



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar Unand.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin Unand.

KORELASI FAKTOR REUMATOID DENGAN ANTI-CYCLIC CITRULINA TED PEPTIDE ANTIBODY PADA PASIEN ARTRITIS REUMATOID

TESIS



**SRI HAYANA
07 212 004**

**PROGRAM STUDI BIOMEDIK
PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS ANDALAS
2010**

Korelasi Faktor Reumatoid Dengan *Anti-Cyclic Citrulinated Peptide Antibody* Pada Pasien Artritis Reumatoid

Oleh :
Sri Hayana

RINGKASAN

Artritis reumatoid merupakan salah satu penyakit rematik yang menyerang tulang dan sendi, gejala awal adalah bengkak dan nyeri pada sendi dan selain itu artritis reumatoid juga ditandai dengan poliartritis kronik dan erosif yang ditunjukkan adanya pertumbuhan abnormal jaringan sinovial atau panus menyebabkan hiperplasia. Reumatoid faktor (RF) merupakan suatu otoantibodi yang digunakan untuk mendiagnosis artritis reumatoid di laboratorium sesuai kriteria *American College of Rheumatology* (1997), dan ditemukan hampir 90% pada pasien reumatoid artritis. Anti-CCP antibodi adalah otoantibodi terhadap protein sitrullina secara aktif dibentuk dalam sinovium dan juga ditemui sampai 80% pada penderita RA, otoantibodi ini terdeteksi pada awal penyakit dan bersifat prediktif terhadap perkembangan penyakit. Pembentukan otoantibodi ini diperankan faktor genetik melalui modulasi produksi protein sitrullina.

Dari beberapa penelitian menunjukkan penggunaan RF bersama dengan anti-CCP antibodi sangat baik dalam mendiagnosis pasien yang dicurigai artritis reumatoid baik dari spesifitas dan sensitifitas, karena memiliki nilai diagnostik dan prognostik, tetapi hingga saat ini belum umum dilakukan di laboratorium kesehatan dan rumah sakit.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi faktor reumatoid dengan anti-CCP antibodi pada pasien yang didiagnosis reumatoid artritis. Penelitian ini dilakukan secara observasional dengan rancangan crosssectional. Penelitian ini dilakukan pada pasien yang didiagnosis RA menurut kriteria ACR 1997 dan menyetujui untuk ikut dalam penelitian ini. Setelah didiagnosis reumatoid artritis pasien dibawa ke laboratorium dan diambil darah, dipisahkan serumnya kemudian dilakukan pemeriksaan secara kualitatif kemudian serum disimpan pada suhu -20°C , setelah jumlah sampel mencukupi, dilakukan pemeriksaan faktor reumatoid dan anti-CCP antibodi secara ELISA. Hasil penelitian dianalisis dengan uji Mann-Whitney untuk dua sampel tidak berpasangan dan Spearman's rho untuk korelasi.

Analisis hasil penelitian ini menunjukkan 1) tidak terdapat perbedaan kadar RF dengan jenis kelamin 2) tidak terdapat perbedaan kadar RF dengan usia dan pada pasien yang didiagnosis reumatoid artritis 3) tidak terdapat perbedaan kadar anti-CCP antibodi dengan jenis kelamin 4) tidak terdapat perbedaan kadar anti-CCP antibodi dengan usia, 5) terdapat korelasi positif dengan naiknya kadar Rf diikuti dengan kenaikan kadar anti-CCP antibodi pada pasien yang didiagnosis artritis reumatoid.

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan untuk diagnosis pasien diduga menderita artritis reumatoid dilakukan pemeriksaan kadar RF dan anti-CCP antibodi dengan metode ELISA.

Kata kunci: Artritis Reumatoid (RA), Faktor Reumatoid (RF), *Anti-Cyclic Citrulinated Peptide* (Anti-CCP)

The Correlation of Rheumatoid Factor to Anti-Cyclic Citrulinated Peptide Antibody in Rheumatoid Arthritis Patients

Second-Degree Thesis by Sri Hayana; Advisors: 1. Prof. Dr. Ellyza Nasrul, SpPK(K)
2. dr. Najirman, SpPD (KR)

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is one of the rheumatic diseases attacking bones and joints with the signs of joint swelling and pain. According to American College of Rheumatology (1997), to make the diagnosis of rheumatoid arthritis in laboratory, rheumatoid factor (RF) is used. This antibody is found nearly 90% in the patients with rheumatoid arthritis. Anti-CCP is autoantibody formed in almost 90% patients with RA. From the results of investigation, this antibody is detected in the onset of illness and it is predictive to disease development. However, anti-CCP application in making diagnosis is not carried out generally. The purpose of this investigation is to know the correlation of rheumatoid factor to anti-CCP antibody in the patients with rheumatoid arthritis.

The experimental design is observational, with the cross-sectional analytical study approach. The population is the patients coming to Internal Disease Division of Dr. M. Jamil Hospital for treating their joint-pain complaints. The samples are selected based on the criteria of ACR 1997, with the number of 29 persons. The examinations of RF and anti-CCP antibody are made through ELISA. The analysis of data is made by t-test and Spearman correlation, processed with computerization.

The experimental results give an indication that there is no difference between the RF and anti-CCP levels and the sex and age. However, there is positive correlation of RF to anti-CCP antibody in the rheumatoid arthritis patients.

To make diagnosis for rheumatoid arthritis suspected patients, the examination of RF and anti-CCP antibody with ELISA method is applied.

Keywords: *Rheumatoid Arthritis (RA), Rheumatoid Factor (RF), Anti-Cyclic Citrulinated Peptide (Ani-CCP)*

UNTUK KEDJAJAAN BANGSA

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis yang saya tulis dengan judul :

Korelasi Faktior Reumatoid Dengan *Anti-Cyclic Citrulinated Peptide Antibody*

Pada Pasien Arthritis Reumatoid

adalah kerja/karya saya sendiri dan bukan merupakan jiplakan dari hasil kerja/karya orang lain kecuali kutipan yang sumbernya dicantumkan. Jika kemudian hari pernyataan ini tidak benar (berupa jiplakan), maka status kelulusan dan gelar yang saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, Agustus 2010

Sri Hayana
BP. 07212004

UNTUK KEDJAJAAN BANGSA

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Jambi sebagai anak kedua dari ayah H. Yaksaf dan ibu Nazurti pada tanggal 13 Januari 1962. Pada tahun 1969 sampai 1974 penulis mengikuti pendidikan di Sekolah Dasar No. 42/I Muara Tembesi Jambi. Tahun 1975 sampai 1977 penulis mengikuti pendidikan Sekolah Menengah Pertama Negeri VI Padang, dan melanjutkan pendidikan di Sekolah Menengah Atas Negeri Lubuk Begalung Padang dari tahun 1978 sampai 1981. Gelar Sarjana Kimia penulis peroleh pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Andalas pada tahun 1987.

Pada tahun 1990 penulis diangkat menjadi Pegawai Negeri Sipil di Direktorat Penyehatan Air Direktorat Jendral Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman Departemen Kesehatan Republik Indonesia di Jakarta.

Sejak September 1996 penulis pindah ke Sumatera Barat dan ditempatkan pada UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Padang hingga saat ini.

Pada tahun 2007 penulis memperoleh kesempatan meneruskan pendidikan pada Program Studi Biomedik Program Pascasarjana Universitas Andalas.

UNTUK KEDJAJAAN BANGSA

KATA PENGANTAR

Puji dan Syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, yang melimpahkan rahmat dan karunia Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan judul "Korelasi Faktor Reumatoid dengan Anti-Cyclic Citrulinated Peptide Antibody pada Pasien Arthritis Reirmatoid", dan teriring salam dan salawat penulis kirimkan kepada nabi Muhammad SAW beserta keluarganya yang menjadi panutan terbaik bagi umat dan membawa cahaya Islam.

Tesis ini sebaai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi di Program Studi Ilmu Biomedik Progam Pascasarjana Universitas Andalas Padang. Dalam penyelesaian tesis ini penulis banyak menemui hambatan dan kesulitan, namun berkat rahmat Allah serta bimbingan, dorongan dan bantuan dari berbagai pihak akhirnya tesis ini dapat penulis selesaikan. Maka dari itu dengan hati yang tulus dan penuh rasa syukur penulis sampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat:

Prof. Dr. Ellyza Nasrul, Sp. PK(K) dan dr. Najirman, Sp.PD (KR) yang telah dengan ikhlas dan penuh kesabaran membimbing serta memberikan saran dan dukungan moril kepada penulis dalam memperluas wawasan keilmuan sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Semoga Allah selalu melimpahkan rahmat dan hidayah kepada beliau.

Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Andalas, Prof. Dr. Fadil Oenzil. Ph.D. Sp.GK atas segala perhatian, nasehat dan memperlancar proses akademik selama mengikuti pendidikan program Pascasarjana di Univenitas Andalas.

Dengan rasa hormat penulis sampaikan terimakasih kepada tim penguji Tesis yang terdiri dari Prof.Dr.Nasrul Zubir. SpPD-KGEH, Dr. dr. Rusdi Aziz dan dr. Zulkarnain Eduard, MS.PhD yang telah memberikan bimbingan, saran dan kritik untuk perbaikan tesis ini. Kepada Bapak dan Ibu staf dosen pengejar yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan kepada penulis dan sangat berguna dalam penyusunan tesis ini.

Kepala Dinas Kesehatan Propinsi Sumatera Barat dr. Hj. Rosnini Savitri, M.Kes dan Kepala UPTD Laboratorium Kesehatan Padang Drs. Erman Apt. Dipl.Sc yang telah

memberi izin kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Program Pascasarjana di Univenitas Andalas.

Direktur Program Pascasarjana Prof. Dr. H. Novirman Jamarun. M.Sc yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mngikuti pendidikan Program Pascasarjana Univenitas Andalas.

Prof, DR. dr. Hj. Ellyza Nasrul. SpPK(K) sebagai kepala instatasi laboratorium Patologi Klinik RS Dr. M. Djamil, Lailansari, AmAK dan teman-teman yang telah membantu dalam pengumpulan sampel di laboratorium.

Kepada dr. Tuty Prihandini, SpPK, Nurmaini, Marlis Umar SPd, Andriati dan Hidayatullah, S.Si yang telah membantu dalam kegiatan pemeriksaan sampel di laboratorium UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Padang.

Kepada semua karyawan/karyawati Program Pascasarjana teristemewa karyawan/ti S2 Biomedik Anik dan Zul yang telah banyak membantu selama mengikuti kuliah di Program Pascasarjana Universitas Andalas.

Semua peserta didik Program Pascasarjana Program Studi Ilmu Biomedik Universitas Andalas Pemusatan Immunologi Angkatan 2007: Adi Hartono, Dhona Afriza, Selfi Renita Rusjdi dan si kecil Pipit, terima kasih atas segala kerjasamanya dan saling mendukung dalam suka dan duka selama menjalani pendidikan.

Yang mulia kepada Bapanda H. Yaksaf dan ibunda Hj. Nazurti yang telah mendidik dengan penuh kasih sayang dan senantiasa memberi dorongan, semangat dan doa untuk selalu maju dalam menjalani kehidupan.

Yang tercinta kakanda Imanuel (Alm) dan adik-adik Lel Firdaus, SE, Ir. H. M. Akhiar, Rina Susiati, Amd, Rita Hayani, Spd. SD dan Desi Suryani, SE yang selalu memberi semangat dalam penyelesaian pendidikan ini.

Yang dikasihi suamiku Prof. Dr .H. Emriadi, MS dan ketiga anakku Reise Maninda, Adika Azaria, dan M. Ichwan Riadi yang selalu menjadi pengobat hati dan sumber inspirasi dan pemberi semangat dalam menjalani pendidikan dan kehidupan ini.

Akhirnya penulis ucapkan terima kasih kepeda semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian tesis ini. Semoga Allah Subhanawataala melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua, Amin

DAFTAR ISI

RINGKASAN	i
ABSTRAK	iii
LEMBAR PERSETUJUAN	v
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	vi
RIWAYAT HIDUP	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN		
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.1.1 Untuk Pengembangan Ilmu Pengetahuan	6
1.1.2 Untuk Bidang Kesehatan	6
BAB II TINJAUAN KEPUSTAKAAN		
2.1 Definisi Arthritis Reumatoid	7
2.2 Epidemiologi Arthritis Reumatoid	7
2.3 Etiologi Arthritis Reumatoid	9
2.3.1 Predisposisi Genetik (HLA System)	9
2.3.2 Faktor resiko non genetik	11
2.3.2.1 Pengaruh Jenis Kelamin	11
2.3.2.2 Merokok	12
2.3.2.3 Bakteri dan Produknya	12
2.3.2.4 Virus	13
2.4 Respon Immunologi	14
2.5 Immunopatogenesis Arthritis Reumatoid	18
2.6 Gambaran Klinis Arthritis Reumatoid	23
2.7 Autoantibodi Pada Arthritis Reumatoid	26
2.7.1 Anti-Cyclic Citrulinnated Peptide Antibodi	27
2.7.1.1 Protein Sitrulina Pada Arthritis Reumatoid	29
2.7.1.1.1 Filaggrin	29
2.7.1.1.2 Fibrin	30
2.7.1.1.3 Vimentin	30
2.7.1.1.4 Histone	31
2.7.2 Faktor Reumatoid	31
BAB III .KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN		
3.1 Kerangka Konseptua	33
3.2 Hipotesa Penelitian	34
BAB IV .METODE PENELITIAN		
4.1 Jenis Penelitian	35
4.2 Rancangan Penelitian	35

4.3	Populasi, Sampel, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	35
4.3.1	Populasi Penelitian	35
4.3.2	Sampel Penelitian	36
4.3.3	Besar Sampel	36
4.3.4	Tekhnik Pengambilan Sampel	36
4.4	Klasifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel	36
4.4.1	Klasifikasi Variabel	36
4.4.2	Definisi Operasional Variabel	37
4.5	Kriteria Sampel	37
4.5.1	Kriteria Inklusi	37
4.5.2	Kriteria Eksklusi	38
4.6	Prosedur Pengumpulan Data	38
4.6.1	Pengambilan Darah	38
4.6.2	Pemeriksaan RF dan Anti CCP Antibodi	38
4.7	Persyaratan Etik	39
4.8	Bahan dan Alat Penelitian	39
4.8.1	Bahan-bahan yang diperlukan	39
4.8.2	Instrumen yang diperlukan untuk Pemeriksaan	39
4.10	Cara Pengolahan dan Analisis	39
4.11	Data Alur Penelitian	40

BAB V .HASIL PENELITIAN

5.1	Karakteristik Sampel	41
5.2	Kadar RF Berdasarkan Jenis Kelamin	42
5.3	Kadar RF Berdasarkan Umur	43
5.4	Kadar Anti-CCP Berdasarkan Jenis Kelamin	44
5.5	Kadar Anti-CCP Berdasarkan Umur	44
5.6	Korelasi Kadar RF dengan Anti-CCP pada Pasien yang Didiagnosis Reumatoid Arthritis	45

BAB VI PEMBAHASAN

6.1	Karakteristik Sampel	46
6.2	Kadar Reumatoid Faktor Berdasarkan Jenis Kelamin	46
6.3	Kadar Anti-CCP Berdasarkan Jenis Kelamin	47
6.4	Kadar Reumatoid Faktor dan Kadar Anti-CCP Antibody Berdasarkan Umur	49
6.5	Korelasi Kadar RF dengan Anti-CCP Antibodi Pada Pasien yang Didiagnosis Reumatoid Arthritis	50

BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN

7.1	Kesimpulan	52
7.2	Saran	52

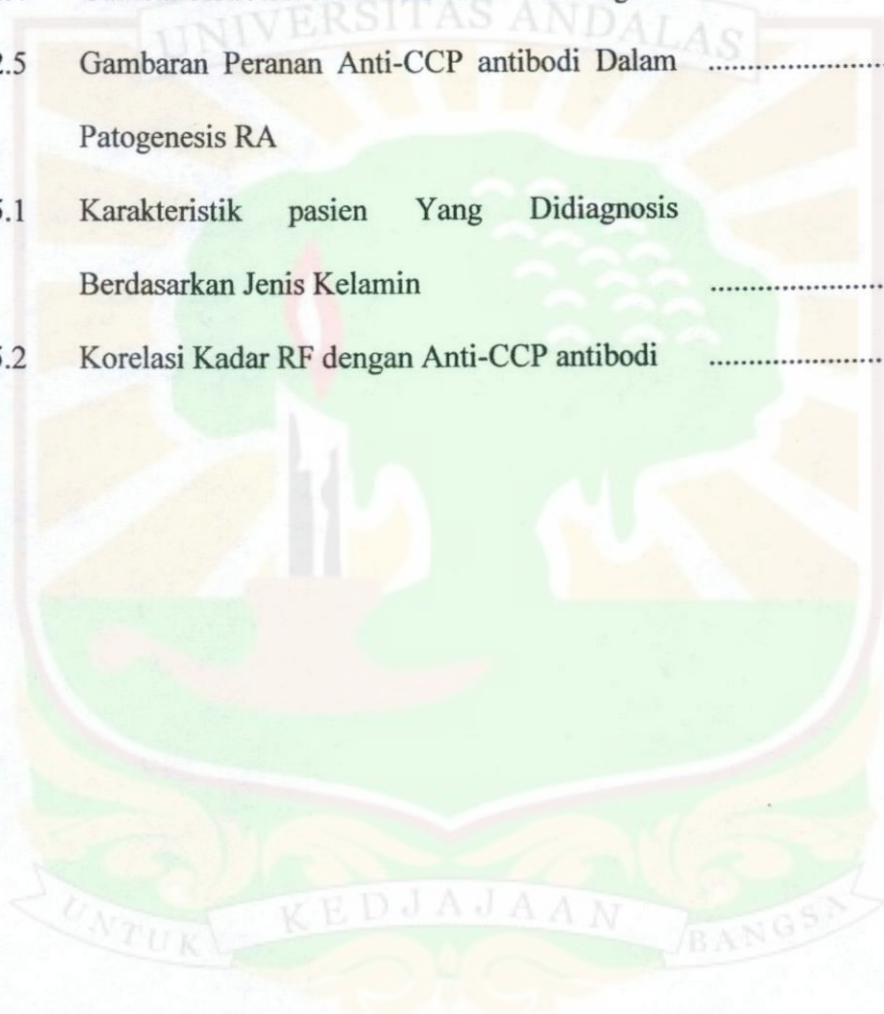
DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

		53
--	--	----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Gambaran Respon Imun Spesifik	Gambaran18
Gambar 2.2	Interaksi Patogenesis dalam Sinovial	22
Gambar 2.3	Pembentukan Otoantibodi	26
Gambar 2.4	Gambar Konversi Enzim Sitrulina dari Arginin	27
Gambar 2.5	Gambaran Peranan Anti-CCP antibodi Dalam Patogenesis RA	28
Gambar 5.1	Karakteristik pasien Yang Didiagnosis Berdasarkan Jenis Kelamin	42
Gambar 5.2	Korelasi Kadar RF dengan Anti-CCP antibodi	45



DAFTAR TABEL

Tabel 5.1	Karakteristik Pasien Yang Didiagnosis Artritis Reumatoid Berdasarkan Kelompok Umur dan Jenis Kelamin	41
Tabel 5.2	Kadar Faktor Reumatoid Berdasarkan Jenis Kelamin Pada Pasien Yang Didiagnosis Artritis Reumatoid	43
Tabel 5.3	Kadar Faktor Reumatoid Berdasarkan Kelompok Umur Pada Pasien Yang Didiagnosis Artritis Reumatoid	43
Tabel 5.4	Kadar Anti-CCP antibodi Berdasarkan Jenis Kelamin Pada Pasien Yang Didiagnosis Artritis Reumatoid	44
Tabel 5.5	Kadar Anti-CCP antibodi Berdasarkan Umur pada Pasien Yang Didiagnosis Artritis Reumatoid	44



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1: Keterangan lolos Kaji Etik
- Lampiran 2: Lembar persetujuan sebagai sampel penelitian
- Lampiran 3: Master Tabel
- Lampiran 4: Deskriptif Statistik umur pasien, kadar RF dan kadar Anti-CCP antibodi.
- Lampiran 5a: Uji beda dua sampel bebas tidak berpasangan RF berdasarkan jenis kelamin
- Lampiran 5b: Uji non parametrik kadar RF berdasarkan umur
- Lampiran 6a: Uji beda dua sampel bebas tidak berpasangan anti-CCP dengan jenis kelamin.
- Lampiran 6b: Uji non parametrik kadar anti-CCP berdasarkan umur
- Lampiran 7: Uji Korelasi Spearman kadar RF dan Anti-CCP pada pasien Yang Didiagnosis Reumatoid Artritis.
- Lampiran 8: Analisis Deskriptif Umur Sampel
- Lampiran 9: Prosedur Pemeriksaan Reumatoid Faktor
- Lampiran 10: Prosedur Pemeriksaan Anti-CCP antibodi
- Lampiran 11: Surat melakukan penelitian

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Arthritis reumatoid merupakan salah satu penyakit rematik yang menyerang tulang dan sendi, disebabkan oleh adanya inflamasi sehingga terjadi kerusakan pada jaringan sendi. Penyakit ini ditandai adanya nyeri, bengkak, kekakuan dan terganggunya alat penggerak tubuh (Lee, 2008; McPhee, 2002).

Arthritis reumatoid merupakan penyakit autoimun sistemik kronis yang dapat menyerang pada semua kelompok umur dan etnis di seluruh dunia. Prevalensi wanita 2,5 kali lebih tinggi terkena dibanding pria, terdapat pada segala usia dan paling sering antara usia 35 – 45 tahun (Nadesul, 2009; Klippel, 2000).

Prevalensi menyeluruh penyakit arthritis reumatoid sekitar 1% - 2% populasi didunia dan meningkat sampai 5% (Tehlirian, 2000). Di Indonesia diperkirakan kasus arthritis reumatoid mencapai 0,1% - 0,3% dari jumlah penduduk pada kelompok umur diatas usia 18 tahun (Wikipedia,2009).

Sampai saat ini penyebab arthritis reumatoid belum diketahui dengan pasti, tetapi dari studi genetik menunjukkan pre-diposisi genetik pada lokus HLA-DR. Selain itu beberapa faktor lingkungan seperti agent yang infeksius, penggunaan alat kontrasepsi oral dan kebiasaan merokok juga menyebabkan penyakit arthritis reumatoid (Tehlirian *et al*, 2008; Chandrasekaran, 2003; McPhee, 2002).

Perkembangan penyakit autoimun dalam tubuh dipengaruhi oleh gen yang diturunkan bersama- sama pada saat tubuh mendapatkan sistim kekebalan yang dipicu oleh kondisi lingkungan tertentu (Kresno,2007, NIH, 1998,).

Artritis reumatoid ditandai adanya inflamasi membran sinovial dari sendi diartrodial. Gejala awal adalah bengkak dan nyeri pada sendi proximal interpalangeal dan metacarpopalangeal, selain itu artritis reumatoid juga ditandai dengan poliartritis kronik dan erosi yang ditunjukkan adanya pertumbuhan abnormal jaringan sinovial atau panus dan menyebabkan ketidakmampuan sendi yang ireresibel pada sendi di kedua sisi tubuh, selanjutnya diikuti sendi yang lebih besar seperti sendi lutut, siku dan pergelangan. Pada keadaan ini sejumlah besar leukosit akan berinfiltrasi ke dalam membran sinovial sehingga akan menyebabkan hiperplasia dan inflamasi dan akhirnya merusak kartilago dan tulang (Nadesul, 2009; Lee, 2008; Baratawijaya, 2006).

Efek dari artritis reumatoid sangat bervariasi mulai dari yang ringan hingga penyakit sistemik, rusaknya sendi disertai dengan manifestasi ekstra artikuler seperti nodul reumatoid dan vaskulitis (Lee, 2008; Kresno, 2007; Baratawijaya, 2006).

Penyakit ini diawali aktivasi sel T autoreaktif yang kemudian bermigrasi ke jaringan sinovial dan menginduksi aktifitas sel efektor seperti sel sinovial dan sel B melalui sitokin yang diproduksi sel T. Membran sinovial menjadi hiperseluler karena penimbunan limfosit dalam berbagai stadium aktivasi sel plasma dan makrofag. Interaksi antara sel akan menyebabkan terjadinya pembentukan antibodi dan otoantibodi. (Kresno, 2007).

Faktor reumatoid (RF) merupakan suatu otoantibodi terhadap fragmen Fc dari IgG yang digunakan dalam mendiagnosis artritis reumatoid di laboratorium yang diusulkan oleh *American College of Rheumatology* (1997). Pada penderita artritis reumatoid ditemui nilai RF positif sampai 90%. Pengujian otoantibodi ini

didapatkan 70% sensitifitas dan 80% spesifitas (Kresno, 2007; Lina, 2007; Baratawijaya, 2006; Shankar *et al*, 2006).

Anti-CCP antibodi adalah suatu otoantibodi terhadap protein sitrullina dan ditemui sampai 80% pada penderita RA. Antibodi ini terdeteksi pada awal penyakit dan bersifat prediktif terhadap perkembangan penyakit. Faktor genetik berperan dalam pembentukan otoantibodi ini melalui modulasi produksi protein sitrullina pada RA. (Tehlirian *et al*, 2008).

Dari studi diduga bahwa autoreaktifitas terhadap protein sitrullina dapat terlibat dalam proses artritis reumatoid. Anti-CCP antibodi secara aktif dibentuk dalam sinovium ditunjukkan dengan peningkatan IgG dalam sinovial (Tehlirian *et al*, 2008; Raptopoulou *et al*, 2007).

Studi Masson-Bessiere menunjukkan bahwa jumlah antibodi IgG dalam sinovial 7,5 kali lebih tinggi dalam cairan sinovial dibandingkan serum. Penemuan ini menduga adanya difusi antibodi yang diproduksi lokal dalam sinovium pada sirkulasi perifer. Adanya anti-CCP antibodi dalam sinovium mengindikasikan adanya maturasi sel B spesifik CCP dilokasi inflamasi pada individu RA (Voossenar, 2004).

Antibodi terhadap protein tersitruinasi (*citrullinized protein*) adalah penanda untuk artritis reumatoid, khususnya untuk deteksi dini dari penyakit ini. Pada sebagian kasus antibodi ini dapat dideteksi jauh sebelum awitan gejala pertama muncul. Selain adanya antibodi ini pada awitan penyakit, juga memiliki nilai prediksi positif yang tinggi untuk terjadinya lesi erosi pada sendi, sehingga antibodi ini dapat digunakan dalam praktik klinik untuk membantu strategi pengobatan (Chauhan *et al*, 2007; Bizzaro *et al*, 2007).

Tingginya spesifitas antibodi ini terhadap artritis reumatoid dibandingkan dengan penyakit artritis lain yang secara klinis sama dengan artritis reumatoid dan kelainan faktor reumatoidnya (RF) kemungkinan positif seperti krioglobulinemia yang berhubungan dengan virus hepatitis C, poliartritis, sindrom Sjogren dan SLE (Damian-Abrego *et al*, 2008).

Dari beberapa penelitian menunjukkan penggunaan RF bersama dengan anti-CCP antibodi sangat baik dalam mendiagnosis pasien yang dicurigai artritis reumatoid baik dari spesifitas dan sensitifitas, karena memiliki nilai diagnostik dan prognostik . (Lee, 2008, Niewold,2007, Bizzaro *et al*, 2007; Dahlqvist,2003).

Sampai saat ini laboratorium daerah dan rumah sakit sebagai bagian dalam menegakan diagnosis umumnya masih menggunakan faktor reumatoid dengan kualitatif

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk mengetahui korelasi faktor reumatoid dengan anti CCP antibodi pada pasien yang didiagnosis sebagai artritis reumatoid di RS. Dr.M Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Berapakah kadar RF berdasarkan jenis kelamin pasien yang didiagnosis artritis reumatoid di Rumah Sakit Dr. M. Djamil ?.
2. Berapakah kadar RF berdasarkan usia pasien yang didiagnosis artritis reumatoid di Rumah Sakit Dr. M. Djamil ?.

3. Berapakah kadar anti-CCP antibodi berdasarkan jenis kelamin pasien yang didiagnosis artritis reumatoid di Rumah Sakit Dr. M.Djamil ?.
4. Berapakah kadar anti-CCP antibodi berdasarkan usia pasien yang didiagnosis artritis reumatoid di Rumah Sakit Dr. M. Djamil ?.
5. Bagaimanakah korelasi kadar RF dengan anti-CCP antibodi pada pasien artritis reumatoid di Rumah Sakit dr. M. Djamil ?.

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum :

Tujuan umum dari penelitian adalah untuk mengetahui korelasi faktor reumatoid dengan Anti-CCP antibodi pada pasien yang didiagnosis artritis reumatoid.

1.3.2 Tujuan Khusus :

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui kadar RF berdasarkan jenis kelamin pasien yang didiagnosis artritis reumatoid di Rumah Sakit Dr. M. Djamil
2. Mengetahui kadar RF berdasarkan usia pasien yang didiagnosis artritis reumatoid di Rumah Sakit Dr. M. Djamil.
3. Mengetahui kadar anti-CCP antibodi berdasarkan jenis kelamin pasien yang didiagnosis artritis reumatoid di Rumah Sakit Dr. M.Djamil
4. Mengetahui kadar anti-CCP antibodi berdasarkan usia pasien yang didiagnosis artritis reumatoid di Rumah Sakit Dr. M. Djamil.
5. Mengetahui korelasi kadar RF dengan anti-CCP antibodi pada pasien artritis reumatoid di Rumah Sakit Dr. M. Djamil.

1.4 Manfaat Penelitian:

Manfaat dari penelitian ini sebagai berikut :

1.4.1. Untuk Pengembangan Ilmu Pengetahuan :

Hasil penelitian ini dapat menambah informasi untuk pemanfaatan laboratorium dalam menegakan diagnosis pada pasien yang didiagnosis artritis reumatoid.

1.4.2. Untuk Bidang Kesehatan

1. Hasil penelitian ini dapat memberikan gambaran usia, jenis kelamin pasien yang didiagnosis artritis reumatoid.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam pengobatan artritis reumatoid
3. Sebagai masukan kepada klinisi dan pengelola laboratorium klinik untuk meningkatkan parameter pemeriksaan dalam mendiagnosis penyakit artritis reumatoid
4. Hasil penelitian ini dapat memotivasi masyarakat melakukan pemeriksaan anti-CCP antibodi di laboratorium untuk deteksi dini bila ada riwayat artritis reumatoid untuk menghindari kerusakan sendi lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1. Definisi Arthritis Reumatoid

Arthritis reumatoid adalah penyakit inflamasi kronik otoimun sendi yang sistemik dan berhubungan dengan HLA-DR4, dimulai dengan inflamasi membran sinovia sendi yang menjadi proliferasif, merusak tulang rawan dan tulang sekitar dengan akibat deformitas sendi, juga menyebabkan kelainan berbagai organ tubuh hematologi, retikuloendotelial, sistem kardiovaskuler, sistem saraf dan sistem pernafasan (Baratawijaya, 2006; Chandrasekaran *et al*, 2003).

Arthritis reumatoid ditandai dengan adanya peradangan dari lapisan selaput sendi (sinovium) yang dapat menyebabkan rasa sakit, kekakuan, hangat, bengkak, dan merah. Peradangan sinovium dapat merusak tulang dan kartilago. Sel penyebab radang melepaskan enzim yang dapat mencerna tulang dan kartilago, sehingga dapat terjadi kehilangan bentuk dan kelurusan sendi, yang menimbulkan rasa sakit dan pengurangan kemampuan gerak (Lee, 2008; McPhee, 2000).

2.2 Epidemiologi Arthritis Reumatoid.

Arthritis reumatoid menyerang penduduk dan tersebar di seluruh dunia pada segala usia, yang diperkirakan prevalensinya 1% – 2 %. Ini akan terus meningkat dengan bertambahnya usia, terjadi sekitar 5% pada wanita diatas 55 tahun. Di Amerika rata-rata insiden setiap tahunnya sekitar 70 per 100.000 orang, insiden atau prevalensi arthritis reumatoid 2 sampai 3 kali lebih besar terjadi pada wanita

dibandingkan pria dan banyak terjadi pada daerah industri (Smollen *et al*, 2007; Matsumoto, 2003).

Menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2004, dijumpai penduduk dengan keluhan sendi sebanyak 2%. Dari penelitian epidemiologi di Jawa Tengah tahun 1984 menemukan frekuensi rematik pada penduduk dewasa diatas 15 tahun sebesar 27% di daerah Bandungan dan 24,8% di kota Semarang (Zuljasri, 2008).

Di Indonesia prevalensi artritis reumatoid belum jelas diketahui. Di Poliklinik Reumatologi Rumah Sakit Cipto Mengunkusumo Jakarta, kasus baru artritis reumatoid sebanyak 4,1 persen dari seluruh kasus baru pada tahun 2000. Data terakhir dari Poliklinik Reumatologi RSCM Jakarta menunjukkan jumlah kunjungan penderita artritis reumatoid selama periode Januari sampai Juni 2007 sebanyak 203 dari jumlah seluruh kunjungan 1.346 pasien (Kompas, 2007). Studi yang dilakukan di Asia rating yang agak rendah ditemukan untuk kasus artritis reumatoid pada wilayah China dan Jepang sekitar 0,2% – 0,3 % (Tehlirian *et al*, 2008). Di Indonesia diperkirakan penyakit ini mencapai 0,1%-0,3 % pada usia di atas 18 tahun (Nadesul, 2009)

Penelitian yang dilakukan oleh Isomaki, artritis rematoid umumnya terjadi pada usia dewasa .Insiden tahunan artritis rematoid sekitar 0,05% dan sepuluh kali lebih besar terjadi pada wanita di atas usia 50 tahun daripada laki-laki di bawah usia 50 tahun. Prevalensi meningkat diatas umur 70 tahun, kenaikan atau penurunan prevalensi sangat bervariasi tergantung etnik dan faktor genetik.

2.3 Etiologi Arthritis Reumatoid.

Arthritis reumatoid adalah penyakit gangguan sendi yang dicirikan adanya inflamasi dan merupakan penyakit otoimun. Timbulnya penyakit ini disebabkan sistem imun tubuh gagal membedakan jaringan sendiri dengan benda asing (*self* dan *nonself discrimination*), sehingga sistem imun akan menyerang jaringan tubuh sendiri, khususnya jaringan sinovial dan jaringan ikat, penyakit ini bersifat menahun sistemik, dan seringkali progresif. Sebagian besar pasien arthritis reumatoid di dalam tubuhnya akan membentuk antibodi dan antibodi ini akan menentukan progresivitas dan keganasan dari penyakit (Kresno, 2007; Edward, 1998).

Penyebab timbulnya penyakit ini belum diketahui dengan pasti, tetapi dari penelitian yang dilakukan sebelumnya menunjukkan ada beberapa faktor yang berperan timbulnya arthritis reumatoid antara lain :

1. Predisposisi genetik (HLA system)
2. Predisposisi non genetik: jenis kelamin (sex hormon), tembakau, bakteri dan produknya, dan virus
3. Respon imunologi

2.3.1 Predisposisi Genetik (HLA system)

Faktor genetik telah lama diduga berperan dalam timbulnya penyakit, hal ini terbukti terdapatnya hubungan antara kompleks histokompatibilitas utama kelas II, khususnya HLA – DR₄ dengan arthritis reumatoid seropositif. Pengemban HLA – DR₄ mempunyai resiko relatif 4 kali lebih besar untuk terkena penyakit ini.

Tingginya prevalensi penyakit ini yang terkait dengan subset DR₄ dilaporkan pada sebagian besar populasi Eropa Barat seperti Spanyol, Basque dan Israel.

Beberapa teori menyatakan bahwa faktor genetik mempunyai kontribusi pada kerentanan penyakit artritis reumatoid, dan resiko munculnya penyakit 1,5 lebih tinggi terjadi pada hubungan keluarga dibandingkan populasi umum. (Tehirian *et al*, 2008; Svendsen *et al*, 2002, McPhee, 2002).

Lokus genetik sebagai predisposisi berkembangnya artritis reumatoid adalah MHC (*major histocompatibility complex*) pada chromosom 6. Sebagian besar penderita mempunyai MHC kelas II oleh HLA - DR₄ (DRβ₁ : 0401), HLA - DR₁ (DRβ₁ : 0101). (Ernest *et al*, 2009, Sarah Ringold *et al*, 2008)

Major histocompatibility kelas II mempunyai dua rantai. Sub tipe dari HLA alfa dan beta, HLA -DR₄ mengandung 5 sub tipe yaitu : D₄, D₁₀, D₁₃, D₁₄, dan D₁₅. Sub tipe menggambarkan letak allel pada level nukleotida dan mengungkapkan urutan asam amino pada pasien artritis reumatoid, peta urutan terletak pada daerah hipervariabel β DR rantai asam amino 70 – 74. *Shared Epitop* (SE) adalah *glutamin-leucine-arginin-alanin-alanin* (QKRAA) dan adanya SE terkait tingginya kerentanan dan tingkat keparahan artritis reumatoid (Ernest *et al*, 2009, Svendsen *et al*, 2002)

Sampai saat ini artritis reumatoid diperkirakan tidak saja berhubungan dengan SE, tetapi adanya keterkaitan SE dan produksi otoantibodi khususnya *anti-cyclic citrullinated peptide* (anti-CCP), dimana SE berfungsi sebagai penghubung genetik dengan memberikan muatan positif bagi cleft pengikat peptida pada MHC kelas II yang mencegah terjadinya ikatan peptida yang mengandung arginin. *Peptidylarginin Deiminase* (PADIs) mengkonversikan

arginin menjadi sitrullina tak bermuatan sehingga dapat dimuati antigen pada MHC dan dipresentasikan pada sel T autoreaktif, sehingga diproduksinya otoantibodi anti CCP (Waldenburger, 2008; Raptopoulou *et al*, 2007).

2.3.2 Faktor Resiko Non genetik

2.3.2.1 Pengaruh Jenis Kelamin

Kecenderungan wanita menderita artritis reumatoid adalah dua sampai tiga kali lebih besar dibandingkan pria. Faktor keseimbangan hormonal sebagai salah satu faktor yang berpengaruh pada penyakit ini, seperti estrogen dan progesteron. Estrogen dapat mengurangi apoptosis dari sel B dan secara potensial akan terjadi seleksi terhadap klon autoreaktif (Waldenburger, 2008).

Hormon mempengaruhi keseimbangan sub sel T untuk menghasilkan sitokin. Dari penelitian ditemukan pemberian esterogen pada hewan, dapat meningkatkan atau menekan sel T-helper (Th)1 tergantung waktu dan dosis pemberian. Pada wanita dengan RA 75% terjadi pengurangan spontan selama proses kehamilan, dan penyakit akan muncul setelah proses persalinan. Ini disebabkan adanya mediator yang dilepaskan plasenta seperti: faktor pertumbuhan, IL-10, alfa protein yang berkontribusi pada efek ini, secara alternatif sistim imun menampilkan peralihan kearah bias Th-2, sehingga menekan Th-1 yang merupakan spesifik RA (Klippel *et al*, 2008).

Adanya sel-sel fetus dalam rahim ibu yang mengandung molekul potensial aloreaktif dan HLA dari ayah akan terimplikasi di dalam modulasi imun selama kehamilan. Dalam suatu studi, kebanyakan wanita hamil yang mengalami pengurangan artritis reumatoid memiliki disparitas maternal-fetal dalam MHC

kelas II HLA dan tidak memperlihatkan peningkatan artritis reumatoid. Akan tetapi, prevalensi peranan hormon yang lebih besar sebagai penyebab RA pada wanita belum dapat dijelaskan dengan pasti (Klippel *et al*, 2008).

2.3.2.2. Merokok

Faktor lingkungan merokok dapat meningkatkan resiko terjadinya RA, asap rokok merupakan salah satu dari yang paling karakteristik. Ini dibuktikan dilakukannya pemeriksaan terhadap pasangan kembar yang membawa sifat penyakit artritis reumatoid, ditemukan tidak semua pasangan kembar identik mengidap penyakit artritis reumatoid (Tehlirian, 2008).

Merokok dapat meningkatkan resiko munculnya anti-CCP positif pada pasien RA dengan Shared Epitop. Mekanisme terbentuknya antibodi anti-CCP yaitu: asap rokok yang terhirup akan mengaktifasi imunitas bawaan dan akan terjadi reaksi inflamasi yang mempengaruhi terbentuknya sitrulinasi peptida host yang rentan, pada keadaan ini di produksi antibodi anti-CCP dan antibodi lain seperti reumatoid faktor. Sementara hubungan antara produksi otoantibodi dan timbulnya RA tidak selalu sama, sehingga situasi ini dapat meningkatkan respon inflamatori sinovial pada sendi (Bambang, 2009, Waldenburger, 2008).

2.3.2.3. Bakteri dan Produknya

Agen infeksi telah lama dianggap pemicu utama timbulnya RA, meskipun mekanisme etiologi spesifik belum diketahui dengan pasti. DNA bakteri hadir dalam jaringan sinovial sebagai reaksi rantai polimerase, tetapi tidak spesifik

karena bakteri juga terindikasi pada penyakit sendi lainnya (Waldenburger, 2008; Tehlirian, 2008; McPhee, 2001).

Komponen mikroba lainnya, seperti *peptidoglycans*, juga ditemukan pada sendi penderita artritis reumatoid tanpa adanya infeksi aktif, dimana bakteri *peptidoglycans* seperti DNA prokariotik akan mengaktifasi reseptor mirip-Toll (TLR) dan merangsang respon imun bawaan dari sinovial. Bahkan produk bakteri nonspesifik dalam sinovitis dapat mengaktifasi jaringan sitokin sehingga meningkatkan respon otoimun adaptif. Telah dilakukan percobaan pada hewan dimana artritis dapat dipengaruhi oleh bakteri murni, khususnya lipopolisakarida (LPS) atau ekstrak dari mikobakteria. LPS menyebabkan pensinyalan bersama dengan IL-1 dan dapat menggantikan sitokin pada tikus (Wikipedia, 2008; Tehlirian, 2008; McPhee, 2001; Harris, 1993)

2.3.2.4. Virus

Virus telah diimplikasi sebagai faktor etiologis yang memungkinkan timbulnya RA. Dari beberapa pengamatan yang dilakukan diketahui adanya hubungan artritis reumatoid dan EBV. EBV merupakan aktivator poliklonal dari limfosit B yang meningkatkan produksi faktor reumatoid (RF). Pasien artritis reumatoid memiliki muatan EBV tinggi, dan sinoviumnya bisa mengekspresi RNA viral. Protein gpl 10 viral juga merupakan salah satu dari xenoprotein yang mengandung urutan QKRAA juga ditemui dalam SE. Protein tersebut dapat memicu respon otoimun melalui suatu proses yang dikenal sebagai *mimikri molekular*, sehingga menimbulkan respon imun terhadap protein endogenus yang

sama. DNA B19 lebih sering ditemui di dalam sendi penderita artritis reumatoid yaitu, sekitar 5%. (Wikipedia, 2008; Tehlirian, 2008).

Berdasarkan data saat ini, produk bakteri (asam nukleat) yang ditemukan dalam sendi pasien RA secara tidak langsung sebagai penyebab artritis reumatoid pada individu yang rentan secara genetik, dengan menstimulir sistem imun bawaan, sehingga dapat memperkuat imunitas adaptif (Tehlirian, 2008).

2.4. Respon Imunologi

Sistem imun adalah semua mekanisme yang ada di dalam tubuh yang dipergunakan untuk mempertahankan keutuhan tubuh dan melindungi tubuh dari berbagai bahaya yang dapat ditimbulkan oleh berbagai jenis unsur patogen yang berasal dari lingkungan. Sistem ini dapat membedakan zat asing (*non self*) dan zat yang berasal dari tubuh sendiri (*self*). Pada beberapa keadaan patologik, sistem imun tidak dapat membedakan *self* dan *non self*, sehingga sel-sel sistem imun membentuk antibodi terhadap jaringan tubuh sendiri yang disebut otoantibodi. (Kresno, 2007; Darwin, 2004)

Sistem imun terdiri dari sistem imun non spesifik (natural innate) dan sistem imun spesifik (adaptif). Sistem imun non spesifik dapat mengenal benda asing walaupun sebelumnya belum pernah terpapar benda asing tersebut, sedang sistem imun spesifik memerlukan paparan terlebih dahulu. Substansi yang dapat merangsang timbulnya respon imunseluler maupun respons imun humoral atau keduanya disebut antigen. Pada respon imun humoral akan dihasilkan antibodi (Kresno, 2007; Darwin, 2004; Abbas, 2001).

Imunoglobulin (Ig) merupakan molekul glikoprotein terdiri dari 82%-96% polipeptida yang memiliki spesifitas dan aktifitas tertentu yang dihasilkan sebagai reaksi terhadap antigen tertentu. Fungsi utama imunoglobulin adalah mengikat dan menghancurkan antigen dan disertai fungsi efektor sekunder yaitu memicu aktifasi komplemen, merangsang pelepasan histamin oleh basofil atau mastosit dalam reaksi sensitivitas tipe segera (Kresno, 2007).

Komponen lain dari sistem imun adalah komplemen yang merupakan mediator penting dalam reaksi antigen-antibodi. Komponen komplemen dapat berinteraksi satu sama lain, bereaksi dengan antibodi atau membran sel, sehingga terjadi serangkaian aktifasi biologis dan akan memberikan proteksi terhadap infeksi dan berperan dalam respon inflamasi (Kresno, 2007; Baratawijaya, 2006; Darwin, 2004).

Mekanisme efektor dari respon imun spesifik terdiri dari imunitas humoral dan imunitas seluler. Imunitas humoral (*humoral immunity*) ditengahi oleh limfosit yang berdiferensiasi pada sum-sum tulang dan disebut limfosit B. Limfosit B berdiferensiasi menjadi sel plasma yang akan memproduksi antibodi. Antibodi mempunyai kemampuan bereaksi dengan benda asing yang merangsang pembentukannya.

Imunitas seluler (*cell-mediated immunity*) ditengahi oleh sel limfosit (sel T) yang berdiferensiasi didalam kelenjar timus. Dalam perkembangannya sel T mengekspresikan bermacam-macam antigen permukaan yang dikenal dengan cluster of differentiation (CD) seperti CD₄, CD₅ dan CD₈, tetapi dalam perkembangan selanjutnya sebagian menghilang dan sebagian menetap dan muncul sebagai antigen lain, diantaranya CD₃ dan reseptor TcR yang merupakan

petanda sel T yang defenitif. Pada fase pematangan sel T terjadi seleksi dan edukasi limfosit menjadi salah satu sub sel T. Sel yang kehilangan antigen CD4 tetapi tetap mengekspresikan CD8 berkembang menjadi sel T penekan (*T suppressor = Ts*) dan sel T sitotoksik (*T cytotoxic = Tc*) dengan ekspresi CD2⁺CD3⁺CD8⁺, sedangkan sel yang kehilangan CD8 tetapi tetap mempertahankan CD4 berkembang menjadi sel T penolong (*T helper = Th*) dengan ekspresi CD2⁺CD3⁺CD4⁺. Kedua jenis sel T ini masuk kedalam sirkulasi darah dengan dua fungsi yang berbeda.

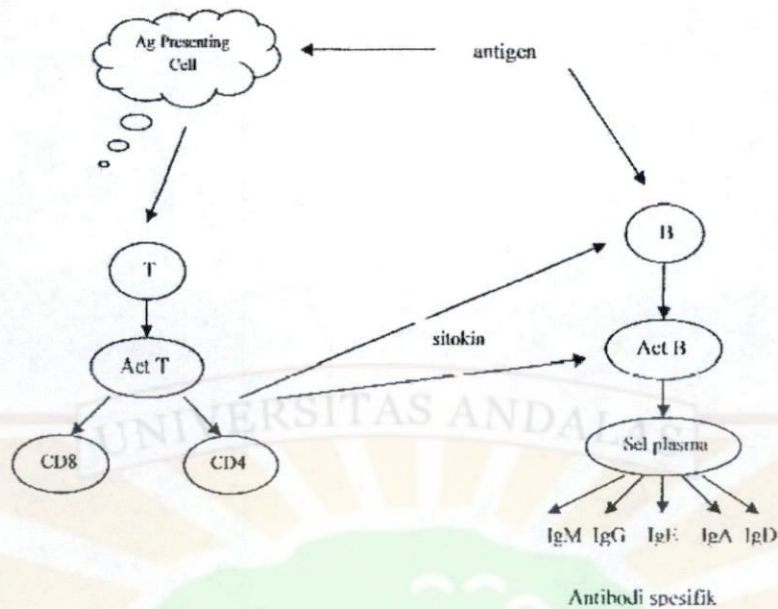
Mekanisme molekuler perkembangan Sel T menjadi sel CD4⁺ dan CD8⁺ yang berperan sesuai fungsinya dipengaruhi oleh spesifitas TcR dikendalikan oleh sistem MHC (*Major Histocompatibility Complex*). Sel CD4⁺ akan bereaksi dengan antigen bila antigen tersebut disajikan bersama MHC kelas II, sedangkan sel CD8⁺ akan berinteraksi dengan antigen yang disajikan bersama MHC kelas I. Interaksi antara sel T dengan kompleks antigen-MHC terjadi melalui reseptor permukaan sel T (*TcR*). (Kresno, 2007; Baratawijaya, 2006; Darwin, 2004).

Mekanisme imunologi dimulai masuk antigen kedalam tubuh, akan ditangkap oleh makrofag atau sel - sel APC (*Antigen Presenting Cells*), kemudian masuk kedalam sel secara endositosis dan pinositosis. APC merupakan kelompok sel yang berfungsi mempresentasikan antigen pada sel T. Antigen yang diproses dipresentasikan kepermukaan bersama atau melalui ekspresi MHC kelas II pada permukaan sel. Selain makrofag masih ada sel-sel lain yang bertindak sebagai APC seperti sel-sel dendritik, sel Kupfer, sel Langerhans, sel endotel, fibroblast dan sel B. Diantara sel-sel diatas sel dendritik, makrofag dan sel B merupakan APC yang terpenting, tetapi sel B mempunyai kelebihan karena

memiliki reseptor sIg (*surface immunoglobulin*) yang dapat menangkap antigen dalam jumlah kecil.

Didalam sel, antigen diproses dengan cara degradasi, denaturasi atau modifikasi didalam endozom, kemudian segmen-segmen dimunculkan kembali kepermukaan sel bersama dengan MHC, kemudian terjadi interaksi antara antigen yang dipresentasikan dengan sel Th, dan ini merupakan tahap awal terjadinya respon imun seluler dan humoral.

Sel Th yang telah diaktifasi oleh antigen akan menghasilkan IL-2 yang diperlukan untuk proliferasi sel T dan berbagai sitokin untuk merangsang sel B, yaitu *B-sel factor (BCGF)*, *B cell differentiation factor (BCDF)* dan *IFN- γ* . Rangsangan sitokin di atas akan menyebabkan proliferasi dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma. Sel plasma merupakan fase diferensiasi dari perkembangan sel B dalam memproduksi dan mensekresi antibodi, yang merupakan protein soluble biasa dikenal dengan immunoglobulin (Ig) yang bersirkulasi secara bebas dan bereaksi dengan antigen tertentu. Terdapat beberapa kelas (isotype) immunoglobulin, yaitu IgM, IgG, IgA, IgE dan IgD (Gambar 2.1). Satu sel plasma dapat melepaskan beribu-ribu molekul antibodi setiap detiknya. Sel-sel pembentuk antibodi sebagian besar dijumpai ektrafolikuler seperti dalam pulpa merah limpa, medula getah bening. Sel-sel ini bermigrasi ke sumsum tulang setelah 2-3 minggu setelah terpapar antigen, dimana sum-sum tulang merupakan tempat utama produksi antibodi. Sebagian besar sel plasma tidak beredar kembali secara aktif karena mempunyai jangka waktu hidup yang terbatas (Selgrade, 2004; Kresno, 2001; Bellanti, 1993).



Gambar 2.1: Gambaran Respon imun spesifik (Selgrade, 2004)

2.5. Immunopatogenesis Arthritis Reumatoid

Patogenitas arthritis reumatoid diakibatkan rantai peristiwa imunologis dimana sel-sel masuk ke dalam synovium melalui sel-sel endothelial teraktivasi yang mengekspresi beragam molekul adesi dan sel, khususnya sel-sel dendrit mengekspresikan molekul seperti reseptor mirip-Toll (TcR), akan mengikat berbagai struktur asing sebagai bagian dari aktivitas respon imun alami selanjutnya diaktivasikan dan akan mempengaruhi sel-sel dari sistem imun adaptif (Smollen, 2007).

Antigen-antigen yang berperan pada arthritis reumatoid adalah sel T sebagai *antigen presenting cell* (APC) yang terdiri dari sel sinovial A, sel dendrit, makrofage atau sel B teraktivasi yang semuanya mengekspresikan HLA-DR pada membran selnya. Antigen yang telah diproses akan dikenali dan diikat oleh sel $CD4^+$ bersama dengan determinan HLA-DR yang terdapat pada permukaan

membran APC tersebut membentuk suatu kompleks trimolekuler. Komplek trimolekuler ini dengan bantuan interleukin-1 (IL-1) yang dibebaskan oleh monosit atau makrofag selanjutnya akan menyebabkan terjadinya aktivasi sel CD4⁺.

Pada tahap selanjutnya kompleks antigen trimolekuler akan mengekspresikan reseptor interleukin-2 (IL-2) pada permukaan CD4⁺. Interleukin-2 yang diekspresikan oleh sel CD4⁺ akan mengikat diri pada reseptor spesifik pada permukaannya sendiri dan akan menyebabkan terjadinya mitosis dan proliferasi sel CD4⁺ dan akan berlangsung terus selama antigen berada dalam lingkungan tersebut

Selain IL-2, CD4⁺ yang telah teraktivasi juga mensekresi berbagai limfokin lain seperti gamma-interferon (IFN γ), *tumor necrosis factor* β (TNF- β), interleukin-3 (IL-3), interleukin-4 (IL-4), *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) serta beberapa mediator lain yang bekerja merangsang makrofag untuk meningkatkan aktivitas fagositosisnya dan merangsang proliferasi dan aktivasi sel B untuk memproduksi antibodi. Sel B mengekspresikan berbagai molekul permukaan sel khususnya reseptor antigennya imunoglobulin dan ber-diferensiasi kedalam sel plasma yang mensekresikan molekul antibodi termasuk otoantibodi seperti: IgG (faktor reumatoid), *Citrulinated peptida* seperti vimentin, fibrinogen atau *cyclic citrulinated peptide*, produksi antibodi oleh sel B ini dibantu oleh IL-1, IL-2 dan IL4 (Chandrasekaran, 2002, Vincent *et al*, 1999).

Setelah berikatan dengan antigen yang sesuai, antibodi yang dihasilkan akan membentuk kompleks imun yang akan berdifusi secara bebas ke dalam ruang sendi. Pengendapan kompleks imun akan mengaktivasi sistem komplemen

yang akan membebaskan komponen-komplemen C_{5a}. Komponen-komplemen C_{5a} merupakan faktor kemotaktik yang selain meningkatkan permeabilitas vaskular juga dapat menarik lebih banyak sel polimorfonuklear (PMN) dan monosit ke arah lokasi tersebut. Pemeriksaan histopatologis membran sinovial menunjukkan bahwa lesi yang paling dini dijumpai pada AR adalah peningkatan permeabilitas mikrovaskular membran sinovial, infiltrasi sel PMN dan pengendapan fibrin pada membran sinovial.

Fagositosis kompleks imun oleh sel radang akan disertai oleh pembentukan dan pembebasan radikal oksigen bebas, leukotrien, prostaglandin dan protease neutral (*collagenase* dan *stromelysin*) yang akan menyebabkan erosi rawan sendi dan tulang. Radikal oksigen bebas dapat menyebabkan terjadinya depolimerisasi hialuronat sehingga mengakibatkan terjadinya penurunan viskositas cairan sendi. Selain itu radikal oksigen bebas juga merusak kolagen dan proteoglikan rawan sendi. Prostaglandin E₂ (PGE₂) memiliki efek vasodilator yang kuat dan dapat merangsang terjadinya resorpsi tulang osteoklastik dengan bantuan IL-1 dan TNF-β. (Harris, 1993; Dessureault, 1989).

Rantai peristiwa imunologis ini sebenarnya akan terhenti bila antigen penyebab dapat dihilangkan dari lingkungan tersebut. Akan tetapi pada artritis reumatoid, antigen atau komponen antigen umumnya akan menetap pada struktur persendian, sehingga proses destruksi sendi akan berlangsung terus (Tehlirian, 2008; Kresno, 2007; Baratawijaya, 2006, Harris, 1993).

Masuknya sel radang ke dalam membran sinovial akibat pengendapan kompleks imun menyebabkan terbentuknya pannus yang merupakan elemen yang paling destruktif dalam patogenesis RA. Pannus merupakan jaringan granulasi

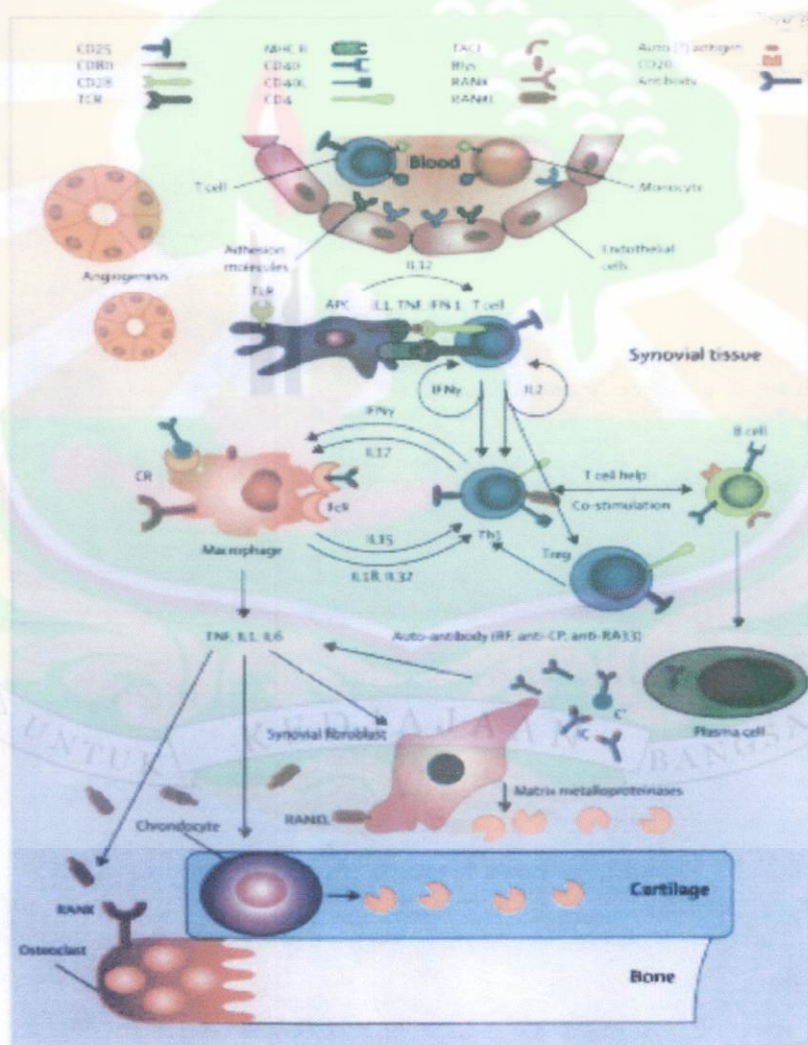
yang terdiri dari sel fibroblas yang berproliferasi, mikrovaskular dan berbagai jenis sel radang. Secara histopatologis pada daerah perbatasan rawan sendi dan pannus terdapatnya sel mononukleus, umumnya banyak dijumpai kerusakan jaringan kolagen dan proteoglikan (Daud, 1996).

. Sel-sel dalam selaput sinovial termasuk T helper-1 yang sudah teraktivasi mensekresikan berbagai sitokin seperti IFN γ dan IL-2, dan mengaktivasi makrofag, sel B, *fibroblast* dan *osteoclas*.

Otoantibodi dapat membentuk kompleks imun yang memperkuat produksi proinflammatory sitokin seperti faktor nekrosis tumor (TNF) melalui aktivasi reseptor-Fc, adanya otoantibodi diindikasikan dengan artritis reumatoid. Sel-sel B teraktivasi juga berfungsi sebagai APC, yang menimbulkan aktivasi sel-T sehingga terjadi suatu siklus yang mengabaikan respon imun . Aktivasi sel B, termasuk produksi isotop immunoglobulin spesifik, dimediasi oleh bantuan sel-T sebagai ko-stimulan yang diekspresikan oleh makrofag ke salah satu dari reseptor pada sel-sel B, seperti TACI.

Di dalam selaput sinovial penderita artritis reumatoid, berbagai populasi sel lainnya berakumulasi melalui sel-sel endothelial teraktivasi. Di samping populasi sel alami dari sistem imun *adaptif* dan *innat*, terjadi neovaskularisasi dan peningkatan besar dalam sinoviosit mirip-fibroblast, yang teraktivasi dan menghasilkan sitokin, mediator inflamatori seperti prostaglandin dan *matrix metalloproteinases*. Dengan sekresi *matrix metalloproteinases* ke dalam fluida sinovial, ataupun invasi langsung sinoviosit mirip-fibroblast akan merusak kartilage dan kerusakan tulang.

Banyak sitokin diaktivasi di dalam synovium oleh berbagai populasi sel, beberapa di antaranya disekresi oleh sel-sel mirip-makrofage. Mereka meliputi TNF dan IL-1, sebagai mediator inflamatori atau intervensi dengan ikatan reseptor atau keduanya. Sitokin mempunyai peranan penting dalam patogenesis artritis reumatoid: dengan menginduksi produksi antibodi oleh sel-sel B, mengaktifasi sel-sel T, makrofag, dan diperkirakan memicu dihasilkannya osteoclast, reaksi ini yang memicu terjadinya deformitas tulang secara berlebihan pada pasien artritis reumatoid.



Gambar 2.2. Gambaran interaksi patogenesis RA dalam sinovium (Smollen, 2007).

Dua kelompok molekul penting lainnya adalah molekul kemokin dan adesi yang mengikat ke reseptor spesifik dengan berbagai fungsi seperti interaksi sel dengan sel yang meliputi interaksi dengan sel-sel endothelial, migrasi, dan kemoatraksi serta menetap pada sel-sel jaringan, struktur, atau tempat tertentu. Molekul-molekul ini, saat berikatan dengan reseptor akan mempengaruhi jalur transduksi sinyal sehingga menimbulkan aktivasi faktor transkripsi dan selanjutnya membentuk gen-gen responsif. Peristiwa meningkatnya *influks*, *ekspansi*, dan aktivasi dari sel-sel dalam synovium akan menimbulkan respon imun-inflamatori dan kerusakan terhadap arthritis reumatoid, secara klinis akan timbul pembengkakan sel dan kerusakan sendi (Smollen, 2007) (Gambar 2.2).

2.6. Gambaran Klinis Arthritis Reumatoid

Arthritis reumatoid menyebabkan radang sendi dan akan mempengaruhi organ tubuh yang lain. seperti anemia dan ini ditemui secara klinis 15 – 25 % pada pasien arthritis reumatoid. Gambaran klinis pasien arthritis reumatoid sangat bervariasi dan tidak timbul sekaligus seperti:

1. Gejala-gejala konstitusional misalnya lelah, anoreksia, berat badan me
nurun dan demam. Kadang kelelahan sedemikian hebatnya.
2. Poliartritis simetris terutama pada sendi diujung, termasuk sendi-sendi di
tangan, akan tetapi biasanya tidak melibatkan sendi-sendi interfalangeal
distal, hampir semua sendi diartrodial dapat diserang.
3. Kekakuan dipagi hari selama lebih dari 1 jam, dapat bersifat sementara
terutama menyerang sendi-sendi kedus sisi tubuh.

4. Arthritis erosif merupakan ciri khas penyakit ini, peradangan sendi yang kronik menyebabkan erosi di tepi tulang dan dapat dilihat dari radiogram sebagai gambaran radiologik.
5. Deformitas kerusakan dari struktur-struktur penunjang sendi seiring dengan perjalanan penyakit. Pergeseran ulnar atau deviasi jari, subluksasi sendi metakarpofalangeal, beberapa deformitas tangan dan sering dijumpai pada penderita. Pada kaki terdapat tonjolan kaput metatarsal yang timbul sekunder dari subluksasi metatarsal. Sendi-sendi juga dapat terserang dan mengalami kemampuan gerak terutama kemampuan gerak ekstensi.
6. Nodul reumatoid ditemukan pada sepertiga orang dewasa penderita arthritis reumatoid. Lokasi yang paling sering pada sendi siku atau sepanjang ekstensor lengan dan nodul ini dapat timbul pada tempat-tempat lain.
7. Manifestasi ekstra-artikuler arthritis reumatoid juga dapat menyerang organ-organ lain diluar sendi seperti jantung, paru-paru, dan mata.

Sampai saat ini kriteria diagnostik yang digunakan adalah kriteria *American College of Rheumatologi* 1997 (ACR) terdiri dari 7 kriteria (Bambang. 2009, Lee *et al*, 2008; Chandrasekaran *et al*,2002; Kilippel, 2001; Peakman, 1997):

1. Kaku pada waktu pagi hari sedikitnya satu jam dalam kurun waktu paling sedikit 6 minggu.
2. Pembengkakan paling sedikit 3 buah sendi selama kurun waktu 6 minggu atau lebih.
3. Pembengkakan pergelangan tangan, sendi metakarpofalangeal atau proksimal interfalangeal selama sedikitnya 6 minggu.

4. Pembengkakan sendi simetris: keterlibatan secara simultan sendi yang sama pada kedua sisi tubuh.
5. Nodul pada tempat tertentu : subkutan nodul pada daerah penonjolan tulang permukaan ekstensor, juksta artikular yang diamati oleh dokter.
6. Ditemukan faktor reumatoid 95 %.
7. Adanya perubahan radiologis: perubahan radiologis typical AR pada posteoanterior tangan dan pergelangan tangan, berupa erosi atau dekalsifikasi tulang.

Diagnosis artritis reumatoid dapat ditegakkan bila 1-4 kriteria di atas ditemukan pada pasien. Spesifitas kriteria ARA ini adalah 89% dan sensitifitinya 91 – 94 % (Tehlirian, 2008; Chandrasekaran, 2002; Peakman, 1997).

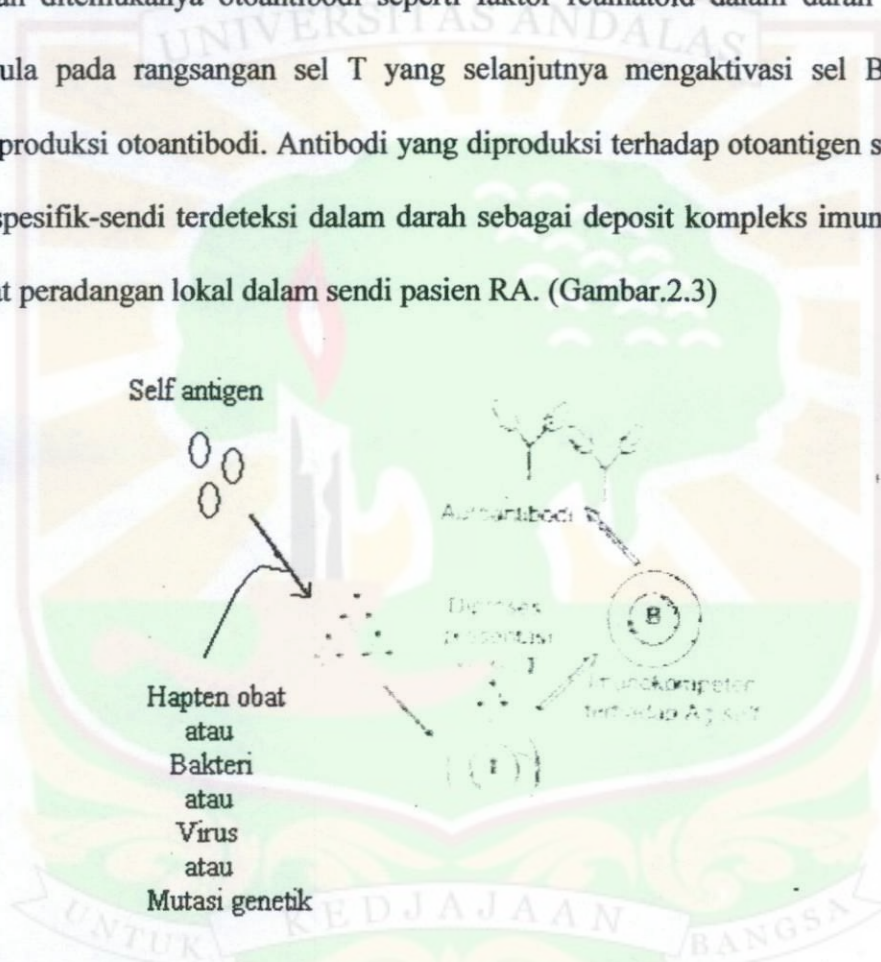
Kriteria remisi klinik pada artritis reumatoid:

1. Lama kaku tidak lebih dari 15 menit.
2. Tidak ada rasa lemah
3. Tidak ada nyeri sendi (dari riwayat penyakit)
4. Tidak ada nyeri gerakan atau bengkak sendi.
5. Tidak ada pembengkakan jaringan lunak sekitar sendi atau sekitar sarung tendon.
6. Laju endap darah kurang dari 30 mm/jam pada wanita dan 20 mm/jam pada pria.

Dinyatakan remisi bila ditemukan 5 kriteria atau lebih selama 2 bulan berturut-turut.

2.7. Otoantibodi pada Arthritis Reumatoid

Otoimunitas adalah respons imun terhadap antigen jaringan sendiri yang disebabkan mekanisme normal yang berperan untuk mempertahankan *self-tolerance* sel B, sel T atau keduanya dan berperan dalam patogenesis penyakit autoimun. Adanya peranan otoimunitas pada arthritis reumatoid pertama kali dengan ditemukannya otoantibodi seperti faktor reumatoid dalam darah pasien, bermula pada rangsangan sel T yang selanjutnya mengaktifasi sel B untuk memproduksi otoantibodi. Antibodi yang diproduksi terhadap otoantigen sistemik dan spesifik-sendi terdeteksi dalam darah sebagai deposit kompleks imun terjadi akibat peradangan lokal dalam sendi pasien RA. (Gambar.2.3)



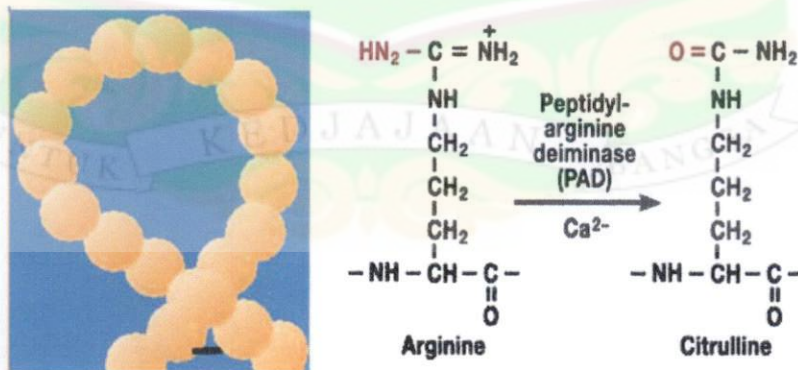
Gambar. 2.3: Pembentukan otoantibodi (Baratawijaya, 2006)

Dari percobaan arthritis pada tikus, dimana sinoviti bisa dipengaruhi dengan menginjeksi antibodi murni yang diarahkan pada protein spesifik atau terhadap protein yang berlokasi di jaringan sendi sehingga terjadi interaksi spesifik dengan kartilago. Meskipun antibodi bisa bersifat artritogenik, tetapi arthritis yang

dihasilkan dari injeksi antibodi umumnya bersifat sementara, sedangkan produksi aktif dari otoantibodi dan penyakit yang persisten membutuhkan bantuan sel-T dan berkurangnya sel B target pada RA.

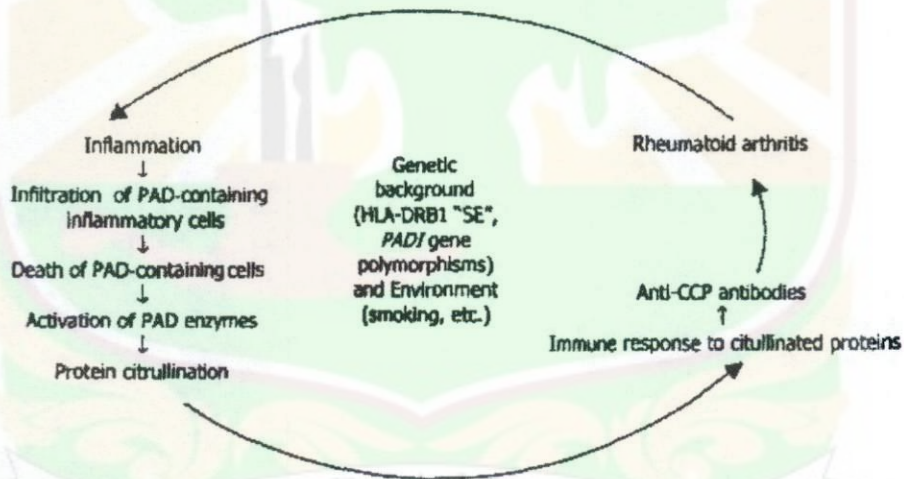
2.7.1 *Anti-Cyclic Citrulinated Peptide Antibody*

Antibodi anti-CCP adalah suatu temuan baru dalam bidang diagnostik imunologi. Pada tahun 1998 Schellekens *et al*, menemukan bahwa asam amino sitrulina dihasilkan selama proses apoptosis fisiologis atau patologis melalui modifikasi pasca translasional dari ikatan protein arginin untuk membentuk asam amino non standar. Bentuk deiminasi arginin yaitu asam amino yang tidak dikode secara langsung oleh DNA atau RNA. Sitrulina adalah asam amino non alami yang dihasilkan melalui deiminasi residu protein arginin oleh enzim *peptidylarginine deiminase* (PAD). Perbedaan secara signifikan sitrulina dengan arginin adalah arginin merupakan asam amino yang sangat basa sedangkan sitrulina kekurangan muatan. (Gambar 2.4)



Gambar 2.4 : Konversi enzim sitrulina dari arginin (Raptopoulou *et al*, 2007)

Terbentuknya antibodi disebabkan ekspresi enzim spesifik jaringan, dimana enzim PAD diekspresikan oleh makrofag dan granulosit berlokasi di intra seluler dan dalam bentuk inaktif pada keadaan normal, karena enzim ini membutuhkan konsentrasi kalsium yang tinggi untuk aktivasi. Pada waktu kematian sel, integritas membran plasma terganggu dan mengakibatkan influks kalsium dari ekstraseluler sehingga mengaktifkan PAD dan menimbulkan lingkungan yang kondusif dan menyebabkan citrullina protein memicu respon imun. Sebagai hasil RA-spesifik respon imun maka akan terbentuk RA-spesifik anti-CCP antibodi. Proses terbentuknya sitrullina protein dan anti-CCP antibodi (Gambar: 2.5).



Gambar 2.5: Gambaran peranan anti-CCP antibodi dalam patogenesis RA (Raptopoulou, *et al*, 2007)

Pengujian anti-CCP memiliki sensitivitas sampai 80% - 90% dan spesifisitas 90% untuk RA, yang meningkat sampai >95% spesifisitas jika dikombinasi dengan adanya IgM RF. Anti-CCP antibodi kadang-kadang diproduksi dalam penyakit inflamatori lainnya, seperti psoriatic arthritis,

autoimmune hepatitis, dan pulmonary tuberculosis. Sama dengan RF, antibodi anti-CCP merupakan faktor resiko untuk penyakit yang lebih agresif dan diproduksi pada awal penyakit.(Tehlirian, 2000).

Dari penelitian ditemukan adanya hubungan antara produksi antibodi anti CCP dengan alel MHC kelas II tertentu yang mengandung "*Shared Epitop*". *Shared Epitop* yang terkonsentrasi dalam ikatan peptida yang tidak dikode oleh alel kelas II HLA tertentu, dan ini ada keterkaitan dengan resiko adanya artritis reumatoid dan tingkat keparahan penyakit. Dalam studi kohor donor darah ditemukan adanya antibodi anti-CCP dan *shared epitop* dalam donor asimtomatis terkait odds ratio 66,8 untuk perkembangan artritis reumatoid berikutnya. Antibodi anti-CCP atau *shared epitop* saja kurang prediktif terhadap perjangkitan penyakit dibandingkan kombinasi. keduanya.(Niewold *et al*, 2007).

2.7.1.1 Protein Sitrulina pada Artritis Reumatoid

Protein Sitrulinasasi dalam sinovial merupakan suatu proses aktif selama terjadinya peradangan, ada beberapa protein sitrulinasasi yang dapat ditemui dalam sinovium artritis reumatoid (Raptopoulou *et al*, 2007).

2.7.1.1.1 Filaggrin

Filaggrin pertama kali diidentifikasi sebagai self-peptida tersitrulinasasi yang dikenal dalam darah spesifik untuk RA. Filaggrin diproduksi sebagai profilaggrin pada tahap akhir difrensisasi kulit dan disimpan dalam granula keratohialin dari keratinosit. Profilaggrin merupakan protein fosforilasi dengan 10 -12 motif ulangan dari 324 asam amino (unit filaggrin), yang di-defosforilasi dan dibelah

selama keratinasi menjadi filaggrin. Selanjutnya residu arginin dari filaggrin dikonversi menjadi sitrulin oleh PAD. Residu sitrulin ini adalah epitop yang dikenal oleh autoantibodi RA. Dalam pengamatan lain menemukan bahwa sel plasma memproduksi antibodi menjadi filaggrin sitrulinasi pada saat peradangan dalam sendi.

2.7.1.1. 2. Fibrin

Fibrin ter-sitrulinasi dikenal sebagai otoantibodi (anti-human fibrinogen) yang terdapat dalam darah RA. Bentuk sitrulinasi dari rantai α dan β terjadi dalam sinovium yang meradang. Adanya fibrin sitrulinasi selama terjadinya peradangan sendi telah dikonfirmasi dengan model tikus kronis dan akut untuk RA. Dalam sinovium meradang metabolisme oksigen berada pada keadaan tidak seimbang, sehingga menimbulkan situs-situs hipoksia dimana ditemui plak yang mengandung fibrin ekstrasvaskular. Deposit tersebut juga mengandung fibrin sitrulinasi. Tetapi deiminasi fibrin dalam sinovium merupakan fenomena umum terkait dengan sinovitis dan tidak merupakan gambaran spesifik artritis reumatoid.

2.7.1.1.3 Vimentin

Antigen Sa ditemukan dalam darah pasien artritis reumatoid setelah dianalisis terhadap identitas molekuler dari antigen memperlihatkan bahwa Sa adalah vimentin ter-sitrulinasi. Makrofag dari monosit mengandung vimentin ter-sitrulinasi dan banyaknya makrofag ditemui dalam sinovium artritis reumatoid maka vimentin ter-sitrulinasi juga banyak ditemukan dalam sinovium.

2.7.1.1.4 Histone

Sitrulinasi dari histone terjadi secara eks-vivo selama apoptosis terinduksi kalsiuminovor terhadap granulosit. Granulosit ditemukan dalam jumlah besar dalam sinovium yang meradang, memiliki masa hidup yang singkat dan kematiannya dalam situs peradangan akan memicu sitrulinasi histone.

2.7.2. Faktor Reumatoid

Faktor reumatoid (RF) pertama kali ditemukan dalam sera pasien pada tahun 1940 adalah suatu antibodi spesifik imunoglobulin terhadap fragmen Fc dari IgG. Sebagian besar faktor yang secara pasti faktor reumatoid terdiri atas molekul IgM, IgA dan IgG. IgG dan IgM ditemui sampai 90% pada pasien RA. Pengujian atas IgM RF adalah sekitar 70% sensitif dan 80% spesifik bagi RA. Namun demikian, autoantibodi ini bisa pula diproduksi selama infeksi kronis, kehamilan dan dalam berbagai sindrom otoimun dan inflamatori. RF juga bisa dideteksi dalam 1% sampai 4% individu sehat, dan sampai 25% individu sehat pada umur 60 tahun. Oleh sebab itu, keberadaan RF semata adalah tidak memadai untuk menimbulkan gejala artritis. Adanya RF di dalam darah memiliki signifikan prognostik untuk artritis reumatoid, pasien seropositif memiliki penyakit yang lebih agresif sedangkan pasien seronegatif cenderung mengalami artritis kurang berat dengan lebih sedikit erosi tulang (Bridges, 2001).

Sel-sel B yang diisolasi dalam sinovium RA mensekresi RF, dan mengindikasikan adanya otoantibodi diproduksi secara lokal dalam sendi. Domain variabel dari rantai cahaya RF dari pasien RA mengandung mutasi somatik yang

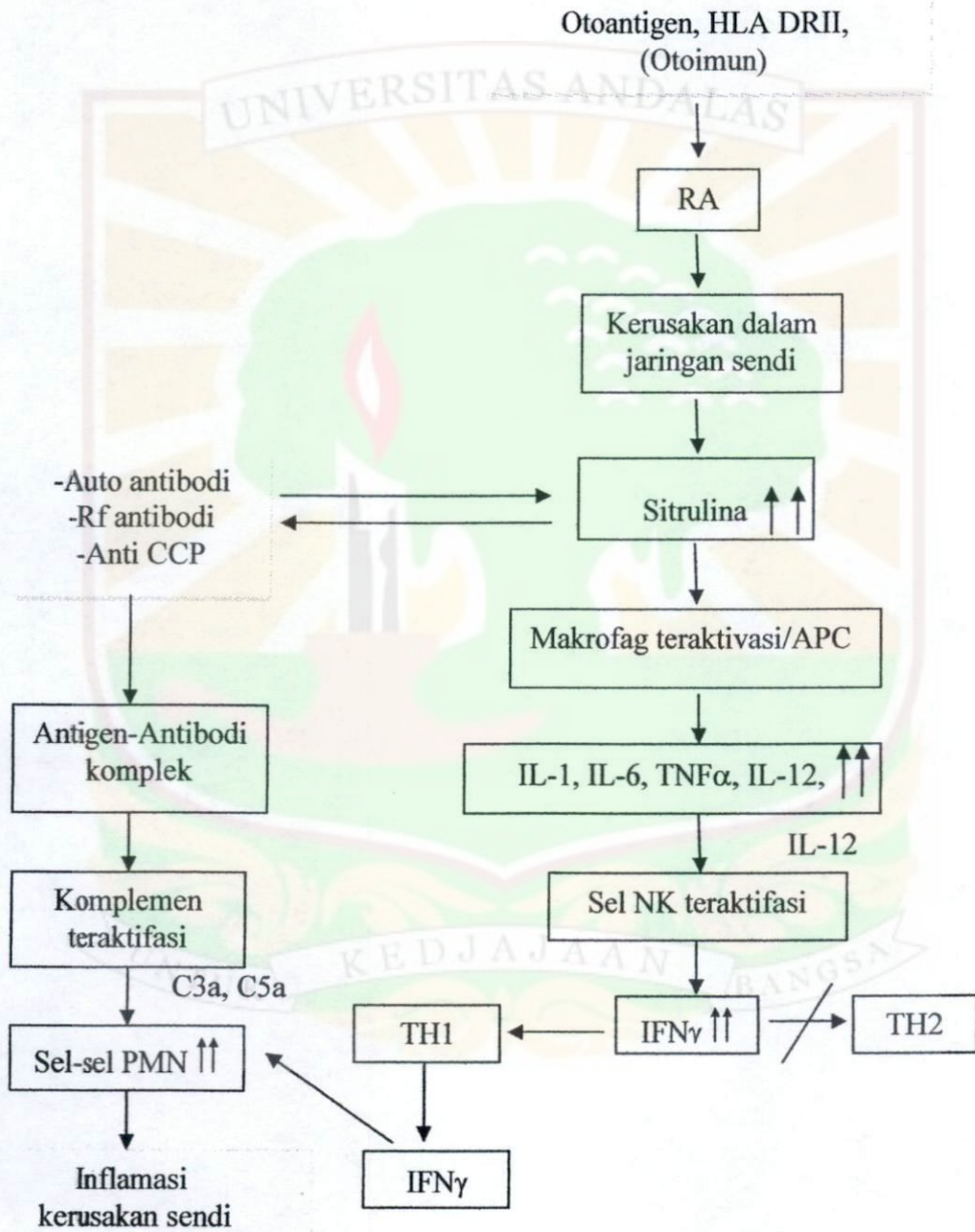
mengkode antibodi afinitas tinggi, yang merupakan petanda seleksi sel-B akibat-antigen. Sebaliknya RF yang diproduksi oleh individu sehat memiliki aviditas atas porsi Fc dari IgG beberapa orde magnitudo lebih rendah dibanding pada RA dan mengandung urutan akibat-germline.



BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka konseptual



Penjelasan Kerangka Konseptual :

Adanya otoantigen pada pembawa HLA-DR memicu terjadinya RA akan menyebabkan terjadinya kerusakan didalam jaringan sendi dan akan terjadi proses *peptidylarginin deiminasi* terbentuk sitrulina yang berlebihan. Situlina yang berlebihan akan direspon oleh sistim imun tubuh membentuk antibodi dan otoantibodi dan mengaktifasi makrofag untuk memproduksi sitokn IL-1, IL-6, TNF α dan IL-12. IL-12 akan mengaktifasi sel NK untuk memproduksi IFN γ yang berfungsi untuk meningkatkan difrensiasi sel TH1 dan menghambat proliferasi sel TH2. Sitrulina sebagai antigen dan otoantibodi akan membentuk kompleks imun yang berdifusi bebas dalam ruang sendi. Pengendapan kompleks imun pada membran sinovial akan mengaktifasi sistim komplemen C3a, C5a yang merupakan faktor kemotaktik dan menarik sel PMN yang memfagosit kompleks imun sehingga menyebabkan degranulasi sel mas dan pembebasan radikal oksigen, eukotriene, prostangladin collagenase yang menyebabkan terjadinya inflamasi dan kerusakan sendi.

3.2. Hipotesis Penelitian

Terdapat korelasi positif faktor reumatoid dengan anti-CCP antibodi pada pasien yang didiagnosis artritis reumatoid.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis penelitian

Berdasarkan tujuan yang akan dicapai maka jenis penelitian ini dilakukan secara observasional karena tidak ada intervensi yang dilakukan terhadap sampel.

4.2 Rancangan Penelitian

Rancangan yang digunakan pada penelitian ini adalah secara observasional dan *crosssectional*.

4.3 Populasi, Sampel, Besar Sampel dan Tehnik Pengambilan Sampel

4.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah pasien yang didiagnosis sebagai artritis reumatoid yang datang berobat ke Poliklinik Bagian Penyakit Dalam RS dr. M. Jamil Padang.

4.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RS dr. M. Djamil Padang.

4.3.3 Besar Sampel

Besar sampel ditetapkan dengan menggunakan rumus koefisien korelasi tunggal dikutip dari Sastroasmoro (2002) :

$$n = \left[\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln(1+r)/(1-r)} \right]^2 + 3$$

Dengan menggunakan rumus di atas dan memasukkan nilai-nilai sebagai berikut:

$$n = \left[\frac{1,96 + 0,842}{0,5 \ln(1+0,5)/(1-0,5)} \right]^2 + 3 = \left[\frac{2,802}{0,5 \ln(1,5)/(0,5)} \right]^2 + 3$$

$$n = \left[\frac{2,802}{0,5 \ln(3)} \right]^2 + 3 = \left[\frac{2,802}{0,5 \ln(1,0986)} \right]^2 + 3 = \left[\frac{2,802}{0,5493} \right]^2 + 3$$

$$n = (5,1010)^2 + 3 = 26,02 + 3 = 29,02$$

Maka didapatkan jumlah sampel sebanyak 29,02.

Dengan,

- n : besar sampel penelitian
- Z α : tingkat kemaknaan yang nilainya menurut tabel distribusi normal, besarnya tergantung α . Untuk penelitian ini $\alpha = 0,05$, maka nilai Z $\alpha = 1,96$.
- Z β : power penelitian yang nilainya tergantung kepada β yang ditentukan dan didapatkan berdasarkan tabel. Untuk penelitian ini $\beta = 0,8$, maka Z $\beta = 0,842$.
- r : perkiraan koefisien korelasi. Untuk penelitian ini $r = 0,5$.
- ln : nilai yang didapat dari tabel ln yang besarnya tergantung dari nilai r. Nilai ln 3 ($r = 0,5$) adalah 1,0986.

4.3.4. Teknik Pengambilan sampel

Pasien yang diambil dalam penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis sebagai artritis reumatoid berdasarkan kriteria ACR 1997 secara *consecutive* sampling. Yang dilakukan oleh klinisi

4.4. Klasifikasi Variabel dan Defenisi Operasional Variabel

4.4.1. Klasifikasi Variabel

Penelitian ini merupakan penelitian analisis bivariat dengan variabel penelitian :

1. Variabel bebas yaitu : Sitrulina
2. Variabel tergantung: Kadar Anti- CCP antibodi dan Faktor Reumatoid.

4.4.2. Definisi Operasional Variabel

1. Artritis reumatoid adalah suatu penyakit autoimun sistemik yang menyebabkan peradangan dan kerusakan sendi dan menyebabkan kelainan bentuk organ berdasarkan kriteria ACR 1997 (Peakman,1997).
2. Faktor reumatoid yaitu antibodi terhadap fragmen Fc dari IgG dalam darah pasien yang didiagnosis sebagai artritis reumtoid (Bridges,2001) diukur menggunakan metoda ELISA dengan batas normal < 2,5 U/ml (IMTEC- IgG-RF, HUMAN).
- 3 Anti-CCP antibodi yaitu: suatu antibodi yang terbentuk pada pasien artritis reumatoid akibat terbentuknya sitrulina sebagai antigen (Tehlirian, 2000), diukur dengan menggunakan metoda ELISA dan batas normal <25 U/mL (Immunoscan CCPlus , Euro Diagnostica).

4.5. Kriteria Sampel

4.5.1. Kriteria inklusi

- 1.Pasien yang masuk klasifikasi RA menurut kriteria ACR 1997
2. Laki- laki dan wanita

3. Usia > 18 tahun.

4. Setuju untuk ikut penelitian dan mengisi lembaran persetujuan

4.5.2. Kriteria eksklusi

1. Artritis psoriatik

2. *Mixed connective tissue disease* (MCTD)

3. Tidak menderita penyakit keganasan

4. Tidak menderita penyakit infeksi

5. Penyakit otoimun lainnya.

4.6. Prosedur Pengumpulan Data

4.6.1. Pengambilan Darah

Darah diambil dari vena pasien yang didiagnosis sebagai artritis reumatoid di daerah lipatan siku (*cubiti*) pasien sebanyak 3 ml, kemudian dipisahkan serumnya dan disimpan pada suhu -20°C sampai jumlah sampel mencukupi untuk dianalisa.

4.6.2. Pemeriksaan RF dan Anti CCP antibodi

Menggunakan metoda pengujian *Enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) prosedur terlampir.

4.7 Persyaratan Etik

Penelitian ini menggunakan serum darah pasien yang didiagnosis artritis reumatoid oleh dokter. Dalam etika penelitian serum termasuk bahan biologis tersimpan (BBT). Implikasi etik pada penelitian ini mengikuruti kode etik

penelitian kesehatan memakai BBT. Etika penelitian ini meliputi penjelasan tentang penelitian, perlakuan BBT, kerahasiaan dan pemusnahan BBT.

4.8. Bahan dan Alat Penelitian

4.8.1. Bahan-Bahan Yang diperlukan

1. Serum penderita
2. Kapas alkohol
3. KIT RF dan Kit Anti-CCP

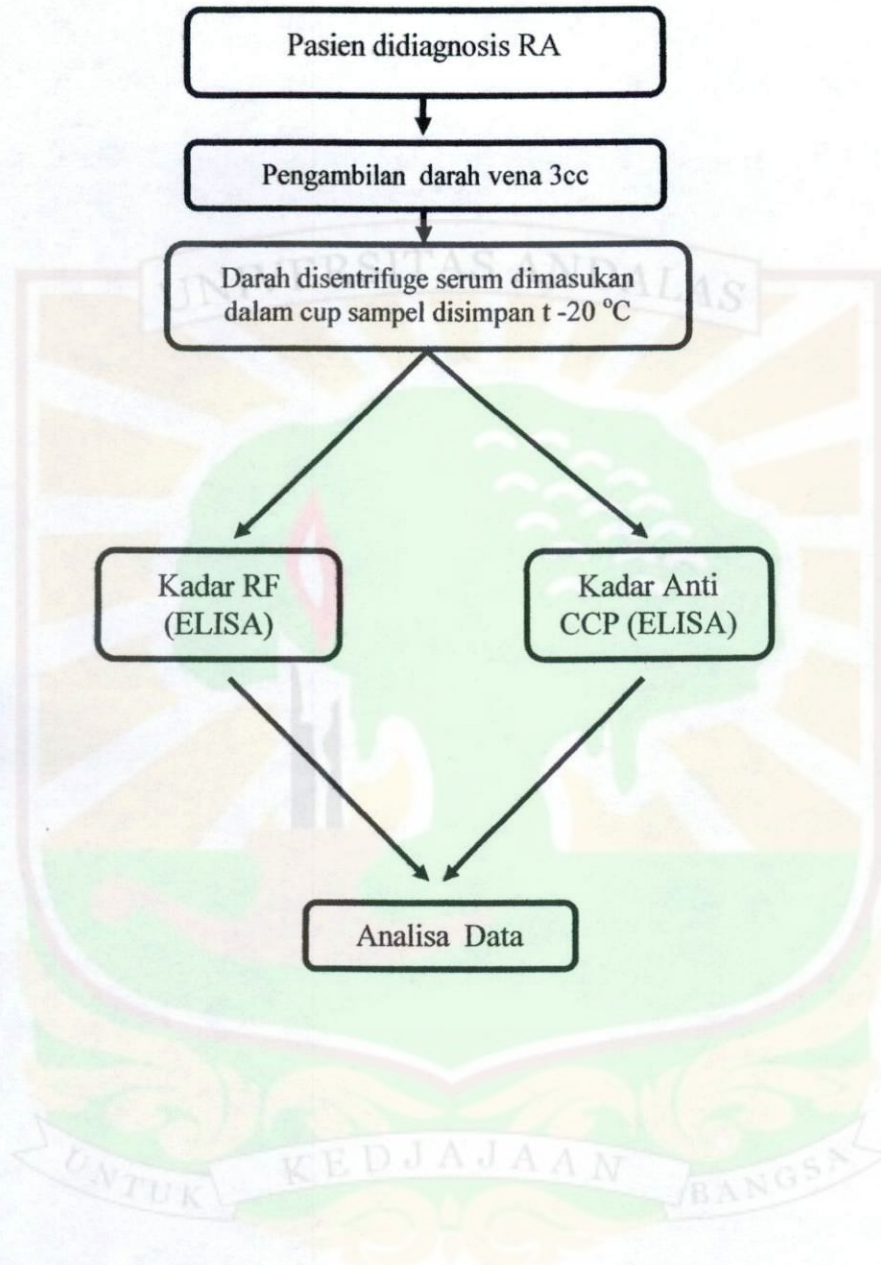
4.8.2. Instrumen yang diperlukan untuk Pemeriksaan

1. Sduit disposable volume 3 cc
2. Mikropipet.
3. Tabung reaksi
4. Mikrotube volume 0,5 – 1 ml
5. Sentrifuge kecepatan 3000 – 5000 rpm
6. Lemari penyimpan sampel suhu minimum -20 °C
7. Elisa Reader dan Elisa Washer

4.9. Cara Pengolahan dan Analisis Data

Pengolahan data dilakukan secara komputerisasi untuk bermakna dan tidak bermakna dilakukan uji t (sampel bebas tidak berpasangan distribusi data tidak normal Mann-Whitney). Untuk mengetahui korelasi antara kadar reumatoid faktor dan anti-CCP pada pasien yang didiagnosis artritis reumatoid digunakan uji korelasi Spearman.

4.10 Alur penelitian.



BAB V

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini telah dilakukan pemeriksaan laboratorium terhadap kadar reumatoid faktor dan anti-CCP antibodi pada pasien yang didiagnosis sebagai artritis reumatoid. Sampel yang diperiksa berasal dari 31 pasien yang didiagnosis artritis reumatoid. Hasil penelitian diuraikan sebagai berikut:

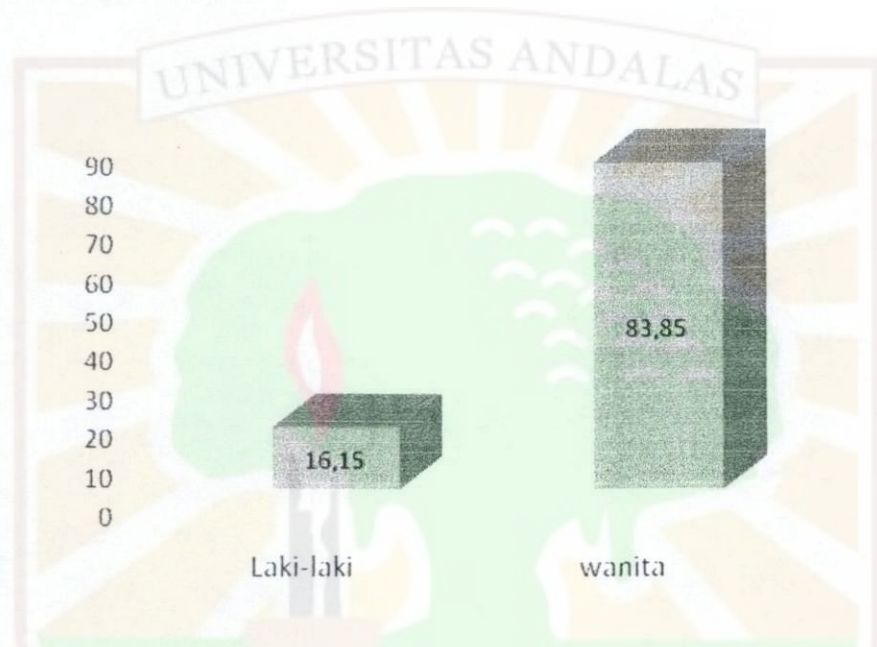
5.1. Karakteristik Sampel

Tabel 5.1 Karakteristik Pasien Yang Didiagnosis Artritis Rematoid Berdasarkan Kelompok Umur dan Jenis Kelamin.

Kelompok Umur (tahun)	Jumlah		Jumlah (L+W) (orang)	Persentase (%)		Persentase (L+W) (%)
	Laki-laki	Wanita		Laki-laki	Wanita	
18-29	1	2	3	3,23	6,45	9,68
30-39	1	3	4	3,23	9,68	12,91
40-49	1	8	9	3,23	25,80	29,03
50-59	0	7	7	0	22,58	22,58
60-69	1	6	7	3,23	19,35	22,58
> 69	1	0	1	3,23	0	3,23
Jumlah	5	26	31	16,15	83,85	100

Tabel 5.1 dan Gambar 5.1 memperlihatkan karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin dan kelompok umur pasien. Jumlah pasien yang

didiagnosis artritis reumatoid lebih banyak pada wanita (83,85%) dibandingkan dengan laki-laki (16,15%). Pada tabel 5.1 juga terlihat bahwa persentase jumlah pasien yang didiagnosis artritis reumatoid paling tinggi ditemukan pada kelompok umur 40-49 tahun (29,03%), sedangkan yang terendah ditemukan pada pasien yang berumur >69 tahun (3,23%).



Gambar 5.1. Karakteristik Pasien Yang Didiagnosis Artritis Rematoid Berdasarkan Jenis Kelamin.

5.2. Kadar RF Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 5.2 memperlihatkan rerata kadar reumatoid faktor (RF) pada pasien yang didiagnosis artritis reumatoid. Hasil pemeriksaan RF terhadap 31 pasien memperlihatkan bahwa mean kadar RF pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan wanita. Berdasarkan hasil uji statistik non parametrik dua sampel bebas tidak berpasangan Mann-Whitney yang dilakukan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar RF laki-laki dan wanita ($p=0,06$).

Tabel 5.2. Kadar Reumatoid Faktor Berdasarkan Jenis Kelamin pada Pasien yang Didiagnosis Artritis Reumatoid

Jenis Kelamin	Kadar RF (U/ml) Mean ± SD	p
Laki- laki	22,0 ± 211,1	0,069
Wanita	14,56±211,1	

5.3. Kadar RF Berdasarkan Umur

Tabel 5.3 memperlihatkan rerata kadar reumatoid faktor pada kelompok umur di atas median (>50 thn) dan di bawah median (<50 thn). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar reumatoid faktor di atas median lebih tinggi dibandingkan dengan di bawah median. Berdasarkan uji statistik yang dilakukan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar rerata RF pada kelompok di bawah median dan di atas median ($p > 0,05$).

Tabel 5.3. Kadar RF Berdasarkan Kelompok Umur pada Pasien yang Didiagnosis Artritis Reumatoid

Kelompok Umur (tahun)	Kadar RF(U/ml) (Mean ±SD)	p
< 50	15,50±211,14	0,765
> 50	16,47±211,14	

5.4. Kadar Anti CCP Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 5.4 memperlihatkan bahwa rerata kadar anti-CCP pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan kadar anti-CCP pada wanita pasien yang didiagnosis reumatoid artritis. Berdasarkan hasil uji statistik dengan Mann-Whitney yang dilakukan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar rerata anti-CCP berdasarkan jenis kelamin ($p > 0,05$).

Tabel 5.4 Kadar Anti-CCP Berdasarkan Jenis Kelamin pada Pasien yang Didiagnosis Arthritis Reumatoid

Jenis Kelamin	Kadar anti-CCP(U/ml) Mean \pm SD	p
Laki- laki	19,92 \pm 708,50	0,239
Wanita	15,06 \pm 708,50	

5.5. Kadar Anti CCP Berdasarkan Umur

Tabel 5.5 memperlihatkan bahwa kadar anti-CCP berdasarkan kelompok umur di bawah median (<50 tahun) lebih tinggi dibandingkan di atas median (>50 tahun). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar anti-CCP pada kelompok di atas median dan di bawah median.

Tabel 5. 5 Kadar Anti-CCP Antibodi berdasarkan Umur pada Pasien yang Didiagnosis Arthritis. Reumatoid

Kelompok Umur (tahun)	Kadar Anti-CCP(U/ml) (Mean \pm SD)	p
<50	17,67 \pm 708,50	0,322
>50	14,44 \pm 708,50	

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Sampel

Penelitian ini dilakukan pada pasien yang didiagnosis reumatoid artritis menurut kriteria *American College of Rheumatologists* dengan rentang umur 26 tahun sampai 72 tahun. Dalam penelitian ini, jumlah responden wanita (83,85%) lebih banyak dibandingkan laki-laki (16,15%). Hal ini menunjukkan bahwa wanita lebih banyak menderita reumatoid artritis daripada laki-laki dan ini sama dengan yang dilaporkan oleh Waldenburger (2008)

Distribusi jumlah sampel berdasarkan kelompok umur reumatoid artritis lebih banyak terjadi pada usia 40-49 tahun dan diikuti usia 50-59 tahun.

6.2. Kadar Faktor Reumatoid berdasarkan jenis kelamin

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar reumatoid faktor ada wanita 14,56 U/ml ± 211,1 U/ml dan pada laki-laki 22,0 U/ml ± 211,1 U/ml. Berdasarkan uji statistik yang dilakukan didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna kadar reumatoid faktor antara wanita dan laki-laki pada pasien yang didiagnosis reumatoid artritis. ($p > 0,05$). Hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan antara kadar reumatoid faktor dengan jenis kelamin pasien yang didiagnosis artritis reumatoid.

Faktor reumatoid merupakan suatu protein yang dibentuk sebagai hasil ekspresi sel akibat jaringan yang mengalami peradangan, melibatkan sel sel imun tubuh mengekspresikan sistem imun melalui pengaktifan sel T dan sel B, melalui

sitokin yang diproduksi oleh sel T., akan terjadi aktivasi antara sel-sel dan akan terbentuk imunoglobulin dan faktor reumatoid. (Bridges, Kresno, Baratawijaya, Bas.S).

Pengamatan yang dilaporkan Song dan Kang (2009) reumatoid faktor terdeteksi 60%-80% pada penderita RA, telah dilakukan pengamatan RF, juga ditemui pada penyakit autoimun lainnya seperti sistemik lupus, penyakit jaringan dan sindrom Sjogren, serta dalam kondisi penyakit autoimun seperti infeksi kronik dan usia tua. Secara fisiologi RFs dibawah kondisi normal memberikan gambaran :menaikkan kompleks imun dengan naiknya aviditas dan ukuran, membantu meningkatkan sel B dan memfasilitasi penetapan komplemen terhadap IgG yang mengandung kompleks imun. Tingginya titer RF mempunyai peranan dalam patogenik dan berpotensi meningkatkan inflamasi, sampai saat ini belum ada fakta yang pasti RF terlibat dalam peristiwa awal dari reumatoid arthritis daripada RF sendiri yang dipicu oleh artritis reumatoid.

Hal yang sama dilaporkan Laremenko (2007),tingginya kadar reumatoid faktor tidak berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit artritis. reumatoid

6.3 Kadar anti-CCP berdasarkan jenis kelamin

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar anti-CCP antibodi pada laki-laki $19,92 \pm 708,50$ (U/ml) dari wanita $15,06 \pm 708,50$ (U/ml). Berdasarkan uji statistik yang dilakukan didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna anti-CCP antara wanita dan laki-laki pada pasien yang didiagnosis sebagai artritis reumatoid. ($p > 0,05$)

Hasil penelitian ini didukung berdasarkan studi Laremenko (2007). adanya anti-CCP dihubungkan dengan aktifitas penyakit yang tinggi, dan tingginya titer anti-CCP dihubungkan dengan tingkat keparahan suatu penyakit. Dari studi ini dilaporkan peranan antibodi anti-CCP berhubungan dengan patogenesis reumatoid artritis ekstra manifestasi, RA artikuler, demam, hilangnya berat badan dan limfadenopati.

Beberapa penelitian melaporkan hubungan produksi anti-CCP antibodi dengan adanya alel MHC kelas II yang mengandung shared epitop yang terkonsentrasi pada ikatan peptida yang dikode oleh alel MHC II HLA tertentu. Shared epitop sangat terkait dengan produksi anti-CCP antibodi. konversi arginin menjadi sitrulina memberikan ikatan afinitas peptida yang tinggi dengan MHC, ikatan ini akan mengaktifasi sel imun dan selanjutnya terjadi respon imun terhadap sitrulina peptida dan memproduksi anti-CCP antibodi, tingginya produksi anti-CCP antibodi diduga dari tingkat keparahan suatu penyakit, didukung oleh faktor lingkungan merokok ini diperkuat suatu studi memperlihatkan interaksi gen lingkungan yang kuat antara asap rokok dengan produksi anti-CCP antibodi pada pasien yang membawa shared epitop MHC, dimana pada studi ini sitrulina peptida terdeteksi dalam fluida broncho alveolar lavage pada pasien yang merokok yang menimbulkan sitrulina pada paru-paru, sehingga meningkatkan reaksi imun terhadap sitrulina peptida (Niewold, 2008).

Penelitian yang dilakukan Chitale *at al* (2005) mendapatkan tingginya kadar anti-CCP dihubungkan dengan tanda tanda prognostik yang buruk untuk penyakit yang lebih parah.

6.4 Kadar Reumatoid Faktor dan Kadar Anti-CCP antibodi berdasarkan umur

Pada penelitian yang didapatkan rerata kadar RF pada kelompok umur diatas median $16,47 \pm 211,14$ (U/ml) dan dibawah median $15,50 \pm 211,14$ (U/ml) Berdasarkan uji statistik yang dilakukan didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara. kelompok diatas median dan dibawah median pada pasien yang didiagnosis reumatoid artritis. ($p > 0,05$). Dan hasil yang sama didapatkan rerata kadar anti-CCP antibodi pada kelompok umur diatas median $14,44 \pm 708,50$ (U/ml) dan dibawah median $17,67 \pm 708,50$ (U/ml) Berdasarkan uji statistik yang dilakukan didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara. kelompok diatas median dan dibawah median pada pasien yang didiagnosis sebagai arthritis.reumatoid ($p > 0,05$).

Dari sejumlah studi telah meneliti faktor umur menjadi suatu faktor resiko terjadi RA, karena pada umur muda kerentanan individu terhadap invensi sangat tinggi dan infeksi sangat erat keterkaitan dengan otoimunitas. Hal ini dibuktikan bila terkena paparan patogen maka respon imun yang ditimbulkan sangat berlebihan ditandai proliferasi limfosit yang berlebihan. Infeksi dan autoimunitas terjadi melalui terganggunya *self tolerance* dengan pelepasan *self epitop* dan infeksi secara langsung melepaskan sitokin dan kemokin yang merupakan regulator sel- sel inflamasi, di mana sitokin dapat berperan merangsang pertumbuhan, diferensiasi dan sebagai faktor kemotaktis terhadap sel T serta mengatur ekspresi molekul shared epitop MHC dan infeksi dapat merangsang produksi sitokin TH1 dan memproduksi otoantibodi (Bambang. S,2009)

Dari literatur mengatakan insiden tertinggi artritis reumatoid usia 30 – 50 tahun (Chandrasekaran, 2003)

6.5 Korelasi Kadar Reumatoid Faktor Dengan Anti-CCP Antibodi Pada Pasien Yang Didiagnosis Reumatoid Artritis.

Hasil penelitian yang dilakukan memperlihatkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar reumatoid faktor dengan kadar anti-CCP antibodi pada pasien yang didiagnosis reumatoid artritis dengan $p < 0,05$. Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Niewold *et al* (2007) bahwa terdapat hubungan antara kadar reumatoid faktor dengan kadar anti-CCP antibodi pada pasien yang didiagnosis sebagai artritis reumatoid

Dari beberapa studi penggunaan RF bersama anti-CCP antibodi sangat baik dilakukan dalam mendiagnosis pasien yang dicurigai sebagai artritis reumatoid baik dari sensitifitas ataupun spesifitas karena memiliki nilai diagnostik dan prognostik (Lee (2008), Niewold (2007), Bizzaro *et al* (2007).

Disamping itu, Vallbracht *et al* (2003) melaporkan spesifitas yang tinggi ditemukan melalui pemeriksaan anti-CCP (97,1%) antibodi dengan reumatoid faktor (91%) .

Studi yang dilakukan Rantapaa *et al* (2003) pada pasien RA mendapatkan frekuensi anti-CCP antibodi dan reumatoid faktor pada semua isotop ditemukan 98% meningkat signifikan Penelitian ini menyimpulkan kombinasi adanya anti-CCP antibodi dan keberadaan isotope reumatoid faktor pada sampel menjadi penanda munculnya gejala artritis reumatoid dengan spesifitas yang tinggi meningkat sampai 99%-100%.

Rycke *et al* (2004) melaporkan adanya perbedaan signifikan dalam mean laju progres radiologikal untuk RF, anti-CCP antibodi dan SE, dari hasil statistik

kombinasi ketiga parameter dapat memberikan informasi lebih banyak terhadap laju progres radiologikal daripada pengujian tunggal. Vencovsky *et al* (2003) menunjukkan bahwa kombinasi RF dan anti-CCP antibodi sangat prediktif ntuk kerusakan awal dan penyakit yang lebih progresif.



BAB VII.

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

1. Terdapat peningkatan kadar RF pada laki-laki dari wanita yang didiagnosis sebagai artritis.reumatoid.
2. Terdapat peningkatan kadar RF pada kelompok umur >50 tahun pasien yang didiagnosis sebagai artritis reumatoid.
3. Terdapat peningkatan kadar anti-CCP antibodi pada laki-laki dari wanita pasien yang didiagnosis sebagai artritis.reumatoid
4. Terdapat peningkatan kadar anti-CCP antibodi pada kelompok umur < 50 tahun pasien yang didiagnosis sebagai artritis reumatoid.
5. Adanya korelasi positif antara kadar reumatoid faktor dengan anti-CCP antibodi dimana kenaikan kadar reumatoid faktor diikuti dengan kenaikan kadar anti-CCP antibodi pada pasien yang didiagnosis sebagai artritis.reumatoid.

7.2 Saran

Untuk menegakan diagnosis pasien yang diduga artritis reumatoid agar dilakukan pemeriksaan RF (ACR 1997) dan anti-CCP antibodi di laboratorium.

DAFTAR PUSTAKA

- Bambang Setiyohadi, Yoga I. Diagnosis dan Penatalaksanaan Arthristis Reumatoid Dini. Kumpulan Makalah Temu Ilmiah Reumathology, 2009, 32-48.
- Baratawidjaya K.G. 2006. Imunologi Dasar, Edisi ke 7, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Bas.S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factor in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthristis. *Rheumatology(Oxford)*, 2003;41:677-80.
- Bizzaro N, Tonutti E, Tozzoli R and Villalta D. 2007, *Analytical and Diagnostic Characteristic of 11 2nd-and 3rd- generation Immunoenzymatic methods for the Detection of Antibodies to Citrullinated Protein*, *Clinical Chemistry* 53:8 1527-1533.
- Bridges S Louis. 2001 : *Arthritis an Allied Conditions*, A textbook of Rheumatology, Edited by Koopman W J.
- Chandrasekaran A.N, Madhavan R and Porkodi R: *Rheumatoid Arthritis in Clinical Immunology*, 2003, Oxford University Pres,
- Chauhan A, Mikulik Z and Hackshaw KV Case Report 2007.: *Multicentric Reticulohistiocytosis With Positive Anticyclic Citrullinated Antibodies*, *JOURNAL OF THE NATIONAL MEDICAL ASSOCIATION*, Vol 99, No. 6 Juni.
- Chitale. S , Humpheys.J, Estrach. C, Thomson . R and Good.N; *Smoking Associated With Increased Activity At Presentation With Early Inflammatory Polyarthristis*. *Rheumatology Aintree University Hospital Liverpool United Kingdom And Academic Rheumatology Departement Liverpool University Liverpool United Kingdom* (2005).
- Ernest HS, Choy MD, Gabrel S. *Cytokine Pathways and joint inflammation in Rheumatoid Artrithis*. Downloaded from www.nejm.org on August, 31. 2009. Copyright @2001 assachusetts Medical Society, N england j med: 344 (12)907-916
- Damian-Abrego GN,Cabiedes J and Cabral AR. 2008: *Anti-citrullinated peptide antibodies in lupus patients with or without deforming arthropathy*, Departement of Immunologi and Rheumatologi, Institute Nasional de Ciencias Medicas & Nutrition Salvador Zubiran, Mexico City.
- Darwin E. 2004, Imunologi dan Infeksi. Andalas University Press, Padang hal : 4-

- Daud R dan Adnan HMM, 1996, Arthritis Reumatoid dalam : Noer S. (Editor) Buku Ajar penyakit Dalam Jilid i, ed III hal 62-70. Jakarta, Balai Penerbit FKUI.
- Dessureault M, Carette S. 1989, *Etiology and pathogenesis of Rheumatoid Arthritis*. Triangle, 28: 5-24.
- Edwards J, Cambrige J. Rheumatoid Arthritis and Autoimmunity : A new approach to their cause & how long term cure might be achieved, Center for rheumatology, 1998.
- Harri ED Jr, KellyWN, Harris ED, Ruddy S, Siedge CB, *Etiologi and Pathogenesis of rheumatoid Arthritis*. eds. Text book of Rheumatologi 4th ed WBSaunders Co Philadelphia: 1993; 833-873.
- Klippel J, Stone J.H, Crafford L.J and White P.H. 2008 in *Primer on The Rheumatic Disease*, Thirteenth Edition, page 114- 127, Arthritis Foundation.
- Kompas, 8 Agustus 2007, file: /// D : Reumatoid / 154831.htm, diunduh Juni 2009.
- Kresno S.B, *Diagnosis dan Prosedur Laboratorim*, fakultas Kedokteran Indonesia, Jakarta, 2001.
- Laremenko.O.B and Mikisenko. A.N, *Clinical And Laboratory Characteristics Of Rheumatoid Arthritis In Patient With And Without Anti Cyclic Citrullinated Protein Antibodi*, Rheumatology National Medical University Ricy ukraine, 2007.
- Lee.A.N, Beck A.N and Hall M. 2008, *Rheumatoid Faktor and Anti-CCP Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis : A Review*, Clinical Laboratory Science; Winter ;, 21,1; ProQuest Medical library.
- Matsumoto Alan K, 2003. *Rheumatoid Arthritis Clinical Presentation*, diunduh Juni, 2009.
- McPhee SJ, Lingappa VR and Ganong WF. 2000, *Pathophysiology of Disease. : An Introduction to Clinical Medicine*, Fourth Edition, McGraw-Hill, pp 668-676..
- Meyer O; Labarre C; Dougados M; Goupille Ph; Cantagrel A *et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage*. Extended report, Ann Rheum Dis 2003;62:120-126.

- Nadesul H. 2009. Resep Mudah Tetap sehat, Penerbit Kompas, Jakarta. 2009 hal.177-179
- Nation International Health, 1998 dikutip dari Kumpulan Informasi Laboratorium 2006-2007, Laboratorium Klinik Prodia,
- Niewold T.B; Harrison M.J; Paget S.A. 2007, *Anti- CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis*, Q J Med.
- Peakman Mark, Vergani Diego. 1997, *Basic and Clinical Immunologi*, Churchill Livingstone, London,
- Rantapaa –Dahlqvist S, de Jong ben A.W, Berglin E, Hallmans G, Wadel G *et al. Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptide and IgA Rheumatoid Factor Predict the Development of Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism* Vol 48, No 10, October 2003, pp 2741-2749.
- Raptopoulou A, Sidiropoulos, Katsouraki M and Boumpas DT. 2007, *Anti-Citrulline Antibodies In The Diagnosis and Prognosis Of Rheumatoid Arthritis, Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 44(4) 339-363,
- Rawendra R. 2003. Penyakit Autoimune, Makalah Falsafah Sains Program Pascasarjana Institut Pertanian Bogor.
- Rycke L De, Peene I, Hoffman I E A, Kruithof E *et al. Extended Report, Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis : diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestation Ann Rheum Dis* 2004;63,1587-153
- Sarah Ringold , Measure of Deases activity in rheumatoid arthritis: *A Clinician's Guide. Current Rheumatology Reviews*, 2008, 4. 259 – 265,
- Sastroasmoro.S, Ismael.S, Dasar-Dasar Metodologi Klinis , edisi ke-2 , CV. Sagung Seto, Jakarta, 2002.
- Shankar S., Grover R and Handa. 2006 : *Role of anti cyclic citrullinated peptide antibodies in erosive disease in patient with rheumatoid arthritis*, Indian J Med Res 124, Desember, pp 689-696.
- Smith. 2007, dikutip dari Kumpulan Informasi Laboratorium, Laboratorium Prodia, No. 2, ISSN 0854-7165.
- Smolen J. S; Aletaha D; Koeller M; Weisman H.W; Emery P. 2007. *New therapies for treatmen of rheumatoid arthritis*, ProQuestst Medical Library,.

- Song Y.W and Kang E.H. *Review Autoantibodies in rheumatoid arthritis : rheumatoid factors ang anticitrullinated protein antibodies.* Q J Med 2010; 103:139-146
- Tehlirian Christopher V, Bathon Joan M. 2008, *A. Clinical and Laboratory Manifestations dalam : Primer on the Rheumatic Diseases, Thirteenth Edition, Arthritis Foundation,*
- Vallbracht I, Rieber J, Oppermann *et al ; Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis.* Ann Rheum Dis 2004; 63:1079-1084
- Vassenaar ER, Venrooij WJ : *Citrullinated Protein : Sparks that may Ignite The Fire in Rheumatoid Arthritis.* Arthritis Res Ther.; 6:107-111, . 2004
- Vencovsky J, Marchacek S, Sedava L, Kalkava J. *Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatid arthritis.* Ann Rheum Dis 2003; 62. 420-430.
- Waldenburger J-M and Firestein GS. 2008. *Rheumatoid Arthritis : Epidemiology, Pathology and Pathogenesis in Primer on the rheumatic Diseases,* 1413, pp. 115 – 127.
- Wikipedia Bahasa Indonesia, Ensiklopedia bebas. 2008. Rheumatoid Arthritis,
- Zuljasri Albar. 2008. Pidato Pengukuhan Guru Besar Tetap Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Salemba Jakarta.



No: 031/KEP/FK/2010

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL CLEARANCE

Tim Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, dalam upaya melindungi hak azazi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran/kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian dengan judul:

The Committee of the Research Ethics of the Faculty of Medicine, Andalas University, with regards of the protection of human rights and welfare in medical/health research, has carefully reviewed the research protocol entitled:

Korelasi Pemeriksaan Faktor Reumatoid dengan Anti-cyclic Citrulinasi Protein pada Pasien yang Didiagnosis Artritis Reumatoid di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang

Nama Peneliti Utama : Dra. Sri Hayana

Name of the Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Name of Institution

dan telah menyetujui protokol penelitian tersebut diatas.
and recommended the above research protocol.

Padang, 26 April 2010

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Dean of Faculty of Medicine Andalas University

Ketua
Chairperson

Dr. dr. Masrul, MSc, Sp.GK
NIP. 1956 1226 1987 101 001



Prof. Dr. dr. Eryati Darwin, PA(K)
NIP. 1953 1109 1982 112 001

Lampiran : 2

LEMBAR PERSETUJUAN SEBAGAI SAMPEL PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama pasien/Responden :

Alamat rumah :

Asal daerah :

No. Telp/HP :

Menyatakan setuju diikutkan sebagai sampel dalam penelitian dengan judul :

KORELASI PEMERIKSAAN FAKTOR REUMATOID DENGAN ANTI-CYCLYC
CITRULINASI PROTEIN PADA PASIEN YANG DIDIAGNOSIS ARTRITIS
REUMATOID DI RUMAH SAKIT DR. M DJAMIL PADANG

dan menyetujui serum yang setelah selesai dilakukan pemeriksaan untuk digunakan sebagai sampel pada penelitian tersebut sesuai dengan protokol penelitian.

Demikian saya menyatakan bahwa saya telah secara jelas mendapat informasi tujuan, manfaat dan resiko dari penelitian ini.

Saya yang menyatakan,

(Nama) (Tanda tangan) (Tanggal)

Petugas laboratorium yang menjelaskan informasi penelitian dan persetujuan ini.

(Nama) (Tanda tangan) (Tanggal)

Lampiran.3. Master Tabel Data Penelitian

No	Umur (th)	Jenis Kelamin	Kadar RF (U/ml)	Kadar Anti-CCP (U/ml)
1	36	Laki-Laki	20,00	3
2	52	Wanita	370,33	22,00
3	42	Wanita	18,33	1,00
4	29	Wanita	ttd	ttd
5	62	Wanita	16,33	2,50
6	49	Wanita	ttd	14,00
7	48	Wanita	ttd	25,00
8	72	Lak-Laki	64,67	19,00
9	55	Wanita	73,33	ttd
10	63	Wanita	81,67	ttd
11	57	Wanita	10,00	2,00
12	37	Wanita	262,00	350,00
13	50	Wanita	6,00	ttd
14	50	Wanita	ttd	6,50
15	61	Wanita	ttd	1,50
16	63	Laki-Laki	882,33	250,00
17	44	Wanita	259,33	2400,00
18	60	Wanita	40,00	2,5
19	28	Wanita	113,33	58,00
20	66	Wanita	33,30	14,00
21	52	Wanita	ttd	3
22	39	Wanita	ttd	1,00
23	46	Wanita	28,67	1,00
24	36	Wanita	23,33	4,50
25	26	Laki-Laki	669,00	3100,00
26	55	Wanita	345,33	1200,00
27	48	Laki-Laki	14,00	175,00
28	36	Wanita	360,00	100,00
29	52	Wanita	18,60	90,00
30	45	Wanita	ttd	3,00
31	66	Wanita	6,00	6,00

Lampiran. 4.

Deskriptif Statistik Umur Pasien, Kadar RF dan Kadar Anti CCP antibodi

Explore

Descriptives

			Statistic	Std. Error
Umur (th)	Mean		49,19	2,155
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	44,79	
		Upper Bound	53,59	
	5% Trimmed Mean		49,29	
	Median		50,00	
	Variance		143,961	
	Std. Deviation		11,998	
	Minimum		26	
	Maximum		72	
	Range		46	
	Interquartile Range		21	
	Skewness		-,166	,421
	Kurtosis		-,665	,821
	Kadar RF (µ/ml)	Mean		119,87
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	42,42	
		Upper Bound	197,31	
5% Trimmed Mean			88,37	
Median			20,00	
Variance			44580,280	
Std. Deviation			211,140	
Minimum			0	
Maximum			882	
Range			882	
Interquartile Range			113	
Skewness			2,381	,421
Kurtosis			5,741	,821
Kadar Anti-CCP (µ/ml)		Mean		253,37
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-6,51	
		Upper Bound	513,25	
	5% Trimmed Mean		123,10	
	Median		6,00	
	Variance		501966,5	
	Std. Deviation		708,496	
	Minimum		0	
	Maximum		3100	
	Range		3100	
	Interquartile Range		89	
	Skewness		3,352	,421
	Kurtosis		10,863	,821

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Umur (th)	31	100,0%	0	,0%	31	100,0%
Kadar RF (µ/ml)	31	100,0%	0	,0%	31	100,0%
Kadar Anti-CCP (µ/ml)	31	100,0%	0	,0%	31	100,0%

Lampiran. 5.a.

Uji Beda Dua Sampel Bebas Tidak Berpasangan Kadar RF Berdasarkan Jenis Kelamin

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

Jenis Kelamin		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar RF (μ /ml)	Wanita	25	14,56	364,00
	Laki-laki	6	22,00	132,00
Total		31		

Test Statistics^b

	Kadar RF (μ /ml)
Mann-Whitney U	39,000
Wilcoxon W	364,000
Z	-1,816
Asymp. Sig. (2-tailed)	,069
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,075 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Jenis Kelamin

Lampiran. 5.b.

Uji Non parametrik kadar RF Berdasarkan Umur

Nonparametric Correlations

Correlations

			Kadar RF (μ /ml)	Umur (th)
Spearman's rho	Kadar RF (μ /ml)	Correlation Coefficient	1,000	-,010
		Sig. (2-tailed)	.	,959
		N	31	31
	Umur (th)	Correlation Coefficient	-,010	1,000
		Sig. (2-tailed)	,959	.
		N	31	31

Lampiran. 6.a.

Uji Beda Dua Sampel Bebas Tidak Berpasangan Anti CCP dengan Jenis Kelamin

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	Jenis Kelamin	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar Anti-CCP (μ /ml)	Wanita	25	15,06	376,50
	Laki-laki	6	19,92	119,50
	Total	31		

Test Statistics^b

	Kadar Anti-CCP (μ /ml)
Mann-Whitney U	51,500
Wilcoxon W	376,500
Z	-1,177
Asymp. Sig. (2-tailed)	,239
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,247 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Jenis Kelamin

Lampiran.6.b

Uji Nonparametrik kadar Anti CCP Berdasarkan Umur

Correlations

Correlations

		Kadar Anti-CCP (μ /ml)	Umur (th)
Spearman's rho	Kadar Anti-CCP (μ /ml)	Correlation Coefficient	1,000
		Sig. (2-tailed)	,427
		N	31
	Umur (th)	Correlation Coefficient	-,148
		Sig. (2-tailed)	,427
		N	31

Lampiran.7.

Uji Korelasi Spearman Kadar RF dan Anti CCP pada pasien yang didiagnosis Reumatoid Arthritis.

Nonparametric Correlations

Correlations

		Kadar RF (μ /ml)	Kadar Anti-CCP (μ /ml)
Spearman's rho	Kadar RF (μ /ml)	1,000	,503**
			,004
		31	31
	Kadar Anti-CCP (μ /ml)	,503**	1,000
		,004	.
		31	31

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Curve Fit

Model Description

Model Name		MOD_1
Dependent Variable	1	Kadar RF (μ /ml)
Equation	1	Linear
Independent Variable		Kadar Anti-CCP (μ /ml)
Constant		Included
Variable Whose Values Label Observations in Plots		Unspecified

Case Processing Summary

	N
Total Cases	31
Excluded Cases ^a	0
Forecasted Cases	0
Newly Created Cases	0

a. Cases with a missing value in any variable are excluded from the analysis.

Variable Processing Summary

	Variables	
	Dependent	Independent
	Kadar RF (μ /ml)	Kadar Anti-CCP (μ /ml)
Number of Positive Values	23	27
Number of Zeros	8	4
Number of Negative Values	0	0
Number of Missing Values	User-Missing System-Missing	0 0

Kadar RF (μ /ml)

Linear

Model Summary

R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
,566	,320	,296	177,095

The independent variable is Kadar Anti-CCP (μ /ml).

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Regression	427887,3	1	427887,256	13,643	,001
Residual	909521,1	29	31362,798		
Total	1337408	30			

The independent variable is Kadar Anti-CCP (μ /ml).

Coefficients

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
Kadar Anti-CCP (μ /ml)	,169	,046	,566	3,694	,001
(Constant)	77,159	33,844		2,280	,030

Lampiran. 8

Analisis Deskriptif Umur Sampel

Frequencies

Statistics

Umur penderita

N	Valid	31
	Missing	0
Mean		49,19
Median		50,00
Minimum		26
Maximum		72

Umur penderita

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	26	1	3,2	3,2	3,2
	28	1	3,2	3,2	6,5
	29	1	3,2	3,2	9,7
	36	3	9,7	9,7	19,4
	37	1	3,2	3,2	22,6
	39	1	3,2	3,2	25,8
	42	1	3,2	3,2	29,0
	44	1	3,2	3,2	32,3
	45	1	3,2	3,2	35,5
	46	1	3,2	3,2	38,7
	48	2	6,5	6,5	45,2
	49	1	3,2	3,2	48,4
	50	2	6,5	6,5	54,8
	52	3	9,7	9,7	64,5
	55	2	6,5	6,5	71,0
	57	1	3,2	3,2	74,2
	60	1	3,2	3,2	77,4
	61	1	3,2	3,2	80,6
	62	1	3,2	3,2	83,9
	63	2	6,5	6,5	90,3
	66	2	6,5	6,5	96,8
	72	1	3,2	3,2	100,0
Total		31	100,0	100,0	

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kadar RF	Kadar anti CCP
N		31	31
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	119,8681	253,3710
	Std. Deviation	211,14043	708,49597
Most Extreme Differences	Absolute	,314	,392
	Positive	,314	,392
	Negative	-,285	-,360
Kolmogorov-Smirnov Z		1,747	2,183
Asymp. Sig. (2-tailed)		,004	,000

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	Kelompok umur	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar RF	< Median	15	15,50	232,50
	> Median	16	16,47	263,50
	Total	31		
Kadar anti CCP	< Median	15	17,67	265,00
	> Median	16	14,44	231,00
	Total	31		

Test Statistics^b

	Kadar RF	Kadar anti CCP
Mann-Whitney U	112,500	95,000
Wilcoxon W	232,500	231,000
Z	-,299	-,990
Asymp. Sig. (2-tailed)	,765	,322
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,770 ^a	,338 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok umur

Lampiran : 9

Prosedur Pemeriksaan Faktor Reumatoid Metode Immunoassay Tehnik ELISA Reagen : IMTEC- IgG- RF

Kit terdiri dari: MTP micropipet, larutan kalibrasi, kontrol positif, kontrol negatif, bush Wash, DIL, Conj a (humIgG0, subs TMB dan SOLN Stop.

Prinsip :

Pengujian ini didasarkan pada imobilisasi kovalen IgG kelinci terhadap piringan microtiter yang diaktivasi secara kimiawi dan pengikatan lanjutan faktor reumatoid yang diperoleh dari serum pasien. Ikatan antibodi yang didapat dideteksi dengan menggunakan antibodi berlabel peroxidase yang diarahkan pada IgG manusia, setelah penambahan larutan substrat noda warna akan mengembang dan insensitasnya mempunyai proporsi dengan konsentrasi dan pencapaian antibodi yang terdeteksi.

Langkah Kerja :

1. Preparasi reagen: Alat penguji dan komponennya harus mencapai suhu ruangan sebelum digunakan.
2. Specimen: Biarkan sampel mencapai suhu ruangan selama 30 menit dan buat larutan sampel dengan melarutkan serum dengan perbandingan 1:100(tambakan μ l serum dengan 1 ml DIL).
3. Prosedur pemeriksaan.
Ambil 100 μ l larutan sampel dengan menggunakan pipet yaitu Call, Control +, Control - ke dalam MTP.
 - a. Inkubasi selama satu jam dalam suhu ruangan.
 - b. Cuci MTP dengan larutan pencuci (Wash) sebanyak 250 μ l setiap tetesnya, ulangi prosedur ini sebanyak tiga kali.
 - c. Buang buffer dan bersihkan residu yang melekat pada kain atau kertas absorpsi.
 - d. Tambahkan CONJ hum IgG sebanyak 100 μ l kedalam sampel
 - e. Inkubasi lagi selama 30 menit
 - f. Cuci MTP dengan menggunakan 250 μ l WASH pertetesnya. Ulangi sebanyak 3 kali
 - g. Buang buffer dan sisa residu yang melekat pada kain atau kertas absorpsi.
 - h. Tambahkan SUBS TMB sebanyak 100 μ l kemudian inkubasi selama 30 menit
 - i. Tambahkan 100 μ l SOLN Stop setiap tetesnya diamkan 30 menit.
 - j. Ukur pada panjang gelombang 450 nm.
 - k. Interpretasi hasil ; $> 2,5U/ml$ (nilai cut off) = positif

Lampiran 10

Prosedur Pemeriksaan anti-CCP antibodi
Metode *Immunoassay* Tehnik ELISA
Reagen : RA-96 Plus euro-diagnostica

Kit terdiri dari: 1 micro titer plate, 5 vial kalibrator, kontrol reference, kontrol positif, kontrol negatif, larutan konyugasi, larutan substrat TMB, *dilution buffer*, larutan stop dan buffer pencuci.

Prinsip :

Kit anti-CCP antibodi didasarkan pada metoda ELISA, pengujian dilakukan menggunakan sumur-sumur plat mikrotire yang dilapisi dengan peptida sintetik sitrulina (antigen). Serum pasien yang diencerkan dimasukkan pada sumur dan diinkubasi, bila terdapat antibodi spesifik maka akan terikat pada antigen dalam sumur, material yang tidak terikat dicuci. Antibodi yang terikat dideteksi dengan penambahan peroksida radish kuda (HRP) yang dilabel anti-uman IgG, dilakukan pencucian tahap kedua dan diinkubasi dengan substrat. Adanya reaksi antibodi akan timbul warna yang sebanding dengan antibodi yang terikat.

Langkah Kerja :

1. Persiapan sampel : Sampel diencerkan 1 : 50 dengan memakai *dilution buffer*.
2. Pipet 100µl *Dilution Buffer* → blanko
3. Pipet masing-masing kalibrator 100 µl (5 kalibrator)
4. Pipet kontrol positif dan negatif masing-masing 100 µl
5. Pipet sampel 100 µl yang telah diencerkan (waktu keseluruhan dari langkah 2 - 4 jangan melebihi 15 menit.
6. Inkubasi 60 menit ±5 menit pada suhu kamar
7. Buang isi sumur dan cuci 3 kali
8. Tambahkan 100 µl larutan konyugasi ke tiap-tiap sumur
9. Inkubasi 30 menit ± 5 menit pada suhu kamar
10. Tambahkan 100 µl Substrat Solution ke tiap sumur
11. Inkubasi 30 menit ± 5 menit pada suhu kamar
12. Tambahkan 100 µl larutan Stop ketiap sumur
13. Baca nilai absorbansi dalam 10 menit pada panjang gelombang 450 nm.
14. Interpretasi hasil positif ≥ 25 U/ml



DINAS KESEHATAN PROPINSI SUMATERA BARAT
UPTD. BALAI LABORATORIUM KESEHATAN

Jl. Gajah Mada (Gunung Pangilun) Padang 25137 Telp. 7054023. Fax. 41927

e-mail :



SURAT MELAKUKAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Drs.Erman,Apt,Dipl.Sc
Jabatan : Kepala UPTD Balai Laboratorium Kesehatan
Propinsi Sumatera Barat

Menerangkan bahwa :

Nama : Dra.Hj.Sri Hayana
Pekerjaan : Mahasiswa S2 Peminatan Ilmu Biomedik
Program Pasca Sarjana Universitas Andalas Padang

Telah melakukan penelitian mengenai : Kadar Faktor Reumatoid dan Anti-CCP Antibody di UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Propinsi Sumatera Barat untuk tesis yang berjudul " Korelasi Faktor Rematoid Dengan Anti-Cyclic Citrulinated Peptida Pada Pasien Arthritis Reumatoid ".

Demikianlah surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Padang, 28 Juni 2010

Kepala UPTD Balai Laboratorium Kesehatan
Provinsi Sumatera Barat

Drs. ERMAN, Apt, Dipl, Sc
NIP : 195811241989031002