

HUBUNGAN C-REACTIVE PROTEIN DENGAN DERAJAT AKTIVITAS RHEUMATOID ARTHRITIS DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK TAHUN 2023

Juli Saputra^{1*}, Rina Kriswiastiny², Arti Febriyani Hutasuhut³

Mahasiswa Kedokteran Fakultas Kedokteran, Universitas Malahayati¹

Fakultas Kedokteran, Universitas Malahayati, Departemen Penyakit Dalam Sub Rheumatologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek²

Departemen Immunologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Malahayati³

*Corresponding Author : saputrajuli237@gmail.com

ABSTRAK

Rheumatoid Arthritis adalah kondisi autoimun reumatik yang paling umum terjadi dan ditandai oleh peradangan kronis yang terus berlanjut, menyebabkan kerusakan permanen pada sendi. Penyakit *rheumatoid arthritis* sering disertai dengan peningkatan C-Reaktif Protein (CRP) sehingga dapat menimbulkan kerusakan jaringan. Pengukuran CRP merupakan gambaran umum untuk pemantauan derajat penyakit RA. Pemantauan menggunakan DAS28 untuk melihat pengobatan agar penyakit lebih terkendali atau terkontrol secara terus-menerus, adapun kriteria penilaian DAS28 adalah menghitung jumlah sendi yang nyeri, jumlah sendi yang bengkak, visual analog scale, dan kadar CRP. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui hubungan c-reactive protein dengan derajat aktivitas *rheumatoid arthritis* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2023. Metode penelitian yang digunakan adalah analitik kuantitatif dengan rancangan *cross sectional*. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan sampel sebanyak 53 orang. Analisis data menggunakan uji statistik uji korelasi *spearman's*. Hasil penelitian diketahui Sebagian besar pasien *rheumatoid arthritis* memiliki kadar C-RP di atas 6 (tinggi) sebanyak 45 orang (84.9%). memiliki derajat aktivitas *Rheumatoid Arthritis* derajat tinggi sebanyak 30 orang (56.6%). Ada korelasi yang signifikan antara kadar CRP dengan derajat aktivitas *rheumatoid arthritis* (p-value= 0.009 :r=0.356. Kesimpulannya yaitu ada Hubungan C-Reactive Protein dengan derajat aktivitas *rheumatoid arthritis*.

Kata kunci : CRP, derajat aktivitas, *rheumatoid arthritis*

ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis is the most common autoimmune rheumatic condition and is characterized by ongoing chronic inflammation, causing permanent damage to the joints. CRP measurement is a general indicator for monitoring the degree of RA disease. Monitoring uses DAS28 to see treatment so that the disease is more controlled or continuously controlled. The DAS28 assessment criteria are counting the number of painful joints, the number of swollen joints, visual analog scale, and CRP levels. To determine the relationship between c-reactive protein and the degree of rheumatoid arthritis activity at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek in 2023. Research Method: used is quantitative analysis with a cross sectional design. Based on the inclusion and exclusion criteria, a sample of 53 people was obtained. Data analysis used the Spearman's correlation statistical test. Research Results: It is known that the majority of rheumatoid arthritis patients have C-RP levels above 6 (high) as many as 45 people (84.9%). 30 people (56.6%) had a high degree of Rheumatoid Arthritis activity. There is a significant correlation between CRP levels and the degree of rheumatoid arthritis activity (p-value= 0.009: r=0.356. There is a relationship between C-Reactive Protein and the degree of rheumatoid arthritis activity.

Keywords : CRP, degree of activity, *rheumatoid arthritis*

PENDAHULUAN

Rheumatoid arthritis adalah kondisi autoimun reumatik yang paling umum terjadi dan ditandai oleh peradangan kronis yang terus berlanjut, menyebabkan kerusakan permanen pada

sendi. Penyakit autoimun, pada dasarnya, bukanlah kondisi yang meningkatkan kemampuan tubuh dalam melawan penyakit, tetapi sebaliknya, dapat menyebabkan kerusakan pada tubuh akibat respons sistem kekebalan yang tidak tepat (Firestein, 2017).

Angka prevalensi dan insiden penyakit ini dapat berbeda antara satu populasi dan populasi lainnya. Risiko terkena RA pada wanita sekitar 2-3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Kemunculan RA juga cenderung meningkat seiring dengan bertambahnya usia, meskipun tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kasus penyakit ini antara wanita dan laki-laki yang berusia di atas 70 tahun. Insiden tertinggi biasanya terjadi pada kelompok usia 50-54 tahun (Safiri, 2019).

Jumlah penderita RA di Indonesia belum diketahui dengan pasti, namun saat ini diperkirakan tidak kurang dari 1,3 juta orang menderita RA di Indonesia dengan perhitungan berdasarkan angka prevalensi RA di dunia antara 0,5-1%, dari jumlah penduduk Indonesia 268 juta jiwa pada tahun 2020. Data di Indonesia menunjukkan di daerah Bendungan Jawa Tengah didapatkan prevalensi RA yaitu 0,34%. Data di Malang menunjukkan pada penduduk berusia di atas 40 tahun didapatkan prevalensi RA 0,5% di daerah Kotamadya dan 0,6% di daerah Kabupaten. (PRI, 2021).

Berdasarkan laporan Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, kasus penderita *rheumatoid arthritis* pada tahun 2017 sebanyak 147.070 (10,32%) jiwa penduduk. Pada tahun 2018 di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin (RSPBA) dari seluruh lansia 891 yang mengalami *rheumatoid arthritis* sebanyak 72 lansia, terlihat peningkatan kejadian *rheumatoid arthritis* dari setiap tahun dan menduduki peringkat ke 5 dari 10 penyakit terbanyak penderita rawat jalan (Hafizhah et al., 2020).

Rheumatoid arthritis biasanya tidak secara langsung menyebabkan kematian, walaupun kematian dapat saja terjadi pada kasus beberapa tipe *arthritis* yang parah. *Arthritis* lebih sering mengganggu aktivitas sehari-hari. Salah satu penyebab penyakit *rheumatoid arthritis* adalah peradangan (inflamasi). Penyakit inflamasi ini, sering disertai dengan peningkatan Laju Endap Darah (LED), C-Reaktif Protein (CRP), sitokin, aktivasi komplemen sehingga menimbulkan kerusakan jaringan dan mengganggu fungsi (Baratawidjaya, 2018).

C-Reaktif Protein (CRP) adalah salah satu dari Protein Fase Akut (PFA), yang termasuk dalam kelompok protein yang kadar mereka dalam darah meningkat selama infeksi akut sebagai respons terhadap sistem kekebalan nonspesifik. Dalam waktu yang relatif singkat, kira-kira 6-8 jam setelah terjadi peradangan akut atau kerusakan jaringan, produksi dan pelepasan CRP meningkat secara signifikan (Baratawidjaya, 2018).

Pengukuran CRP merupakan gambaran umum untuk pemantauan derajat penyakit RA. Pemantauan menggunakan DAS28 untuk melihat pengobatan agar penyakit lebih terkendali atau terkontrol secara terus-menerus, adapun kriteria penilaian DAS28 adalah menghitung jumlah sendi yang nyeri, jumlah sendi yang bengkak, visual analog scale, dan kadar CRP. (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021).

Penelitian yang dilakukan oleh Anna dkk (2018) pada penderita RA yang berobat di poliklinik Reumatologi RSCM dalam periode April-Mei 2014 menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara CRP dengan derajat aktivitas AR ($p < 0,001$). Semakin tinggi nilai CRP, semakin tinggi derajat aktivitas RA. Sama halnya penelitian yang dilakukan oleh Sri Wahyuni dkk (2019) yang dilakukan terhadap 60 pasien *rheumatoid arthritis* yang berobat di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar CRP dengan derajat aktivitas *rheumatoid arthritis*. Pasien dengan kadar CRP yang tinggi memiliki derajat aktivitas *rheumatoid arthritis* yang lebih berat.

Penelitian yang dilakukan oleh Zhang, H et al (2021) menemukan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara CRP dan derajat aktivitas RA. Meta-analisis menunjukkan bahwa nilai CRP tidak berhubungan dengan skor *Disease Activity Score 28* (DAS28) atau skor

American College of Rheumatology (ACR) 20. Sama halnya juga penelitian yang dilakukan oleh van der Heijden et al (2020) dimana Penelitian ini dilakukan pada 150 pasien RA yang baru didiagnosis. CRP dan derajat aktivitas RA dinilai pada saat awal diagnosis dan setelah 6 bulan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara CRP dan derajat aktivitas RA pada awal diagnosis maupun setelah 6 bulan.

Berdasarkan penjelasan tersebut, kadar CRP berkaitan dengan proses peradangan dan infeksi pada pasien RA. Untuk itu perlu adanya pemeriksaan penunjang terkait penyakit *rheumatoid arthritis*, yaitu pemeriksaan kadar CRP.

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui hubungan c-reactive protein dengan derajat aktivitas *rheumatoid arthritis* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2023.

METODE

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian analitik kuantitatif. Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari-Februari tahun 2024. Penelitian ini akan dilaksanakan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang berada di Kota Bandar Lampung. Penelitian ini menggunakan desain analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosa *rheumatoid arthritis* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada saat dilakukan penelitian selama bulan Januari-Februari tahun 2024 sampai dengan selesai. Pada penelitian ini pengambilan sampel menggunakan teknik total sampling. Variabel dependent atau variabel terikat penelitian ini adalah derajat aktivitas *rheumatoid arthritis*. Variabel independent atau variabel bebas penelitian ini adalah kadar CRP. Instrumen yang digunakan adalah lembar observasi pasien *rheumatoid arthritis* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Analisis bivariat dilakukan terhadap dua variabel yang diteliti yaitu hubungan CRP dengan derajat aktivitas *rheumatoid arthritis*. Untuk menguji hipotesis hubungan antara variabel bebas (CRP) dengan variabel terikat (derajat aktivitas *rheumatoid arthritis*) menggunakan uji korelasi pearson. Penelitian ini telah lolos kaji etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati Lampung dengan nomor 4066/EC/KEP-UNMAL/I/2024 tanggal 28 Desember 2023

HASIL

Penelitian dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang berada di Kota Bandar Lampung pada bulan Januari-Februari tahun 2024. Responden yang digunakan dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosa *rheumatoid arthritis* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada saat dilakukan penelitian dan data penelitian yang diambil adalah data primer yang diperoleh dari lembar observasi pasien *rheumatoid arthritis*. Dengan memperhatikan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan jumlah sampel sebanyak 53 responden. Sebagian besar responden berada pada kelompok usia 45-64 tahun sebanyak 24 orang (45.3%), berjenis kelamin perempuan sebanyak 48 orang (90.6%), berpendidikan SMA sebanyak 19 orang (35.8%) dan tidak bekerja sebanyak 38 orang (71.7%), kadar CRP di atas 6 (tinggi) sebanyak 45 orang (84.9%), dan sebagian besar pasien memiliki derajat aktivitas *rheumatoid arthritis* derajat tinggi sebanyak 30 orang (56.6%).

Diperoleh nilai p-value= 0.009 menunjukkan bahwa ada korelasi yang signifikan antara kadar CRP dengan derajat aktivitas *rheumatoid arthritis* dan juga menampilkan nilai korelasi sebesar 0.356. Nilai ini menunjukkan korelasi antara kadar CRP dengan derajat aktivitas *rheumatoid arthritis* yang bernilai positif dengan tingkat keeratan sedang. Dari hasil di atas dapat diartikan semakin tinggi kadar CRP maka semakin meningkatkan derajat aktivitas *rheumatoid arthritis*. Data hasil penelitian ini di sajikan dalam bentuk tabel 1.

Analisa Univariat

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden Pasien *Rheumatoid Arthritis* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2023

Variabel	Jumlah(n=53)	Persentase
Usia		
Remaja (13-19 tahun)	1	1.9%
Dewasa Muda (20-44 tahun)	20	37.7%
Dewasa Tengah (45-64 tahun)	24	45.3%
Lansia (65 tahun ke atas.)	8	15.1%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	5	9.4%
Perempuan	48	90.6%
Pendidikan		
SD	18	34.0%
SMP	1	1.9%
SMA	19	35.8%
PT	15	28.3%
Pekerjaan		
Tidak bekerja	38	71.7%
Bekerja	15	28.3%
Kadar CRP		
<6 (Rendah)	8	15.1%
>6 (Tinggi)	45	84.9%
Derajat Aktivitas RA		
Remisi	7	13.2%
Rendah	3	5.7%
Sedang	13	24.5%
Tinggi	30	56.6%

Analisa Bivariat

Tabel 2. Analisa Hubungan Kadar CRP dengan Derajat Aktivitas *Rheumatoid Arthritis* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2023

<i>Spearman's rho</i>	n	Sig	r
Kadar CRP			
Derajat aktivitas <i>rheumatoid arthritis</i>	53	0.009	0.356-1.000

PEMBAHASAN

Analisa Univariat

Dari hasil penelitian di atas dapat dilihat sebagian besar responden berada pada kelompok usia 45-64 tahun sebanyak 24 orang (45.3%), berjenis kelamin perempuan sebanyak 48 orang (90.6%), berpendidikan SMA sebanyak 19 orang (35.8%) dan tidak bekerja sebanyak 38 orang (71.7%), kadar CRP di atas 6 (tinggi) sebanyak 45 orang (84.9%), dan sebagian besar pasien memiliki derajat aktivitas *rheumatoid arthritis* derajat tinggi sebanyak 30 orang (56.6%).

Terjadinya peningkatan CRP pada pasien *rheumatoid arthritis* hal ini berhubungan dengan kadar CRP memuncak dalam 48-72 jam setelah terjadinya inflamasi dan akan segera kembali ke kadar normal. Jika pasien sudah melewati kadar puncak pemeriksaan CRP akan menjadi kurang bermakna (Baratawidjaja, 2018).

CRP sering kali digunakan sebagai penanda peradangan sistemik pada *rheumatoid arthritis*. Namun, CRP juga berperan sebagai regulator kekebalan yang memainkan peran penting dalam jalur inflamasi yang terkait dengan *rheumatoid arthritis* dan mempromosikan

efek aterogenik. Selain itu, comorbidities yang terkait dengan peradangan sistemik umum terjadi pada *rheumatoid arthritis*, dan CRP telah dikaitkan dengan risiko penyakit kardiovaskular, diabetes, sindrom metabolik, penyakit paru-paru, dan depresi. Hubungan antara peradangan sistemik, CRP, dan comorbidities pada *rheumatoid arthritis* kompleks, dan sulit untuk menentukan bagaimana perubahan level CRP dapat memengaruhi risiko atau progresi comorbidities tersebut (Pope, 2021).

Pada penderita *rheumatoid arthritis*, tingkat CRP dalam darah akan naik dalam respons terhadap peradangan. Tingkat CRP yang tinggi biasanya akan turun ketika pemicu yang mendasarinya berada dalam kontrol. Namun, beberapa orang dengan *rheumatoid arthritis* mungkin memiliki tingkat CRP yang normal (Schaeffer, 2012).

Pengukuran aktivitas *rheumatoid arthritis* sangat penting dalam mengelola kondisi pasien dengan *rheumatoid arthritis*. Dengan memantau aktivitas penyakit secara teratur, dokter dapat menilai respons terhadap pengobatan, mengidentifikasi flare-up penyakit, dan membuat keputusan terkait perubahan pengobatan. Penggunaan skala aktivitas penyakit *rheumatoid arthritis* membantu dalam memberikan gambaran yang lebih objektif mengenai kondisi pasien, memungkinkan dokter untuk membuat keputusan pengobatan yang lebih tepat, serta memantau perjalanan penyakit dari waktu ke waktu.

Analisa Bivariat

Dari hasil penelitian di atas di peroleh nilai p-value= 0.009 menunjukkan bahwa ada korelasi yang signifikan antara kadar CRP dengan derajat aktivitas *rheumatoid arthritis* dan juga menampilkan nilai korelasi sebesar 0.356. Nilai ini menunjukkan korelasi antara kadar CRP dengan derajat aktivitas *rheumatoid arthritis* yang bernilai positif dengan tingkat keeratan sedang. Dari hasil di atas dapat diartikan semakin tinggi kadar CRP maka semakin meningkatkan derajat aktivitas *rheumatoid arthritis*. Hasil penelitian di atas sejalan dengan penelitian Gonzalez-Gay (2005) yang bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara kadar CRP dan tingkat keparahan aterosklerosis pada pasien *rheumatoid arthritis*. Ditemukan korelasi antara nilai maksimum CRP dan ketebalan intimamedia arteri karotis ($p = 0.009$). Pasien dengan nilai rata-rata CRP tertinggi menunjukkan ketebalan intimamedia arteri karotis yang lebih besar. Namun, tidak ditemukan korelasi antara ESR dan ketebalan intimamedia arteri karotis.

Penelitian yang dilakukan oleh Anna dkk (2018) pada penderita *rheumatoid arthritis* yang berobat di poliklinik Reumatologi RSCM dalam periode April-Mei 2014 menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara CRP dengan derajat aktivitas AR ($p < 0,001$). Semakin tinggi nilai C-RP, semakin tinggi derajat aktivitas RA. Sama halnya penelitian yang dilakukan oleh Sri Wahyuni dkk (2019) yang dilakukan terhadap 60 pasien *rheumatoid arthritis* yang berobat di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar CRP dengan derajat aktivitas *rheumatoid arthritis*. Pasien dengan kadar CRP yang tinggi memiliki derajat aktivitas *rheumatoid arthritis* yang lebih berat.

Faktor yang bisa menyebabkan peningkatan kadar CRP diikuti dengan peningkatan aktivitas dan derajat keparahan pada penderita *rheumatoid arthritis* antara lain adalah sebagai berikut (1). Peradangan dan Kerusakan Jaringan: Peningkatan aktivitas arthritis rheumatoid dapat menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan di sendi-sendi, yang dapat memicu respons tubuh untuk meningkatkan produksi CRP. (2). Sistem Kekebalan Tubuh yang Aktif : *rheumatoid arthritis* adalah penyakit autoimun di mana sistem kekebalan tubuh menyerang jaringan sendi. Aktivitas penyakit yang meningkat dapat meningkatkan aktivitas sistem kekebalan tubuh, yang dapat mengakibatkan peningkatan kadar CRP. (3). Penggunaan Obat-Obatan : Beberapa obat yang digunakan untuk mengelola *rheumatoid arthritis*, seperti methotrexate atau biologics, dapat mempengaruhi kadar CRP. Peningkatan aktivitas penyakit

yang memerlukan penyesuaian dosis atau jenis obat juga dapat berkontribusi terhadap peningkatan kadar CRP. (4). Komplikasi Kesehatan Tambahan : Kondisi kesehatan tambahan, seperti infeksi, juga dapat menyebabkan peningkatan kadar CRP. Penderita *rheumatoid arthritis* yang mengalami infeksi selama peningkatan aktivitas penyakit mereka dapat mengalami peningkatan kadar CRP yang lebih tinggi (Baratawidjaja, 2018).

CRP adalah sebuah protein yang diproduksi oleh hati sebagai respons terhadap peradangan dalam tubuh. Peningkatan CRP umumnya terjadi pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* yang mengalami aktivitas penyakit yang lebih tinggi. Sebagai hasilnya, peningkatan CRP seringkali dikaitkan dengan peningkatan keparahan gejala dan aktivitas penyakit pada pasien *rheumatoid arthritis*. Selain sebagai penanda peradangan, peningkatan CRP juga dapat berperan sebagai prediktor potensial untuk peningkatan keparahan pada pasien *rheumatoid arthritis*. Pemantauan tingkat CRP secara berkala dapat membantu dalam mengevaluasi aktivitas penyakit dan merencanakan intervensi yang tepat (Baratawidjaja, 2018).

Tidak semua pasien dengan keluhan nyeri-nyeri sendi, dan bengkak merupakan pasien yang terkena penyakit reumatik seperti asam urat dan lainnya. Dengan keluhan seperti ini kita perlu melakukan pemeriksaan lebih lanjut dan kontrol secara rutin ke rumah sakit. Dengan melakukan pemeriksaan salah satunya pemeriksaan CRP kita dapat menegakkan diagnosis dan pengobatan yang tepat untuk pasien . Pemeriksaan CRP berguna untuk mengetahui apakah gejala yang muncul merupakan kondisi inflamasi atau non inflamasi, selain dari itu juga pemeriksaan CRP dalam darah berguna untuk mengetahui apakah ada penanda peradangan atau tidak di dalam tubuh, dan juga dapat mendeteksi adanya penyakit autoimun salah satunya Rheumatoid Arthritis. Pengukuran CRP merupakan gambaran umum untuk pemantauan derajat penyakit rheumatoid arthritis, pemantauan menggunakan DAS 28 untuk melihat pengobatan agar penyakit lebih terkendali atau terkontrol secara terus menerus, adapun kriteria penilaian DAS28 adalah menghitung jumlah sendi yang nyeri, jumlah sendi yang bengkak, visual analog scale, dan kadar CRP. (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021).

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis data hasil penelitian mengenai hubungan C-Reactive Protein dengan derajat aktivitas *rheumatoid arthritis* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2023 diperoleh kesimpulan sebagai berikut: Sebagian besar pasien *rheumatoid arthritis* memiliki kadar CRP di atas 6 (tinggi) sebanyak 45 orang (84.9%). Sebagian besar pasien memiliki derajat aktivitas *rheumatoid arthritis* derajat tinggi sebanyak 30 orang (56.6%). Ada korelasi yang signifikan antara kadar CRP dengan derajat aktivitas *rheumatoid arthritis* (p-value= 0.009 :r=0.356).

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti menyampaikan terima kasih atas dukungan, inspirasi dan bantuan kepada semua pihak dalam membantu peneliti menyelesaikan penelitian ini, termasuk pada peserta yang telah bersedia berpartisipasi dalam penelitian hingga selesai.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, Melati.(2016). Gambaran C- reaktif Protein Pada Obesitas. Bandung: Repository Poltekkes Bandung.
- Arisman. (2010). Buku Ajar Ilmu Gizi; Gizi dalam Daur Kehidupan (2nd ed.). Jakarta: EGC.
- Andriyani, N. A. (2018). Gambaran Faktor Predisposisi dan Presipitasi Kejadian Rheumatoid Arthritis Pada Individu. Doctoral Dissertation Universitas Muhammadiyah Surakarta.

- Anna Ariane, Harry Isbaggio, Dono Antono, Esthika Dewiasty, Imam Subekti, Aida Lydia, Bambang Setyohadi.(2014). Hubungan C-Reactive Protein (CRP) dengan Derajat Aktivitas Rheumatoid Arthritis. *Majalah Kedokteran Indonesia*. Volume: 64, No. 12
- Atiqah F. (2011).Perbandingan sensitivitas dan spesifisitas kadar CRP dan LED pada pasien rheumatoid arthritis di RSUD Dr. Pringadi, Medan. [SKRIPSI]. Medan: Universitas Sumatera Utara;
- Baratawidjaya, Karnen Garna, Rengganis Iris.(2018). *Imunologi Dasar Edisi ke 12*. Badan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; Jakarta hal 626.
- Choy E. (2012). *Understanding The Dynamics: Pathway Involved In The Pathogenesis Of Rheumatoid Arthritis*. Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology, vol. 51, pp.3-11
- Chauhan K, Jandu JS, Goyal A, Bansal P, Al-Dhahir MA. (2020).Rheumatoid Arthritis [Internet].. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ NBK441999/>
- EMudjaddid, M. P. (2017). Hubungan Derajat Aktifitas Penyakit Dengan Despresi Pada Pasien Artritis Reumatoid. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 4.
- Firestein GS, Mcinnes IB. (2017).Review Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*.;46(2):183–96.
- Firestein, S. (2017). *Textbook of Rheumatology Tenth Edition (Tenth)*. Philadelphia: Elsevier.
- Gibofsky A. (2012). Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Am J Manag Care*;18(13):295–302.
- Gonzalez-Gay, M. A., Gonzalez-Juanatey, C., Piñeiro, A., Garcia-Porrua, C., Testa, A., & Llorca, J. (2005). High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 32(7), 1219-1223.
- Hochberg, M. C., Silman, A. J., Smolen, J. E., Weinblatt, M. E., & Weisman, M. H. (2011). *Rheumatology (Fifth)*. Philadelphia: Elsevier.
- Hidriyah, Silvia dkk.(2018). Perbandingan Nilai Laju Endap Darah (Led) Antara Metode Westergren Dengan Metode Mikro ESR Pada Penderita Tuberkulosis Paru, *Jurnal Medikes*, Vol.5, No.2, 182-191.
- Jebakumar, A. J., Udayakumar, P. D., Crowson, C. S., & Matteson, E. L. (2013). Occurrence of gout in rheumatoid arthritis: It does happen! A population-based study. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 8(4), 433–437
- Kiswari, Rukman.(2014). *Hematologi dan Transfusi*, Erlangga, Jakarta.
- Kemenkes. (2011). *Pedoman Interpretasi Data Klinik*. Jakarta : Kemenkes. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kumar, P., & Clark, M. (2009). *Clinical Medicine (Seventh)*. Spain: Elsevier
- Notoadmodjo. (2018). *Metodologi penelitian kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta
- Nazarudin M.(2019). Pengaruh Getara Centrifuge Terhadap Hasil Pemeriksaan Laju Endap Darah (LED). *Jlabmed Vol 3 No 1*
- Otterness, I. G. (1994). The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. In *Seminars in arthritis and rheumatism*. Vol. 24, No. 2, pp. 91-104. WB Saunders.
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia (2021). *Diagnosis dan Pengelolaan Artritis Reumatoid*. Perhimpunan Reumatologi Indonesia
- Putra,T.R., Suega,K., Artana,I.G.N.B. (2013). *Pedoman Diagnosis dan Terapi Ilmu Penyakit Dalam*. Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah
- Price, S. A., & Wilson, L. M. (2012). *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit (6th ed.)*. Jakarta: EGC.

- Parks, C. G., Walitt, B. T., Pettinger, M., Chen, J., De, A. J., Hunt, J., ... Howard, B. V. (2011). Insecticide Use and Risk of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63(2).
- Pope, J. E., & Choy, E. H. (2021). C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 51, No. 1, . WB Saunders).
- Rose, S. (2018). Rheumatoid Arthritis – Prevention and Treatment with a Plant-Based Diet. *Orthopedics and Rheumatology Open Access Journal*, 13(1)
- Reza, Y.(2018). Korelasi antara Faktor Reumatoid dan Vascular Cell Adhesion Molecule-1 pada Pasien Artritis Reumatoid Tanpa Sindroma Metabolik. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. Vol. 5, No. 2
- Sambrook, P., Schrier, L., Taylor, T., & Ellis, A. (2010). *The Musculoskeletal System : Basic Science and Clinical Conditions* (Second). Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier.
- Sukarmin M . (2019). Perbandingan Hasil Pengukuran Laju Endap Darah Dengan Metode Manual dan Automatic. *Jurnal Manajemen Kesehatan Yayasan RS. Dr. Soetomo* Vol.5 No.1
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al.(2020).EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*.;79(6):685–99
- Silalahi, T. N. (2013). Penelitian Kadar High Sensitivity C-Reactive Protein Pada Subjek Sindrom Metabolik.
- Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. (2019).Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. ;78(11):1463–71
- Sudoyo, A. W., Setiati, S., Alwi, I., K, M. S., Setiyohadi, B., & Syam, A. F. (Eds.). (2014). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam (VI)*. Jakarta: Interna Publishing
- Sri Wahyuni, Sri Setyawati, dan Endang Sri Lestari.(2015). Pengaruh kadar C-reactive protein terhadap derajat aktivitas rheumatoid arthritis.Jurnal: Sari Pediatri.
- Schaeffer, T., Truchetet, M. É., & Richez, C. (2012). When and where does rheumatoid arthritis begin?. *Joint Bone Spine*, 79(6), 550-554.
- Selvarasu, P. S. A. (2016). *Hubungan Kadar C-Reaktif Protein (CRP) dan Laju Endap Darah (LED) pada Pasien Rheumatoid Arthritis Fase Flare di RSUP Haji Adam Malik pada Tahun 2012-2015* (Doctoral dissertation, Universitas Sumatera Utara).
- Tanto, C., Liwang, F., Hanifan, S., & Pradipta, E. A. (Eds.). (2014). *Kapita Selekta Kedokteran (IV)*. Jakarta: Media Aesculapius.
- van der Heijden, M., van der Helm-van Mil, A., Visser, H., et al.(2020). C-reactive protein does not predict disease activity in early rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Jurnal: Annals of the Rheumatic Diseases*. Volume: 79, No. 1
- Wiratma, D.Y., Situmorang, A. (2016). Pengaruh Perbedaan Metode Pemeriksaan Laju Endap Darah (LED) Terhadap Nilai LED Pasien Tersangka Penderita Tuberkulosis Paru Di UPT. Kesehatan Paru Masyarakat Dinas Kesehatan Provinsi Sumatra Utara Medan Tahun 2015. *Jurnal Analis Laboratorium Medik*, Vol.30, No.11, 24-31.
- Zhang, H., Yu, X., Wang, Y., Wang, X., Liu, X., & Wang, M.(2021). : C-reactive protein and disease activity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Jurnal: Arthritis Research & Therapy*. Volume: 23, No. 1