

SKRIPSI

**GAMBARAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL),
LED, DAN CRP PADA PASIEN ARTRITIS
REUMATOID DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG**



SALSABILA PUTRI

04011281823140

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022**

SKRIPSI

GAMBARAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL), LED, DAN CRP PADA PASIEN ARTRITIS REUMATOID DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran**



**SALSABILA PUTRI
04011281823140**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN

GAMBARAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL), LED, DAN CRP PADA PASIEN ARTRITIS REUMATOID DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar Sarjana
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

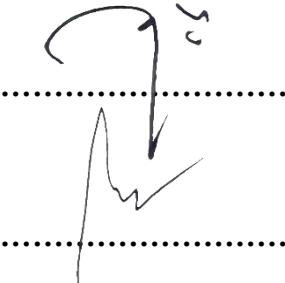
Oleh:

**Salsabila Putri
04011281823140**

Palembang, 11 Januari 2022
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

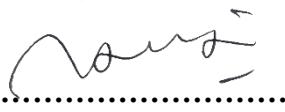
Pembimbing I

**dr. Muhammad Reagan, Sp.PD, M.Kes.
NIP. 198101202008121001**

.....


Pembimbing II

**dr. Nyimas Fatimah, Sp.KFR
NIP. 1671104706840004**

.....


Penguji I

**Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD, K-R, M.Kes.
NIP. 197207172008012007**

.....


Penguji II

**dr. Phey Liana, Sp.PK
NIP. 198108032006042001**

**Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter**

**dr. Susilawati, M.Kes.
NIP 197802272010122001**



Mengetahui,

Wakil Dekan 1
**Dr. dr. Irfanuddin, Sp.RC, M.Pd.Ked.
NIP 197306131999031001**

HALAMAN PERSETUJUAN

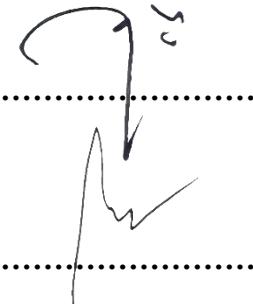
Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi dengan judul “Gambaran Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), LED, dan CRP Pada Pasien Artritis Reumatoid di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 11 Januari 2022.

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa laporan akhir skripsi

Palembang, 11 Januari 2022

Pembimbing I

dr. Muhammad Reagan, Sp.PD, M.Kes.
NIP. 198101202008121001

.....


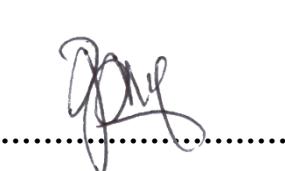
Pembimbing II

dr. Nyimas Fatimah, Sp.KFR
NIP. 1671104706840004

.....


Penguji I

Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD, K-R, M.Kes.
NIP. 197207172008012007

.....


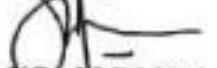
Penguji II

dr. Phey Liana, Sp.PK
NIP. 198108032006042001

**Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter**

dr. Susilawati, M.Kes.
NIP 197802272010122001



**Mengetahui,
Wakil Dekan 1**

Dr. dr. Irfannuddin, Sp.RG., M.Pd.Ked.
NIP 197306131999031001

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 11 Januari 2022
Yang membuat pernyataan



(Salsabila Putri)

Mengetahui,

Pembimbing I

Pembimbing II



dr. Muhammad Reagan, Sp.PD, M.Kes.
NIP. 198101202008121001



dr. Nyimas Fatimah, Sp.KFR
NIP. 1671104706840004

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Salsabila Putri

NIM : 04011281823140

Judul : Gambaran Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), LED, dan CRP Pada
Pasien Artritis Reumatoid di RSUP Dr. Mohammad Hoesin
Palembang

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/ plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/ plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 11 Januari 2022



Salsabila Putri

ABSTRAK

GAMBARAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL), LED, DAN CRP PADA PASIEN ARTRITIS REUMATOID DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Latar Belakang. Artritis reumatoid (AR) merupakan penyakit inflamasi sistemik kronis yang utamanya menyerang jaringan sinovial sendi. Inflamasi sistemik berkaitan dengan perubahan pada jumlah dan komposisi sel darah yang beredar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran nilai RNL, LED, dan CRP pada pasien artritis reumatoid.

Metode. Penelitian deskriptif dengan pendekatan retrospektif pada seluruh pasien artritis reumatoid yang menjalani rawat di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2019 – Desember 2020. Didapatkan 88 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Data diolah menggunakan aplikasi SPSS v25 dan disajikan dalam bentuk univariat disertai penjelasan deskriptif setiap variabel penelitian.

Hasil. Karakteristik demografi pasien artritis reumatoid didapatkan mayoritas pasien adalah perempuan (83%) dengan nilai tengah usia adalah 49 tahun. Didapatkan nilai tengah RNL 2,40; LED 37,50 mm/jam; dan leukosit $8,15 \times 10^3/\text{mm}^3$. Ditemukan 54,5% pasien artritis reumatoid memiliki nilai CRP dalam batas normal.

Simpulan. RNL pasien artritis reumatoid berada dalam batas normal, dengan proporsi yang hampir sama pada pasien yang memiliki nilai CRP normal dan meningkat. Sedangkan, terdapat peningkatan nilai LED pasien artritis reumatoid di atas nilai normal.

Kata Kunci: Artritis Reumatoid, Rasio Neutrofil Limfosit, Laju Endap Darah, *C-reactive protein*

Mengetahui,

Pembimbing I

dr. Muhammad Reagan, Sp.PD, M.Kes.
NIP. 198101202008121001

Pembimbing II

dr. Nyimas Fatimah, Sp.KFR
NIP. 1671104706840004

ABSTRACT

OVERVIEW OF NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR), ESR, AND CRP IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

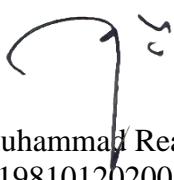
Backgrounds. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disease that primarily attacks the synovial tissue of the joints. Systemic inflammation is associated with changes in the number and composition of circulating blood cells. This study aims to determine the value of NLR, ESR, and CRP in rheumatoid arthritis patients.

Methods. This study is a descriptive study with retrospective approach on all of the rheumatoid arthritis patients who were treated at Internal Medicine Department in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang within January 2019 – December 2020 period. There were 88 samples that met the inclusion criteria. The data was processed by using SPSS v25 and presented in univariate form including the descriptive explanation of each research variable.

Results. Demographic characteristics showed that the majority of rheumatoid arthritis patients were women (83%) with mean age of 49 years. The mean value of RNL is 2.40; ESR is 37.50 mm/hour; and leukocytes $8.15 \times 10^3/\text{mm}^3$. It was found that 54,5% of the rheumatoid arthritis patients' CRP values were within the normal limit.

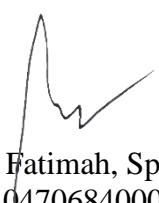
Conclusions. NLR of rheumatoid arthritis patients were within the normal limits, with almost equal proportion in patients who had normal and elevated CRP levels. Meanwhile, there was an increase in the ESR value of rheumatoid arthritis patients above the normal limits.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Erythrocyte Sedimentation Rate, C-reactive protein

Pembimbing I


dr. Muhammad Reagan, Sp.PD, M.Kes.
 NIP. 198101202008121001

Mengetahui,

Pembimbing II


dr. Nyimas Fatimah, Sp.KFR
 NIP. 1671104706840004

RINGKASAN

GAMBARAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL), LED, DAN CRP PADA PASIEN ARTRITIS REUMATOID DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Karya Tulis Ilmiah berupa Skripsi, Januari 2022

Salsabila Putri; dibimbing oleh dr. Muhammad Reagan, Sp.PD, M.Kes. dan dr. Nyimas Fatimah, Sp.KFR

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xviii + 69 halaman, 10 tabel, 4 gambar, 6 lampiran

Artritis reumatoid (AR) merupakan penyakit inflamasi sistemik kronis yang utamanya menyerang jaringan sinovial sendi. Inflamasi sistemik berkaitan dengan perubahan pada jumlah dan komposisi sel darah yang beredar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran nilai RNL, LED, dan CRP pada pasien artritis reumatoid.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif dengan desain studi cross-sectional pendekatan retrospektif. Teknik *total sampling* digunakan dan didapatkan total 88 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Data kemudian diolah menggunakan aplikasi SPSS v25 dan disajikan dalam bentuk tabel disertai dengan penjelasan deskriptif tiap variabel penelitian.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas pasien artritis reumatoid di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2019 – Desember 2020 adalah perempuan (83%) dengan nilai tengah usia pasien adalah 49 tahun. Nilai tengah RNL pasien adalah 2,40, nilai tengah LED pasien adalah 37,50 mm/jam dan nilai tengah leukosit pasien adalah $8,15 \times 10^3/\text{mm}^3$. Nilai CRP pasien artritis reumatoid ditemukan normal pada 54,5% pasien.

Dari penelitian ini didapatkan kesimpulan bahwa RNL pasien artritis reumatoid berada dalam batas normal dengan proporsi pasien yang memiliki CRP normal dan meningkat hampir sama banyak. Sedangkan LED pasien artritis reumatoid ditemukan mengalami peningkatan di atas batas normal.

Kata kunci: Artritis Reumatoid, Rasio Neutrofil Limfosit, Laju Endap Darah, *C-reactive protein*

SUMMARY

OVERVIEW OF NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR), ESR, AND CRP IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Scientific Paper in the form of Skripsi, January 2022

Salsabila Putri; supervised by dr. Muhammad Reagan, Sp.PD, M.Kes. and dr. Nyimas Fatimah, Sp.KFR

Medical Educational Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xviii + 69 pages, 10 tables, 4 pictures, 6 attachments

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disease that primarily attacks the synovial tissue of the joints. Systemic inflammation is associated with changes in the number and composition of circulating blood cells. This study aims to determine the value of NLR, ESR, and CRP in rheumatoid arthritis patients.

This study is a descriptive observational study with a retrospective cross-sectional design. Total sampling technique was used and 88 samples that met the inclusion criteria were obtained. The data was then processed using SPSS v25 and presented in tabular form with descriptive explanation of each variable.

The results of this study indicate that the majority of rheumatoid arthritis patients in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang within the period of January 2019 – December 2020 was female (83%) with a mean age of 49 years. The mean value of patients' NLR was 2.40, ESR mean value was 37.50 mm/hour, and leukocytes mean value was $8,15 \times 10^3/\text{mm}^3$. Whereas the CRP value were found to be normal in 54,5% of patients.

From this study, it was concluded that the NLR of rheumatoid arthritis patients was within the normal limits with almost equal proportion of patients who had normal and increasing CRP value. Meanwhile, ESR value of rheumatoid arthritis patients was found to have increased above the normal limits.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Erythrocyte Sedimentation Rate, C-reactive protein

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Salsabila Putri

NIM : 04011281823140

Judul : Gambaran Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), LED, dan CRP Pada
Pasien Artritis Reumatoide di RSUP Dr. Mohammad Hoesin
Palembang

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/ plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/ plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 11 Januari 2022



Salsabila Putri

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan rahmat serta hidayah-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul “Gambaran Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), LED, dan CRP Pada Pasien Artritis Reumatoid di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang”.

Penulisan skripsi ini tentu tidak lepas dari bimbingan, saran, dukungan, serta berbagai bentuk bantuan yang diberikan kepada penulis. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dosen pembimbing, dr. Muhammad Reagan, Sp.PD, M.Kes. dan dr. Nyimas Fatimah, Sp.KFR yang senantiasa membimbing dan mengarahkan penulis dalam penyusunan skripsi ini.
2. Dosen penguji, Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD, K-R, M.Kes. dan dr. Phey Liana, Sp.PK yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun untuk menyempurnakan skripsi ini.
3. Orang tua saya, Bapak Firdaus dan Ibu Erdayana Fatma yang senantiasa mendoakan dan memberikan dukungan serta motivasi kepada penulis.
4. Kakak-kakak saya, Geri, Andre, dan Farhan yang selalu memberikan doa dan motivasi kepada penulis.
5. Teman-teman saya yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang selalu mendorong penulis untuk tetap maju dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran demi mengembangkan penelitian ini menjadi lebih baik. Penulis juga berharap hasil dari penelitian ini dapat bermanfaat bagi banyak pihak.

Palembang, 6 Januari 2022



Salsabila Putri

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT.....	vii
RINGKASAN	viii
SUMMARY	ix
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	x
KATA PENGANTAR.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.5.2 Manfaat Kebijakan/ Tatalaksana.....	4
1.5.3 Manfaat Subjek/ Masyarakat	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Artritis reumatoid	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi.....	5
2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko	6

2.1.4	Patogenesis	9
2.1.5	Patofisiologi	13
2.1.6	Diagnosis	13
2.1.6.1	Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik	13
2.1.6.2	Pemeriksaan Penunjang	15
2.1.6.3	Klasifikasi	19
2.2	Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)	20
2.2.1	Definisi	20
2.2.2	Metode Pengukuran.....	21
2.2.3	Nilai Normal dan Interpretasi Hasil.....	23
2.2.4	Interferensi	25
2.3	Laju Endap Darah (LED)	26
2.3.1	Definisi	26
2.3.2	Metode Pengukuran.....	28
2.3.3	Nilai Normal dan Interpretasi Hasil.....	30
2.3.4	Interferensi	31
2.4	C-Reactive Protein (CRP).....	32
2.4.1	Definisi	32
2.4.2	Metode Pengukuran.....	33
2.4.3	Nilai Normal dan Interpretasi Hasil.....	33
2.4.4	Interferensi	34
2.5	Kerangka Teori	36
BAB 3 METODE PENELITIAN.....		37
3.1	Jenis Penelitian.....	37
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	37
3.3	Populasi dan Sampel.....	37
3.3.1	Populasi	37
3.3.1.1	Populasi Target	37
3.3.1.2	Populasi Terjangkau.....	37
3.3.2	Sampel	38
3.3.2.1	Besar Sampel	38
3.3.2.2	Cara Pengambilan Sampel	38
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	38
3.3.3.1	Kriteria Inklusi.....	38

3.3.3.2 Kriteria Eksklusi.....	38
3.4 Variabel Penelitian.....	39
3.5 Definisi Operasional.....	40
3.6 Cara Pengumpulan Data	42
3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	42
3.7.1 Analisis Univariat.....	42
3.8 Alur Kerja Penelitian.....	43
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	44
4.1 Hasil Penelitian.....	44
4.1.1 Karakteristik Demografi dan Klinis Pasien Artritis Reumatoid.....	44
4.2 Pembahasan.....	46
4.2.1. Karakteristik Demografi	46
4.2.2. Laju Endap Darah (LED)	47
4.2.3. <i>C-reactive Protein (CRP)</i>	48
4.2.4. Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)	48
4.2.5. Leukosit.....	50
4.3 Keterbatasan Penelitian	51
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	52
5.1 Kesimpulan.....	52
5.2 Saran	52
DAFTAR PUSTAKA.....	53
LAMPIRAN.....	60
BIODATA.....	69

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2. 1 Manifestasi Ekstra Artikular Arthritis Reumatoid	15
Tabel 2. 2 Kriteria Klasifikasi Arthritis Reumatoid ACR/EULAR 2010	20
Tabel 2. 3 Kondisi yang Berkaitan dengan Peningkatan dan Penurunan Neutrofil	24
Tabel 2. 4 Kondisi yang Berkaitan dengan Peningkatan dan Penurunan Limfosit	25
Tabel 2. 5 Nilai normal Laju Endap Darah (LED).....	30
Tabel 2. 6 Kondisi yang Berkaitan dengan Peningkatan dan Penurunan LED	31
Tabel 2. 7 Kondisi yang dikaitkan dengan peningkatan kadar CRP	34
Tabel 3. 1 Definisi Operasional	40
Tabel 3. 2 Definisi Operasional (Lanjutan)	41
Tabel 4. 1 Karakteristik Demografi dan Klinis Pasien Arthritis Reumatoid	45

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2. 1 Proses patogenesis artritis reumatoid (dari kiri ke kanan)	12
Gambar 2. 2 Erosi periartikular pada artritis reumatoid	19
Gambar 2. 3 Kerangka Teori.....	36
Gambar 3. 1 Alur Kerja Penelitian.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat Etik	60
Lampiran 2. Lembar Konsultasi.....	61
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian	62
Lampiran 4. Surat Selesai Penelitian	63
Lampiran 5. Output Pengolahan Data.....	64
Lampiran 6. Hasil Pemeriksaan Kemiripan Naskah	68

DAFTAR SINGKATAN

- ACPA : *Anti citrullinated peptide antibody*
- ACR : *American College of Rheumatology*
- ANA : *Antinuclear antibodies*
- Anti-CCP : *Anti-cyclic citrullinated peptide antibody*
- APC : *Antigen presenting cell*
- AR : Arthritis reumatoïd
- CCR6 : *C-C motif chemokine receptor 6*
- CD4+ : *Cluster of differentiation 4+*
- CD40 : *Cluster of differentiation 40*
- CRP : *C-reactive protein*
- CsDMARD : *Conventional synthetic disease modifying anti rheumatic drugs*
- CTD : *Connective tissue disease*
- CTLA4 : *Cytotoxic T-lymphocyte associated protein*
- DC : *Dendritic cell*
- DIP : *Distal interphalangeal*
- DMARD : *Disease-modifying antirheumatic drugs*
- EBV : Epstein-Barr virus
- EULAR : *European League Against Rheumatism*
- Fc : *Fragment crystallizable*
- FLS : *fibroblast-like synoviocytes*
- GM-CSF : *granulocyte macrophage- colony stimulating factor*
- HLA : *Human leukocyte antigen*
- Hs-CRP : *High sensitivity C-reactive protein*
- IBD : *Inflammatory bowel disease*
- IF- γ : Interferon- γ
- IgG : Immunoglobulin G
- IgM : Immunoglobulin M
- IL (1, 6, 8, 10, 17) : Interleukin
- IMT : Indeks massa tubuh

- JAK : Janus kinase
- LED : Laju endap darah
- LR : *Likelihood ratio*
- MCP : *Metacarpophalangeal*
- MHC : *Major histocompatibility complex*
- Micro-ESR : *Micro- Erythrocyte sedimentation ratio*
- MN : Mononuklear
- mRNA : *Messenger ribonucleid acid*
- MTP : *Metatarsophalangeal*
- NET : *neutrophil extracellular traps*
- NLR : *Neutrophil lymphocyte ratio*
- OAINS : Obat anti inflamasi non steroid
- PADI4 : *Peptydil arginine deaminase 4*
- PIP : *Proximal interphalangeal*
- PTPN22 : *Protein tyrosine phosphatase 22*
- RANKL : *Receptor activator of nuclear factor- K β ligand*
- RF : *Rheumatoid factor*
- RNL : Rasio neutrofil limfosit
- RSUP : Rumah sakit umum pusat
- SE : *shared epitope*
- SLE : *Systemic lupus erythematosus*
- SPSS : *Statistical Package for the Social Sciences*
- STAT4 : *Signal transducer and activator of transcription 4*
- TGF- β : *Transforming growth factor- β*
- TNF- α : *Tumor necrosis factor- α*
- TNFAIP3 : *TNF alpha induced protein 3*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Artritis reumatoid (AR) merupakan penyakit inflamasi sistemik kronis yang utamanya menyerang jaringan sinovial sendi. Jaringan sinovial berproliferasi secara tidak terkendali sehingga menyebabkan produksi cairan berlebih, destruksi kartilago, erosi tulang marginal, serta disrupti mekanik pada tendon dan ligamen. Prevalensi artritis reumatoid berkisar antara 0,5-1% dari seluruh populasi dunia dengan perempuan mempunyai prevalensi tiga kali lebih tinggi daripada laki-laki sebelum menopause.¹ Prevalensi artritis reumatoid di Asia, Afrika Selatan, dan Timur Tengah diperkirakan mencapai 0,16% dan prevalensi di Australia, Eropa Barat, dan Amerika Utara lebih tinggi yaitu sekitar 0,4-0,5%.² Di Indonesia, prevalensi artritis reumatoid adalah kurang dari 0,4%.³ Artritis reumatoid dapat terjadi pada semua rentang usia, namun angka kejadian paling tinggi berada pada usia 50-75 tahun.⁴

Etiologi artritis reumatoid masih belum diketahui secara pasti, namun permulaan penyakit ini diperkirakan terjadi akibat dari interaksi faktor genetik dan lingkungan.⁵ Beberapa faktor seperti jenis kelamin perempuan, usia yang lebih tua, riwayat keluarga yang menderita artritis reumatoid, paparan salisilat serta merokok juga berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya artritis reumatoid.³

Mekanisme dasar yang menyebabkan disabilitas dan peningkatan mortalitas pada pasien artritis reumatoid adalah inflamasi.⁶ Laju endap darah (LED) dan *C-reactive protein* (CRP) merupakan penanda inflamasi yang umum digunakan sebagai indikator untuk mengetahui aktivitas inflamasi pada artritis reumatoid.⁷ LED dan CRP juga merupakan penanda yang dikenal untuk menilai aktivitas penyakit pada infeksi, *connective tissue disease* (CTD), keganasan, serta penyakit jantung koroner.⁸ Namun, LED dan CRP memiliki beberapa kelemahan. LED dan CRP dipengaruhi oleh beberapa faktor yang tidak

berhubungan dengan inflamasi, seperti usia, jenis kelamin, anemia, dan gagal ginjal.⁹ Bahkan pada artritis reumatoid yang disertai gejala klinis, LED dan CRP dapat berada dalam batas normal.¹⁰

Inflamasi sistemik berkaitan dengan perubahan pada jumlah dan komposisi sel darah yang beredar. Pada banyak kondisi inflamasi, umumnya terjadi trombositosis, anemia normokromik, neutrofilia, serta limfositopenia. Oleh karena itu, komponen sel darah yang beredar dalam tubuh dapat digunakan untuk menilai aktivitas inflamasi.⁹ Beberapa tahun terakhir, *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) atau rasio neutrofil limfosit (RNL) telah banyak diteliti sebagai penanda inflamasi yang dinilai potensial untuk mengetahui inflamasi kronis.¹¹ RNL merupakan nilai yang didapatkan dengan membagi jumlah neutrofil dengan limfosit dari hasil pemeriksaan darah.¹² RNL diperoleh dari pemeriksaan darah yang relatif mudah dan murah untuk mengetahui aktivitas inflamasi sistemik.¹³ Pemeriksaan RNL telah disarankan sebagai penanda inflamasi pengganti apabila LED dan CRP tidak tersedia atau pada kasus yang meragukan akibat kondisi yang tumpang tindih.¹⁴ RNL juga berkaitan dengan prognosis yang buruk pada penyakit-penyakit inflamasi seperti kanker, gagal ginjal kronis, pankreatitis akut, serta infark miokard.¹⁵

Penelitian sebelumnya mendapatkan bahwa RNL pasien artritis reumatoid relatif lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.^{9,12,15,16} Di Indonesia, masih banyak tempat yang memiliki keterbatasan dalam pemeriksaan penunjang yang dibutuhkan untuk menilai aktivitas penyakit pada artritis reumatoid. Sehingga diperlukan pemeriksaan alternatif yang praktis dan mudah untuk dilakukan. Selain itu, penelitian mengenai nilai RNL pada pasien artritis reumatoid di Indonesia belum tersedia. Berdasarkan penjabaran di atas, penulis tertarik untuk menganalisis gambaran nilai RNL pada pasien artritis reumatoid di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana gambaran rasio neutrofil limfosit (RNL), LED, dan CRP pada pasien artritis reumatoid di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran rasio neutrofil limfosit (RNL), LED, dan CRP pada pasien artritis reumatoid di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik demografi pasien artritis reumatoid di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang
2. Mengetahui gambaran rasio neutrofil limfosit (RNL) pasien artritis reumatoid di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui gambaran nilai laju endap darah (LED) pasien artritis reumatoid di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Mengetahui gambaran nilai *C-reactive protein* (CRP) pasien artritis reumatoid di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
5. Mengetahui gambaran nilai leukosit pasien artritis reumatoid di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai gambaran rasio neutrofil limfosit (RNL), LED, dan CRP pada pasien artritis reumatoid.

1.5.2 Manfaat Kebijakan/ Tatalaksana

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan tenaga medis dalam penggunaan nilai RNL pada pasien artritis reumatoid.

1.5.3 Manfaat Subjek/ Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan subjek/masyarakat mengenai rasio neutrofil limfosit (RNL), LED, dan CRP pada pasien artritis reumatoid.

DAFTAR PUSTAKA

1. McInnes I, O'Dell JR. Rheumatoid Arthritis. In: Crow MK, Davidson NE, Drazen JM, Griggs RC, Landry DW, Levinson W, et al., editors. Goldman-Cecil Medicine [Internet]. 26th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. p. 1709–18. Available from: <https://rheumatoidarthritisnews.com/>
2. England BR, Mikuls TR. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Firestein & Kelly's Textbook of Rheumatology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2021. p. 1236–57.
3. Suarjana IN. Artritis Reumatoid. In: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, K. MS, Setiyohadi B, Syam AF, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 6th ed. 2014. p. 3130–50.
4. Krause M. Rheumatoid arthritis. In: Conn's Current Therapy 2021. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2021. p. 981–5.
5. Moreland LW, June RR. Rheumatoid Arthritis. In: Wing EJ, Schiffman FJ, editors. Cecil Essentials Of Medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2021. p. 771–7.
6. Abd-Elazeem MI, Mohamed RA. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in rheumatoid arthritis patients: Relation to disease activity. Egypt Rheumatol [Internet]. 2018 Oct;40(4):227–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1110116417301333>
7. Zhang Y, Yin Y, Kuai S, Shan Z, Pei H, Wang J. Combination of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as diagnostic biomarker for rheumatoid arthritis. Int J Clin Exp Med. 2016;9(11):22076–81.
8. Ghang B, Kwon O, Hong S, Lee C-K, Yoo B, Kim Y-G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a reliable marker of treatment response in rheumatoid arthritis patients during tocilizumab therapy. Mod Rheumatol [Internet]. 2017 May 4;27(3):405–10. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14397595.2016.1214340>
9. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, et al. The Association Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. J Clin Lab Anal [Internet]. 2016 Sep;30(5):597–601. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcla.21908>
10. Enginar AU, Kacar C. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte rate and their seasonal differences in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis patients using anti-TNF medication. Bratislava Med J [Internet]. 2019;120(08):586–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25924638>

11. Wibisana KA, Subekti I, Antono D, Nugroho P. Hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit dengan Kejadian Penyakit Arteri Perifer Ekstremitas Bawah pada Penyandang Diabetes Melitus Tipe 2. *J Penyakit Dalam Indones* [Internet]. 2019 Jan 1;5(4):184–8. Available from: <http://jurnalpenyakitdalam.ui.ac.id/index.php/jpdi/article/view/227>
12. Sağ S, Sağ MS, Tekeoğlu I, Kamanlı A, Nas K, Acar BA. Relationship of hematologic markers with IL-17 and IL-1 beta in patients with rheumatoid arthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil* [Internet]. 2018 Sep 13;31(4):703–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29578474>
13. Liu C-C, Ko H-J, Liu W-S, Hung C-L, Hu K-C, Yu L-Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 Oct;98(43):e17537. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000017537>
14. Illez OG, Ozkan FU, Aktas I. Parameters of total blood count; Might they be indicators of inflammation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis? *Acta Medica Mediterr* [Internet]. 2018;34(6):1751–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcla.21908>
15. Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T, et al. Neutrophil- and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab.* 2015;61(3–4):269–73.
16. Gökmen F, Akbal A, Reşorlu H, Binnetoğlu E, Cevizci S, Gökmen E, et al. Mean Platelet Volume and Neutrophil Lymphocyte Ratio as Related to Inflammation Markers and Anti-CCP in Rheumatoid Arthritis. *Aktuelle Rheumatol* [Internet]. 2014 Jul 7;41(06):488–91. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1374605>
17. Demoruelle MK, Deane KD. RHEUMATOID ARTHRITIS. In: *Rheumatology Secrets*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. p. 118–30.
18. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Hypersensitivity Disorders. In: *Cellular and Molecular Immunology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2021. p. 437–57.
19. Firestein GS. Etiology of rheumatoid arthritis. In: *Firestein & Kelly's Textbook of Rheumatology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2021. p. 1181–99.
20. Liao KP. Rheumatoid Arthritis. In: *RHEUMATOLOGY*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2019.
21. Neogi T, Felson D. Osteoarthritis and rheumatoid arthritis. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC, editors. *Mechanisms and Management of Pain for the Physical Therapist*: Second Edition. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2013. p. 645–57.
22. Petrovská N, Prajzlerová K, Vencovský J, Šenolt L, Filková M. The pre-

- clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2021 May;20(5):102797. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997221000616>
23. Anaya J-M, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy R, Cervera R. Autoimmunity: From Bench to Bedside. *Cancer and Autoimmunity*. 2013. 381–397, Chapter 24 p.
 24. Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2021 Feb;51(1):219–29. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017220302900>
 25. Chen W, Wang Q, Ke Y, Lin J. Neutrophil Function in an Inflammatory Milieu of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res* [Internet]. 2018 Dec 3;2018:1–12. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2018/8549329/>
 26. Sargin G, Senturk T, Yavasoglu I, Kose R. Relationship between neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2018 Dec;21(12):2122–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1756-185X.13400>
 27. Hidayat R, Suryana BPP, Wijaya LK, Ariane A, Hellmi RY, Adnan E, et al. Diagnosis dan Pengelolaan Arthritis Reumatoid. Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2021.
 28. Nowicki J, Yasuda GT. Rheumatoid Arthritis. In: Pizzorno JE, Murray MT, editors. *Textbook Of Natural Medicine*. 5th ed. Elsevier Inc.; 2021. p. 1767–76.
 29. Tishkowski K, Gupta V. Erythrocyte Sedimentation Rate [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Jul 13]. 638–646 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557485/>
 30. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ* [Internet]. 2016;115(6):317–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29094869>
 31. Haberman R, Nieves CEF, Cronstein BN, Saxena A. Acute phase reactants. In: Firestein & Kelly's *Textbook of Rheumatology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2021. p. 907–19.
 32. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of Inflammation. In: *Immunotoxicity Testing: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology* [Internet]. 2018. p. 57–79. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-8549-4_5
 33. Srivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK, Pandey A, Singh N, et al.

- Inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2015 Jan;43(1):81–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301054614000184>
34. Hacquebord JH, Rafija G, Trumble TE. Rheumatoid Arthritis. In: Principles of Hand Surgery and Therapy. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2017. p. 466–89.
 35. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* [Internet]. 2001;102(1):5–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11723675>
 36. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2016 May 3;26(3):372–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14397595.2015.1091136>
 37. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Van Pel M-C, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* [Internet]. 2017 Dec 3;10(1):12. Available from: <http://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-016-2335-5>
 38. Chung J, Ou X, Kulkarni RP, Yang C. Counting White Blood Cells from a Blood Smear Using Fourier Ptychographic Microscopy. del Alamo JC, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jul 17;10(7):e0133489. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0133489>
 39. Brown M, Wittwer C. Flow Cytometry: Principles and Clinical Applications in Hematology. *Clin Chem* [Internet]. 2000 Aug 1;46(8):1221–9. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/46/8/1221/5641363>
 40. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Med (United States)*. 2018;97(26):1–5.
 41. Tahir N, Zahra F. Neutrophilia. In: Decision Making in Medicine: An Algorithmic Approach: Third Edition [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Jul 18]. p. 240–1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570571/>
 42. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Interpretasi Data Klinik. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011. 1–83 p.
 43. Wilson DD. McGraw-Hill's Manual of Laboratory & Diagnostic Tests. Vol. 148. The McGraw-Hill Companies; 2008. 666 p.
 44. Lin BD, Hottenga J-J, Abdellaoui A, Dolan C V, de Geus EJC, Kluft C, et al. Causes of variation in the neutrophil-lymphocyte and platelet-

- lymphocyte ratios: a twin-family study. Biomark Med [Internet]. 2016 Oct;10(10):1061–72. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/bmm-2016-0147>
45. Bedel C, Korkut M, Armağan HH. NLR, d-NLR and PLR can be affected by many factors. Int Immunopharmacol [Internet]. 2021 Jan;90:107154. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567576920336213>
 46. Zengin O, Onder ME, Kalem A, Bilici M, Türkbeyle IH, Ozturk ZA, et al. New inflammatory markers in early rheumatoid arthritis. Z Rheumatol [Internet]. 2018 Mar 7;77(2):144–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00393-016-0187-y>
 47. Fischbach F, III MBD. A Manual Of Laboratory and Diagnostic Tests. 9th ed. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2015.
 48. Pagana KD, Pagana TJ. Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests. 6th ed. Missouri: Elsevier Inc.; 2018. 1171 p.
 49. Kolfenbach JR. Laboratory Evaluation. In: Rheumatology Secrets. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. p. 51–62.
 50. Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. Brain Behav Immun [Internet]. 2018 May;70:61–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159118300266>
 51. Pisetsky DS. Laboratory Testing in the Rheumatic Diseases. In: Crow MK, Davidson NE, Drazen JM, Griggs RC, Landry DW, Levinson W, et al., editors. Goldman's Cecil Medicine. 26th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. p. 1674–8.
 52. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. C Reactive Protein [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>
 53. Landry A, Docherty P, Ouellette S, Cartier LJ. Causes and outcomes of markedly elevated C-reactive protein levels. Can Fam Physician [Internet]. 2017 Jun;63(6):e316–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28615410>
 54. Chernecky C, Berger BJ. C. In: Laboratory Tests and Diagnostic Procedures. 6th ed. Ohio: Elsevier Inc.; 2013. p. 266–432.
 55. Ismaili H, Ismaili L, Rexhepi M. Values and Correlations between C-Reactive Protein and Apolipoprotein B after Treatment with Methotrexate at Patients with Rheumatoid Arthritis. Open Access Maced J Med Sci [Internet]. 2019 Apr 25;7(8):1293–8. Available from: <https://spiroski.migration.publicknowledgeproject.org/index.php/mjms/article/view/oamjms.2019.278>

56. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Apr 13;9(APR):1–11. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.00754/full>
57. Tigner A, Ibrahim SA, Murray I. Histology, White Blood Cell. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2021 Aug 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563148/>
58. Du J, Chen S, Shi J, Zhu X, Ying H, Zhang Y, et al. The association between the lymphocyte-monocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2017 Dec 14;36(12):2689–95. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-017-3815-2>
59. Remalante PPM, Salido EO, Penserga EG, Gauiran DT V. Red cell distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2020 Oct 19;40(10):1631–7. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00296-020-04685-3>
60. Mikhael EM, Ibrahim T. Neutrophil / Lymphocyte Ratio is not Correlated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients Neutrophil / Lymphocyte Ratio is not Correlated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients. *Iraqi J Pharm Sci*. 2013;22(2):9–14.
61. Jin Z, Cai G, Zhang P, Li X, Yao S, Zhuang L, et al. The value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as complementary diagnostic tools in the diagnosis of rheumatoid arthritis: A multicenter retrospective study. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2021 Jan 19;35(1):1–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23569>
62. Fadillah DY, Isbagio H. The Correlation Value of DAS28 with Anti-CCP Titer on Rheumatoid Arthritis Patients in Cipto Mangunkusumo Hospital in 2012-2016. *Indones J Rheumatol* [Internet]. 2018;10(2):60–3. Available from: <https://www.neliti.com/id/publications/65557/indonesia-and-the-law-of-the-sea>
63. Siemons L, ten Klooster PM, Vonkeman HE, van Riel PL, Glas CAW, van de Laar MA. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2014 Dec 6;15(1):368. Available from: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-15-368>
64. Culligan D, Watson HG. Blood and Bone Marrow. In: Cross SS, editor. *Underwood's Pathology*. 7th ed. Elsevier Inc.; 2019. p. 550–607.
65. Agustin JS, Masdar H, Asrizal. Gambaran Pasien Reumatoid Arthritis di RSUD Arifin Achmad Riau Province 2015-2019. *J Ilmu Kedokt*. 2020;14(1):42–8.

66. Selvarasu PSA. HUBUNGAN KADAR C-REAKTIF PROTEIN (CRP) DAN LAJU ENDAP DARAH (LED) PADA PASIEN RHEUMATOID ARTHRITIS FASE FLARE DI RSUP HAJI ADAM MALIK UN I VE R S IT A S S U M A T E R A U T A R A HUBUNGAN KADAR C-REAKTIF PROTEIN (CRP) DAN LAJU ENDAP DARAH (LED) PAD. Universitas Sumatera Utara; 2016.
67. Fawzy RM, Said EA, Mansour AI. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with disease activity indices and musculoskeletal ultrasound findings in recent onset rheumatoid arthritis patients. *Egypt Rheumatol* [Internet]. 2017 Oct;39(4):203–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1110116417300571>
68. Koca TT, Arslan A, Çiledağ Özdemir F, Berk E. The importance of red cell distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio as a new biomarker in rheumatoid arthritis. *Eur Res J* [Internet]. 2019 Apr 12;5(1):98–103. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/doi/10.18621/eurj.376346>
69. Bhatnagar M. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Assessment Using Neutrophil-ToLymphocyte Ratio and Platelet-To- Lymphocyte Ratio. *J Med Sci Clin Res* [Internet]. 2017 Oct 15;5(10):28888–93. Available from: <http://jmscr.igmpublication.org/v5-i10/70 jmscr.pdf>
70. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells* [Internet]. 2020 Apr 3;9(4):880. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/4/880>
71. Fang Q, Zhou C, Nandakumar KS. Molecular and Cellular Pathways Contributing to Joint Damage in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2020 Mar 17;2020:1–20. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2020/3830212/>