

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Arthritis Reumatoid

2.1.1 Definisi Arthritis Reumatoid

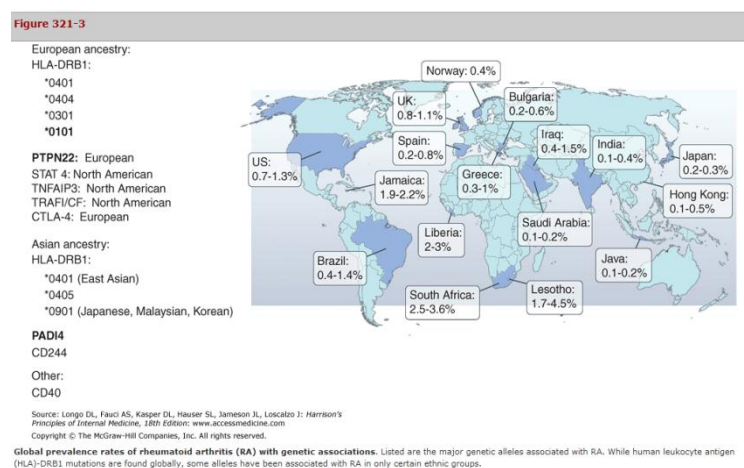
Arthritis Reumatoid atau *Rheumatoid arthritis* (RA) adalah penyakit autoimun sistemik (Symmons, 2006). RA merupakan salah satu kelainan multisistem yang etiologinya belum diketahui secara pasti dan dikarakteristikkan dengan destruksi sinovitis (Helmick, 2008). Penyakit ini merupakan peradangan sistemik yang paling umum ditandai dengan keterlibatan sendi yang simetris (Dipiro, 2008). Penyakit RA ini merupakan kelainan autoimun yang menyebabkan inflamasi sendi yang berlangsung kronik dan mengenai lebih dari lima sendi (poliartritis) (Pradana, 2012).

2.1.2 Epidemiologi Arthritis Reumatoid

Prevalensi RA relatif konstan yaitu berkisar antara 0,5-1% di seluruh dunia (Suarjana, 2009). Dalam ilmu penyakit dalam Harrison edisi 18, insidensi dan prevalensi RA bervariasi berdasarkan lokasi geografis dan diantara berbagai grup etnik dalam suatu negara. Misalnya, masyarakat asli Ameika, Yakima, Pima, dan suku-suku Chippewa di Amerika Utara dilaporkan memiliki rasio prevalensi dari berbagai studi sebesar 7%. Prevalensi ini merupakan prevalensi tertinggi di dunia. Beda halnya, dengan studi pada populasi di Afrika dan Asia yang menunjukkan prevalensi lebih rendah

sekitar 0,2%-0,4% (Longo, 2012). Prevalensi RA di India dan di negara barat kurang lebih sama yaitu sekitar 0,75% (Suarjana, 2009).

Sedangkan, di Jerman sekitar sepertiga orang menderita nyeri sendi kronik mulai dari usia 20 tahun dan juga seperduanya berusia 40 tahun. Satu dari penyebab utama nyeri yang timbul, dengan konsekuensi yang serius, merupakan RA. RA adalah penyakit inflamasi reumatik yang paling sering dengan prevalensi 0,5% sampai 0,8% pada populasi dewasa. Insidensinya meningkat seiring usia, 25 hingga 30 orang dewasa per 100.000 pria dewasa dan 50 hingga 60 per 100.000 wanita dewasa (Schneider, 2013). Studi RA di Negara Amerika Latin dan Afrika menunjukkan predominansi angka kejadian pada wanita lebih besar dari pada laki-laki, dengan rasio 6-8:1 (Longo, 2012).



Gambar 3. Prevalensi global penyakit artritis reumatoid (Longo, 2012)

Di Cina, Indonesia dan Filipina prevalensinya kurang dari 0,4% baik di daerah urban ataupun rural. Hasil survey yang dilakukan di Jawa Tengah mendapatkan prevalensi RA sebesar 0,2% di daerah rural dan 0,3% di daerah urban. Sedangkan penelitian yang dilakukan di Malang pada penduduk berusia diatas 40 tahun mendapatkan prevalensi RA sebesar 0,5% di daerah kotamadya dan 0,6% di daerah kabupaten. Di poliklinik reumatologi RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta, kasus baru RA

merupakan 4,1% dari seluruh kasus baru pada tahun 2000 dan pada periode Januari s/d Juni 2007 didapatkan sebanyak 203 kasus RA dari jumlah seluruh kunjungan sebanyak 12.346 orang (15,1%). Prevalensi RA lebih banyak ditemukan pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki dengan rasio 3:1 dan dapat terjadi pada semua kelompok umur, dengan angka kejadian tertinggi didapatkan pada dekade keempat dan kelima (Suarjana, 2009).

Prevalensi RA yang hanya sebesar 1 sampai 2 % diseluruh dunia, pada wanita di atas 50 tahun prevalensinya meningkat hampir 5%. Puncak kejadian RA terjadi pada usia 20-45 tahun. Berdasarkan penelitian para ahli dari universitas Alabama, AS, wanita yang menderita RA mempunyai kemungkinan 60% lebih besar untuk meninggal dibanding yang tidak menderita penyakit tersebut (Afriyanti, 2011).

Dari data presurvey di Dinas Kesehatan Provinsi Lampung didapatkan bahwa penyakit RA menjadi salah satu dari 10 penyakit terbesar sejak tahun 2011. Pada presurvey ini dilakukan pengamatan data sejak tahun 2007 sampai dengan 2012. RA muncul pada tahun 2011 menempati urutan kedelapan dengan angka diagnosa sebanyak 17.671 kasus (5,24%) dan naik ke urutan keempat pada tahun 2012 dengan 50.671 kasus (7,85%) (Dinkes, 2011).

Dan dari profil kesehatan di dinas kesehatan sejak tahun 2007-2011 didapatkan penyakit RA muncul menjadi salah satu dari 10 penyakit terbesar di kota Bandar Lampung pada tahun 2009 di urutan keempat dengan presentase sebesar 5,99%, tahun 2010 menjadi urutan ketiga sebesar 7,2% dan tahun 2011 pada urutan keempat dengan presentasi sebesar 7,11% (Dinkes, 2011).

Di poliklinik penyakit dalam untuk pasien rawat jalan di RSUD Abdoel Meoloe, pada presurvey yang telah dilakukan peneliti pada tahun 2012 periode Januari-Desember terjadi 1.060 kasus.

2.1.3 Etiologi Arthritis Reumatoid

Etiologi RA belum diketahui dengan pasti. Namun, kejadiannya dikorelasikan dengan interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan lingkungan (Suarjana, 2009)

- a. Genetik, berupa hubungan dengan gen HLA-DRB1 dan faktor ini memiliki angka kepekaan dan ekspresi penyakit sebesar 60% (Suarjana, 2009).
- b. Hormon Sex, perubahan profil hormon berupa stimulasi dari *Placental Corticotraonin Releasing Hormone* yang mensekresi *dehidropiandrosteron* (DHEA), yang merupakan substrat penting dalam sintesis estrogen plasenta. Dan stimulasi esterogen dan progesteron pada respon imun humoral (TH2) dan menghambat respon imun selular (TH1). Pada RA respon TH1 lebih dominan sehingga estrogen dan progesteron mempunyai efek yang berlawanan terhadap perkembangan penyakit ini (Suarjana, 2009).
- c. Faktor Infeksi, beberapa agen infeksi diduga bisa menginfeksi sel induk semang (host) dan merubah reaktivitas atau respon sel T sehingga muncul timbulnya penyakit RA (Suarjana, 2009).
- d. *Heat Shock Protein* (HSP), merupakan protein yang diproduksi sebagai respon terhadap stres. Protein ini mengandung untaian (*sequence*) asam amino homolog. Diduga terjadi fenomena kemiripan molekul dimana antibodi dan sel T mengenali epitop HSP pada agen infeksi dan sel Host. Sehingga bisa menyebabkan terjadinya reaksi silang Limfosit dengan sel Host sehingga mencetuskan reaksi imunologis (Suarjana, 2009).

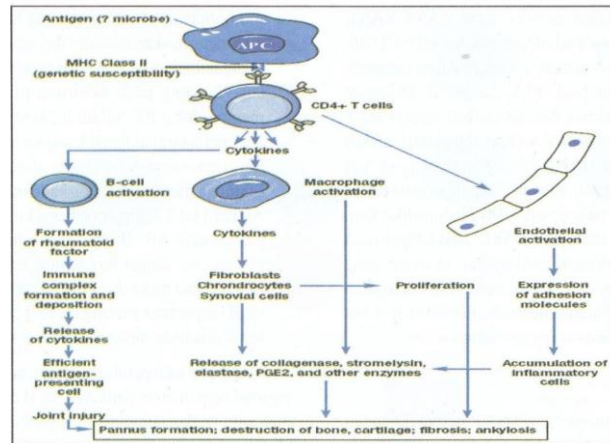
- e. Faktor Lingkungan, salah satu contohnya adalah merokok (Longo, 2012).

2.1.4 Faktor Resiko Arthritis Reumatoid

Faktor resiko dalam peningkatan terjadinya RA antara lain jenis kelamin perempuan, ada riwayat keluarga yang menderita RA, umur lebih tua, paparan salisilat dan merokok. Resiko juga mungkin terjadi akibat konsumsi kopi lebih dari tiga cangkir sehari, khususnya kopi *decaffeinated* (suarjana, 2009). Obesitas juga merupakan faktor resiko (Symmons, 2006).

2.1.5 Patofisiologi Arthritis Reumatoid

RA merupakan penyakit autoimun sistemik yang menyerang sendi. Reaksi autoimun terjadi dalam jaringan sinovial. Kerusakan sendi mulai terjadi dari proliferasi makrofag dan fibroblas sinovial. Limfosit menginfiltrasi daerah perivaskular dan terjadi proliferasi sel-sel endotel kemudian terjadi neovaskularisasi. Pembuluh darah pada sendi yang terlibat mengalami oklusi oleh bekuan kecil atau sel-sel inflamasi. Terbentuknya *pannus* akibat terjadinya pertumbuhan yang iregular pada jaringan sinovial yang mengalami inflamasi. *Pannus* kemudian menginvasi dan merusak rawan sendi dan tulang Respon imunologi melibatkan peran sitokin, interleukin, proteinase dan faktor pertumbuhan. Respon ini mengakibatkan destruksi sendi dan komplikasi sistemik (Surjana, 2009).



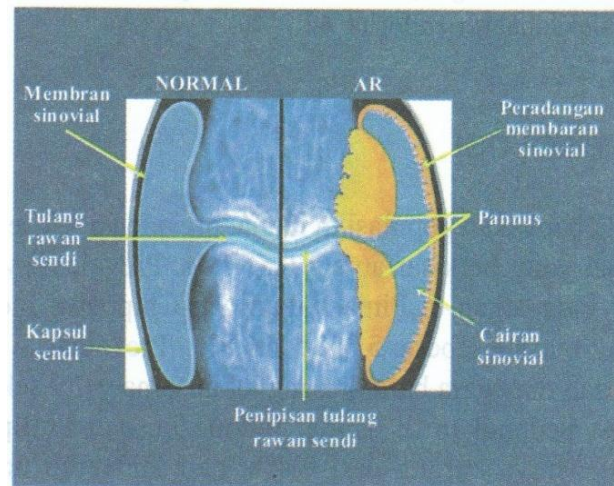
Gambar 4. Patofisiologi artritis reumatoid (Suarjana, 2009)

Sel T dan sel B merupakan respon imunologi spesifik. Sel T merupakan bagian dari sistem imunologi spesifik selular berupa Th1, Th2, Th17, Treg, Tdth, CTL/Tc, NKT. Sitokin dan sel B merupakan respon imunologi spesifik humoral, sel B berupa IgG, IgA, IgM, IgE, IgD (Baratwidjaja, 2012).

Peran sel T pada RA diawali oleh interaksi antara reseptor sel T dengan *share epitop* dari *major histocompatibility complex class II* (MHCII-SE) dan peptida pada *antigen-presenting cell* (APC) pada sinovium atau sistemik. Dan peran sel B dalam imunopatologis RA belum diketahui secara pasti (Suarjana, 2009).

2.1.6 Manifestasi Klinis Artritis Reumatoid

RA dapat ditemukan pada semua sendi dan sarung tendo, tetapi paling sering di tangan. RA juga dapat menyerang sendi siku, kaki, pergelangan kaki dan lutut. Sinovial sendi, sarung tendo, dan bursa menebal akibat radang yang diikuti oleh erosi tulang dan destruksi tulang disekitar sendi (Syamsuhidajat, 2010).



Gambar 5. Destruksi sendi akibat pannus (Suarjana, 2009)

Ditinjau dari stadium penyakitnya, ada tiga stadium pada RA yaitu (Nasution, 2011):

a. Stadium sinovitis.

Artritis yang terjadi pada RA disebabkan oleh sinovitis, yaitu inflamasi pada membran sinovial yang membungkus sendi. Sendi yang terlibat umumnya simetris, meski pada awal bisa jadi tidak simetris. Sinovitis ini menyebabkan erosi permukaan sendi sehingga terjadi deformitas dan kehilangan fungsi (Nasution, 2011). Sendi pergelangan tangan hampir selalu terlibat, termasuk sendi interfalang proksimal dan metakarpofalangeal (Suarjana, 2009).

b. Stadium destruksi

Ditandai adanya kontraksi tendon saat terjadi kerusakan pada jaringan sinovial (Nasution, 2011).

c. Stadium deformitas

Pada stadium ini terjadi perubahan secara progresif dan berulang kali, deformitas dan gangguan fungsi yang terjadi secara menetap (Nasution, 2011).

Manifestasi klinis RA terbagi menjadi 2 kategori yaitu manifestasi artikular dan manifestasi ekstraartikular (Suarjana, 2009).

Manifestasi artikular RA terjadi secara simetris berupa inflamasi sendi, bursa, dan sarung tendo yang dapat menyebabkan nyeri, bengkak, dan kekakuan sendi, serta hidrops ringan (Sjamsuhidajat, 2010). Tanda kardinal inflamasi berupa nyeri, bengkak, kemerahan dan teraba hangat mungkin ditemukan pada awal atau selama kekambuhan, namun kemerahan dan perabaan hangat mungkin tidak dijumpai pada RA kronik (Suarjana, 2009). Sendi-sendi besar, seperti bahu dan lutut, sering menjadi manifestasi klinis tetap, meskipun sendi-sendi ini mungkin berupa gejala asimtomatik setelah bertahun-tahun dari onset terjadinya (Longo, 2012).



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Gambar 6. Sendi Metacarpopalangeal dan proksimal interfalangeal yang bengkak pada penderita artritis reumatoid (Longo, 2012).

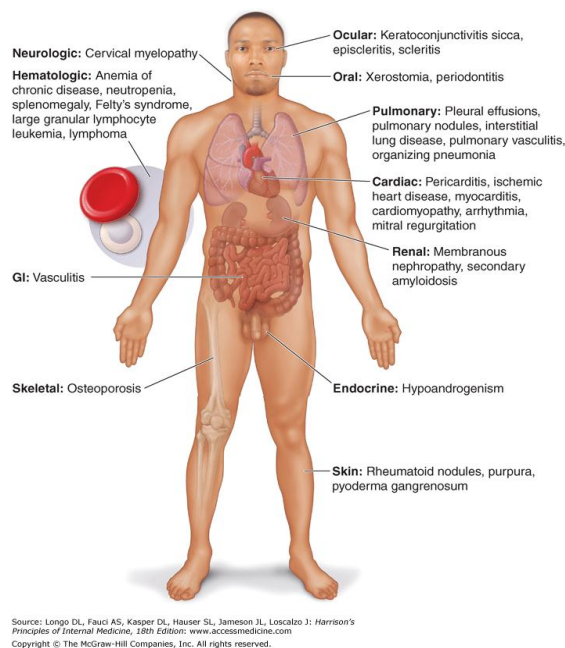
Distribusi sendi yang terlibat dalam RA cukup bervariasi. Tidak semua sendi proporsinya sama, beberapa sendi lebih dominan untuk mengalami inflamasi, misalnya sendi-sendi kecil pada tangan (Suarjana, 2009).

Manifestasi ekstraartikular jarang ditemukan pada RA (Syamsuhidajat, 2010). Secara umum, manifestasi RA mengenai hampir seluruh bagian tubuh. Manifestasi ekstraartikular pada RA, meliputi (Longo, 2012):

- a. Konstitusional, terjadi pada 100% pasien yang terdiagnosa RA. Tanda dan gejalanya berupa penurunan berat badan, demam $>38,3^{\circ}\text{c}$, kelelahan (*fatigue*), malaise, depresi dan pada banyak kasus terjadi kaheksia, yang secara umum merefleksikan derajat inflamasi dan kadang mendahului terjadinya gejala awal pada kerusakan sendi (Longo, 2012).
- b. Nodul, terjadi pada 30-40% penderita dan biasanya merupakan level tertinggi aktivitas penyakit ini. Saat dipalpasi nodul biasanya tegas, tidak lembut, dan dekat periosteum, tendo atau bursa. Nodul ini juga bisa terdapat di paru-paru, pleura, pericardium, dan peritonium. Nodul biasanya *benign* (jinak), dan diasosiasikan dengan infeksi, ulserasi dan gangren (Longo, 2012).
- c. *Sjogren's syndrome*, hanya 10% pasien yang memiliki *secondary sjogren's syndrome*. *Sjogren's syndrome* ditandai dengan keratoconjunctivitis sicca (*dry eyes*) atau xerostomia (Longo, 2012).
- d. Paru (*pulmonary*) contohnya adalah penyakit pleura kemudian diikuti dengan penyakit paru interstitial (Longo, 2012).
- e. Jantung (*cardiac*) pada $<10\%$ penderita. Manifestasi klinis pada jantung yang disebabkan oleh RA adalah perikarditis, kardiomiopati, miokarditis, penyakit arteri koroner atau disfungsi diastol (Longo, 2012).
- f. Vaskulitis, terjadi pada $<1\%$ penderita, terjadi pada penderita dengan penyakit RA yang sudah kronis (Longo, 2012).
- g. Hematologi berupa anemia normositik, *immune mediated thrombocytopenia* dan keadaan dengan trias berupa neutropenia, splenomegaly, dan nodular RA sering disebut dengan *felty syndrome*. Sindrom ini terjadi pada penderita RA tahap akhir (Longo, 2012).

- h. Limfoma, resiko terjadinya pada penderita RA sebesar 2-4 kali lebih besar dibanding populasi umum. Hal ini dikarenakan penyebaran *B-cell lymphoma* secara luas (Longo, 2012).

Beberapa keadaan yang diasosiasikan dengan morbiditas dan mortalitas pada pasien RA adalah penyakit kardiovaskuler, osteoporosis dan hipoandrogenisme (Longo, 2012).



Gambar 7. Manifestasi ekstraartikular (Longo, 2012)

2.1.7 Diagnosa Arthritis Reumatoid

Untuk menegakkan diagnosa RA ada beberapa kriteria yang digunakan, yaitu kriteria diagnosis RA menurut *American College of Rheumatology* (ACR) tahun 1987 dan kriteria *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) tahun 2010 (Pradana, 2012).

Pemeriksaan laboratorium yang diperlukan untuk diagnosa RA antara lain, pemeriksaan serum untuk IgA, IgM, IgG, antibodi anti-CCP dan RF,

analisis cairan sinovial, foto polos sendi, MRI, dan ultrasound (Longo, 2012).

2.1.8 Terapi Arthritis Reumatoid

RA harus ditangani dengan sempurna. Penderita harus diberi penjelasan bahwa penyakit ini tidak dapat disembuhkan (Sjamsuhidajat, 2010). Terapi RA harus dimulai sedini mungkin agar menurunkan angka perburukan penyakit. Penderita harus dirujuk dalam 3 bulan sejak muncul gejala untuk mengonfirmasi diagnosis dan inisiasi terapi DMARD (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) (surjana, 2009).

Terapi RA bertujuan untuk :

- a. Untuk mengurangi rasa nyeri yang dialami pasien
- b. Mempertahakan status fungsionalnya
- c. Mengurangi inflamasi
- d. Mengendalikan keterlibatan sistemik
- e. Proteksi sendi dan struktur ekstraartikular
- f. Mengendalikan progresivitas penyakit
- g. Menghindari komplikasi yang berhubungan dengan terapi

Terapi Farmakologik Arthritis Reumatoid

Dalam jurnal "*The Global Burden Of Rheumatoid Arthritis In The Year 2000*", Obat-obatan dalam terapi RA terbagi menjadi lima kelompok, yaitu (Symmons, 2006) :

1. NSAID (*Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs*) untuk mengurangi rasa nyeri dan kekakuan sendi.
2. *Second-line agent* seperti injeksi emas (*gold injection*), *Methotrexat* dan *Sulphasalazine*. Obat-obatan ini merupakan golongan DMARD. Kelompok obat ini akan berfungsi untuk menurunkan proses penyakit

dan mengurangi respon fase akut. Obat-obat ini memiliki efek samping dan harus di monitor dengan hati-hati.

3. Steroid, obat ini memiliki keuntungan untuk mengurangi gejala simptomatis dan tidak memerlukan monitoring, tetapi memiliki konsekuensi jangka panjang yang serius.
4. Obat-obatan immunosupresan. Obat ini dibutuhkan dalam proporsi kecil untuk pasien dengan penyakit sistemik.
5. Agen biologik baru, obat ini digunakan untuk menghambat sitokin inflamasi. Belum ada aturan baku mengenai kelompok obat ini dalam terapi RA.

Terapi yang dikelompokkan diatas merupakan terapi piramida terbalik, dimana pemberian DMARD dilakukan sedini mungkin. Hal ini didapat dari beberapa penelitian yaitu, kerusakan sendi sudah terjadi sejak awal penyakit, DMARD terbukti memberikan manfaat yang bermakna bila diberi sedini mungkin, manfaat penggunaan DMARD akan bertambah bila diberi secara kombinasi, dan DMARD baru yang sudah tersedia terbukti memberikan efek yang menguntungkan bagi pasien. Sebelumnya, terapi yang digunakan berupa terapi piramida saja dimana terapi awal yang diberikan adalah terapi untuk mengurangi gejala saat diganosis sudah mulai ditegakkan dan perubahan terapi dilakukan bila keadaan sudah semakin memburuk (Suarjana, 2009).

DMARD (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*), pemilihan jenisnya pada pasien harus mempertimbangkan kepatuhan, berat penyakit, pengalaman dokter, dan penyakit penyerta. DMARD yang paling sering digunakan adalah MTX (*Metrothexate*), hidroksiklorokuin atau klorokuin fosfat, sulfasalazin, leflunomide, infliximab dan etarnecept. (Suarjana, 2009).

Tabel 1. Jenis DMARD yang digunakan dalam terapi RA (Suarjana, 2009)

DMARDs	Mekanisme Kerja	Dosis	Waktu Timbul Respon	Efek Samping
Non biologik (Konvensional)				
Hidroksiklorokuin (Plaquenil), Klorokuin fosfat	Hambat sekresi sitokin, enzim lisosomal dan fungsi makrofag	200-400 mg per oral per hari 250 mg per oral per hari	2-6 bulan	Mual, sakit kepala, sakit perut, miopati, toksistas pada retina
Methotrexate (MTX)*	Menginhibisi dihidrofolat reduktase, menghambat kemotaksis, efek anti inflamasi melalui induksi pelepasan adeonisin.	7,5-25mg per oral, IM, SC per minggu	1-2 bulan	Mual, diare, kelemahan, ulkus ruam, alopesia, gang. hati, leukopenia, trombositopenia, pneumonitis, sepsis, peny. hati, limfoma yang berhubungan dengan EBV, nodulosis
Sulfasalazin	Hambat : respon sel B, angiogenesis	2-3 g per oral per hari	1-3 bulan	Mual, diare, sakit kepala, ulkus mulut, ruam, alopesia, mewarnai lensa kontak, oligospermia reversibel, gang.fungsi hati, leukopenia
Azathiopriene (Imuran)	Hambat sintesis DNA	50-150mg per oral per hari	2-3 bulan	Mual, leukopenia, sepsis, limfoma
Leflunomide (Arava)	Menghambatsintesis pirimidin	100 mg per oral per hari (3 hari) kemudian 10-20 mg per oral per hari	4-12 minggu	Mual, diare, ruam, alopesia, teratogenik, leukopenia, trombositopenia, hepatitis.
Cyclosporine	Menghambat sintesis IL-2 dan sitokin sel T lain	2,5-5 mg/kgBB per oral per hari	2-4 bulan	Mual, parestesia, tremor sakit kepala, hipertofi gusi,hipertrikosis, gang.ginjal, sepsis
D-Penicillamine (Curprimine)	Hambat : fungsi sel T helper dan angiogenesis	250 -750 mg per oral per hari	3-6 bulan	Mual, hilang rasa kecap, trombositopenia reversibel
Garam emas thiomalate (Ridaura)	Hambat: makrofag, angiogenesis dan protein kinase C	25-750mg per oral per hari	6-8 minggu	Ulkus mulut, ruam, gejala vasomotor setelah injeksi, leukopenia,

					trombositopenia, proteinuria, kolitis
Auranofrin (Ridaura)	Hambat makrofag dan fungsi PMN	:	3 mg per oral (2x/hari) atau 6 mg per oral per hari	4-6 bulan	Diare, leukopenia
BIOLOGIK					
Adalimumab (Humira)	Antibodi (human)	TNF	40 mg SC setiap 2 minggu	Hari-4 bulan	Reaksi infus, peningkatan risiko infeksi termasuk reaktivasi TB, gangguan demyelinisasi
Anakinra (kineret)	Antagonis reseptor IL-1		100 -150mg SC per hari	3-4bulan	Infeksi dan penurunan jumlah netrofil, sakit kepala, pusing, mual
Etanercept (Enbrel)	Reseptor terlarut (<i>soluble</i>)	TNF	25 mg SC 2x/minggu atau 50mg SC/minggu	Hari-3 bulan	Reaksi ringan pada tempat suntikan, kontraindikasi pada infeksi, demyelinisasi
Infliximab (Remicade)	Antibodi (chimeric)	TNF	3mg/kgBB IV (infus pelan) pda minggu ke-0, 2 dan 6, kemudian setiap 8 minggu	Hari-4 bulan	Raksi infus, peningkatan risiko infeksi termasuk reaktivasi TB, gang. Demyelinisasi
Rituximab (Rituxan, Mabthera)	Antibodi anti-sel B (CD20)		1000mg setiap 2 minggu x 2 dosis	3 bulan**	Reaksi infus, aritmia, jantung, hipertensi, infeksi, reaktivitas hepatitis B, sitopenia, reaksi hipersensitivitas
Abatacept (Orencia)	Hambat :aktivitas sel T (<i>costimulation blockers</i>)		10 mg/kgBB (500, 750, atau 1000mg)	6 bulan**	Raksi infus, infeksi, reaksi hipersensitivitas, eksaserbasi COPD
Belimumab	<i>Humanized monoclonal</i> antibodi terhadap B- <i>lymphocyte stimulator</i> (BlyS)		1mg, 4mg, atau 10 mg/kgBB IV pada hari ke 0, 14, 28 hari selama 24 minggu	24 minggu*	Uji klinis fase II
Tocilizumab (Actemra TM)	Anti-IL-6 reseptor MAb		4 mg / 8mg infus setiap 4 minggu	24 minggu*	Uji klinis fase II (option trial)
Ocrelizumab	<i>Humanized anti-CD20 antibody</i>		10mg, 50mg, 200mg, 500mg, 1000mg infus pada hari 1 dan 15	4 minggu*	Uji klinis fase II

Imatinib (Gleevec)	Inhibitor protein tirosin kinase	400mg/hari	3 bulan**	Uji klinis fase II
Denosumab	<i>Human monoclonal IgG2 antibody</i> terhadap RANKL	60mg atau 180mg SC setiap 6 bulan	6 bulan**	Uji klinis fase II
Certolizumab Pegol (CDP870)	Human anti TNF- α antibody	1mg, 5mg atau 20mg/kgBB infus tunggal	4 minggu* *	Uji klinis fase II
Ofatumumab (Humax-CD20)	<i>Human monoclonal anti-CD20 IgG1 antibody</i>	300mg, 700mg, atau 1000mg, infus pada hari 0 dan 14	24 minggu* *	Uji klinis fase II
Atacicept	Recombinant fusin protein yagn meningkat dan menetralkan B <i>lympocyte stimulator</i> (BlyS dan <i>a proliferation-including ligan</i> (APRIL))	70mg, 210mg, atau 630mg SC atau 70 mg, 210mg, 420mg SC dosis berulang, setiap 2 minggu	3 bulan**	Uji klinis fase Ib
Golimumab	<i>Fully human protein (antibody)</i> yang mengikat TNF- α	50mg atau 100mg SC setiap 2 atau 4 minggu	16 minggu* *	Ujiklinis fase II (Uji klinis fase III mulau feb 2006- Juli 2012)
Fontolizumab	<i>Humanised anti-interferon gamma antibody</i>	Uji klinis fase II		

DMARD pilihan pertama pilihan pertama pada pasien RA dan digunakan pada 60% pasien (Katzung, 2010)

**waktu terpendek untuk mengevaluasi respon terapi. Waktu ini ditetapkan oleh peneliti.

Dalam pemberian DMARD perlu dilakukan evaluasi dasar terhadap keamanannya. Rekomendasi evaluasi dasar yang direkomendasikan oleh ACR adalah pemeriksaan darah perifer lengkap, kreatini serum, dan transaminase hati (Surjana, 2009).

Dalam terapi farmakologi pasien RA, terapi kombinasi memiliki nilai yang lebih superior dibanding monoterapi. Kombinasi yang efektif dan aman digunakan berupa (Suarjana, 2009) :

1. MTX + hidrosiklorokuin,
2. MTX + hidrosiklorokuin + sulfasalaxine,

3. MTX + sulfasalazine + prednisolone,
4. MTX+ leflunomid
5. MTX+ infliximab
6. MTX+ etanercept
7. MTX+ adalimumab
8. MTX+ anakinra
9. MTX+ rituximab
10. MTX+ inhibitor TNF (lebih efektif dan lebih mahal) (Suarjana, 2009).

Rekomendasi praktek klinik untuk terapi RA dengan bukti *evidence* paling baik adalah penderita RA harus diterapi sedini mungkin dengan DMARD untuk mengontrol gejala dan menghambat perburukan penyakit, NSAID diberikan dengan dosis rendah dan harus diturunkan setelah DMARD mencapai respon yang baik, krotikosteroid diberikan dalam dosis rendah dan pemberian dalam waktu pendek, terapi kombinasi lebih baik dibanding dengan monoterapi (Suarjana, 2009).

NSAID yang diberikan pada RA digunakan sebagai terapi awal untuk mengurangi nyeri dan pembengkakan. Obat ini tidak merubah perjalanan penyakit. Penggunaan NSAID pada RA mempunyai resiko komplikasi serius yang dua kali lebih besar daripada penderita OA. Penggunaan obat ini harus dipantau dengan ketat (Suarjana, 2009).

Penggunaan glukokortikoid kurang dari 10 mg per hari cukup efektif untuk meredakan gejala dan dapat memperlambat kerusakan sendi. Pemberiannya harus diimbangi dengan pemberian kalsium dan vitamin D. Pemberian secara injeksi cukup aman bila hanya mengenai satu sendi dan RA mengakibatkan disabilitas yang bermakna (Suarjana, 2009).

Terapi non-Farmakologik Artritis Reumatoid

Terapi non-farmakologi melingkupi terapi modalitas dan terapi komplementer. Terapi modalitas berupa diet makanan (salah satunya dengan suplementasi minyak ikan cod), kompres panas dan dingin serta massase

untuk mengurangi rasa nyeri, olahraga dan istirahat, dan penyinaran menggunakan sinar inframerah. Terapi komplementer berupa obat-obatan herbal, accupressure, dan relaksasi progressive (Afriyanti, 2009).

Terapi bedah dilakukan pada keadaan kronis, bila ada nyeri berat dengan kerusakan sendi yang ekstensif, keterbatasan gerak yang bermakna, dan terjadi ruptur tendo. Metode bedah yang digunakan berupa sinevektomi bila destruksi sendi tidak luas, bila luas dilakukan artrodesis atau artroplastik. Pemakaian alat bantu ortopedis digunakan untuk menunjang kehidupan sehari-hari (Sjamsuhidajat, 2010).

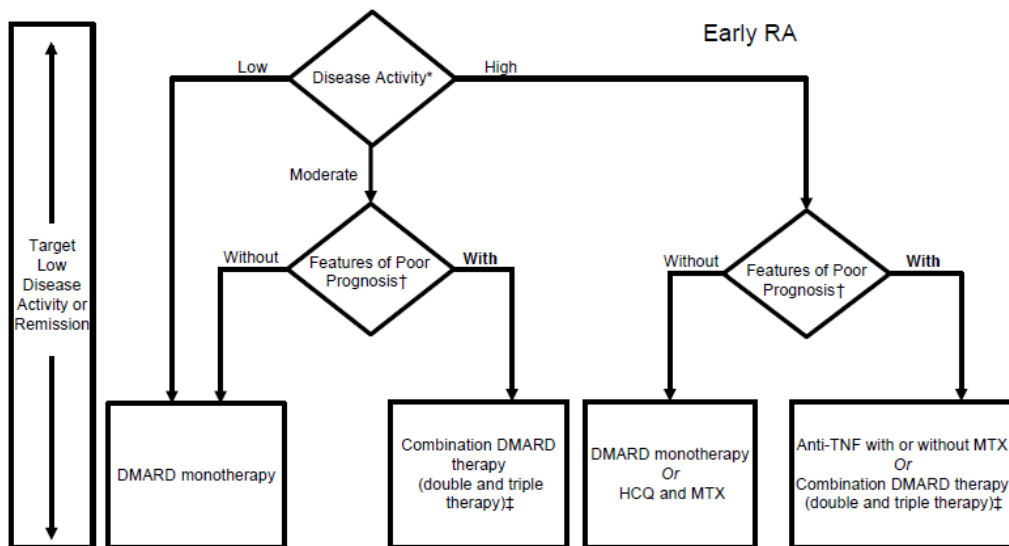
2.2 Manajemen Awal Arthritis Reumatoid

Dengan diagnosis yang awal, intervensi menggunakan DMARD pada tiga bulan pertama, kejadian remisi RA bisa diminimalisir. 25 tahun yang lalu, RA didiagnosa 2 tahun setelah onset penyakit dan pengobatannya sesuai dengan gejala klinisnya. Hasilnya adalah disabilitas, nyeri kronik, kemunduran awal, dan mortalitas pada lebih dari 20% dalam 10 tahun. Pedoman baru dalam terapi RA berupa terapi DMARD pada 3 bulan pertama, monitor aktivitas penyakit secara terus menerus, 'remisi' sebagai tujuan terapi, manajemen oleh multidisiplin ilmu. Onset RA merupakan kasus gawat darurat juga sama halnya dengan dengan infark miokard. Prognosis jangka panjang yang optimal membutuhkan level perawatan yang bervariasi (Schneider *et al.*, 2013).

Prinsip dasar manajemen RA adalah : dimulai sejak dini dan memiliki target. Penggunaan DMARD sejak dini secara konsisten akan menurunkan angka mortalitas sebanyak 60% (dibanding dengan yang tidak menggunakan DMARD). DMARD merupakan elemen utama dalam pengobatan RA. Obat golongan ini termasuk : *classic synthetic* DMARD (cDMARD), *biological* DMARD, dan glukokortikoid. DMARD penggunaannya ditoleransi dengan baik. Toksisitasnya tidak lebih besar

dibanding penggunaan NSAID secara terus menerus (Schneider *et al.*, 2013).

Rekomendasi penggunaan DMARDs oleh *American College of Rheumatology* pada penyakit dengan durasi <6 bulan adalah sebagai berikut:



Gambar 8. Manajemen awal artritis reumatoid (Singh *et al.*, 2012).

Keterangan pada gambar :

*aktivitas penyakit

+pasien yang dikategorikan berdasarkan ada atau tidaknya 1 atau lebih temuan keadaan kronis

±Kombinasi terapi 2 DMARD, dengan MTX sebagai dasar, dengan pengecualian berupa (MTX+HCQ, MTX+LEF, MTX+sulfasalazine, dan sulfasalazine + HCQ), dan 3 kombinasi (MTX, HCQ+ sulfasalazine).

Dalam rekomendasi penggunaan DMARD oleh ACR pada tahun 2012 yang merupakan pembaruan tahun 2008. Indikasi untuk memulai, menambahkan, mengulang, dan mengganti DMARD atau agen biologik lainnya ialah berdasarkan target remisinya. Hal ini dijelaskan lebih lanjut sebagai berikut:

a. Target aktivitas penyakit rendah atau remisi mulai menggunakan DMARD atau agen biologik.

- b. RA awal (dengan durasi kurang dari 6 bulan. Direkomendasikan penggunaan DMARD secara monoterapi baik untuk aktivitas penyakit rendah, sedang, atau tinggi dengan tidak adanya temuan prognosis yang buruk. Direkomendasikan kombinasi terapi untuk pasien dengan sedang atau aktivitas penyakit tinggi ditambah prognosis yang buruk, serta direkomendasikan menggunakan anti-TNF biologik dengan atau tanpa MTX.
- c. RA menetap (durasi penyakit lebih dari 6 bulan) direkomendasikan untuk menggunakan DMARD. Apabila prognosis tidak disebutkan, maka penggunaan DMARD tetap diberikan pada semua pasien (Singh *et al.*, 2012)

Dan dari *National Institute for Health and Clinical Excellence* mengenai manajemen awal RA ada beberapa rekomendasi yang diberikan :

- a. Pasien yang baru didiagnosa RA ditawarkan berupa kombinasi DMARD (termasuk Metrotexat dan sekurang-kurangnya satu DMARD lain ditambah dengan glukokortikoid jangka pendek) sebagai pengobatan lini pertama secepat mungkin, setidaknya dalam 3 bulan onset dari gejala yang menetap.
- b. Pikirkan untuk memberikan glukokortikoid jangka pendek (oral, IM atau intraartikular) agar secara cepat memperbaiki gejala pada pasien yang baru terdiagnosa RA jika mereka tidak menerima glukokortikoid sebagai bagian dari terapi kombinasi DMARD.
- c. Pada pasien dengan onset RA yang baru menerima kombinasi terapi dengan DMARD mencapai hasil yang bisa dikontrol, secara hati-hati turunkan dosis secara hati-hati.
- d. Pasien yang baru terdiagnosa RA yang dimana terapi kombinasi DMARD tidak sesuai, mulai dengan monoterapi DMARD.
- e. Pasien dimana RA stabil, secara hati-hati turunkan dosis DMARD atau obat-obat biologiknya.
- f. Ketika mengenalkan obat baru pada pasien RA, pertimbangkan untuk menurunkan atau menghentikan obat yang sebelumnya diberikan.

g. Jika seseorang dengan RA yang telah menetap dan DMARD atau obat biologiknya sudah diturunkan atau dihentikan, harus dilakukan peninjauan kembali (Anonim, 2009).

2.3 Peresepan Rasional dan Irrasional

Penggunaan obat yang rasional tertuang dalam penulisan resep yang rasional. Kerasionalan penulisan resep merupakan kesesuaian antara kombinasi obat-obat yang digunakan dalam terapi dipandang dari sudut terjadinya interaksi obat dari segi farmakodinamik maupun farmakokinetiknya (Harianto, 2006).

Menurut WHO tahun 1985, definisi dari penggunaan obat yang rasional ialah saat pasien menerima pengobatan yang sesuai dengan kebutuhan klinisnya, dengan dosis individual yang dibutuhkan, dalam periode waktu yang adekuat dan harga yang terjangkau bagi pasien dan komunitasnya (WHO, 2002).

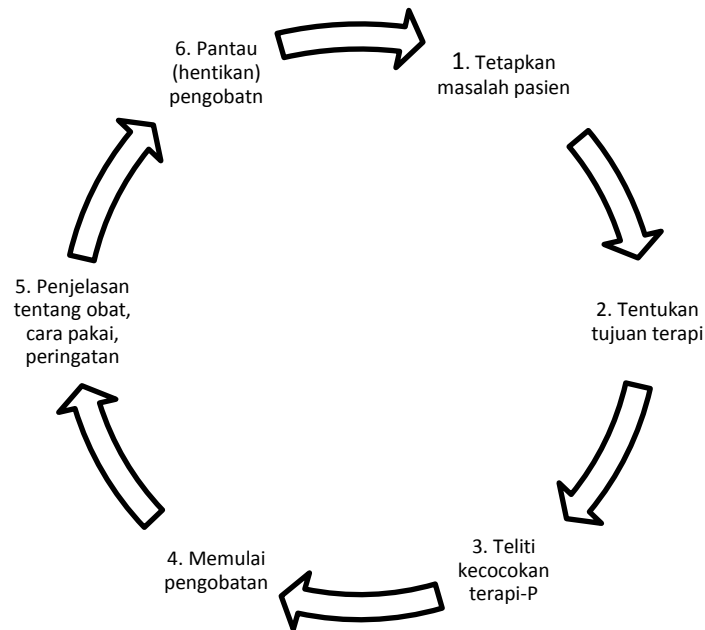
Departement of Health dari United Kingdom memberikan pedoman berupa lima prinsip dalam memberikan obat yaitu, *right medicine* (obat yang benar, sesuai dengan indikasi), *right dose* (dosis tepat), *right route* (cara pemberian benar), *right patient* (pasien yang benar) dan *right time* (waktu pemberian yang tepat) (Cahyono, 2008).

Menurut, Prof. Dr.dr. Iwan Darmansyah pada tahun 2010, sedikitnya ada enam faktor yang memengaruhi pola penggunaan obat atau terapi yang rasional, yaitu :

1. Pengaturan obat (regulasi, *law enforcement*)
2. Pendidikan (formal dan informal)
3. Pengaruh industri obat (iklan, insentif, dll)
4. Informasi (*prescribing information*)
5. Sistem pelayanan kesehatan (asuransi, jaminan kesehatan, dll)

6. Sosio-kultural (hubungan dokter pasien yang cenderung partilina, tidak kritis, dll)

Keenam faktor ini saling terkait, sehingga tidak mudah membuat praktik terapi dan pengobatan irrasional dan rasional (Simatupang, 2012).



Gambar 9. Siklus terapi rasional (Simatupang, 2012)

Dalam, *A Practice Manual Guide to Good Prescribing* yang dikeluarkan oleh WHO di Geneva. Siklus terapi rasional merupakan cara untuk mendapatkan pengobatan yang rasional, yaitu :

1. Menetapkan masalah pasien
Dalam menetapkan masalah pasien, anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang lain akan mempermudah diagnosis kerja untuk ditegakkan.
2. Menetapkan tujuan terapi
Tujuan terapi merupakan dasar dari pengobatan penyakit berdasarkan diagnosis kerja.
3. Teliti kecocokan terapi-pribadi (*Personal therapy*)
Dilakukan dengan mempertimbangkan efektifitas, keamanan, kecocokan dan biaya. Dasar pemilihan terapi farmakologis

dipertimbangkan faktor kemajuan (*efficacy*), keamanan (*safety*), kecocokan (*suitability*), dan biaya (*cost*). Pada terapi non-farmakologis biasanya dipikirkan menyangkut perubahan gaya hidup (*life style*).

4. Memulai pengobatan obat-pribadi (*personal drugs*)

Memulai pengobatan setelah mencocokkan kebutuhan terapi dimulai saat menuliskan resep atau ‘instruksi’ kepada apoteker untuk menyediakan/menyiapkan obat yang dibutuhkan oleh pasien. Dalam memulai pengobatan, pasien berhak tahu mengenai obat-obatan yang diberikan kepadanya.

5. Penjelasan tentang obat, cara pakai, peringatan

Siklus ini diberikan setelah menuliskan resep obat. Kepada pasien perlu diberi pengetahuan tentang efek obat, efek samping, instruksi penggunaan, peringatan, kunjungan berikutnya, dan dokter harus memastikan pasien mengerti dengan baik penjelasan yang telah diberikan.

6. Pantau (hentikan) penggunaan obat

Penggunaan obat dihentikan bila pasien sudah dinyatakan sembuh total, pasien mengalami efek samping serius dari obat yang diberikan, dan apabila pasien belum sembuh maka siklus pengobatan rasional diulang dari awal kembali (Simatupang, 2012).

Istilah ‘*irrational prescribing*’ harus diperkenalkan kepada mahasiswa kedokteran karena kelak akan menuliskan resep obat kepada masyarakat, tapi kemudian tidak banyak yang memerhatikan masalah ini (Sadikin, 2011). *Irrational prescribing* yaitu dimana bila pasien tidak menerima obat atau menggunakan obat yang tidak sesuai dengan kriteria penggunaan obat rasional (Sadikin, 2011). Dan persepsian rasional tidak bisa didefinisikan tanpa metode pengukuran dan referensi standar. Di negara maju persepsian rasional dilakukan berdasarkan protokol pengobatan serta adanya daftar obat esensial, sedangkan dinegara berkembang belum ada studi mengenai dasar dari persepsian rasional (Hogerzeil, 1995).

Peresepan irrasional merupakan masalah global (Hogerzeil, 1995). Hal ini diperkuat dari beberapa studi yang dilakukan baik dinegara maju maupun berkembang yang menunjukkan beberapa kesalahan yang mengakibatkan terjadinya peresepan yang irrasional, antara lain (Sadikin, 2011):

- a. Polifarmasi
- b. Penggunaan obat yang tidak sesuai dengan diagnosis
- c. Penggunaan antibiotik yang tidak perlu
- d. Dan pengobatan mandiri yang irrasional (*irational selfmedication*) dengan penggunaan obat dibawah dosis seharusnya (*underprescribing*)

Bentuk lain dari *irrational prescribing* adalah *extravagant prescribing*, yaitu kebiasaan meresepkan obat mahal padahal tersedia obat murah yang sama efektifnya. Selain itu, *underprescribing* atau penggunaan obat dibawah dosis seharusnya. Hal ini terjadi akibat kekhawatiran dokter akan efek samping obat yang mungkin timbul (sadikin, 2011).

Dampak dari *irrational prescribing* ini adalah meningkatnya mordibitas dan mortalitas yang diikuti dengan meningkatnya lama dan biaya rawat, ditambah dengan meningkatnya kejadian efek samping dan interaksi obat (sadikin, 2011)