



**LAPORAN KEMAJUAN  
SKIM RISET DOSEN PEMULA FAKULTAS  
TAHUN 2021**

**SUB TEMA PENELITIAN: GIZI DAN KESEHATAN**

**SUB TOPIK PENELITIAN: PENGEMBANGAN GIZI, KESEHATAN, DAN  
PENANGGULAN PENYAKIT TROPIS DAN PENYAKIT TAK MENULAR**

**JUDUL PENELITIAN:  
PENGARUH *DISEASE MODIFYING ANTI RHEUMATOID DRUGS*  
(DMARD) TERHADAP *CLINICAL DISEASE ACTIVITY INDEX (CDAI)*  
PADA PASIEN *RHEUMATOID ARTHRITIS***

**TIM PENELITIAN :**

- |                                |                     |              |
|--------------------------------|---------------------|--------------|
| 1. apt. Rahmi Yosmar. M.Farm   | (NIDN 0017108503)   | (Ketua)      |
| 2. apt. Yoneta Srangenge, M.Sc | (NIDN 1008089002)   | (Anggota)    |
| 3. Sindi Suija                 | (No. BP 1711011015) | (Anggota)    |
| 4. Nailil Khaira Zulni         | (No. BP 1711013002) | (Anggota)    |
| 5. Prof. Dr. apt. Almahdy A    | (NIDN 0026015806)   | (Pembimbing) |

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG  
2021**

**HALAMAN PENGESAHAN**  
**PROPOSAL RISET DASAR UNIVERSITAS ANDALAS**

**Judul Penelitian** : Pengaruh *Disease Modifying Anti Rheumatoid Drugs* (DMARD) Terhadap *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) Pada Pasien *Rheumatoid arthritis*

**Skim** : Riset Dasar

**Sub Tema Penelitian** : Gizi dan Kesehatan

**Sub Topik Penelitian** : Pengembangan Gizi, kesehatan, dan Penanggulangan Penyakit Tropis dan Penyakit tak Menular

**Ketua Peneliti** :

a. Nama Lengkap : apt. Rahmi Yosmar, M. Farm. (P)

b. NIDN : 0017108503

c. ID Sinta : 6010780

d. ID Google Scholar : tWKCqY1AAAAAJ

e. Jabatan Fungsional : Lektor

f. Prodi, Fak : Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi

g. Nomor HP : 08126757874

h. Alamat e-mail : [rahmiyosmar@phar.unand.ac.id](mailto:rahmiyosmar@phar.unand.ac.id)

**Anggota Peneliti 1**

a. Nama Lengkap : apt. Yoneta Srangenge, M.Sc

b. NIDN : 1008089002

c. Prodi, Fak : Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi

**Anggota Mahasiswa 1**

a. Nama Lengkap : Sindi Suija

b. No. BP : 1711011015

**Anggota Mahasiswa 2**

a. Nama Lengkap : Nailil Khaira Zulni

b. No. BP : 1711013002

Mengetahui,  
Ketua Program Studi S1 Farmasi  
Fakultas Farmasi Univ. Andalas



**Dr. apt. Meri Susanti, M.Farm**  
NIP. 19770528 200812 2002

Padang, 20 Juni 2021  
Ketua Peneliti,



**apt. Rahmi Yosmar, M.Farm**  
NIP. 19851017 201012 2 005



Menyetujui,  
Dekan Fakultas Farmasi  
Universitas Andalas

**Prof. Dr. apt. Fatma Sri Wahyuni**  
NIP. 19740413 200604 2 001

## DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	i
RINGKASAN .....	1
BAB I. PENDAHULUAN.....	2
1.1. Latar Belakang.....	2
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian .....	5
1.4. Manfaat penelitian.....	5
1.5. Luaran penelitian.....	6
BAB II. RENCANA INDUK DAN PETA JALAN PENELITIAN UNIVERSITAS ANDALAS .....	7
BAB III. TINJAUAN PUSTAKA .....	8
3.1 Rheumatoid arthritis .....	8
3.2 Clinical Disease Activity Index (CDAI).....	20
BAB IV. METODE PENELITIAN .....	24
1.1. Tempat dan Waktu Penelitian .....	24
1.2. Rancangan Penelitian.....	24
4.4 Diagram Fishbone tahap penelitian 3 tahun kedepan.....	27
4.5 Diagram Alir Penelitian Tahap I.....	28
BAB V. KEMAJUAN PENELITIAN.....	29
Karakteristik sosiodemografis pasien dan nilai <i>Clinical Disease Activity Index (CDAI)</i> <i>Rheumatoid Arthritis</i> di RSUP Dr M. Djamil Padang.....	29
DAFTAR PUSTAKA.....	33

## RINGKASAN

*Rheumatoid arthritis* (RA) adalah penyakit autoimun yang biasa dikaitkan dengan kecacatan progresif dan komplikasi sistemik. RA ditandai dengan adanya inflamasi dan hiperplasia sinovial, produksi autoantibodi, kerusakan pada tulang dan tulang rawan. Selain itu, RA juga menyerang organ tubuh lainnya, seperti pembuluh darah, kulit, mata, serta paru-paru.(1). Berdasarkan data hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, perempuan lebih banyak menderita penyakit ini dengan persentase perempuan (8,5%) dan laki-laki (6,1%). Di Sumatera Barat prevalensi pasien yang menderita penyakit RA adalah 7,21%. Dari keseluruhan pasien RA di Sumatera Barat, penderita terbanyak berasal dari Kabupaten Agam (13%) dan paling sedikit dari Kabupaten Dharmasraya (3,31%). Untuk Kota Padang adalah sebanyak 5,25%.

Pada penyakit *rheumatoid arthritis*, penilaian aktivitas penyakitnya dapat dinilai dalam beberapa penilaian, salah satunya *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). CDAI merupakan salah satu penilaian gabungan penyakit RA dan didasarkan pada penjumlahan sederhana dari jumlah sendi bengkak dan nyeri (28 sendi) bersama dengan penilaian global pasien dan dokter pada skala VAS (0-10 cm). Penilaian aktivitas penyakit ini sangat penting, karena keputusan terapi RA berdasarkan aktivitas penyakit. RA diobati menggunakan kortikosteroid, antiinflamasi nonsteroid, serta *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs) seperti metotreksat, dan rituximab serta tocilizumab yang merupakan DMARDs biologis. Pengobatan dapat dilakukan dengan pemberian obat tunggal maupun kombinasi dari dua atau tiga obat. Pengobatan penyakit RA memiliki tujuan untuk pengendalian gejala dan aktivitas penyakit. Keuntungan utama menggunakan CDAI ini yaitu dapat digunakan di mana saja dan kapan saja untuk penilaian aktivitas penyakit pada pasien RA, dan CDAI ini sudah tervalidasi oleh Aletaha *et al.* (4,5,6,8)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Lee dkk (2014) menunjukkan bahwa pada pasien sebelumnya yang belum pernah menerima terapi metotreksat, monoterapi tofacitinib lebih unggul daripada metotreksat dalam mengurangi tanda dan gejala *rheumatoid arthritis* dan menghambat perkembangan kerusakan sendi struktural. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Savitri dkk (2019) di RSUP Dr. Hasan Sadikin menunjukkan bahwa penggunaan monoterapi DMARD yaitu metotreksat memberikan hasil yang lebih baik walau terapi yang sering digunakan adalah metilprednisolon monoterapi ataupun kombinasi. Kedua penelitian ini menggunakan Disease Activity Score-28 (DAS28) sebagai parameternya. (6,10)

Dari uraian tentang penelitian di atas dapat dilihat ada perbedaan pendapat mengenai keberhasilan terapi *rheumatoid arthritis* terhadap *Disease Modifying Anti Rheumatoid Drugs* (DMARD), serta di Indonesia belum ada penelitian yang melihat pengaruh pengobatan RA terhadap *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). Karena itulah peneliti ingin melakukan penelitian tentang pengaruh *Disease Modifying Anti Rheumatoid Drugs* (DMARD) terhadap *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) pada pasien *rheumatoid arthritis* rawat jalan poliklinik khusus rheumatologi di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2016 - 2020.

## **BAB I. PENDAHULUAN**

### **1.1.Latar Belakang**

*Rheumatoid arthritis* (RA) adalah penyakit autoimun yang biasa dikaitkan dengan kecacatan progresif dan komplikasi sistemik. RA ditandai dengan adanya inflamasi dan hiperplasia sinovial, produksi autoantibodi, kerusakan pada tulang dan tulang rawan. Selain itu, RA juga bisa menyerang organ tubuh lainnya, seperti pembuluh darah, kulit, mata, serta paru-paru.(1)

Awal perkembangan penyakit RA secara pasti belum diketahui, tetapi ada teori yang menyebutkan penyakit ini dimulai dari interaksi oleh lingkungan yang menyebabkan modifikasi gen sehingga terjadinya kerentanan gen. Ini memicu hilangnya toleransi terhadap protein diri yang mengandung residu sitrulin, yang dihasilkan oleh modifikasi pasca-translasi. Respon anticitrulline ini ditemukan dalam kompartemen sel T dan sel B dan dimulai pada jaringan limfoid sekunder atau sumsum tulang. Kemudian terjadi lokalisasi respon inflamasi terjadi pada sendi yang mungkin melibatkan jalur mikrovaskuler, neurologis, biomekanik, atau spesifik jaringan lainnya. Menyebabkan sinovitis yang lama-lama menyebabkan gangguan sistemik yang membentuk sindrom *rheumatoid arthritis*. (1)

RA merupakan penyakit autoimun kronis yang penderitanya didominasi oleh perempuan. Berdasarkan data hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, perempuan lebih banyak menderita penyakit ini dengan persentase perempuan (8,5%) dan laki-laki (6,1%). Dari data ini juga didapat bahwa penderita paling banyak berumur diatas 75 tahun (18.9%) dan pasien yang tinggal di pedesaan (7,8%). (1,2)

Di Sumatera Barat prevalensi pasien yang menderita penyakit RA adalah 7,21%. Dari keseluruhan pasien RA di Sumatera Barat, penderita terbanyak berasal dari Kabupaten Agam (13%) dan paling sedikit dari Kabupaten Dharmasraya (3,31%). Untuk Kota Padang adalah sebanyak 5,25%. Di Sumatera Barat kelompok umur terbanyak yang menderita RA adalah diatas 75 tahun (26,33%), diderita oleh perempuan (9,06%), tidak bekerja (10,11%) dan tidak/belum pernah sekolah (14,75%). (3)

Pada penyakit *rheumatoid arthritis*, penilaian aktivitas penyakitnya dapat dinilai dalam beberapa penilaian, seperti: penilaian pokok (jumlah sendi yang bengkak dan nyeri, penilaian global dari dokter dan pasien, laboratorium, dan disabilitas), penilaian tambahan (kelelahan dan kerusakan radiografi), indeks status gabungan, dan perubahan status (Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score 28 (DAS28), dan *Clinical Disease Activity Index* (CDAI)). Penilaian aktivitas penyakit ini sangat penting, karena keputusan terapi RA berdasarkan aktivitas penyakit. (4,5)

RA diobati menggunakan kortikosteroid, antiinflamasi nonsteroid, serta *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs) seperti metotreksat, dan rituximab serta tocilizumab yang merupakan DMARDs biologic. Pengobatan dapat dilakukan dengan pemberian obat tunggal maupun kombinasi dari dua atau tiga obat. Pengobatan penyakit RA memiliki tujuan untuk pengendalian gejala dan aktivitas penyakit. (6)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Hasnah Septia Yanti (2017) di RSUP Dr. M. Djamil Padang, menunjukkan bahwa pada pola penggunaan obat *rheumatoid arthritis*, obat yang paling banyak digunakan adalah metil prednisolon (31,35%), diikuti oleh metotreksat (30,22%), natrium diklofenak (21,75%), ibuprofen (8,19%), paracetamol (3,67%), sulfasalazine (2,28%), ketopfen (1,975%), klorokuin (0,84%), etoricoxib (0,84%), dan prednisolone (0,84%). Pada penelitian ini tidak disebutkan persentasi penggunaan obat secara khusus pergolongan obat, dan hanya dijelaskan secara umum saja. (7)

Seperti pada paragraf sebelumnya, disebutkan salah satu penilaian aktivitas penyakit yaitu *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). CDAI merupakan salah satu penilaian gabungan penyakit RA dan didasarkan pada penjumlahan sederhana dari jumlah sendi bengkak dan nyeri (28 sendi) bersama dengan penilaian global pasien dan dokter pada skala VAS (0-10 cm). Keuntungan utama menggunakan CDAI ini yaitu dapat digunakan di mana saja dan kapan saja untuk penilaian aktivitas penyakit pada pasien RA, dan CDAI ini sudah tervalidasi oleh Aletaha et al. (8)

Pasha (2017) melakukan penelitian tentang kolerasi antara *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) dengan Disease Activity Score-28 (DAS28) pada pasien *rheumatoid arthritis* di Indonesia. Penelitian ini didasari dari penelitian sebelumnya yang

membuktikan validitas CDAI dengan melihat kolerasinya dengan penilaian aktivitas penyakit *rheumatoid arthritis* lainnya. Perbedaannya yaitu pada pasien yang digunakan, pada penelitian ini digunakan pasien dari Indonesia karena ada kemungkinan perbedaan hasil karena perbedaan komorbid dan lainnya. Hasil yang didapatkan pada penelitian ini yaitu terdapat korelasinya. Outcome CDAI mencerminkan outcome DAS28 dengan sangat baik, sehingga terbukti validitas CDAI di Indonesia. (9)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Lee dkk (2014) menunjukkan bahwa pada pasien sebelumnya yang belum pernah menerima terapi metotreksat, monoterapi tofacitinib lebih unggul daripada metotreksat dalam mengurangi tanda dan gejala *rheumatoid arthritis* dan menghambat perkembangan kerusakan sendi struktural. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Savitri dkk (2019) di RSUP Dr. Hasan Sadikin menunjukkan bahwa penggunaan monoterapi DMARD yaitu metotreksat memberikan hasil yang lebih baik walau terapi yang sering digunakan adalah metilprednisolon monoterapi ataupun kombinasi. Kedua penelitian ini menggunakan Disease Activity Score-28 (DAS28) sebagai parameternya. (6,10)

Dari uraian tentang penelitian di atas dapat dilihat ada perbedaan pendapat mengenai keberhasilan terapi *rheumatoid arthritis* terhadap Disease Modifying Anti Rheumatoid Drugs (DMARD), serta di Indonesia belum ada penelitian yang melihat pengaruh pengobatan RA terhadap *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). Karena itulah penulis ingin melakukan penelitian tentang pengaruh Disease Modifying Anti Rheumatoid Drugs (DMARD) terhadap *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) pada pasien *rheumatoid arthritis* rawat jalan poliklinik khusus rheumatologi di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2016 - 2020.

## **1.2.Rumusan Masalah**

- 1) Bagaimanakah karakteristik demografi pasien *rheumatoid arthritis* di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
- 2) Bagaimanakah pola penggunaan Disease Modifying Anti Rheumatoid Drugs (DMARD) yang diberikan pada pasien *rheumatoid arthritis* di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
- 3) Bagaimakah *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) pada pasien *rheumatoid arthritis* di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
- 4) Bagaimana pengaruh Disease Modifying Anti Rheumatoid Drugs (DMARD) terhadap *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) pada pasien *rheumatoid arthritis* di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

## **1.3.Tujuan Penelitian**

- 1) Untuk mengetahui karakteristik demografis pasien *rheumatoid arthritis* di RSUP Dr M. Djamil Padang.
- 2) Untuk mengetahui pola penggunaan Disease Modifying Anti Rheumatoid Drugs (DMARD) yang diberikan pada pasien *rheumatoid arthritis* di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
- 3) Untuk mengetahui *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) pada pasien *rheumatoid arthritis* di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
- 4) Untuk mengetahui pengaruh *Disease Modifying Anti Rheumatoid Drugs* (DMARD) terhadap *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) pada pasien *rheumatoid arthritis* di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## **1.4.Manfaat penelitian**

- 1) Penelitian ini bermanfaat untuk memberikan informasi kepada Panitia Farmasi dan Terapi Rumah Sakit berupa data terkait pengaruh penggunaan *Disease Modifying Anti Rheumatoid Drugs* (DMARD) terhadap keberhasilan terapi yang



dievaluasi dari *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) pada pasien *Rheumatoid arthritis* di RSUP Dr. M. Djamil Padang

- 2) Penelitian ini bermanfaat untuk pendukung bahan ajar dan pengembangan pada Mata Kuliah Farmakoterapi..

### 1.5.Luaran penelitian

**Tabel 1. 1. Rencana Target Capaian Tahunan**

No	Jenis Luaran				Indikator Capaian
	Kategori	Subkategori	Wajib	Tambahan	2021
1.	Artikel Ilmiah dimuat di jurnal	Internasional bereputasi	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
		Nasional terakreditasi	Ada	Tidak ada	Submitted
2.	Artikel Ilmiah dimuat di prosiding	Internasional terindeks	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
		Nasional	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
3.	Invited speaker dalam temu ilmiah	Internasional	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
		Nasional	Tidak ada	Terdaftar	Tidak ada
4.	Visiting Lecturer	Internasional	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
5.	Hak Atas Kekayaan Intelektual (HKI)	Paten	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
		Paten sederhana	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
		Hak Cipta	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
		Merek dagang	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
		Rahasia dagang	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
		Desain Produk Industri	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
		Indikasi Geografis	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
		Perlindungan Varietas Tanaman	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
		Perlindungan Topografi Sirkuit Terpadu	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
6.	Teknologi Tepat Guna		Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
7.	Model/Purwarupa/Desain/Karya seni/ Rekayasa Sosial		Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
8.	Buku Ajar (ISBN)		Draft	Tidak ada	Draft
9.	Tingkat Kesiapan Teknologi (TKT)				1

## BAB II. RENCANA INDUK DAN PETA JALAN PENELITIAN UNIVERSITAS ANDALAS

Penelitian ini mengacu kepada roadmap Rencana Induk Penelitian (RIP) Universitas Andalas Tahun 2017-2020, penelitian termasuk dalam:

Tema : Ketahanan pangan, obat dan kesehatan.

Sub-Tema : Gizi dan Kesehatan

Topik : Gizi, Kesehatan dan Penyakit Tropis dan Penyakit Tak Menular

Sub-topik : Pengembangan gizi, kesehatan, dan penanggulangan penyakit tropis dan penyakit tak menular

Sub-topik penelitian unggulan dari penelitian ini adalah mengevaluasi keberhasilan terapi DMARD pada pasien RA melalui pengukuran aktifitas penyakit dengan melihat data klinis dan penunjang pasien. Hasil penelitian akan berkontribusi untuk pengembangan pelayanan kesehatan terutama dalam penaksanakan terapi RA. Penelitian ini bermanfaat dalam pengembangan bahan ajar khususnya pada mata kuliah Farmakoterapi.

Penelitian dilakukan dalam beberapa tahapan hingga diperoleh inovasi yang dibutuhkan untuk mempertahankan dan meningkatkan kesehatan pasien RA secara menyeluruh. Berikut tabel roadmap penelitian:

Tahapan (Pokok Bahasan Penelitian)	Tahun I	Tahun II	Tahun III
Menentukan karakteristik sosiodemografis pasien RA			
Menentukan pola penggunaan Obat DMARD pada pasien RA			
Mengetahui nilai CDAI pasien RA			
Mengetahui pengaruh DMARD terhadap CDAI			
Mensosialisasikan hasil penelitian melalui publikasi			

## **BAB III. TINJAUAN PUSTAKA**

### **3.1 Rheumatoid arthritis**

#### **3.1.1. Pengertian**

Kata arthritis berasal dari bahasa Yunani yaitu arthron (sendi) dan itis (peradangan). Sehingga untuk *rheumatoid arthritis* diartikan sebagai penyakit autoimun dimana persendian mengalami peradangan, pembengkakan hingga terasa nyeri dan akhirnya seringkali menyebabkan kerusakan bagian dalam sendi. *Rheumatoid arthritis* (RA) merupakan gangguan inflamasi kronik dan progresif yang ditandai dengan adanya keterlibatan sendi simetris poliartikular serta adanya manifestasi sistemik. (11,12)

Menurut McInnes (2011) *Rheumatoid arthritis* (RA) adalah penyakit autoimun yang biasa dikaitkan dengan kecacatan progresif dan komplikasi sistemik. RA ditandai dengan adanya inflamasi dan hiperplasia sinovial, produksi autoantibodi, kerusakan pada tulang dan tulang rawan. Selain itu, RA juga bias menyerang organ tubuh lainnya, seperti pembuluh darah, kulit, mata, serta paru-paru. Penyakit RA ini adalah penyakit autoimun yang pengobatannya dilakukan dalam jangka panjang. Dalam 15 tahun terakhir telah banyak perkembangan terkait pengobatan ini, sehingga kualitas dan harapan hidup pasien RA bertambah baik. Untuk pengobatan RA ini sendiri harus dilakukan sebaik-baiknya dan sedini mungkin agar bisa mendapatkan hasil yang lebih baik. (1,5)

#### **3.1.2. Epidemiologi**

Prevalensi penyakit *Rheumatoid arthritis* di dunia bervariasi tergantung etnik dan letak geografi dimana pasien tinggal. Saat ini mayoritas penduduk dunia tinggal di negara berpenghasilan menengah hingga rendah, sehingga banyak pula penderita RA pada daerah ini. Estimasi prevalensi penderita RA di berbagai belahan dunia berdasarkan meta-analisis yaitu 0,40% untuk Asia Tenggara, 0,37% untuk Mediterania Timur, 0,62% untuk Eropa, 1,25% untuk Amerika dan 0,42% untuk Pasifik Barat. Untuk jenis kelamin, pada daerah berpenghasilan menengah hingga rendah yaitu untuk laki-laki sebesar 0,16% sedang perempuan mencapai 0,75%. (13)

Di Indonesia berdasarkan data hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, di Indonesia prevalensi penderita *Rheumatoid arthritis* sebesar 7,3% dengan daerah memiliki prevalensi terbesar yaitu Aceh 13,3% dan daerah yang memiliki prevalensi terkecil yaitu Sulawesi Barat 3,2%. Perempuan lebih banyak menderita penyakit ini dengan persentase perempuan (8,5%) dan

laki-laki (6,1%). Dari data ini juga didapat bahwa penderita paling banyak berumur diatas 75 tahun (18,9%) dan pasien yang tinggal di pedesaan (7,8%). Di Sumatera Barat prevalensi pasien yang menderita penyakit RA adalah 7,21%. Dari keseluruhan pasien RA di Sumatera Barat, penderita terbanyak berasal dari Kabupaten Agam (13%) dan paling sedikit dari Kabupaten Dharmasraya (3,31%). Untuk Kota Padang adalah sebanyak 5,25%. Di Sumatera Barat kelompok umur terbanyak yang menderita RA adalah diatas 75 tahun (26,33%), diderita oleh perempuan (9,06%), tidak bekerja (10,11%) dan tidak/belum pernah sekolah (14,75%). (2,3)

### **3.1.3. Etiologi**

Penyakit *Rheumatoid arthritis* etiologinya belum diketahui secara pasti dan ditandai oleh sinovitis erosif yang simetris dan untuk beberapa kasus adanya keterlibatan jaringan ekstraartikular. Kasus perjalanan penyakit RA sebagian besar bersifat kronik dan fluktuatif yang dapat menyebabkan kerusakan sendi terus-menerus, kecacatan hingga kematian dini. Porter (2020) juga menyebutkan bahwa etiologi sebagian besar penyakit autoimun, salah satunya *rheumatoid arthritis* masih belum diketahui. Walaupun ada fase perkembangan penyakit yang jelas, mekanisme transisi antara fase-fase ini masih kurang jelas. Karena inilah, perawatan saat ini lebih fokus pada perubahan proses biologis yang mencegah kerusakan sendi dan penurunan fungsionalnya. (5,14)

Faktor resiko *Rheumatoid arthritis* dapat menyebabkan meningkatnya resiko timbulnya penyakit. Beberapa faktor resikonya yaitu:

#### 1) Faktor genetik

Faktor resiko yang diakibatkan oleh genetik ini cukup sering ditemukan dalam populasi, akan tetapi faktor genetik ini tidak meningkatkan resiko *rheumatoid arthritis* secara dramatis. Umumnya faktor resiko dikarenakan genetik ini diidentifikasi pada RA positif ACPA (anti-citrullinated-protein antibody), tetapi tidak semua faktor resiko pada RA positif ACPA adalah faktor genetik. Beberapa gen yang teridentifikasi pada kasus RA memiliki jalur/mekanisme yang sama seperti CD40, CTLA4, IL 2, IL21, PRKCC, PTPN22, dan STAT4 sama-sama terlibat dalam terganggunya sistem sel. (15)

#### 2) Faktor lingkungan

Pada faktor lingkungan, faktor resiko umumnya diakibatkan oleh dua hal yaitu polusi udara dan infeksi. Pada kasus polusi udara sudah ada bukti bahwa terjadinya peningkatan penyakit *rheumatoid arthritis* di lingkungan tersebut. Untuk infeksi diketahui beberapa mikroorganisme

menunjukkan peningkatan titer antibodi pada pasien RA dibandingkan pada control, tetapi tak ada satupun mikroorganisme tersebut yang bertanggung jawab terhadap perkembangan penyakit RA. (15)

### 3) Gaya hidup

Pada faktor disebabkan oleh gaya hidup, faktor resiko umumnya diakibatkan karena merokok, kopi, dan alkohol. Diantara ketiga faktor ini, merokok adalah faktor yang paling pasti. Sedang untuk kopi dan alkohol, diketahui memberikan efek buruk tapi belum terbukti meningkatkan gejala penyakit. (15)

### 4) Faktor hormonal

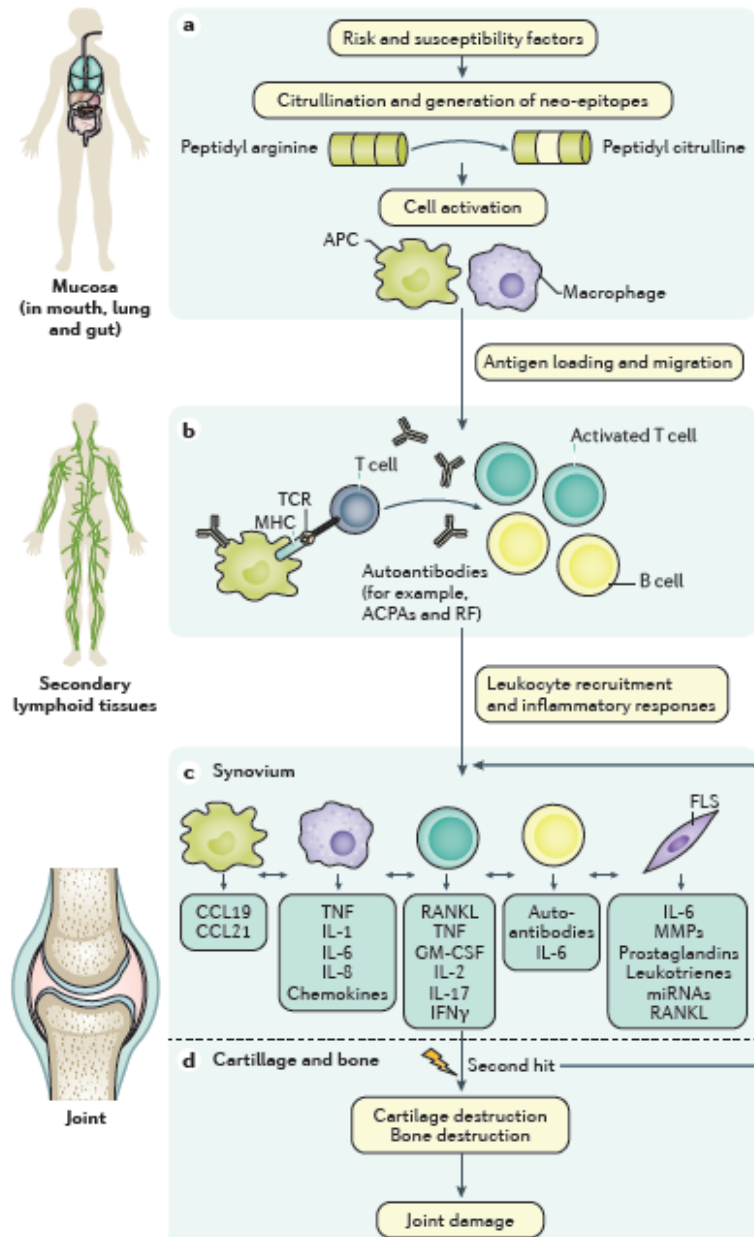
Faktor keseimbangan hormonal merupakan salah satu faktor resiko dari penyakit *rheumatoid arthritis*. Hal ini diduga karena RA cenderung diderita oleh wanita dan sering dijumpai remisi pada wanita hamil. Pada pasien yang sedang menjalani terapi hormone atau menggunakan kontrasepsi oral, beberapa studi melaporkan adanya pengurangan resiko RA. Begitu pula pada wanita menyusui, ditemukan adanya penurunan resiko RA pada wanita menyusui jangka panjang. (15,16)

#### **3.1.4. Patofisiologi**

Penyebab pasti *Rheumatoid arthritis* masih belum diketahui, tetapi banyak hipotesa yang bermunculan. Seperti mekanisme autoimun, penyakit yang disebabkan oleh antigen, dan infeksi. Sejauh ini yang dapat dipahami adalah patologi RA melibatkan sendi dan sinovial. Umumnya patogenesis RA dimulai bertahun-tahun sebelum munculnya gejala penyakit. Perkembangan RA dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan genetik yang akhirnya menyebabkan respon radang dan pengrusakan pada sinovial. Bagaimana faktor lingkungan dan genetik dapat menyebabkan hal tersebut masih belum dipahami secara lengkap. (17,18)

Smolen (2018) mengatakan faktor resiko RA dapat menyebabkan terjadinya citrullination (konversi amino pasca-translasi asam arginin menjadi sitrulin dalam berbagai protein, termasuk protein intraseluler dan matriks protein) dan membentuk neo-epitope yang dapat dikenali oleh sistem imun adaptif. Peptida yang diubah disajikan oleh antigen-presenting cells (APC), bermigrasi dan mengaktifkan respon imun adaptif di dalam jaringan limfoid, sehingga muncul pembentukan autoantibodi. Sel stroma (seperti fibroblast-like synoviocytes (FLS)), APC dan makrofag dapat diaktifkan secara lokal dan menghasilkan berbagai faktor inflamasi. Respon autoimun yang ditimbulkan oleh sistem imun memicu inflamasi sinovial. Serangan respon imun

yang terus menerus ini lama-kelamaan memicu kerusakan tulang rawan dan akhirnya kerusakan pada sendi. (17)



Gambar 1. Patofisiologi *Rheumatoid arthritis* (17)

Histamine, kinin dan prostaglandin yang dilepaskan akibat terjadinya inflamasi, menyebabkan peningkatan tekanan darah dan permeabilitas pembuluh darah. Hal ini menyebabkan udem, panas, merah dan rasa sakit. Peradangan kronis pada jaringan sinovial menyebabkan

terbentuknya pannus. Pannus menyerang tulang rawan dan menyebabkan kerusakan sendi. Menyebabkan hilangnya ruang antar sendi yang mengakibatkan berkurang hingga hilangnya gerak sendi. (12)

### **3.1.5. Manifestasi Klinis**

Pada *rheumatoid arthritis* gejala awal nonspesifik yang berkembang selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan yaitu kelelahan, badan lemah, dan nyeri sendi. Nyeri sendi cenderung simetris dan sakit pada sendi-sendi kecil di tangan, pergelangan tangan, kaki, siku, bahu, lutut, panggul dan juga pergelangan kaki. Kekakuan sendi biasanya memburuk di pagi hari, dan dapat dirasakan sepanjang hari. (12)

Pada pemeriksaan, beberapa kasus ditemukan sendi yang membengkak. Jaringan terasa lembut, kenyal, hangat, dan mungkin eritematosa (kulit kemerahan) Manifestasi ekstraartikular yang paling umum terjadi adalah anemia. Hal ini ditandai oleh peningkatan laju endap darah, penurunan hemoglobin dan adanya trombositosis. Walau pada beberapa kasus terjadi penurunan hemoglobin dan tidak dikaitkan dengan anemia, tetapi dengan tingginya aktifitas penyakit. (12,19,20)

### **3.1.6. Diagnosa**

Diagnosa yang pada pasien yang baru terkena atau pada awal gejala penyakit menggunakan kriteria klasifikasi *Rheumatoid arthritis* dari *American College of Rheumatology* (ACR) dan *European League Against Rheumatism* (EULAR). Klasifikasi ini menggunakan sistem penilaian dengan skor. Jika pasien mendapat skor  $\geq 6/10$  maka pasien tersebut dinyatakan terkena *Rheumatoid arthritis*. (21)

Teknik scoring di atas adalah yang paling sering dipakai untuk diagnosa awal penyakit. Untuk diagnosa hasil laboratoriumnya dapat dilihat dari adanya anemia normositik, anemia normokromik, trombositosis, leukopenia, peningkatan laju endap darah, faktor reumatoid positif (pada 60% -70% pasien), antibodi protein anticitrullinated positif (ACPA) (pada 50% -85% pasien) dan antibodi antinuklear positif (pada 25% pasien). (12)

Pasien *Rheumatoid arthritis* mengalami rasa sakit saat beristirahat, rasa sakit maksimal dirasakan pada pagi hari dan dapat dirasakan sepanjang hari. Kekakuan selama lebih dari 30 menit yang biasa juga disertai dengan pembengkakan (ini merupakan ciri radang sinovial). Infeksi sendi

yang simetris. Terakhir, adanya kemerahan pada bagian sendi yang terkena dan area lebih hangat dari pada daerah sekitarnya. (22)

### **3.1.7. Terapi**

Tujuan utama dari terapi adalah menurunkan aktivitas penyakitnya (sampai pada titik yang ditargetkan). Tujuan tambahannya adalah untuk mengontrol aktifitas penyakit dan nyeri sendi, menjaga agar mampu melakukan aktivitas sehari-hari, dan memperlambat kerusakan yang terjadi. (12)

#### **a. Terapi Non Farmakologi**

Edukasi teraupetik pasien sangat diperlukan dalam terapi. Edukasi dirancang agar pasien mampu mengatur hidupnya dan kondisi kesehatannya. Hal ini membantuk pasien untuk mengetahui dan memahami penyakit dan pengobatannya. Seperti mengetahui gerakan-gerakan yang akan mempengaruhi sendi, mengetahui pentingnya mengubah gaya hidup (diet, aktivitas sehari-hari, merokok, dan lain-lain), hingga belajar mengatasi sakit yang muncul dan masalah yang memicunya serta yang terkait dengan manajemen penyakit, pengobatan dan akibatnya. (23)

Aktivitas fisik dan olahraga merupakan komponen penting dalam terapi nonfarmakologi pada *rheumatoid arthritis*. Ada bukti bahwa program olahraga (aerobik ataupun latihan beban) memberikan efek positif seperti pada kekuatan otot, kemampuan fungsional, nyeri dan bahkan kualitas hidup. Olahraga dinamis aman dan bermanfaat baik pada awal terjadinya RA tanpa ada efek samping pada aktivitas penyakit maupun kerusakan biologis. Salah satu olahraga yang disarankan adalah yoga. Yoga dapat memperbaiki kemampuan fisik pasien RA dan membantu pengobatan RA. (23,24)

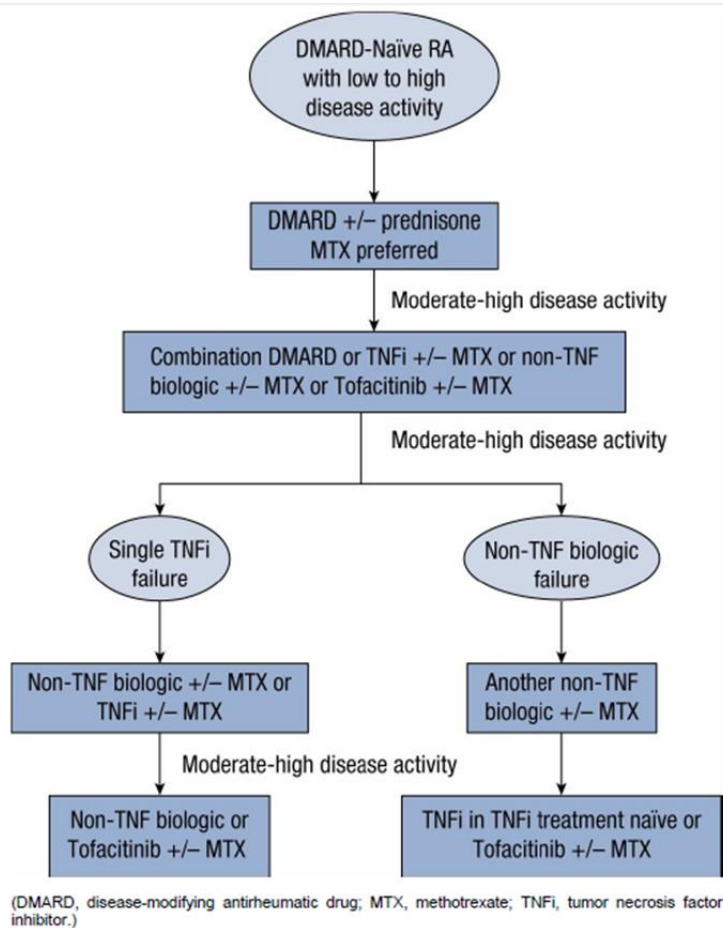
Panas, dingin, dan modalitas fisik lainnya sering digunakan dalam praktik rehabilitasi untuk penderita radang sendi. Modalitas fisik digunakan untuk efek fisiologis terapeutik mereka dengan tujuan menghilangkan rasa sakit dan kekakuan, meningkatkan fleksibilitas, dan memulihkan fungsi. Terapi nonfarmakologi lainnya yang dapat dilakukan seperti elektroterapi (penggunaan terapi berbagai bentuk arus listrik dengan tujuan untuk mengontrol nyeri dan stimulasi otot), Low-level laser therapy (LLLT), Whole-body vibration (jenis latihan latihan pasif yang menggunakan rangsangan mekanis frekuensi tinggi yang dihasilkan oleh platform bergetar dan disalurkan ke seluruh tubuh) dan penggunaan orthosis (untuk mengurangi rasa sakit dan memperbaiki struktur bagian yang sakit). (23)



b. Terapi Farmakologi

Agen farmakologis yang dikategorikan dapat mengurangi gejala *Rheumatoid arthritis* dan dapat menghambat kerusakan sendi radiografi disebut sebagai *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARD) dan agen biologik. Obat anti inflamasi non steroid (NSAID) dan/atau kortikosteroid dapat digunakan juga dalam terapi *Rheumatoid arthritis* untuk meredakan gejala (bila diperlukan). Obat-obat ini memberikan peningkatan yang relative cepat dibandingkan DMARD, namun NSAID tidak memiliki dampak untuk perkembangan penyakit dan kortikosteroid berpotensi menimbulkan komplikasi jangka panjang. (12)

Pada pasien *Rheumatoid arthritis* yang tetap mengalami sinovitis refrakter terhadap pengobatan, serta pasien yang mengalami keterbasan gerak (dikarenakan memburuknya fungsi sendi akibat kerusakan sendi/deformitas) dipertimbangkan untuk melakukan pembedahan. Untuk pasien yang terus menerus mengalami nyeri yang tak dapat dikendalikan dengan obat perlu dikonsultasikan juga untuk melakukan pembedahan. Pertimbangkan juga konsultasi dengan spesialis bedah untuk mencegah cacat yang ireversibel pada pasien dengan ruptur tendon yang nyata, kompresi saraf dan fraktur tulang belakang. Dijelaskan pada pasien mengenai manfaat yang diharapkan dari tindakan operasi yaitu untuk meredakan nyeri, memperbaiki fungsi sendi serta pencegahan kerusakan/deformitas sendi lebih lanjut. (5)



Gambar 2. Tatalaksana Terapi *Rheumatoid arthritis* Baru (<6 bulan) atau Sudah Lama (≥6 bulan) dengan Aktifitas Penyakit yang Rendah ke Tinggi. (12)

#### Pilihan Pengobatan:

##### a) Disease Modifying Anti Rheumatic Drug (DMARD)

Metotreksat direkomendasikan untuk penggunaan awal dikarenakan data menunjukkan hasil yang lebih unggul dibanding DMARD lainnya. Metotreksat bekerja dengan cara menghambat biosintesis purin dan dapat memperbaiki pembengkakan artikular dalam waktu 3-6 minggu. Obat ini tersedia dalam formulasi oral, intramuskular, dan subkutan. Efek samping obat yaitu mual, muntah, diare, stomatitis, peningkatan enzim hati, dan defisiensi asam folat. Cek hitung darah lengkap (CBC) dengan perbedaan dan tes fungsi hati harus dipantau pada pasien yang memakai agen ini. Karena teratogenitasnya, MTX dikontraindikasikan pada wanita hamil dan menyusui. Wanita dengan potensi melahirkan harus menggunakan kontrasepsi atau menghentikan agen ini

jika konsepsi direncanakan. Kontraindikasi tambahan termasuk penyakit hati kronis, alkoholisme, defisiensi imun, dan diskrasia darah yang sudah ada sebelumnya. (25)

Siklosporin merupakan salah satu Disease Modifying Anti Rheumatic Drug (DMARD). Digunakan jika penggunaan metotreksat tidak memberi efek terapi, bisa juga dikombinasikan dengan metotreksat jika metotreksat monoterapi tak memberi efek. Siklosporin biasa diberikan secara oral. Respon terapi biasanya muncul setelah 4-8 minggu, dan jika dalam 16 minggu efek terapi belum muncul maka terapi akan dihentikan. Monitor tekanan darah dan Scr tiap 2 minggu selama 3 bulan pertama, dan jika stabil lanjutkan monitor tiap bulan untuk seterusnya. Obat ini berada pada kategori C untuk ibu hamil dan terdistribusi melalui air susu. Siklosporin memiliki efek samping yang mempengaruhi ginjal, seperti meningkatkan resiko nefrotoksik, dan penurunan laju filtrasi ginjal. (26)

Hydroxychloroquine dirancang untuk mengganggu interaksi antara sel T pembantu dan makrofag penyaji antigen yang menyebabkan peradangan sendi dan menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi, sehingga mengurangi respons inflamasi secara keseluruhan. Hydroxychloroquine memiliki onset kerja bertahap selama 2-6 bulan, menunjukkan hasil perbaikan fungsional jangka panjang dan kerusakan retardasi radiografi. Efek samping umum mendominasi gastrointestinal, kulit, dan oftalmologi. Dosis tinggi dan durasi penggunaan hydroxychloroquine yang lama bertindak sebagai faktor risiko toksisitas retinal yang dapat berlanjut bahkan setelah penghentian hydroxychloroquine. Klorokuin dan hydroxychloroquine merupakan antimalaria yang bisa digunakan untuk obat *rheumatoid arthritis* dengan aktivitas inflamasi sedang. (25,27)

Azatriopin adalah obat yang diterima oleh Food and Drugs Administration (FDA) sebagai obat yang anti *rheumatoid arthritis*. Efek samping muncul pada 15 – 28 % pasien, beberapa efek samping yang muncul yaitu demam, kelelahan, hepatotoksik dan infeksi. Azatriopin kontraindikasi pada pasien hipersensitif, hamil (meningkatkan resiko keguguran), menyusui, dan pasien menderita infeksi. Azatriopin biasanya membutuhkan waktu 6 -8 minggu untuk mulai memberi efek terapi, dan jika belum memberi efek selama 3 bulan disarankan untuk dihentikan. (28)

Berdasarkan Food and Drugs Administration (FDA), siklofosfamid adalah merupakan agent immunosupresant. Efek samping yang biasa muncul yaitu gangguan pada kandung kemih dan kelenjar gonad. Siklofosfamid kontraindikasi dengan pasien hipersensitif dan alergi terhadap obat, dan pasien hamil serta menyusui. Complete blood counts (CBC) dan jumlah platelet perlu dimonitoring selama pemberian obat ini (29,30).

**Tabel 1. DMARD yang digunakan pada pengobatan *Rheumatoid arthritis***

<b>DMARD</b>	<b>Mekanisme</b>	<b>Dosis</b>	<b>Efek Samping</b>
Metotreksat	Menurunkan kemotaksis PMN dan mempengaruhi sintesis DNA	7,5 – 25 mg / minggu	Fibrosis hati, pneumonia interstitial
Siklosporin	Memblok sintesis IL-1 dan IL-2	2,5 – 5 mg / kgBB	Gagal ginjal
Azatriopin	Menghambat sintesis purin	2 – 2,5 mg / kgBB / hari	Hepatotoksik, infeksi, kelelahan
Sulfasalasin	Menghambat migrasi PMN dan angiogenesis	2 x 500 mg / hari ditingkatkan sampai 3 x 1000 mg	Supresi sumsum tulang
Siklofosfamid	Menghambat sintesis protein melalui ikatan silang DNA dan RNA	1 – 1,5 mg / kgBB / hari	Gangguan pada kandung kemih dan kelenjar gonad
Klorokuin basa	Menghambat lisosom dan juga pelepasan IL-1	6,5 mg / kgBB / hari (150 mg)	Kerusakan makula (jarang)
Leflunomide	Menghambat enzim dihidroorotat dehidrogenase sehingga pembelahan sel limfosit T auto reaktif jadi terhambat	20 mg / hari	Diare, alopecia, rash, sakit kepala, secara teoti beresiko infeksi karena immunosupresan

Sulfasalazin telah teruji secara klinis sebagai agen teraupetik *Rheumatoid arthritis* karena aktivitas antiradang dan antimikroba. SSZ memiliki kemampuan untuk meningkatkan produksi adenosin di tempat peradangan; menghambat pembentukan osteoklas melalui efek modulatori pada penggerak reseptor faktor nuklir  $\kappa\beta$  (RANK), osteoprotegerin, dan RANKL; menghambat

ekspresi TNF- $\alpha$  melalui apoptosis makrofag, dan menekan fungsi sel B. Sulfapyridine dapat mengurangi sekresi IL-8 dan monosit chemotactic protein 1 (MCP-1) dalam sitokin inflamasi. Efek samping yang umum dari SSZ termasuk toksisitas gastrointestinal dan sistem saraf pusat, ruam, kelainan fungsi hati, leukopenia dan agranulositosis, anemia megaloblastik, oligospermia, dan infertilitas. Untuk meminimalkan efek samping dilakukan dengan memulai terapi obat secara lambat dan pemantauan serial tes laboratorium tertentu. Tidak ada interaksi obat utama yang dilaporkan tetapi pasien harus berhati-hati tentang rasio risiko dan manfaat dengan kehamilan dan menyusui. (31)

Leflunomide bekerja dengan menghambat sintesis pirimidin, yang menyebabkan penurunan produksi limfosit. Obat ini tersedia dalam bentuk oral. Efek samping yang umum termasuk diare, sakit kepala, alopecia, dan ruam. Leflunomide dikontraindikasikan pada pasien gangguan hati berat, kehamilan, dan penggunaan bersamaan dengan teriflunomide. Parameter pemantauan termasuk CBC dan tes fungsi hati setidaknya setiap bulan selama 6 bulan pertama pengobatan, kemudian setiap 6–8 minggu setelahnya. (25)

#### b) Agen biologik

Tumor necrosis factor-alpha (TNF-  $\alpha$  ) inhibitor atau disebut juga penghambat tumor nekrosis faktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) memiliki aktivitas modifikasi penyakit. Obat ini adalah agen biologis, yang merupakan molekul protein besar, yang digunakan untuk memblokir sitokin proinflamasi untuk memperlambat perkembangan penyakit. Tumor necrosis factor-  $\alpha$  inhibitor bekerja dengan menghambat TNF-  $\alpha$  - sitokin multifungsi yang bertanggung jawab untuk inflamasi sistemik dan aktivitas imunoregulasi. Obat-obat ini diindikasikan pada aktivitas penyakit sedang hingga tinggi setelah kegagalan agen biologis non-TNF- $\alpha$ . Kelas agen biologik ini meliputi etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, dan certolizumab. Setiap obat bekerja melalui mekanisme unik untuk menghambat TNF- $\alpha$ . (25)

Tumor necrosis factor-alpha (TNF-  $\alpha$  ) inhibitor umumnya merupakan agen biologis pertama yang digunakan. Gagal jantung kongestif (HF) adalah kontraindikasi relatif untuk obat ini karena laporan peningkatan mortalitas jantung dan eksaserbasi gagal jantung. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-  $\alpha$  ) inhibitor dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker, terutama kanker limfoproliferatif. (12)

Non-TNF-  $\alpha$  biologic termasuk antagonis reseptor IL dan imunomodulator protein besar lainnya. Agen ini bekerja melalui berbagai mekanisme untuk membantu menumpulkan respons imun pada

*rheumatoid arthritis*. Pemilihan agen biologis harus dilakukan secara individual berdasarkan faktor pasien seperti pertimbangan dosis, faktor ekonomi, dan / atau profil efek samping. beberapa contoh obatnya adalah abatacept, rituximab, dan tolicizumab. (25)

**Tabel 2. Agen biologik yang biasa digunakan pada pengobatan RA**

Obat	Mekanisme	Dosis	Waktu Timbulnya Respon	Efek Samping
Etanercept	Anti TNF- $\alpha$	25 mg sc 2x/minggu atau 50 mg sc/minggu	2-12 minggu	Infeksi, demielinisasi saraf, TB
Infliximab	Anti TNF- $\alpha$	3 mg/kg iv pada minggu 0,2, & 4, kemudian tiap 8 minggu	2-12 minggu	Infeksi, demielinisasi saraf, TB
Golimumab	Anti TNF- $\alpha$	50 mg im tiap 4 minggu	2-12 minggu	Infeksi, demielinisasi saraf, TB
Rituximab	Anti CD20	1000 mg iv pada hari 0, 15	12 minggu	Reaksi infus, reaktivasi hepatitis B, aritmia, HT, infeksi
Tolicizumab	Anti Il-6R	8 mg/kg iv tiap 4 minggu	2 minggu	Infeksi, HT, TB gangguan fungsi hati

c) Kortikosteroid

Untuk pengobatan *rheumatoid arthritis* yang digunakan adalah kortikosteroid dosis rendah/sedang. Sebaiknya kortikosteroid dihindari pemberiannya bersamaan dengan NSAID sambil menunggu efek terapi DMARD. Kortikosteroid diberikan dalam jangka waktu sesingkat mungkin dan dengan dosis serendah mungkin yang dapat mencapai efek klinis. Biasanya dosis yang diberikan adalah prednison < 7,5 mg sehari dan dosis sedang diberikan 7,5 mg – 30 mg sehari. Penggunaan kortikosteroid harus diperhatikan efek sampingnya seperti hipertensi, retensi cairan, hiperglikemi, osteoporosis, katarak dan kemungkinan terjadinya aterosklerosis dini. (5)

Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID)

Obat anti inflamasi non steroid (NSAID) dapat diberikan pada pasien *rheumatoid arthritis*. NSAID harus diberikan pada dosis efektif serendah mungkin dan dalam waktu sesingkat mungkin dikarenakan NSAID tidak mempengaruhi perjalanan penyakit. Pemilihan NSAID yang dipergunakan tergantung pada biaya dan efek sampingnya. Kombinasi 2 atau lebih NSAID harus dihindari karena tidak menambah efektivitas tetapi meningkatkan efek samping. (5)

### 3.2 Clinical Disease Activity Index (CDAI)

*Clinical Disease Activity Index* (CDAI) atau disebut juga dengan Disease Activity Score (DAS) klinis merupakan salah satu indeks status gabungan dalam penilaian penyakit *Rheumatoid arthritis*. *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) merupakan cara yang lebih baru untuk evaluasi aktivitas penyakit *Rheumatoid arthritis*. Ini adalah satu-satunya indeks aktivitas penyakit tanpa adanya acute-phase reactant (penanda peradangan yang menunjukkan perubahan signifikan dalam konsentrasi serum selama peradangan). (5,8)

Perkembangan CDAI awalnya didasarkan pada anggapan bahwa indeks aktivitas penyakit yang tersedia yaitu Disease Activity Score 28 (DAS28), meskipun bagus sebagai skala berkelanjutan dan sangat penting dalam studi klinis pada penyakit *Rheumatoid arthritis*, mungkin terlalu rumit untuk penilaian aktivitas penyakit dalam praktik klinis rutin. Kemudian muncul untuk hanya menggunakan penjumlahan numerik dari nilai-nilai kumpulan variabel aktivitas penyakit yang mencerminkan penyakit sendi inflamasi, ternyata ini terbukti valid dan sensitif terhadap perubahan pada pasien *Rheumatoid arthritis* yang telah dihitung berdasarkan metoda lain. Selanjutnya, konsep ini diimplementasikan dan divalidasi untuk RA menggunakan beberapa set data uji klinis. (8)

Pengukuran CDAI dapat dilakukan dengan rumus di bawah ini: (15)

***Clinical Disease Activity Index* (CDAI) :**

**= SJC28 + TJC28 + patient global health (VAS; 0–10) + physician global (VAS; 0–10)**

Keterangan: SJC28 = 28-swollen-joint-count (pembengkakan pada 28 sendi), TJC28 = 28-tender-joint count (nyeri tekan pada 28 sendi), VAS, visual analogue scale.

**Tabel 3. Nilai Ambang Batas Aktivitas Penyakit Rheumatoid Arthritis**

<b>Aktifitas Penyakit</b>	<b>Nilai CDAI</b>
Remisi	$\leq 2,8$
Rendah	$< 10$
Sedang	$< 22$
Tinggi	$\geq 22$

*Clinical Disease Activity Index* (CDAI) adalah indeks penilaian tanpa reaktan fase akut untuk menilai aktivitas penyakit. CDAI didasarkan pada penjumlahan sederhana dari jumlah sendi bengkak dan nyeri dari 28 sendi (bahu, siku, pergelangan tangan, metacarpophalangeal (MCP), proximal interphalangeal (PIP), dan lutut) bersama dengan penilaian global pasien dan dokter pada skala VAS (0-10 cm) untuk mencegah aktivitas penyakit. Validitas CDAI dibuktikan oleh Aletaha et al. dengan mempelajari validitas korelasionalnya (mengacu pada perbandingan dengan ukuran aktivitas penyakit lainnya), validitas diskriminan (dalam pengaturan ini berkaitan dengan korelasi perubahan dalam skala dengan perubahan dalam ukuran aktivitas penyakit lainnya), dan validitas konstruksi (mempertimbangkan korelasi dengan hasil penting penyakit, seperti perkembangan radiologi) dengan berbagai metode statistik. (8)

Pasha (2017) melakukan penelitian tentang korelasi antara *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) dengan Disease Activity Score-28 (DAS28) pada pasien *rheumatoid arthritis* di Indonesia. Penelitian ini didasari dari penelitian sebelumnya yang membuktikan validitas CDAI dengan melihat korelasinya dengan penilaian aktivitas penyakit *rheumatoid arthritis* lainnya. Perbedaannya yaitu pada pasien yang digunakan, pada penelitian ini digunakan pasien dari Indonesia karena ada kemungkinan perbedaan hasil karena perbedaan komorbid dan lainnya. Hasil yang didapatkan pada penelitian ini yaitu terdapat korelasinya. Outcome CDAI mencerminkan outcome DAS28 dengan sangat baik, sehingga terbukti validitas CDAI di Indonesia. (9)

Keuntungan yang terbesar penggunaan CDAI adalah potensinya untuk digunakan dalam evaluasi pasien dengan *rheumatoid arthritis* secara konsisten dan secara independen dari perangkat penghitungan apa pun, oleh karena itu, CDAI pada dasarnya dapat digunakan di mana saja dan kapan saja untuk penilaian aktivitas penyakit pada pasien RA. (8)



Di bawah ini penjelasan dari beberapa faktor klinis dalam aktivitas penyakit *rheumatoid arthritis* serta penjelasan dari penilaian CDAI:

1. Tender Joint Count (TJC)

Tender Joint Count (TJC) atau jumlah sendi nyeri merupakan salah satu penilaian pokok aktivitas penyakit *rheumatoid arthritis*. Sendi yang dinilai yaitu bahu, siku, pergelangan tangan, metacarpophalangeal (MCP), proximal interphalangeal (PIP), dan lutut. Tender Joint Count (TJC) juga termasuk dalam penilaian indeks status gabungan penyakit seperti DAS, DAS28, dan CDAI. Pasien yang memiliki nilai TJC lebih tinggi biasanya mendapat penilaian indeks status gabungan yang lebih tinggi, tetapi tingkat peradangan sendinya lebih rendah. (5,32)

2. Swollen Joint Count (SJC)

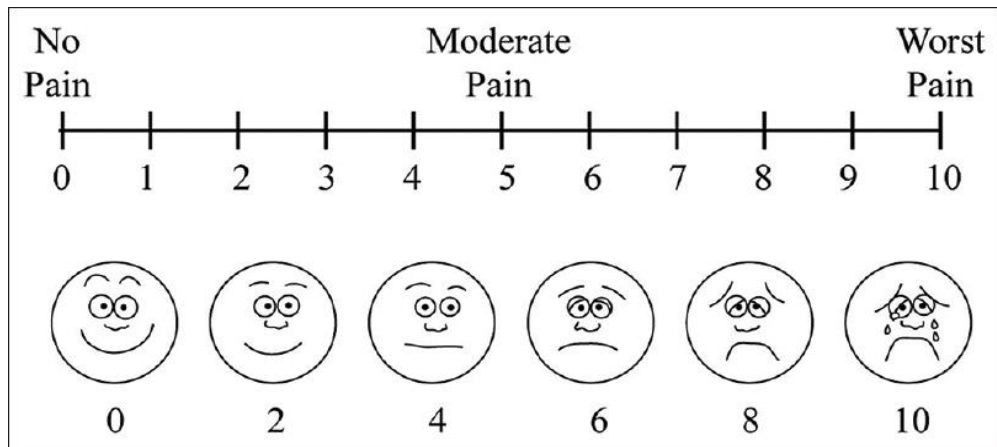
Swollen Joint Count (SJC) atau jumlah sendi bengkak ialah salah satu penilaian pokok aktivitas penyakit *rheumatoid arthritis*. Sendi yang dinilai sama dengan Tender Joint Count (TJC) yaitu bahu, siku, pergelangan tangan, metacarpophalangeal (MCP), proximal interphalangeal (PIP), dan lutut. SJC mencerminkan jumlah jaringan sinovial yang meradang. SJC merupakan komponen utama dari skor aktivitas penyakit (DAS) dan penilaian indeks status gabungan lainnya. Ahli reumatologi diharapkan untuk memasukkan SJC pada setiap kunjungan pasien. (5,33)



Gambar 3. Sendi yang bengkak pada pasien *Rheumatoid arthritis* (34)

3. Visual Analog Scale (VAS) Nyeri

Visual Analog Scale (VAS) Nyeri merupakan salah satu penilaian pokok dalam aktivitas penyakit *rheumatoid arthritis*. Penggunaan Visual Analog Scale (VAS) ini merupakan metode yang lebih subjektif yang berasal dari dokter dan pasien. Pasien dapat menunjukkan pengukuran VAS untuk nyeri, penilaian global aktivitas artritis, atau kesehatan secara umum. VAS yang paling umum dilakukan oleh dokter adalah penilaian global aktivitas *rheumatoid arthritis*. (5,35)



Gambar 4. Visual Analog Scale (VAS) (36)

## **BAB IV. METODE PENELITIAN**

### **1.1. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini akan dilaksanakan di instalasi rekam medik RSUP Dr. M. Djamil Padang selama lebih kurang 6 bulan.

### **1.2. Rancangan Penelitian**

#### **4.2.1 Jenis Penelitian**

Jenis penelitian ini yaitu deskriptif dan analitik, dengan pendekatan secara retrospektif.

#### **4.2.2 Sumber Data**

Data didapat dari rekam medik pasien *rheumatoid arhritis* rawat jalan Poliklinik Khusus Rheumatologi di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2016 - 2020.

#### **4.2.3 Penetapan kriteria penderita**

##### **4.2.3.1 Kriteria Inklusi**

Pasien *Rheumatoid Arhritis* Poliklinik Khusus Rheumatologi di RSUP Dr. M. Djamil Padang yang berada pada usia dewasa dan geriatri yang telah melakukan *follow up* dan mendapat terapi DMARD.

##### **4.2.3.2 Kriteria Ekslusi**

Pasien *Rheumatoid Arthritis* Poliklinik Khusus Rheumatologi di RSUP Dr. M. Djamil Padang yang tidak lengkap atau tidak datang follow up selanjutnya.

##### **4.2.4 Teknik Pengambilan Sampel**

Teknik pengambilan sampel dilakukan secara non random purposive sampling yaitu semua data yang memenuhi kriteria inklusi dijadikan sampel penelitian. Data diambil dari rekam medik pasien Rheumatoid Arthritis dari tahun 2016 – 2020 dengan jumlah sampel minimal 30 pasien. Hal ini berdasarkan studi pendahuluan untuk jumlah populasi pasien RA selama 5 tahun tersebut sebanyak 79 pasien.

### **4.3 Prosedur Kerja**

#### **4.3.1 Administrasi Izin Penelitian ke RSUP Dr. M. Djamil Padang**

Dilakukan pembuatan surat izin penelitian untuk meminta data rekam medik pasien *rheumatoid arthritis* rawat jalan Poliklinik Khusus Rheumatologi di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

#### **4.3.2 Pengajuan Kode Etik Penelitian**

Pengajuan kode etik penelitian kesehatan untuk memastikan penelitian yang diselenggarakan sesuai dengan prinsip etika dalam penelitian.

#### **4.3.3 Pengumpulan Data**

Pengumpulan data penelitian dilakukan dengan alur sebagai berikut:

1. Pemilihan pasien yang masuk ke dalam kriteria inklusi.
2. Pengisian lembar pengumpulan data sesuai dengan rekam medik pasien.

Adapun data yang dibutuhkan pada rekam medik antara lain:

- a) Data karakteristik pasien berupa nama pasien, jenis kelamin, umur, status pendidikan, dan pekerjaan.
- b) Data obat DMARD yang digunakan.
- c) Data klinis penyakit seperti jumlah sendi yang nyeri, jumlah sendi yang bengkak, penilaian global nyeri (VAS) dari dokter dan penilaian global nyeri (VAS) dari pasien.

#### **4.3.4 Pengolahan dan Analisis data**

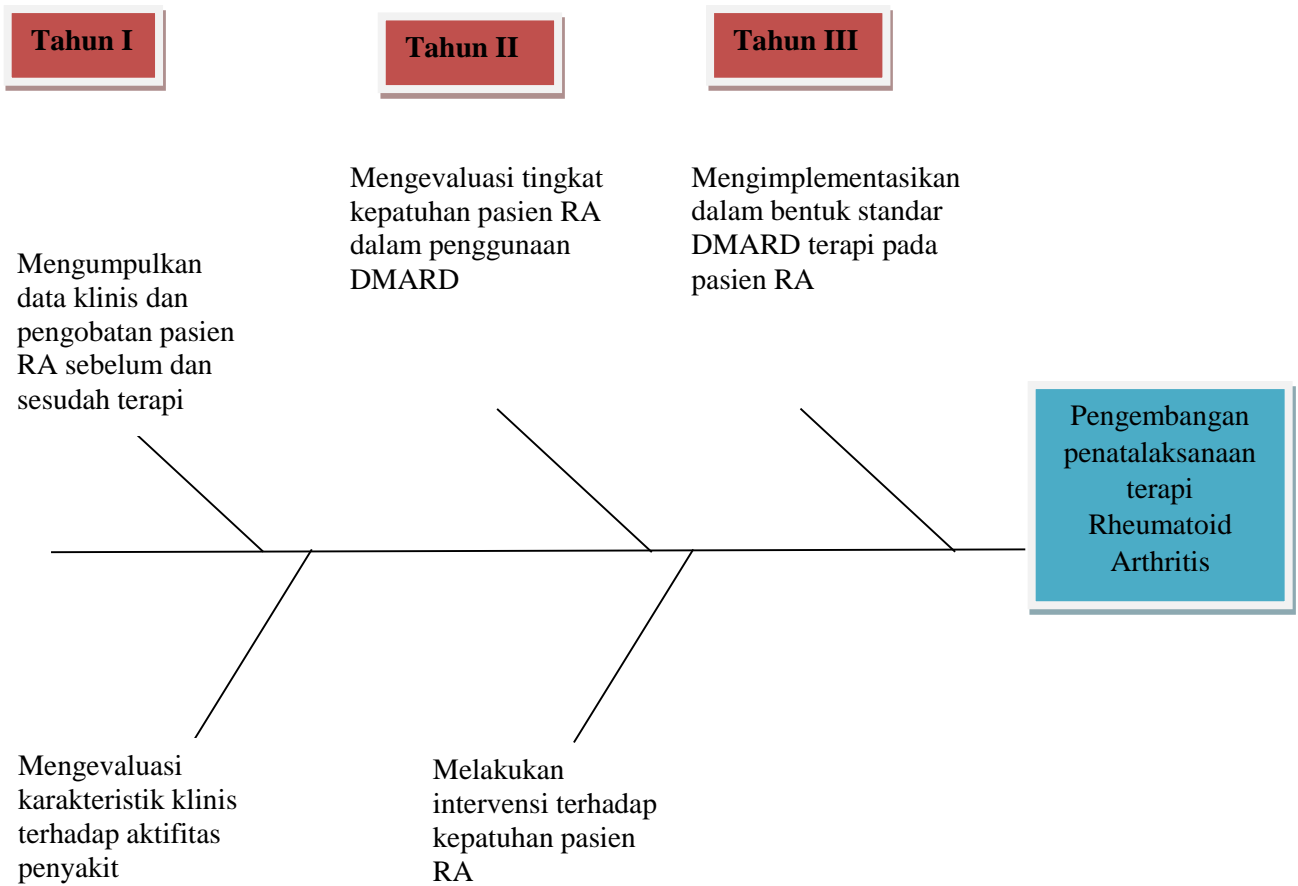
Data diambil kemudian dianalisa secara deskriptif dalam bentuk kualitatif dan kuantitatif. Data kualitatif dianalisis untuk mengetahui karakteristik sosiodemografi terhadap *Clinical Disease Activity Index (CDAI)* pada pasien *rheumatoid arthritis*. Data ini diuji dengan program SPSS menggunakan uji *Chi Square*. Sedangkan data kuantitatif dianalisis untuk melihat pengaruh *Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD)* terhadap CDAI pada pasien *rheumatoid arthritis*. Dilakukan terlebih dahulu uji normalitas yaitu *Kolmogorov-Smirnov Test*. Jika data terdistribusi normal

dilanjutkan dengan *Paired T-Test* menggunakan SPSS, sedang untuk data tidak normal digunakan uji *Wilcoxon*.

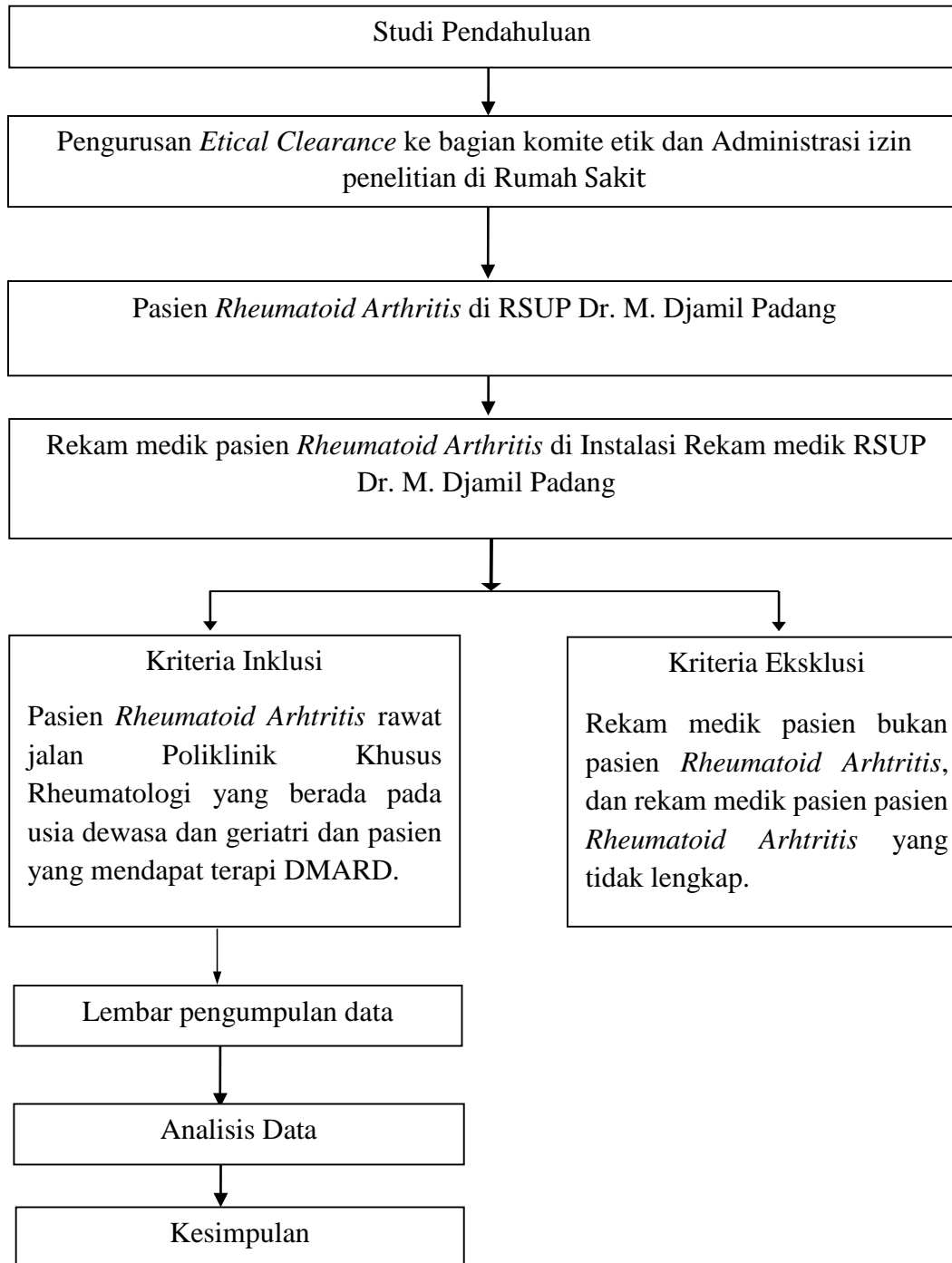
#### **4.3.5 Penarikan Kesimpulan**

Berdasarkan hasil analisis yang dilakukan, maka didapatkan kesimpulan tentang bagaimana karakteristik sosiodemografi pasien terhadap *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) serta pengaruh pengobatan *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARD) terhadap CDAI pada pasien *rheumatoid arthritis*.

#### 4.4 Diagram Fishbone tahap penelitian 3 tahun kedepan



#### 4.5 Diagram Alir Penelitian Tahap I



## BAB V. KEMAJUAN PENELITIAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di instalasi rekam medik RSUP Dr. M. Djamil Padang. Jumlah populasi yang ada adalah 79 pasien pada tahun 2016 - 2020, dan didapatkan jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 61 pasien. Dari data didapatkan hasil sebagai berikut:

### Karakteristik sosiodemografis pasien dan nilai *Clinical Disease Activity Index (CDAI) Rheumatoid Arthritis* di RSUP Dr M. Djamil Padang

**Tabel 4.** Hubungan sosiodemografi dengan nilai *Clinical Disease Activity Index (CDAI)* pasien

Data Karakteristik	Kategori	n	%	CDAI			Uji Chi Square	p
				Rendah	Sedang	Tinggi		
<b>Jenis Kelamin</b>	Laki-Laki	2	3,28	0	2	0	Fisher exact	1,000
	Perempuan	59	96,72	11	41	7		
<b>Umur</b>	20 - 24	4	6,6	0	3	1	Pearson	1,000
	25 - 34	12	19,7	3	7	2		
	35 - 44	15	24,6	3	11	1		
	45 - 54	19	31,1	4	12	3		
	55 - 64	8	13,1	0	8	0		
	>65	3	4,9	1	2	0		
<b>Tingkat Pendidikan</b>	Tak Tamat SD	3	4,9	1	2	0	Fisher exact	0,343
	SD	4	6,6	1	3	0		
	SMP	2	3,3	1	1	0		
	SMA	30	49,2	3	23	4		
	DIII	1	1,6	0	1	0		
	S1	21	34,4	5	13	3		
<b>Status Pekerjaan</b>	IRT	28	45,9	7	19	2	Fisher exact	1,000
	Mahasiswa	3	4,9	0	2	1		
	Pegawai Negeri	13	21,3	1	10	2		
	Pegawai Swasta	6	9,8	2	4	0		
	Wiraswasta	2	3,3	1	1	0		
	Lain-Lain	9	14,8	0	7	2		



Keterangan:

$p > 0,05$  = tidak ada perbedaan signifikan karakteristik sosiodemografi pasien terhadap nilai *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) pasien

$p < 0,05$  = ada perbedaan signifikan karakteristik sosiodemografi pasien terhadap nilai *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) pasien

Dari tabel 4 dapat dilihat bahwa penderita *rheumatoid arthritis* terbanyak adalah perempuan dengan jumlah pasien 59 orang (96,72%) dan selanjutnya pasien laki-laki hanya sebanyak 2 orang (3,28%). Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian oleh Savitri (2019) yang menyatakan bahwa perempuan lebih banyak menderita penyakit *rheumatoid arthritis* dibanding laki-laki. Hal ini juga sejalan dengan data riskesmas tahun 2018 oleh pemerintah. Jumlah pasien wanita yang lebih banyak ini karena adanya gangguan keseimbangan pada hormon. Saat wanita sedang mengalami *menopause*, hormon estrogen menurun dan inilah kondisi yang memicu terjadinya gangguan autoimun pada tubuh. Tak hanya itu, hormon estrogen juga memiliki sifat imunomodulator. Hormon estrogen dapat menurunkan jumlah zat yang dapat menyebabkan inflamasi pada jaringan sinovial dan sendi. (2,6,36)

Dalam analisa bivariat antara jenis kelamin dan nilai CDAI pasien, diperoleh  $p = 1,000$  ( $p > 0,05$ ) artinya tidak ada perbedaan signifikan jenis kelamin pasien terhadap nilai *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) pasien. Dilihat pada perempuan nilai CDAI ada yang rendah, sedang, dan tinggi sedangkan pada laki-laki nilai CDAInya sedang semua, akan tetapi nilai sedang adalah kejadian terbanyak pada perempuan, dan ini merupakan hal yang sama pada laki-laki. Tidak adanya perbedaan signifikan ini dikarenakan adanya pengaruh gaya hidup seperti merokok, kopi, dan bertambahnya berat badan yang saat ini dapat terjadi pada laki-laki maupun perempuan. (15)

Untuk data usia pasien, dapat dilihat bahwa pasien terbanyak ada pada rentang usia 45-54 tahun sebanyak 19 orang (31,1%). Diikuti oleh usia 35-44 tahun sebanyak 15 orang (24,6%), usia 25-34 tahun sebanyak 12 orang (19,7%), usia 55-64 tahun sebanyak 8 orang (13,1%), usia 20-24 tahun sebanyak 4 orang (6,6%). Serta, usia penderita *rheumatoid arthritis* paling sedikit adalah >65 tahun yaitu sebanyak 3 orang (4,9%).

Dalam analisa bivariat antara umur dan nilai CDAI pasien, diperoleh  $p = 1,000$  ( $p > 0,05$ ) artinya tidak ada perbedaan signifikan umur pasien terhadap nilai *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) pasien. Pada pasien usia 20-44 tahun kategori CDAI pada nilai rendah sebanyak 6 orang dan nilai sedang hingga tinggi adalah 25 orang. Pada pasien usia 45 tahun hingga di atas 65 tahun, kategori CDAI pada nilai rendah adalah 5 orang dan nilai sedang

hingga tinggi adalah 25 orang. Dapat dilihat bahwa perbedaan antara dua kelompok di atas tidak terlalu besar. Hasil ini sejalan dengan penelitian Savitri (2019) yang menyebutkan bahwa penderita *rheumatoid arthritis* didominasi oleh pasien berusia 40-60 tahun. Hal ini dikarenakan salah satu faktor resiko dari *rheumatoid arthritis* adalah usia tua. Tak hanya itu, gaya hidup yang buruk juga sangat mempengaruhi, seperti merokok, kopi, dan bertambahnya berat badan. Karena inilah pasien pada usia 30 tahunan dapat menempati urutan kedua terbanyak, dan pada analisa bivariat tak ada perbedaan signifikannya. (6,15)

Pasien *rheumatoid arthritis* yang memiliki tingkat pendidikan setara SMA adalah yang paling banyak, sejumlah 30 orang (49,2%). Diikuti oleh S1 sebanyak 21 orang (34,4%), tamat SD sebanyak 4 orang (6,6%), tak tamat SD sebanyak 3 orang (4,9%). Serta, tingkat pendidikan pasien *rheumatoid arthritis* paling sedikit adalah DIII sebanyak 1 orang (1,6%). Dalam analisa bivariat antara pendidikan dan nilai CDAI pasien, diperoleh  $p=0,343$  ( $p>0,05$ ) artinya tidak ada perbedaan signifikan pendidikan pasien terhadap nilai *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) pasien.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Yanti (2017) juga didapat *rheumatoid arthritis* yang memiliki tingkat pendidikan setara SMA adalah yang paling banyak. Tingkat pendidikan merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi pasien untuk mengambil keputusan dalam melakukan perawatan terhadap penyakitnya. Semakin tinggi ilmu seseorang, maka semakin mudah pula mereka menerima informasi, dan semakin tinggi kesadaran akan kesehatan. Sehingga, keinginan untuk berobat akan semakin besar. (7,38)

Berdasarkan status pekerjaannya, pasien penderita *rheumatoid arthritis* terbanyak adalah ibu rumah tangga sebanyak 28 orang (45,9%) diikuti oleh pegawai negeri sebanyak 13 orang (21,3%). Untuk pasien yang bekerja sebagai pegawai swasta adalah sebanyak 6 orang (9,8%), wiraswasta sebanyak 2 orang (3,3%), dan mahasiswa sebanyak 3 orang (4,9%). Serta untuk pekerjaan lainnya selain yang disebutkan di atas adalah sebanyak 9 orang (14,8%). Dalam analisa bivariat antara pekerjaan dan nilai CDAI pasien, diperoleh  $p=1,000$  ( $p>0,05$ ) artinya tidak ada perbedaan signifikan umur pasien terhadap nilai *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) pasien.

Menurut hasil riskesdas (2018), jumlah pasien berprofesi petani adalah yang terbanyak. Hal ini berbeda dengan hasil yang didapat oleh peneliti, yaitu ibu rumah tangga adalah pasien *rheumatoid arthritis* terbanyak. Perbedaan hasil ini bisa terjadi karena beberapa hal, salah satunya yaitu tempat penelitian. Peneliti melakukan penelitian di kota Padang yang berada di daerah pesisir laut, jadi kemungkinan adanya pasien petani sangat kecil. Dari

penelitian dapat dilihat juga bahwa dibandingkan pasien lainnya yang merupakan pegawai dan mahasiswa, ibu rumah tangga memiliki kegiatan fisik lebih tinggi. Menurut Ilar (2018), disebutkan bahwa semakin tingginya aktivitas fisik seseorang, maka bisa meningkatkan resiko penyakit *rheumatoid arthritis*. (2,39)

## **5.2 RENCANA PENELITIAN SELANJUTNYA**

Tahapan selanjutnya dari penelitian ini akan menganalisa pola penggunaan obat DMARD dan melakukan uji beda terkait perbedaan nilai CDAI yang diperoleh sebelum dan setelah mendapatkan terapi DMARD.

## DAFTAR PUSTAKA

1. McInnes IB, Schett G. Mechanism of Disease The Pathogenesis of *Rheumatoid arthritis*. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205–19.
2. Kementrian Kesehatan. Hasil Utama Riset Kesehata Dasar (RISKESDAS). 2018;44(8):1–200.
3. Riskesdas. Laporan Provinsi Sumatera Barat Riskesdas 2018. Laporan Riskesdas Nasional 2018. 2018. 493 p.
4. Santosa D, Hidayat R, Prasetyo M, Nugroho P. Diagnostic values of DAS28 and DAS28-squeeze in evaluating *Rheumatoid arthritis* disease. *Indones J Rheumatol*. 2018;8(2):10–4.
5. Indonesian Rheumatology Association. Diagnosis & Penatalaksanaan Artritis Reumatoid – Perhimpunan Reumatologi Indonesia [Internet]. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2014. iii–26. Available from: <https://reumatologi.or.id/rekomendasi-perhimpunan-reumatologi-indonesia-reumatoid-arthritis-2014/>
6. Savitri SA, Kartidjo P, Rahmadi AR, Vikasari SN. Hubungan Pemilihan Obat dan Keberhasilan Terapi Pasien *Rheumatoid arthritis*. *Indones J Clin Pharm*. 2019;8(4):237.
7. Yanti HS. Skripsi Evaluasi Penggunaan Obat *Rheumatoid arthritis* di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2016. Padang: Fakultas Farmasi Universitas Andalas; 2017.
8. Singh H, Kumar H, Handa R, Talapatra P, Ray S, Gupta V. Use of *Clinical Disease Activity Index* Score for Assessment of Disease Activity in *Rheumatoid arthritis* Patients: An Indian Experience. *Arthritis*. 2011;2011(December):1–5.
9. Pasha M, Isbagio H, Albar Z, Rumende C. Correlation Of *Clinical Disease Activity Index* And Disease Activity Score-28 in Indonesian *Rheumatoid arthritis* Patients. *Indones J Rheumatol*. 2017;9(1):231092.
10. Lee EB, Fleischmann R, Stephen Hall. Tofacitinib versus Methotrexate in *Rheumatoid arthritis*: Kommentar. *N Engl J Med*. 2014;21(4):157.
11. Gordon NF. Radang Sendi. Jakarta: PT Raja Grafindo; 2002.
12. DiPiro JT, Wells BG, Schwinghammer TL, DiPiro C V. Pharmacotherapy Handbook. Tenth Edit. Weitz M, Kearns. B, editors. United States: McGraw-Hill Education; 2017.
13. Rudan I, Sidhu S, Papan A, Meng S-J, Xin-Wei Y, Wang W. Prevalence of *rheumatoid arthritis* in low- and middle-income countries: A systematic review and analysis. *J Glob Health*. 2015;5(1):010409–010409.
14. Porter CK, Riddle MS, Laird RM, Loza M, Cole S, Garipey C. Cohort profile of a US military population for evaluating pre-disease and disease serological biomarkers in rheumatoid and reactive arthritis: Rationale, organization, design, and baseline characteristics. *Contemp Clin Trials Commun*. 2020;17(October 2019).
15. Emery P. Atlas of *Rheumatoid arthritis*. Atlas of *Rheumatoid arthritis*. 2015.
16. TR S. Wanita Dan Penyakit Autoimun Selama Hidupnya. Sugiyono, editor. Yogyakarta:

- Siklus; 2011.
17. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS. *Rheumatoid arthritis*. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;4:1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
  18. Rathore H, Rathore B, Singh S. *Rheumatoid arthritis: a Chronic Inflammatory Disease and Its Pathophysiology*. *Era's J Med Res*. 2019;6(1):88–92.
  19. Elsheemy MS, Hasanin AH, Mansour A, Mehrez SI, Abdel-Bary M. Etanercept improved anemia and decreased hepcidin gene expression in a rat model of *rheumatoid arthritis*. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019;112(January):108740. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108740>
  20. Arul DR, Kumar DPP. Study Of Hematological Profile In *Rheumatoid arthritis* Patients. *IOSR J Dent Med Sci*. 2016;15(09):96–100.
  21. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO. 2010 *Rheumatoid arthritis* classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–81.
  22. Salmeron JL, Rahimi SA, Navali AM, Sadeghpour A. Medical diagnosis of *Rheumatoid arthritis* using data driven PSO–FCM with scarce datasets. *Neurocomputing* [Internet]. 2017;232:104–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucom.2016.09.113>
  23. Küçükdeveci AA. Nonpharmacological treatment in established *rheumatoid arthritis*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(5).
  24. Pukšić S, Mitrović J, Čulo MI, Živković M, Orehovec B, Bobek D. Effects of Yoga in Daily Life program in *rheumatoid arthritis*: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2021;57.
  25. Srivastava SB, Fluegel N, Mansukhani RP. Pharmacologic Management of *Rheumatoid arthritis*. *Orthop Nurs*. 2019;38(6):390–5.
  26. American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. McEvoy GK, editor. Bathesda: American Society of Health System Pharmacist; 2011.
  27. BNF 76 September 2018- March 2019. *J Chem Inf Model*. 2019;53(9):1689–99.
  28. Mohammadi O, Kassim TA. Azathioprine [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542190/>
  29. Ogino MH, Tadi P. Cyclophosphamide [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087/>
  30. BPOM. Obat yang Menekan Proses Penyakit Reumatik [Internet]. [cited 2021 Feb 22]. Available from: <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-10-otot-skelet-dan-sendi/101-obat-reumatik-dan-gout/1013-obat-yang-menekan-proses-penyakit>
  31. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. *Rheumatoid arthritis*: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res* [Internet]. 2018;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
  32. Hammer HB, Michelsen B, Provan SA, Sexton J, Lampa J, Uhlig T. Tender Joint Count

- and Inflammatory Activity in Patients With Established *Rheumatoid arthritis*: Results From a Longitudinal Study. *Am Coll Rheumatol*. 2018;27–35.
33. Sokka T, Pincus T. RA\_outcome measures\_quant Jt counts\_CER 05. 2005;
  34. Joint pain and swelling [Internet]. Health Direct. 2019 [cited 2021 Feb 10]. Available from: <https://www.healthdirect.gov.au/joint-pain-and-swelling>
  35. Hochberg MC, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael E. Weisman. *Rheumatology Sixth Edition*. Sixth Edit. Weisman V, H M, editors. Philadelphia: Elsevier; 2015.
  36. Visual Analogue Scale [Internet]. Yale University. 2021 [cited 2021 Feb 10]. Available from: <https://assessment-module.yale.edu/im-palliative/visual-analogue-scale>