

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 20	No. 2	Hal. 73-169	Surabaya Maret 2014	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-------------	------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia
(*Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*)**
Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2013–2016
(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 008/PP-PATKLIN/III/2014)

Pelindung:

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Ketua:

Puspa Wardhani

Wakil Ketua:

Maimun Zulhaidah Arthamin

Sekretaris:

Dian Wahyu Utami

Bendahara:

Bastiana Bermawi

Anggota:

Osman D. Sianipar

Penelaah Ahli:

Riadi Wirawan, AAG. Sudewa, Rustadi Sosrosuhardjo, Rahayuningsih Dharma, Mansyur Arif

Penelaah Pelaksana:

Prihatini, July Kumalawati, Ida Parwati, Tahono, FM. Judajana, Krisnowati, Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Aryati, Purwanto AP, Jusak Nugraha, Sidarti Soehita, Maimun Zulhaidah Arthamin, Endang Retnowati, Noormartany, Edi Widjajanto, Budi Mulyono, Adi Koesoema Aman, Uleng Bahrun, Ninik Sukartini, Kusworini Handono, JB. Soeparyatmo, M. Yolanda Probahoosodo, Rismawati Yaswir

Berlangganan:

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

Bastiana Bermawi dr, SpPK

Bank Mandiri KCP SBY PDAM No AC: 142-00-1079020-1

Alamat Redaksi:

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Mayjend. Prof. Dr Moestopo 6–8 Surabaya.
Telp/Fax. (031) 5042113, 085-733220600 E-mail: majalah.ijcp@yahoo.com

Akreditasi No. 66/DIKTI/KEP/2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

- Metode *Bromcresol Green* (BCG) dan *Bromcresol Purple* (BCP) pada Sirosis Hati yang Mendapat Infus Albumin
(Bromcresol Green (BCG) and Bromcresol Purple (BCP) Methods in Liver Cirrhosis Patients Receiving Albumin Infusion)
Miftahul Ilmiah, Leonita Anniwati, Soehartini 73–79
- Angka FIB-4 dan *Highly Active Anti Retroviral Therapy* di antara Pasien Pengidap Infeksi HIV
(FIB-4 Score and Highly Active Anti Retroviral Therapy Among HIV Infected Patients)
Liliana A, Noormartany, Sugianli AK 80–84
- Hubungan Antara Umur, Umur Mulai Sakit, Lama Sakit dengan LED, CRP, DAS28-led di Arthritis Reumatoid
(Associations Between Age, Age at Onset, Disease Duration with ESR, CRP, DAS28-esr in Rheumatoid Arthritis)
J. Soeroso, FM. Judajana 85–92
- Bakteri Patogen Aerob dan Uji Kepekaannya di Ruang Bedah Pusat
(Testing of Aerobic Pathogenic Bacteria in Central Operating Rooms)
Agustini, Nurhayana Sennang, Benny Rusli 93–96
- Rusip Sehubungan Profil Lipid dalam Keadaan Hiperkolesterolemia
(Rusip Related to the Lipid Profile in Hypercholesterolemia)
Indranila KS, Satrianugraha MD 97–102
- Rerata Volume Trombosit, Hitung Leukosit dan Trombosit di Apendisitis Akut
(Mean Platelet Volume, White Blood Cell and Platelet Count in Acute Appendicitis)
Jayadi Festiawan, Nurhayana Sennang, Ibrahim Abdul Samad 103–106
- Simvastatin Generik
(Generic Simvastatin)
DAP Rasmika Dewi, DG. Diah Dharma Santhi, DM Sukrama, AA. Raka Karsana 107–110
- Genotipe dan Subtipe Virus Hepatitis B Penderita yang Terinfeksi Kronik Aktif
(Genotypes and Subtypes of Hepatitis B Virus in Chronic Active Hepatitis B Infection)
Gondo Mastutik, Juniastuti, Ali Rohman, Mochamad Amin, Poernomo Boedi Setiawan 111–115
- Peramalan Sepsis Akibat Procalcitonin Terkait Keluaran Hasil Klinis
(The Prediction of Sepsis Due to Procalcitonin Related to Clinical Outcome)
Umi S. Intansari, Nunung Dartini, Kismardhani 116–121
- Kadar TGF- β 1 Plasma dan Limfosit-T CD4⁺ di Penderita yang Terinfeksi HIV Stadium I
(Plasma Levels of TGF- β 1 and CD4⁺ T-lymphocytes Stage I HIV-Infected Patients)
Alberthina, Endang R, Erwin AT 122–127
- Sari Etanol, Etil Asetat Alang-alang (*Imperata Cylindrica*) terhadap Superoxide Dismutase (SOD)
(Ethanol Extract and Ethyl Acetate of Alang-alang (Imperata Cylindrica) on Superoxide Dismutase (SOD))
St Khaerunnisa, Sutji Kuswarini, Suhartati, Lina Lukitasari, Ira Humairah, Reza Arta BN, Gwenny IP 128–132

Sekuens Terawetkan Terkait HIV-1 (<i>Conserved Sequences and HIV-1</i>) Efrida, Andani Eka Putra	133–140
Pengaruh Merokok Sigaret pada Pemeriksaan Resisten Aspirin (<i>Effects of Cigarette Smoking on Laboratory Aspirin Resistance</i>) D.I.S Siregar, Z. Lubis, H. Hariman	141–146
Kadar Kalium di Packed Red Cells Simpanan (<i>Potassium Levels in Stored Packed Red Cells</i>) Angeline Sutjianto, Asvin Nurulita, Fitriani Mangarengi	147–149
Keabsahan Engrailed-2 di Kanker Prostat (<i>Validity of Engrailed-2 in Prostate Cancer</i>) Elsa Yulius, Ida Parwati, Anna Tjandrawati, Dewi Kartika T	150–153
TELAAH PUSTAKA	
Petanda Biologik Terkini Lupus Nefritis (<i>Update Biomarkers of Lupus Nephritis</i>) Hani Susianti, Kusworini Handono	154–159
LAPORAN KASUS	
Pemeriksaan CKMB dan Hs-troponin T pada Pasien Infark Jantung dengan Peningkatan Segmen Non-ST (<i>Examination of CKMB and High Sensitive Troponin T in Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction Patients</i>) AK. Salim, M. Suryaatmadja, Hanafi DA	160–167
INFO LABORATORIUM MEDIK TERBARU	168–169

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 20 No. 2 Maret 2014

Puspa Wardhani, Kusworini Handono, Riadi Wirawan, Maimun Zulhaidah Arthamin,
Sidarti Soehita, Jusak Nugraha, Prihatini, Purwanto AP, AAG. Sudewa

HUBUNGAN ANTARA UMUR, UMUR MULAI SAKIT, LAMA SAKIT DENGAN LED, CRP, DAS28-LED DI ARTRITIS REUMATOID

(Associations Between Age, Age at Onset, Disease Duration with ESR, CRP, DAS28-ESR in Rheumatoid Arthritis)

J. Soeroso¹, FM. Judajana²

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease affecting joints with a high disability and premature deaths. The successful treatment depends on the monitoring and control of the disease activities. Age, Age at onset and its duration are related to the dynamics of the related activities in RA. The objective of the study is to determine the associations between the age, the Age at onset and its duration with the related activity markers like ESR, CRP and DAS28-ESR in RA. A cross sectional study was done on 44 patients suffering from RA obtained from the Rheumatology Outpatient Clinic at the Dr Soetomo Provincial Hospital, Surabaya. They were diagnosed using the American College of Rheumatology (ACR) Criteria 1987. Kruskal-Wallis tests were used to determine the associations between age (years), age at onset (years), its duration (months) with ESR (mm/hour), CRP (n) and DAS28-ESR respectively. Analysis results of the Kruskal-Wallis test includes: The age for the high ESR, namely: age ≥ 20 vs. age < 20 , $p=0.035$; age ≥ 30 vs. age < 30 , $p=0.002$; age ≥ 40 vs. age < 40 , $p=0.000$; and age ≥ 50 vs. age < 50 , $p=0.047$. The age for the high DAS28-ESR score namely: age ≥ 30 vs. age < 30 , $p=0.020$; and age ≥ 40 vs. age < 40 , $p=0.013$. The disease duration for the high ESR namely: disease duration ≥ 96 vs. Disease duration < 96 , $p=0.044$. The disease duration for the high CRP namely: disease duration ≥ 84 vs. disease duration < 84 , $p=0.015$ and disease duration ≥ 96 vs. disease duration < 96 , $p=0.029$. All ages at onset segments were not associated with the high ESR, CRP as well as with the high DAS28-ESR. In this study it can be concluded that the age of patients suffering from RA is associated with high ESR. The older the age of the patients the higher will be the ESR. Older age is also associated with the high DAS28-ESR. The longer the disease duration will be related with the high ESR, as well as the high CRP. ESR may be considered as a practical tool for measuring the disease activity in RA, mainly for outpatients.

Key words: Age, onset, duration, activity, rheumatoid arthritis

ABSTRAK

Artritis reumatoid (AR) merupakan penyakit inflamasi sistemik kronik di persendian, yang menimbulkan kecacatan dan kematian dini. Keberhasilan pengobatan bergantung pemantauan dan pengendalian aktivitas penyakit. Umur, Umur mulai sakit dan lama sakit pada AR berhubungan dengan kecergasan aktivitas penyakitnya. Tujuan penelitian ini adalah untuk penentuan hubungan antara umur (tahun), Umur mulai sakit dan lama sakit (bulan) dengan petanda aktivitas seperti: LED, CRP dan DAS 28-LED di pasien AR. Penelitian dilakukan secara kajian belah lintang di 44 pasien AR dari Unit Rawat Jalan (URJ) Reumatologi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya yang didiagnosis berdasarkan patokan *American College of Rheumatology* (ACR) 1987. Uji *Kruskal-Wallis* digunakan untuk menentukan hubungan umur (tahun), Umur mulai timbul (tahun) dan variabel (bulan) dengan LED, CRP dan DAS28-LED. Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan hubungan yang bermakna, yaitu: Umur (tahun) untuk LED tinggi, meliputi: umur ≥ 20 dibandingkan yang < 20 , $p=0,035$; umur ≥ 30 dibandingkan yang < 30 , $p=0,002$; umur ≥ 40 dibandingkan yang < 40 , $p=0,000$ dan umur ≥ 50 dibandingkan yang < 50 , $p=0,047$. Umur untuk angka DAS28-LED tinggi, meliputi: umur ≥ 30 dibandingkan yang < 30 , $p=0,020$ dan umur ≥ 40 dibandingkan yang < 40 , $p=0,01$. Lama sakit (bulan) untuk LED tinggi, meliputi: lama sakit ≥ 96 dibandingkan dengan variabel yang < 96 , $p=0,044$. Semua bagian umur mulai timbulnya penyakit tidak berhubungan dengan LED, CRP maupun DAS28-LED. Didasari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa umur pasien pengidap AR berhubungan dengan LED yang tinggi, yaitu semakin lanjut umur pasien AR semakin tinggi LED. Lama AR berhubungan dengan LED maupun CRP tinggi. LED lebih murah dan mudah dikerjakan untuk menetapkan aktivitas penyakit di pasien AR rawat jalan.

Kata kunci: Umur, lama, aktivitas penyakit, artritis reumatoid

PENDAHULUAN

Artritis reumatoid (AR) merupakan penyakit inflamasi otoimun sistemik, menahun dan kumat-kumatan di persendian dengan sasaran jaringan

sinovia. Jumlah pengidap AR di dunia beragam antara 0,3 %–2,1%.¹ Di Malang, Jawa Timur, kejadian pengidap AR di penduduk desa dan kota dilaporkan sebanyak 0,5% dan 0,6%.² Artritis reumatoid lebih

¹ Departemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya. E-mail: joewono.soeroso4@gmail.com

² Departemen-SMF Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

banyak diidap perempuan dari laki-laki, dengan perbandingan sekitar 3:1.¹ Di AR, nyeri berkelanjutan dengan intensitas tinggi disertai kerusakan sendi yang pesat menimbulkan cacat menetap dan kematian dini.^{1,3,4} Menurut teori kemiripan molekul, patogenesis AR berhubungan dengan reaksi imunologik silang antara *human leucocyte antigen* (HLA) kelas II yang membawa urutan asam amino yang sama dengan asam amino *heat shock protein* (HSP) dari *E.coli* atau HSP virus tertentu. Gen lain yang berperan di perjalanan penyakit AR adalah protein *tyrosine phosphatase non-receptor* 22 (PTPN22) yang mempengaruhi seleksi sel B otoreaktif. Gen *peptidyl arginine deiminase type IV* (PADI4), yang terkait dengan hasil faktor reumatoid dan *anti cyclic citrullinated protein* (anti CCP). Reaksi tersebut memicu sel T dan sel B menghasilkan molekul proinflamasi seperti: TNF α , IL-1, IL-6, IL-17, molekul oksidatif dan enzim proteolitik yang berkelanjutan untuk menimbulkan sinovitis kronik aktif dan berakhir dengan terjadinya kerusakan sendi. Dampak buruk AR tersebut disebabkan perjalanan penyakit AR yang belum diketahui secara menyeluruh, sehingga belum ada pengobatan AR secara tuntas. Umur, Umur mulai sakit, lamanya sakit dan faktor psikososial merupakan faktor peramalan AR.¹⁻⁴ Sampai saat ini, belum ada pengobatan yang dapat menyembuhkan AR, pasien harus menerima pengobatan seumur hidup, dengan bahaya tinggi terkait pengobatan. *Disease modifying anti rheumatic drugs* (DMARDs) seperti: metotreksat, leflunomide, sulfasalazin, siklosporin, kortikosteroid takaran rendah, obat anti-inflamasi non steroid (OAINS) merupakan pengobatan farmakologik bagi AR.^{1,6-8} Zat biologik seperti: anti TNF- α , anti IL-1, anti IL-6 memberi harapan baru bagi pasien AR dengan remisi cepat, tetapi mahal. Tujuan semua perobatan tersebut adalah meredam inflamasi aktif terkait AR, sehingga inflamasi dan nyeri berkurang serta kerusakan sendi dapat dicegah. Pengelolaan AR diperlukan alat ukur yang teliti untuk memantau dinamika aktivitas penyakit, yaitu: laju endap darah (LED)⁸⁻¹¹ dan *C-reactive protein* (CRP)^{10,12,13} yang merupakan petanda inflamasi yang sering digunakan.⁶⁻¹⁰ Peningkatan LED di AR terkait dengan inflamasi dan kadar protein tahap akut yang tinggi, sehingga memudahkan eritrosit membentuk formasi *rouleaux* yang menyebabkan laju endap eritrosit menjadi lebih cepat.¹² Hasil sitokin proinflamasi berlebihan, terutama IL-6 juga merangsang hati untuk menghasilkan CRP.⁶ Para peneliti di bidang Reumatologi sering menerapkan LED, CRP dan alat *Disease Activity Score of 28 joints* (DAS28) yang digabung dengan LED (DAS28-LED) sebagai alat ukur aktivitas penyakit AR. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan hubungan

antara variabel bebas: umur, Umur mulai sakit dan lamanya mengidap penyakit, dengan variabel bergantung: LED, CRP dan DAS28-LED. Diharapkan penentuan hubungan antara variabel bebas seperti umur, Umur mulai sakit dan lamanya mengidap penyakit dengan LED, CRP serta DAS-LED sebagai pemantau kecergasan aktivitas penyakit AR,¹⁰⁻¹⁴ hasil telitian ini memberikan manfaat bagi penatakelolaan pasien AR.

METODE

Rancangan penelitian ini adalah kajian belah-lintang analitik,¹³ yang digunakan untuk penentuan hubungan antara variabel bebas umur (tahun) waktu penyertaan subjek penelitian, Umur mulai sakit (tahun) dan lama sakit (bulan) dengan variabel bergantung LED, CRP dan DAS28-LED.⁸⁻¹⁴ Jumlah terteliti adalah pasien AR dari Unit Rawat Jalan (URJ) Reumatologi RSUD Dr Soetomo, Surabaya. Diagnosis AR ditetapkan oleh Dokter Spesialis Penyakit Dalam Konsultan Reumatologi berdasarkan patokan *American College of Rheumatology* (ACR) 1987 yang telah diperbaiki (Tabel 1).¹⁴ Patokan penyertaan penelitian adalah laki-laki dan perempuan yang mengidap AR, berumur ≥ 16 tahun. Patokan ketidaksertaan adalah hamil, buta huruf, tidak dapat berbahasa Indonesia, pengidap: diabetes mellitus (DM), tuberkulosis paru, infeksi dan mereka yang menolak untuk mengisi atau menandatangani borang persetujuan tindakan. Besar sampel terhitung penelitian 44 pasien AR.¹³ Diagnosis DM ditetapkan melalui konsensus Perhimpunan Endokrinologi Indonesia 2006, yaitu bila didapat gejala khas berupa: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Bagi pasien semacam itu perlu pemeriksaan gula darah puasa vena ≥ 126 mg/dL atau pemeriksaan gula darah vena sewaktu ≥ 200 mg/dL.¹⁵ Pasien yang dicurigai tuberkulosis (TB) paru, dilakukan *direct observe treatment short course* (DOTS) yang disarankan oleh WHO yaitu; hasil tiga kali pemeriksaan dahak, kelainan radiologis atau kultur *M. tuberculosis*. TB paru digolongkan dengan bakteri tahan asam (BTA) positif atau TB paru dengan BTA negatif. Semua dugaan TB paru ditentukan dengan tiga spesimen dahak dalam waktu dua hari, yaitu sewaktu - pagi - sewaktu (SPS) yang positif.¹⁶ Di setiap subjek penelitian dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorik. Semua pasien mendapatkan pengobatan baku AR yaitu: metotreksat 7,5-15 mg/minggu, asam folat 1 mg/hari, klorokuin 250 mg/hari, prednisolon metil 2-8 mg/hari, karbonat kalsium 1000 mg/hari dan vitamin D3 500 IU/hari.^{7,8}

Tabel 1. Patokan *Revised American College of Rheumatology (ACR) 1987* untuk diagnosis AR²⁰

1. Kaku pagi: kaku sendi paling sedikit selama satu jam waktu pagi hari.
2. Artritis tiga atau lebih kawasan sendi ditentukan oleh dokter secara bersamaan. Terdapat pembengkakan jaringan lunak dan efusi, bukan hanya penulangan berlebihan (*bony over growth*). Ada 14 kawasan sendi yaitu: interfalangs proksimal, metakarpofalangeal, pergelangan tangan, siku, dan lutut. Pergelangan kaki serta metatarso-falangeal masing-masing kanan dan kiri.
3. Artritis sendi tangan dan sekitarnya: pergelangan tangan, metakarpofalangeal dan interfalangs proksimal.
4. Artritis simetris: area sendi yang sama kanan dan kiri.
5. Nodul reumatoid: tonjolan bawah kulit di atas penonjolan tulang daerah ekstensor dan juksta artikuler yang ditentukan oleh dokter.
6. Faktor reumatoid serum: RF yang positif dengan metode apa pun di mana hasil yang positif juga terdapat pada 5% orang sehat.
7. Perubahan radiologik: kelainan khas di tangan dan pergelangannya berupa kikisan dan dekalsifikasi di sendi atau di dekatnya.

Ket: butir 1 sampai 4 harus sudah ada paling sedikit enam minggu. Untuk penegakan diagnosis AR diperlukan empat dari tujuh patokan (ACR, 2002).

Di variabel bebas umur, Umur mulai sakit dan lama sakit dilakukan pembagian dengan tujuan mengenali hubungan tiap bagian dengan LED, CRP, DAS28-LED. Variabel bebas umur (tahun), yaitu umur pasien waktu disertakan penelitian ditentukan berdasarkan akta kelahiran, KTP, KSK atau SIM. Variabel bebas umur dibagi-bagi menjadi: nilai belah umur ≥ 20 th, ≥ 30 th, ≥ 40 th, ≥ 50 th dan ≥ 60 th. Variabel bebas umur (tahun), Umur mulai sakit (tahun), adalah saat pertama pasien mengalami AR yang ditentukan oleh catatan tertulis, ingatan pasien yang dikaitkan dengan peristiwa penting seperti kelahiran anak, ulang tahun, perkawinan atau peristiwa penting lain dari orang yang nasabnya terdekat. Umur (tahun), Umur mulai sakit dibagi-bagi menjadi nilai belah; umur mulai sakit ≥ 20 th, ≥ 30 th, ≥ 40 th, ≥ 50 th dan ≥ 60 th. Variabel bebas lama sakit (bulan), yaitu lama pasien menderita AR, dibagi-bagi menjadi nilai belah ≥ 12 bl, ≥ 24 bl, ≥ 48 bl, ≥ 96 bl (median variabel=78 bulan). Diharapkan dari setiap bagian dapat memberi penjelasan yang dapat digunakan untuk penatalaksanaan AR. Variabel bergantung LED ditentukan melalui pemeriksaan sebagai berikut; (2) dua mL darah yang sudah ditambahkan EDTA, dimasukkan ke dalam tabung *Westergren* sepanjang 200 mm. Kecepatan pengendapan (mm/jam) diukur di bagian serum berwarna putih kekuningan. Di Bidang Reumatologi LED jam pertama (I) digunakan untuk membantu diagnosis dan memantau aktivitas penyakit. Nilai normal LED jam pertama (I) di laki-laki ≤ 10 mm/jam, perempuan ≤ 15 mm/jam.¹⁰⁻¹³ Variabel bebas *high sensitive C-Reactive Protein (CRP)* ditentukan melalui penentuan kadar ukuran kekebalan (*immunometric assay*) dengan satuan mg/dL. Kadar serum normal hsCRP adalah $< 0,6$ mg/dL, selanjutnya hsCRP akan ditulis CRP.⁸⁻¹⁰ Infeksi akut disingkirkan bila dalam pemeriksaan didapatkan salah satu dari hal sebagai

berikut: suhu ketiak $\geq 37,8^\circ$ Celsius, leukositosis di laki-laki $\geq 10,3 \times 10^9$ /L dan di perempuan $\geq 11,3 \times 10^9$ /L dengan jumlah hitung PMN $\geq 70\%$.^{17,18}

Penentuan variabel bebas angka DAS28-LED ditentukan melalui alat DAS28-LED dengan keterangan sebagai berikut:

- a. Pengukuran dilakukan di 28 persendian tertentu kanan dan kiri (Gambar 1) yang meliputi nyeri tekan (*tender joint*) dan bengkak sendi. Dilakukan penghitungan berapa jumlah sendi yang mengalami nyeri tekan dan berapa yang mengalami bengkak sendi.
- b. Rumusan penentuan angka DAS28-LED adalah:

$$0,56 \times \sqrt{(\text{HSN}-28)} + 0,28 \times \sqrt{(\text{HSB}-28)} + 0,014 \times \text{AKD} + 0,70 \times \ln(\text{LED})$$

Keterangan:

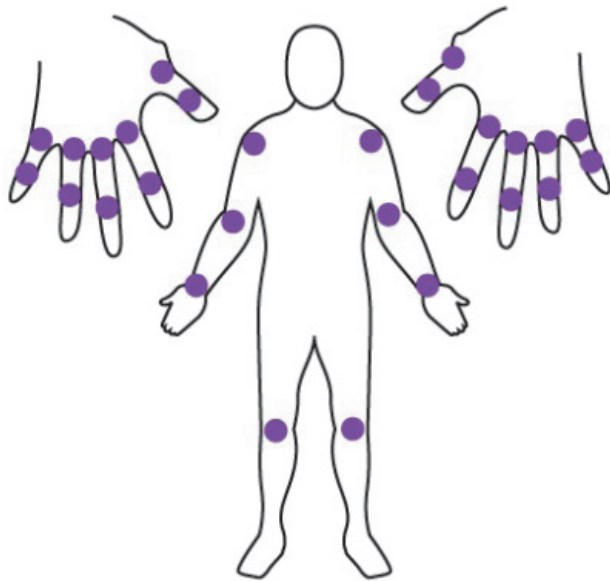
HSN: hitung sendi nyeri tekan (*tender joint count*)= jumlah sendi nyeri tekan dari 28 sendi yang diperiksa.

HSB: hitung sendi bengkak (*swollen joint count*)=jumlah sendi bengkak dari 28 sendi yang diperiksa.

AKD: Penilaian (asesmen) kesehatan diri pasien. AKD diukur dengan skala terlihat sejalan (analog visual) berupa garis horisontal sepanjang 15 cm, dibagi dalam skala yang sama rata @1,5 cm dan ditandai dengan garis vertikal setinggi satu cm. Nilai 0 (sangat buruk) sampai 100 (sangat baik) dari data tersebut, dimasukkan ke dalam rumus DAS 28 yang telah baku.

Pertanyaan AKD di alat DAS28-LED diisi oleh pasien, pengukuran angka di 28 sendi (kanan dan kiri) yang meliputi nyeri dan bengkak sendi dilakukan sendiri oleh dokter. Adapun penggolongan angka DAS28-LED adalah:

- ❖ Angka DAS28-LED = $\leq 2,6$: penyakit terhenti tuntas (remisi komplrit).



Gambar 1. Sendi yang termasuk dalam penentuan angka DAS28-LED; semua sendi jari interfalangs proksimal tangan kanan-kiri: sendi metakarpofalangeal kanan-kiri, bahu kanan-kiri, siku kanan-kiri, pergelangan tangan kanan-kiri dan lutut kanan-kiri.⁹⁻¹¹

- ❖ Angka DAS28-LED=>2,6: sampai 3,2=aktivitas penyakit rendah.
- ❖ Angka DAS28-LED=>3,2: sampai 5,1 = aktivitas penyakit sedang.
- ❖ Angka DAS28-LED=>5,1: aktivitas penyakit tinggi.

Analisis statistik untuk menentukan hubungan antara umur, Umur mulai sakit dan lama sakit dengan setiap alat ukur aktivitas penyakit AR seperti LED, CRP, DAS28-LED, digunakan uji *Kruskal-Wallis* di perangkat lunak statistik PASW 17.0, karena variabel lama sakit dan CRP menunjukkan sebaran yang tidak normal (Tabel 1). Batas kemaknaan yang digunakan adalah $p < 0,05$. Di uji sebaran *Kolmogorov-Smirnov*, dua (2) variabel menunjukkan perbedaan dengan sebaran normal, masing-masing lama mengidap

penyakit dengan median 78,00 bulan ($p=0,003$) dan CRP dengan 6,00 ng/dL ($p=0,012$) (Tabel 3). Oleh karena itu pada penelitian ini digunakan uji *Kruskal-Wallis* untuk menentukan hubungan antara umur, Umur mulai sakit dan lama sakit dengan LED, CRP, DAS28-LED. Uji *Kruskal-Wallis* merupakan uji non-parametrik yang berkemampuan (*robustness*) setara dengan ANOVA¹⁹ dan banyak digunakan penelitian di bidang Reumatologi. Hal ini terkait kekerapan pengidap penyakit reumatik yang rendah di masyarakat, sehingga harus menggunakan sampel kecil. Contoh penelitian bidang Reumatologi yang menggunakan uji *Kruskal-Wallis* adalah di penyakit *systemic lupus erythematosus* (SLE), AR,²⁰ *ankylosing spondylitis*,²¹ morfea²² dan sindroma Sjogren.²³

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil seleksi acak sederhana di 84 pasien AR URJ Reumatologi, RSUD Dr. Soetomo yang memenuhi patokan penyertaan dan tidak disertakan, didapatkan 44 pasien AR, terdiri dari 35 pasien perempuan 9 pasien laki-laki (4:1). Rerata umur pasien adalah 38,2 tahun, rerata Umur mulai sakit adalah 32,8 tahun, rerata LED adalah 48,82 mm/jam, angka DAS28-LED 4,82. (Tabel 2).

Ringkasan hasil uji *Kruskal-Wallis* yang bermakna adalah sebagai berikut:

1. Bagian umur (tahun) untuk LED tinggi;
 - a. Umur ≥ 20 tahun ($n=4$) dibandingkan yang < 20 tahun ($n=40$) untuk LED tinggi, peringkat rerata (*mean ranks*) 9,63 dibandingkan dengan 23,77, $p=0,035$.
 - b. Umur ≥ 30 tahun ($n=17$) dibandingkan yang < 30 tahun ($n=27$) untuk LED tinggi, peringkat rerata 14,85 dibandingkan dengan 27,31, $p=0,002$.
 - c. Umur ≥ 40 tahun ($n=21$) dibandingkan dengan yang < 40 tahun ($n=23$) untuk LED tinggi, peringkat rerata 14,76 dibandingkan dengan 29,57, $p=0,000$.

Tabel. 2. Pemerian variabel di 44 pasien yang terpilih penelitian ini

	Umur (tahun)	Umur waktu Onset (tahun)	Variabel (bulan)	LED (mm/jam I)	CRP (ng/dL)	DAS28 /angka
N	44	44	44	44	44	44
Rentang	17-71	14-62	36-540	8-117	1-55	1,62-7,51
Rerata	38,52	32,48	108,55	48,82	11,59	4,28
Median	42,50	27,00	78,00	39,00	6,00	4,19
Modus	21	16	72	30	4	1,60a
Simpang baku	15,47	13,82	98,07	33,16	13,58	1,62
Ragaman	239,32	191,05	9617,56	1099,55	184,39	2,63

- d. Umur ≥ 50 tahun (n=33) dibandingkan yang < 50 tahun (n=11) untuk LED tinggi, peringkat rerata 20,29 dibandingkan dengan 29,14, p=0,047
2. Bagian umur (tahun) untuk DAS28-LED tinggi:
Umur ≥ 30 tahun (n=17) dibandingkan yang < 30 tahun (n=27) untuk angka DAS28-LED tinggi, peringkat rerata 16,82 dibandingkan dengan 26,07, p=0,020.
Umur ≥ 40 tahun (n=21) dibandingkan yang < 40 tahun (n=23) untuk DAS28-LED tinggi, peringkat rerata 17,45 dibandingkan dengan 27,11, p=0,013.
3. Semua bagian Umur mulai sakit tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan LED, CRP maupun DAS28-LED.
4. Bagian lama sakit untuk LED tinggi:
a. Lama sakit ≥ 96 bulan (n=25) dibandingkan yang < 96 bulan (n=19) untuk LED tinggi: peringkat rerata: 19,10 dibandingkan dengan 26,97, p= 0,044.
5. Bagian lama sakit untuk CRP tinggi
b. Lama sakit ≥ 84 bulan (n=22) dibandingkan yang < 84 (n=22) untuk CRP tinggi: peringkat rerata: 17,80 dibandingkan dengan 27,20, p= 0,015.
c. Lama sakit ≥ 96 bulan dibandingkan yang < 96 bulan (n=19) untuk CRP tinggi: peringkat rerata: 18,84 dibandingkan dengan 25,58, p= 0,029.

Hasil lengkap dari analisis *Kruskal-Wallis* tercantum di Tabel 3.

AR merupakan penyakit otoimun sistemik, menahun dengan kobaran (*flares*) yang dapat timbul berkali-kali.^{1,2,7} Gejala dan tanda kobaran di AR ditunjukkan dengan aktivitas penyakit yang meningkat dan secara klinis ditandai oleh peningkatan, yaitu: keluhan nyeri, nyeri tekan, disertai kaku sendi, peningkatan jumlah sendi yang meradang dan reaktan tahap akut seperti LED dan CRP. Pengobatan AR harus selaras dengan kecergasan aktivitas penyakit tersebut, untuk itu diperlukan pengamatan klinis dan laboratorik secara berkala.⁵⁻⁷ Pengaruh kobaran di AR adalah pengobatan lebih agresif dengan peningkatan takaran DMARD, gabungan dua atau tiga macam DMARDs atau DMARDs dengan zat biologik.⁶⁻⁸ Di aktivitas penyakit yang meningkat, juga diberikan kembali edukasi yang menekankan gaya hidup tidak melelahkan.²⁴⁻²⁶ Pemberian DMARDs dengan takaran sesuai dengan tingkatan aktivitas penyakit, dengan pengaruh pengobatan dan sampingannya.

Penatalaksanaan yang baik akan memberi hasil berupa remisi penyakit terbaik. Jika aktivitas penyakit di AR menurun, yaitu ditandai dengan: keluhan nyeri dan nyeri tekan persendian (*tender joint*) berkurang. Di samping itu terdapat penurunan LED, CRP dan DAS28, maka takaran obat dapat diturunkan secara bertahap.^{6-10,15} Dalam aktivitas penyakit yang meningkat, maka juga

Tabel 3. Ringkasan hasil uji *Kruskal-Wallis* untuk menentukan hubungan variabel bebas umur, Umur mulai sakit, lama sakit dengan variabel bergantung LED, CRP dan DAS28-LED

Variabel (n)	LED		CRP		DAS28-LED	
	Peringkat Rerata	Nilai	Peringkat Rerata	Nilai P	Peringkat Rerata	Nilai p
1. Umur ≥ 20 th (4) vs < 20 th (40)	9,63 vs 23,77	0,035	10,63 vs 23,69	0,051	12,38 vs 25,31	0,098
2. Umur ≥ 30 th (17) vs < 30 th (27)	14,85 vs 27,31	0,002	17,94 vs 25,37	0,06	16,82 vs 26,07	0,020
3. Umur ≥ 40 th (21) vs < 40 th (23)	14,76 vs 29,57	0,000	19,14 vs 25,57	0,096	17,45 vs 27,11	0,013
4. Umur ≥ 50 th (33) vs < 50 th (11)	20,29 vs 29,14	0,047	21,70 vs 24,91	0,470	20,88 vs 27,86	0,147
5. Umur ≥ 60 th (38) vs < 60 th (6)	21,53 vs 28,67	0,206	22,03 vs 25,50	0,636	21,96 vs 26,60	0,473
6. UMS ≥ 20 th (11) vs < 20 th (33)	17,68 vs 24,11	0,15	22,45 vs 22,52	0,989	15,95 vs 24,68	0,051
7. UMS ≥ 30 th (23) vs < 30 th (21)	20,09 vs 26,72	0,099	22,20 vs 23,03	0,835	21,00 vs 23,53	0,305
8. UMS ≥ 40 th (28) vs < 40 th (16)	28,09 vs 26,72	0,897	22,20 vs 23,83	0,590	21,00 vs 25,13	0,882
9. UMS ≥ 50 th (38) vs < 50 th (6)	21,66 vs 27,18	0,273	22,24 vs 24,17	0,731	22,39 vs 23,17	0,891
10. UMS ≥ 60 th (43) vs < 60 th (1)	22,57 vs 19,50	0,813	22,65 vs 16,00	0,607	22,21 vs 35,00	0,325
11. LS ≥ 36 bl (44) vs < 36 bl (0)	-	-	-	-	-	-
12. LS ≥ 48 bl (5) vs < 48 bl (39)	21,80 vs 22,59	0,897	19,60 vs 22,87	0,590	21,70 vs 22,60	0,882
13. LS ≥ 60 bl (11) vs < 60 bl (33)	22,77 vs 22,41	0,936	20,00 vs 23,33	0,453	23,32 vs 22,33	0,807
14. LS ≥ 72 bl (15) vs < 72 bl (29)	18,83 vs 24,40	0,172	17,30 vs 25,19	0,052	20,60 vs 23,48	0,480
15. LS ≥ 84 bl (22) vs < 84 bl (22)	18,84 vs 26,97	0,058	17,80 vs 27,20	0,015	20,18 vs 24,82	0,231
16. LS ≥ 96 bl (25) vs < 96 bl (19)	19,10 vs 26,97	0,044	18,84 vs 27,32	0,029	20,16 vs 25,58	0,166

UMS: Umur mulai sakit, LS: Lamanya sakit

(-): tidak ada data LS < 36 bl, p= $< 0,05$ dianggap bermakna secara statistik

(n) = jumlah sampel tiap bagian

akan diberikan edukasi lagi²⁴⁻²⁸ dan atau menaikkan pemberian takaran obatnya.^{7-10,24,26}

Umur, Umur mulai sakit dan lama sakit merupakan faktor yang berhubungan dengan perjalanan dan kecergasan aktivitas penyakit AR, sedangkan LED, CRP dan DAS28 merupakan alat ukurnya.^{8-11,18} Hasil analisis *Kruskal-Wallis* penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat kecenderungan hubungan umur lebih lanjut dengan LED yang lebih tinggi dan tingkatan nilai kemaknaan yang semakin meningkat (Tabel 4). Kecenderungan peringkat rerata dan nilai kemaknaan LED yang semakin tinggi, dapat ditunjukkan di hasil telitian ini, yaitu LED sebagai alat ukur aktivitas penyakit AR, dapat mewakili besaran inflamasi. Keadaan ini dapat menunjukkan keadaan hubungan tanggung-jawab takaran (*dose-response relationship*) tertentu²⁷, yaitu semakin lanjut umur pasien semakin tinggi nilai LED. Hasil yang tidak bermakna lama kajian belah lintang berumur ≥ 60 dapat disebabkan jumlah sampel sedikit (lihat Tabel 4 lajur 5). Banyak hasil telitian membuktikan bahwa LED yang semakin tinggi mewakili besaran proses biologi tidak normal berupa inflamasi aktif di tubuh pasien (*biologically plausible*).²⁷ Hasil telitian ini juga menunjukkan hubungan antara peningkatan umur dan aktivitas penyakit secara klinis, selaras dengan yang terkait kemaknaan statistiknya.^{27,28} Temuan ini juga merupakan refleksi bahwa LED berperan strategis dalam tatakelola AR, karena keabsahan LED memang cukup baik untuk mewakili aktivitas penyakit AR.^{25,28} Umur dalam nilai belah ≥ 20 tahun, ≥ 30 tahun, ≥ 40 tahun, ≥ 50 tahun maupun ≥ 60 tahun tidak menunjukkan hubungan dengan CRP. Terdapat kemungkinan paruh waktu yang cepat dari CRP dibandingkan dengan LED, hal tersebut menyebabkan CRP tidak terkenali dengan rancangan kajian belah-lintang. Temuan ini sesuai dengan telitian yang dilakukan oleh Matsui dkk¹⁰, bahwa alat DAS28-CRP, yaitu modifikasi alat DAS28-LED dengan mengganti komponen LED dengan CRP juga tidak dapat mewakili aktivitas penyakit AR.^{8,10} DAS28-LED sebagai alat-ukur pemantauan aktivitas penyakit juga lebih dipercaya dari DAS28-CRP, sehingga DAS28-LED lebih sering digunakan dalam uji klinis multisenter, misalnya uji klinis obat biologik seperti: *tocilizumab* atau *infliximab* untuk AR. Kajian tersebut antara lain adalah; SATORI, REACTION, RADIATE dan SAMURAI.^{9-11,28} Dalam kajian penilaian dan pengabsahan DAS28-LED yang tersatupadukan di sebuah kajian multisenter obat biologik anti IL-6. Yaitu kajian yang disebut SATORI, dapat ditunjukkan bahwa DAS28-LED mempunyai kenasaban lebih kuat dibandingkan dengan perubahan *clinical disease activity index* (CDAI) dan SDAI (*simplified disease activity index*) dari ACR. Mulai dan akhir penelitian 24 minggu, kenasabannya yang taat

asas dan kuat, masing-masing $r=0,823$ ($p<0,0001$) dan $r=0,818$ ($p<0,0001$). Inoue dkk²⁹ meneliti di 6729 orang pasien AR di *Tokyo Women's Medical University*, mereka melaporkan bahwa DAS28-LED mempunyai ketelitian lebih baik dibandingkan dengan DAS28-CRP dalam mengenali remisi penyakit komplit (DAS28-LED $\leq 2,6$) dengan kepekaan 92% dan kekhasan 87%, remisi parsial (DAS28 $\leq 2,6$) dengan kepekaan 91% dan kekhasan 89%, dibandingkan dengan DAS28-CRP di keadaan yang sama, terdeteksi aktivitas penyakit secara berlebihan.²⁸

Dilaporkan juga bahwa pasien pengidap RA dengan Umur mulai sakit yang muda beraktivitas tidak lebih tinggi dibandingkan dengan yang berumur lebih tua.^{3,7,27} Namun, beberapa laporan menunjukkan bahwa lama sakit yang panjang berhubungan dengan aktivitas AR yang meningkat. Penelitian ini didapatkan lama sakit ≥ 84 bulan dan ≥ 96 , menunjukkan hubungan bermakna dengan LED dan CRP. Hal tersebut berarti, bahwa lama sakit yang panjang menunjukkan aktivitas penyakit lebih tinggi. Penelitian ini, Umur mulai sakit di semua bagian tidak berhubungan dengan CRP tinggi. Keadaan ini dapat disebabkan karena paruh waktu yang pendek dari CRP. Dengan demikian CRP tidak ditemukan di dalam darah atau Umur mulai sakit memang tidak berhubungan secara patofisiologik dengan peningkatan CRP. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa tidak ada keselarasan antara kadar CRP tinggi dengan LED yang juga tinggi. Umur di nilai belah ≥ 30 tahun menunjukkan hubungan bermakna dengan DAS28-LED berperingkat rerata 16,82 vs 26,07 ($p=0,020$) dan yang berumur ≥ 40 tahun, berhubungan bermakna dengan DAS28-LED berperingkat rerata 17,45 vs 27,11 ($p=0,013$). Namun, keduanya tidak menunjukkan hubungan dengan CRP tinggi. Kemaknaan hubungan antara umur dengan DAS28-LED dapat terjadi karena LED merupakan komponen melekat di DAS28 yang mewakili aktivitas inflamasi di alat DAS28-LED. Kelompok pasien AR lama sakitnya >84 bulan dan >96 bulan menunjukkan hubungan bermakna dengan peningkatan CRP dan peringkat rerata 17,80 vs 27,82 ($p=0,015$). Hasil ini menunjukkan pasien pengidap AR yang lama sakitnya cukup panjang mempunyai aktivitas penyakit lebih tinggi. Hubungan bermakna antara umur dan DAS28-LED pada penelitian ini dapat dipengaruhi oleh komponen LED yang melekat di alat DAS28-LED dan lama sakit yang menunjukkan ramalan perjalanan penyakit kurang baik di AR.^{10, 28, 30, 31} Didasari temuan ini, LED mungkin dapat digunakan sebagai alat ukur aktivitas penyakit di AR, bagi semua kelompok umur. Penelitian ini menggunakan rancangan kajian belah-lintang yang tidak bisa menunjukkan bahwa variabel bebas mendahului yang akibat, tetapi menurut kejadian penyakit dapat

dijelaskan AR mendahului pengukuran LED, CRP dan DAS28-LED inflamasi yang sudah ada. Bila tidak disertakan penyakit infeksi, kaidah tersebut juga dapat ditunjukkan bahwa variabel umur, Umur mulai sakit dan lama sakit, sudah berada terlebih dahulu dari keberadaan variabel bergantung: LED, CRP dan DAS28-LED. Koike³² mengikuti perjalanan 7099 orang pasien AR yang lama sakitnya empat (4) sampai 20 tahun. Hasilnya menunjukkan tidak ada perbedaan aktivitas penyakit sejak mulai sakit sampai lama mengidap sakit lima (5) tahun, tetapi LED dan CRP menunjukkan peningkatan bermakna dalam kurun waktu lima (5) sampai 20 tahun.³¹ Data telitian ini juga didapatkan hubungan lama sakit dengan peningkatan LED dan CRP setelah 96 bulan atau setelah 8 tahun. Aktivitas penyakit yang menetap pada umur muda maupun lanjut di AR, dapat disebabkan umur lanjut terjadi keadaan imunosenesens, yaitu terjadi modifikasi struktur protein tertentu yang berubah menjadi bersifat antigenik. Hasil telitian ini mirip dengan telitian Koike dari Jepang³², hal ini disebabkan karena komponen genetik suku Melayu di pasien telitian ini termasuk sub-ras palemongoloid, berkomponen genetik mirip dengan orang Jepang.³² Dilihat dari kesetaraan hasil analisis hubungan antara umur, Umur mulai sakit terkait dengan LED atau DAS28-LED penelitian ini, maka di tatanan pasien rawat jalan yang padat kunjungan, LED akan lebih mudah dikerjakan dibandingkan dengan DAS28-LED dalam mengukur aktivitas penyakit AR. Karena pertimbangan waktu, dokter di pasien rawat jalan tidak berkesempatan untuk mengukur aktivitas inflamasi di tempat peradangan sebanyak 28 buah sendi dengan alat DAS28-LED. Kemudahan pengerjaan dan biaya rendah juga menjadi dasar penggunaan LED sebagai pedoman alat ukur aktivitas yang digunakan di beberapa negara seperti Spanyol,³⁸ Kanada,³⁹ Jerman,⁴⁰ Mesir,⁴¹ Iran,⁴² dan Jepang.^{9-11,31,32}

SIMPULAN

Sebagai simpulan dari telitian ini adalah, tingkatan umur pasien AR yang lebih lanjut umurnya berhubungan dengan LED yang lebih tinggi, semakin lanjut umur pasien AR semakin tinggi LED. Umur mulai sakit tidak berhubungan dengan aktivitas penyakit. Pasien AR yang lama juga berhubungan dengan LED dan CRP tinggi. LED dapat digunakan untuk mengukur aktivitas penyakit di pasien pengidap AR terutama yang rawat jalan, karena lebih murah dan mudah dikerjakan. Saran para peneliti, sebaiknya ke depan dilaksanakan penelitian berperancangan lebih baik dan dilaksanakan secara terpadu bersama pengujian obat yang berancangan uji klinis teracak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. In: Harrison's Rheumatology 2th Ed., Fauci AS, Langford CA eds. New York-London-Toronto-Sidney, McGraw Hill-Medical, 2010; 82-100.
2. Kalim H. Masalah penyakit reumatik di Indonesia serta upaya penanggulangannya. Naskah Lengkap Temu Ilmiah Reumatologi 2000. Jakarta 6-8 Oktober 2000; 1-11.
3. Femke HM, Bykerk VJ, Shadick NA, Lu B, Cui J, Frits M, Iannaccone CK, Weinblatt ME, Solomo DH. Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14 (2): R68.
4. Pratt AG, Isaacs JD, Derek L, Matthey DL. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res. Clin Rheumatol.* 2009; 23 (1): 37-48.
5. Lahiri M, Morgan C, Symmons DPM, Bruce IN. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure? *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51 (3): 499-512.
6. Smolen JS, Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis the role of acute-phase reactants. *Arthritis & Rheum.* 2011; 63 (1): 43-52.
7. Breedveld F, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63 (6): 627-633.
8. Salt E, Frazier N. Adherence to disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: A narrative review of the literature. *Orthop Nurs.* 2010; 29 (4): 260-275.
9. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, Yasuda M, Saisho K, Shimada K, Tohma S. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(9): 1221-1226.
10. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai K, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): Evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66 (9): 1162-1167.
11. Nishimoto N, Takagi N. Assessment of the validity of the 28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) as a disease activity index of rheumatoid arthritis in the efficacy evaluation of 24-week treatment with tocilizumab: subanalysis of the SATORI study. *Mod Rheumatol.* 2010; 20 (6): 539-547.
12. Talstad I. The mechanism of the erythrocyte sedimentation rate. *Acta Medica Scandinavica.* 1971; 190 (1-2): 11-16.
13. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Newman TB. Estimating sample size and power: The nitty-gritty. In: *Designing Clinical Research* 2nd Ed., Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB, Bowner WS, Cummings SR, Hulley SB eds. Philadelphia-Baltimore-New York-London, Lippincott William & Wilkins, 2001; 73-76.
14. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31 (3): 315-319.
15. Soegondo S. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus Tipe 2 Di Indonesia. *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.* 2006; 3-6.
16. Aditama TY. Pedoman nasional penanggulangan tuberkulosis. Edisi I, Cetakan Kedua, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2006; 14-16.
17. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999; 11: 340 (6): 448-454.

18. Archer GL, Polk RE. Treatment and prophylaxis of bacterial infection. in: Harrison's Infectious Disease 2nd Ed., Kasper DL, Fauci AS, Langford CA eds. New York-London-Toronto-Sidney, McGraw Hill-Medical, 2010; 354–368.
19. Wu W, Wheeler DW, Pipa G. Bivariate and multivariate neuroxidence: A Robust and reliable method to detect modulations of spike–spike synchronization across experimental conditions an ANOVA. *Front Neuroinform.* 2011; 5: 1–4
20. Rho YH, Solus J, Raggi P, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Stein C M. Macrophage activation and coronary atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63 (4): 535–541.
21. Chai W, Lian Z, Chen C, Liu J, Shi LL, Wang Y. Polymorphism is related to severity of ankylosing spondylitis in Chinese Han patients. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2013; 17 (8): 637–640.
22. Datńczak-Pazdrowska A, Kowalczyk M, Szramka-Pawlak B, Gornowicz-Porowska J, Szewczyk A, Sily W, Olewicz-Gawlik A, Molińska-Glura M, Żaba R, Hrycaj P. Interleukin-17A and interleukin-23 in morphea. *Arch Med Sci.* 2012; 20: 8 (6): 1089–1095.
23. Lee YJ, Scofield RH, Hyon JY, Yun P, Lee H, Lee EY, Lee EB, Wook Y. Salivary chemokine levels in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49 (9): 1747–1752
24. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther.* 2001; 26 (5): 331–42.
25. Rademakers J, Deloij D, Nijman J, de Boer D. Educational inequalities in patient-centered care: patients preferences and experiences. *BMC Health Serv Res.* 2012; 12: 261–267.
26. Uitz E, Fransen JT, Langenegger J, G. Stucki G. Clinical quality management in rheumatoid arthritis: putting theory into practice. *Rheumatology.* 2000; 39 (5): 542–549.
27. Höfler M. Hill considerations on causality: a counterfactual perspective. *Emerg Themes Epidemiol.* 2005; 2: 11–16.
28. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of disease activity score (DAS)28 α erythrocyte sedimentation rate and DAS28 α C α reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66 (3): 407–409.
29. Landewe R, van der Heijde D. The validity of a rheumatoid arthritis medical records-based index of severity compared with the DAS28. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8 (3): 107–111.
30. Pawłowska J, Smoleńska Z, Dąca A, Witkowski JM, Bryl E. Older age of rheumatoid arthritis onset is associated with higher activation status of peripheral blood CD4⁺ T cells and disease activity. *Clin Exp Immunol.* 2011; 163 (2): 157–164.
31. Koike K, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga K, Freundlich B, Suzukawa M. Safety and effectiveness responses to etanercept for rheumatoid arthritis in Japan: a sub-analysis of a post-marketing surveillance study focusing on the duration of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2012; 32 (6): 1511–1519.
32. Glinka J. *Antropologi ragawi.* Program Doktor Ilmu Kedokteran. Surabaya, Pasca Sarjana Universitas Airlangga. 1987; 29–30.
33. Minaur MJ, Jacoby RK, Cosh JA, Taylor G, Rasker JJ. Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: A prospective study of function, disease activity, and mortality. *J Rheumatol. Suppl.* 2004; 69: 3–8.
34. Wolfe F, Pincus T. The level of inflammation in rheumatoid arthritis is determined early and remains stable over the longterm course of the illness. *Rheumatol.* 2001; 28 (8): 1817–1824.
35. Ward MM. Relative sensitivity to change of the erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein concentration in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004; 31(5): 884–895
36. Taylor A, Bagga H. Measures of rheumatoid arthritis disease activity in Australian clinical practice. *ISRN Rheumatol.* 2011; 1–7.
37. National Guideline Clearinghouse. Guideline Summary NGC 9044. Update of the clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. GUIPCAR Group. Update of the clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2011. <http://www.guideline.gov/> (Accessed Nov 18, 2013)
38. National Guideline Clearinghouse. Guideline Summary 9497. Rheumatoid arthritis: diagnosis, management and monitoring. Medical Services Commission. Victoria (BC): British Columbia Medical Services Commission; 2012. <http://www.guideline.gov/> (Accessed Jan 18, 2014)
39. Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and disease management. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110 (27–28): 477–484.
40. El-Labban AS, Hanaa A.S. Omar A, Rawhya R. EL-Shereif RR, Ali F, El-Mansoury TM. Pattern of young and elderly onset rheumatoid arthritis (YORA and EORA) among a group of Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2010; 3: 25–31.
41. Fallahi S, Rostamian A, Khalvat A, Khazaeipour Z, Shahbazi F. Depicting and comparing the time to normalize erythrocyte sedimentation rate following two combination therapies in rheumatoid arthritis patients: a randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med.* 2013; 4 (1): 564–568.