

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teoritis

1. Rheumatoid Arthritis (RA)

Rheumatoid Arthritis (RA) adalah penyakit autoimun yang etiologinya belum diketahui dan ditandai oleh sinovitis erosif yang simetris dan pada beberapa kasus disertai keterlibatan jaringan ekstraartikular. Penyakit ini sering menyebabkan kerusakan sendi bahkan kecacatan. Diagnosis dini sering menghadapi kendala karena belum didapatkan gambaran karakteristik yang pasti (Febriana, 2015).

Prevalensi dan insiden penyakit ini bervariasi antara populasi satu dengan lainnya, di Amerika Serikat dan beberapa daerah di Eropa prevalensi rheumatoid arthritis (RA) sekitar 1% pada kaukasia dewasa, Perancis sekitar 0,3%, Inggris dan Finlandia sekitar 0,8% sedangkan di Cina sekitar 0,28% (Masyeni, 2018). Di Indonesia belum ada data yang jelas mengenai data epidemiologi Rheumatoid Arthritis secara pasti. Di Indonesia sendiri penyakit Rheumatoid arthritis tahun 2011 prevalensinya berjumlah 35% tahun 2012 prevalensinya berjumlah 45% dan 2013 prevalensinya 24,7 %). Prevalensi penyakit RA tertinggi adalah Nusa Tenggara Timur dengan 33,1%, diikuti Jawa Barat dengan 32,1% dan Bali dengan 30,0%, sedangkan Lampung menempati urutan ke 22 dengan prevalensi nya sebanyak 18,9% (Kemenkes, 2014).

Rheumatoid arthritis ditegakkan berdasarkan adanya sinovitis pada paling sedikit satu sendi, tidak adanya diagnosis alternatif lain yang dapat menjelaskan penyebab sinovitis, serta skor total individu dari 4 kriteria ≥ 6 . Penilaian menggunakan sistem klasifikasi yang saat ini digunakan yaitu *The 2010 ACR-EULAR Classification Criteria For Rheumatoid Arthritis*. Penilaian dapat dilakukan secara prospektif dan retrospektif.

Tabel 2.1 Klasifikasi ACR-EULAR 2010 untuk RA

Kriteria klasifikasi untuk RA	Nilai
Keterlibatan Sendi	
1 sendi besar	0
2-10 sendi besar	1
1-3 sendi kecil (sendi besar tidak dihitung)	2
4-10 sendi kecil (sendi besar tidak dihitung)	3
> 10 sendi (dengan setidaknya satu sendi kecil)	5
Serologi (setidaknya 1 hasil tes diperlukan untuk klasifikasi)	
Negatif RF dan negatif ACPA	0
RF positif rendah atau ACPA positif rendah	2
RF positif tinggi atau ACPA positif tinggi	3
Durasi Gejala	
< 6 minggu	0
> 6 minggu	1
Reaktan Fase Akut (setidaknya 1 hasil tes diperlukan untuk klasifikasi)	
CRP normal dan LED normal	0
CRP tidak normal atau LED tidak normal	1



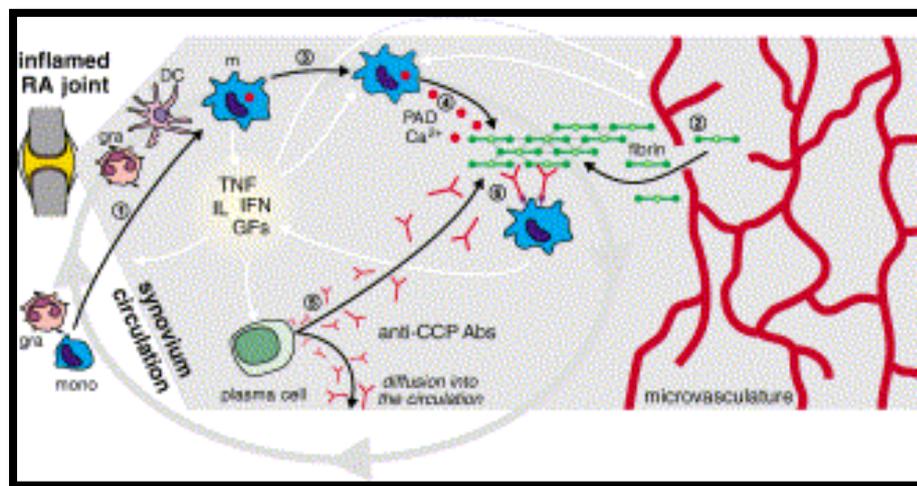
Sumber: Kahlenberg & Fox (2011)

Gambar 2.1 Kerusakan Sendi Akibat Rheumatoid Arthritis

2. Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (Anti-CCP)

Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (Anti-CCP) atau peptida sitrullinasi siklik adalah autoantibodi yang diarahkan terhadap peptida dan protein yang citrullinated. Anti-CCP hadir di sebagian besar pasien dengan rheumatoid arthritis. Secara klinis, peptida sitrullinasi siklik sering digunakan untuk mendeteksi antibodi ini dalam serum atau plasma pasien selain faktor rheumatoid (RF). Antibodi anti-CCP sekarang dianggap sebagai penanda serologis yang penting untuk diagnosis rheumatoid arthritis dan sebagai penanda prognostik yang mungkin untuk perkembangan penyakit erusif (Suwito, 2010).

Proses yang terjadi selama peradangan residu asam amino arginin dapat diubah secara enzimatik menjadi residu sitrulin dalam protein seperti vimentin, melalui proses yang disebut sitrulin. Isoenzim PAD 2 dan PAD 4 berlimpah di sinovium inflamasi rheumatoid arthritis dan menyebabkan sitrulinisasi lokal protein sinovial, seperti fibrin. Fibrin ekstraseluler sitrulin dalam sinovium rheumatoid arthritis mungkin menjadi salah satu autoantigen utama yang mendorong respons imun lokal, yang ditunjukkan oleh penemuan produksi lokal antibodi anti-CCP dan anti-sitrulin filaggrin di sendi (Khosla, 2004).



Sumber: Venroij (2004)

Gambar 2.2 Anti-CCP Antibodi pada Inflamasi RA

3. Rheumatoid Factor

Faktor reumatoid (rheumatoid factor, RF) adalah immunoglobulin yang bereaksi dengan molekul immunoglobulin G. Karena penderita juga mengandung immunoglobulin G dalam serum, maka rheumatoid faktor termasuk autoantibodi. Faktor penyebab timbulnya rheumatoid faktor ini belum diketahui pasti, walaupun aktivasi komplemen akibat adanya interaksi rheumatoid faktor dengan immunoglobulin G memegang peranan yang penting pada rematik arthritis (rheumatoid arthritis, RA) dan penyakit-penyakit lain dengan rheumatoid faktor positif. Sebagian besar rheumatoid faktor adalah IgM, tetapi dapat juga berupa IgG atau IgA (Masyeni, 2018).

Rheumatoid faktor positif ditemukan pada 80% penderita rematik arthritis. Kadar rheumatoid faktor yang sangat tinggi menandakan prognosis yang buruk dengan kelainan sendi yang berat dan kemungkinan komplikasi

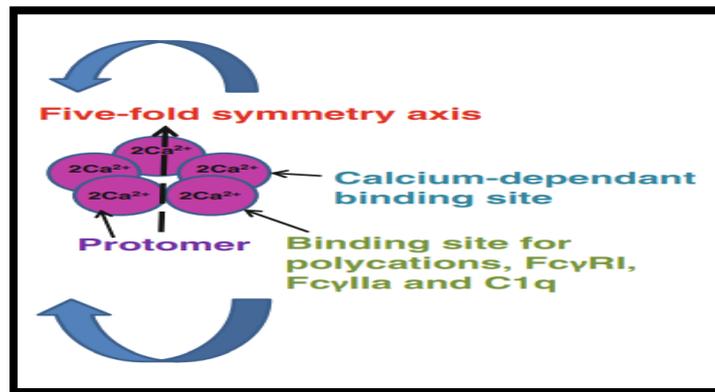
sistemik. Rheumatoid faktor sering dijumpai pada penyakit autoimun lain, seperti lupus eritematosus (LE), scleroderma, dermatomiositis, tetapi kadarnya biasanya lebih rendah dibanding kadar rheumatoid faktor pada rematik arthritis. Kadar rheumatoid faktor yang rendah juga dijumpai pada penyakit non-imunologis dan orang tua (di atas 65 tahun). Uji rheumatoid faktor tidak digunakan untuk pemantauan pengobatan karena hasil tes sering dijumpai tetap positif, walaupun telah terjadi pemulihan klinis. Selain itu, diperlukan waktu sekitar 6 bulan untuk peningkatan titer yang signifikan. Untuk diagnosis dan evaluasi rheumatoid arthritis sering digunakan tes C-reaktif protein (CRP) dan anti nuclear antibody (ANA) (Masyeni, 2018).

4. C-Reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP) adalah penanda inflamasi yang sensitif tetapi tidak spesifik yang merespons dengan cepat perubahan aktivitas penyakit inflamasi yang mendasari, menjadikan pengukurannya sebagai alat penting untuk mendeteksi dan memantau penyakit inflamasi. C-reaktif protein serum tidak hanya dipengaruhi oleh inflamasi yang mendasari, tetapi juga oleh variasi genetik yang umum. Selain peningkatan dramatis yang terjadi selama respons fase akut, peningkatan kecil pada kadar C-reaktif protein dapat dipicu oleh stres seluler metabolik, seperti yang terlihat pada obesitas atau sindrom metabolik. Sintesis utama C-reaktif protein terjadi di hepatosit. Monomer C-reaktif protein dirakit menjadi struktur homo pentamerik siklik di dalam retikulum endoplasma, sebelum disekresikan ke dalam plasma. Sintesis C-reaktif protein diatur sebagai bagian dari respons fase akut manusia, yang merupakan perubahan dramatis sebagai reaksi terhadap infeksi, inflamasi, atau cedera jaringan dalam repertoar protein hati yang disintesis (Rhodes, 2011).

C-reaktif protein adalah pentamer dari subunit 23-kd yang disintesis dan disekresikan oleh hepatosit ketika dirangsang oleh berbagai sitokin inflamasi, termasuk faktor nekrosis tumor α (TNF α), interleukin-1 (IL-1), dan terutama IL-6. Kadar C-reaktif protein serum dapat meningkat ≥ 100 kali lipat dari tingkat dasar. Selain menjadi penanda pengganti yang sensitif dari respons fase akut, peningkatan kadar C-reaktif protein mungkin juga memiliki efek

proinflamasi hilir langsung, termasuk aktivasi komplemen dan induksi faktor jaringan (Giles, 2008).



Sumber: Ansar & Ghosh (2016)

Gambar 2.3 Struktur Molekul CRP

C-reaktif protein bukanlah suatu antibodi, tetapi C-reaktif protein mempunyai berbagai fungsi biologis yang menunjukkan peranannya pada proses peradangan dan mekanisme daya tahan tubuh terhadap infeksi. Beberapa hal yang diketahui tentang fungsi biologis C-reaktif protein ialah :

- a. C-reaktif protein dapat mengikat C-polisakarida (CPS) dari berbagai bakteri melalui reaksi presipitasi / aglutinasi.
 - b. C-reaktif protein dapat meningkatkan aktivitas dan motilitas sel fagosit seperti granulosit dan monosit / makrofag.
 - c. C-reaktif protein mempunyai daya ikat selektif terhadap limfosit T. C-reaktif protein diduga memegang peranan dalam pengaturan beberapa fungsi tertentu selama proses peradangan.
 - d. C-reaktif protein mengenal residu fosforilkolin dari fosfolipid, lipoprotein membran sel rusak, kromatin inti dan kompleks DNA-histon.
 - e. C-reaktif protein dapat mengikat dan mendetoksikasi bahan toksin endogen yang terbentuk sebagai hasil kerusakan jaringan (Silalahi, 2013).
5. Anti-CCP dengan Rheumatoid Arthritis

Anti cyclic citrulinated peptide (anti-CCP) sangat menjanjikan sebagai penanda diagnostik rheumatoid arthritis karena mereka dapat dideteksi sangat awal pada rheumatoid arthritis. Mereka dapat memprediksi perkembangan akhirnya menjadi rheumatoid arthritis ketika ditemukan pada arthritis yang tidak berdiferensiasi. Mereka juga telah menunjukkan kemampuan untuk

membedakan antara penyakit erosif dan non erosif, menjadikannya penanda prognostik yang baik. Antibodi ini merupakan tambahan penting untuk persenjataan diagnostik di rheumatoid arthritis (Khosla, 2004).

a. Diagnosis dini rheumatoid arthritis

Deteksi autoantibodi spesifik penyakit rheumatoid arthritis seperti *anti cyclic citrulinated peptide* sangat penting untuk diagnosis dini rheumatoid arthritis. *Anti cyclic citrulinated peptide* dapat dideteksi pada sekitar 50-60% pasien, biasanya muncul setelah gejala 3-6 bulan. Adanya tes *anti cyclic citrulinated peptide* yang positif memberikan faktor resiko 37,8 dalam memprediksi perkembangan rheumatoid arthritis pada 3 tahun (Khosla, 2004).

b. Prediksi penyakit parah

Beberapa pengamatan menunjukkan bahwa *anti cyclic citrulinated peptide* positif pada pasien RA dini dapat mengembangkan penyakit yang lebih erosif dibandingkan mereka yang tidak menunjukkan hasil positif *anti cyclic citrulinated peptide* (anti-CCP). Peneliti lain telah mengkonfirmasi hal ini, dan menyarankan keunggulan anti-CCP dibandingkan IgM rheumatoid faktor dalam memprediksi perjalanan penyakit erosif. *Anti cyclic citrulinated peptide* telah terbukti menjadi prediktor independen kerusakan dan perkembangan radiologis (Khosla, 2004).

c. Pembeda dari penyakit lain

Pada sejumlah besar pasien, diagnosis banding antara lansia onset rheumatoid arthritis (EORA) dan polymyalgia rheumatica (PMR) sangat sulit karena kurangnya penanda serum spesifik. Adanya antibodi *anti cyclic citrulinated peptide* pada pasien dengan gejala klinis PMR harus diinterpretasikan sebagai sangat sugestif terhadap EORA. Kehadiran antibodi *anti cyclic citrulinated peptide* mungkin berguna dalam membedakan rheumatoid arthritis dari systemic lupus erithematosus (SLE) erosif (Khosla, 2004).

d. Hubungan dengan intervensi terapeutik

Antibodi rheumatoid faktor dan *anti cyclic citrulinated peptide* adalah dua sistem antibodi otomatis yang berbeda di rheumatoid arthritis. Penelitian

terbaru menunjukkan bahwa pengobatan alfa anti-TNF pada rheumatoid arthritis menghasilkan penurunan titer serum dari rheumatoid faktor dan antibodi *anti cyclic citrulinated peptide* pada pasien yang menunjukkan perbaikan klinis, menunjukkan bahwa pengukuran ini dapat menjadi tambahan yang berguna dalam menilai kemanjuran pengobatan (Khosla, 2004).

6. Rheumatoid Faktor dengan Rheumatoid Arthritis

Rheumatoid arthritis tergolong pada penyakit autoimun non organ spesifik yang disebabkan oleh kelainan sendi terjadi akibat pertumbuhan sel sinovial yang merusak tulang dan tulang rawan. Membran sinovial menjadi hiperseluler karena terjadi penimbunan sebagian besar limfosit dalam berbagai stadium aktivitas yang tinggi. Interaksi antara sel tersebut menyebabkan pembentukan imunoglobulin dan faktor rheumatoid (Masyeni, 2018).

Rheumatoid faktor dapat dideteksi pada pasien dengan penyakit jaringan ikat lainnya namun isotipe rheumatoid faktor sangat membantu dalam manajemen pasien rheumatoid arthritis dari saat diagnosis hingga saat menentukan pilihan strategi terapeutik. Pengujian rheumatoid faktor pada pasien rheumatoid arthritis memiliki sensitivitas 60% hingga 90% dan spesifisitas 85%. Sejumlah hipotesis telah dikemukakan untuk menjelaskan kemungkinan peran kunci rheumatoid faktor di rheumatoid arthritis, termasuk kapasitasnya untuk meningkatkan penghapusan kompleks imun oleh makrofag, peningkatan sitotoksitas antivirus antibodi, dan peningkatan eliminasi parasit. Penelitian membuktikan bahwa tiga isotipe rheumatoid faktor (IgM, IgA, dan IgG) terdeteksi pada hingga 52% pasien rheumatoid arthritis tetapi lebih sedikit dari 5% pasien dengan penyakit jaringan ikat lainnya. Pengujian rheumatoid faktor telah menjadi salah satu kriteria klasifikasi untuk rheumatoid arthritis sejak 1987 dan meskipun bertahun-tahun telah berlalu sejak identifikasi mereka, peran penting mereka dalam mengklasifikasikan rheumatoid arthritis telah dikonfirmasi oleh kriteria yang diperbarui. Rheumatoid faktor juga terbukti berguna dalam memprediksi perkembangan rheumatoid arthritis A, karena deteksi IgM, IgA, dan IgG

rheumatoid faktor dapat mendahului onsetnya beberapa tahun, dan telah dilaporkan bahwa kemunculannya dalam serum berurutan sebelum diagnosis: pertama IgM rheumatoid faktor, lalu IgA rheumatoid faktor, dan terakhir IgG rheumatoid faktor (Ingegnoli, 2013).

7. C-Reaktif Protein dengan Rheumatoid Arthritis

Penanda potensial lain untuk peningkatan resiko rheumatoid arthritis mungkin C-reaktif protein (CRP), karena C-reaktif protein adalah penanda sensitif inflamasi sistemik dan meningkat pada pasien dengan rheumatoid arthritis. Selama beberapa dekade terakhir, konsentrasi serum C-reaktif protein telah digunakan secara luas sebagai penanda inflamasi sistemik. Kadar C-reaktif protein pada rheumatoid arthritis sering digunakan bersamaan dengan penilaian pembengkakan artikular dan nyeri tekan untuk memperkirakan tingkat aktivitas penyakit selain laju sedimentasi eritrosit. C-reaktif protein merupakan komponen inti *American College of Rheumatology* ditetapkan untuk mengukur respons klinis dalam uji rheumatoid arthritis dan merupakan komponen Skor Aktivitas Penyakit pada 28 sendi (DAS28). C-reaktif protein juga telah diusulkan sebagai penanda biologis kerusakan struktural dalam uji rheumatoid arthritis. Sinovium yang meradang dan monosit yang bersirkulasi merupakan sumber dari sitokin yang menginduksi produksi C-reaktif protein pada rheumatoid arthritis. Jaringan adipose juga merupakan sumber sitokin inflamasi yang kuat, termasuk TNF α dan IL-6, yang menginduksi produksi C-reaktif protein di hati (Giles, 2008).

Penelitian menunjukkan bahwa C-reaktif protein sebagai bagian dari sistem penilaian klinis dapat memprediksi manifestasi penyakit di masa depan. C-reaktif protein pada rheumatoid arthritis dapat membantu memprediksi hasil pada pasien dengan inflamasi arthritis awal yang tidak berdiferensiasi. Demonstrasi dari efek genetik yang ditandai pada ekspresi C-reaktif protein menunjukkan bahwa dalam beberapa situasi kemampuan prediktif C-reaktif protein dapat ditingkatkan secara substansial dengan penyediaan penyesuaian untuk efek ini (Rhodes, 2011).

8. Pemeriksaan Laboratorium Rheumatoid Arthritis

Pemeriksaan laboratorium merupakan pemeriksaan penunjang yang membantu dalam diagnosa rheumatoid arthritis, seperti rheumatoid faktor dan penanda inflamasi seperti C-reaktif protein dan studi radiologi demonstrasi sinovitis dan erosi periartikular.

a. Pemeriksaan imunoserologi

1) Rheumatoid faktor

Sebagaimana ditunjukkan namanya, rheumatoid faktor terutama dipakai untuk mendiagnosa dan memantau rheumatoid arthritis (Sacher, 2004). Semua penderita dengan rheumatoid arthritis menunjukkan antibodi terhadap IgG yang disebut rheumatoid faktor atau antiglobulin (Roitt, 1985). Dengan pemeriksaan rheumatoid faktor pada penderita tersangka rheumatoid arthritis dapat digunakan untuk membantu diagnosa rheumatoid arthritis. Rheumatoid faktor dapat diperiksa secara aglutinasi lateks maupun ELISA. Perbedaan sensitivitas dan spesifitasnya tidak begitu jauh sehingga kedua metode masih sering digunakan untuk penelitian. Pemeriksaan ini berhasil positif pada 53 – 94% pasien dengan arthritis rheumatoid.

2) Anti-citrullinated protein antibodies (ACPA)

Pemeriksaan anti-citrullinated protein antibodies meliputi pemeriksaan anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) dan anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV). Anti-citrullinated protein antibodies adalah antibodi yang bersifat reaktif terhadap peptida dan protein yang mengandung sitrulin, suatu bentuk modifikasi dari asam amino arginine. Protein sitrulinasi ditemukan di jaringan sinovial pasien rheumatoid arthritis dan dapat memicu peradangan pada sendi. Adanya Anti-citrullinated protein antibodies pada rheumatoid arthritis menunjukkan penyakit yang lebih agresif dan destruktif. Anti-citrullinated protein antibodies dapat dideteksi pada tahap awal rheumatoid arthritis dimana rheumatoid faktor masih negatif. Diagnosis rheumatoid arthritis dapat ditegakkan jika anti-citrullinated protein antibodies positif (anti-CCP atau anti-MCV) walaupun rheumatoid faktor negatif. Anti-citrullinated protein antibodies lebih spesifik terhadap rheumatoid arthritis

daripada rheumatoid faktor, karena rheumatoid faktor juga bisa positif pada penyakit autoimun lain seperti SLE (Venrooij et al, 2011).

Metode pemeriksaan anti-citrullinated protein antibodies yang saat ini paling banyak digunakan adalah immunoassay dengan anti CCP generasi kedua (anti-CCP2). Pemeriksaan ini mendeteksi adanya antibodi IgG terhadap antigen CCP2. Sensitivitas dari pemeriksaan anti-CCP2 sekitar 76% dan spesifisitas 94%. Nilai normal anti-citrullinated protein antibodies baik anti-CCP maupun anti-MCV adalah <20 U/mL (Venrooij et al, 2011).

3) C-reaktif protein

C-reactive protein (CRP) adalah protein yang dihasilkan oleh hati pada proses kerusakan jaringan dan peradangan. Kadarnya akan meningkat di dalam darah 6 – 10 jam setelah peradangan akut atau kerusakan jaringan dan mencapai puncak 24 – 72 jam. Peningkatan kadar C-reaktif protein dapat terjadi pada rheumatoid arthritis yaitu penyakit autoimun yang menyerang sendi sehingga terjadi inflamasi pada sendi. Kadar C-reaktif protein akan menjadi normal 3 hari setelah kerusakan jaringan membaik. Makin tinggi kadar C-reaktif protein, maka makin luas proses peradangan atau kerusakan jaringan. Pemeriksaan C-reaktif protein lebih dini menunjukkan hasil yang abnormal dibanding dengan pemeriksaan laju endap darah pada rheumatoid arthritis.

Dalam pemeriksaan C-reaktif protein, digunakan beberapa metode, diantaranya:

a) Aglutinasi

Tes aglutinasi dilakukan dengan menambahkan partikel latex yang dilapisi antibodi anti C-reaktif protein pada serum atau plasma penderita sehingga terjadi aglutinasi. Untuk menentukan titer C-reaktif protein, serum atau plasma penderita diencerkan dengan buffer glisin dengan pengenceran bertingkat (1/2, 1/4, 1/8, 1/16 dan seterusnya) lalu direaksikan dengan lateks. Titer C-reaktif protein adalah pengenceran tertinggi yang masih terjadi aglutinasi. Metode ini bersifat kualitatif dan semi kuantitatif. Batas deteksi metoda aglutinasi terhadap C-reaktif protein yaitu 6mg/L (Agustin, 2016).

Cara Kerja Kualitatif :

Langkah pertama 50 mikroL serum dimasukkan ke dalam test slide, barulah kemudian dilakukan penambahan setetes suspense. Campurkan dengan menggoyanginya atau menggunakan pipet pengaduk. Test slide kemudian diputar selama 2 menit untuk mendapatkan penampakan aglutinasi.

Sesudah aglutinasi terjadi dan tampak, maka perlu juga untuk mengetahui interpretasi hasil dari penampakan tersebut, seperti di bawah ini:

Hasil negatif = tidak adanya aglutinasi.

Hasil positif = adanya aglutinasi yang kasar.

Positif lemah = adanya aglutinasi namun lebih halus.

Metode semi kuantitatif :

Tambahkan 50µl pengencer (bufferfosfat saline) dengan menggunakan mikropipet pada lingkaran slide 2,3,4 dan 5. Lingkaran slide ke-1 dan 2, tambahkan 50µl sampel, homogenkan pengencer dan sampel pada lingkaran slide ke 2, hindari terjadinya gelembung. Ambil 50µl pada slide 2 dan dipindahkan ke lingkaran slide 3 lalu homogenkan. Lakukan proses ini sampai lingkaran slide ke-5, pada lingkaran slide ke-5 diambil sebanyak 50µl suspensi dan dibuang. Homogenkan dengan menggunakan pengaduk hingga memenuhi lingkaran slide dimulai dari lingkaran slide ke -5 hingga lingkaran slide ke -1.

b) *Sandwich* ELISA

Tes *Sandwich* ELISA untuk pemeriksaan C-reaktif protein dilakukan dengan mengukur intensitas warna menggunakan *Nycocard Reader*. Berturut-turut sampel (serum, plasma, *whole blood*) dan konjugat diteteskan pada membran tes yang dilapisi antibodi monoklonal spesifik C-reaktif protein. C-reaktif protein dalam sampel ditangkap oleh antibodi yang terikat pada konjugat *gold colloidal particle*. Konjugat bebas dicuci dengan larutan pencuci (*washing solution*). Jika terdapat C-reaktif protein dalam sampel pada level patologis, maka akan terbentuk warna merah-coklat pada area tes dengan intensitas warna yang proposional terhadap kadar (Agustin, 2016).

c) *High sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP)

Pemeriksaan *High Sensitive* C-reaktif protein (hs-CRP) yaitu pemeriksaan secara kuantitatif untuk mengukur kadar C-reaktif protein yang lebih sensitive

dan akurat dengan menggunakan metode LTIA (*Latex Turbidimetry Immunoassay*), dengan *range* pengukuran : 0,3 – 300 mg/L. Berdasarkan penelitian, pemeriksaan hs-CRP dapat mendeteksi adanya inflamasi lebih cepat. Pemeriksaan hs-CRP telah distandarisasikan pada berbagai laboratorium (Agustin, 2016).

d) Imunoturbidimetri

Merupakan cara penentuan yang kualitatif. C-reaktif protein dalam serum akan mengikat antibodi spesifik terhadap C-reaktif protein membentuk suatu kompleks imun. Kekeruhan (*turbidity*) yang terjadi sebagai akibat ikatan tersebut diukur secara fotometris. Konsentrasi dari C-reaktif protein ditentukan secara kuantitatif dengan pengukuran turbidimetrik (Agustin, 2016).

b. Pemeriksaan darah

1) Apusan Darah Tepi (*Blood Smear*)

Apusan Darah (*Blood Smear*) adalah pemeriksaan yang dilakukan untuk mengevaluasi sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit), dan trombosit. Pemeriksaan ini adalah tindakan standar jika dokter menduga ada penyakit atau infeksi maka hapusan darah tepi biasanya tes diagnostik pertama yang dilakukan. Leukosit memegang peranan penting dalam sistem kekebalan tubuh. Penderita rheumatoid arthritis biasanya akan mengalami peningkatan leukosit karena adanya proses inflamasi. Hasil dari pemeriksaan ini dapat digunakan dokter untuk memantau perjalanan penyakit rheumatoid arthritis.

2) Laju endap darah (LED)

Laju endap darah adalah salah satu bagian dari tes hematologi atau pemeriksaan darah untuk mengukur berapa lama waktu yang dibutuhkan sel darah merah untuk menggumpal atau mengendap ke dasar tabung reaksi kaca. Tes laju endap darah digunakan untuk menilai kondisi peradangan atau infeksi pada tubuh. Tes ini adalah salah satu pemeriksaan penunjang yang digunakan untuk menegakkan penyakit rheumatoid arthritis, biasanya dilakukan bersama dengan pemeriksaan C-reaktif protein.

Rentang normalnya adalah:

- a) Pria di bawah 50: 0-15 mm / jam
 - b) Pria berusia di atas 50 tahun: 0-20 mm / jam
 - c) Wanita di bawah 50: 0-20 mm / jam
 - d) Wanita yang lebih tua dari 50: 0-30 mm / jam
- c. Pemeriksaan radiologi

Dapat terlihat berupa pembengkakan jaringan lunak, penyempitan ruang sendi, demineralisasi “juxta articular”, osteoporosis, erosi tulang, atau subluksasi sendi.

- 1) *X-ray* dapat menunjukkan apakah ada kerusakan sendi dan seberapa banyak kerusakan sendi yang dialami, meskipun kerusakan mungkin tidak muncul sejak dini.
- 2) *USG* dan *MRI* memiliki sensitivitas tinggi dalam mendeteksi sinovitis, erosi serta tanda inflamasi yang mungkin tidak terdeteksi dengan *X-ray*. *Magnetic Resonance Imaging* (*MRI*) dan *Ultrasonografi* (*USG*) memberikan gambaran sendi yang lebih detail. Pemindaian ini biasanya tidak digunakan untuk mendiagnosis rheumatoid arthritis, tetapi dapat membantu dokter menemukannya lebih awal.

B. Hipotesis

Kadar *anti cyclic citrulinated peptide* (anti-CCP), rheumatoid faktor (RF) dan C-reaktif protein (CRP) dapat menentukan diagnosis penyakit Rheumatoid Arthritis.

C. Variabel

Variabel dalam penelitian ini yaitu :

