

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Reumatoid Arthritis (RA) merupakan peradangan sendi autoimun, RA paling umum terjadi pada orang dewasa. Pada RA sistem kekebalan tubuh tidak berfungsi normal sebagaimana mestinya. RA menyebabkan rasa sakit dan pembengkakan di pergelangan tangan dan sendi-sendi kecil tangan dan kaki. Kekakuan sendi untuk waktu yang lama di pagi hari merupakan salah satu gejala dari RA. Ini dapat berlangsung satu sampai dua jam (atau bahkan sepanjang hari). Tanda dan gejala lain yang dapat terjadi pada RA meliputi hilangnya energi, demam ringan, kehilangan selera makan, dan benjolan keras, disebut nodul reumatoid, yang tumbuh di bawah kulit di tempat-tempat seperti siku dan tangan. RA memiliki dampak negatif pada kemampuan melakukan kegiatan sehari-hari, termasuk pekerjaan dan tugas rumah tangga, dan cenderung mengarah ke disabilitas dan mortalitas bila tidak terkontrol dengan memadai. Sekitar 75% pasien RA adalah wanita. Pada banyak kasus RA terjadi pada pasien dengan usia antara 30 hingga 50, meski jarang namun RA dapat pula menyerang pada usia dibawah 30 tahun. Perawatan untuk RA dapat menghentikan nyeri sendi dan pembengkakan. Perawatan juga mencegah kerusakan sendi. Perawatan dini akan memberikan hasil jangka panjang yang lebih baik. Latihan ringan, seperti berjalan, dan peregangan dapat meningkatkan kekuatan otot. Ini akan meningkatkan kesehatan secara keseluruhan dan menurunkan tekanan pada sendi (*American College of Rheumatology*, 2015).

Menurut WHO (2010) lebih dari 355 juta orang di dunia menderita RA. Dapat diartikan satu dari setiap enam orang di dunia, di antaranya adalah penyandang reumatoid arthritis. Prevalensi RA di Indonesia mencapai 23,6% hingga 31,3%. Wanita di atas 50 tahun prevalensinya meningkat hampir 5%. Faktor risiko dalam peningkatan terjadinya RA selain jenis kelamin, adanya riwayat keluarga, umur, paparan salisilat dan merokok. Guna mengurangi perkembangan RA, sebagian besar pasien RA harus diobati dengan terapi *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARD) segera setelah diagnosis ditetapkan. Metode pemantauan aktivitas penyakit yang akurat diperlukan untuk menilai efek terapi ini. Kontrol yang cepat dan memadai terhadap aktivitas penyakit diperlukan untuk mencegah kerusakan sendi, kehilangan fungsi, dan untuk mempertahankan kualitas hidup. Pilihan pengobatan perlahan-lahan muncul. Dimana yang awalnya mengendalikan gejala dan peradangan (yaitu, memanfaatkan agen anti-inflamasi non-steroid [NSAID] dan kortikosteroid) secara bertahap berubah menjadi strategi untuk mencegah kerusakan dan perkembangan penyakit (Scher, 2013).

Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDs) merupakan landasan pengobatan RA yang menargetkan jalur peradangan yang bertanggung jawab untuk pembengkakan dan kerusakan sendi. DMARD dapat diklasifikasikan berdasarkan struktur dan mekanisme kerjanya (Smolen 2014). DMARDs memiliki potensi untuk mengurangi kerusakan sendi, mempertahankan integritas dan fungsi sendi dan pada akhirnya mengurangi biaya perawatan dan meningkatkan produktivitas pasien RA. Semua DMARD memiliki beberapa ciri yang sama yaitu bersifat relatif *slow acting* yang

memberikan efek setelah 1-6 bulan pengobatan kecuali agen biologik yang efeknya lebih awal. Setiap DMARDs mempunyai toksisitas masing-masing yang memerlukan persiapan dan pengawasan dengan cermat. Pemberian DMARD bisa diberikan tunggal atau kombinasi. Pada pasien-pasien yang tidak respons atau respon minimal dengan monoterapi DMARD, diberikan DMARD kombinasi atau diganti dengan DMARD jenis lain (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014).

Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) adalah landasan pengobatan RA, dan dapat meminimalkan atau mencegah kerusakan sendi dan menyebabkan remisi klinis pada pasien RA. Berdasarkan efikasi, keamanan, biaya, kemampuan untuk menyesuaikan dosis dan metode pemberian, metotreksat adalah DMARD lini pertama yang direkomendasikan untuk kebanyakan pasien RA. Sekitar 40% pasien berespons monoterapi metotreksat (menggunakan kriteria respon *American College of Rheumatology*), dengan tingkat respons yang lebih tinggi mungkin dalam kombinasi dengan lainnya (Medicinewise, 2018).

Dalam beberapa dekade terakhir, metotreksat (MTX) telah menjadi andalan pengobatan untuk RA. Telah terbukti efektif dengan risiko yang relatif rendah. Selain itu, MTX telah terbukti memiliki tingkat retensi jangka panjang yang lebih baik daripada obat anti-reumatik penyakit lainnya (DMARDs). Efek samping adalah alasan paling umum untuk penghentian MTX, terutama pada tahap awal pengobatan. Efek samping yang parah jarang terjadi, dan sebagian besar pasien RA mampu mentolerir dosis tinggi MTX untuk waktu yang lama. Rendahnya efektivitas adalah alasan paling umum kedua

untuk penghentian terapi MTX. Ketika MTX tidak efektif, mungkin beralih untuk agen lain (baik DMARD konvensional atau agen biologis) atau obat tambahan dapat ditambahkan ke terapi. Uji klinis menunjukkan bahwa dosis yang lebih tinggi dari MTX lebih efektif, dan pengobatan dengan dosis lebih tinggi dapat meningkatkan respons terapeutik. Ketika digunakan pada dosis yang tepat, terapi DMARD konvensional untuk RA dapat sama efektifnya dengan agen biologis yang lebih baru dan lebih mahal. Namun, dosis yang lebih tinggi dari MTX juga dikaitkan dengan peningkatan frekuensi efek samping, termasuk gejala hepatotoksitas dan gastrointestinal (GI) (Harris and Bernard, 2018).

Metotreksat (MTX) dalam dosis rendah, umumnya digunakan sebagai obat anti-reumatik, karena efektivitasnya yang tinggi, serta rendahnya toksisitas dan biaya pengobatan. MTX menghambat pembentukan poliamina yang mengurangi produksi faktor reumatoid dan sifat anti-inflamasinya dengan meningkatkan konsentrasi adenosin dan mengurangi sitokin (Syed Tanveer Abbas Gilani *et al.*, 2012). Metotreksat bekerja dengan cara menghambat enzim dihidrofolat reduktase sehingga menghambat sintesis timidilat dan purin. Pada jangka panjang dosis rendah dilaporkan terjadinya sirosis dan fibrosis hati pada 30-40% pasien psoriasis dan lebih rendah pada pasien rematoid arthritis (Farmakologi dan Terapi, 2012).

Peningkatan enzim hepar adalah efek samping kedua yang paling umum selama pengobatan MTX setelah efek samping gastrointestinal. Untuk memeriksa efek samping pada pasien yang menerima MTX, Salliot dan Van der Heijde (2009) mengumpulkan hasil dari 21 studi prospektif yang menyajikan sejumlah efek samping.

Dimana di antara 3463 pasien dengan RA yang menerima rata-rata dosis rendah MTX (8,8 mg / minggu) untuk durasi rata-rata 36,5 bulan, 72,9% pasien memiliki setidaknya satu efek samping. Efek samping yang paling umum adalah gastrointestinal dan peningkatan enzim hati. Kremer melakukan penelitian observasional yang panjang (hingga 104 bulan, dosis rata-rata MTX antara 12,4 dan 14,6 mg / minggu) pada sejumlah kecil pasien. Pada awal percobaan, 29 pasien dilibatkan. dan setelah 79 bulan, 20 tetap dalam penelitian. Prevalensi pasien yang mengalami efek samping setelah 2 tahun pengobatan adalah 79-85% dan konstan dari waktu ke waktu (hingga 104 bulan). Peningkatan enzim hepar (di atas batas atas normal) terjadi terutama selama 4 tahun pertama pengobatan (69-88%) dan kemudian menurun (25% kemudian 15% setelah 79 bulan) (Salliot and Heijde, 2008).

Pemeriksaan fungsi hepar diperlukan guna membantu diagnosis dokter terhadap pasien, terkait adanya risiko gangguan fungsi hepar. Pemeriksaan tes fungsi hepar yang diperlukan meliputi pemeriksaan yang spesifik terhadap inflamasi parenkim hepar yaitu, *Aspartate Transaminase (AST) / Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)* atau *Alanine Transaminase (ALT) / Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)* (Reza dan Rachmawati, 2017).

Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan tersebut, dimana pasien yang menerima terapi MTX dapat mengalami peningkatan enzim hati yang cukup tinggi. Melihat efek samping tersebut maka perlu dilakukan penelitian untuk mengamati kadar enzim hepatic sehingga diharapkan dapat mengurangi risiko hepatotoksisitas pada pasien demi meningkatkan kualitas hidup pasien. Pada penelitian ini

dilakukan untuk melihat risiko peningkatan kadar enzim hepatik selama 6 bulan penggunaan metotreksat.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah penggunaan metotreksat selama 6 bulan meningkatkan kadar SGOT pasien reumatoid artritis di RSUD dr. Soetomo Surabaya?
2. Apakah penggunaan metotreksat selama 6 bulan meningkatkan kadar SGPT pasien reumatoid artritis di RSUD dr. Soetomo Surabaya?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengidentifikasi pengaruh penggunaan metotreksat selama 6 bulan terhadap peningkatan kadar SGOT dan SGPT pasien reumatoid artritis di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

1.4 Hipotesis Penelitian

Penggunaan metotreksat selama 6 bulan meningkatkan kadar SGOT dan SGPT pada pasien reumatoid artritis di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Untuk mengetahui dampak penggunaan metotreksat selama 6 bulan pada pasien reumatoid artritis terhadap kadar SGOT dan SGPT pasien.
2. Sarana evaluasi dan monitoring penggunaan obat metotreksat selama 6 bulan pada pasien reumatoid artritis

3. Meningkatkan pengetahuan dan pengalaman penelitian tentang reumatoid arthritis yang dapat berfungsi sebagai pendukung, pembanding dan pelengkap di penelitian selanjutnya.