

HUBUNGAN ANTARA PARAMETER KLINIS DAN LABORATORIS DENGAN STATUS REMISI PENYAKIT PADA PASIEN ARTRITIS REUMATOID YANG MENDAPAT TERAPI METOTREKSAT

Bagus Putu Putra Suryana*✉, Retty Kharisma Sari**, Wahyu Dewi Tamayanti***, Dian Hasanah****

Abstrak

Artritis reumatoid (AR) adalah penyakit autoimun yang etiologinya belum diketahui. Metotreksat adalah DMARD (*disease-modifying antirheumatic drug*) yang paling sering digunakan pada AR, namun respons terhadap metotreksat bervariasi di antara populasi. Data mengenai faktor klinis dan laboratoris yang berhubungan dengan remisi pada AR yang diterapi dengan metotreksat masih tidak konsisten. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor klinis dan laboratoris yang berhubungan dengan remisi pada pasien AR yang mendapat terapi metotreksat. Data diperoleh dari pasien AR yang memenuhi kriteria ACR-EULAR 2010 dengan desain penelitian observasional dan pendekatan potong lintang. Data meliputi jenis kelamin, usia onset penyakit, durasi penyakit, indeks masa tubuh (IMT), *tender joint count* (TJC), *swollen joint count* (SJC), *visual analog scale* (VAS) nyeri, *disease activity score* (DAS)-28 awal, laju endap darah (LED), *anti-cyclic citrullinated protein* (CCP), dan *rheumatoid factor* (RF). Variabel dianalisis secara statistik dengan uji *chi square* dilanjutkan regresi logistik multipel. Penelitian ini melibatkan 88 pasien AR, terdiri dari 85,2% wanita ($n = 75$) dan 14,8% pria ($n = 13$), rerata usia $54,78 \pm 11,34$. Proporsi remisi pasien adalah 26,1%. Dari analisis bivariat dengan uji *chi square* didapatkan variabel yang berhubungan bermakna terhadap remisi, yaitu usia onset ($p = 0,037$), VAS nyeri ($p = 0,030$) dan LED ($p = 0,038$). Dapat disimpulkan bahwa usia onset, VAS nyeri, dan LED berhubungan bermakna dengan remisi penyakit pasien AR yang diterapi dengan metotreksat.

Kata kunci: artritis reumatoid, LED, metotreksat, remisi, usia onset, VAS.

ASSOCIATION AMONG CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS AND DISEASE REMISSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH METHOTREXATE

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease causing joint erosions and permanent joint deformities. Methotrexate is the most recommended DMARD (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*) for RA treatment. Response to methotrexate is varying among the population, and there is inconsistency in data about the association of clinical and laboratory parameters with disease remission in RA treated with methotrexate (MTX). The research objectives were to determine remission proportion in RA patients on MTX treatment and to assess the association between clinical and laboratory parameters with disease remission. RA patients were recruited using ACR-EULAR 2010 criteria in an observational study using a cross-sectional approach. Several parameters were examined including gender, age at onset, duration of disease, body mass index (BMI), tender joint count (TJC), swollen joint count (SJC), pain visual analog scale (VAS), initial disease activity score (DAS)-28, erythrocyte sedimentation rate (ESR), anti-cyclic citrullinated protein (CCP) and rheumatoid factor (RF). Variables were analyzed using chi-square test and multiple logistic regression. This study involved 88 patients, consisted of 85.2% women ($n = 75$) and 14.8% men ($n = 13$), their mean age was 54.78 ± 11.34 . Remission proportion in RA was 26.1%. Bivariate analysis showed three variables gave significance result, there were age at onset ($p = 0.037$), pain VAS ($p = 0.030$) and ESR ($p = 0.038$). To conclude, age at onset, pain VAS and ESR were significantly associated with disease remission in RA on methotrexate therapy.

Keywords: age at onset, ESR, methotrexate, remission VAS, rheumatoid arthritis.

* Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya – RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

** Residen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya Malang

*** Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya

**** Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

✉ E-mail: putra_suryana@hotmail.com

Pendahuluan

Artritis reumatoid (AR) merupakan penyakit inflamasi sistemik yang kronik dan progresif, terutama mempengaruhi membran sinovial sendi dan menyebabkan kerusakan tulang dan tulang rawan sendi. Prevalensi di Indonesia berdasarkan hasil penelitian epidemiologi di Bandungan Jawa Tengah adalah 0,3%, sedangkan di Kotamadya Malang untuk penduduk berusia di atas 40 tahun adalah 0,5% dan di Kabupaten Malang adalah 0,6%.¹ Penyakit ini sering menyebabkan kerusakan sendi, kecacatan, dan banyak mengenai penduduk pada usia produktif sehingga memberi dampak sosial dan ekonomi yang besar pada individu dan masyarakat. Tingkat kematian pasien AR ditemukan lebih tinggi dibanding populasi umum. Usia harapan hidup berkurang 3-10 tahun pada pasien AR.²

Prediksi luaran penyakit ini penting untuk tatalaksana klinis yang optimal. Diagnosis dan pengobatan dini AR dapat membatasi keparahan penyakit. Pada AR tidak ada istilah sembuh, melainkan remisi (terkendali), sehingga harus dicapai remisi stabil sesegera mungkin.³ Metotreksat adalah *disease-modifying antirheumatic drug* (DMARD) yang paling sering digunakan pada AR dan paling direkomendasikan oleh ACR sebagai obat untuk AR. Restrepo menyebutkan proporsi remisi pasien AR dengan terapi metotreksat adalah 33-65%. Respons terhadap metotreksat sangat bervariasi di antara pasien.⁴ Penelitian-penelitian sebelumnya memberikan kesimpulan yang masih diperdebatkan berkaitan dengan prediktor terjadinya remisi pada pasien AR yang diterapi dengan DMARD. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor apa saja yang berhubungan dengan remisi pada pasien AR.

Bahan dan Metode

Desain Penelitian

Penelitian bersifat observasional analitik dengan menggunakan pendekatan potong lintang (pengamatan data dilakukan dalam satu waktu) untuk mengetahui faktor-faktor klinis dan laboratoris yang berhubungan dengan remisi pasien AR yang diterapi dengan metotreksat. Populasi pada penelitian ini adalah pasien AR yang berkunjung ke Poliklinik Reumatologi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Sampel pada penelitian ini diambil dengan teknik konsekutif. Dikumpulkan data awal dari faktor klinis (jenis kelamin, usia onset penyakit, durasi penyakit, indeks massa tubuh (IMT), *tender joint count* (TJC), *swollen joint count* (SJC), *visual analog scale* (VAS) nyeri, *disease activity score* (DAS)-28 awal, laju endap darah (LED), *anti-citrullinated C peptide* (CCP), dan *rheumatoid factor* (RF) pasien AR, kemudian dinilai aktivitas penyakit pada saat ini. Data dikumpulkan dengan menggunakan kuesioner. Sampel penelitian kemudian dikelompokkan menjadi remisi dan tidak remisi berdasarkan kriteria DAS28 LED. Pasien dengan nilai DAS28 LED $\leq 2,6$ dimasukkan pada kelompok remisi dan pasien dengan DAS28 LED $> 2,6$ dimasukkan pada kelompok tidak remisi. Semua pasien AR yang dilibatkan dalam penelitian ini adalah yang mendapatkan terapi metotreksat selama minimal 6 bulan. Semua pasien yang menjadi sampel dalam penelitian diberikan penjelasan tentang maksud dan tujuan penelitian, lalu diminta untuk menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*) bila bersedia ikut dalam penelitian.

Analisis Statistik

Pada penelitian ini digunakan analisis statistik bivariat dengan uji *chi square* dan alternatifnya uji Fisher untuk mengetahui hubungan jenis kelamin, usia onset penyakit, durasi penyakit, IMT, TJC, SJC, VAS, DAS28 awal, LED, anti-CCP, dan RF dengan remisi pasien AR. Uji dilanjutkan dengan multivariat regresi logistik untuk mengetahui pengaruh variabel yang paling bermakna hubungannya

dengan status remisi. Hasil bermakna apabila nilai $p < 0,05$. Analisis dilakukan dengan *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) Versi 23.

Hasil

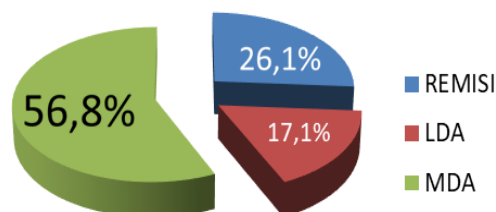
Terdapat 88 pasien AR yang memenuhi kriteria diagnosis ACR-EULAR 2010. Dari 88 pasien tersebut, jumlah wanita lebih banyak dengan perbandingan 5:1, yaitu wanita sebanyak 85,2% ($n = 75$) dan pria sebanyak 14,8% ($n = 13$). Usia pasien yang didapatkan adalah 22-80 tahun. Rerata dosis awal metotreksat yang diberikan cukup rendah, yaitu $8,8 \pm 2,1$ mg/minggu. Data dasar subjek

penelitian selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Rerata nilai DAS28 akhir yang diperiksa pada saat pengambilan sampel didapatkan berada pada kondisi aktivitas penyakit sedang (DAS28 LED 3,18). Berdasarkan aktivitas penyakit, didapatkan proporsi pasien dengan *low disease activity* (LDA) adalah 17,1%, *moderate disease activity* (MDA) 56,8%, dan pasien remisi sebesar 26,1%. Jika LDA dan MDA diklasifikasikan menjadi status tidak remisi, maka didapatkan proporsi pasien yang tidak remisi adalah 73,9% dan pasien yang mengalami remisi adalah 26,1%. Proporsi aktivitas penyakit dan status remisi dapat dilihat pada Gambar 1.

Tabel 1. Karakteristik dasar sampel penelitian.

Variabel		Mean \pm SD
Jenis kelamin	Wanita	85,2% ($n = 75$)
	Pria	14,8% ($n = 13$)
Usia (tahun)		$54,78 \pm 11,34$
Usia onset penyakit (tahun)		$52,36 \pm 11,37$
Durasi penyakit (bulan)		$29,1 \pm 11,42$
IMT (kg/m^2)		$20,24 \pm 2,47$
TJC		$8,4 \pm 4,2$
SJC	Maksimal	8
	Minimal	0
VAS		$6,56 \pm 1,29$
LED (mm/jam)		$49,88 \pm 21,27$
Anti-CCP	Positif	73,9%
	Negatif	26,1%
RF	Positif	52,3%
	Negatif	42,7%
DAS28 awal		$5,28 \pm 0,62$
DAS28 akhir		$3,18 \pm 0,74$
Dosis metotreksat awal (mg/minggu)		$8,8 \pm 2,1$
Terapi methylprednisolone (mg/hari)		$6,03 \pm 3,43$
Hemoglobin (g/dL)		$12,9 \pm 1,44$



Gambar 1. Proporsi derajat aktivitas penyakit pada pasien AR yang mendapat terapi metotreksat.

Keterangan: LDA: *low disease activity*; MDA: *moderate disease activity*.

Uji *chi square* didapatkan hasil yang bermakna adalah pada variabel usia onset, VAS nyeri, dan LED. Dari variabel usia saat terkena didapatkan hasil yang bermakna dengan $p = 0,037$; OR = 3,375. Usia onset ≥ 55 tahun berpotensi mengalami remisi tiga kali lebih besar dibanding jika usia saat terkena < 55 tahun. Nilai VAS nyeri juga memberikan hasil yang bermakna dengan $p = 0,030$; OR = 3,108. Nilai VAS nyeri < 6 pada saat diagnosis berpotensi untuk mengalami remisi tiga kali lebih kali lebih besar dibandingkan VAS nyeri ≥ 6 . Dari variabel LED juga didapatkan hasil yang bermakna dengan $p = 0,038$; OR = 2,807. Kadar LED < 38 mm/jam pada awal penyakit berpotensi mengalami remisi dua kali lebih besar dibandingkan kadar LED ≥ 38 mm/jam. Dari variabel jenis kelamin, durasi penyakit, IMT, TJC, SJC, CCP, RF, dan DAS28 pada saat awal terdiagnosis didapatkan hasil yang tidak bermakna. Hasil analisis bivariat dari masing variabel tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.

Berdasarkan hasil analisis multivariat regresi logistik, didapatkan faktor yang paling baik menggambarkan pengaruhnya terhadap kejadian remisi tetap pada tiga variabel di atas yaitu usia onset, VAS nyeri, dan LED. Setelah dilakukan analisis regresi logistik didapatkan variabel yang berhubungan bermakna dengan remisi hanya usia onset. Hasil analisis regresi logistik dapat dilihat pada Tabel 3. Dari analisis regresi logistik juga didapatkan rumus probabilitas untuk terjadinya remisi pada pasien AR adalah sebagai berikut: $Y = -6,197 + 1,245 (\text{usia onset}) + 0,999 (\text{VAS}) + 1,042 (\text{LED})$, dengan probabilitas remisi = $1/(1+2,7^{-y})$.

Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan proporsi remisi pasien AR yang mendapatkan metotreksat pada pasien kami adalah 26,1%. Studi QUEST-RA oleh Sokka yang dilakukan di beberapa negara untuk menilai proporsi

remisi pasien AR yang mendapatkan DMARD konvensional, mendapatkan proporsi remisi berdasarkan DAS28 sebagai berikut: Yunani 36,5%, Irlandia 22,4%, Amerika Serikat 36,1%, Finlandia 30,9%, Perancis 29,2%, Swedia 24,4%, Inggris 18,4%, Italia 7,7%, Kanada 19,8%, Turki 14,4%, Jerman 18,1%, Argentina 9,2%, dan Rusia 4,5%.⁵ Laporan dari National Inflammatory Arthritis Registry (NIAR) Malaysia tahun 2010 sebelum digunakan strategi pengobatan *treat to target* (T2T) mencatat aktivitas penyakit berdasarkan DAS28 yang termasuk dalam remisi sebesar 13,9% dan LDA sebesar 16,5%. Setelah digunakan strategi pengobatan T2T, sebanyak 32,6% mengalami remisi dan 27,8% dalam kondisi LDA.⁶

Alasan mengapa proporsi remisi ini lebih rendah pada penelitian ini, dapat disebabkan oleh keterlambatan dalam memulai terapi DMARD dan peningkatan dosis metotreksat yang kurang agresif. Ketakutan pasien terhadap efek samping pengobatan, komorbiditas pasien, dan tolerabilitas terhadap dosis DMARD juga berpengaruh terhadap rendahnya angka remisi.⁶ Beberapa penelitian multietnis juga melaporkan perbedaan antar etnis dengan keparahan aktivitas penyakit AR. Ras Afrika-Amerika, Hispanik, dan Asia dikatakan memiliki AR yang lebih berat dibanding ras Kaukasia. Mungkin terdapat variasi genetik di antara etnis ini yang berhubungan dengan luaran yang lebih buruk. Ulasan penelitian menunjukkan bahwa ras Asia memiliki subtype HLA-DRB1 yang berbeda dibanding ras Eropa dan polimorfik varian ini berhubungan dengan keparahan penyakit yang lebih besar.⁷

Dari hasil penelitian ini didapatkan pasien AR sebagian besar adalah wanita dengan perbandingan 5:1. Hal ini sesuai dengan yang didapatkan di literatur yang menyebutkan bahwa prevalensi AR lebih sering ditemukan pada wanita dibanding pada pria dengan perbandingan 3:1.² Hasil penelitian ini mendapatkan rasio yang lebih

besar dibanding literatur. Penelitian yang dilakukan oleh Suta yang mengevaluasi gambaran demografi pasien AR di bagian

tenggara Romania mendapatkan rasio wanita dibanding pria adalah 5,7:1.⁸

Tabel 2. Hasil analisis bivariat faktor-faktor yang berhubungan dengan remisi pasien artritis reumatoid dengan terapi metotreksat.

Faktor yang Mempengaruhi	Remisi		Non Remisi		p	OR	95% CI
	n	%	N	%			
Jenis kelamin							
Wanita	20	87%	55	84,6%	0,786	0,212	0,303-4,857
Pria	3	13%	10	15,4%			
Usia onset penyakit							
≥55 tahun	4	17,4%	27	41,5%	0,037*	3,375	1,031-11,046
<55 tahun	19	82,6%	38	58,5%			
Durasi penyakit							
<24 bulan	11	47,8%	21	32,3%	0,184	0,521	0,198-1,373
≥24 bulan	12	52,2%	44	67,7%			
IMT							
<23 kg/m ²	19	82,6%	54	83,1%	0,959	1,033	0,294-3,637
≥23 kg/m ²	4	17,4%	11	16,9%			
TJC							
<10	20	87%	53	81,5%	0,553	0,663	0,169-2,596
≥10	3	13%	12	18,5%			
SJC							
<1	19	82,6%	53	81,5%	0,909	0,930	0,267-3,236
≥1	4	17,4%	12	18,5%			
VAS							
>6	6	26,1%	34	52,3%	0,030*	3,108	1,087-8,883
≤6	17	73,9%	31	47,7%			
LED							
≥38 mm/jam	12	52,2%	49	75,4%	0,038*	2,807	1,039-7,585
<38 mm/jam	11	47,8%	16	26,4%			
Anti-CCP							
Positif	19	82,6%	46	70,8%	0,267	1,962	0,589-6,536
Negatif	4	17,4%	19	29,2%			
RF							
Positif	11	47,8%	35	53,8%	0,619	0,786	0,303-2,037
Negatif	12	52,2%	30	46,2%			
DAS28 awal							
≤5,1	10	43,5%	24	36,9%	0,579	0,761	0,290-2,000
>5,1	13	56,5%	41	63,1%			

*Bermakna (p < 0,005)

Tabel 3. Hasil analisis regresi logistik faktor yang berpengaruh pada remisi pasien artritis reumatoid dengan terapi metotreksat.

Faktor yang Mempengaruhi	OR	CI 95%	p
Usia onset penyakit	3,473	1,007-11,980	0,049*
VAS	2,716	0,979-8,114	0,055
LED	2,834	0,979-8,119	0,073

*Bermakna (p<0,005)

Epidemiologi AR untuk wanita di bawah 50 tahun menunjukkan rasio 3:1. Sejalan dengan puncak usia onset yang meningkat antara 50 sampai 75 tahun, maka rasio ini juga menunjukkan peningkatan. Usia onset penyakit merupakan faktor yang paling berpengaruh pada distribusi AR.⁸ Tingginya prevalensi AR pada wanita dibanding pria dipengaruhi oleh faktor genetik dan hormonal. *X-chromosome inactivation* (XCI) adalah mekanisme kompensasi yang digunakan oleh mamalia untuk memastikan bahwa wanita dengan kromosom XX dan pria dengan kromosom XY memiliki ekspresi gen yang sama dari kromosom X. Secara umum, terjadi inaktivasi secara acak baik kromosom X yang berasal dari paternal atau maternal pada wanita. XCI yang tidak acak dihubungkan dengan banyak penyakit autoimun. Pada AR, XCI ini mengalami kecenderungan terjadi pada jalur maternal dan berhubungan dengan adanya alel HLA yang rentan.⁹ Estrogen meningkat secara bermakna relatif terhadap androgen pada cairan sinovial pasien AR baik dari wanita maupun pria. Hal ini disebabkan aktivitas aromatase yang menginduksi produksi sitokin proinflamasi serta proliferasi makrofag dan fibroblas.¹⁰

Penelitian ini menunjukkan hubungan yang bermakna antara usia onset penyakit kelompok usia <55 tahun dan kelompok usia ≥55 tahun dengan nilai $p = 0,037$; $OR = 3,375$. Usia saat terkena ≥55 tahun berpotensi untuk terjadi remisi tiga kali lebih besar dibanding jika usia saat terkena <55 tahun. Hasil-hasil penelitian yang menghubungkan usia onset dengan luaran pasien AR didapatkan hasil yang masih kontradiktif. Pasien dengan usia onset lebih tua cenderung memiliki tampilan klinis yang lebih ringan dan lebih mudah mencapai remisi sehingga menunjukkan proporsi remisi yang lebih tinggi dibanding usia onset yang lebih muda.¹¹ Huscher menemukan pasien dengan usia onset yang lebih muda memiliki aktivitas penyakit yang lebih buruk dan jarang mengalami remisi.

Pasien dengan usia onset yang lebih muda lebih sering mengalami komorbiditas yang berhubungan dengan AR, seperti gangguan kardiovaskuler, gagal ginjal kronik, osteoporosis, gangguan tidur, dan kelelahan.¹² Horiuchi di Brazil melaporkan pasien dengan usia onset yang lebih muda memiliki DAS28 <3,2 (LDA) sebesar 38,7%, lebih rendah bila dibanding pasien dengan usia onset yang lebih tua yaitu 41,6%.¹³

Usia onset yang lebih tua berhubungan dengan *immunosenescence* sel T CD4. AR yang muncul pada usia yang lebih muda jika tidak diterapi dengan agresif menyebabkan penyakit yang lebih berat dan perubahan klinis yang lebih cepat. Penyakit yang dimulai dari usia muda terjadi saat sistem imun dalam kondisi optimal sehingga menyebabkan bentuk artritis yang lebih agresif dibanding penyakit yang dimulai pada usia lebih tua. Pada usia lebih tua, perjalanan penyakit digambarkan lebih ringan, mungkin karena sistem imun yang kurang kuat sehingga menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih sedikit. Beberapa penelitian menunjukkan perbedaan genetik antara onset muda dan tua, yaitu pada pasien dengan onset tua membawa alel gen HLA DRB1 lebih sedikit dibanding onset muda.¹⁴

Beberapa penelitian hasilnya berkebalikan dengan hasil penelitian ini, menunjukkan bahwa pasien dengan usia onset lebih tua lebih sulit mengalami remisi dibanding usia onset lebih muda. Penelitian tersebut antara lain Rexhepi dan Innala.^{15,16} Pasien dengan usia onset lebih tua dikatakan berhubungan dengan jarang digunakannya metotreksat dan agen biologi dibanding usia muda. Dikatakan juga terjadi keterlambatan dalam penggunaan obat-obat tersebut. Komorbiditas yang lebih besar terlihat pada pasien dengan usia onset tua karena perubahan metabolisme obat yang berkaitan dengan usia dan polifarmasi.¹⁷

VAS nyeri memberikan hasil hubungan yang bermakna dengan remisi. Pasien dengan

VAS nyeri awal <6 (nyeri ringan-sedang) memberikan peluang remisi lebih besar dibanding pasien dengan VAS nyeri awal ≥ 6 . Penelitian Castrejon, Ito, dan Verstappen juga mendapatkan pengukuran VAS pada awal penyakit merupakan prediktor terjadinya remisi pada pasien AR yang mendapat terapi metotreksat, di mana pasien dengan nyeri hebat pada awal penyakit kurang bisa mencapai remisi.¹⁸⁻²⁰

Tingginya kontribusi dari nyeri ini disebabkan banyak faktor dan berhubungan kuat dengan status inflamasi. Sitokin proinflamasi seperti TNF dan IL-6 dapat mempengaruhi ambang nyeri melalui sensitisasi jangka panjang pada reseptor nyeri di sendi sehingga menyebabkan nyeri kronis. Nyeri dan ketidakmampuan fungsional adalah komponen *Patient Global Assessment* (PGA) yang paling penting dan luaran ini secara tidak langsung mencerminkan aktivitas penyakit pada AR.²¹

Dari kriteria LED didapatkan perbedaan yang bermakna, yaitu pasien AR dengan LED <38 mm/jam lebih mudah mengalami remisi dibanding dengan kadar LED ≥ 38 mm/jam sebesar hampir tiga kali. Penelitian Ito, Verstappen, dan Bird juga menunjukkan hubungan yang bermakna antara LED dan remisi, di mana kadar LED dasar yang tinggi merupakan prediktor untuk sulitnya terjadi remisi.^{19,20,22} Penelitian lain juga ada yang mendapatkan hasil yang kontradiktif, misalnya Drouin dan Ma tidak menemukan hubungan bermakna antara LED pada aktivitas penyakit pasien, termasuk juga remisi. LED yang tinggi menandakan tingkat inflamasi yang tinggi pula, sehingga menyebabkan lebih sulit untuk mencapai remisi. Terdapat hubungan yang bermakna antara penanda inflamasi dengan respons terhadap pengobatan, dengan nilai awal yang tinggi berhubungan dengan respons pengobatan yang lebih buruk sehingga kelompok ini lebih sulit mencapai remisi.^{23, 24}

Variabel jenis kelamin, durasi penyakit, IMT, TJC, SJC, DAS-28 awal, anti CCP, RF tidak berhubungan bermakna dengan remisi pada pasien AR yang diterapi dengan metotreksat. Sokka dan Jawaheer mendapatkan hasil yang sebaliknya, didapatkan perbedaan bermakna, pria lebih mudah mengalami remisi dibanding wanita.^{5,25} Hasil yang tidak bermakna ini mungkin disebabkan durasi penyakit yang diteliti berbeda dengan penelitian sebelumnya atau jumlah sampel yang mereka gunakan lebih besar.

Furst menemukan bahwa pasien dengan durasi penyakit lebih panjang, memiliki kemungkinan lebih kecil untuk mencapai remisi.²⁶ Durasi penyakit 12 minggu adalah salah satu faktor prediktif untuk mencapai remisi.¹⁷ Dalam penelitian ini, durasi minimum penyakit adalah 12 bulan, sehingga mungkin didapatkan hasil yang tidak bermakna.

Ajeganova, Ayhan, dan Heimans menunjukkan hubungan bermakna antara IMT dan remisi.²⁷⁻²⁹ Pasien dengan IMT ≥ 25 kg/m² berhubungan dengan luaran yang lebih buruk dan kegagalan mencapai remisi. Hasil yang tidak bermakna pada penelitian ini mungkin disebabkan batas IMT yang digunakan adalah ≥ 23 kg/m². TJC dan SJC berhubungan bermakna dengan remisi pada pasien AR, di antaranya adalah pada penelitian Ito, Ma, dan Castrejon.^{18,19,24} Pada penelitian ini, TJC dan SJC tidak berhubungan bermakna dengan remisi, mungkin disebabkan populasi sampel kami lebih sedikit melaporkan jumlah TJC dan/atau SJC dibanding penelitian-penelitian sebelumnya.

Ruliani menemukan rerata DAS28 yang didapatkan pada pasien AR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang adalah 3,29 mendekati hasil yang didapatkan pada penelitian ini, yaitu 3,18.³⁰ Chandrashekhara dan Aletaha juga menemukan bahwa pasien dengan nilai DAS28 awal yang tinggi lebih sulit mencapai remisi. Hasil yang tidak bermakna pada penelitian ini dapat disebabkan pasien dengan

aktivitas penyakit yang lebih rendah memiliki riwayat perjalanan klinis yang lebih baik atau pasien dengan aktivitas penyakit yang tinggi memiliki potensi paling besar menunjukkan respons terhadap pengobatan.^{31,32}

Visser menemukan bahwa konsentrasi anti-CCP dan RF yang tinggi menunjukkan kerusakan radiografis yang lebih agresif. Pada penelitian ini didapatkan hasil yang tidak bermakna, mungkin memang keberadaan anti-CCP dan RF lebih banyak dihubungkan dengan kerusakan sendi secara radiografis dibanding aktivitas penyakit itu sendiri.³³ Alasan yang lain, pada penelitian-penelitian sebelumnya dilakukan dengan mengukur anti-CCP dan RF yang spesifik misalnya IgM, IgG, atau IgA, sedangkan dalam penelitian ini dikerjakan dengan mengukur total Ig sehingga mungkin berkontribusi pada hasil yang tidak bermakna.³⁴

Kesimpulan

Dapat disimpulkan, proporsi remisi pasien AR dengan terapi metotreksat di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang adalah 26,1%. Usia onset penyakit, VAS nyeri pada awal penyakit, dan kadar LED pada awal penyakit yang tinggi adalah faktor-faktor yang mempengaruhi remisi pada pasien AR.

Daftar Pustaka

1. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. *Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia Untuk Diagnosis dan Pengelolaan Arthritis Rheumatoid*. Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2014. Hlm. 4-19.
2. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The Environment, Geoepidemiology, and Autoimmune Disease: Rheumatoid Arthritis. *Journal of Autoimmunity*. 2010; 35:10-14.
3. Laura MM, Vonkeman HE, Klooster PM, Hoekstra M, van Riel PM, van de Laar MA. Recently Diagnosed Rheumatoid Arthritis Patients Benefit from A Treat-to-Target Strategy: Results from the DREAM Registry. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2016; 35:609-615.
4. Restrepo LF, Giraldo R, Londono J, Pinzon C, Cortez A, Ballesteros G, et al. Pharmacogenetics of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Revista Colombiana de Reumatologia*. 2016; 23 (2):102-104.
5. Sokka T, Hetland ML, Mañinen H, Kautiainen H, Petersen KH, Luukkainen RK, et al. Remission and Rheumatoid Arthritis Data on Patients Receiving Usual Care in Twenty-Four Countries. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 58(9):2642-2651.
6. Tan BE, Lim AL, Kan SL, Lim CH, Ng YF, Ching Tng SL, et al. Management of Rheumatoid Arthritis in Clinical Practice Using Treat-to-Target Strategy: Where do We Stand in The Multi-Ethnic Malaysia Population?. *Rheumatology International*. 2017. 37(6):905-913. doi: 10.1007/s00296-017-3705-6.
7. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Hashimoto A, Tohma S. Human Leukocyte Antigen Polymorphisms and Personalized Medicine for Rheumatoid Arthritis. *Journal of Human Genetics*. 2015; 1-6.
8. Suta C, Peter L, Crain E, Suta M. Sex Ratio and Age in Patients with Rheumatoid Arthritis Data from a Cohort in South-East Romania. *Romanian Journal of Rheumatology*. 2015; 24(4):220-225.
9. Kanaan B. X-Linked Genetic Factors Behind Gender Bias In Rheumatoid Arthritis. Dissertation. France: D'Aix Marseille Universite, Departement Immunology Aix-Marseille Université. 2013.
10. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-

- Based Differences in Autoimmune Diseases. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*. 2016; 52(2):205-212.
11. Dhaon P. and Tripathy S.R. *Rheumatic Disease in Elderly Population, How Different from The Conventional Presentations?. Internet Journal of Rheumatology and Clinical Immunology*. 2016; 3(1):SR3-SR14.
 12. Huscher D, Sengler C, Ihle C, Eidner B, Ochs W, Ritcher J, Zink A. Clinical Presentation, Burden of Disease and Treatment in Young-Onset and Late-Onset Rheumatoid Arthritis: A Matched-Pairs Analysis Taking Age and Disease Duration into Account (Abstract). *Clinical Experimental Rheumatology*. 2013; 31(2):256-262.
 13. Horiuchi AC, Pereira LHC, Kahlow BS, Silva MB, Skare TL. Rheumatoid Arthritis in Elderly and Young Patients Artrite Reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2016; 245:1-4.
 14. Franceschi TFC, Hirokawa K, Pawelec G. *Handbook on Immunosenescence Basic Understanding and Clinical Application*. Germany: Springer Inc. 2009. P. 1029-1037/175.
 15. Rexhepi S, Rexhepi M, Meka VS, Rexhepi B, Bahtiri E, Mahmutaj E, et al. Late Onset Rheumatoid Arthritis: An Observational Study. *Reumatizam*. 2016; 63(1): 1-5.
 16. Innala L, Berglin E, Möller B, Ljung L, Smedby T, Södergren A., et al. Age at Onset Determines Severity and Choice of Treatment in Early Rheumatoid Arthritis: a Prospective Study. *Arthritis Research and Therapy*. 2014; 16:R94-R13.
 17. Van der Linden MPM, Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R. Long Term Impact of Delay in Assessment of Patients With Early Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2010; 62(12):3537-3546.
 18. Castrejón I, Dougados M, Combe B, Fautrel B, Guillemain F, Pincus T. Prediction of Remission in a French Early Arthritis Cohort by RAPID3 and other Core Data Set Measures, but Not by the Absence of Rheumatoid Factor, Anticitrullinated Protein Antibodies, or Radiographic Erosions. *Journal of Rheumatology*. 2016; 43(7).
 19. Ito H, Ogura T, Hirata A, Takenaka S, Mizushina K, Fujisawa Y, et al. Global Assessments of Disease Activity are Age-Dependent Determinant Factors of Clinical Remission in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2017. 47(3):310-314. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.04.008
 20. Verstappen S, Owen S, Hyrich KM. Prediction of Response and Adverse Events to Methotrexate Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2012; 7(5):559–567.
 21. Altawil R. Pain, Mechanism of Fatigue and Autonomic Function in Rheumatoid Arthritis. [Thesis]. Swedia: Departement of Medicine Karolinska Institutet. 2016.
 22. Bird P, Nicholls D, Barret R, De Jager J, Griffiths H, Roberts L, et al. Longitudinal Study of Clinical Prognostic Factors in Patients with Early Rheumatoid Arthritis: the PREDICT Study. *International Journal of Rheumatic Disease*. 2017; 20:460–468.
 23. Drouin J And Haraoui B. Predictors of Clinical Response and Radiographic Progression in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Methotrexate Monotherapy. *Journal of Rheumatology*. 2010; 37:1405-1410.
 24. Ma MHY, Ibrahim F, Walker D, Hassel A, Choy EH, Kiley PDW, et al. Remission in Early Rheumatoid Arthritis: Predicting Treatment Response. *Journal of Rheumatology*. 2012; 39:470–475.
 25. Jawaheer D, Olsen J, Lahiff M, Forsberg S, Lähteenmäki J, Silveira IG, et al. Gender, Body Mass Index and

- Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Results From the QUEST-RA study. *Clinical Experimental of Rheumatology*. 2010; 28 (4):454–461.
26. Furst DE, Pangan AL, Harrold LR, Chang H, Reed G, Kremer JM, *et al.* Greater Likelihood of Remission in Rheumatoid Arthritis Patients Treated Earlier in the Disease Course: Results From the Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry. *Arthritis Care and Research*. 2011; 63(6):856–864.
 27. Ajeganova S, Andersson ML, Hafstro I. Association of Obesity With Worse Disease Severity in Rheumatoid Arthritis as Well as With Comorbidities: A Long-Term Followup From Disease Onset. *Arthritis Care and Research*. 2013; 65(1):78-87.
 28. Ayhan FF, Ataman B, Rezvany A, Paker N, Tabtekyn N, Kaya T, *et al.* Obesity Associated with Active, but Preserved Joints in Rheumatoid Arthritis: Results from Our National Registry. *Archives of Rheumatology*. 2016; 31(3):272-280.
 29. Heimans L, Broek M, Cessie L, Siegerink B, Riyazi N, Han KH, *et al.* Association of High Body Mass Index with Decreased Treatment Response to Combination Therapy in Recent-Onset Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care and Research*. 2013; 65(8):1235-1242.
 30. Ruliani H, Kalim H, Suryana BPS, Handono K. Korelasi Kadar Vitamin D, dengan TNF- dan Manifestasi Klinis pada Pasien Arthritis Rematoid. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2014; 28(1):30-34.
 31. Chandrashekara S, Narone UC, Anupama KR. The Inflammatory Disease Burden at Presentation is a Good Indicator of Early LDA/Remission: A Retrospective Study. *Journal of Rheumatology and Clinical Immunology*. 2017; 5(1):OA2.
 32. Aletaha D, Alasti F, Josef S, Smolen. Rheumatoid Factor, not Antibodies Against Citrullinated proteins, is Associated with Baseline Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Research and Therapy*. 2015; 17:229-238.
 33. Visser K, Verpoort KN, Dongen H, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes REM, *et al.* Pretreatment Serum Levels of Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies are Associated with the Response to Methotrexate in Recent-Onset Arthritis. *Annals of Rheumatic Disease*. 2008; 67(8):1194-1195.
 34. Merza RR, Tofiq DM, Radhi NN, Khan HA. The Association of Anti-CCP and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Cukurova Medical Journal*. 2014;39(4):743-751.