
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

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

**Makassar, Juli 2024**

**Yang menyatakan,**



**Fadhlán**

## TESIS

# KORELASI NEUTROFIL LIMFOSIT RATIO (NLR), MONOSIT LIMFOSIT RATIO (MLR), SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX (SII) DAN SYSTEMIC INFLAMMATION RESPONSE INDEX (SIRI) TERHADAP DERAJAT RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO

Disusun dan diajukan oleh:

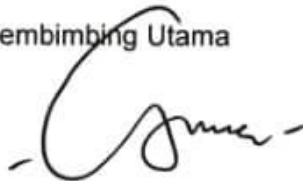
FADHLAN

NIM: C085202002

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam  
rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu  
Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 2 Juli 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

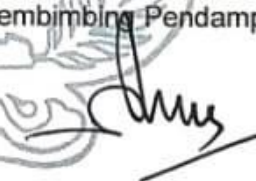
Pembimbing Utama



dr. Agus Alim Abdulla, Sp.PK(K)

NIP.19630817199503 1 001

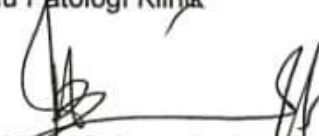
Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K)

NIP.19690225199903 2 004

Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

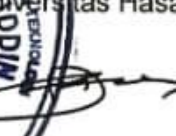


dr. Ueng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D

NIP.19680518 199802 2 001



Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Nizar Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM

NIP.19680530 199603 2 001

## **PRAKATA**

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada ALLAH SWT Yang Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Korelasi Neutrofil Limfosit Ratio (NLR), Monosit Limfosit Ratio (MLR), Systemic Immune-Inflammation Index (SII) dan Systemic Inflammation Response Index (SIRI) Terhadap Derajat Rheumatoid Arthritis (RA)” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK (K) selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan Dr. dr.Tenri Esa , M.Si,Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat/ Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI, FINASIM, sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Irda Handayani, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, Bapak dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) bersama Ibu dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang bijaksana dan selalu menjadi panutan kami, yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif,

Ph.D, Sp.PK(K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.

4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS sekaligus penasehat akademik Dr.dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), Guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Ulung Bahrin, Sp.PK(K), PhD guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
6. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
7. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Periode 2018-2022, sekaligus Penasehat Akademik saya Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat kepada penulis supaya lebih maju.
8. Guru kami Mendiang dr. Benny Rusli, Sp.PK(K), dr. Ruland DN Pakasi, Sp.PK (K), Almarhumah dr. Hj. Rima Yuliaty Muin, M.Kes, Sp.PK, yang telah memberikan bimbingan ilmu, nasehat serta semangat bagi penulis selama menjalani pendidikan.
9. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
10. dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK (K) sebagai pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat dan memotivasi penulis.
11. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K) sebagai pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat dan memotivasi penulis.
12. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
13. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik

RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.

14. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya Convalescent: dr. Fadhlán, dr. Eka Widia P, dr. Nur Hasni Oktarina, dr. Tuti Alawiyah, dr. Diana Tangdan Ampulembang, dr. Halimah, dr. Cherylia Orimadita, dr. Aliza Virginia ER, dr. Tania Aryadi P, dr. Sri Meylani, dr. Dania Kosim yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan serta persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
15. Teman-teman sejawat PPDS Patologi Klinik, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
16. Nurilawati, SKM, Bela Safira, Nabila dan Indriaty S. Launtina selaku tim Admin atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini
17. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua saya tercinta, ayah H. Syarifuddin Abdul Malik dan ibu Hj. Fatimah, Ayah mertua Ir. H. Abd. Rasyid, M.Si, Ibu mertua Hj. Mas'ati, atas doa tulus, kasih sayang, nasehat, kesabaran, dan dukungan selama ini.

Tak terhingga ungkapan rasa syukur atas dukungan dan kasih sayang istri tercinta dr. Nur Hikmah bersama anak-anak kami tersayang Arsyla Dzakhirah Fadhlán dan Arkana Dzikra Fadhlán yang selalu menjadi penyemangat. Terima kasih atas dukungan, perhatian dan pengertian dalam susah dan senang terutama selama penulis menjalani pendidikan.

Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Allah Yang Maha Esa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita. Aamiin.

## ABSTRAK

Fadhlan. **Korelasi Neutrofil Limfosit Ratio (NLR), Monosit Limfosit Ratio (MLR), Systemic Immune-Inflammation Index (SII) dan Systemic Inflammation Response Index (SIRI) Terhadap Derajat Rheumatoid Arthritis (RA)** (dibimbing oleh Agus Alim Abdullah, Tenri Esa, Andi Alfian Zainuddin, Sudirman Katu, Irda Handayani)

**PENDAHULUAN** Rheumatoid Arthritis (RA) merupakan Penyakit autoimun yang menyerang sistem muskuloskeletal, ditandai dengan peradangan sinovium yang kronis dan progresif. Skor Aktivitas Penyakit 28 (DAS-28) digunakan untuk mengevaluasi aktivitas penyakit. Tes darah lengkap, mudah dan murah untuk dilakukan, mengandung indikator penting untuk perkembangan banyak penyakit. Indeks inflamasi imun sistemik (SII), rasio monosit terhadap limfosit (MLR), rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR), dan indeks respons inflamasi sistemik (SIRI) memberikan wawasan tentang berbagai penyakit dan kondisi, terutama pada pasien dengan peradangan.

**TUJUAN** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi NLR, MLR, SII dan SIRI dan untuk mengetahui lebih lanjut potensi penggunaan SII dan SIRI sebagai penanda baru untuk mengukur aktivitas penyakit pada RA.

**METODE** Penelitian analitik menggunakan desain cross-sectional yang menganalisis hubungan NLR, MLR, SII dan SIRI di RS Wahidin Sudirohusodo. Penelitian terdiri dari 38 pasien yang terdiagnosa klinis dengan Reumatoid Arthritis. Berdasarkan skor DAS 28, sampel yang diteliti diklasifikasikan menurut tingkat keparahan penyakit.

**HASIL** Rata-rata usia responden adalah 32,89 tahun, sebagian besar adalah perempuan. Untuk masing-masing parameter (NLR, MLR, SIRI dan SII), menurut hasil uji Kruskal-Wallis-H diperoleh nilai  $P > 0,05$ . Nilai  $p < 0,05$ , pada CRP, TJC, SJC dan VAS dan RA berbeda secara signifikan pada kelompok derajat RA. Hasil uji Spearman menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara penanda inflamasi (NLR, MLR, SIRI dan SII) dengan derajat RA. Nilai  $P$  lebih besar dari 0,05.

**KESIMPULAN** Penelitian ini belum dapat dijadikan dasar untuk klinisi dalam menilai derajat keparahan RA karena tidak menunjukkan hubungan yang signifikan antara tingkat RA dan penanda inflamasi.

**Keywords:** RA, Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), Lymphocyte Monocyte Ratio (LMR), Systemic Immune-Inflammation Index (SII) dan Systemic Inflammation Response Index (SIRI)

## ABSTRACT

Fadhlan. **Correlation of Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), Monocyte Lymphocyte Ratio (MLR), Systemic Immune-Inflammation Index (SII), and Systemic Inflammation Response Index (SIRI) with the Degree of Rheumatoid Arthritis (RA)** (supervised by Agus Alim Abdullah, Tenri Esa, Andi Alfian Zainuddin, Sudirman Katu, Irda Handayani).

**INTRODUCTION:** Rheumatoid Arthritis (RA) is an autoimmune disease affecting the musculoskeletal system, marked by chronic inflammation of the synovium. The Disease Activity Score 28 (DAS-28) evaluates disease activity. A complete blood count, which is easy and affordable, offers key indicators for many diseases. The systemic immune-inflammation index (SII), monocyte to lymphocyte ratio (MLR), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), and systemic inflammation response index (SIRI) provide insights into diseases, especially in inflammatory conditions.

**OBJECTIVE:** This study aims to determine the correlation of NLR, MLR, SII, and SIRI and explore the potential of SII and SIRI as markers for measuring disease activity in RA.

**METHODS:** A cross-sectional analytical study was conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital, involving 38 clinically diagnosed RA patients. Samples were classified according to disease severity using the DAS-28 score.

**RESULTS:** The average age of respondents was 32.89 years, predominantly female. For NLR, MLR, SIRI, and SII, the Kruskal-Wallis-H test showed P-values  $> 0.05$ . However, P-values  $< 0.05$  were found for CRP, TJC, SJC, and VAS, indicating significant differences in RA severity. Spearman's test showed no significant relationship between inflammatory markers (NLR, MLR, SIRI, and SII) and RA severity, with P-values  $> 0.05$ .

**CONCLUSION:** This study does not support using these inflammatory markers to assess RA severity, as no significant relationship was found between RA severity and the markers studied.

**Keywords:** RA, Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), Lymphocyte Monocyte Ratio (MLR), Systemic Immune-Inflammation Index (SII), and Systemic Inflammation Response Index (SIRI).

## DAFTAR ISI

|                                                        |      |
|--------------------------------------------------------|------|
| ABSTRACT .....                                         | ix   |
| DAFTAR ISI .....                                       | x    |
| DAFTAR TABEL .....                                     | xi   |
| DAFTAR GAMBAR .....                                    | xii  |
| DAFTAR SINGKATAN .....                                 | xiii |
| BAB I .....                                            | 1    |
| PENDAHULUAN .....                                      | 1    |
| 1.1. Latar Belakang .....                              | 1    |
| 1.2. Rumusan Masalah .....                             | 3    |
| 1.3. Tujuan penelitian .....                           | 3    |
| 1.3.1. Tujuan Umum .....                               | 3    |
| 1.3.2. Tujuan Khusus .....                             | 3    |
| 1.4. Hipotesis .....                                   | 4    |
| 1.5. Manfaat Penelitian .....                          | 4    |
| BAB II .....                                           | 5    |
| TINJAUAN PUSTAKA .....                                 | 5    |
| 2.1. Rheumatoid Arthritis .....                        | 5    |
| 2.2. Neutrofil Limfosit Ratio (NLR) .....              | 23   |
| 2.3. Monosit Limfosit Ratio (MLR) .....                | 24   |
| 2.4. Sistemik Inflamatory-Immune Index (SII) .....     | 26   |
| 2.5. Sistemik inflammatory response index (SIRI) ..... | 26   |
| 2.6. Kerangka Teori .....                              | 28   |
| 2.7. Kerangka konsep .....                             | 29   |
| BAB III .....                                          | 30   |
| METODE PENELITIAN .....                                | 30   |
| 3.1. Desain Penelitian .....                           | 30   |
| 3.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....                 | 30   |
| 3.3. Populasi Penelitian .....                         | 30   |
| 3.4. Sampel Penelitian .....                           | 30   |
| 3.5. Perkiraan Besaran Sampel .....                    | 30   |
| 3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....               | 31   |
| 3.7. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....          | 31   |
| 3.8. Metode pemeriksaan .....                          | 32   |
| 3.9. Skema Alur Penelitian .....                       | 33   |
| 3.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif ..... | 33   |
| 3.11. Metode Analisis dan Pengolahan Data .....        | 34   |
| BAB IV .....                                           | 35   |
| HASIL DAN PEMBAHASAN .....                             | 35   |
| 4. 1. HASIL PENELITIAN .....                           | 35   |
| 4. 2. PEMBAHASAN .....                                 | 40   |
| 4. 3. Keterbatasan penelitian .....                    | 44   |
| BAB V .....                                            | 45   |
| KESIMPULAN DAN SARAN .....                             | 45   |
| 5. 1. Kesimpulan .....                                 | 45   |
| 5. 2. Saran .....                                      | 45   |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                   | 46   |

## DAFTAR TABEL

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Table 1. Kriteria diagnosis RA menurut ACR/EULAR dan DAS28(Xu <i>et al.</i> , 2022) | 12 |
| Table 2. Diagnosis banding(Wilder, 2014)                                            | 21 |
| Table 3 Karakteristik sampel (n=38)                                                 | 35 |
| Table 4 Perbedaan nilai NLR, MLR, SII, SIRI dengan derajat RA                       | 36 |
| Table 5 Perbedaan kadar RF, LED, CRP, TJC, SJC, VAS derajat RA                      | 37 |
| Table 6. Korelasi antara derajat RA dengan penanda inflamasi                        | 38 |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 1 Sendi Sinovial <sup>7</sup> .....                                                             | 7  |
| Gambar 2. Patogenesis Rheumatoid Arthritis <sup>10</sup> .....                                         | 9  |
| Gambar 3. ACPA pada Rheumatoid arthritis <sup>9</sup> .....                                            | 15 |
| Gambar 4. Produksi Anti CarP <sup>15,16</sup> .....                                                    | 17 |
| Gambar 5. Pelepasan MMP oleh kondrosit dan fibroblast pada<br>Rheumatoid arthritis <sup>10</sup> ..... | 18 |
| Gambar 6. Pemeriksaan radiologi x-ray pasien dengan Rheumatoid<br>Arthritis <sup>21</sup> .....        | 20 |

## DAFTAR SINGKATAN

|           |                                                                |
|-----------|----------------------------------------------------------------|
| ACPA      | Anticitrullinated Peptide Antibodies                           |
| ACR       | American College of Rheumatology                               |
| Anti CarP | Anti–Carbamylated Protein Antibody                             |
| Anti MCV  | Antibodies to Mutated Citrullinated Vimentin                   |
| APC       | Antigen-Presenting Cell                                        |
| CDAI      | Clinical Simplified Disease Activity Index                     |
| COMP      | Cartilage Oligomeric Matrix Protein                            |
| CRP       | C-reaktif protein                                              |
| CTX-II    | Collagen of type II C–telopeptides                             |
| DAS-28    | Disease Activity Score in 28 joints                            |
| DIP       | Distal Interphalangeal                                         |
| DMARD     | Disease Modifying Anti Rheumatic Drug                          |
| EULAR     | European League Against Rheumatism                             |
| FLS       | Fibroblast-Like Synoviocytes                                   |
| hnRNP     | Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein                        |
| IFN       | Interferon                                                     |
| IL        | Interleukin                                                    |
| LED       | Laju Endap Darah                                               |
| MHC       | Molekul Major Histocompatibility Complex                       |
| MLR       | Monosit Limfosit Rasio                                         |
| MMP       | Matrix Metalloproteinases                                      |
| MRI       | Magnetic Resonance Imaging                                     |
| MTP       | Metatarsophalangeal                                            |
| NLR       | Neutrofil Limfosit Rasio                                       |
| NSAID     | Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug                            |
| PAD       | Peptidyl Arginine Deaminase                                    |
| PIP       | Proximal Interphalangeal                                       |
| RA        | Rheumatoid arthritis                                           |
| RANKL     | receptor activator of nuclear factor $\kappa$ B ligand         |
| RF        | Rheumatoid Factor                                              |
| SDAI      | Simplified Disease Activity index                              |
| SII       | Systemic Immune-Inflammation Index                             |
| SIRI      | Systemic Inflammation Response Index                           |
| SJC28     | Swollen Joint Count 28                                         |
| TJC28     | Tender Joint Count 28                                          |
| TNF       | Tumor Necrosis Factor                                          |
| UNTX      | Urinary N- Telopeptide of Type II Collagen Crosslinked Peptide |
| USG       | Ultrasonografi                                                 |
| VAS       | Visual Analog Scale                                            |

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Rheumatoid arthritis merupakan penyakit autoimun yang menyerang sistem muskuloskeletal, yang ditandai dengan inflamasi kronik yang progresif pada sinovia, produksi autoantibodi, destruksi/deformitas pada sendi dan tulang yang dapat menimbulkan kerusakan sendi yang permanen, serta gambaran sistemik yang meliputi kardiovaskular, respiratorik, psikologis, dan kelainan otot. Selain itu, juga dapat memberikan manifestasi ekstraartikuler, yang meliputi kulit, pembuluh darah dan organ dalam lainnya. (Bahrun, 2018; Bullock *et al.*, 2019)

Prevalensi dan insiden penyakit ini bervariasi antara populasi satu dengan lainnya. Wanita memiliki risiko 2–3 kali lebih tinggi terkena Rheumatoid arthritis dibanding laki-laki. Rasio perempuan dan laki-laki yang menderita Rheumatoid arthritis yaitu 3:1. Kejadian akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia namun tidak ada perbedaan secara statistik kasus pada wanita dan laki-laki di atas usia 70 tahun. Insidensi kasus tertinggi pada kelompok usia 50-54 tahun. (Hidayat *et al.*, 2021)

Jumlah penderita Rheumatoid arthritis di Indonesia masih terbatas dan belum diketahui dengan pasti, namun saat ini diperkirakan tidak kurang dari 1,3 juta orang menderita Rheumatoid arthritis di Indonesia dengan perhitungan berdasarkan angka prevalensi Rheumatoid arthritis di dunia antara 0,5-1% dari jumlah penduduk Indonesia 268 juta jiwa pada tahun 2020. (Hidayat *et al.*, 2021)

Proses imun innate dan adaptif berperan dalam terjadinya remodeling dan kerusakan jaringan pada artritis reumatoid. Sinovium pada artritis reumatoid mengandung sejumlah sel dendritik yang mengekspresikan sitokin, molekul major histocompatibility complex (MHC) kelas II, dan molekul ko-stimulator yang berperan dalam aktivasi sel T dan presentasi antigen. Sel-sel sistem imun memproduksi autoantibodi dan sitokin inflamasi ketika respon imun awal dipicu. Rheumatoid arthritis ditandai dengan adanya infiltrasi oleh sel T, sel B dan monosit pada membran sinovial sendi. (Guo *et al.*, 2018)

Tes laboratorium yang paling sering digunakan adalah untuk faktor rheumatoid, peptida sitrullin anti-siklik untuk diagnosis penyakit, dan C-reaktif protein (CRP) serta laju endap darah (LED) untuk menentukan aktivitas penyakit.

Aktivitas penyakit memberikan gambaran tentang rencana pengobatan. Skor aktivitas penyakit yang paling sering adalah *Disease Activity Score in 28 joints* (DAS-28) digunakan untuk mengevaluasi aktivitas. DAS-28 diperoleh dengan menghitung jumlah sendi yang bengkak, jumlah sendi yang lunak, skala analog visual kesehatan global, dan rasio CRP atau LED. Nilai DAS-28 di atas 5,1 menunjukkan aktivitas penyakit yang tinggi; nilai antara 3,2-5,1 menunjukkan aktivitas penyakit sedang; nilai antara 2,6-3,2 menunjukkan aktivitas penyakit yang rendah; dan nilai yang lebih rendah dari 2,6 dianggap remisi. (Satis, 2021)

Pemeriksaan darah lengkap merupakan metode yang sederhana, murah dan mencakup parameter tindak lanjut yang penting untuk banyak penyakit. Neutrofil, limfosit, dan monosit memainkan peran penting dalam peradangan. Neutrofil Limfosit Rasio (NLR), Monosit Limfosit Rasio (MLR), Indeks Peradangan Imun Sistemik (*Systemic Immune-Inflammation Index/SII*) dan Indeks Respons Peradangan Sistemik (*Systemic Inflammation Response Index/SIRI*), yang diperoleh dari parameter-parameter tersebut, terbukti signifikan dalam hal aktivitas penyakit dan prognosis dari berbagai penyakit, terutama pada pasien dengan infeksi, penyakit yang didasari karna adanya inflamasi, penyakit kardiovaskular, serta kanker.(Huang *et al.*, 2019; Satis, 2021)

Beberapa penelitian berbasis meta-analisis telah meneliti tentang hubungan antara beberapa biomarker darah, seperti Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) dan Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR), dengan beberapa penyakit autoimun, termasuk rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), Behçet's disease, dan systemic lupus erythematosus (SLE). Hasil analisis menunjukkan bahwa NLR lebih tinggi pada pasien dengan RA, AS, dan Behçet's disease dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat. Biomarker-biomarker ini dianggap berpotensi dalam menilai aktivitas penyakit RA.(Li dan Xie, 2021) Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tingkat NLR dan MLR lebih tinggi pada kelompok dengan penyakit RA yang aktif dibandingkan dengan yang dalam remisi, dan biomarker ini dianggap dapat memprediksi respons terhadap pengobatan pada kelompok dengan penyakit aktif.(Li dan Xie, 2021; Pan *et al.*, 2023)

SII dan SIRI merupakan indeks yang telah digunakan sebagai marker untuk memprediksi hasil klinis dalam berbagai penyakit, termasuk penyakit kardiovaskular dan kanker. Dincer dan Sezer pada penelitiannya menganalisis kurva karakteristik operasi penerima (ROC) menunjukkan SIRI, dan NLR dapat

membedakan RA dari kontrol yang sehat. Analisis korelasi dan analisis regresi linier berganda menunjukkan bahwa SIRI dan PLR berkorelasi positif dengan aktivitas penyakit pada RA serta SIRI juga ditemukan lebih tinggi pada pasien RA dengan tumor dan dapat membedakannya dari pasien RA tanpa tumor (Dincer dan Sezer, 2022). Kemudian penelitian yang dilakukan Liu *et al*, menggunakan data retrospektif dari NHANES 1999-2018, juga menunjukkan hubungan yang signifikan antara SII dan risiko pengembangan RA. Studi ini menemukan bahwa peningkatan SII terkait dengan peningkatan risiko RA, yang tetap signifikan setelah penyesuaian untuk berbagai kovariat seperti usia, jenis kelamin, ras, dan BMI.(Liu *et al.*, 2023)

*Systemic Immune-Inflammation Index* (SII) dan *Systemic Inflammation Response Index* (SIRI) dianggap sebagai parameter baru yang dapat mencerminkan respons inflamasi sistemik dan potensinya sebagai penanda prognostik serta respons terhadap pengobatan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk membandingkan peran antara NLR, MLR, SII dan SIRI serta mengeksplorasi potensi SII dan SIRI sebagai indeks baru yang dapat digunakan untuk mengukur aktivitas penyakit pada rematoid arthritis.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana korelasi antara Neutrofil Limfosit Ratio (NLR), Monosit Limfosit Ratio (MLR), *Systemic Immune-Inflammation Index* (SII) Dan *Systemic Inflammation Response Index* (SIRI) terhadap derajat RA ?

## **1.3. Tujuan penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis korelasi antara NLR, MLR, SII dan SIRI terhadap derajat RA.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- 1.3.2.1. Menilai neutrofil limfosit rasio (NLR) pada pasien reumatoid artritis dan korelasinya terhadap derajat berat, sedang, ringan dan remisi.
- 1.3.2.2. Menilai monosit limfosit rasio (MLR) pada pasien reumatoid artritis dan korelasinya terhadap derajat berat, sedang, ringan dan remisi.

- 1.3.2.3. Menilai *Systemic Immune-Inflammation Index* (SII) pada pasien reumatoid artritis dan korelasinya terhadap derajat berat, sedang, ringan dan remisi.
- 1.3.2.4. Menilai *Systemic Inflammation Response Index* (SIRI) pada pasien reumatoid artritis dan korelasinya terhadap derajat berat, sedang, ringan dan remisi.
- 1.3.2.5. Menilai hubungan antara kriteria klinis dan penanda inflamasi terhadap derajat berat, sedang, ringan dan remisi.

#### **1.4. Hipotesis**

Ada korelasi positif pada peningkatan Neutrofil Limfosit Ratio (NLR), Monosit Limfosit Ratio (MLR), *Systemic Immune-Inflammation Index* (SII) Dan *Systemic Inflammation Response Index* (SIRI) terhadap peningkatan derajat RA.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

- 1.5.1. Sebagai pengembangan strategi pencegahan dan pengelolaan klinis lebih efektif dengan penggunaan parameter yang sederhana dalam hal ini darah rutin sebagai parameter tambahan dalam memprediksi tingkat keparahan dari reumatoid artritis.
- 1.5.2. Sebagai dasar untuk penelitian dan pengembangan lanjutan dalam bidang hematologi, imunologi serta aspek laboratoriumnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Rheumatoid Arthritis**

##### **2.1.1. Definisi**

Rheumatoid arthritis merupakan penyakit autoimun yang menyerang sistem muskuloskeletal, yang ditandai dengan inflamasi kronik yang progresif pada sinovia, produksi autoantibodi, destruksi/deformitas pada sendi dan tulang yang dapat menimbulkan kerusakan sendi yang permanen, serta gambaran sistemik yang meliputi kardiovaskular, respiratorik, psikologis, dan kelainan otot. Selain itu, juga dapat memberikan manifestasi ekstraartikuler, yang meliputi kulit, pembuluh darah dan organ dalam lainnya. (Bahrun, 2018; Bullock *et al.*, 2019)

Kriteria diagnosis *Rheumatoid arthritis* yang dikeluarkan oleh *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR)* atau *Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28)* yang masih digunakan hingga saat ini untuk menentukan klasifikasi dan diagnosis *Rheumatoid arthritis* sedini mungkin. Pemeriksaan laboratorium *Rheumatoid arthritis* seperti penanda inflamasi, analisis cairan sendi, *rheumatoid factor*, pemeriksaan antibodi serta pemeriksaan marker tulang. Selain itu, dapat dilakukan pemeriksaan radiologi berupa X-ray, USG maupun MRI. (Hidayat *et al.*, 2021)

##### **2.1.2. Epidemiologi**

Prevalensi dan insiden penyakit ini bervariasi antara populasi satu dengan lainnya. Wanita memiliki risiko 2–3 kali lebih tinggi terkena Rheumatoid arthritis dibanding laki-laki. Rasio perempuan dan laki-laki yang menderita Rheumatoid arthritis yaitu 3:1. Kejadian akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia namun tidak ada yang bermakna secara statistik kasus pada wanita dan laki-laki di atas usia 70 tahun. Insidensi kasus tertinggi pada kelompok usia 50-54 tahun. (Hidayat *et al.*, 2021)

Jumlah penderita Rheumatoid arthritis di Indonesia masih terbatas dan belum diketahui dengan pasti, namun saat ini diperkirakan tidak kurang dari 1,3 juta orang menderita Rheumatoid arthritis di Indonesia dengan perhitungan berdasarkan angka prevalensi *Rheumatoid arthritis* di dunia antara 0,5-1% dari jumlah penduduk Indonesia 268 juta jiwa pada tahun 2020. (Hidayat *et al.*, 2021)

### 2.1.3. Etiologi dan Faktor Risiko

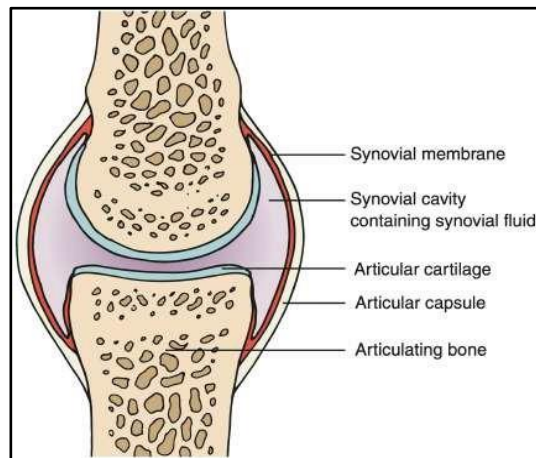
Etiologi Rheumatoid arthritis belum diketahui secara pasti, tetapi penyakit ini akibat adanya interaksi antara faktor genetik (endogen) dan lingkungan (eksogen). Interaksi tersebut menyebabkan proses imunologi yang mungkin telah dimulai dari beberapa tahun sebelum gejala klinis muncul. Faktor genetik yang diduga berperan pada patogenesis Rheumatoid arthritis yaitu HLA-DR4, dan PTPN22. Faktor lingkungan yang juga diduga berperan yaitu infeksi, merokok dan lain-lain. (Bahrn, 2018)

Faktor risiko yang dapat menyebabkan Rheumatoid arthritis yaitu: (Alwi, 2014; Bahrn, 2018; Bullock *et al.*, 2019)

1. Faktor genetik, seperti riwayat keluarga dengan *Rheumatoid arthritis* serta keterlibatan gen-gen tertentu yang mencetuskan *Rheumatoid arthritis* seperti HLA-DRB1 dan torsin fosfatase PTPN 22 pada kromosom 1.
2. Usia, pasien yang mengalami *Rheumatoid arthritis* antara 40–60 tahun. *Rheumatoid arthritis* juga dapat terjadi pada anak-anak (*juvenile rheumatoid arthritis*).
3. Jenis kelamin, risiko lebih tinggi pada perempuan dibanding laki-laki.
4. Paparan lingkungan seperti asupan vitamin D dan antioksidan yang rendah serta adanya infeksi.
5. Merokok berhubungan produksi *rheumatoid factor* (RF) yang akan berkembang setelah 10–20 tahun. Merokok juga berhubungan dengan gen ACPA positif dengan risiko menjadi 10–40 kali lebih tinggi dibandingkan bukan perokok.

### 2.1.4. Fisiologi Cairan Sendi

Sendi merupakan pertemuan dua ujung tulang dilapisi oleh jaringan tulang rawan, dan dibatasi oleh satu bantalan yang disebut "meniscus" sendi. Sinovial merupakan jaringan yang membungkus selubung tendon sinovial, bursa dan sendi diartoridal (sendi yang dapat digerakkan). Struktur pada daerah pertemuan ini terbungkus oleh membran sinovial sehingga membentuk ruangan yang disebut "cavum sinovial". Ruangan ini terisi oleh sedikit cairan kental atau cairan sinovial atau cairan sendi (Gambar 1), (Strasinger dan Schaub Di Lorenzo, 2008; DS dan RA, 2021)



**Gambar 1 Sendi Sinovial**(Strasinger dan Schaub Di Lorenzo, 2008)

Cairan sendi normal mempunyai komposisi yang sama dengan cairan plasma, yang merupakan hasil ultrafiltrasi dari cairan plasma dengan zat tambahan berupa asam hialuronat (suatu polimer mukopolisakarida dengan berat molekul besar). Asam hialuronat diproduksi dan disekresi oleh sel-sel "sinovocyte" yang melapisi bagian dalam cavum sinovial dan berperan pada viskositas cairan sendi. Ion dan molekul kecil seperti natrium, kalium, glukosa dan urea dengan mudah masuk ke dalam ruang sendi karena konsentrasi ruang sendi yang sama dengan cairan plasma. Cairan sendi berfungsi mensuplai nutrisi ke tulang rawan sendi, dan karena kekentalannya yang tinggi (seperti putih telur) juga berfungsi sebagai pelumas untuk persendian agar dapat bebas bergerak serta mengurangi gesekan antara tulang selama pergerakan sendi.(Strasinger dan Schaub Di Lorenzo, 2008; DS dan RA, 2021)

Inflamasi pada sendi akan meningkatkan aliran darah ke sendi dan menyebabkan filtrasi plasma yang lebih banyak dan akan menambah volume cairan sendi lebih dari volume normal. Hal ini menyebabkan infiltrasi cairan ke jaringan interstisial akan menimbulkan pembengkakan pada sendi dan peregangan yang menekan ujung-ujung saraf yang menimbulkan nyeri. Kerusakan pada membran artikular menghasilkan nyeri dan kekakuan pada persendian yang disebut sebagai artritis.(Bullock *et al.*, 2019; DS dan RA, 2021)

Peningkatan metabolisme pada daerah radang akan meningkatkan pemakaian zat-zat tertentu seperti oksigen dan glukosa sehingga kadarnya pada cairan sendi akan menurun. Sebaliknya, zat-zat hasil metabolisme seperti asam laktat dan CO<sub>2</sub> akan meningkat, sehingga pH cairan sendi yang meradang akan

menjadi lebih rendah karena pemakaian oleh sel-sel radang yang bermigrasi ke dalam cavum sendi.(Bullock *et al.*, 2019; DS dan RA, 2021)

Proses peradangan menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler yang berakibat lolosnya sel-sel radang ke dalam ruang sendi, dan meningkatkan jumlahnya dalam cairan sendi. Peningkatan permeabilitas kapiler juga menyebabkan molekul- molekul protein yang sebelumnya tidak dapat melewati membran mikrovaskular sendi akan dapat menembus membran dan menyebabkan peningkatan kadar protein pada cairan sendi. Peningkatan kadar protein cairan sendi diikuti dengan peningkatan eliminasinya melalui pembuluh limfa sendi untuk mengkompensasi peningkatan filtrasinya, sehingga peningkatannya tidak terlalu banyak.(Bullock *et al.*, 2019; DS dan RA, 2021)

#### **2.1.5. Patogenesis**

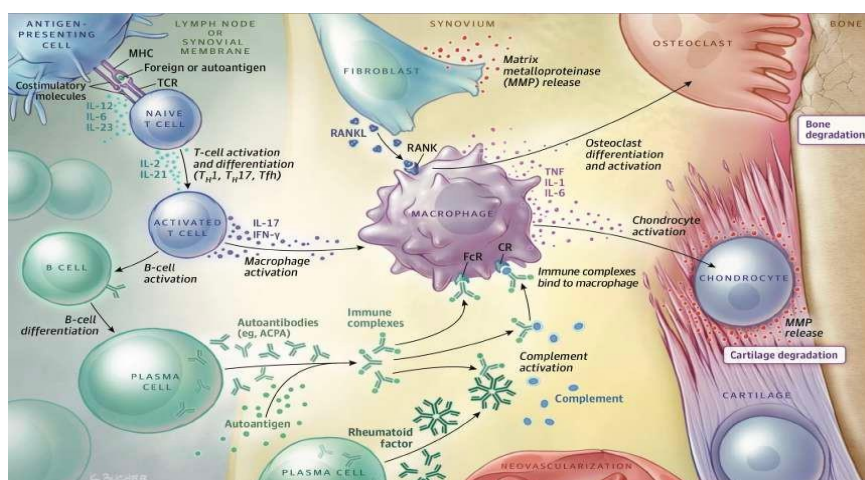
Proses imun innate dan adaptif berperan dalam terjadinya remodeling dan kerusakan jaringan pada artritis reumatoid. Pada proses inflamasi neutrofil dapat bermigrasi ke daerah peradangan dalam sendi, menyebabkan pelepasan sitokin pro-inflamasi dan mediator inflamasi lainnya. Sinovium pada artritis reumatoid mengandung sejumlah sel dendritik yang mengekspresikan sitokin, molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II, dan molekul ko-stimulator yang berperan dalam aktivasi sel T limfosit dan presentasi antigen, yang mana gangguan pada sistem imun ini akan menyebabkan sel T limfosit merespons secara berlebihan terhadap jaringan tubuh sendiri. Sel-sel sistem imun memproduksi autoantibodi dan sitokin inflamasi ketika respon imun awal dipicu. Rheumatoid arthritis ditandai dengan adanya infiltrasi oleh limfosit (sel T dan sel B) dan monosit pada membran sinovial sendi. Proses ini didahului oleh:(Guo *et al.*, 2018)

1. Aktivasi sel endotel yaitu neovaskularisasi yang merupakan tanda sinovitis pada *Rheumatoid arthritis*.
2. Ekspansi *synovial fibroblast-like* (SFL) dan *macrophage-like cells* menyebabkan hiperplasia lapisan sinovial serta menarik sel netrofil lebih banyak yang menyebabkan inflamasi dan masuknya sel T ke dalam membran sinovial.
3. Ekspansi tersebut disebut pannus yang akan menyerang tulang pertartikular pada sambungan tulang rawan dan menyebabkan erosi

tulang serta degradasi dan destruksi tulang rawan.

Molekul seperti receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL), prostaglandin, dan matrix metalloproteinases (MMP) diinduksi oleh sitokin proinflamasi, termasuk *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan interleukin (IL)-6 yang akan memediasi munculnya tanda dan gejala penyakit seperti nyeri, pembengkakan serta degradasi kartilago dan tulang. Stimulasi oleh RANKL, TNF, dan IL-6 menghasilkan osteoklas di membran sinovial dan meningkatkan kerusakan tulang.(Guo *et al.*, 2018)

Modifikasi protein post translasi seperti sitrulinasi arginin oleh peptidilarginin atau karbamilasi lisin berperan dalam merusak toleransi imunologi dengan membentuk epitop dari berbagai protein autologous, seperti kolagen dan vimentin yang menghasilkan pembentukan autoantibodi terhadap autoantigen, seperti *Anticitrullinated Peptide Antibodies* (ACPA), antibodi terhadap IgG (rheumatoid factor [RF]), nuclear antigens, fibrin, vimentin, fibronectin, Epstein-Barr Nuclear Antigen 1,  $\alpha$ -enolase, kolagen tipe II, dan histon, atau autoantigen yang bereaksi silang dengan antigen bakteri atau virus seperti virus Epstein-Barr. Autoantibodi ini dapat membentuk kompleks imun yang dapat mengaktifkan komplemen, yang selanjutnya akan meningkatkan respon inflamasi. Rheumatoid factor dan ACPA bersama-sama meningkatkan respon inflamasi, sedangkan jika ACPA saja hanya menyebabkan sedikit inflamasi. Rheumatoid factor memperbesar kompleks imun yang dibentuk oleh ACPA dan memperkuat respon inflamasi yang dihasilkan oleh kompleks imun dan aktivasi komplemen.(Guo *et al.*, 2018; Mueller *et al.*, 2021)



**Gambar 2. Patogenesis Rheumatoid Arthritis (Mueller *et al.*, 2021)**

Suatu autoantigen (misalnya setelah sitrulinasi) atau benda asing seperti peptida bakteri atau virus, terjadi reaksi silang dengan autoantigen yang presentasikan oleh antigen-presenting cell (APC) melalui molekul MHC kelas II (yang membawa epitop) ke sel T naif dengan bantuan molekul kostimulatori, menghancurkan toleransi sel. Sel T teraktivasi dan berdiferensiasi menjadi sel TH1, TH17 atau sel T follicular helper (Tfh), melepaskan limfokin yang akan mengaktivasi makrofag dan membantu sel B yang kemudian akan diinduksi untuk menghasilkan autoantibodi (misalnya melawan protein sitrulinasi) (Gambar 2). (Guo *et al.*, 2018)

Sel B berdiferensiasi menjadi sel plasma yang akan mensekresi autoantibodi tersebut. Autoantibodi mengikat masing-masing autoantigen, sehingga membentuk kompleks imun dalam sinovium, dimana autoantigen telah terakumulasi. Kompleks imun melalui bagian Fc, berikatan dengan sel B lainnya untuk membentuk antibodi anti-IgG (Rheumatoid Factor) yang memperbesar kompleks imun dan meningkatkan aktivasi komplemen. Kompleks imun tersebut berikatan dengan makrofag dan sel lainnya melalui reseptor Fc dan reseptor komplemen, sehingga akan teraktivasi untuk mensekresi sitokin proinflamasi dan mediator inflamasi lainnya seperti TNF dan IL-6, aktivasi makrofag oleh limfokin seperti *interferon* (IFN)- $\gamma$  atau IL-17 yang berasal dari aktivasi sel T. Fibroblast yang mengekspresikan RANKL, terutama dengan adanya sitokin proinflamasi, dapat mengaktifkan makrofag untuk berdiferensiasi melalui preosteoklas menjadi osteoklas yang menyerap tulang dari pada sinovium. Sitokin juga akan mengaktivasi kondrosit untuk mengeluarkan enzim yang akan mendegradasi tulang rawan. (Guo *et al.*, 2018)

#### **2.1.6. Manifestasi Klinis**

Manifestasi klinis *Rheumatoid arthritis* yaitu: (Alwi, 2014; Bahrin, 2018)

1. Poliartritis yaitu adanya sendi yang bengkak, kemerahan, teraba hangat pada sendi akibat adanya sinovitis (inflamasi pada membran sinovial) yang bersifat simetris dan bilateral serta penurunan *range of motion*.
2. Kekakuan sendi di pagi hari yang berlangsung >1 jam dan membaik setelah beraktivitas.
3. Sendi-sendi yang sering terkena biasanya tangan dan kaki antara

lain: *metacarpophalangeal* (MCP), pergelangan tangan, *proximal interphalangeal* (PIP), lutut, *metatarsophalangeal* (MTP), sendi distal *interphalangeal* (DIP), dan sendi pergelangan kaki.

4. Gejala nyeri dan peradangan sendi bisa hilang timbul, umumnya bersifat kronik dan progresif. Progresivitas gejala sendi tidak hanya pada nyeri, melainkan juga kerusakan, deformitas, dan fungsi sendi yang makin buruk.

#### **2.1.7. Diagnosis**

Diagnosis RA ditegakkan dengan menggunakan kriteria ACR/EULAR tahun 2020. Diagnosis Rheumatoid arthritis ditegakkan jika didapatkan total skor dari kriteria menurut ACR/EULAR (Tabel 1) mencapai  $\geq 6$  poin.

American College of Rheumatology (ACR) criteria dan Disease Activity Score (DAS), memiliki kegunaan dan kelebihan masing-masing dalam evaluasi pasien dengan arthritis rematoid. (Wells *et al.*, 2009)

ACR criteria digunakan untuk menilai respons terhadap pengobatan pada pasien dengan arthritis rematoid, sedangkan DAS digunakan untuk mengukur aktivitas penyakit. Kedua metode ini dapat saling melengkapi dalam pemantauan dan manajemen pasien. (Wells *et al.*, 2009)

Penting untuk dicatat bahwa keefektifan dan kegunaan suatu metode dapat bervariasi tergantung pada konteks klinis dan tujuan penggunaannya. Oleh karena itu, dalam praktik klinis, kedua metode ini sering digunakan secara bersamaan untuk memberikan gambaran yang komprehensif tentang kondisi pasien dengan arthritis rematoid. (Wells *et al.*, 2009)

## Kriteria diagnosis RA menurut ACR/EULAR dan DAS28(Xu *et al.*, 2022)

**Table 1. Kriteria diagnosis RA menurut ACR/EULAR dan DAS28(Xu *et al.*, 2022)**

| Joint Involvement                             |   |
|-----------------------------------------------|---|
| 1 large joint                                 | 0 |
| 2-10 large joints                             | 1 |
| 1-3 small joints, +/- large joints            | 3 |
| >10 joints (at least 1 small joint)           | 5 |
| Serology (need at least 1)                    |   |
| Negative RF, negative anti CCP Ab             | 0 |
| Low positive RF or low positive anti CCP Ab   | 2 |
| High positive RF or high positive anti CCP Ab | 3 |
| Acute Phase reactants (need at least 1)       |   |
| Normal CRP and normal ESR                     | 0 |
| Abnormal CRP or abnormal ESR                  | 1 |
| Duration of symptoms                          |   |
| < 6 weeks                                     | 0 |
| ≥ 6 weeks                                     | 1 |

**Disease Activity Score based on 28 joints with C-reactive protein (DAS28-CRP)**

**Considers**

- Tender joints count (TJC)
- Swollen joints count (SJC)
- Patient's global assessment of disease activity (PtGA, from 0 to 100, where 100 is maximal disease activity)
- C-reactive protein in mg/dl (CRP)

**Computation**

$$\text{DAS28-CRP} = 0.96 + (0.56 \times \sqrt{\text{TJC}}) + (0.28 \times \sqrt{\text{SJC}}) + (0.36 \times \log(\text{CRP} + 1)) + (0.014 \times \text{PtGA})$$

**Interpretation**

- < 2.6: remission (Rm)
- ≥ 2.6 and ≤ 3.2: low disease activity (LDA)
- > 3.2 and ≤ 5.1: moderate disease activity (MDA)
- > 5.1: high disease activity (HDA)

**Clinical response:**

**Good:**

- decrease > 1.2 decrease and LDA or Rm

**Moderate:**

- > 0.6 decrease ≤ 1.2 and MDA or LDA or Rm
- > 1.2 decrease and MDA or HDA

**Negligible:**

- ≤ 0.6 decrease
- > 0.6 decrease ≤ 1.2 and HDA

**Joints to count (0-28)**

Penilaian DAS28 (Disease Activity Score 28) dapat dihitung dengan rumus berikut:(Wells *et al.*, 2009)

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.70 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0.014 \times \text{VAS}$$

Ketrangan rumus dapat dijelaskan sebagai berikut:

- TJC28 adalah jumlah sendi yang terasa nyeri dari 28 sendi yang dihitung.
- SJC28 adalah jumlah sendi bengkak dari 28 sendi yang dihitung.
- CRP tingkat C-Reactive Protein dalam darah, digunakan sebagai indikator inflamasi.
- VAS adalah penilaian visual analog scale yang dilakukan oleh pasien atau dokter terhadap aktivitas penyakit.

Setelah menghitung nilai DAS28, hasilnya dapat digunakan untuk menilai tingkat aktivitas penyakit pada pasien dengan arthritis rematoid. nilai Das28 diinterpretasikan sebagai berikut:(Satis, 2021)

DAS-28 di atas 5,1 menunjukkan aktivitas penyakit yang tinggi;

DAS-28 antara 3,2-5,1 menunjukkan aktivitas penyakit sedang;

DAS-28 antara 2,6-3,2 menunjukkan aktivitas penyakit yang rendah;

DAS-28 yang lebih rendah dari 2,6 dianggap remisi.

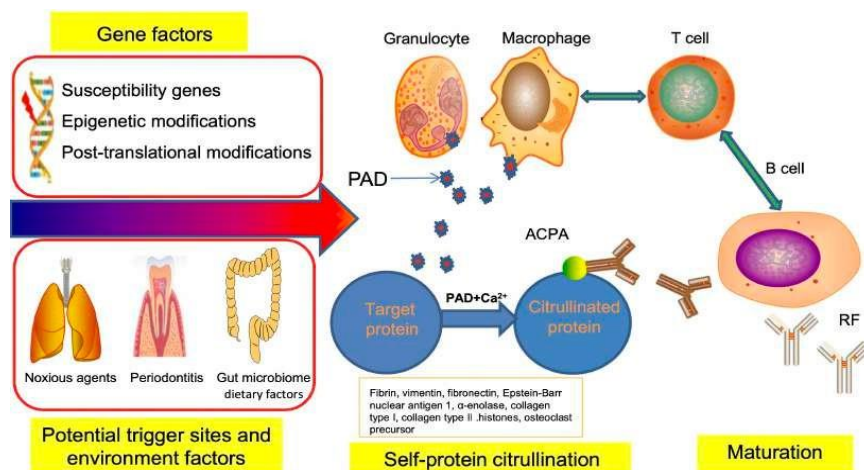
### 2.1.8. Pemeriksaan Laboratorium

1. **Pemeriksaan darah rutin**, dapat ditemukan anemia akibat penggunaan besi yang tidak seimbang, penurunan kadar eritropoetin, penurunan respon sumsum tulang terhadap eritropoetin, menurunnya waktu hidup eritrosit, inflamasi kronis maupun penggunaan obat NSAID dan DMARD. Trombositosis dapat terjadi akibat aktivitas dari penyakit. Leukosit dapat normal, menurun atau meningkat ringan akibat inflamasi. (Bahrun, 2018; Hidayat *et al.*, 2021)
2. **Penanda inflamasi** yaitu Laju Endap Darah (LED) dan *C-Reactive Protein* (Hamijoyo *et al.*, 2020)
  - a. Peningkatan LED mengindikasikan adanya proses inflamasi dan kadar protein fase akut, monitoring aktivitas penyakit serta respon terhadap terapi. Metode pemeriksaan LED yaitu Westergren, Wintrobe dan otomatis. Nilai normal pada laki-laki 0–20 mm/jam dan perempuan 0–10 mm/jam.
  - b. Kadar CRP meningkat mengindikasikan adanya proses inflamasi akut, monitoring aktivitas penyakit dan respon terhadap terapi. Pengukuran kadar CRP mempunyai sensitivitas lebih tinggi dibandingkan LED. CRP meningkat dalam waktu 4–6 jam dan kembali normal dalam waktu 1 minggu. Metode pemeriksaan CRP yaitu *latex agglutination* dan *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA). Nilai normal CRP yaitu 0–1 mg/dL.
3. **Analisis cairan sinovial** untuk menunjukkan keadaan inflamasi dan mengkonfirmasi penyebab pembengkakan sendi pada penyakit radang sendi lainnya seperti gout dan pseudogout. Cairan sinovial normal memiliki komposisi berupa cairan plasma dan asam hialuronat yang diproduksi dan disekresi oleh sinoviosit yang melapisi bagian dalam cavum sinovial serta memproduksi sitokin, mediator peradangan dan enzim proteolitik yang akan menurunkan matriks ekstrasel. Cairan sendi berfungsi mensuplai nutrisi ke tulang rawan sendi. Inflamasi pada sendi akan meningkatkan aliran darah ke sendi dan menyebabkan filtrasi plasma yang lebih banyak dan menimbulkan pembengkakan pada sendi serta nyeri. Proses peradangan juga

menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler sehingga masuknya sel-sel radang ke ruang sendi. Pemeriksaan cairan sendi pada *rheumatoid arthritis* biasanya tampak keruh, dengan penurunan viskositas, peningkatan protein, dan kadar glukosa normal atau sedikit menurun. Jumlah leukosit pada cairan sendi  $> 2000/\mu\text{L}$  dengan  $>75\%$  leukosit polimorfonuklear (neutrofil) merupakan karakteristik kuat adanya inflamasi arthritis, meskipun tidak diagnostik untuk arthritis reumatoid. (Hamijoyo *et al.*, 2020)

4. ***Rheumatoid Factor (RF)*** adalah antibodi yang mengikat fragmen Fc dari imunoglobulin G (IgG). *Rheumatoid factor* mempunyai beberapa isotop yaitu IgM-RF, IgG-RF, dan IgA-RF. Terdapat sekitar 80% pasien memiliki RF positif namun RF negatif tidak menyingkirkan diagnosis sehingga perlu diulang 6–12 bulan dari onset. *Rheumatoid factor* juga dapat digunakan untuk menentukan prognosis pasien. Faktor reumatoid kurang spesifik untuk arthritis reumatoid karena dapat juga ditemukan pada penyakit autoimun lain. Hasil positif palsu dapat ditemukan pada infeksi kronis, keganasan, dan penyakit rematik lainnya. Metode pemeriksaan RF yaitu *radial immunodiffusion*, aglutinasi lateks, *rose waaler test*, ELISA, nefelometri laser dan *immunochromatography* (ICT). Nilai normal RF metode aglutinasi lateks yaitu  $<8 \text{ IU/ml}$ ; metode ELISA dan nefelometri laser  $>45 \text{ IU/mL}$  dan metode aglutinasi dengan titer 1:80. Sensitivitas dan spesifisitas RF yaitu 60–90% dan 85%. *Rose waaler bicolor* merupakan pemeriksaan hemaglutinasi slide secara kualitatif dan semi kuantitatif untuk mendeteksi IgM RF pada serum sebagian besar pasien RA (60–80%) tetapi jarang terdeteksi pada *early* RA. (Alwi, 2014; de Brito Rocha, Baldo dan Andrade, 2019; Hidayat *et al.*, 2021)
5. ***Anti-Citrullinated Protein Antibodies (ACPA)*** adalah antibodi spesifik terhadap epitop dari asam amino yang tersitrulinasi yaitu asam amino *arginine* yang mengalami deaminasi post translational menjadi asam amino *citrulline* yang dikatalisis oleh enzim *peptidyl arginine deaminase* (PAD). Enzim PAD dapat disekresikan oleh granulosit dan makrofag. ACPA terjadi sebagai akibat dari respon antibodi abnormal terhadap berbagai protein citrullinated, termasuk fibrin, vimentin, fibronectin,

*Epstein-Barr Nuclear Antigen 1*,  $\alpha$ -enolase, kolagen tipe II, dan histon, yang semuanya didistribusikan ke seluruh tubuh. Banyak neoantigen sitrulinasi akan mengaktifkan sel T yang bergantung pada MHC kelas II yang akan membantu sel B menghasilkan lebih banyak ACPA (Gambar 4). Anti-Citrullinated Protein Antibodies merupakan marker serologis yang lebih spesifik dan sangat sensitif untuk artritis reumatoid, dan dapat terdeteksi pada awal artritis reumatoid dan mendahului onset klinisnya, namun tidak semua pasien artritis reumatoid mempunyai antibodi ini. Kadar ACPA berhubungan erat dengan diagnostik dini dan penanganan RA serta nilai prognostik penyakit, tetapi hubungan antara ACPA terhadap beratnya penyakit tidak konsisten. Kadar antibodi yang tinggi mengindikasikan artritis reumatoid yang lebih agresif dan risiko kerusakan sendi yang lebih besar dibandingkan yang mempunyai kadar rendah. Pengukuran ACPA dapat diukur dengan menggunakan *citrullinated protein* seperti fillagrin, vimentin, atau *citrullinated peptide* sebagai antigen. Pemeriksaan ACPA berhubungan dengan HLA-DRB1 dan merokok. Metode pemeriksaan ACPA metode ELISA memiliki sensitivitas 70–80% dan spesifisitas 97%. (Alwi, 2014; Bahrin, 2018; de Brito Rocha, Baldo dan Andrade, 2019)

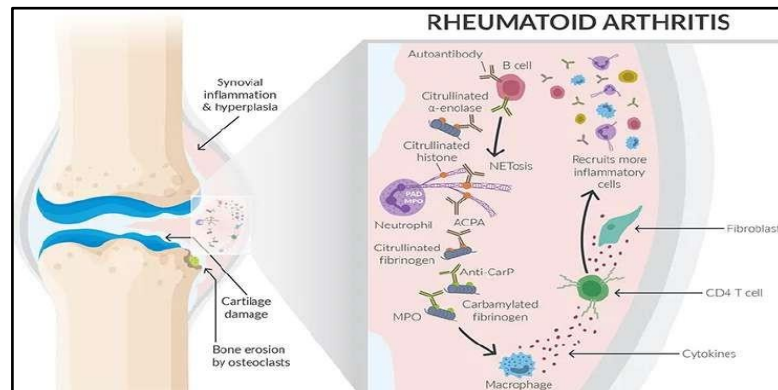


**Gambar 3. ACPA pada Rheumatoid arthritis**(Guo *et al.*, 2018)

- Antibodies to mutated citrullinated vimentin (anti MCV).** Vimentin merupakan protein intraseluler yang terdapat dalam sinovium dan juga merupakan protein ekstraseluler karena vimentin disekresikan juga oleh monosit dan makrofag teraktivasi. Vimentin dalam keadaan

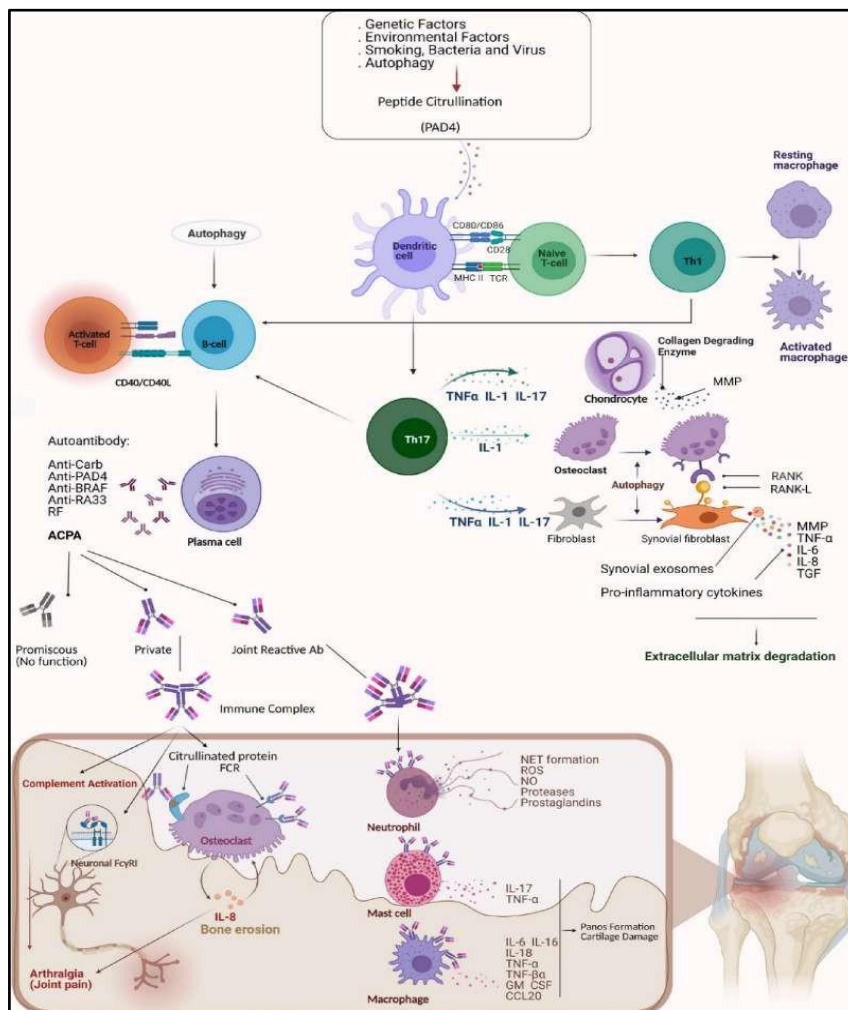
fisiologis mengalami sitrulinasi menjadi vimentin tersitrulinasi. Proses sitrulinasi meningkat pada inflamasi sinovial dan diproduksi antibodi terhadap vimentin atau anti-vimentin atau anti-Sa oleh sel plasma sebagai respons imun. Perubahan yang terjadi pada vimentin tersitrulinasi karena proses inflamasi dalam cairan sinovial disebut sebagai *Mutated citrullinated vimentin* (MCV) yang bertindak sebagai antigen yang akan merangsang produksi antibodi terhadap MCV dikenal dengan anti- MCV. Anti MCV mempunyai spesifisitas yang hampir sama dengan anti CCP, tetapi sensitivitasnya lebih baik. Anti CCP adalah tes untuk mendeteksi autoantibodi dan membantu membedakan artritis reumatoid dengan artritis lainnya. Nilai rujukan anti MCV dan anti CCP (metode ELISA) yaitu normal < 20 U/ml dan meningkat  $\geq 20$  U/ml. (Mansour *et al.*, 2010; de Brito Rocha, Baldo dan Andrade, 2019)

7. **Anti-Carbamylated Protein Antibody (Anti CarP)** adalah antibodi terhadap protein karbamilasi yaitu protein yang mengandung residu homositrulin (antibodi anti CarP) (Gambar 5). Antibodi dalam serum pasien RA dapat membedakan antigen *citrullinated* dan *carbamylated*. *Carbamylation* (atau homositrulinasi) dikenali sebagai respons autoantibodi terhadap RA. Karbamilasi adalah reaksi non-enzimatik pascatranslasi yang dimediasi oleh sianat, menghasilkan konversi lisin menjadi karbamil-lisin (atau homositrulin). Kondisi tertentu seperti merokok, peradangan, dan gagal ginjal, tingkat sianat meningkat yang dapat mengarah pada peningkatan karbamilasi. Anti-CarP ditemukan terutama pada pasien RA dengan ACPA positif, tetapi juga terdapat pada 8%–14% pasien dengan ACPA negatif. Anti-CarP juga dapat muncul bertahun-tahun sebelum onset penyakit dan berhubungan dengan perkembangan radiologis pasien RA. <sup>1</sup>



**Gambar 4. Produksi Anti CarP**(Volkov, van Schie dan van der Woude, 2020; Arbor, 2021)

8. **Anti-RA33** merupakan antibodi terhadap *heterogeneous nuclear ribonucleoprotein* (hnRNP) A2 yang terlibat dalam berbagai proses post transkripsional termasuk pre-mRNA *splicing*, transpor dan translasi mRNA. Antibodi hnRNP sangat *over-expressed* pada jaringan sinovial yang mengalami inflamasi, sedangkan pada sendi normal lebih rendah. Anti-RA33 dapat terdeteksi pada stadium awal artritis (Gambar 6). Anti-RA33 lebih jarang terdeteksi dibandingkan RF dan ACPA pada artritis reumatoid, akan tetapi sangat jarang ditemukan pada artritis lainnya (seperti osteoartritis, ankilosing spondilitis, atau artritis psoriatik), sehingga sangat berguna sebagai tambahan petanda antibodi, terutama pasien dengan RF dan ACPA negatif. (Mueller *et al.*, 2021)



**Gambar 5. Pelepasan MMP oleh kondrosit dan fibroblast pada Rheumatoid arthritis (Mueller et al., 2021)**

9. **Matrix metalloproteinase 3 (MMP3)** disebut juga *stromelysin-1* merupakan marker sinovial berupa proteinase yang disintesis dan seksresikan oleh fibroblast sinovial dan kondrosit di sendi. Fibroblas berubah menjadi *Fibroblast-Like Synoviocytes (FLS)*, yang menghasilkan sitokin pro-inflamasi yang menyebabkan kerusakan matriks ekstraseluler (Gambar 6). Sel T mengaktifkan sel B dan sel plasma yang mensekresi berbagai auto-antibodi yang dapat berikatan pada neutrofil dan makrofag dan menyebabkan pembentukan pannus dan kerusakan tulang rawan. Juga dapat membentuk kompleks imun yang menyebabkan nyeri sendi dan kerusakan tulang. Kadar serum MMP3 mencerminkan aktivitas penyakit RA, cedera sendi dan tulang serta erosi radiologi, memprediksi luaran penyakit dan pemantauan

terapi. Konsentrasi MMP3 akan menurun setelah pasien mendapatkan pengobatan. (Mohan dan Assassi, 2015; Lerner *et al.*, 2018; Mueller *et al.*, 2021)

**10. Collagen of type II C-telopeptides (CTX-II) dan cartilage oligomeric matrix protein (COMP)** merupakan marker tulang kartilago untuk prediksi kerusakan sendi dan respon terhadap terapi. CTX – II berasal dari *carboxy terminal part of type II collagen* (fragmen degradasi). Nilai *urinary N- telopeptide of type II collagen crosslinked peptide* (uNTX) juga meningkat pada pasien RA terutama pada pasien wanita dan berkorelasi dengan penurunan setelah mendapatkan terapi methotreksat. *Cartilage oligomeric matrix protein* dikenal sebagai *trombospondin-5* adalah glikoprotein matriks ekstraseluler dari *family trombospondin calcium binding protein*. COMP merupakan penanda turnover tulang rawan dan disintesis oleh kondrosit di semua tulang rawan untuk menjaga integritas jaringan kolagen. Kadar serum COMP meningkat pada pasien RA. (Mohan dan Assassi, 2015; Lerner *et al.*, 2018)

**11. Pemeriksaan molekuler RA** dengan *genome wide association studies* (GWAS) terhadap gen HLA-DRB1, PTPN22, CTLA4 dan PADI4. Hubungan genetik terhadap faktor risiko RA masih dalam proses pengembangan. (Qabulio *et al.*, 2020; Padyukov, 2022)

#### **2.1.9. Pemeriksaan Penunjang**

1. Pemeriksaan *X-ray* pada tangan dapat terlihat berupa pembengkakan jaringan lunak, penyempitan ruang sendi, demineralisasi "*juxta articular*", osteoporosis, erosi tulang, atau subluksasi sendi (Gambar 3). Kekurangan yang utama pada *X-ray* yaitu tidak dapat melihat temuan spesifik pada awal penyakit, karena erosi biasanya muncul pada fase lanjut. (Aletaha dan Smolen, 2018)



**Gambar 6. Pemeriksaan radiologi x-ray pasien dengan Rheumatoid Arthritis (Aletaha dan Smolen, 2018)**

2. Ultrasonografi (USG) pada *Rheumatoid Arthritis* untuk mendeteksi efusi sendi terlihat hipoekoik, hipertrofi sinovial terlihat hiperekoik, dan erosi tulang terlihat irregularitas pada korteks yang hiperekoik. (Aletaha dan Smolen, 2018)
3. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) memberikan pemeriksaan yang lebih akurat, untuk mendeteksi perubahan minimal pada fase awal penyakit, namun biaya yang mahal. MRI memberikan gambaran perubahan jaringan lunak, defek pada kartilago, hipertrofi sinovial, dan pembentukan *pannus* sebelum terjadi erosi tulang yang berkaitan dengan *Rheumatoid Arthritis*. (Aletaha dan Smolen, 2018)

#### **2.1.10. Diagnosis Banding**

Diagnosis banding *Rheumatoid Arthritis* yaitu *Osteoarthritis* dan *Gout Arthritis*. (Alwi, 2014; Hidayat et al., 2021)

**Table 2. Diagnosis banding(Wilder, 2014)**

|                           | <b>Artritis Reumatoid</b>                                      | <b>Osteoarthritis</b>                                                          | <b>Gout</b>                                                                              |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Usia</b>               | 30–50 tahun                                                    | >50 tahun                                                                      | >30 tahun                                                                                |
| <b>Jenis kelamin</b>      | Perempuan                                                      | Perempuan, obesitas                                                            | Laki-laki                                                                                |
| <b>Onset</b>              | Gradual, kronis                                                | Gradual, kronis                                                                | Akut                                                                                     |
| <b>Predileksi</b>         | Sendi-sendi kecil PIP, MCP, pergelangan siku, pergelangan kaki | Sendi penyangga berat badan seperti <i>coxae</i> , <i>genu</i> , vertebra, CPC | Sering pada MTP 1                                                                        |
| <b>Pembengkakan sendi</b> | (+)                                                            | (–)                                                                            | (+)                                                                                      |
| <b>Erosi</b>              | Erosi sekitar sendi                                            | Tidak ada                                                                      | Erosi pinggir tulang over <i>hanging lip</i> , <i>punched out</i> dengan garis sklerotik |
| <b>Simetris</b>           | Simetris dan bilateral                                         | Asimetris                                                                      | Asimetris                                                                                |
| <b>Kelainan sendi</b>     | <i>Swan neck</i> , <i>Boutonniere</i>                          | <i>Herbeden's node</i> , <i>Bouchard node</i>                                  | Kristal urat dan tofus                                                                   |
| <b>Kekakuan</b>           | Pagi hari, memburuk saat istirahat, >30 menit                  | Malam hari, memburuk saat beraktivitas, <30 menit                              | (–)                                                                                      |
| <b>Asam urat</b>          | Normal                                                         | Normal                                                                         | Meningkat                                                                                |
| <b>CRP</b>                | (+)                                                            | Normal                                                                         | Normal                                                                                   |
| <b>LED</b>                | (±)                                                            | Normal                                                                         | Normal                                                                                   |
| <b>RF</b>                 | (+)                                                            | (–)                                                                            | (–)                                                                                      |
| <b>Anti ACPA</b>          | (+)                                                            | (–)                                                                            | (–)                                                                                      |
| <b>Anti RA33</b>          | (+)                                                            | (–)                                                                            | (–)                                                                                      |

#### 2.1.11. Pengobatan

1. NSAID (*Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug*) diberikan sejak awal untuk mengurangi nyeri sendi akibat inflamasi dan kekakuan sendi dengan menghambat siklooksigenase (COX). Obat-obatan golongan NSAID yaitu aspirin, ibuprofen, naproksen, piroksikam, diklofenak, dan sebagainya. Tetapi NSAID tidak melindungi

kerusakan tulang rawan sendi dan tulang dari proses destruksi. (Alwi, 2014; Bahrin, 2018; Hidayat *et al.*, 2021)

2. *Disease Modifying Anti Rheumatic Drug* (DMARD) untuk mengurangi kerusakan sendi (tulang dan kartilago) dari proses destruksi oleh *Rheumatoid Arthritis* serta mempertahankan integritas dan fungsi sendi. Obat DMARD bersifat toksik terhadap hati dan ginjal, sehingga diperlukan pemantauan laboratorium fungsi hati dan ginjal. Contoh obat DMARD yaitu *methotrexate*, *leflunomide*, *sulfasalazine*, *hydroxychloroquine*, *cyclosporine*, *azathioprine*, dan asatioprin. Obat DMARD dapat diberikan secara tunggal maupun kombinasi. (Alwi, 2014; Hamijoyo *et al.*, 2020; Hidayat *et al.*, 2021)
3. Kortikosteroid untuk mengurangi peradangan dan gejala RA. Kortikosteroid dosis rendah seperti prednison 5–7,5mg/hari untuk mengurangi keluhan pasien sambil menunggu efek DMARDs yang baru muncul setelah 4-16 minggu. (Alwi, 2014; Hamijoyo *et al.*, 2020; Hidayat *et al.*, 2021)
4. Rehabilitasi untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan cara pemakaian tongkat, pemasangan bidai, latihan, dan fisioterapi. (Alwi, 2014; Hamijoyo *et al.*, 2020; Hidayat *et al.*, 2021)
5. Pembedahan dilakukan jika pemberian obat-obatan tidak memberikan hasil yang diharapkan, maka dapat dipertimbangkan pembedahan seperti sinovektomi, *arthrodesis*, dan *total hip replacement*. (Alwi, 2014; Hamijoyo *et al.*, 2020; Hidayat *et al.*, 2021)

#### **2.1.12. Monitoring Pemeriksaan Laboratorium Pada Rheumatoid Arthritis**(Alwi, 2014; Hamijoyo *et al.*, 2020)

1. Pemeriksaan darah rutin.
2. Pemeriksaan penanda inflamasi seperti LED atau CRP
3. Pemeriksaa fungsi hati dan ginjal karena bbat DMARD bersifat toksik terhadap hati dan ginjal
4. Pemantauan aktivitas pasien dengan menggunakan salah satu sistem penilaian seperti *daily activity scoring 28* (DAS28),

*simplified disease activity index (SDAI) atau the clinical simplified disease activity index (CDAI).* (Alwi, 2014; Hamijoyo *et al.*, 2020)

### **2.1.13. Prognosis**

Perjalanan penyakit dari RA ini bervariasi dan juga ditentukan dari ketaatan pasien untuk berobat dalam jangka waktu yang lama. Prognosis buruk dapat terjadi akibat keterlambatan diagnosis dan pemberian terapi pada pasien. Kejadian mortalitas juga meningkat 10-15 tahun lebih awal dibandingkan mereka yang tidak mengalami RA. Khususnya pada penderita RA dengan manifestasi yang berat, kematian dapat disebabkan oleh infeksi, penyakit jantung, gagal nafas, gagal ginjal, dan gangguan saluran cerna. Sekitar 40% pasien RA mengalami hendaya dalam 10 tahun ke depannya. Penggunaan DMARD kurang dari 12 minggu setelah gejala awal menunjukkan hasil remisi yang lebih baik. Lima puluh hingga tujuh puluh lima persen penderita ditemukan mengalami remisi dalam dua tahun. Indikator prognostik buruk berupa banyak sendi yang terserang, LED dan CRP tinggi, RF (+) tinggi dan anti CCP (+), erosi sendi pada awal penyakit, manifestasi ekstra artikuler, usia kurang dari 30 tahun, wanita, gejala sistemik, onset yang mendadak serta sosial ekonomi rendah. (Alwi, 2014; Hamijoyo *et al.*, 2020)

## **2.2. Neutrofil Limfosit Ratio (NLR)**

### **Definisi dan Karakteristik NLR**

Sel darah putih yang paling banyak pada manusia sehat adalah neutrofil, yang memainkan peran penting selama peradangan akut dan kronis dan dapat menjadi target terapi yang potensial. Rasio neutrofil-limfosit (NLR) adalah proporsi neutrofil absolut terhadap limfosit yang diambil dari tes CBC, yang di hitung dengan cara:

$$\text{NLR} = \frac{\text{Neutrofil}}{\text{Limfosit}}$$

Sebagai penanda peradangan, berbagai penelitian telah menunjukkan korelasi antara NLR dan berbagai penyakit seperti penyakit inflamasi, autoimun, penyakit kardiovaskular, kanker dan diabetes tipe 2 jangka panjang serta pemulihan pasca operasi. NLR diasumsikan sebagai faktor prognostik. Meskipun telah banyak dilakukan penelitian mengenai NLR, kisaran normal NLR masih

belum banyak diteliti. Dilaporkan bahwa rata-rata NLR adalah 2,15 pada populasi Amerika Serikat dan 1,65 di Korea Selatan, yang menunjukkan bahwa NLR adalah spesifik untuk ras tertentu.(Lee *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2019)

Neutrofil Limfosit Ratio (NLR) telah menjadi fokus penelitian yang meningkat dalam studi imunologi dan peradangan, terutama dalam konteks penyakit autoimun seperti Rheumatoid Arthritis (RA). RA, suatu kondisi kronis yang ditandai oleh peradangan sinovial dan kerusakan sendi, memunculkan kebutuhan untuk biomarker yang dapat memberikan informasi prognostik dan prediktif terhadap keparahan penyakit. NLR, yang merupakan rasio antara jumlah neutrofil dan limfosit dalam darah perifer, muncul sebagai kandidat potensial untuk memberikan wawasan lebih lanjut terkait respons sistem kekebalan pada pasien RA.(Wu *et al.*, 2019)

#### **Peran NLR dan progresi gangguan sendi pada pasien RA**

Patogenesis arthritis rheumatoid (RA) sebagian besar terkait dengan aktivitas yang tidak teratur dari sel B dan T. Interaksi antara kedua jenis sel ini merangsang aktivasi dan diferensiasi sel plasma yang menghasilkan autoantibodi. Sel B yang teraktivasi juga mendukung diferensiasi sel T efektor dan produksi sitokin proinflamasi. Neutrofil dianggap sebagai pemain kunci dalam perkembangan RA, karena mereka terlibat dalam aktivasi sel penyaji antigen, menghasilkan mediator pro-oksidatif, dan enzim lisis dalam *mikroenvironmen* sendi. Temuan menarik baru-baru ini adalah peran penting neutrofil terhadap RA dalam menghasilkan *neutrophil extracellular traps* (NETs) yang berisi jumlah besar protein sitrulinasi, yang menyebabkan gangguan dalam respons adaptif sistem kekebalan tubuh.(Erre *et al.*, 2019)

### **2.3. Monosit Limfosit Ratio (MLR)**

#### **2.3.1. Definisi dan Karakteristik MLR**

Monosit Limfosit Ratio (MLR) merupakan rasio antara jumlah monosit dan limfosit dalam darah perifer. Definisi dan karakteristik MLR melibatkan pemahaman tentang peran kedua jenis sel darah ini dalam respons imun dan peradangan. (Lee *et al.*, 2018; Mazza *et al.*, 2020)

MLR digunakan sebagai biomarker untuk menilai status inflamasi dalam tubuh, semakin tinggi MLR menggambarkan aktivitas peradangan yang lebih tinggi dan dapat dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada beberapa kondisi

medis, termasuk penyakit autoimun dan kanker.(Lee *et al.*, 2018; Mazza *et al.*, 2020)

### **2.3.2. Peran monosit terhadap RA**

Monosit dapat berperan dalam proses peradangan dengan bergerak menuju daerah yang mengalami peradangan, seperti sendi yang terkena RA. Setelah mengidentifikasi lokasi peradangan, monosit melepaskan faktor-faktor inflamasi seperti sitokin, interleukin, dan faktor nuklear yang dapat memperkuat respons peradangan dan memicu respons imun lokal. Monosit juga berdiferensiasi menjadi makrofag setelah mencapai lokasi peradangan. berperan dalam fagositosis, yaitu menelan dan mencerna partikel dan sel yang tidak diinginkan, termasuk sel-sel yang terlibat dalam proses autoimun RA serta menyebabkan remodeling jaringan dan destruksi tulang pada tahap lanjut. Proses ini berkontribusi pada kerusakan jaringan dan pembentukan pannus, yang dapat menyebabkan kerusakan tulang dan kartilago dan merupakan ciri khas RA. Monosit yang berinteraksi dengan limfosit, terutama limfosit T, dapat mengatur respons imun seluler. Interaksi ini mempengaruhi aktivitas limfosit dan merancang keseimbangan antara respon proinflamasi dan antiinflamasi.(Mohan dan Assassi, 2015; Mueller *et al.*, 2021)

### **2.3.3. Monosit Limfosit Ratio (MLR) hubungannya terhadap Rheumatoid Arthritis**

Monosit Limfosit Ratio (MLR), sebuah parameter yang mencerminkan rasio antara jumlah monosit dan limfosit dalam darah perifer, menjadi sorotan penting dalam studi-studi terkini terkait Rheumatoid Arthritis (RA).

Rasio monosit-ke-limfosit (MLR), yang dihitung dari hitung darah lengkap (CBC), diakui sebagai biomarker yang merepresentasikan peradangan sistemik dan keseimbangan respons kekebalan tubuh. Rasio ini dihitung dengan:

$$\text{MLR} = \frac{\text{Monosit}}{\text{Limfosit}}$$

Pemeriksaan CBC, yang ekonomis dan rutin dilakukan di sebagian besar rumah sakit secara umum, memberikan keunggulan ketersediaan, aksesibilitas, dan efisiensi biaya. Minat terkait implikasi klinis terhadap MLR dalam berbagai penyakit akhir-akhir ini mulai meningkat, termasuk penyakit inflamasi kronis, kanker, dan penyakit kardiometabolik. Marker ini tidak hanya terkait dengan aktivitas penyakit dan respons terhadap pengobatan pada penyakit autoimun

kronis, termasuk RA, tetapi juga memiliki signifikansi prognostik dalam berbagai jenis kanker dan penyakit kardiovaskular. Meskipun demikian, peran diagnostik MLR pada RA belum banyak diteliti.

## **2.4. *Systemic Inflammatory-Immune Index (SII)***

### **2.4.1. Definisi dan karakteristik SII**

SII atau Systemic Inflammatory-Immune Index adalah suatu parameter yang mencakup beberapa komponen sistem kekebalan tubuh dan inflamasi dalam satu indeks. SII dihitung berdasarkan formula yang melibatkan perbandingan antara jumlah platelet, jumlah neutrofil, dan jumlah limfosit dalam darah perifer. Formula umumnya adalah:(Dincer dan Sezer, 2022)

$$SII = \frac{\text{jumlah platelet} \times \text{jumlah neutrofil}}{\text{jumlah limfosit}}$$

SII merupakan indeks hitung darah lengkap baru yang memprediksi peradangan sistemik dan memberikan gambaran holistik tentang respons sistem kekebalan dan peradangan dalam tubuh daripada NLR atau PLR saja. SII pertama kali ditunjukkan sebagai indikator yang baik untuk hasil prognosis yang buruk pada pasien dengan karsinoma hepatoseluler pada tahun 2014. Sejak saat itu, kegunaannya telah diamati pada berbagai keganasan.(Dincer dan Sezer, 2022)

### **2.4.2. *Systemic Inflammatory-Immune Index (SII)* hubungannya terhadap Rheumatoid arthritis**

Kami belum menemukan penelitian terkait hubungan antara SII dengan reumatoid arthritis secara langsung, terkait penelitian yang berhubungan dengan SII terhadap reaksi autoimun telah dilakukan oleh Dincer Dkk mengenai Systemic Immune Inflammation Index terhadap pasien dengan Psoriatic Arthritis di Pakistan pada tahun 2022. Penelitian ini mungkin menjadi yang pertama melakukan analisis SII terhadap derajat reumatoid arthritis.(Dincer dan Sezer, 2022)

## **2.5. *Systemic inflammatory response index (SIRI)***

### **2.5.1. Definisi dan karakteristik SIRI**

Respons inflamasi terutama terlihat pada perubahan penanda inflamasi dan

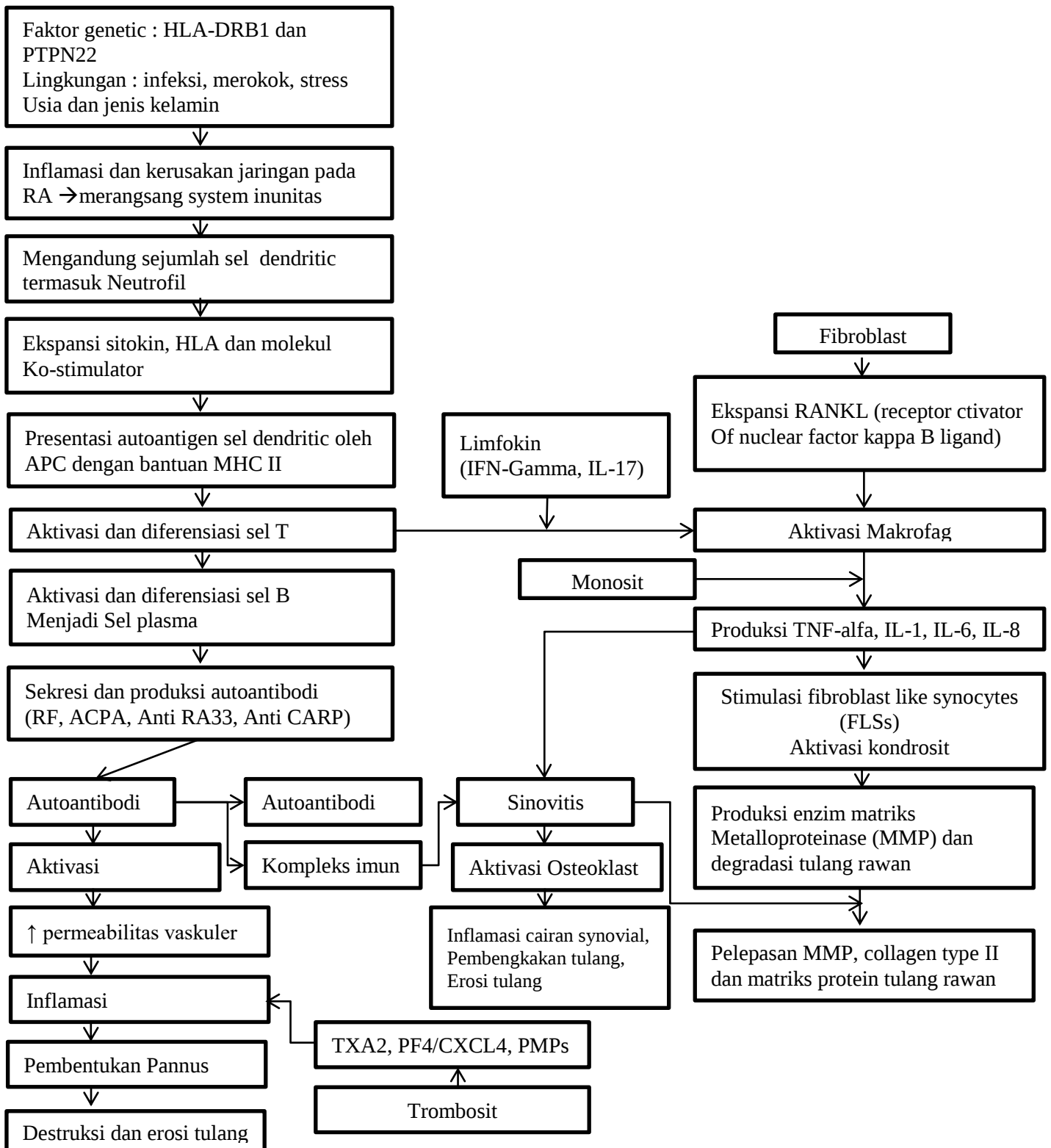
perubahan dari gambaran sel pada pemeriksaan darah perifer. Sebagai cerminan tingkat inflamasi, jumlah sel inflamasi pada darah perifer dan indikator turunannya telah digunakan secara luas dalam praktik klinis seperti NLR, PLR dan MLR. Indeks respons inflamasi sistemik (SIRI) adalah indeks komposit berdasarkan nilai absolut neutrofil, monosit, dan limfosit dari darah perifer, yang mewakili tiga jalur inflamasi dan kekebalan tubuh yang berbeda dan dapat secara lebih komprehensif mencerminkan kondisi inflamasi tubuh yang memiliki stabilitas yang lebih kuat. Selain itu, interaksi di antara ketiga sub tipe leukosit dapat meningkatkan nilai prognostik dari indikator tersebut. SIRI yang meningkat menunjukkan peningkatan peradangan dan berkurangnya respons imun pada pasien. Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa penelitian telah mengkonfirmasi bahwa SIRI sangat berkorelasi dengan hiperurisemia dan insiden tumor ganas. SIRI dihitung berdasarkan formula yang melibatkan perbandingan antara jumlah monosit, jumlah neutrofil, dan jumlah limfosit dalam darah perifer. Formula umumnya adalah:

$$\text{SIRI} = \frac{\text{jumlah monosit} \times \text{jumlah neutrofil}}{\text{jumlah limfosit}}$$

#### **2.5.2. *Sistemic inflammatory response index (SIRI)* hubungannya terhadap Rheumatoid arthritis**

Analisis kurva karakteristik operasi penerima (ROC) menunjukkan SIRI, dan NLR dapat membedakan RA dari kontrol yang sehat. Analisis korelasi dan analisis regresi linier berganda menunjukkan bahwa SIRI dan PLR berkorelasi positif dengan aktivitas penyakit pada RA serta SIRI juga ditemukan lebih tinggi pada pasien RA dengan tumor dan dapat membedakannya dari pasien RA tanpa tumor. (Dincer dan Sezer, 2022)

## 2.6. Kerangka Teori



## 2.7. Kerangka konsep

