

**PENGARUH PENGGUNAAN METOTREKSAT
TERHADAP KADAR ENZIM HEPATIK PASIEN
REUMATOID ARTRITIS DI RSUD DR. SOETOMO
SURABAYA**



NERITA CHUSNUL PUTRI FARID

2443015162

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2019**

**PENGARUH PENGGUNAAN METOTREKSAT TERHADAP
KADAR ENZIM HEPATIK PASIEN REUMATOID ARTRITIS
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

SKRIPSI

Dianjukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
Memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH
NERITA CHUSNUL PUTRI FARID
2443015162

Telah disetujui pada tanggal 9 Oktober 2019 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,

a.n.


Wahyu Dewi T., M. Sc., Apt.
NIK. 241.04.0574

Pembimbing II,



Galuh Nawang P., M.Farm-Klin., Apt.
NIK. 241.140.810

Mengetahui
Ketua Penguji

a.n.


Prof. Dr. dr. Paulus Liben, MS.
NIK. 241.LB.0351

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Pengaruh Penggunaan Metotreksat Terhadap Kadar Enzim Hepatik Pasien Reumatoid Arthritis di RSUD Dr. Soetomo Surabaya** 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, 9 Oktober 2019



Nerita Chusnul Putri Farid
2443015162

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

Surabaya, 9 Oktober 2019



Nerita Chusnul Putri Farid
2443015162

ASTRAK

PENGARUH PENGGUNAAN METOTREKSAT TERHADAP KADAR ENZIM HEPATIK PASIEN REUMATOID ARTRITIS DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA

**NERITA CHUSNUL PUTRI FARID
2443015162**

Reumatoid Arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun yang menyebabkan peradangan sendi. Pada RA sistem kekebalan tubuh tidak berfungsi normal. RA menyebabkan rasa sakit dan pembengkakan di sendi - sendi tangan dan kaki. RA memiliki dampak negatif pada kemampuan melakukan kegiatan sehari - hari, dan cenderung mengarah ke disabilitas dan mortalitas bila tidak terkontrol dengan memadai. *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARDs) merupakan landasan pengobatan RA yang menargetkan jalur peradangan yang bertanggung jawab untuk pembengkakan dan kerusakan sendi. Dalam beberapa dekade terakhir, Metotreksat (MTX) telah menjadi pilihan utama pengobatan untuk RA. Telah terbukti efektif dengan risiko yang relatif rendah. MTX terbukti memiliki tingkat retensi jangka panjang yang lebih baik daripada DMARDs lainnya. Efek samping adalah alasan umum untuk penghentian MTX, diantaranya termasuk hepatotoksisitas. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh penggunaan MTX terhadap timbulnya gangguan hepar dengan mengukur kadar SGOT dan SGPT pasien RA di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dimana nilai normal 5 - 40 IU/L untuk SGOT dan 5 - 35 IU/L untuk SGPT. Pada 50 sampel terdiri dari 48 wanita dan 2 laki - laki pada awalnya memiliki nilai SGOT dan SGPT normal. Sampel memperoleh terapi MTX selama 6 bulan. Hasil uji *Paired T-Test* didapatkan nilai p kadar SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah terapi masing - masing sebesar $0,000 \pm 2,626$ SD dan $0,000 \pm 3,790$ SD. Penelitian ini menyimpulkan bahwa penggunaan metotreksat memberikan pengaruh terhadap peningkatan kadar SGOT dan peningkatan SGPT pasien RA di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Kata kunci: metotreksat, reumatoid artritis, SGOT, SGPT, efek samping

ABSTRACT

EFFECT OF METHOTREXATE USE ON HEPATIC ENZYME LEVEL OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS IN RSUD DR. SOETOMO SURABAYA

NERITA CHUSNUL PUTRI FARID
2443015162

Rheumatoid Arthritis (RA) is an autoimmune disease that causes inflammation of the joints. In RA patients the immune system does not function normally. RA causes pain and swelling in the joints of the fingers and feet. RA has a negative impact on the ability to carry out daily activities, and lead to disability and mortality if it is not adequately controlled. *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARDs) are the cornerstone of RA treatment which target the inflammatory pathways that responsible for joint swelling and damage. In the past few decades, Methotrexate (MTX) has become the mainstay of treatment for RA. It has been proven effective with relatively low risks. MTX is proven to have a better long-term retention rate than other DMARDs. The side effects are a common reason for termination of MTX therapy, including hepatotoxicity. This study aims to analyse the effect of the use of MTX on the onset of liver disorders by measuring the levels of SGOT and SGPT in RA patients in Dr. Soetomo Hospital Surabaya where the normal value it was 5-40 IU/L for SGOT and 5-35 IU/L for SGPT. The study was conducted in 50 samples consisting of 48 women and 2 men who were initially had normal SGOT and SGPT values. The results of the *Paired T-Test* obtained p value of SGOT and SGPT levels before and after therapy each of 0.000 ± 2.626 SD dan 0.000 ± 3.790 SD. This study concludes that the use of MTX has a effect on increasing SGOT levels and increasing SGPT of RA patients in RSUD Dr. Soetomo Hospital Surabaya.

Keyword: methotrexate, rheumatoid arthritis, SGOT, SGPT, side effect

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah kepada Allah SWT serta limpahan Rahmat dan Taufik-Nya sehingga peneliti dapat menyelesaikan penelitian dengan judul **“Pengaruh Penggunaan Metotreksat Terhadap Kadar Enzim Hepatik Pasien Reumatoid Arthritis Di RSUD Dr. Soetomo Surabaya”**. Penyusunan skripsi ini sebagai salah satu persyaratan guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Ucapan terima kasih diberikan kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Wahyu Dewi Tamayanti., M.Sc., Apt selaku dosen pembimbing I. Terima kasih atas bimbingan, arahan serta masukan dan nasehat sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
2. Galuh Nawang P, S.Farm., M.Klin.,Apt selaku dosen pembimbing II. Terima kasih atas bimbingan, arahan serta masukan dan nasehat sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
3. Prof. Dr. Paulus Liben, dr., MS selaku ketua penguji. Terima kasih atas nasehat dan saran untuk perbaikan usulan skripsi sehingga penelitian ini dapat berjalan lancar.
4. Dr. Hendy Wijaya, M.Biomed. selaku dosen penguji 2. Terima kasih atas nasehat dan saran untuk perbaikan usulan skripsi sehingga penelitian ini dapat berjalan lancar.
5. Drs. Kuncoro Foe, Ph. D., G. Dip. Sc., Apt., selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Terima kasih atas sarana prasarana yang telah diberikan untuk menempuh pendidikan di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

6. Sumi Wijaya, Ph. D., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Terima kasih telah memberikan kesempatan untuk menulis skripsi ini.
7. Dr. Lanny Hartanti, S. Si., M. Si., selaku Kaprodi Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Terima kasih telah memberikan kesempatan untuk menulis skripsi ini.
8. Elisabeth Kasih, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt., selaku Penasehat Akademik. Terimakasih atas bimbingan dan pengarahan selama proses perkuliahan.
9. Para dosen dan seluruh staf Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan pengajaran dan ilmu berharga yang membantu dalam penelitian.
10. Kedua orang tua (Achmad Farid dan Djumaiyah) terima kasih atas doa dan dukungan yang diberikan dalam penyelesaian penelitian.
11. Teman satu tim penelitian (Norma, Retno, Hardi) yang selalu memberi dukungan dan bantuan dalam menyelesaikan penelitian ini hingga selesai.
12. Teman-teman terdekat (Ayunda, Risky, Rizki, Rizky, Efi) yang selalu memberikan dukungan, bantuan dan semangat untuk menyelesaikan penelitian ini.

Surabaya, 9 Oktober 2019

Nerita Chusnul Putri Farid
2443015162

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Hipotesis Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Tinjauan tentang Reumatoid Arthritis	8
2.1.1 Definisi Reumatoid Arthritis	8
2.1.2 Klasifikasi Reumatoid Arthritis	8
2.1.3 Epidemiologi Reumatoid Arthritis	9
2.1.4 Etiologi.....	10
2.1.5 Patofisiologi Reumatoid Arthritis	11
2.1.6 Manifestasi Klinis	12
2.1.7 Diagnosis.....	13
2.2 Terapi Reumatoid Arthritis	14
2.2.1 Terapi Non Farmakologik	14

	Halaman
2.2.2 Terapi Farmakologik.....	15
2.2.3 Obat Anti-inflamasi Nonsteroid.....	17
2.2.4 DMARD Konvensional.....	19
2.2.5 DMARD Biologis.....	21
2.2.6 Pengawasan.....	26
2.3 Tinjauan tentang Metotreksat.....	27
2.3.1 Mekanisme Aksi Metotreksat.....	28
2.3.2 Dosis Metotreksat.....	29
2.3.3 Farmakokinetika Metotreksat.....	30
2.3.4 Indikasi Metotreksat.....	32
2.3.5 Efek Samping Metotreksat.....	32
2.4 Tinjauan tentang hepar.....	33
2.4.1 Struktur dan Anatomi Hepar.....	33
2.4.2 Vaskularisasi Hepar.....	34
2.4.3 Fungsi Hepar.....	35
2.4.4 Toksikologi dan Hepatotoksik.....	39
2.4.5 Uji Fungsi Hepar.....	41
2.5 Tinjauan Obat Penginduksi Kerusakan Hati.....	49
2.6 Kerangka Konseptual.....	51
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	52
3.1 Rancangan Penelitian.....	52
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	52
3.3 Populasi Penelitian.....	52
3.4 Sampel Penelitian.....	52
3.4.1 Kriteria Data Inklusi.....	53
3.4.2 Kriteria Data Eksklusi.....	53
3.4.3 Jumlah Sampel.....	53

	Halaman
3.5 Hipotesis Statistik	54
3.6 Variabel Penelitian.....	54
3.7 Definisi Operasional	55
3.8 Metode Penelitian	56
3.9 Instrumen Penelitian	57
3.10 Analisis Data.....	57
3.11 Kerangka Operasional	58
BAB 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	59
4.1 Hasil Penelitian.....	59
4.1.1 Data Demografi.....	59
4.1.2 Data Terapi Penggunaan MTX	60
4.1.3 Data Laboratorium	60
4.1.4 Uji Distribusi Normal Kolmogorov-Smirnov	61
4.1.5 Uji Beda (<i>Paired Sample t-Test</i>)	62
4.2 Pembahasan	63
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	72
5.1 Kesimpulan.....	72
5.2 Saran	72
DAFTAR PUSTAKA	73
LAMPIRAN	77

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Kriteria Reumatoid Arthritis berdasarkan <i>American College of Rheumatology</i> (2010).....	9
Tabel 2.2 Rekomendasi Dosis Anti Inflamasi (Dipiro <i>et al.</i> , 2014)....	18
Tabel 2.3 Derajat hepatotoksisitas (Khadka and Malla, 2009)	41
Tabel 2.4 Kelainan laboratorium pada berbagai tipe ikterus (Rosida, 2016)	46
Tabel 4.1 Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin	59
Tabel 4.2 Distribusi sampel berdasarkan usia	59
Tabel 4.3 Distribusi sampel berdasarkan dosis MTX	60
Tabel 4.4 Karakteristik data SGOT dan SGPT	61
Tabel 4.5 Uji <i>Kolmogorov-Smirnov</i> kadar SGOT sebelum dan setelah terapi MTX.....	62
Tabel 4.6 Uji <i>Kolmogorov-Smirnov</i> kadar SGPT sebelum dan setelah terapi MTX.....	62
Tabel 4.7 Uji Paired Sample t-Test	64

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Algoritma terapi pengobatan reumatoid artritis < 6 bulan (Dipiro <i>et al.</i> , 2014).....	16
Gambar 2.2 Algoritma terapi reumatoid artritis yang sudah menetap > 6 bulan (Dipiro <i>et al.</i> , 2014)	17
Gambar 2.3 Struktur metotreksat (Farmakope Indonesia V, 2014) ..	27
Gambar 2.4 Skema mekanisme aksi metotreksat (Panah abu-abu adalah penghambat) (Chan and Cronstein, 2013)	29
Gambar 2.5 Permukaan anterior dan posterior hepar berdasarkan anatomi fungsional (Abdel-Misih & Bloomston, 2010)	34
Gambar 2.6 Hasil elektroforesis normal (Rosida, 2016).....	43
Gambar 2.7 Skema kerangka konseptual	51
Gambar 3.1 Skema kerangka operasional	58

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Lembar pengumpulan data	78
Lampiran 2 Data SGOT dan SGPT	80
Lampiran 3 Data demografi sampel.....	82
Lampiran 4 Data terapi menggunakan MTX	83
Lampiran 5 Statistik uji distribusi normal <i>Kolmogorov-Smirnof</i>	84
Lampiran 6 Statistik Uji <i>Paired t-Test</i>	86

DAFTAR SINGKATAN

ACPA	<i>Anti-Citrullinated Protein Antibodies</i>
ACR	<i>American College Of Rheumatology</i>
ALFSG	<i>Acute Liver Failure Study Group</i>
ALP	<i>Alkaline Phosfatase</i>
ALT	<i>Alanine Transaminase</i>
AST	<i>Aspartarte Transaminase</i>
CAB	<i>Chimeric Monoclonal Antibodies</i>
CHF	<i>Congestive Heart Failure</i>
CSDMARD	<i>Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>
CSF	<i>Cerebrospinal Fluid</i>
DHFR	<i>Dihydrofolate Reduktase</i>
DMARD	<i>Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs</i>
EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPGS	<i>Folylpolyglutamate Synthase</i>
GGT	<i>Gamma Glutamyltransferase</i>
GWAS	<i>Genome Wide Analysis</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HSP	<i>Head Shock Protein</i>
IL-1	<i>Interleukin-1</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
JAK	<i>Janus Kinase</i>
LPD	<i>Lembar Pengumpulan Data</i>
MTX	<i>Metotreksat</i>
NSAID	<i>Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>

NYHA	<i>New York Heart Association</i>
RA	<i>Rheumatoid Arthritis</i>
RF	<i>Rheumatoid Factor</i>
RMF	<i>Rekam Medik Kesehatan</i>
SGOT	<i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	<i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
THF	<i>Tetrahydrofolate</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>