

**PENGARUH PENGGUNAAN TERAPI KOMBINASI
TOCILIZUMAB DAN METOTREKSAT TERHADAP
KUALITAS HIDUP PASIEN *RHEUMATOID ARTHRITIS***



KRISTA KURNIA RAJANI

2443017183

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2021

**PENGARUH PENGGUNAAN TERAPI KOMBINASI
TOCILIZUMAB DAN METOTREKSAT TERHADAP
KUALITAS HIDUP PASIEN *RHEUMATOID ARTHRITIS***

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata I
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

KRISTA KURNIA RAJANI

2443017183

Telah disetujui pada tanggal 04 Juni 2021 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I



apt. Elisabeth K.,S.Farm.,M.Farm.Klin.
NIK. 241.14.0831

Pembimbing II



apt. Galuh N.P.S.Farm.,M.Farm.Klin.
NIK. 241.14.0810

Mengetahui
Ketua Penguji



apt. Drs. Didik Hasmono, MS.
NIK . 195809111986011001

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Pengaruh Penggunaan Terapi Kombinasi Tocilizumab dan Metotreksat Terhadap Kualitas Hidup Pasien *Rheumatoid Arthritis*** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 15 Juni 2021



Krista Kurnia Rajani
2443017183

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 15 Juni 2021



Krista Kurnia Rajani
2443017183

ABSTRAK

PENGARUH PENGGUNAAN TERAPI KOMBINASI TOCILIZUMAB DAN METOTREKSAT TERHADAP KUALITAS HIDUP PASIEN *RHEUMATOID ARTHRITIS*

KRISTA KURNIA RAJANI
2443017183

Rheumatoid arthritis adalah salah satu penyakit autoimun yang berupa inflamasi pada pasien dewasa. *Rheumatoid arthritis* banyak terjadi pada usia produktif dan mempengaruhi banyak aspek seperti fisik, mental, sosial, ekonomi, sehingga dapat mempengaruhi kualitas hidup seseorang. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji literatur mengenai pengaruh terapi kombinasi tocilizumab dan metotreksat terhadap kualitas hidup pasien *rheumatoid arthritis*. Penelitian ini dilakukan dengan pengumpulan data menggunakan *database* online PUBMED dan Google Scholar. Instrumen yang digunakan dalam mengukur kualitas hidup yaitu *Short Form-36*, *Short Form-12*, dan *Health Assessment Questionnaire*. Hasil penelitian yang menggunakan instrumen *Short Form-36* menunjukkan adanya peningkatan fungsi fisik yang dilihat pada skor *Short Form-36* yang mengalami perubahan dari *baseline* hingga minggu ke-104 dengan skor rata-rata diatas nilai normatif memiliki kualitas hidup baik sedangkan instrumen *Short Form-12* menunjukkan adanya peningkatan pada kesehatan mental dan fisik. Namun di sisi lain adanya penurunan pada kesehatan mental dan fisik karena dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti tingkat kecemasan, depresi dan perubahan fungsi fisik yang menurun. Penelitian yang menggunakan instrumen *Health Assessment Questionnaire* menunjukkan hasil yang baik dalam meningkatkan status fungsional yang dapat dilihat pada perubahan skor *Health Assessment Questionnaire* dari *baseline* hingga minggu ke-104 yang semakin menurun. Hasil studi literatur menunjukkan bahwa pemberian terapi kombinasi tocilizumab dan metotreksat dapat menurunkan peradangan, perbaikan dalam fungsi fisik, tingkat remisi yang sedikit lebih baik dan perkembangan kerusakan sendi yang lebih rendah sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Hal ini dapat dinilai dari aspek-aspek kualitas hidup yang meliputi aspek mobilitas atau energi, perawatan diri, suasana hati atau emosional dan kontak fisik.

Kata kunci: *Rheumatoid arthritis*, terapi kombinasi, tocilizumab, metotreksat, kualitas hidup

ABSTRACT

THE EFFECT OF TOCILIZUMAB AND METHOTREXATE COMBINATION THERAPY ON THE QUALITY OF LIFE OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

**KRISTA KURNIA RAJANI
2443017183**

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease related to inflammation in adult patients. Rheumatoid arthritis disease occurs at productive age and affects many aspects such as physical, mental, social and economical; hence rheumatoid arthritis can affect the quality of life. This research has the purpose of reviewing literature about the effect of tocilizumab and methotrexate combination therapy on quality of life rheumatoid arthritis patients. This research was conducted by collecting data using the PUBMED database online and Google Scholar. The instruments used to measure quality of life were Short Form-36, Short Form-12, and Health Assessment Questionnaire. The study results using the Short Form-36 instrument tool showed an increase in physical function as seen in the Short Form-36 score, which changed from baseline to week 104 with an average score above the normative value of having a good quality of life. In contrast, Short Form-12 instrument showed an improvement in mental and physical health. But on the other hand, there is a decline in mental and physical health because it is influenced by several factors such as anxiety, depression and decreased physical function changes. Research that uses the Health Assessment Questionnaire instrument shows promising results in improving functional status, which can be seen in changes in Health Assessment Questionnaire scores from baseline to week 104, which are decreasing. The literature study results explained that the combination therapy of tocilizumab and methotrexate could reduce inflammation, improve physical function, slightly better remission rates, and slower progression of joint damage, the quality of life in rheumatoid arthritis patients could improve. It can be assessed from the quality of life aspects which include aspects, including mobility or energy, self-care, mood or emotional and physical touch.

Keywords: Rheumatoid arthritis, combination therapy, tocilizumab, methotrexate, quality of life

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, sehingga skripsi ini dengan judul **“Pengaruh Penggunaan Terapi Kombinasi Tocilizumab dan Metotreksat Terhadap Kualitas Hidup Pasien *Rheumatoid Arthritis*”** dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini :

1. Tuhan Yesus dan Bunda Maria atas berkat, rahmat, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Kepada orang tua Bapak Mateus Nebu (Almarhum) dan Ibu Yustina Stu Jelahun, Kakak Lale Hatu, Kakak Tutik, Kakak Njaik, Kakak Incen, Kakak Har, Kakak Risen, Chisa dan seluruh keluarga atas doa, perhatian, dukungan, nasehat dan motivasi yang diberikan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan penulis dapat menyelesaikan pendidikan Strata-1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
3. apt. Elisabeth Kasih S.Farm.,M.Farm.Klin sebagai pembimbing I, apt. Galuh Nawang Prawesti.S.,Farm.Klin. sebagai pembimbing II yang telah meluangkan waktu dan tenaga dalam memberikan bimbingan, serta senantiasa memberikan saran, dukungan moral

serta petunjuk yang sangat berguna sehingga terselesaikannya skripsi ini.

4. apt. Drs. Didik Hasmono, MS. sebagai ketua penguji dan apt. Ida Ayu Andri P S.Farm.,M.Farm Klin. sebagai penguji II yang telah memberikan bimbingan, serta senantiasa memberikan saran, dukungan moral serta petunjuk yang sangat berguna sehingga terselesaikannya skripsi ini.
5. apt. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
6. apt. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D. dan apt. Diga Albrian Setiadi S.Farm.,M.Farm selaku dekan dan ketua prodi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, yang telah menyediakan fasilitas dan pelayanan yang baik selama pengerjaan skripsi ini.
7. apt. Restry Sinansari, S.Farm., M.Farm. sebagai penasehat akademik yang telah membantu penulis selama masa perkuliahan berlangsung.
8. Seluruh dosen pengajar Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan dan mengajarkan ilmu tentang kefarmasian.
9. Simon Lebo yang selalu memberikan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian dan naskah skripsi ini.
10. Sahabat seperjuangan Grace yang selalu memberikan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian dan naskah skripsi ini.
11. Teman-teman seperjuangan Angel, Sarry, Diana, Indah, Reti, Oyen, dan Lisna yang selalu mendukung dan mendoakan serta memberi

semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian dan naskah skripsi ini.

12. Adik Hesty yang selalu memberikan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian dan naskah skripsi ini.
13. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyelesaian sripsi ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas semua kebaikan yang telah diberikan. Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan.

Surabaya, 19 Mei 2021

penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	7
1.3 Tujuan penelitian	7
1.4 Manfaat	7
1.4.1 Bagi pasien	7
1.4.2 Bagi institusi pendidikan	7
1.4.3 Bagi peneliti.....	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 <i>Rheumatoid arthritis</i>	9
2.1.1 Definisi <i>rheumatoid arthritis</i>	9
2.1.2 Epidemiologi	9
2.1.3 Etiologi	10
2.1.4 Patofisiologi	15
2.1.5 Klasifikasi <i>rheumatoid arthritis</i>	16
2.1.6 Manifestasi klinis	17
2.1.7 Diagnosis	19
2.1.8 Terapi	22
2.2 Metotreksat	26
2.2.1 Mekanisme kerja metotreksat	27
2.2.2 Efikasi metotreksat	27
2.2.3 Dosis metotreksat	28
2.2.4 Kontraindikasi metotreksat	28
2.2.5 Efek samping metotreksat	29
2.3 Tocilizumab	31

	Halaman
2.3.1	Interleukin-632
2.3.2	Mekanisme aksi tocilizumab33
2.3.3	Dosis tocilizumab34
2.4	Kualitas hidup34
2.4.1	Faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas hidup34
2.4.2	Definisi kualitas hidup pada <i>rheumatoid arthritis</i>36
2.4.3	Instrumen pengukuran kualitas hidup pasien37
2.5	<i>Evidence based medicine</i> (EBM)39
2.6	<i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis</i> (PRISMA)40
2.7	Tinjauan <i>literature review</i>42
2.8	Kerangka konseptual45
BAB 3 METODE PENELITIAN48	
3.1	Jenis penelitian48
3.2	Pencarian literatur48
3.3	Kriteria inklusi dan eksklusi literatur48
3.4	Studi eligibilitas49
3.5	Proses pemilihan artikel terpilih49
3.6	Teknik pengumpulan data50
3.6.1	Sumber data50
3.6.2	Metode pengumpulan data50
3.7	Analisis data50
3.8	Skema penelitian51
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN52	
4.1	Hasil52
4.1.1	Hasil pencarian literatur52
4.1.2	Karakteristik artikel terpilih52
4.1.3	Pengaruh penggunaan terapi kombinasi tocilizumab dan metotreksat terhadap kualitas hidup pasien <i>rheumatoid arthritis</i>52
4.1.4	Efektivitas terapi kombinasi tocilizumab dan metotreksat53
4.2	Pembahasan65
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN74	
5.1	Kesimpulan74

	Halaman
5.2 Saran	74
DAFTAR PUSTAKA	75

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Karakteristik artikel terpilih	54
Tabel 4.2 Pengaruh penggunaan terapi kombinasi tocilizumab dan metotreksat terhadap kualitas hidup pasien <i>rheumatoid arthritis</i>	60
Tabel 4.3 Efektivitas terapi kombinasi tocilizumab dan metotreksat	63

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Manifestasi klinis <i>rheumatoid arthritis</i>	17
Gambar 2.2 Kerangka Konseptual	47
Gambar 3.1 Diagram alur PRISMA	50
Gambar 3.2 Skema penelitian	51
Gambar 4.1 Proses pemilihan literatur	53

DAFTAR SINGKATAN

1. ACPA : *Anti-Citrullinated Protein Antibodies.*
2. ACR : *American College of Rheumatology.*
3. APC : *Antigen Presenting Cells.*
4. Anti-CCP : *Anti-Cyclic Citrullinated Peptide.*
5. ARA : *American Rheumatism Association.*
6. C-RP : *C-Reactive Protein.*
7. DMARD : *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs.*
8. DAS28 : *Disease Activity Score 28.*
9. EBM : *Evidence Based Medicine.*
10. ESR : *Erythrocyte Sedimentation Rate.*
11. EULAR : *European Languag Againts Rheumatism.*
12. HAQ : *Health Assesment Questionnaire.*
13. HLA-DR4 : *Human Leukocyte Antigen-DR4.*
14. HLA-SE : *Human Leukocyte Antigen-Seropositive.*
15. IL : *Interleukin.*
16. MCS : *Mental Component Summary.*
17. MHC : *Major Histocompatibility Complex.*
18. MCP : *Metacarpophalangeal.*
19. MCS : *Mental Component Summary.*
20. MRI : *Magnetic Resonance Imaging.*
21. OAINS : *Obat Anti Inflamasi Nonsteroid.*
22. PCS : *Physical Component Summary.*
23. PADI-4 : *Peptidil Arginase Deiminase-4.*
24. PIP : *Proximal Interphalangeal.*
25. PTM : *Penyakit Tidak Menular.*

26. RCT : *Randomized Controlled Trial.*
27. TNF- α : *Tumor Necrosis Factor-alpha.*
28. SF-36 : *Short Form-36.*
29. SF-12 : *Short Form-12.*
30. USG : *Ultrasonografi.*
31. WHO : *World Health Organization.*
32. WHOQOL : *World Health Organization Quality of Life.*