



e-ISSN : 2621-4660, p-ISSN : 1979-004X

Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada
Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi

Home page : https://ejurnal.universitas-bth.ac.id/index.php/P3M_JKBTH/index



DAMPAK MEROKOK PADA *RHEUMATOID ARTHRITIS*: TINJAUAN LITERATUR

THE IMPACT OF SMOKING ON RHEUMATOID ARTHRITIS: A LITERATURE REVIEW

Eka Priana*, Marita Kaniawati

Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana Bandung
Jl. Soekarno-Hatta No.754, Cipadung Kidul, Kec. Panyileukan, Kota Bandung, Jawa Barat 40614

*e-mail korespondensi: ekapriana51@yahoo.com

ABSTRAK

Rheumatoid arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan adanya peradangan kronis pada sendi. Meskipun etiologi penyakit ini tidak diketahui secara pasti, penelitian sebelumnya telah menunjukkan adanya kontribusi faktor genetik dan lingkungan dalam patologi RA. Merokok merupakan faktor lingkungan yang paling berpengaruh secara signifikan dalam perkembangan dan keparahan penyakit ini. Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk memberikan gambaran mengenai pengaruh merokok terhadap RA. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa intensitas maupun durasi merokok memiliki hubungan langsung dengan peningkatan risiko perkembangan RA. Selain itu, terdapat peningkatan kadar antibodi *rheumatoid factor* dan *anticitrullinated peptide antibodies* pada pasien RA yang memiliki kebiasaan merokok, dimana antibodi tersebut berhubungan dengan penghancuran sendi. Namun sebaliknya beberapa penelitian melaporkan adanya penurunan frekuensi RA pada pasien merokok. Hal tersebut disebabkan oleh kandungan nikotin pada rokok yang mempunyai efek inhibitori salah satunya dengan cara memodulasi respons imun, menekan produksi sitokin pro-inflamasi *Tumor Necrosis Factor alfa* (TNF- α) yang banyak ditemukan pada pasien RA, telah dibuktikan secara *in vivo* dan *in vitro*. Pengaruh asap rokok dan nikotin pada perkembangan RA perlu diteliti lebih lanjut untuk memberikan gambaran patogenesis dan pemahaman yang lebih baik lagi.

Kata Kunci: *rheumatoid arthritis* (RA); merokok; nikotin; *anticitrullinated peptide antibodies* (ACPA); *factor rheumatoid* (RF)

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by chronic inflammation of the joints. Although the etiology of this disease is not known with certainty, previous studies have shown the contribution of genetic and environmental factors in RA pathology. Smoking is the environmental factor that has the most significant influence on the development and severity of this disease. This review aims to examine the impact of smoking on the development and progression of *rheumatoid arthritis* (RA). Several studies show that the intensity and duration of smoking have a direct relationship with an increased risk of developing RA. In addition, there are increased levels of *rheumatoid factor* antibodies and *anticitrullinated peptide antibodies* in RA patients who have a smoking habit, where these antibodies are associated with joint destruction. However, on the contrary, several studies have reported a decrease in the frequency of RA in smoking patients. This is caused by the nicotine content in cigarettes which has an inhibitory effect, one of which is by modulating the immune response, suppressing the production of the pro-inflammatory cytokine *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α) which is often found in RA patients and has been proven *in vivo* and *in vitro*. The influence of cigarette

smoke and nicotine on the development of RA needs to be studied further to provide a better picture of the pathogenesis and understanding.

Keywords: rheumatoid arthritis (RA); smoking; nikotine; anticitullinated peptide antibodies (ACPA); factor rheumatoid (RF)

Diterima: 5 Februari 2025

Direview: 6 Februari 2025

Diterbitkan: 28 Februari 2025

PENDAHULUAN / INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan peradangan kronis pada membran sinovial yang menyebabkan kerusakan pada sendi. (Heluany C.S. *et al.*, 2022; Ishikawa & Terao, 2020; Romão & Fonseca, 2021) Menurut data Riskesdas tahun 2018, prevalensi penderita RA di Indonesia cukup tinggi yaitu sekitar 7,3%. (Balitbangkes Kemenkes RI, 2018) RA merupakan penyakit multifaktorial yang dipengaruhi oleh faktor genetik, lingkungan, dan gaya hidup. Banyak faktor lingkungan yang dikaitkan dengan peningkatan risiko berkembangnya RA seperti merokok, pola makan yang tidak sehat, obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan stres psikologis. Merokok merupakan faktor resiko yang paling signifikan terhadap perkembangan dan keparahan penyakit ini. (Romão & Fonseca, 2021)

Merokok mempengaruhi sistem imun tubuh dengan memicu berbagai perubahan morfologis, fisiologi, biokimiawi, dan enzimatis yang mengarah pada gangguan pertahanan antibakteri, aktivitas regulasi seluler, dan respons inflamasi. (Chang *et al.*, 2014) Paparan asap rokok telah dikaitkan dengan peningkatan insiden RA dan penurunan respon terhadap terapinya. Merokok dapat meningkatkan stres oksidatif dalam tubuh karena sistem antioksidan yang terganggu akibat radikal bebas yang terkandung pada tar dan uap asap rokok, dan berperan dalam etiologi RA. (Chang *et al.*, 2014; Roh, 2019) Selain itu, merokok juga dapat meningkatkan ekspresi *matrix metalloproteinase* (MMP), dan kadar sitokin proinflamasi diantaranya *Tumor Necrosis Factor alfa* (TNF- α) dan *Interleukin* (IL), yang berkontribusi terhadap penghancuran sendi yang progresif pada penderita RA. (Chang *et al.*, 2014; Heluany C.S. *et al.*, 2022)

Beberapa studi melaporkan hubungan antara merokok dan RA, risiko berkembangnya RA pada perokok hampir dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan non-perokok. (Sugiyama *et al.*, 2010) Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa perokok aktif dan mantan perokok dengan RA mengalami gejala yang lebih parah, kerusakan sendi yang lebih besar, dan respons terapi yang lebih buruk dibandingkan dengan yang tidak pernah merokok. (Bedecković *et al.*, 2023) Pada penelitian kohort yang dilakukan oleh (Roelsgaard *et al.*, 2020), menunjukkan bahwa pasien yang berhenti merokok mengalami perbaikan dalam aktivitas penyakit RA, hal tersebut mengindikasikan adanya pengaruh merokok terhadap patogenesis penyakit.

Meskipun telah banyak penelitian yang melaporkan pengaruh merokok terhadap perkembangan RA, namun ada beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa adanya peranan nikotin pada rokok yang dapat mengurangi peradangan pada model tikus. (Wu *et al.*, 2014) Pada penelitian yang dilakukan Lindblad *et al.* terhadap tikus yang diberi kolagen yang dapat menginduksi *arthritis* menunjukkan hasil bahwa pada kelompok tikus yang diberi paparan asap rokok mengalami perkembangan *arthritis* yang lebih lambat dibandingkan dengan kelompok kontrol. (Lindblad *et al.*, 2009) Zat utama dalam asap rokok, nikotin, mungkin memainkan peran penting dalam meredakan respons inflamasi dengan mengurangi pelepasan *Interleukin-6* (IL-6) dan *Interleukin-8* (IL-8) yang diinduksi oleh *Tumor Necrosis Factor alfa* (TNF- α) pada fibroblas sinoviosit dari pasien RA. (Gibbons & Hyrich, 2009)

Beberapa penelitian di atas menunjukkan hasil yang berbeda mengenai kaitan merokok dengan RA karena adanya faktor perancu seperti faktor genetik, penggunaan obat-obatan, prevalensi kebiasaan merokok, tingkat keparahan penyakit, faktor lingkungan, usia dan jenis kelamin, serta status kesehatan mental. Adanya pro dan kontra mengenai efek merokok terhadap perkembangan RA telah banyak dibahas, namun belum ada mekanisme yang jelas mengenai efek merokok terhadap patogenesis RA. Oleh karena itu, perlu dilakukan *literature review* dari beberapa jurnal penelitian untuk memberikan gambaran pengaruh merokok terhadap perkembangan RA.

METODE PENELITIAN

Pencarian literatur yang komprehensif dilakukan dengan memasukan beberapa kata kunci seperti “*smoking and Rheumatoid arthritis*”, “*nicotine and Rheumatoid arthritis*” pada basis data artikel *Google Scholar* dan *PubMed*. Artikel yang digunakan merupakan artikel yang dipublikasi pada rentang tahun 2009-2024. Artikel yang menjadi kriteria inklusi yaitu *original article* berupa *penelitian cohort*, *case-control* dan *experimental* mengenai faktor risiko merokok terhadap perkembangan RA khususnya pengaruh asap rokok dan nikotin. Adapun kriteria eksklusi yaitu artikel yang berupa *literature review*, dipublikasikan sebelum tahun 2009, dan artikel yang tidak berhubungan dengan merokok dan RA. Data dikumpulkan sesuai dengan kata kunci yang dimasukan, kemudian diidentifikasi sesuai dengan kriteria inklusi yang sudah ditentukan. Ekstraksi data dilakukan dengan mengambil informasi yang relevan dari setiap artikel terpilih yang sesuai dengan tujuan *review*. Dalam *review* ini dilakukan analisis komparatif dari setiap artikel yang didapatkan dengan membandingkan beberapa hasil penelitian mengenai pengaruh asap rokok dan nikotin terhadap perkembangan RA.

HASIL DAN PEMBAHASAN / RESULTS AND DISCUSSION

RA ditandai dengan peradangan kronis dan proliferasi jaringan sinovial yang mengarah pada penghancuran kartilago dan tulang. RA adalah penyakit multifaktorial yang melibatkan interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Di antara faktor lingkungan, merokok menunjukkan pengaruh yang kuat dengan RA pada Sebagian pasien. Berbagai penelitian sebelumnya telah melaporkan efek merokok terhadap perkembangan RA, dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil penelitian efek merokok terhadap perkembangan *rheumatoid arthritis*

Referensi	Metode penelitian	Sampel	Perlakuan	Faktor Perancu	Hasil Penelitian
Lindblad <i>et al.</i> (2009)	<i>Randomized control trial</i>	70 ekor tikus dengan <i>arthritis</i> yang diinduksi kolagen (CIA) Asap rokok: 25 ekor Nikotin: 10 ekor Kontrol : 35 ekor	1. Paparan asap rokok 2. Suplementasi nikotin	1. Paparan asap rokok 2. Suplementasi nikotin 3. Jenis makanan dan akses air 4. Usia dan jenis kelamin tikus 5. Kondisi lingkungan dan perawatan 6. Imunisasi dan stimulasi	1. Perkembangan dan tingkat keparahan RA pada tikus yang terpapar asap rokok lebih lambat dibandingkan kontrol. 2. Frekuensi RA pada tikus yang diberi nikotin lebih rendah dibandingkan kontrol. 3. Adanya keterlambatan onset pada tikus yang diberi nikotin. 4. Penurunan kadar IL-6 pada kelompok nikotin.
Van Maanen <i>et al.</i> , (2009)	<i>Randomized control trial</i>	32 tikus jantan (usia 8-10 minggu)	Kelompok 1: Vagotomi Kelompok 2: Operasi palsu Kelompok 3: Nikotin secara intraperitoneal	1. Variabilitas individu tikus 2. Usia dan jenis kelamin tikus 3. Rute dan dosis pemberian nikotin 4. Faktor lingkungan	1. Arthritis diperburuk oleh vagotomy dan diperbaiki dengan pemberian nikotin oral. 2. Nikotin oral menghambat

Referensi	Metode penelitian	Sampel	Perlakuan	Faktor Perancu	Hasil Penelitian
			Kelompok 4: air minum biasa (kontrol)	5. Desain penelitian 6. Metode pengukuran	degradasi tulang dan mengurangi ekspresi TNF- α pada jaringan sinovial.
Nizri <i>et al.</i> (2009)	Penelitian eksperiment al <i>in vivo</i>	57 tikus betina C57Bl/6 (usia 8 minggu) yang diinduksi <i>Experimental Autoimmune Encephalomy elitis</i> (EAE)	1. Kelompok perlakuan dengan nikotin = 17 ekor 2. Kelompok kontrol = 17 ekor 3. Kelompok <i>Knockout alpha 7 nicotinic acetylchlorine reseptor</i> ($\alpha 7nAChR$) = 11 ekor (<i>knockout</i>), 12 ekor (<i>wild-type</i>)	1. Vaitabilitas genetik 2. Lingkungan eksperimental 3. Metode pengukutan 4. Rute dan dosis pemberian nikotin 5. Waktu pengamatan 6. Komorbiditas 7. Tingkat stres	1. Nikotin mengurangi keparahan penyakit EAE dibandingkan dengan kontrol. 2. Efek Nikotin dalam EAE bergantung pada keberadaan $\alpha 7nAChR$.
Yu <i>et al.</i> (2011)	<i>Randomized control trial</i>	Tikus dengan <i>arthritis</i> yang diinduksi adjuvant (AIA)	Diberikan nikotin dengan dosis (0,625, 1,25, atau 2,5 mg/kg/hari, 200 μ l/tikus) secara intraperitoneal	1. Variablitas genetik 2. Dosis dan waktu pemberian nikotin 3. Lingkungan eksperimental 4. Status kesehatan dasar 5. Pengaruh lingkungan lain 6. Ketersediaan nutrisi	1. <i>Pretreatment</i> nikotin memperburuk <i>arthritis</i> , sementara <i>posttreatment</i> nikotin mengurangi penyakit. 2. Modulasi AIA yang diinduksi nikotin melibatkan perubahan spesifik pada respons imun seluler dan humoral terkait penyakit dalam AIA.

Referensi	Metode penelitian	Sampel	Perlakuan	Faktor Perancu	Hasil Penelitian
Zhou <i>et al.</i> (2012)	Penelitian eksperiment al <i>in vitro</i>	<i>Fibroblast-like synoviocytes</i> (FLS) diisolasi dari jaringan sinovial 4 pasien RA	Nikotin dengan konsentrasi (0,1–104 µM)	1. Variabilitas biologis 2. Konsentrasi dan durasi paparan nikotin 3. Lingkungan kultur sel 4. Penggunaan TNF-α 5. Interaksi dengan obat lain 6. Metode pengukutan	1. Konsentrasi rendah (0,1–100 µM) nikotin tidak mempengaruhi viabilitas FLS. 2. Nikotin pada konsentrasi 0,1–10 µM mengurangi ekspresi protein dan mRNA IL-6 dan IL-8 Nikotin juga menghambat translokasi <i>Nuclear factor kappa-B</i> (NF)-κB (p65) dari sitoplasma ke inti.
Yahya <i>et al.</i> (2012)	<i>Case-control study</i>	1.056 pasien yang didiagnosa RA (usia 18-70 tahun dari 9 pusat reumatologi Semenanjung Malaysia) 1.416 kontrol		1. Usia dan jenis kelamin 2. Tingkat pendidikan formal 3. Indeks Massa Tubuh (BMI) 4. Etnisitas	Perokok memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan RA ACPA positif dibandingkan dengan bukan perokok.
Jiang <i>et al.</i> (2014)	<i>Case-control study</i>	2.907 pasien yang didiagnosa RA 2.770 kontrol		1. Merokok 2. Konsumsi alkohol 3. Faktor genetik 4. Intensitas dan durasi penggunaan <i>snuff</i> 5. Bias ingatan 6. Variabel demografis	Tidak ada pengaruh yang signifikan antara paparan <i>snuff</i> basah terhadap RA.
Wu <i>et al.</i> (2014)	<i>Randomized control trial</i>	40 ekor tikus usia 6 minggu	1. Kelompok kontrol: (VGX+PBS) 2. Kelompok model: (VGX+PBS+CIA) 3. Kelompok Vagotomi: (VGX+PBS+CIA) 4. Kelompok nikotin: (VGX+Nic+CIA)	1. Variasi dalam respon biologis 2. Dosis nikotin 3. Waktu pemberian 4. Pengaruh lingkungan 5. Metodologi yang digunakan 6. Pengaruh lainnya	1. Perkembangan RA pada kelompok nikotin lebih rendah dibandingkan dengan lainnya 2. Tingkat infiltrasi sel inflamasi, hiperplasia sinovial, dan kerusakan tulang secara signifikan berkurang pada kelompok nikotin.

Referensi	Metode penelitian	Sampel	Perlakuan	Faktor Perancu	Hasil Penelitian
Ishikawa <i>et al.</i> (2019)	<i>Prospective cohort study</i>	6.239 warga Jepang yang didiagnosa RA, dikelompokkan berdasarkan riwayat merokoknya.		1. Komponen genetik 2. Status autoantibodi 3. Durasi dan intensitas merokok 4. Faktor lingkungan lainnya	1. Merokok pada saat onset RA meningkatkan <i>Rheumatoid Factor</i> (RF). 2. Pasien yang telah berhenti merokok sebelum onset RA menunjukkan tren penurunan risiko untuk mengembangkan tingkat <i>anticitrullinated peptide antibodies</i> (ACPA) atau RF yang tinggi.
Roelsgaard <i>et al.</i> (2020)	<i>Cohort study</i>	3.311 pasien dengan diagnosa RA, terbagi dalam: 1.012 orang mantan perokok 887 perokok aktif 1.412 tidak merokok		1. Usia dan jenis kelamin 2. Tingkat pendidikan formal 3. Indeks Massa Tubuh (BMI) 4. Etnisitas	1. Perokok aktif memiliki aktivitas penyakit RA yang lebih tinggi dibandingkan dengan mantan perokok atau yang tidak merokok. 2. Mantan perokok dan yang tidak merokok memiliki tingkat kejadian <i>Cardiovascular Disease</i> (CVD) yang lebih rendah dibandingkan dengan perokok aktif.
Bedeković <i>et al.</i> (2023)	<i>Prospective, clinical, cohort study</i>	210 pasien yang dipilih dari Pusat Reumatologi Rumah Sakit Universitas Osijek RA: 124 pasien (studi) <i>Osteoarthritis</i> (OA): 77 pasien (kontrol)		1. Data yang didapat melalui <i>Self-reporting</i> 2. Kematian dan data yang susah diakses 3. Ukuran sampel kecil 4. Variasi dalam pengelolaan penyakit 5. Faktor demografi dan kesehatan lainnya	Prevalensi merokok pada pasien RA lebih tinggi dibandingkan dengan pasien OA

Bedeković *et al.* (2023) melakukan penelitian kohort prospektif terhadap 210 pasien yang dipilih dari Pusat Reumatologi Rumah Sakit Universitas Osijek untuk melihat prevalensi merokok pada pasien RA, hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa prevalensi merokok pada pasien RA lebih tinggi dibandingkan dengan pasien *Osteoarthritis* (OA). Sejalan dengan (Roelsgaard *et al.*, 2020), melakukan penelitian kohort pada 3.311 pasien yang didagnosa RA dan dibagi menjadi 3 kategori (tidak merokok, perokok aktif, dan mantan perokok), perkembangan penyakit RA lebih tinggi pada perokok dibandingkan dengan mantan perokok atau yang tidak merokok.

Merokok diketahui mempengaruhi pembentukan *Rheumatoid Factor* (RF) dan *anticitrullinated peptide antibodies* (ACPA) yang merupakan antibodi khas yang ditemukan pada pasien dengan RA. Kadar RF dan ACPA berhubungan dengan penghancuran sendi dan kehilangan tulang sistemik. Hal tersebut sejalan dengan penelitian (Yahya *et al.*, 2012), perokok memiliki risiko yang lebih tinggi untuk meningkatkan kadar ACPA positif dibandingkan dengan bukan perokok. Selain itu (Ishikawa *et al.*, 2019), melakukan penelitian pada 6.239 kasus RA yang merupakan studi terbesar tentang RA di Asia, hasil penelitiannya menyatakan bahwa merokok pada saat onset RA dapat meningkatkan RF, sebaliknya pasien yang berhenti merokok sebelum onset RA dapat menurunkan risiko peningkatan kadar RF dan ACPA. Intensitas maupun durasi merokok memiliki hubungan langsung dengan peningkatan risiko perkembangan RA, bahkan setelah penghentian merokok karena kadar ACPA dan RF bertahan hingga 20 tahun. (Ishikawa *et al.*, 2019)

Merokok mempengaruhi respon imun bawaan maupun adaptif, yang mengarah pada perubahan kekebalan seluler dan humoral yang menyebabkan peradangan sistemik. Asap rokok menginduksi pelepasan TNF- α , reseptor TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, dan faktor koloni stimulasi *granulocyte-makrofag* (GM-CSF). Di sisi lain, merokok juga dikaitkan dengan penurunan produksi IL-6 melalui reseptor *Toll-like* (TLR)-2 dan 9, penurunan produksi IL-10 melalui aktivasi TLR-2, serta penurunan produksi IL-1 β , IL-2, TNF- α , dan *Interferon* (IFN- γ) oleh sel *mononuclear*. Efek inhibitori dari merokok telah dikaitkan dengan nikotin, hidrokuinon, dan karbon monoksida dalam asap rokok. Nikotin memiliki efek supresif terhadap kadar sitokin inflamasi IL-6, IL-8, dan IL-10. Beberapa efek inhibitori nikotin telah dikaitkan dengan pengaruhnya pada reseptor nikotin $\alpha 7$ asetilkolin yang ditemukan pada makrofag, sel T, dan sel B. Aktivasi reseptor ini telah terbukti mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi TNF- α , IL-1 β , IL-6 dan menekan reaksi sel *T helper-1* (Th1) dan sel *T helper-17* (Th17). (Lindblad *et al.*, 2009; Nizri *et al.*, 2009)

Penelitian yang dilakukan oleh Lindblad *et al.* (2009) menyatakan pada tikus yang diberi paparan asap rokok dan suplementasi nikotin terlihat bahwa frekuensi RA lebih rendah dan adanya keterlambatan onset pada tikus yang diberi nikotin. Selain itu, pada penelitian tersebut juga dilakukan uji *in vitro* yang menggunakan sel limpa tikus yang distimulasi oleh *lipopolysaccharide* (LPS) dan diamati bahwa nikotin menyebabkan penurunan kadar IL-6 yang signifikan. Hal tersebut sejalan dengan penelitian *in vitro* yang dilakukan (Zhou *et al.*, 2012), Nikotin pada konsentrasi 0,1–10 μ M mengurangi ekspresi protein dan mRNA IL-6 dan IL-8. Selain itu (Van Maanen *et al.*, 2009), pada penelitian eksperimentalnya terhadap tikus juga menyatakan bahwa nikotin dapat menghambat degradasi tulang dan mengurangi ekspresi TNF- α pada jaringan sinovial. (Wu *et al.*, 2014), menunjukkan bahwa perkembangan RA pada kelompok nikotin lebih rendah. Tingkat infiltrasi sel inflamasi, hiperplasia sinovial, dan kerusakan tulang secara signifikan berkurang pada kelompok nikotin. Pada penelitian tersebut, diketahui bahwa nikotin menghambat respons sel Th17, dimana sel Th17 dapat menginduksi fibroblas sinovial pada pasien RA dini untuk mengeluarkan sejumlah besar IL-6, IL-8, *matriks metalloproteinase-1* (MMP-1), dan *matriks metalloproteinase-3* (MMP-3), sehingga berkontribusi pada sinovitis dan kerusakan tulang. Sel Th17 juga dapat mempromosikan ekspresi reseptor aktivator ligan NF- κ B (RANKL) pada osteoklas yang terlibat dalam degradasi tulang. (Nizri *et al.*, 2009; Van Maanen *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2014)

KESIMPULAN / CONCLUSION

Merokok merupakan faktor risiko yang paling berperan terhadap perkembangan RA, dengan cara mempengaruhi respon imun bawaan maupun adaptif, yang mengarah pada perubahan kekebalan seluler dan humoral yang menyebabkan peradangan sistemik. Namun di sisi lain, nikotin yang terkandung dalam rokok mempunyai efek inhibitori yang dapat menekan mediator inflamasi yang berperan pada perkembangan RA. Efek asap rokok dan nikotin dalam patogenesis RA masih harus dievaluasi dengan adanya penelitian yang lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Balitbangkes Kemenkes RI. (2018). *Laporan Risesdas 2018 Nasional*.
- Bedeković, D., Kirner, D., Bošnjak, I., & Novak, S. (2023). *The Correlation between Cigarette Smoking and Rheumatoid Arthritis: An Eight-Year, Prospective, Clinical, Observational, Cohort Study*. <https://doi.org/10.20944/preprints202309.1478.v1>
- Chang, K., Yang, S. M., Kim, S. H., Han, K. H., Park, S. J., & Shin, J. Il. (2014). Smoking and rheumatoid arthritis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 15, Issue 12, pp. 22279–22295). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms151222279>
- Gibbons, L. J., & Hyrich, K. L. (2009). *Biologic Therapy for Rheumatoid Arthritis Clinical Efficacy and Predictors of Response*.
- Heluany C.S., Scharf P., Ayda Henriques Schneider, Paula Barbim Donate, Walter Dos Reis Pedreira Filho, Tiago Franco de Oliveira, Fernando Queiroz Cunha, & Sandra Helena Poliselli Farsky. (2022). Toxic Mechanisms of Cigarette Smoke and Heat-not-burn Tobacco Vapor Inhalation on Rheumatoid Arthritis. *Science of the Total Environment*, 809. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151097>
- Ishikawa, Y., Ikari, K., Hashimoto, M., Ohmura, K., Tanaka, M., Ito, H., Taniguchi, A., Yamanaka, H., Mimori, T., & Terao, C. (2019). Shared epitope defines distinct associations of cigarette smoking with levels of anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(11), 1480–1487. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215463>
- Ishikawa, Y., & Terao, C. (2020). The impact of cigarette smoking on risk of rheumatoid arthritis: A narrative review. In *Cells* (Vol. 9, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells9020475>
- Jiang, X., Alfredsson, L., Klareskog, L., & Bengtsson, C. (2014). Smokeless tobacco (moist snuff) use and the risk of developing rheumatoid arthritis: Results from a case-control study. *Arthritis Care and Research*, 66(10), 1582–1586. <https://doi.org/10.1002/acr.22325>
- Lindblad, S. S., Mydel, P., Jonsson, I. M., Senior, R. M., Tarkowski, A., & Bokarewa, M. (2009). Smoking and nicotine exposure delay development of collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Research and Therapy*, 11(3). <https://doi.org/10.1186/ar2728>
- Nizri, E., Irony-Tur-Sinai, M., Lory, O., Orr-Urtreger, A., Lavi, E., & Brenner, T. (2009). Activation of the Cholinergic Anti-Inflammatory System by Nicotine Attenuates Neuroinflammation via Suppression of Th1 and Th17 Responses. *The Journal of Immunology*, 183(10), 6681–6688. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902212>
- Roelsgaard, I. K., Ikdahl, E., Rollefstad, S., Wibetoe, G., Esbensen, B. A., Kitas, G. D., Van Riel, P., Gabriel, S., Kvien, T. K., Douglas, K., Wållberg-Jonsson, S., Rantapää Dahlqvist, S., Karpouzias, G., Dessein, P. H., Tsang, L., El-Gabalawy, H., Hitchon, C. A., Pascual-Ramos, V., Contreras-Yáñez, I., ... Semb, A. G. (2020). Smoking cessation is associated with lower disease activity and predicts cardiovascular risk reduction in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (United Kingdom)*, 59(8), 1997–2004. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez557>
- Roh, S. (2019). Smoking as a Preventable Risk Factor for Rheumatoid Arthritis: Rationale for Smoking Cessation Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis. In *Journal of Rheumatic Diseases* (Vol. 26, Issue 1, pp. 12–19). Korean College of Rheumatology. <https://doi.org/10.4078/jrd.2019.26.1.12>
- Romão, V. C., & Fonseca, J. E. (2021). Etiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A State-of-the-Art Review. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.689698>
- Sugiyama, D., Nishimura, K., Tamaki, K., Tsuji, G., Nakazawa, T., Morinobu, A., & Kumagai, S. (2010). Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(1), 70–81. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.096487>
- Van Maanen, M. A., Lebre, M. C., Van Der Poll, T., LaRosa, G. J., Elbaum, D., Vervoordeldonk, M. J., & Tak, P. P. (2009). Stimulation of nicotinic acetylcholine receptors attenuates collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis and Rheumatism*, 60(1), 114–122. <https://doi.org/10.1002/art.24177>
- Wu, S., Luo, H., Xiao, X., Zhang, H., Li, T., & Zuo, X. (2014). Attenuation of collagen induced arthritis via suppression on Th17 response by activating cholinergic anti-inflammatory pathway with nicotine. *European Journal of Pharmacology*, 735(1), 97–104.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.04.019>

- Yahya, A., Bengtsson, C., Lai, T. C., Larsson, P. T., Mustafa, A. N., Abdullah, N. A., Muhamad, N., Hussein, H., Klareskog, L., Alfredsson, L., & Murad, S. (2012). Smoking is associated with an increased risk of developing ACPA-positive but not ACPA-negative rheumatoid arthritis in Asian populations: Evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. *Modern Rheumatology*, 22(4), 524–531. <https://doi.org/10.1007/s10165-011-0544-2>
- Yu, H., Yang, Y. H., Rajaiah, R., & Moudgil, K. D. (2011). Nicotine-induced differential modulation of autoimmune arthritis in the lewis rat involves changes in interleukin-17 and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Arthritis and Rheumatism*, 63(4), 981–991. <https://doi.org/10.1002/art.30219>
- Zhou, Y., Zuo, X., Li, Y., Wang, Y., Zhao, H., & Xiao, X. (2012). Nicotine inhibits tumor necrosis factor- α induced IL-6 and IL-8 secretion in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 32(1), 97–104. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1549-4>