

BAB II

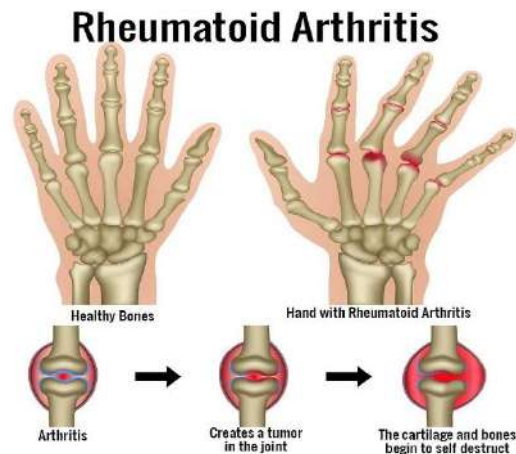
TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. *Rheumatoid Arthritis (RA)*

Rheumatoid Arthritis (RA) adalah kelainan autoimun yang dapat menyebabkan inflamasi pada sendi yang ditandai dengan rasa nyeri, pembengkakan, kekakuan, kehilangan fungsi, dan kerusakan pada sendi synovial. Gejala ini bersifat kronis dan bisa mengenai lebih dari lima sendi. Kelainan ini sering terjadi pada jari-jari tangan dan pergelangan tangan. Sistem kekebalan tubuh biasanya merespons infeksi, luka, atau objek asing sehingga dapat menyebabkan inflamasi (Fitriana et al., 2021). Penyakit RA merupakan penyakit inflamasi sistemik kronis yang menyebabkan poliartritis progresif yang menyerang seluruh tubuh. Orang dengan RA dapat mengalami gejala konstitusional seperti sering merasa cepat lelah, lemas atau gangguan nonartikular lainnya (Suswita et.al, 2020) .

Rheumatoid Arthritis merupakan salah satu penyebab terjadinya inflamasi sendi kronik. RA adalah penyakit inflamasi autoimun yang sistemik, progresif dan kronik yang dapat mempengaruhi banyak jaringan dan organ, tetapi pada dasarnya merusak sendi-sendi sinovial. Proses inflamasi ini memproduksi respon inflamasi dari sinovium (sinovitis) sehingga menyebabkan hiperplasia sel-sel sinovium, produksi berlebih cairan sinovial, dan terbentuknya pannus pada sinovium. Proses inflamasi ini seringkali berujung pada kerusakan tulang rawan sendi dan ankilosing sendi. Karakteristik yang paling sering ditemui adalah polyarthritis simetris dan tenosinovitis, *morning stiffness*, peningkatan LED, serta gambaran autoantibodi yang mentarget immunoglobulin (faktor rheumatoid) dalam serum (Fauzi, 2019).



Sumber: (Rheumatoid Arthritis Treatment Doctors, Joint Pain Specialist Brooklyn, n.d)

Gambar 2. 1 Kerusakan sendi akibat Rheumatoid Arthritis

Saat ini, belum ada cara penyembuhan penyakit RA yang efektif, penderita harus terus menerus minum obat antirematik (DMARD) yang dapat mengurangi gejala penyakit RA. Beberapa contoh obat DMARD adalah metotreksat, hydroxychloroquin, dan sulfasalazin. DMARD bekerja dengan menekan sistem kekebalan tubuh atau mengontrol reaksinya untuk mengurangi peradangan sendi. Metode pengobatan ini mungkin mampu menurunkan gejala rematik dan mencegah perkembangan penyakit (Hidayat et al., 2021).

a. Etiologi

Penyebab utama dari *Rheumatoid Arthritis* (RA) belum diketahui secara jelas, meskipun banyak hal telah diketahui tentang patogenesisnya. Sejak lama, diduga bahwa gen dan beberapa faktor lingkungan berkontribusi pada timbulnya penyakit ini. Kemungkinan terjadinya keseimbangan hormonal adalah salah satu faktor yang berpengaruh terhadap *rheumatoid arthritis*, mengingat kecenderungan wanita untuk menderita penyakit ini dan seringnya remisi pada wanita hamil. Namun, karena hormon esterogen eksternal tidak menghasilkan hasil yang diharapkan, belum dapat dipastikan dengan jelas bahwa faktor hormonal adalah penyebab penyakit ini (Aspiani, 2021).

Perempuan adalah jenis kelamin yang paling rentan terhadap RA, dengan rentang umur 40 hingga 60 tahun. Selain itu, Faktor lingkungan seperti merokok

dapat menyebabkan interaksi gen-lingkungan dengan HLA-DR (Scherer et al., 2020).

Beberapa faktor yang diduga menjadi penyebab RA antara lain (Fauzi, 2019):

- (1) Faktor genetik
- (2) Reaksi inflamasi pada sendi dan selubung tendon;
- (3) Faktor rheumatoid
- (4) Sinovitis kronik dan destruksi sendi;
- (5) Gender
- (6) Infeksi

b. Epidemiologi

Menurut sebuah study bernama *Global Burden Disease (GBD) 2021* memaparkan angka kejadian RA pada tahun 2020 diperkirakan berjumlah 17,6 juta kasus atau 14,1 dari 100.000 orang secara global (*Collaborators, 2023*). Berdasarkan hasil dari riset kesehatan dasar (riskesdas) yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan tahun 2018 menunjukkan hasil prevalensi penderita RA sebesar 7,3% dari seluruh penduduk Indonesia yaitu berjumlah sekitar 713.783 jiwa (Kemenkes RI, 2018).

Prevalensi penyakit sendi termasuk RA di Jawa Barat mempunyai angka kejadian tertinggi dengan 131.846 jiwa, Jawa timur 113.045 jiwa, Jawa Tengah 96.794 jiwa, Sumatera Utara 36.410 jiwa, Lampung berjumlah 22.171 jiwa dan angka kejadian terendah di Kalimantan Utara 1.838 jiwa. Karakteristik usia menunjukkan bahwa orang diatas 60 tahun yaitu 18,95% populasi lebih mungkin menderita *rheumatoid arthritis* (Kemenkes RI, 2018). Dari data Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, *rheumatoid arthritis* termasuk 10 penyakit terbesar tahun 2023 dengan 50.117 kasus, menempati urutan ke-5 di Provinsi Lampung (Dinkes Lampung, 2023).

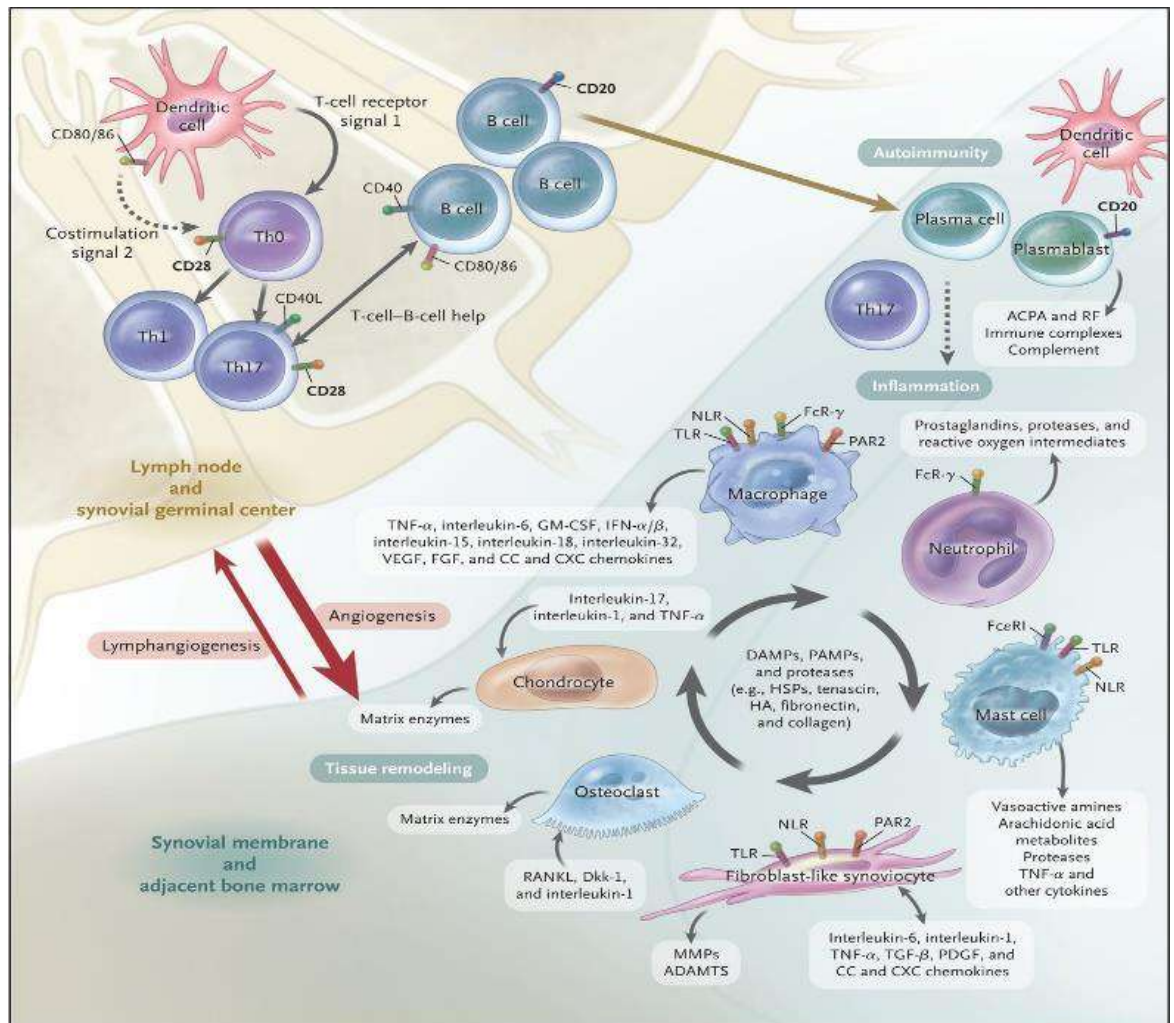
c. Patofisiologi

Genetika *rheumatoid arthritis* dan keberadaan autoantibodi jelas menempatkan imunitas adaptif di pusat patogenesis awal. Akan tetapi, meskipun sel T berlimpah di lingkungan sinovial, peran fungsional sel T masih belum cukup dipahami. Penargetan langsung sel T oleh siklosporin atau terapi pengurang sel T

telah menunjukkan kemanjuran yang terbatas. Temuan ini mungkin mencerminkan penghapusan "spektrum luas" dari sel T regulator dan sel T efektor dan menunjukkan perlunya menargetkan subset sel T. Sinovium pada *reumatoid arthritis* mengandung banyak sel myeloid dan sel dendritik plasmatisoid yang mengekspresikan sitokin (interleukin-12, 15, 18, dan 23), molekul HLA kelas II, dan molekul kostimulatori yang diperlukan untuk aktivasi sel T dan penyajian antigen. Selain itu, penggunaan abatacept (protein fusi yang mengandung antigen terkait limfosit T sitotoksik 4 dan fragmen FC dari IgG1) untuk mengganggu presentasi antigen dengan menghalangi kostimulasi sel T (melalui interaksi CD28 dengan CD80 atau CD86) berkhasiat untuk penyakit reumatoid arthritis. Sel T autoreaktif terhadap protein diri sitrulinasi telah diidentifikasi. Oligoklonalitas sel T sinovial, reaksi pusat germinal, dan hipermutasi sel B menunjukkan adanya bantuan sel B yang dimediasi sel T dan spesifik antigen lokal yang sedang berlangsung. (McInnes, S. 2019).

Meskipun *rheumatoid arthritis* secara konvensional dianggap sebagai penyakit yang dimediasi oleh sel T pembantu tipe 1, perhatian semakin terfokus pada peran sel T pembantu tipe 17 (Th17), suatu subkelompok yang menghasilkan interleukin-17A, 17F, 21, dan 22 serta faktor nekrosis tumor α (TNF- α). Transforming growth factor β yang berasal dari makrofag dan sel dendritik serta interleukin-1 β , 6, 21, dan 23 menyediakan lingkungan yang mendukung diferensiasi Th17 dan menekan diferensiasi sel T regulator, sehingga menggeser homeostasis sel T ke arah peradangan. Interleukin-17A, yang bersinergi dengan TNF- α untuk meningkatkan aktivasi fibroblas dan kondrosit, saat ini sedang menjadi target dalam uji klinis. Sel T regulator (forkhead box P3 [Foxp3+]) yang terdeteksi dalam jaringan pasien dengan *reumatoid arthritis* tampaknya memiliki kemampuan fungsional yang terbatas. Ketidakseimbangan antara Th17 dan sel T regulator ini mungkin juga mencerminkan TNF- α lokal, yang menghambat aktivitas sel T regulator. Jalur patogenik tambahan meliputi aktivasi makrofag dan fibroblas yang dimediasi oleh kontak sel T dan antigen nonspesifik, yang beroperasi melalui interaksi antara CD40 dan ligan CD40,

CD200 dan ligan CD200, dan molekul adhesi intraseluler 1 serta antigen 1 yang terkait dengan fungsi leukosit (McInnes, S. 2019).



Sumber: (McInnes & Schett, 2019)

Gambar 2. 2 Patogenesis Rheumatoid Arthritis

Imunitas adaptif humoral merupakan bagian integral dari *rheumatoid arthritis*. Sel B sinovial sebagian besar terlokalisasi dalam agregat sel T– sel B bahkan beberapa jaringan memiliki folikel limfoid ektopik yang didukung oleh ekspresi faktor yang mencakup ligan penginduksi proliferasi (APRIL), stimulator limfosit B (BLyS), dan kemokin CC dan CXC (misalnya, ligan kemokin CXC 14 dan ligan kemokin CC 21). Plasmablas dan sel plasma tersebar lebih luas di sinovium dan juga di sumsum tulang juxta-artikular. Peran patogenik sel B CD20+ dikonfirmasi oleh kemanjuran rituximab pada *reumatoid arthritis*. Karena

sel plasma tidak menjadi target antibodi anti-CD20, dan tingkat autoantibodi berubah secara bervariasi setelah pengobatan, pengamatan klinis ini menunjukkan bahwa peran sel B dan keturunannya dalam patogenesis penyakit reumatik sangat penting (McInnes, S. 2019).

d. Manifestasi Klinis

Gejala yang paling sering pada penyakit RA adalah nyeri samar terjadinya pembengkakan dan kekakuan di sendi-sendi kecil pada tangan (*articulatio metacarpophalangealis (MCP)* dan *inter phalangealis proximalis (PIP)*), dengan ciri khasnya, *articulatio interphalangealis distalis (DIP)* tetap terjaga), meskipun setiap sendi sinovial dapat terkena. Berbeda dengan osteoarthritis, gejala-gejalanya paling nyata muncul di pagi hari, diperburuk saat istirahat dan membaik saat melakukan aktivitas. Pada sebagian kecil kasus, penyakit dapat terjadi secara akut dengan sinovitis yang tersebar luas, dengan arthritis migratoris (*arthritis reumatoid palindromik*) atau dengan gejala sistemik yang nyata, yaitu pireksia, kelelahan, dan penurunan berat badan (Kiswari, 2014).

Poliarthritis simetris adalah gambaran klinis umum dari rheumatoid arthritis. Sendi yang terkena didistribusikan berdasarkan frekuensinya, dengan yang paling umum adalah sendi pergelangan tangan dan jari (75-95%), tulang dada dan manubriosternal (70%), siku (40-61%), bahu (55%), pinggul (40%), krikovertebra (26-86%), vertebra (17-88%), kaki dan pergelangan kaki (13-90%), dan temporomandibular (4,7-84%) (Hidayat et al., 2021).

e. Pemeriksaan dan Diagnosa Laboratorium *Rheumatoid Arthritis (RA)*

Rheumatoid Arthritis (RA) diperlukan pemeriksaan laboratorium untuk memperkuat kejelasan diagnostik dan memprediksi perkembangan dari penyakit pasien, berikut adalah pemeriksaan penunjang penyakit RA yaitu:

1) Anti-CCP (*Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies*)

Pemeriksaan Auto antibodi akan menyerang CCP di dalam darah. Pemeriksaan ini sama halnya dengan pemeriksaan rheumatoid factor tetapi mempunyai kelebihan yaitu spesifitas dan sensitivitasnya meningkat merupakan pemeriksaan yang kuat terhadap perkembangan penyakit (Ingegnoli et al., 2013).

2) Tes RF (*Rheumatoid Factor*)

Menganalisis antibodi yang menempel pada fragmen Fc imunoglobulin G. Selain RA, hasil positif juga dapat ditunjukkan pada penyakit rematik lainnya, infeksi, kanker, dan orang normal pada dosis berbeda. Dalam keadaan normal, fungsi RF adalah untuk meningkatkan penghapusan kompleks imun makrofag dan, dengan mengikat kompleks imun IgG, membantu fiksasi atau aktivasi komplemen (Ingegnoli et al., 2013).

3) Laju Endap Darah (LED)

Merupakan pemeriksaan pertanda adanya radang atau infeksi pada fase akut dan kronik mempunyai spesifitas yang rendah. LED juga berguna untuk memonitoring penyakit dan respon terhadap pengobatan. Tes ini merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang digunakan untuk menegaskan diagnosa penyakit rheumatoid arthritis, biasanya dilakukan bersama dengan pemeriksaan C-reactive protein (Defha, 2021).

4) *C-Reactive Protein* (CRP)

Pemeriksaan ini dipakai untuk menemukan protein yang diperoleh dalam darah yang mengikat sebagai respon sebagai infeksi dan inflamasi yang dihasilkan oleh hati pada RA positif. Pemeriksaan CRP akan meningkat bila kadar protein dalam RA tinggi dan kemudian pada RA yang sudah tahap Pemulihan atau penurunan hasil CRP akan menurun (Siemons et al., 2014).

5) Tes ANA (*antinuclear antibodies test*)

Tes ANA adalah tes darah yang mencari antibodi antinuklear dalam darah. Jumlah antibodi antinuklear yang banyak dalam darah menunjukkan adanya tanda gangguan autoimun. Jika seseorang memiliki kelainan autoimun, sistem kekebalannya secara tidak sengaja menyerang sel-sel organ dan jaringannya. Gangguan ini dapat menyebabkan masalah kesehatan yang serius. ANA positif sekitar 30-50% (Veranita, 2024).

2. *Neutrophile Lymphocyte Ratio* (NLR)

a. Definisi Neutrofil dan Limfosit secara umum

Peran neutrofil dan limfosit pada inflamasi didalam tubuh, Sebagian besar sel leukosit yang terdapat dalam sirkulasi darah adalah neutrofil yang kadang disebut

dengan “*soldier of the body*” karena merupakan sel pertama yang dikirim ke tempat bakteri masuk dan berkembang biak didalam tubuh. Neutrofil juga berperan dalam inflamasi tubuh. Neutrofil memiliki reseptor untuk IgG (Fcγ-R) dan komplemen. Sel Neutrofil pertama kali bermigrasi dari sirkulasi ke jaringan yang terinfeksi dengan cepat dengan memiliki reseptor TLR 2, TLR 4 dan reseptor dengan pola lain. (Wahyuni,2023).

Fungsi utama neutrofil adalah sebagai fagositosis yang pada umumnya terjadi dalam infeksi bakteri. Neutrofil merupakan bentuk pertahanan tubuh yang utama untuk melawan bakteri maupun virus. Populasi neutrofil di sepanjang permukaan endotel pembuluh darah (*marginating pool*) dapat dengan cepat berubah seiring terjadinya stress atau infeksi (Kiswari, 2014)

Sedangkan limfosit didalam tubuh banyak jumlahnya yang disirkulasikan secara terus menerus di dalam darah dan limfa. Limfosit ini memiliki kemampuan untuk bermigrasi di rongga jaringan dan organ limfoid serta berfungsi sebagai perantara di berbagai bagian sistem kekebalan. Sel limfosit memainkan peran penting dalam beberapa sistem kekebalan, termasuk sel T dalam imunitas selular dan sel B dalam imunitas humoral. Pada imunitas humoral, sel T CD4+ berinteraksi dengan sel B dan merangsang proliferasi dan diferensiasi sel B. Pada imunitas selular, sel T CD4+ mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba atau CD8+ untuk membunuh mikroba intraselular yang menginfeksi sel. Sistem kekebalan alami dan non-alami sangat terkait satu sama lain (Wahyuni,2023).

Neutrophile Lymphocyte Ratio (NLR) adalah pemeriksaan inflamasi sistemik untuk pasien inflamasi dan merupakan salah satu parameter sederhana, mudah, dan cepat. Nilai NLR dapat dihitung dengan rumus: (Forget et al., 2017):

$$NLR = \frac{\text{Absolut Neutrofil (per mm}^3\text{)}}{\text{Absolut Limfosit(per mm}^3\text{)}}$$

b. Neutrofil

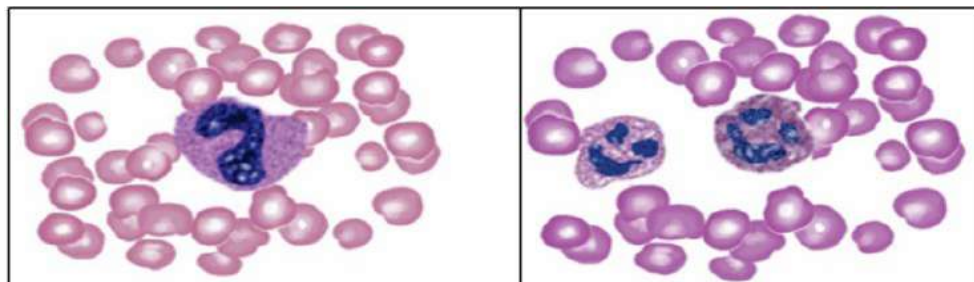
Neutrofil merupakan leukosit matur polimorfonuklear yang memiliki daya lekat dengan kompleks imun dan kemampuan fagositosis. Neutrofil memiliki jumlah terbanyak di dalam darah yaitu 4.000-10.000 mm³ (Wahyuni, 2023). Adapun morfologi terdiri dari:

1) Neutrofil batang :

- Ukuran rata-rata 12 μ m.
- Sitoplasma tidak berwarna penuh dengan granula-granula yang sangat kecil dan berwarna coklat kemerahan sampai merah muda
- Kira-kira dua per tiganya merupakan granula spesifik sedangkan yang sepertiganya merupakan granula azurofilik (merah biru-ungu).
- Nukleus lebih tebal, berbentuk huruf U dengan kromatin kasar dan rongga parakromatin yang agak jelas batasnya.
- Jumlahnya 0-6% dari leukosit total ($0-0,7 \times 10^9$ /L).

2) Neutrofil segmen:

- Ukuran rata-rata 12
- Sitoplasma dan granula sama dengan neutrofil stab.
- Nukleus gelap berbentuk seperti huruf E, Z, atau S yang terpisah menjadi segmen-segmen/lobus-lobus yang dihubungkan oleh filamen-filamen halus.
- Banyaknya lobus pada neutrofil normal berkisar antara 2-5 lobus, dengan rata-rata tiga lobus.
- Jumlahnya 40-54 % dari leukosit total ($1,3-7 \times 10^9$ /L).

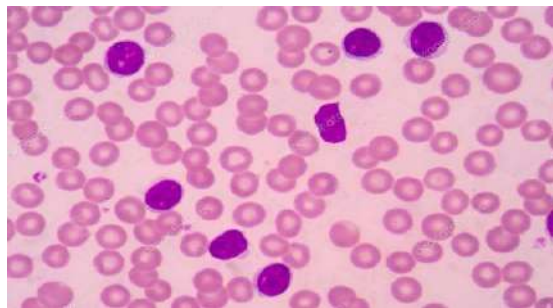


Sumber: (Linda Rosita et al., 2019)

Gambar 2. 3 neutrofil batang (kiri) dan neutrofil bersegmen (kanan)

c. Limfosit

Limfosit merupakan salah satu jenis leukosit yang jumlahnya paling banyak kedua setelah neutrofil (20-40% dari total leukosit). Jumlah limfosit pada anak-anak relatif lebih banyak dibandingkan jumlahnya pada orang dewasa dan jumlah limfosit bisa meningkat apabila terjadi infeksi virus. Limfosit berasal dari sel induk hematopoietik dan merupakan bagian penting dari respon imun. Sebagai mediator imunitas seluler, sel induk limfatik biasanya berdiferensiasi dan berkembang biak menjadi sel B (memediasi imunitas humoral atau imunitas yang dimediasi antibodi) dan sel T (berfungsi di timus) (Kiswari,2014).



Sumber: (Linda Rosita et al., 2019)

Gambar 2. 4 Sel Limfosit.

d. Peran Neutrofil dan Limfosit pada *Rheumatoid Arthritis (RA)*

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

6, yang telah terlibat dalam patogenesis penyakit sendi inflamasi, memiliki efek anti-inflamasi dan pro-inflamasi (Febriama,2022)

Autoantibodi terhadap peptida citrullinated hadir pada fase awal RA, menunjukkan bahwa neutrofil, sebagai sumber enzim PAD, dapat berkontribusi pada pembentukan autoantibodi yang penting untuk onset RA. Neutrofil juga dapat mensekresi protease dengan fungsi regulasi yang relevan dalam jaringan sitokin inflamasi: mereka dapat, misalnya, mendegradasi sitokin atau mengaktifkan prekursornya. Menariknya, banyak sitokin dan kemokin yang diketahui sebagai *chemoattractants* atau aktivator untuk neutrofil juga merupakan target untuk protease yang diturunkan dari neutrofil, menunjukkan adanya umpan balik pengaturan. Mediator imun yang diproduksi oleh neutrofil dalam skenario inflamasi dengan demikian dapat mengaktifkan diri mereka sendiri atau sel imun lainnya. terutama memicu umpan balik regulasi positif, yang hasilnya adalah inflamasi akut dan persisten (Febriama,2022)

Limfosit T adalah komponen utama dari sistem kekebalan manusia dan terlibat dalam imunitas adaptif sitotoksik yang diperantarai sel. Perkembangan sel T adalah proses yang dikontrol ketat yang terjadi di timus Pada permukaannya, sel T mengekspresikan reseptor sel T (TCR) yang bertanggung jawab untuk mengenali dan mengikat antigen spesifik yang terikat pada molekul kompleks histokompatibilitas utama (MHC). Ada berbagai jenis limfosit T, termasuk sel T sitotoksik, sel T helper, sel T memori dan sel T regulator. Induksi respon sel T pada *rheumatoid arthritis* diawali oleh interaksi antara reseptor sel T dengan share epitope dari major *histocompatibility complex class II* (MHCII-SE) dan peptida pada *antigen presenting cell* (APC) synovium atau sistemik. Sel T CD4+ mendominasi sel T CD8+ dan sering ditemukan di dekat makrofag HLA-DR+ dan sel dendritik. Peningkatan jumlah populasi terpisah sel T yang mengekspresikan bentuk $\gamma\delta$ dari reseptor sel T juga telah ditemukan di sinovium, meskipun mereka tetap merupakan populasi kecil di sana dan perannya dalam RA belum dijelaskan. Populasi utama sel T dalam sinovium reumatoid terdiri dari sel T memori CD4+ yang membentuk sebagian besar sel yang terkumpul di sekitar venula pascakapiler. Tersebar di seluruh jaringan adalah sel T CD8+ (Febriama,2022).

3. Laju Endap Darah (LED)

a. Definisi

Laju Endap Darah (LED) atau yang sering dikenal sebagai *Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)* atau *Blood Sedimentation Rate (BSR)* adalah pemeriksaan yang mampu mengukur berapa lama eritrosit mengendap di dalam darah yang tidak membeku (darah yang mengandung antikoagulan) dalam tabung vertikal. Pemeriksaan Laju Endap Darah (LED) pada umumnya digunakan untuk mendeteksi dan memantau kerusakan jaringan, inflamasi, dan penyakit (bukan tingkat keparahan), tetapi beberapa dokter masih menggunakannya untuk membuat perhitungan kasar tentang proses penyakit sebagai pemeriksaan *screening* (penyaring), dan memantau berbagai macam penyakit (Sukarmin, et al 2019).

Laju Endap Darah atau LED merupakan kecepatan sel darah merah (dalam darah antikoagulan) mengendap ke dasar celah tabung dalam jangka waktu tertentu. Dalam penyakit peradangan seperti *rheumatoid arthritis* (RA), infeksi kronis, penyakit kolagen, dan neoplastik, ada peningkatan LED. Ini dikaitkan dengan peradangan dan kadar protein akut yang tinggi, yang mempercepat eritrosit untuk membentuk rouleaux yang menyebabkan peningkatan laju endap darah (Bakhri, 2017).

Laju Endap Darah meningkat pada penyakit inflamasi aktif seperti RA, infeksi kronis, penyakit kolagen, dan neoplastik. LED ini memiliki sedikit nilai diagnostik tetapi dapat berguna untuk pemantauan penyakit. Pemeriksaan ini lebih sederhana dibandingkan dengan pengukuran serum protein yang cenderung untuk menggantikan LED, karena hasil LED sering normal pada pasien dengan neoplasma, maka hasil LED yang normal tidak bisa digunakan untuk jaringan ikat, dan infeksi. LED dapat digunakan dalam menegakkan diagnosis dan memantau reumatik polimialgia arteritis temporal, biasanya persentase melebihi 90 mm/jam. LED digunakan dalam mengevaluasi artritis temporal, septik artritis, penyakit radang panggul, dan radang usus buntu pada penyakit hodgkin, LED mungkin sangat berguna untuk prognosis, karena tidak adanya gejala sistemik (demam, berat badan yang menurun dan keringat malam).

Dalam suatu penelitian, sepertiga dari pasien tanpa disertai gejala, didapatkan nilai ESR (*Erythrocyte Sedimentation Rate*) kurang dari 10 mm/jam, dan menunjukkan prognosis yang sangat baik, tanpa memandang umur, derajat penyakit, atau histopatologi (Kiswari, 2014).

LED merupakan penanda inflamasi yang berguna tetapi tidak spesifik terhadap peradangan yang mendasarinya. Ketika darah vena dengan antikoagulan ditempatkan di tabung vertikal, eritrosit akan cenderung mengendap. Panjang kolom endapan eritrosit selama suatu interval waktu tertentu disebut sebagai Laju Endap Darah (LED) (Kiswari, 2014).

b. Fase-fase Pengendapan Eritrosit.

Pengendapan eritrosit terdiri dari tiga fase yang masing-masing dijelaskan berikut ini:

- 1) Fase Pertama. Disebut juga fase agregasi, karena pada fase ini eritrosit mulai saling menyatukan diri sehingga pengendapan eritrosit dalam fase ini berlangsung lambat sekali (Kiswari, 2014).
- 2) Fase Kedua. Pada fase ini, pengendapan eritrosit berlangsung cepat, karena setelah terjadi agregasi (melekatkan diri antara satu dengan yang lainnya), maka rasio antara volume dengan luas permukaannya menjadi mengecil sehingga pengendapannya berlangsung lebih cepat. Pada fase ini, juga terbentuk formasi rouleaux (saling menumpuk) (Kiswari, 2014).
- 3) Fase Ketiga. Pada fase ini, kecepatan mengendapnya eritrosit mulai berkurang seiring dengan pemadatan pengendapan eritrosit (Kiswari, 2014).

c. Macam-Macam Metode Pemeriksaan LED

Metode yang digunakan pada pemeriksaan laju endap darah (LED) memiliki 2 cara yaitu secara manual dan secara otomatis. Pada metode secara manual terdapat 2 metode yaitu wintrobe dan westergreen. Sedangkan pada metode secara otomatis menggunakan alat ESR Analyzer.

- 1) Metode Westergren.

Metode Westergren paling sering digunakan, karena metode ini sangat sederhana. ICSH telah merekomendasikan sebagai metode referensi. Hematokrit pasien seharusnya tidak melebihi 35% karena kemampuan untuk terjadinya sedimentasi mungkin lebih lambat pada tabung yang sempit (Kiswari,2014).

Prinsip LED yaitu sejumlah darah yang telah ditambah dengan NaCl 0,85% dalam perbandingan (4:1) apabila didiamkan dalam tabung Westergren dalam posisi tegak lurus, dengan adanya perbedaan berat jenis antara sel darah dengan plasma, maka sel darah akan mengendap (Kiswari,2014).

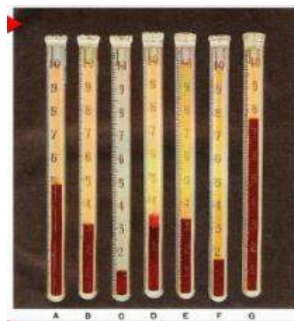


Sumber: (LED Metode Westegreen, n.d.)

Gambar 2. 5 LED Metode Westegreen.

2) Metode Wintrobe

Pada pemeriksaan LED metode wintrobe spesimen yang dipakai adalah darah dengan antikoagulan EDTA dengan perbandingan darah vena 1 ml tambahkan 10 µl EDTA 10% menggunakan antikoagulan oksalat dengan perbandingan antara darah dan pengencer 1:1. Tabung wintrobe memiliki panjang 110mm dan berdiameter 2,5mm (Mawarti & Kholfatin Ilmi, 2021).



Sumber: (LED Metode wintrobe, n.d.)

Gambar 2. 6 LED Metode Wintrobe.

3) Metode Otomatis

Pemeriksaan LED Metode otomatis spesimen yang dipakai merupakan darah vena yang dicampur dengan EDTA. Alat ini mampu memberikan hasil laju endap darah selama 20 menit dan dapat membaca 10 tabung spesimen dalam satu kali pemeriksaan.



Sumber: (LED Metode Automatic, n.d.).

Gambar 2. 7 LED Metode Automatic.

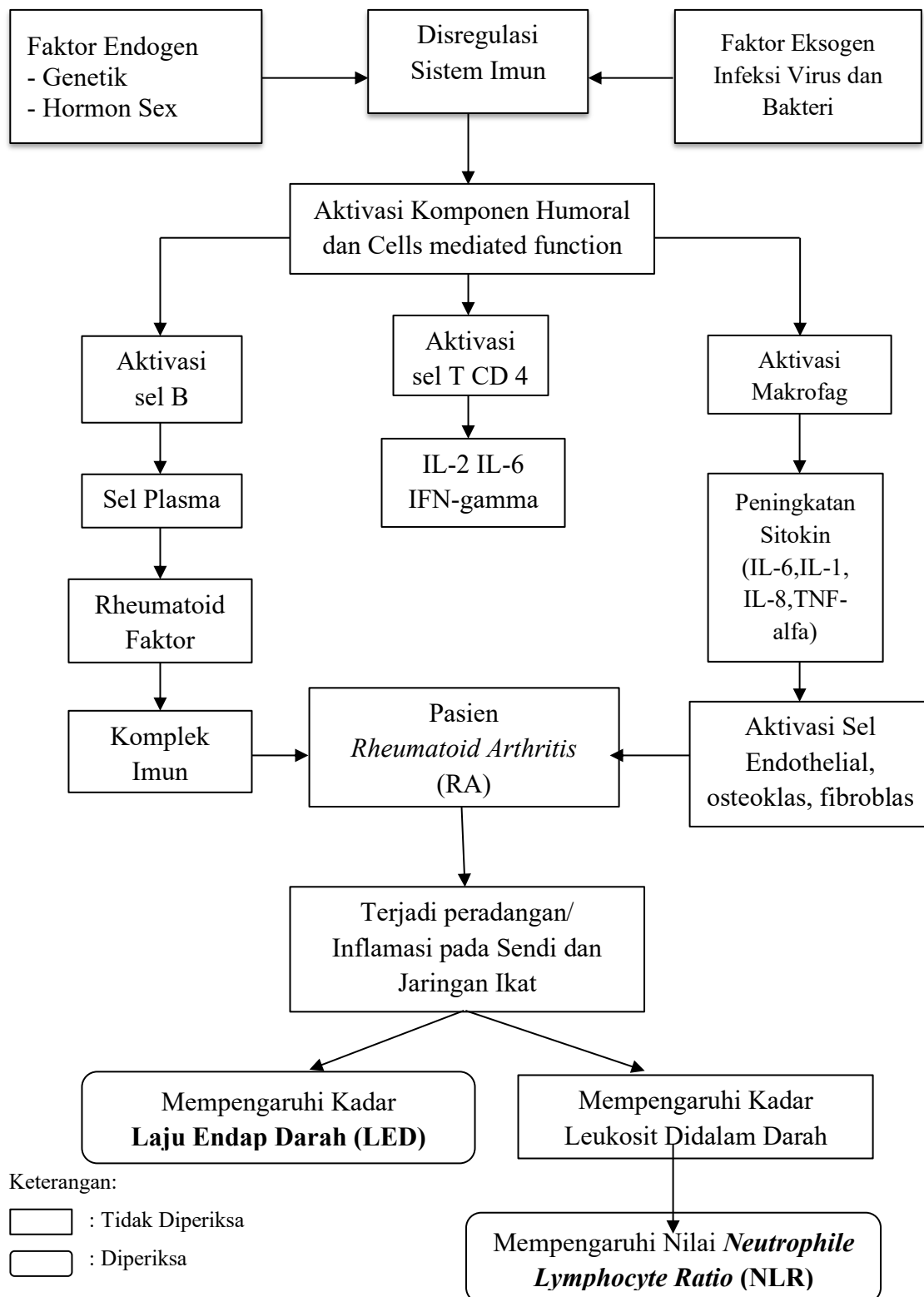
Dibawah ini merupakan nilai normal Laju Endap Darah (LED):

Tabel 2. 1 Nilai Normal Pemeriksaan LED

Individu	Nilai
Bayi baru lahir	0-2 mm/jam
Anak-anak	3-13 mm/jam
Perempuan	
Umur 18-50 tahun	1-20 mm/jam
Setiap kenaikan 10 tahun	Naik 2 mm/jam
Laki-laki	
Umur 18-50 tahun	1-15 mm/jam
Setiap kenaikan 10 tahun	Naik 2 mm/jam

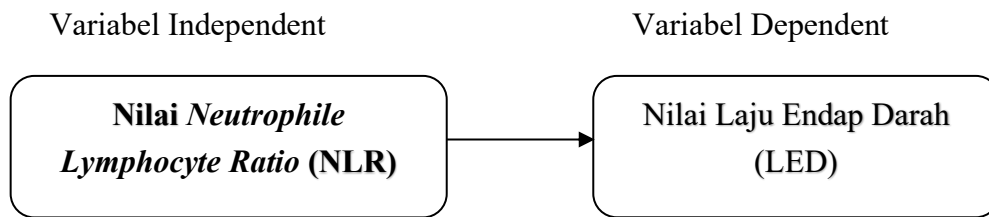
Sumber: (Kiswari,2014)

B. Kerangka Teori



Gambar 2. 8 Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 2. 9 Kerangka Konsep

D. Hipotesis

H0 : Tidak ada hubungan kadar *Neutrophile Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan Laju Endap Darah (LED) pada pasien *Rheumatoid Arthritis* (RA)

H1 : Ada hubungan kadar *Neutrophile Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan Laju Endap Darah (LED) pada pasien *Rheumatoid Arthritis* (RA)