

Deteksi Dini dan Tatalaksana Rheumatoid Arthritis

Farhry Alvini Rahmania¹, Hendra Tarigan Sibero², Muhammad Ricky Ramadhian³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Rheumatoid arthritis (RA) merupakan gangguan inflamasi progresif auto-imun dalam jangka panjang yang apabila tidak ditangani secara tepat dapat menyebabkan kerusakan pada sendi hingga kecacatan. Sebanyak 1,4 juta masyarakat di Indonesia ditemukan menderita penyakit rheumatoid arthritis. Pada stadium awal rheumatoid arthritis, ditemukan beberapa gejala seperti kelelahan, *flu-like-syndrome*, sendi bengkak dan nyeri, dan kekakuan di pagi hari; dan disejajarkan dengan peningkatan kadar protein C-reaktif (CRP) dan peningkatan laju sedimentasi eritrosit (ESR). Sebaliknya, rheumatoid arthritis yang tidak diobati akan menampilkan manifestasi sistemik yang berat seperti efusi pleura, nodul paru dan penyakit paru interstitial, imfoma, vasculitis pada arteri kecil dan menengah, erosi ulang, kerusakan tulang rawan, nodul rematik dan lain-lain. Diagnosis rheumatoid arthritis ditegakkan setelah melihat gejala pasien, hasil pemeriksaan fisik, penilaian faktor risiko, Riwayat keluarga, penilaian bersama dengan ultrasound sonografi, dan penilaian laboratorium marker seperti peningkatan kadar CRP dan ESR dalam serum serta deteksi autoantibodi spesifik RA. Penyakit ini tidak bisa disembuhkan, akan tetapi dapat dikendalikan dengan medikasi yang tepat dan sesuai serta pemantauan prognosis. Prognosis rheumatoid arthritis dapat dilihat berdasarkan adanya bukti klinis dan pemeriksaan laboratorium. Deteksi dini dan tatalaksana rheumatoid arthritis merupakan kunci untuk prognosis yang lebih baik. Oleh karena itu artikel ini mengulas pentingnya diagnosis dini dan pengobatan rheumatoid arthritis.

Kata Kunci: deteksi dini, rheumatoid arthritis, tata laksana

Early Detection and Management of Rheumatoid Arthritis

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a long-term progressive inflammatory autoimmune disorder that can cause damage to the joints into disability, if it isn't handled appropriately. There are 1.4 million people in Indonesia that have been found to suffer from rheumatoid arthritis. In the early stages of rheumatoid arthritis, there are symptoms such as fatigue, flu-like syndromes, swollen joints and pain, and morning stiffness; and also increased levels of C-reactive protein (CRP) and increased sedimentation rate of erythrocyte (ESR). In contrast, untreated rheumatoid arthritis displays severe systemic manifestations such as pleural effusion, pulmonary nodules and interstitial lung disease, IMF, vasculitis in small and medium arteries, re-vascularization, cartilage damage, rheumatic nodules and others. Diagnosis of rheumatoid arthritis is established after assessing symptoms, physical examination, risk factor, family history, assessment along with ultrasound, and lab marker assessment such as increased levels of CRP and ESR in serum and detection of RA-specific autoantibodies. Rheumatoid arthritis is incurable, but it can be controlled with appropriate medication and prognosis monitoring. The prognosis of rheumatoid arthritis is based on clinical evidence and laboratory examination. Early detection and appropriate management of rheumatoid arthritis are key to better prognosis. This article therefore discusses the importance of early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis.

Keywords: early detection, management, rheumatoid arthritis

Korespondensi: Farhry Alvini Rahmania, alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No.1 Bandar Lampung, hp 082183148591, e-mail: farhryalvini@gmail.com

Pendahuluan

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun sistemik kronis yang utamanya menyerang sendi synovial sehingga menyebabkan rasa nyeri dan keterbatasan fungsional. Penyakit ini merupakan inflamasi yang paling umum terjadi dan menjadi penyebab signifikan morbiditas dan mortalitas. Menurut perspektif perawatan primer, deteksi dini pada penyakit ini, bersama dengan manifestasi ekstraartikularnya dapat

menyebabkan waktu pengobatan yang lebih cepat dan prognosis yang lebih baik, sehingganya dapat menjaga fungsi sendi.¹

Inflamasi sistemik pada pasien rheumatoid arthritis sering kali dikaitkan dengan komorbiditas pada ekstraartikular seperti sindrom metabolik, interstitial lung disease, CVD, depresi, dan lain-lain sehingga dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien tersebut.¹ Hal ini ditandai dengan peradangan yang terjadi secara simetris

progresif pada sendi yang terkena yang mengakibatkan kerusakan tulang rawan, erosi tulang, dan kecacatan. Pada awalnya hanya mempengaruhi beberapa sendi, namun tahap selanjutnya mempengaruhi banyak sendi dan gejala ekstraartikular sering terjadi.²

Prevalensi dan insiden rheumatoid arthritis sangat bervariasi pada setiap populasi. Penelitian menyebutkan bahwa wanita memiliki risiko terkena rheumatoid 2-3 lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Faktor usia juga mempengaruhi risiko terjadinya rheumatoid arthritis, semakin bertambahnya usia semakin meningkat insidensi rheumatoid arthritis. Namun hal ini juga dapat terjadi pada usia yang lebih muda bahkan sebelum berusia 16 tahun, penyakit ini disebut Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) dengan hasil pemeriksaan laboratorium tidak didapatkan *rheumatoid factor*. Insidensi kasus tertinggi yaitu pada kelompok usia 50-54 tahun dan terjadi di Eropa Utara dan Amerika Utara. Di Indonesia sendiri jumlah penderita rheumatoid arthritis tidak diketahui secara pasti namun berdasarkan perkiraan sekitar 1,4 juta orang di Indonesia menderita rheumatoid arthritis yang dihidung berdasarkan angka prevalensi rheumatoid arthritis di dunia yaitu sekitar 0-5,1% dari jumlah penduduk di Indonesia.³

Secara klinis, gejala RA berbeda secara signifikan antara stadium awal dengan stadium lanjut yang tidak mendapat penanganan yang tepat. RA stadium awal ditandai dengan gejala penyakit umum seperti kelelahan, *flu-like-syndrome*, sendi bengkak dan nyeri, dan kekakuan di pagi hari; dan disejajarkan dengan peningkatan kadar protein C-reaktif (CRP) dan peningkatan laju sedimentasi eritorisit (ESR). Sebaliknya, RA yang tidak diobati akan menampilkan gambaran klinis yang kompleks dengan terjadinya manifestasi sistemik yang berat seperti efusi pleura, nodul paru dan penyakit paru interstitial, imfoma, vasculitis pada arteri kecil dan menengah, erosi ulang, kerusakan tulang rawan, nodul rematik dan masih banyak lagi. Manifestasi sistemik yang disebabkan akibat adanya inflamasi kronis pada pasien RA ini secara bersama-sama akan menyebabkan peningkatan mortalitas.²

Isi

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit kronis yang ditandai dengan adanya peradangan pada sendi synovial yang mempengaruhi sendi kecil dan dalam stadium lanjut dapat mempengaruhi sendi dan banyak jaringan lainnya. Pasien RA biasanya akan menderita nyeri kronis, kehilangan fungsi sendi bahkan kecacatan. Hal ini menyebabkan kualitas hidup menurun, penurunan fungsi serta meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas pada pasien.⁴ Rheumatoid arthritis awalnya hanya mempengaruhi sendi kecil, akan tetapi dapat berkembang ke sendi yang lebih besar, dan akhirnya mengenai kulit, mata, jantung, ginjal, dan paru-paru. Seringkali, tulang dan tulang rawan sendi hancur, dan tendon serta ligament melemah. Semua kerusakan sendi ini menyebabkan kelainan bentuk dan erosi tulang, biasanya sangat menyakitkan bagi pasien. Gejala umum RA termasuk kekakuan pagi pada sendi yang terkena selama >30 menit, kelelahan, demam, penurunan berat badan, sendi yang lunak, bengkak dan hangat, dan nodul rheumatoid di bawah kulit. Onset penyakit ini biasanya dari usia 35 sampai 60 tahun, dengan remisi dan eksaserbasi. Hal ini juga dapat menimpa anak-anak bahkan sebelum usia 16 tahun, disebut sebagai juvenile RA (JRA), yang mirip dengan RA kecuali faktor rheumatoid tidak ditemukan. Di Barat, prevalensi RA diyakini 1-2%, dan 1% di seluruh dunia.⁵

Rheumatoid arthritis adalah arthritis inflamasi yang paling umum dan mempengaruhi 0,8 persen dari populasi orang dewasa di seluruh dunia. Onset biasanya terjadi antara usia 30 dan 50 tahun. Insiden di Amerika Serikat diperkirakan 25 per 100.000 orang untuk pria dan 54 per 100.000 orang untuk wanita. Rheumatoid arthritis bertanggung jawab atas sekitar 250.000 rawat inap dan 9 juta kunjungan dokter setiap tahun. Dampak ekonominya diperbesar oleh tingginya tingkat kerusakan fungsional yang ditimbulkannya: tidak diobati, 20 hingga 30 persen orang dengan rheumatoid arthritis menjadi cacat kerja secara permanen dalam waktu tiga tahun setelah diagnosis.⁶

RA merupakan penyakit simetris poliartikular yang melibatkan banyak sendi secara bilateral. Pasien dengan RA biasanya datang dengan keluhan nyeri dan bengkak di

persendian tangan dan kaki. Pembengkakan di area pergelangan tangan, metakarpofalangeal, dan metatarsfalangeal, serta sendi interfalangeal proksimal. Hal ini juga disertai dengan kekakuan sendi di pagi hari yang berlangsung lebih dari 30 menit dan biasanya sampai beberapa jam. Pembengkakan biasanya "soft" karena synovitis dan efusi, berbeda dengan pembengkakan osteoarthritis yang "hard" (tulang). Ketika jari-jari terlibat, pembengkakan berpusat di sekitar sendi (fusiform) daripada melibatkan seluruh jari ("sausage digit"), sebagai terlihat pada arthritis psoriatik. Sendi kecil dan besar bisa terlibat, meskipun sendi interphalangeal distal jarang terpengaruh. Sendi kecil termasuk metakarpofalangeal dan metatarsfalangeal, serta sendi interfalangeal proksimal dan juga sendi pergelangan tangan. Sendi besar termasuk sendi pergelangan kaki, lutut, siku, dan bahu. Jika RA tidak segera diobati dengan pengobatan yang tepat, manifestasi ekstra-artikular dapat terjadi perkembangan. Yang paling sering adalah nodul rheumatoid (benjolan subkutan yang keras di dekat tonjolan tulang seperti siku). Manifestasi yang lebih berat seperti vasculitis rheumatoid, peradangan nekrotikans pada arteri kecil atau sedang, sebagian besar mengenai kulit, vasa nervorum dan kadang-kadang arteri organ lain juga dapat terjadi.

Pasien dengan RA dapat dipengaruhi oleh beberapa komorbiditas. Salah satu konsekuensi umum dari penyakit peradangan kronis dan penyebab utama kematian pada pasien RA adalah penyakit kardiovaskular.⁷ Seperti yang diketahui, manifestasi klinis yang khas dari AR adalah poliartritis simeteris dengan distribusi sendi yang paling sering yaitu pergelangan dan jari tangan (75 hingga 95%), sternoklavikular dan manubriosternal (70%), siku (40 hingga 61%), bahu (55%), pinggul (40%), krikokaritenoid (26-86%), vertebra (17-88%), kaki dan pergelangan kaki (13-90%) dan temporomandibular (5-84%).³

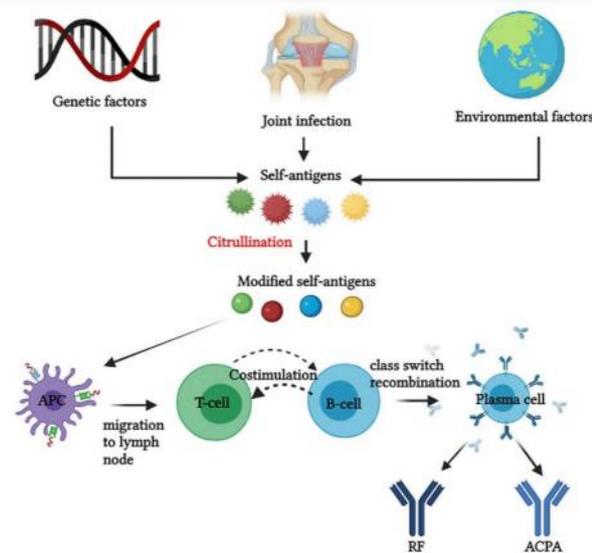
Selain itu, RA juga merupakan penyakit multifaktoral yang dapat disebabkan oleh genetic dan lingkungan. Faktor genetic berpengaruh sekitar 50% terhadap kejadian RA. Lingkungan secara signifikan berpengaruh dalam manajemen RA seperti rokok yang

mengandung zat kimia berbahaya yang dapat memicu faktor rheumatoid. Gaya hidup dan pola makan juga mempengaruhi RA, disarankan menghindari daging merah, meningkatkan konsumsi buah dan minyak ikan sehingga dapat menurunkan risiko RA. Infeksi adalah faktor risiko biologis yang mungkin memicu perkembangan RA. Sebuah studi kohort komparatif melaporkan bahwa risiko infeksi sendi, kulit dan tulang jauh lebih tinggi pada pasien dengan RA dibandingkan dengan penyakit rematik non-inflamasi. Selain itu, pemicu bakteri juga telah diidentifikasi dalam kasus Lyme arthritis, patologi dengan banyak kesamaan dengan RA.⁸

RA ditandai dengan infiltrasi membran sinovial pada beberapa sendi dengan sel T, sel B, dan monosit. Proses ini didahului oleh aktivasi sel endotel; neovaskularisasi (pertumbuhan pembuluh darah baru) adalah ciri lain sinovitis RA. Perluasan sel mirip fibroblas sinovial dan sel mirip makrofag mengarah ke lapisan lapisan sinovial hiperplastik. Membran sinovial yang meluas ini, sering disebut "pannus," menginvasi tulang periartikular pada sambungan tulang rawan dan menyebabkan erosi tulang dan degradasi tulang rawan. Molekul seperti receptor activator of nuclear factor B ligand (RANKL), prostaglandin, dan matriks metaloproteinase diinduksi oleh sitokin pro-inflamasi, termasuk tumor necrosis factor (TNF) dan interleukin (IL)-6, dan memediasi tanda dan gejala dari penyakit, termasuk nyeri dan pembengkakan, dan degradasi kartilago dan tulang. Stimulasi oleh RANKL, TNF, dan IL-6 menghasilkan osteoklas di dalam membran sinovial dan meningkatkan kerusakan tulang. Peristiwa molekuler dan seluler ini menghasilkan ekspresi penyakit klinis. Perkembangan kerusakan sendi secara intrinsik terkait dengan pembengkakan sendi.

Sampai saat ini penyebab pasti RA masih belum diketahui. Namun, faktor genetic dan lingkungan sama-sama berkontribusi terhadap RA. Banyak lokus gen yang diasosiasikan dengan RA. Namun, antigen HLA kelas II tertentu, seperti HLA-DRB1*01 dan HLADRB1*04, mengandung epitop "bersama"—rangkainan 5 asam amino dalam wilayah yang bertanggung jawab untuk

mempresentasikan antigen ke limfosit T—dan paling dekat terkait dengan RA.



Gambar 1. Proses imunologis pada fase pra-RA. ACPA, anti-citrullinated protein antibodies; APC, antigen presenting cells; RF, rheumatoid factor.⁸

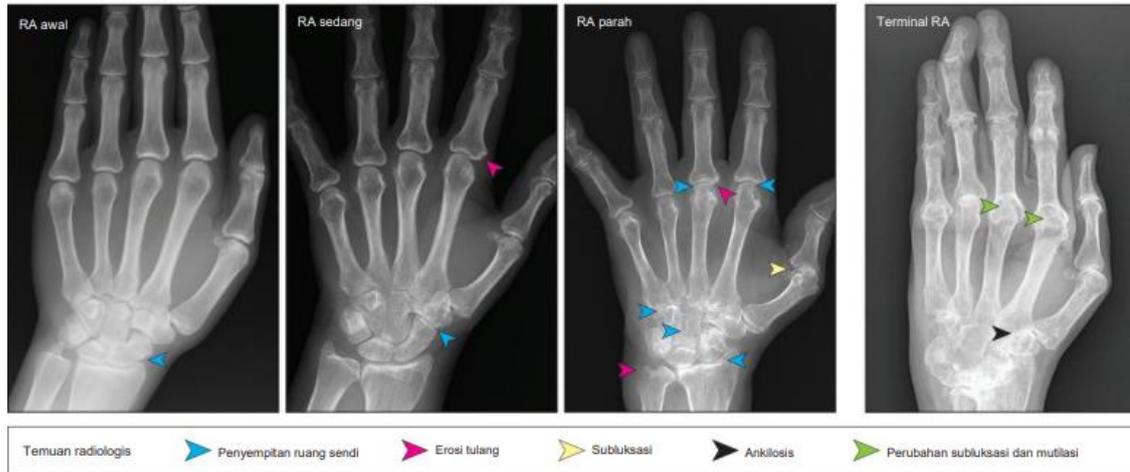
Gen dengan asosiasi yang lebih lemah mungkin juga berkontribusi, terutama gen-gen dan interaksi gen-lingkungan.⁷ Autoantibodi berkembang sebelum tanda dan gejala terjadi. Tahap ini disebut Pra-RA dan dapat berlangsung kurang dari 1 tahun dan lebih dari 10 tahun. Lamanya waktu sebelum munculnya gejala RA dikaitkan dengan profil autoantibodi. Individu yang hanya mengekspresikan ACPA mengembangkan gejala 5 sampai 10 tahun setelah munculnya autoantibodi, sedangkan orang yang mengembangkan ACPA dan RF serta peningkatan kadar CRP akan mengalami gejala dalam beberapa bulan setelah ketiga faktor ini muncul. Lihat Gambar 1.

Manifestasi awal RA mulai dari arthritis ringan dengan hanya sedikit sendi yang terlibat hingga poliartikular disease yang parah dan dari keadaan autoantibodi negative ke autoantibodi positif. Penyakit yang sangat awal biasanya belum menunjukkan bendungan struktural, sedangkan pada tahap lanjut ditandai dengan penyakit erosive atau penyempitan pada ruang sendi sebagai indikator degradasi tulang rawan. Gambaran radiologi terkait perubahan anatomis pada rheumatoid arthritis dapat dilihat pada Gambar 2.⁷

Diagnosis dini dan akurat dari RA sangat penting untuk membedakan antara jenis arthritis dan penyakit autoimun serta untuk segera menetapkan pengobatan yang benar dan

mencegah komplikasi jangka panjang. Secara klinis, pasien RA datang dengan keluhan nyeri dan bengkak pada sendi, kekakuan pada sendi dipagi hari, dan hasil tes lab yang abnormal. Biasanya, RA didiagnosis dengan kombinasi gejala pasien, hasil pemeriksaan fisik, penilaian faktor risiko, Riwayat keluarga, penilaian bersama dengan ultrasound sonografi, dan penilaian laboratorium marker seperti peningkatan kadar CRP dan ESR dalam serum dan deteksi autoantibodi spesifik RA. Baik USG dan MRI telah direkomendasikan untuk mendiagnosis dan memantau aktivitas penyakit pada pasien RA. Analisis ultrasound (misalnya, sebagai ultrasound muskuloskeletal resolusi tinggi) dari sendi yang meradang memungkinkan pencitraan proliferasi sinovial dengan skala abu-abu serta peradangan aktif dan neoangiogenesis dengan power Doppler. Selain itu, USG mampu mengidentifikasi erosi tulang, serta sinovitis subklinis yang dapat mengakibatkan perkembangan penyakit radiografi bahkan jika pasien dalam remisi klinis jelas. Karena kemampuan ini, USG banyak digunakan dalam praktek klinis serta dalam uji klinis untuk diagnosis RA dan pemantauan keadaan penyakit. Keuntungan pemakaian USG adalah biayanya yang relatif rendah, ketersediaan luas, kurangnya kontraindikasi, dan kemampuan pencitraan real-time non-invasif. Kekurangannya adalah USG dianggap

sebagai teknologi yang bergantung pada operator karena menjadi pelatihan intensif baik dari segi pengukuran dan penilaian kualitas.



Gambar 2. Perubahan Anatomis pada Rheumatoid Arthritis. Variasi progresif dalam temuan radiologis .⁷

Alat-alat diagnostik atau pemeriksaan penunjang tersebut digunakan untuk mendeteksi hipertrofi sinovial atau pembentukan pannus sebelum terjadinya erosi tulang. Penggunaan rutin teknik pencitraan resonansi magnetik (MRI) dengan kontras dalam diagnosis RA dibatasi karena faktor biaya dan keterbatasan kapasitas untuk gambar beberapa sendi dalam satu pengukuran. Beberapa biomarker klinis, CRP dan ESR dapat secara rutin digunakan untuk menentukan keadaan inflamasi umum pasien RA. CRP adalah reaktan fase akut, terdiri dari lima subunit 23-kDa milik keluarga protein pentraxin. Konsentrasi serumnya dapat meningkat tiga atau lebih langkah log dengan adanya infeksi, peradangan, atau cedera jaringan. Dipicu oleh sitokin IL-6, IL-1 γ , dan TNF- γ , sumber utama produksi CRP adalah hepatosit, tetapi juga pada tingkat yang lebih rendah, sel otot polos pembuluh darah, monosit, limfosit, adiposit, dan neuron. Meskipun tidak dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, dan kelainan pada eritrosit dan protein serum [151], kadar CRP ditemukan berkorelasi positif dengan kedua aktivitas penyakit, perubahan histologis pada sinovium, dan perkembangan radiologis dan parameter klinis seperti kekakuan pagi, nyeri, kelelahan, kekuatan genggaman, indeks artikular, dan disabilitas. Oleh karena itu, CRP ditemukan menjadi penanda yang berguna dalam diagnosis RA, serta pemantauan perkembangan penyakit dan prognosis

kerusakan sendi. ESR adalah tes laboratorium standar yang banyak digunakan untuk menentukan kecepatan eritrosit mengendap di dalam tabung reaksi yang berisi sampel darah dari masing-masing pasien. Di hadapan proses inflamasi, infeksi, gangguan autoimun (misalnya, RA), tetapi juga kehamilan, anemia, penyakit ginjal tertentu, dan beberapa kanker (misalnya, limfoma dan multiple myeloma) peningkatan konsentrasi fibrinogen dalam darah menyebabkan koagulasi sel darah merah. Dalam proses ini, eritrosit membentuk tumpukan yang disebut "rouleaux", yang mengendap lebih cepat di dalam tabung reaksi karena kepadatannya yang meningkat.² Diagnosis RA dapat ditegakkan dengan bantuan kriteria klasifikasi menurut ACR/EULAR 2010, seperti yang dapat dilihat pada Gambar 3. Kriteria klasifikasi ini memiliki spesifisitas cukup tinggi yaitu 76% namun sensitivitasnya rendah yaitu 80% namun memiliki kelemahan, yakni tidak dapat digunakan untuk deteksi dini, sehingga pada tahun 2010 dikeluarkan kriteria terbaru dengan spesifisitas lebih rendah 55% dan sensitivitas yang jauh lebih tinggi yaitu 97%.² Kriteria ini ditunjukkan agar dapat menghindari terjadinya keterlambatan diagnosis. Diagnosis dapat ditegakkan menggunakan kriteria ini dengan catatan perlu empat dari tujuh kriteria untuk mengklasifikasikan pasien sebagai RA, pasien dengan dua atau lebih diagnosis klinis tidak di eksklusikan, kriteria a1 sampai 4 bermanifestasi

minimal 6 minggu sedangkan 2 sampai 5 harus diamati oleh dokter, pasien dengan skor kurang dari 6 dan tidak diklasifikasikan sebagai RA

dapat dinilai kembali dan mungkin kriterianya dapat terpenuhi seiring berjalannya waktu.²

KRITERIA	Skor
Jumlah sendi yang terlibat	
▪ 1 sendi besar	0
▪ 2 – 10 sendi besar	1
▪ 1 – 3 sendi kecil (dengan atau tanpa sendi besar)	2
▪ 4 – 10 sendi kecil (dengan atau tanpa sendi besar)	3
▪ >10 sendi (minimal 1 sendi kecil)	5
Hasil pemeriksaan serologis	
▪ RF negatif dan ACPA negatif	0
▪ RF positif rendah atau ACPA positif rendah	2
▪ RF positif tinggi atau ACPA positif tinggi	3
Reaktan fase akut	
▪ CRP normal dan LED normal	0
▪ CRP abnormal atau LED abnormal	1
Durasi gejala	
▪ < 6 minggu	0
▪ ≥ 6 minggu	1

Keterangan: RF = *rheumatoid factor*; ACPA = *Anti-Citrullinated Peptide Antibody*; CRP= C-reactive protein; LED = laju endap darah.

Gambar 3. Kriteria Klasifikasi RA menurut ACR/EULAR 2010.

Meskipun RA tidak dapat disembuhkan, pendekatan terapi modern memungkinkan pencapaian pengendalian penyakit yang sangat baik. Farmakoterapi rheumatoid arthritis dapat dilihat pada Gambar 4. Pasien dengan RA harus diobati dengan obat antirematik pemodifikasi penyakit (DMARDs). DMARD didefinisikan sebagai obat yang dapat menghambat tanda-tanda dan gejala RA, meningkatkan fungsi fisik, dan menghambat progresi kerusakan sendi. Terapi yang banyak memperbaiki gejala seperti obat NSAID, tidak dapat mencegah perkembangan kerusakan dan kecacatan ireversibel. Obat-obat ini bukan DMARDs dan hanya boleh digunakan sebagai terapi tambahan, simtomatik atau selama fase pendek sampai diagnosis ditegakkan.⁷ NSAID (naproxen, ibuprofen, coxib) digunakan dalam respon fase akut untuk mengurangi rasa sakit dengan mengurangi peradangan. NSAID mengerahkan efek farmakologisnya dengan menghambat siklooksigenase (COX), terutama COX-2 yang meningkat selama peradangan. Akan tetapi, risiko bahaya harus dipertimbangkan karena penghambatan prostaglandin dapat menyebabkan efek

samping yang serius, seperti perdarahan, ulserasi gastrointestinal, gagal ginjal, gagal jantung, ruam, pusing, kebingungan, kejang, dll. Beberapa efek samping dapat dihindari dengan menggunakan NSAID selektif COX-2 (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib). DMARDs adalah agen farmakologis yang digunakan untuk mempromosikan remisi dengan menekan aktivitas autoimun dan dengan menunda atau mencegah degenerasi sendi. Pengobatan harus dimulai sesegera mungkin karena implementasi awal memberikan hasil yang lebih baik, terutama mengingat bahwa DMARDs adalah obat yang bekerja lambat dengan onset tertunda antara 6 minggu dan 6 bulan. DMARDs diklasifikasikan menjadi DMARDs sintesis konvensional (csDMARDs), DMARDs biologis (bDMARDs) dan DMARDs sintesis yang ditargetkan (tsDMARDs). csDMARDs biasanya digunakan sebagai terapi lini pertama RA yang baru terdiagnosis. bDMARDs atau tsDMARDs direkomendasikan jika terapi lini pertama tidak dapat ditoleransi atau tidak efektif. tsDMARDs, termasuk kelas inhibitor Janus Kinase (JAKi), memiliki keuntungan yang diberikan secara oral.⁸

Subgroup and Type ^a	Molecular Target	Structure	Selected Adverse Events ^b	Efficacy (ACR70 Response Rates) ^c
Synthetic DMARDs				
Conventional^d				
Methotrexate (10-25 mg/wk)	Unknown	Small chemical molecules (oral)	Nausea, stomatitis, liver enzyme level increase, bone marrow suppression, pneumonitis, teratogenicity	20-40% ^{49,50}
Sulfasalazine (2-4 g/d)	Unknown		Hypersensitivity reactions (mainly cutaneous), nausea, diarrhea, agranulocytosis, drug-induced lupus, azoospermia	No RCT data for 3 g daily; little modern data at all 8% at 2 g ⁵¹
Leflunomide (20 mg/d)	Dihydroorotate dehydrogenase		Diarrhea, hypertension, hypersensitivity reactions, liver enzyme level increase, leukocytopenia, teratogenicity	10% ⁵¹
(Hydroxy-) chloroquine (Hydroxychloroquine: 400 mg/d; chloroquine: 250 mg/d)	Unknown		Retinopathy	Unavailable
Targeted^d				
Tofacitinib (10 mg/d)	JAK 1,2,3	Small chemical molecules (oral)	Infections, reactivation of tuberculosis, herpes zoster, cytopenias (including anemia), hyperlipidemia, CPK level increases	20% (methotrexate insufficient responders) ⁵² 14% (TNF inhibitor insufficient responders) ⁵³
Baricitinib (2-4 mg/d)	JAK 1,2			24% (methotrexate insufficient responders) ⁵⁴ 17% (TNF inhibitor insufficient responders) ⁵⁵
Biologic DMARDs				
Originator biologic^e				
Etanercept (50 mg/wk)	TNF	Receptor construct	Infections, reactivation of tuberculosis, psoriasisiform skin changes, exacerbation of demyelinating diseases, drug-induced lupus, nonmelanoma skin cancer, injection site or infusion reactions	20% (methotrexate insufficient responders) 12% (TNF inhibitor insufficient responders) ⁵⁶
Infliximab (3-10 mg/kg every 8 wk)	TNF	Chimeric monoclonal antibody		
Adalimumab (40 mg every 2 wk)	TNF	Human monoclonal antibodies		
Golimumab (50 mg/mo)	TNF	Human monoclonal antibodies		
Certolizumab (200 mg every 2 wk)	TNF	Fab' fragment of humanized monoclonal antibody		
Tocilizumab (162 mg/wk)	IL-6 receptor	Humanized monoclonal antibody	Infections, reactivation of tuberculosis, bowel perforation, hypersensitivity reactions, neutropenia, injection site reactions, hyperlipidemia	22% (methotrexate insufficient responders) ⁵⁷ 12% (TNF inhibitor insufficient responders) ⁵⁸
Sarilumab (150 mg-200 mg every 2 wk)		Human monoclonal antibody		
Rituximab 1000 mg every 6 mo	CD20 (B-cell)	Chimeric monoclonal antibody	Hypersensitivity reactions, reactivation of hepatitis B, leukocytopenia	22% (methotrexate insufficient responders) ⁵⁹ 12% (TNF inhibitor insufficient responders) ⁶⁰
Abatacept (125 mg/wk)	CD80/86 (costimulation)	Receptor construct	Infections, reactivation of tuberculosis, leukocytopenia, injection site reactions	22% (methotrexate insufficient responders) ⁶¹ 10% (TNF inhibitor insufficient responders) ⁶²
Biosimilar^e				
Etanercept	TNF	Receptor construct	See above	Similar to originator data ⁶³
Infliximab	TNF	Chimeric monoclonal antibody		
Adalimumab	TNF	Human monoclonal antibody		
Rituximab	CD-20 (B cell)	Chimeric monoclonal antibody		

Gambar 4. Farmakoterapi RA. ^{7, 8}

Ringkasan

Rheumatoid arthritis adalah penyakit autoimun sistemik kronis yang utamanya menyerang sendi synovial sehingga menyebabkan rasa nyeri dan keterbatasan fungsional. Penyakit ini merupakan inflamasi yang paling umum terjadi dan menjadi penyebab signifikan morbiditas dan mortalitas.

Simpulan

RA merupakan penyakit multifaktorial yang disebabkan oleh genetik, lingkungan dan faktor stokastik lainnya. Beberapa keluhannya diantaranya, yaitu nyeri, bengkak, dan kekakuan pada sendi di pagi hari. Meskipun RA tidak dapat disembuhkan, pendekatan terapi modern memungkinkan pencapaian pengendalian penyakit yang sangat baik. Pasien dengan RA harus diobati dengan obat

antirematik pemodifikasi penyakit (DMARDs) dan dapat dikombinasikan dengan NSAID.

Daftar Pustaka

1. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care - Clin Off Pract* [Internet]. 2018;45(2):237–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.010>
2. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020;9(4).
3. Hidayat R, Suryana BPP, Wijaya LK, Ariane A, Hellmi RY, Adnan E, et al. Diagnosis dan Pengelolaan Artritis Reumatoid (Rheumatoid Arthritis Diagnosis and Management) [Internet]. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2021. 1–80 p. Available from: <https://reumatologi.or.id/wp-content/uploads/2021/04/Rekomendasi-RA-Diagnosis-dan-Pengelolaan-Artritis-Reumatoid.pdf>
4. Fia F, W J. Overview of Rheumatoid Arthritis therapy: Management options in Indonesia. *Tarumanagara Med J*. 2018;1(1):208–21.
5. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment. *Med Princ Pract*. 2019;27(6):501–7.
6. Rindfleisch J. Adam MD. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis - American Family Physician. *Am Fam Physician*. 2005;72(6):1037–47.
7. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;320(13):1360–72.
8. Radu A-F, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis. *Med (United Kingdom)*. 2021;42(5):237–42.