

Research Article

Perubahan Rasio Jumlah Neutrofil terhadap Limfosit pada Pasien Rheumatoid Arthritis pasca Tata Laksana Fokus Infeksi Oral

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Changes in Rheumatoid Arthritis Patients with Oral Focus Infection Treatment

Zahra N Anwar^{1*}, Laili Aznur², Andri R Rahmadi³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

²Departemen Gigi dan Mulut Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/ Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung

³Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/ Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung

*Penulis korespondensi

Email: zahranuril68@gmail.com

Received: February 2, 2021

Accepted: December 28, 2021

Abstrak

Rheumatoid Arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun kronis yang menyebabkan terjadinya peradangan pada sendi. Penyakit RA diketahui memiliki asosiasi dengan infeksi rongga mulut. Pemberian tata laksana pada rongga mulut terbukti menurunkan aktivitas penyakit RA. *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)* merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan untuk mengetahui aktivitas inflamasi pada pasien RA. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan NLR pasien RA setelah pemberian tata laksana fokus infeksi oral. Penelitian ini menggunakan desain penelitian deskriptif dan analitik-komparatif. Data sekunder diperoleh dari rekam medis pasien RA yang telah diberikan tata laksana fokus infeksi oral di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung pada periode Januari hingga Desember 2019. Pengolahan data dilakukan dengan *Wilcoxon signed-rank test*. Data terdiri atas 17 subjek yang berasal dari 3 kategori fokus infeksi. Sebanyak 5 subjek mengalami infeksi apikal kronis, 2 subjek mengalami infeksi marginal kronis, dan 10 subjek mengalami infeksi apikal-marginal kronis. Hasil menunjukkan terdapat penurunan median NLR tanpa perubahan bermakna setelah pemberian tata laksana fokus infeksi oral. Simpulan, tidak terdapat perubahan NLR yang bermakna pada pasien RA yang diberikan tata laksana fokus infeksi oral.

Kata kunci: *neutrophil-to-lymphocyte ratio; rheumatoid arthritis; fokus infeksi oral*

Abstract

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease that causes inflammation of the joints. RA is known to have associations with oral infection. Oral focus infection treatment has been shown to reduce RA disease activity. The *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)* is a parameter to determine the inflammatory activity in RA patients. This study aims to determine the NLR changes of RA patients after oral focus infection treatment. This study is a descriptive and analytic-comparative study using secondary data obtained from the medical records of oral focus infection treated RA patients at Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung, from January to December 2019. Data were processed using the *Wilcoxon signed-rank test*. The data consisted of 17 samples from 3 focus infection categories. A total of 5 samples had a chronic apical infection, 2 samples had a chronic marginal infection, and 10 samples had a chronic apical-marginal infection. The results showed a decrease in median of the NLR after oral focus infection treatment,

Research Article

without statistical significance. In conclusion, there were no significant NLR changes in RA patients who were given oral focus infection treatment.

Keywords: neutrophil-to-lymphocyte ratio; rheumatoid arthritis; oral focus infection

Pendahuluan

Rheumatoid Arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun kronis yang menyebabkan terjadinya peradangan pada sendi.¹ Penyakit RA memiliki faktor risiko berupa faktor genetik dan lingkungan, salah satunya agen infeksi.^{2,3} Agen infeksi tersebut berasal dari saluran pernapasan, saluran pencernaan, dan rongga mulut. Bakteri pada saluran pernapasan memicu pembentukan autoantibodi melalui mekanisme *molecular mimicry* pada mukosa paru-paru. Bakteri pada saluran pencernaan berperan dalam regulasi sistem imunitas adaptif. Gangguan pada bakteri usus dapat menyebabkan gangguan inflamasi lokal hingga sistemik. Pada rongga mulut terdapat bakteri *Porphyromonas gingivalis*. Bakteri tersebut dapat memicu pembentukan autoantibodi pada tubuh melalui produksi enzim yang berperan dalam proses sitrulinasi. Bakteri pada rongga mulut dan usus diduga dapat memberikan efek inflamasi secara langsung pada sendi melalui translokasi bakteri ke sinovium pada pasien RA.⁴ Interaksi antara agen infeksi dengan RA berkaitan dengan mekanisme infeksi fokal. Infeksi fokal merupakan infeksi lokal atau umum yang disebabkan oleh penyebaran mikroorganisme atau produk toksin dari fokus infeksi.⁵ Mekanisme penyebaran infeksi fokal terdiri atas transmisi melalui sirkulasi limfatik, transmisi melalui sirkulasi darah, respons imunologis, dan aspirasi bakteri.⁶ Pada penelitian ini, kami meneliti mengenai infeksi fokal oral. Infeksi fokal oral merupakan jenis infeksi fokal yang sangat sering terjadi. Rongga mulut memiliki struktur anatomi dan histologi, serta mikroorganisme yang berpotensi memudahkan terjadinya infeksi pada area tersebut.⁷ Terdapat 2 jenis fokus infeksi oral berdasarkan lokasinya, yaitu infeksi apikal dan marginal. Infeksi apikal merupakan peradangan yang terjadi pada bagian pulpa. Infeksi marginal merupakan peradangan yang terjadi pada jaringan periodontal aparatus.⁸

Penyakit RA dan infeksi rongga mulut diketahui memiliki asosiasi yang signifikan. Risiko kejadian periodontitis meningkat pada pasien RA.⁹ Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa pemberian tata laksana periodontal pada pasien RA diketahui menurunkan aktivitas penyakit secara signifikan, dinilai dengan menggunakan parameter Laju Endap Darah (LED), *C-Reactive Protein* (CRP), serum *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), dan *Disease Activity Score-28* (DAS-28).¹⁰ Pada infeksi rongga mulut terdapat peningkatan aktivitas sel imun, di antaranya neutrofil dan limfosit. Hal ini terbukti dari hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan jumlah neutrofil dan limfosit pada kelompok dengan infeksi rongga mulut.

Research Article

Perubahan aktivitas sel imun ini dapat memicu peningkatan aktivitas penyakit autoimun, salah satunya RA.^{11,12} Pada proses inflamasi RA terdapat perubahan aktivitas neutrofil dan limfosit. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa terdapat peningkatan jumlah neutrofil pada pasien RA dengan aktivitas penyakit yang tinggi.¹³ Hal ini terjadi karena adanya gangguan regulasi apoptosis yang memungkinkan neutrofil menetap lebih lama pada proses inflamasi.¹⁴ Limfosit pada RA bersifat autoreaktif serta memiliki gangguan apoptosis dan regulasi.^{15,16} Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa limfopenia sering ditemukan pada pasien RA dengan aktivitas penyakit yang tinggi, namun mekanisme tersebut belum diketahui. Perubahan aktivitas neutrofil dan limfosit selama proses inflamasi menjadikan rasio jumlah neutrofil terhadap limfosit sebagai salah satu parameter yang dapat digunakan untuk mengukur aktivitas penyakit RA.

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) merupakan parameter aktivitas inflamasi yang mudah ditemui dan memiliki metode sederhana, didapatkan dari pemeriksaan *differential count*. Parameter NLR telah digunakan sebagai indikator untuk mengukur tingkat inflamasi penyakit, seperti diabetes melitus, alzheimer, kolitis ulseratif, sirosis, dan kanker. Parameter NLR merupakan penanda yang produktif, mudah didapat, ekonomis, dan memiliki korelasi yang baik dengan aktivitas inflamasi. Pada RA parameter NLR diketahui memiliki beberapa kelebihan dibandingkan parameter inflamasi lain, di antaranya tidak dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, kadar hemoglobin, dan obat (methotrexate, leflunomide, steroid, sulfasalazine, atau DMARD biologis).¹⁴ Pemberian pengobatan pada RA dengan aktivitas penyakit yang tinggi dapat memengaruhi NLR karena aktivitas inflamasi berkurang setelah pengobatan. Tata laksana fokus infeksi oral pada pasien RA yang stabil pada dosis pengobatan yang tidak berubah diduga akan memengaruhi NLR pada penelitian ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan NLR pasien RA pasca tata laksana fokus infeksi oral.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik observasi dengan pendekatan potong lintang. Penelitian dilakukan di Departemen Gigi dan Mulut serta Departemen Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Universitas Padjadjaran Bandung dengan nomor 799/UN6.KEP/EC/2020 dan Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan nomor LB.02.01/X.6.5/103/2020.

Subjek penelitian adalah rekam medis pasien RA yang telah diberikan tata laksana fokus infeksi oral pada periode Januari hingga Desember 2019. Data penelitian diperoleh dengan

Research Article

membaca data rekam medis melalui penelusuran daftar nama pasien rujukan dari poli reumatologi di poli gigi dan mulut Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin. Diagnosis RA ditentukan dengan menggunakan pendekatan kode *International Classification of Diseases* (ICD) 10 (M06.9 untuk diagnosis RA *unspecified*). Kriteria inklusi meliputi pasien RA yang sedang stabil menerima pengobatan RA dengan terapi standar pada dosis yang tidak berubah, berusia ≥ 18 tahun, dengan infeksi periodontal dan/atau endodontal kronis yang telah diberikan tata laksana, dan telah dilakukan pemeriksaan NLR sebelum dan sesudah tata laksana. Pada penelitian ini subjek penelitian merupakan rekam medis pasien RA yang sedang stabil menerima pengobatan RA dengan terapi standar pada dosis yang tidak berubah untuk mempertahankan aktivitas penyakit yang rendah. Pengobatan RA pada pasien yang stabil dengan dosis pengobatan yang tidak berubah tidak akan memengaruhi nilai NLR. Kriteria eksklusi meliputi data rekam medis yang tidak lengkap atau tidak dapat diakses, pasien RA dengan stomatitis dan infeksi kulit atau infeksi saluran pernapasan berulang, infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), diabetes melitus, dan pengobatan kemoterapi (*alkylating agents, anthracyclines, antimetabolites, camptothecins, epipodophyllotoxin, hydroxyurea, mitomycin C, taxanes, dan vinblastine*) yang diketahui melalui pembacaan riwayat penyakit dan pengobatan pada rekam medis. Penelitian ini tidak mempertimbangkan riwayat autoimun lain pada pasien karena terdapat perbedaan patofisiologi RA dan penyakit autoimun lain sehingga kedua penyakit autoimun tidak dapat terjadi bersamaan. Riwayat penyakit HIV menjadi eksklusi, karena pada pasien HIV terdapat penurunan limfosit dan rentan mengalami limfositopenia, kondisi tersebut dikhawatirkan dapat menyebabkan bias pada hasil analisis NLR. Jumlah subjek penelitian menggunakan total sampel.

Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan aplikasi IBM SPSS versi 25 dan Microsoft Excel 2016, kemudian disajikan dalam bentuk tabel. Penelitian ini menggunakan *Wilcoxon signed-rank test* untuk mengetahui perubahan NLR pada seluruh subjek.¹⁷ Data penelitian yang diambil meliputi karakteristik demografi dan parameter inflamasi subjek. Karakteristik demografi meliputi usia, jenis kelamin, berat badan, dan tinggi badan. Karakteristik parameter inflamasi meliputi jumlah neutrofil absolut, jumlah limfosit absolut, dan NLR. Parameter inflamasi dikategorikan berdasarkan jenis fokus infeksi, yaitu infeksi apikal kronis, infeksi marginal kronis, dan infeksi apikal-marginal kronis. Parameter NLR diperoleh melalui hasil pemeriksaan hitung jenis sel darah putih di laboratorium yang tertera pada rekam medis. Infeksi apikal kronis didefinisikan sebagai infeksi pada dental pulpa yang diinisiasi oleh dental karies, meliputi diagnosis pulpitis *reversible*, pulpitis *irreversible*, nekrosis pulpa, periodontitis apikalis kronis, dan abses periapikalis kronis. Infeksi marginal kronis didefinisikan sebagai infeksi pada struktur penunjang gigi yang disebabkan oleh plak dan kalkulus gigi, meliputi

Research Article

diagnosis periodontitis kronis, gingivitis, dan periodontal abses. Infeksi apikal-marginal kronis didefinisikan sebagai infeksi apikal dan marginal yang terjadi bersamaan pada pasien, meliputi diagnosis penyakit infeksi apikal dan marginal kronis yang telah disebutkan sebelumnya. Kategori infeksi apikal kronis dikelompokkan kembali berdasarkan vitalitas gigi, meliputi infeksi apikal kronis gigi vital dan nonvital.

Hasil

Dalam periode Januari hingga Desember 2019, terdapat 69 pasien rujukan poli reumatologi ke poli gigi dan mulut Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung. Dari 69 rekam medis terdapat 21 rekam medis dengan diagnosis RA. Pada data tersebut, terdapat 4 rekam medis yang tidak memenuhi kriteria inklusi. Oleh karena itu, rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi berjumlah 17. Tabel 1 menunjukkan karakteristik demografi pasien RA yang telah diberikan tata laksana fokus infeksi oral pada tahun 2019. Usia subjek berada pada rentang 21–68 tahun. Proporsi subjek terdiri atas 1 pria (5,9%) dan 16 wanita (94,1%). BMI terdistribusi paling banyak pada kategori normal.

Tabel 1 Karakteristik Demografi Subjek

Variabel	Hasil
Jumlah Subjek, n (%)	17 (100)
Usia, Tahun (rerata ± SD)	46,8 ± 13,0
≤25 Tahun, n (%)	2 (11,8)
26–45 Tahun, n (%)	6 (35,3)
46–65 Tahun, n (%)	7 (41,2)
≥66 Tahun, n (%)	2 (11,8)
Jenis Kelamin	
Laki-laki, n (%)	1 (5,9)
Wanita, n (%)	16 (94,1)
Berat Badan (kg, rerata ± SD)	54,1 ± 7,4
Tinggi Badan (meter, rerata ± SD)	1,5 ± 0,1
BMI (kg/m ² , rerata ± SD)	23,0 ± 2,9
Underweight, n (%)	1 (5,9)
Normal, n (%)	10 (58,8)
Overweight, n (%)	6 (35,3)
Obesitas, n (%)	0 (0)

Keterangan:

BMI (*Body Mass Index*); *Underweight* (Berat Badan Kurang): BMI <18,5; Normal: BMI 18,5–24,9; *Overweight* (Berat Badan Berlebih): BMI 25–29,9; Obesitas: BMI ≥30.¹⁸

Tabel 2 menunjukkan karakteristik jenis fokus infeksi oral yang dialami subjek. Subjek dikelompokkan berdasarkan jenis fokus infeksi oral, meliputi infeksi apikal kronis dan infeksi

Research Article

marginal kronis. 15 subjek mengalami penyakit infeksi apikal kronis (88,2%), meliputi diagnosis pulpitis *reversible* (n = 10; 58,8%), pulpitis *irreversible* (n = 3; 17,6%), nekrosis pulpa (n = 8; 47,1%), periodontitis apikal kronis (n = 11; 64,7%), dan abses periapikal kronis (n = 2; 11,8%). 12 subjek mengalami penyakit infeksi marginal kronis (70,6%), meliputi diagnosis gingivitis (n = 8; 47,1%) dan periodontitis kronis (n = 6; 35,3%). Kategori fokus infeksi yang paling banyak dialami subjek adalah kategori infeksi apikal-marginal kronis, yaitu sebanyak 10 subjek. Median jumlah gigi yang terlibat dalam infeksi adalah 5. Area gigi yang paling sering terlibat adalah area gigi posterior atas.

Tabel 3 menunjukkan hasil perbandingan NLR sebelum dan sesudah pemberian tata laksana fokus infeksi oral pada seluruh subjek. Pada penelitian ini, terdapat 7 subjek dengan NLR yang lebih rendah setelah pemberian tata laksana (41,2%), 1 subjek dengan NLR tetap (5,9%), dan 9 subjek dengan NLR yang lebih tinggi setelah pemberian tata laksana (52,9%). Pada penelitian ini tidak terdapat perubahan NLR yang bermakna antara sebelum dan sesudah pemberian tata laksana.

Tabel 2 Karakteristik Fokus Infeksi Subjek

Variabel	Hasil
Jenis fokus infeksi	
Infeksi apikal kronis, n (%)	5 (29,4)
Infeksi apikal kronis gigi vital, n (%)	1 (5,9)
Infeksi apikal kronis gigi nonvital, n (%)	4 (23,5)
Infeksi marginal kronis, n (%)	2 (11,8)
Infeksi apikal-marginal kronis, n (%)	10 (58,8)
Median jumlah gigi yang terlibat	5

Keterangan:

Penyakit infeksi apikal kronis meliputi pulpitis *reversible*, pulpitis *irreversible*, nekrosis pulpa, periodontitis apikal kronis, dan abses periapikal kronis. Penyakit infeksi marginal kronis meliputi gingivitis, periodontitis kronis, dan abses periodontal.

Tabel 3 Hasil Analisis Wilcoxon Signed-Rank Test

Parameter	Median (Minimum—Maksimum)	Nilai p
NLR sebelum tata laksana (n = 17)	3,1 (1,4—5,8)	0,642
NLR sesudah tata laksana (n = 17)	3,0 (1,4—8,8)	

Data pada Tabel 4 menunjukkan perbandingan parameter jumlah absolut neutrofil, jumlah absolut limfosit, dan NLR sebelum dan sesudah pemberian tata laksana berdasarkan kategori fokus infeksi. Data pada Tabel 4 bertujuan untuk melihat tren penyakit dengan pola yang sama sehingga tidak dilakukan analisis statistik. Kategori fokus infeksi terdiri atas, infeksi apikal kronis, infeksi marginal kronis, dan infeksi apikal-marginal kronis. Jumlah absolut neutrofil pada

Research Article

kategori infeksi apikal kronis dan infeksi marginal kronis mengalami peningkatan setelah pemberian tata laksana. Jumlah absolut neutrofil pada kategori infeksi apikal-marginal kronis mengalami penurunan setelah pemberian tata laksana. Jumlah absolut limfosit pada seluruh kategori mengalami penurunan setelah pemberian tata laksana. Parameter NLR pada kategori infeksi apikal kronis dan infeksi apikal-marginal kronis mengalami penurunan setelah pemberian tata laksana. Pada kategori infeksi marginal kronis terdapat peningkatan NLR setelah pemberian tata laksana.

Data NLR pada kategori infeksi apikal kronis dikategorikan kembali berdasarkan vitalitas gigi. Tabel 5 menunjukkan data NLR berdasarkan kategori vitalitas gigi. Pada kategori infeksi apikal kronis gigi vital tidak terdapat perubahan nilai NLR antara sebelum dan sesudah pemberian tata laksana. Pada kategori infeksi apikal kronis gigi non-vital terdapat penurunan nilai NLR setelah pemberian tata laksana.

Tabel 4 Karakteristik Parameter Inflamasi Berdasarkan Kategori Fokus Infeksi

Parameter	Infeksi apikal kronis (n = 5) (29,4%)		Infeksi marginal kronis (n = 2) (11,7%)		Infeksi apikal-marginal kronis (n = 10) (58,8%)	
	Sebelum tata laksana	Sesudah tata laksana	Sebelum tata laksana	Sesudah tata laksana	Sebelum tata laksana	Sesudah tata laksana
Neutrofil (/mm ³)	5591,4 ± 2014,5	6060,8 ± 1470,3	4498,7 ± 634,5	7213,4 ± 4023,4	7298,0 ± 3831,8	6338,7 ± 1543,8
Limfosit (/mm ³)	2181,8 ± 1009,9	2167,4 ± 823,6	1872,9 ± 215,1	1353,9 ± 298,3	2095,4 ± 998,6	2001,7 ± 714,3
NLR	3,2 ± 1,4	2,9 ± 0,7	2,4 ± 0,6	5,8 ± 4,2	3,7 ± 1,4	3,5 ± 1,4

Keterangan:
 Data ditampilkan dalam bentuk rerata ± standar deviasi.

Tabel 5 Karakteristik Parameter Inflamasi Berdasarkan Kategori Vitalitas Gigi

Parameter	Infeksi apikal kronis gigi vital (n = 1) (5,9%)		Infeksi apikal kronis gigi nonvital (n = 4) (23,5%)	
	Sebelum tata laksana	Sesudah tata laksana	Sebelum tata laksana	Sesudah tata laksana
NLR	2,4	2,4	3,3 ± 1,5	3,1 ± 0,7

Keterangan :
 Data ditampilkan dalam bentuk rerata ± standar deviasi.
 Infeksi apikal kronis gigi vital meliputi diagnosis pulpitis *reversible* dan pulpitis *irreversible*. Infeksi apikal kronis gigi nonvital meliputi diagnosis nekrosis pulpa, periodontitis apikalis kronis, dan abses periapikalis kronis.

Diskusi

Penyakit RA merupakan penyakit inflamasi kronis akibat adanya gangguan autoimun yang dapat berefek pada jaringan dan organ terutama sendi, sehingga menghasilkan sinovitis

Research Article

inflamatori proliferasi nonsupuratif.¹⁹ Salah satu faktor yang memengaruhi kejadian RA adalah usia. Berdasarkan karakteristik demografi, diketahui bahwa usia subjek berada pada rentang usia 21—68 tahun (Tabel 1). Pada penelitian ini, rerata usia subjek adalah 46,8 tahun. Distribusi dan rerata usia subjek pada penelitian ini serupa dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.^{10,20}

Proporsi subjek penelitian meningkat seiring peningkatan kelompok usia (Tabel 1). Hal ini serupa dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa prevalensi karies dan periodontitis pada dewasa tua lebih tinggi dari dewasa muda.²¹ Peningkatan prevalensi ini terjadi sebagai manifestasi dari akumulasi faktor risiko sejak usia muda (makanan, kurang kesadaran akan kesehatan oral, dan kebiasaan buruk, seperti merokok). Kelompok usia tua cenderung banyak mengonsumsi obat-obatan terkait permasalahan kesehatan. Terdapat beberapa jenis obat yang diketahui memiliki pengaruh terhadap kesehatan mulut, seperti antihistamin, diuretik, penghilang rasa sakit, antihipertensi, dan antidepresan. Obat-obatan tersebut menyebabkan mulut terasa kering, perubahan jaringan lunak mulut, perubahan sensasi indra perasa, dan pertumbuhan gingiva berlebihan. Wanita lanjut usia mengalami perubahan hormon pada masa menopause. Kondisi tersebut mengakibatkan gangguan pada kesehatan mulut, diantaranya sensasi kering, rasa nyeri dan terbakar pada gingiva, dan gangguan indra perasa.²²

Pada penelitian ini, proporsi subjek RA dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki (Tabel 1). Hal serupa juga dikemukakan oleh peneliti sebelumnya, bahwa RA lebih banyak dialami oleh wanita dibandingkan dengan laki-laki dengan perbandingan 2:1 hingga 3:1. Proporsi ini disebabkan oleh pengaruh hormon estrogen yang tinggi pada wanita dan hormon androgen yang tinggi pada laki-laki. Hormon estrogen diketahui memiliki efek proinflamasi, sedangkan hormon androgen memiliki efek antiinflamasi. Selain itu, terdapat faktor risiko lain yang berpengaruh terhadap pembentukan penyakit RA, di antaranya faktor genetik (*gen human leukocyte antigen*) dan faktor lingkungan (status sosial ekonomi dan pendidikan yang rendah, rokok, dan agen infeksi).^{2,3,23}

Subjek diklasifikasikan berdasarkan Parameter BMI *World Health Organization* (WHO).¹⁸ Karakteristik distribusi BMI pada penelitian ini menyerupai penelitian yang telah dilakukan pada pasien RA di Jerman, yaitu BMI paling banyak terdistribusi pada kategori normal dan *overweight* (Tabel 1).²⁴ Obesitas meningkatkan risiko terjadinya RA melalui peran jaringan lemak yang meningkatkan produksi protein inflamasi dalam proses inflamasi pada sendi.²⁵ Parameter NLR diketahui memiliki asosiasi secara tidak langsung dengan BMI, hal ini tercantum pada penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa NLR berkaitan dengan kondisi-kondisi yang meningkatkan *inflammatory milieu* pada tubuh (diabetes, penyakit jantung, peningkatan

Research Article

usia, gaya hidup merokok, dan BMI yang tinggi).²⁶

Pada penelitian ini, jenis fokus infeksi yang paling banyak dialami subjek adalah kategori infeksi apikal-marginal kronis (Tabel 2). Pada penelitian sebelumnya dinyatakan bahwa prevalensi karies dengan penyakit periodontal lebih tinggi dibandingkan dengan karies tanpa penyakit periodontal. Proporsi ini meningkat pada subjek dengan penyakit periodontal yang berat. Penyakit periodontal dan karies diketahui memiliki kesamaan dalam faktor risiko berupa kebersihan mulut, keberadaan biofilm pada gigi, kebiasaan sehari-hari, dan faktor sosial. Adanya karies yang tidak diobati juga dapat menyebabkan peningkatan akumulasi plak sehingga terjadi penyakit pada jaringan periodontal.²⁷

Pada penelitian ini, sebanyak 88,2% subjek mengalami infeksi pada gigi posterior atas. Hal ini serupa dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa frekuensi karies pada rahang atas lebih tinggi dibandingkan dengan rahang bawah. Gigi molar merupakan gigi yang paling sering mengalami karies.²⁸ Gigi molar lebih mudah mengalami karies karena struktur anatomi dan sulitnya akses untuk menjaga kebersihan gigi. Struktur anatomi yang kompleks berupa cekungan dalam dan celah pada permukaan oklusal memudahkan akumulasi sisa makanan dan pembentukan plak pada area tersebut.²⁸

Kategori infeksi apikal kronis dikelompokkan kembali berdasarkan vitalitas gigi (Tabel 2). Sebanyak 23,5% subjek berada pada kategori infeksi apikal kronis gigi nonvital. Infeksi apikal kronis gigi nonvital meliputi diagnosis nekrosis pulpa, periodontitis apikalis kronis, dan abses periapikalis kronis. Pada kondisi ini, bakteri dan produk metabolisme bakteri menyebar dari pulpa ke jaringan sekitarnya (tulang dan akar gigi).²⁹ Keadaan ini memungkinkan terjadinya kerusakan vaskular yang menjadi jalur diseminasi bakteri dan produk metabolisme bakteri ke jaringan lain.⁵

Parameter NLR merupakan salah satu indikator inflamasi yang digunakan untuk mengetahui kondisi pasien RA berdasarkan aktivitas inflamasinya.³⁰ Peneliti sebelumnya menyatakan bahwa rerata NLR pada populasi normal adalah $1,58 \pm 0,57$.¹⁶ Pada penelitian ini, rerata NLR pada seluruh kategori lebih tinggi dari nilai tersebut (Tabel 4). Hal tersebut serupa dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa NLR pada RA lebih tinggi dari kontrol. Parameter NLR menunjukkan aktivitas sel imun dalam inflamasi sistemik. Pada inflamasi sistemik terdapat perubahan pada sel imun yang bersirkulasi, di antaranya neutrofil dan limfosit.¹⁴ Kegunaan NLR sebagai penanda inflamasi sistemik telah terbukti pada bidang onkologi (kanker paru-paru, kanker esofagus, kanker lambung, dan kanker endometrium), kardiologi (penyakit jantung koroner), diabetes, spondilitis ankilosa, alzheimer, dan penyakit infeksi (ulseratif kolitis).^{14,16,30}

Pada penelitian ini, terdapat penurunan median NLR tanpa perubahan yang bermakna

Research Article

pasca tata laksana fokus infeksi oral (Tabel 3). Pada kategori infeksi apikal kronis, infeksi apikal-marginal kronis, dan infeksi apikal kronis gigi non vital juga terdapat penurunan rerata NLR pasca tata laksana (Tabel 4 dan 5). Hal tersebut serupa dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa terdapat penurunan aktivitas penyakit RA setelah pemberian tata laksana fokus infeksi oral.³¹ Penyakit RA diketahui memiliki asosiasi dengan infeksi oral melalui patogen dalam infeksi periodontal. Patogen tersebut diduga berperan dalam peningkatan risiko dan pembentukan penyakit RA melalui mekanisme penyebaran infeksi dengan melepaskan bakteri dan produk bakteri ke sirkulasi.^{5,32} Infeksi apikal yang semakin parah juga dapat memudahkan penyebaran infeksi ke area sekitar melalui struktur gigi yang rusak. Infeksi apikal yang semakin parah ditandai dengan perubahan vitalitas gigi.²¹

Proporsi subjek yang mengalami peningkatan NLR (52,9%) lebih banyak dibandingkan proporsi subjek yang mengalami penurunan NLR (41,2%) dan NLR tetap (5,9%) pasca tata laksana fokus infeksi oral. Pada kategori infeksi marginal kronis juga terdapat peningkatan NLR pasca tata laksana (Tabel 4). Penemuan ini tidak sesuai jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa pemberian tata laksana fokus infeksi oral dapat menurunkan aktivitas penyakit RA.^{10,31,33} Peningkatan NLR menandakan adanya peningkatan aktivitas inflamasi. Peneliti sebelumnya menyatakan bahwa NLR meningkat seiring peningkatan aktivitas penyakit RA yang dinilai dengan DAS-28.¹¹ Infeksi periodontal dapat meningkatkan aktivitas penyakit RA melalui produksi autoantibodi yang meningkat karena adanya pelepasan enzim *peptidyl deaminase* oleh bakteri *P. gingivalis* pada fokus infeksi oral.³² Peningkatan aktivitas penyakit RA dapat dipengaruhi oleh infeksi periodontal dan faktor lingkungan lain, yaitu merokok, konsumsi alkohol, jenis kelamin, status sosial ekonomi dan pendidikan, dan keberadaan agen infeksi lain.^{3,34}

Peningkatan NLR selama inflamasi terjadi karena terdapat peningkatan jumlah neutrofil, penurunan jumlah limfosit, atau keduanya.³⁰ Hal tersebut terlihat pada penelitian ini, yaitu terdapat peningkatan jumlah absolut neutrofil pada beberapa kategori penyakit dan penurunan jumlah absolut limfosit pada seluruh kategori penyakit (Tabel 4).

Neutrofil merupakan bagian dari sistem imunitas bawaan. Neutrofil berperan dalam fagositosis patogen, pelepasan sitokin, dan stimulasi aktivasi sel imun. Pada keadaan normal, neutrofil mengalami apoptosis terprogram dengan cara mengekspresikan reseptor pada permukaan membran sel untuk dikenali oleh makrofag, sehingga neutrofil dapat tereliminasi dari area inflamasi. Pada penyakit inflamatori, neutrofil mengalami gangguan regulasi apoptosis sehingga neutrofil bertahan lebih lama di jaringan dan melepaskan lebih banyak sitokin. Keadaan ini mengakibatkan inflamasi menetap lebih lama. Pada RA, neutrofil aktif banyak ditemukan pada

Research Article

cairan sinovial dan pannus. Neutrofil pada RA memproduksi lebih banyak *reactive oxygen species* (ROS) dan memiliki karakteristik gen dan protein yang berbeda, sehingga lebih aktif dari non-RA.¹³ Peningkatan NLR juga dapat terjadi pada fase eksaserbasi RA. Pada fase eksaserbasi, aktivitas penyakit RA akan meningkat. Hal ini terbukti pada penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa terdapat peningkatan aktivitas penyakit RA yang diukur dengan skor DAS28. Inflamasi akan mereda setelah fase eksaserbasi selesai, namun sel neutrofil masih menetap lebih lama hingga beberapa hari di sirkulasi darah maupun cairan synovial.³⁵ Hal tersebut memungkinkan terdapat hasil pemeriksaan jumlah absolut neutrofil yang tetap tinggi meskipun fase eksaserbasi telah selesai.

Limfosit merupakan bagian dari sistem imunitas adaptif. Pada RA, limfosit B bersifat autoreaktif karena terdapat kerusakan pada cek poin toleransi. Limfosit B akan memproduksi autoantibodi dan sitokin proinflamasi serta mengaktifasi limfosit T. Limfosit T mengaktifasi makrofag dan fibroblas. Sel-sel tersebut berkontribusi pada proses inflamasi dengan cara merusak jaringan.¹⁵ Pada RA, terdapat apoptosis tidak teratur dan gangguan pada mekanisme regulasi limfosit.¹⁶

Hasil analisis statistik NLR pada seluruh subjek membuktikan bahwa terdapat penurunan median NLR tanpa perubahan yang bermakna pasca tata laksana fokus infeksi oral. Karena keterbatasan waktu dan sumber daya, penelitian ini menggunakan pendekatan potong lintang dengan memanfaatkan data rekam medis, sehingga terdapat perbedaan jenis tata laksana fokus infeksi oral yang diterima subjek dan rentang waktu observasi NLR. Dalam penelitian ini belum dipertimbangkan adanya penyakit penyerta (infeksi saluran pencernaan, infeksi saluran pernapasan, dan lainnya), gaya hidup, dan terapi penyerta yang diterima subjek. Kondisi tersebut berpotensi memengaruhi jumlah neutrofil, jumlah limfosit, dan NLR.^{4,36-38}

Simpulan

Tidak terdapat perubahan NLR yang bermakna pada pasien RA yang diberikan tata laksana fokus infeksi oral.

Daftar Pustaka

1. Fauci AS, Langford CA, Langford C, Harrison TR. Harrison's Rheumatology, 3E. Blacklick: McGraw-Hill Publishing; 2013.
2. Myrthe A.M. van Delft, Tom W.J. Huizinga. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020;110:102392
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023-38.
4. Rooney CM, Mankia K, Emery P. The role of the microbiome in driving ra-related autoimmunity. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:1013.

Research Article

5. Patil R, Gondivkar SM, Gadbail AR, Yuwanati M, Mankar M, Likhitkar M, et al. Role of oral foci in systemic diseases: an update. *Int J Contemp Dent Med Rev*. 2017;1-8.
6. Krishnan V. Systemic Affliction of oral focal sepsis. Kailasam S, editor. *J Indian Aca Oral Med Radiol*. 2012;24:137-41.
7. Vesna A. Focal infections in oral cavity. *J Dent Oral Health*. 2018;4(2):2.
8. Hupp JR, Fermeini EM. Head, neck, and orofacial infections: an interdisciplinary approach. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2016.
9. Fuggle NR, Kaul A, Smith TO, Sofat N. Hand to Mouth: A systematic review and meta-analysis of the association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Front Immunol*. 2016;7:80.
10. Erciyas K, Sezer U, Üstün K, Pehlivan Y, Kısacık B, Şenyurt S, et al. Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients. *Oral Dis*. 2013;19(4):394-400.
11. Khoury W, Glogauer J, Tenenbaum HC, Glogauer M. Oral inflammatory load: neutrophils as oral health biomarkers. *J Periodont Res*. 2020;55(5):594-601.
12. Samuel RO, Gomes-Filho JE, Azuma MM, Sumida DH, de Oliveira SHP, Chiba FY, et al. Endodontic infections increase leukocyte and lymphocyte levels in the blood. *Clin Oral Invest*. 2018;22(3):1395-401.
13. Wright HL, Moots RJ, Edwards SW. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(10):593-601.
14. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(5):597-601.
15. Yap H-Y, Tee S, Wong M, Chow S-K, Peh S-C, Teow S-Y. Pathogenic role of immune cells in rheumatoid arthritis: implications in clinical treatment and biomarker development. *Cells*. 2018;7(10):161.
16. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(7):731-5.
17. Rahman SA. Cara Praktis Penentuan Uji Statistik dalam Penelitian Kesehatan dan Kedokteran. 2 ed. Mitra Wacana Media. 2018.
18. World Health Organization, editor. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.
19. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editor. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015.
20. Løppenthin K, Esbensen BA, Østergaard M, Ibsen R, Kjellberg J, Jennum P. Morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis compared with an age- and sex-matched control population: a nationwide register study. *J Comorb*. 2019;9:2235042X1985348.
21. Coll PP, Lindsay A, Meng J, Gopalakrishna A, Raghavendra S, Bysani P, et al. The prevention of infections in older adults: oral health. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(2):411-6.
22. Skorupka W, Żurek K, Kokot T, Nowakowska-Zajdel E, Fatyga E, Niedworok E, et al. Assessment of oral hygiene in adults. *Cent Eur J Public Health*. 2012;20(3):233-6.
23. Smolen JS, Aletaha D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA*. 2018; 320(13):1360-72.
24. Albrecht K, Richter A, Callhoff J, Huscher D, Schett G, Strangfeld A, et al. Body mass index distribution in rheumatoid arthritis: a collaborative analysis from three large German rheumatoid arthritis databases. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):149.
25. Xu B, Lin J. Characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis in the United States: an NHANES analysis. *Peer J*. 2017;5:e4035.
26. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. Zhang J, editor. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e112361.
27. Durand R, Roufegarinejad A, Chandad F, Rompré PH, Voyer R, Michalowicz BS, et al. Dental caries are positively associated with periodontal disease severity. *Clin Oral Invest*. 2019;23(10):3811-9.
28. Al-Darwish M, El Ansari W, Bener A. Prevalence of dental caries among 12-14year old children in Qatar. *Saudi Dent J*. 2014;26(3):115-25.
29. Bruch JM, Treister N. *Clinical Oral Medicine and Pathology*. Cham: Springer International Publishing; 2017. [Cited March 5, 2020]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-29767-5>
30. Chandrashekhara S, Mukhtar Ahmad M, Renuka P, Anupama KR, Renuka K. Characterization of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(10):1457-67.
31. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):113-22.
32. Kumar PS. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease: Oral microbiome and systemic disease. *The Journal of Physiology*. 2017;595(2):465-76.

Research Article

33. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res.* 2013;92(5):399–408.
34. Scott IC, Lewis CM, Cope AP, Steer S. Rheumatoid arthritis severity: its underlying prognostic factors and how they can be combined to inform treatment decisions. *Int J Clin Rheumatol.* 2013;8(2):247–63.
35. Fresneda Alarcon M, McLaren Z, Wright HL. Neutrophils in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: same foe different m.o. *Front Immunol.* 2021;12:301.
36. Targońska-Stępnia B, Zwolak R, Piotrowski M, Grzechnik K, Majdan M. The relationship between hematological markers of systemic inflammation (neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte ratios) and ultrasound disease activity parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Med.* 2020;9(9):2760.
37. Ferreira R, Ganhão S, Garcia S, Fernandes BM, Pimenta S, Bernardes M, et al. AB1312 time-course change of neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in psoriatic arthritis patients and response to biologic therapy. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:2119.
38. Boulou D, Proudman SM, Metcalf RG, McWilliams L, Hall C, Wicks IP. The neutrophil-lymphocyte ratio in early rheumatoid arthritis and its ability to predict subsequent failure of triple therapy. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):373-6.