

## Daftar Isi

Halaman Judul.....	i
Lembar Pengesahan .....	ii
Pernyataan bebas plagiasi .....	iii
Daftar Isi .....	iv
Daftar Tabel .....	viii
Daftar Gambar.....	x
Daftar Lampiran .....	xii
Daftar Singkatan.....	xiii
Prakata.....	xx
Abstrak .....	xxii
BAB I. Pendahuluan .....	1
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian .....	6
C.1. Tujuan umum	
C.2. Tujuan khusus	
D. Manfaat Penelitian .....	7
D.1. Manfaat untuk tenaga Kesehatan	
D.2. Manfaat untuk pasien	
D.3. Manfaat untuk ilmu pengetahuan	
D.4. Manfaat untuk Rumah Sakit	
E. Keaslian & Kebaruan Penelitian .....	8
BAB II. Tinjauan Pustaka .....	13
A. Epidemiologi LES.....	13
B. Patogenesis LES .....	14
B.1. Disregulasi imunitas bawaan pada LES.....	21
B.2. Disregulasi imunitas adaptif pada LES.....	23
C. Manifestasi klinis dan diagnosis LES .....	27
D. Penilaian aktivitas penyakit .....	29
E. Glukokortikoid pada LES .....	31
F. Terapi MEP dosis <i>pulse</i> pada LES.....	37
G. Penilaian respon terapi MEP dosis <i>pulse</i> pada SLE .....	40

H.	Faktor-faktor yang berperan dalam respon terapi MEP <i>pulse</i> .....	41
H.1.	SLEDAI 2K beserta deskriptornya .....	42
H.1.1.	Deskriptor keterlibatan neuropsikiatrik (NPSLE): kejang, psikosis, sindroma otak organik (SOO), <i>Cranial nerve disorders</i> (CND), nyeri kepala lupus, CVA, Miositis .....	42
H.1.2.	Deskriptor gangguan penglihatan .....	44
H.1.3.	Artritis .....	46
H.1.4.	Deskriptor keterlibatan renal: proteinuria, hematuria, leukosituria, dan <i>cast</i> urin .....	46
H.1.5.	Deskriptor untuk keterlibatan mukokutan: ruam, alopesia, ulkus mulut, vaskulitis .....	48
H.1.6.	Deskriptor keterlibatan serosa: pleuritis dan perikarditis. ....	48
H.1.7.	Deskriptor keterlibatan imunologi : C3,C4, anti ds DNA ....	49
H.1.8.	Deskriptor gejala konstitusional: demam .....	51
H.1.9.	Deskriptor keterlibatan hematologi .....	51
H.2.	Indeks kerusakan <i>SLICC/ACR Damage Index</i> (SDI) .....	53
H.3.	Rasio Neutrofil/limfosit (RNL) .....	56
H.3.1.	Neutrofil .....	56
H.3.2.	Limfosit .....	58
H.3.3.	Rasio Neutrofil/limfosit (RNL) .....	59
H.4.	<i>Interferon (IFN) - <math>\gamma</math> - induced Protein 10</i> (IP-10) pada LES .....	61
H.4.1	IP 10 pada keterlibatan organ mayor pada LES .....	67
H.4.1.1.	IP 10/CXCL 10 pada manifestasi renal .....	67
H.4.1.2.	IP 10/CXCL 10 pada manifestasi NPSLE .....	70
H.4.1.3.	IP 10/CXCL 10 pada manifestasi kulit .....	72
H.4.1.4.	IP 10/CXCL 10 pada manifestasi artritis .....	75
H.4.1.5.	IP 10/CXCL 10 pada manifestasi kardiorespirasi .....	75
H.4.1.6.	IP 10/CXCL 10 pada manifestasi hematologi .....	76
H.4.1.7.	IP 10/CXCL 10 sebagai prediktor respon terapi MEP .....	77
H.5.	BAFF terlarut, MFI R BAFF , R BAFF (%) .....	77
I.	Kerangka dan landasan teori .....	85
J.	Kerangka konsep .....	87
K.	Hipotesis .....	87
BAB III	Metode Penelitian .....	89
A.	Rancangan Penelitian .....	89
A.1.	Kriteria inklusi .....	89
A.2.	Kriteria eksklusi .....	89
A.3.	Sampling .....	90
A.4.	Waktu penelitian .....	90
B.	Populasi/Subjek .....	90
B.1.	Populasi target	
B.2.	Populasi terjangkau	
B.3.	Sampel	
B.4.	Besar sampel	
B.4.1.	Faktor prognostik numerik	

B.4.2. Faktor prognostik kategorik	
B.4.3. Besar sampel untuk analisis multivariat	
C. Lokasi.....	93
D. Variabel Penelitian & Definisi Operasional Variabel .....	93
D.1. Variabel bebas	
D.2. Variabel terikat	
D.3. Variabel luar	
D.4. Definisi operasional variabel	
E. Analisis Data .....	96
F. Alur Penelitian dan Alat Ukur .....	97
F.1. Prosedur pemeriksaan IP 10 (ELISA)	
F.2. Proesedur pemeriksaan BAFF (ELISA)	
F.3. Prosedur pemeriksaan R BAFF (Flowsitometri)	
G. Etika Penelitian .....	100
BAB IV .....	101
A. Hasil Penelitian .....	101
A.1. Karakteristik subyek penelitian.....	101
A.2. Indeks aktivitas SLEDAI 2K beserta deskriptornya sebagai prediktor MEP dosis <i>pulse</i> menurut kelompok SRI 36 NR dan R .....	105
A.3. Indeks kerusakan SDI sebagai prediktor MEP dosis <i>pulse</i> menurut kelompok SRI 36 NR dan R .....	112
A.4. Nilai RNL sebagai prediktor MEP dosis <i>pulse</i> menurut kelompok SRI 36 NR dan R.....	112
A.5. Kadar IP 10 sebagai prediktor MEP dosis <i>pulse</i> menurut kelompok SRI 36 NR dan R.....	114
A.6. Kadar BAFF terlarut, R BAFF MFI, R BAFF (%) sebagai prediktor MEP dosis <i>pulse</i> menurut kelompok SRI 36 NR dan R.....	115
A.7. Formulasi sistem penilaian prediktor respon terapi MEP dosis <i>pulse</i> pada LES berdasarkan analisis multivariat.....	117
B. Pembahasan .....	129
B.1. Karakteristik subyek penelitian.....	129
B.2. Indeks aktivitas SLEDAI 2K beserta deskriptornya sebagai prediktor MEP dosis <i>pulse</i> menurut kelompok SRI 36 NR dan R.....	135
B.3. Indeks kerusakan SDI sebagai prediktor MEP dosis <i>pulse</i> menurut kelompok SRI 36 NR dan R.....	143
B.4. Nilai RNL sebagai prediktor MEP dosis <i>pulse</i> menurut kelompok SRI 36 NR dan R.....	144
B.5. Kadar IP 10 sebagai prediktor MEP dosis <i>pulse</i> menurut kelompok SRI 36 NR dan R.....	145
B.6. Kadar BAFF terlarut, R BAFF MFI, R BAFF (%) sebagai prediktor MEP dosis <i>pulse</i> menurut kelompok SRI 36 NR dan R.....	147
B.7. Formulasi sistem penilaian prediktor respon terapi MEP dosis <i>pulse</i> pada LES berdasarkan analisis multivariat.....	151

BAB V .....	160
A. Kesimpulan .....	160
B. Saran .....	161
C. Ringkasan.....	162
D. <i>Summary</i> .....	171
DAFTAR PUSTAKA .....	179
LAMPIRAN.....	193

## Daftar Tabel

Tabel 1. Keaslian Penelitian .....	8
Tabel 2. Gen-gen yang berhubungan dengan hilangnya tolerans pada autoimunitas .....	16
Tabel 3. Genetik pada LES dan pengaruhnya .....	17
Tabel 4. Kriteria klasifikasi LES menurut EULAR/ACR 2019.....	28
Tabel 5. Potensi anti inflamatori oleh jalur genomik dan non genomik pada beberapa glukokortikoid.....	33
Tabel 6. Referensi nilai RNL normal berdasarkan usia.....	60
Tabel 7. Definisi Operasional dan skala variabel.....	94
Tabel 8. Karakteristik Subyek Penelitian .....	102
Tabel 9. Perbedaan nilai/kadar variabel bebas sebelum dan sesudah MEP <i>pulse</i> .....	106
Tabel 10. Analisis uji t/u tidak berpasangan untuk menilai beda rerata/beda nilai tengah SLEDAI 2K dan deskriptornya menurut kelompok SRI 36 NR dan R... ..	107
Tabel 11. Kurva ROC untuk menentukan titik potong SLEDAI 2K dan deskriptornya dalam skala numerik terhadap SRI 36.....	108
Tabel 12. Analisis uji $x^2$ untuk menghitung beda proporsi varaibel dikotomik SLEDAI 2K dan deskriptornya menurut kelompok SRI 36 NR dan R .....	108
Tabel 13. Analisis uji $x^2$ untuk menghitung beda proporsi varaibel deskriptor klinis SLEDAI 2K menurut kelompok SRI 36 NR dan R.....	110
Tabel 14. Analisis uji $x^2$ untuk menghitung beda proporsi nilai SDI menurut kelompok SRI 36 NR dan R .....	112
Tabel 15. Analisis uji U untuk menilai beda tengah nilai RNL menurut kelompok SRI 36 NR dan SRI 36 R.....	113
Tabel 16. Kurva ROC untuk menentukan titik potong SLEDAI RNL dan komponennya dalam skala numerik terhadap SRI 36.....	113
Tabel 17. Analisis uji $x^2$ untuk menghitung beda proporsi variabel dikotomik nilai RNL menurut kelompok SRI 36 NR dan R. ....	113
Tabel 18. Analisis uji t/u tidak berpasangan untuk menilai beda rerat/beda nilai tengah kadar IP 10 menurut kelompok SRI 36 NR dan R.....	114

Tabel 19 Analisis uji $x^2$ untuk menghitung beda proporsi variabel dikotomik nilai IP 10 menurut kelompok SRI 36 NR dan R.....	115
Tabel 20. Analisis uji t/u tidak berpasangan untuk menilai beda rerat/beda nilai tengah kadar BAFF S, R BAFF MFI, R BAFF (%) menurut kelompok SRI 36 NR dan R. ....	115
Tabel 21. Kurva ROC untuk menentukan titik potong BAFF S, MFI R BAFF, R BAFF (%) dalam skala numerik terhadap SRI 36.....	116
Tabel 22 Analisis uji $x^2$ untuk menghitung beda proporsi variabel dikotomik kadar BAFF S, R BAFF MFI, R BAFF (%) menurut kelompok SRI 36 NR dan R. ....	116
Tabel 23. Analisis multivariat variabel dengan skala numerik dan kategorik terhadap kejadian SRI 36 NR dengan nilai $p < 0,05$ .....	117
Tabel 24. Variabel yang mempunyai nilai prognostik model 1 untuk terjadinya kejadian SRI-36 Non Responder.....	119
Tabel 25. Langkah pertama, kedua, ketiga pembuatan sistem skoring SRI36 NR model 1 .....	119
Tabel 26. Skor model 1 untuk setiap kategori variabel pada sistem skoring prediktor SRI-36 NR .....	120
Tabel 27. Kemaknaan skor total model 1 .....	120
Tabel 28. Analisis uji $x^2$ untuk menilai beda proporsi variabel dikotomik skor total model 1 menurut kelompok SRI 36 NR dan R. ....	122
Tabel 29. Variabel yang mempunyai nilai prognostik model 2 untuk terjadinya kejadian SRI-36 Non Responder.....	124
Tabel 30. Langkah pertama, kedua, ketiga pembuatan sistem skoring SRI36 NR model .....	125
Tabel 31. Skor model 2 untuk setiap kategori variabel pada sistem skoring prediktor SRI-36 NR .....	125
Tabel 32. Kemaknaan skor total model 2.....	126
Tabel 33. Regresi logistik simpel untuk menganalisis keeratan hubungan antara skor total 8 variabel model 2 dengan SRI 36 NR. ....	127
Tabel 30. Nilai probabilitas prediktif setiap skor prediktor model 2 SRI-36 NR.	136
Tabel 34. Analisis $X^2$ untuk menghitung beda proporsi CRP terhadap kelompok SRI 36 NR dan R.....	154

## Daftar Gambar

Gambar 1. Regulasi oleh SD pada pathogenesis LES.....	23
Gambar 2. Mekanisme yang melibatkan faktor genetik, resiko lingkungan, interaksi gen-lingkungan, serta perkiraan kontribusinya pada etiologi dan munculnya LES.....	26
Gambar 3. Mekanisme genomik dan non genomik dari glukokortikoid.....	33
Gambar 4. Skema pengaturan dosis GK dalam menginduksi remisi.....	35
Gambar 5. Mekanisme molekuler kortikosteroid pada LES.....	37
Gambar 6. Limfosit Th1 yang terekrut dalam meningkatkan produksi IFN $\gamma$ dan TNF, dan mensekresi CXCL 10 pada berbagai sel .....	62
Gambar 7. Jalur pensinyalan IFN $\gamma$ -JAK-STAT dalam menginduksi INF stimulated gen : IP 10.....	62
Gambar 8. Kemokin pada pathogenesis nefritis lupus.....	68
Gambar 9. Ekspresi CXCL 10 pada kulit dan merekrut sel efektor CXCR3 <sup>+</sup> ...	73
Gambar 10. Ekspresi dari R BAFF, TACI,BCMA dalam perkembangan sel B. Pensinyalan ligan pada reseptor berperan pada tahap yang penting dalam perkembangan sel B.....	79
Gambar 11 Pensinyalan BAFF.....	80
Gambar 12 Mekanisme kerja penghambatan BAFF & APRIL. ....	81
Gambar 13 Kerangka teori .....	85
Gambar 14 Kerangka konseptual .....	87
Gambar 15. Rancangan penelitian .....	89
Gambar 16. Alur penelitian .....	99
Gambar 17 Alur jumlah subyek penelitian masuk dalam analisis .....	101
Gambar 18. Kurva ROC untuk menentukan titik potong kadar IP 10 terhadap SRI 36.....	114
Gambar 19. Kurva ROC skor total model 1 tdalam memprediksi SRI NR terhadap MEP pulse .....	121
Gambar 20. Kurva probabilitas prediktif skor total 1 terhadap SRI 36 NR.....	122
Gambar 21. Kartu skoring prediktor SRI 36 NR model 1 .....	123

Gambar 22. Kartu nilai probabilitas prediktif setiap skor prediktor SRI 36 NR model 1 .....	123
Gambar 23. Kurva ROC skor total model 2 dalam memprediksi SRI 36 NR terhadap MEP pulse.....	126
Gambar 24. Kurva probabilitas prediktif skor total 2 terhadap SRI 36 NR.....	128
Gambar 25. Kartu skoring prediktor SRI 36 NR model 2 .....	128
Gambar 26. Nilai probabilitas prediktif setiap skor prediktor SRI 36 NR model 2.....	129
Gambar 27. Glukokortikoid mentarget aksis CXCL10-CXCR3.....	145
Gambar 28. Interaksi yang dimediasi platelet dengan vaskular dan sel-sel sirkulasi.....	156