

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Arthritis reumatoid merupakan penyakit autoimun umum yang terkait dengan kecacatan progresif, komplikasi sistemik, dan kematian dini. Arthritis reumatoid ditandai dengan peradangan *synovial* dan *hyperplasia*, serta produksi autoantibodi (McInnes and Schett, 2011). Pada jaringan sinovial terjadi pertumbuhan yang *irregular* sehingga akan mengalami inflamasi dan membentuk jaringan pannus. Pannus menghancurkan tulang rawan dan menimbulkan erosi tulang mengakibatkan hilangnya permukaan sendi yang dapat mengganggu gerak sendi (Suarjana, 2010). Lebih lanjut lagi terdapat pembesaran sendi dan terjadi krepitasi (Soeroso dkk., 2009). Arthritis reumatoid bersifat sistemik, menimbulkan kerusakan serta kecacatan tulang, gangguan fungsi, dan penurunan kualitas hidup (Yuliasih, 2009).

Arthritis reumatoid terutama menyerang sendi-sendi tangan, merusak dinding persendian akibat serangan balik yang tidak terkendali dari sistem kekebalan tubuh. Penyakit ini pada umumnya bersifat progresif, semakin lama semakin berat dan mengakibatkan terjadinya cacat sendi (Sustrani, Alam dan Hadibroto, 2007). Bila pasien mengalami kronis dan disabilitas kemudian tidak diobati maka akan menurunkan angka harapan hidup (Dayer and Choy, 2010). Penyakit ini dapat menyebabkan inflamasi, kekakuan, pembengkakan, dan rasa sakit pada sendi, otot, tendon, ligamen, dan tulang. Sehingga dapat dikategorikan secara luas berupa penyakit sendi, keterbatasan fisik, dan gangguan tulang belakang (WHO, 2015).

Penyebab terjadinya arthritis reumatoid belum diketahui secara pasti namun telah diketahui beberapa faktor yang dapat meningkatkan resiko terkena arthritis reumatoid antara lain faktor genetik, infeksi dan lingkungan. Dalam penelitian *Genomewide* analisis faktor genetik menyebabkan arthritis reumatoid 15%-30%, dan terdapat ikatan antara *Human Leukocyte Antigen* (HLA) dengan lokus DRB1. Agen infeksi misalnya virus *Epstein-Barr*, *Cytomegalovirus*, spesies proteus, dan *Escherichia coli* memberikan hasil samping berupa *Head Shock Protein* (HSP). penelitian dari *Gen-Environment* mengatakan merokok atau faktor lain yang menyebabkan sakit pada bronkial akan meningkatkan resiko terkena arthritis reumatoid (McInnes and Schett, 2011).

Prevalensi arthritis reumatoid di dunia yaitu sebesar 0,24% tanpa dijumpai perubahan bermakna selama 20 tahun (Cross *et al.*, 2014). Prevalensi arthritis reumatoid bervariasi berdasarkan lokasi geografis.

Dilaporkan di Amerika Utara memiliki prevalensi tertinggi di dunia yaitu sebesar 7%. Prevalensi di Afrika dan Asia lebih rendah yaitu sekitar 0,2% hingga 0,4% (Longo, 2012). Menurut penelitian di Amerika Serikat artritis reumatoid mempengaruhi sekitar 1% dari populasi umum, diperkirakan bahwa 2,5 juta orang menderita penyakit ini. Angka prevalensi di India mengalami peningkatan dari 0,5% menjadi 0,75% sehingga meningkatkan penyebab kematian (Shinde *et al.*, 2014). Dari hasil penelitian yang dilakukan Zeng *et al.*, (2008) prevalensi kejadian artritis reumatoid di Indonesia 0,1% sampai 0,3%. Artritis reumatoid kebanyakan terjadi di awal usia 40-an, penyakit ini 2-3 kali lebih sering pada wanita, namun perbandingan antar jenis kelamin bervariasi sesuai dengan usia (Davey, 2006).

Pengobatan untuk artritis reumatoid masih belum memuaskan, namun jumlah obat DMARDs (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) telah banyak tersedia. Belum ada obat-obatan yang dapat menyembuhkan penyakit rematik jenis artritis reumatoid, kecuali penyakit rematik yang disebabkan oleh infeksi. Obat yang tersedia hanya mengatasi gejala penyakitnya, sedangkan proses penyakitnya tetap berlangsung (Shinde *et al.*, 2014). Pada beberapa kasus, pengobatan bertujuan untuk memperlambat proses atau mengubah perjalanan penyakit (Saryono, 2011). Saat ini, ada empat terapi umum kategori obat untuk pengobatan artritis reumatoid : (1) *nonsteroid obat anti-inflammatory* (NSAID) / selektif cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor, (2) glukokortikoid, (3) DMARDs (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*), dan (4) agen biologi (Shinde *et al.*, 2014).

Golongan obat yang sering dipakai dalam terapi artritis reumatoid adalah DMARDs karena menghasilkan *outcome* yang lebih baik jika dibandingkan dengan obat lain serta lebih ekonomis. Obat golongan DMARDs terbukti pada uji klinis dapat memperlambat perkembangan penyakit erosi (yang menimbulkan deformitas) pada pasien artritis reumatoid namun memiliki efek samping yang cukup berat (Davey, 2006). Contoh obat DMARDs adalah metotreksat, sulfasalazin dan azatioprin. Efek terapi dari penggunaan obat DMARDs memerlukan waktu sekitar 6 minggu sampai 6 bulan untuk terlihat hasil klinisnya. Metotreksat selain digunakan pada artritis reumatoid juga dapat digunakan untuk kondisi non-neoplastik seperti psoriasis berat dan penyakit autoimun seperti artritis reumatoid (Furst dan Munster, 2014).

Metotreksat merupakan obat untuk penyakit reumatik dan telah digunakan lebih dari 40 tahun untuk terapi artritis reumatoid (Bird, Griffiths and Littlejohn, 2014). *Meta analisis* menunjukkan bahwa sepertiga dari pasien menunjukkan perbaikan yang besar dengan terapi metotreksat (Shea *et al.*, 2014). Metotreksat merupakan metabolit sintetik dan merupakan

*firstline* dan telah digunakan pada 50% - 70% untuk terapi pasien artritis reumatoid (Shinde *et al.*, 2014). Metotreksat berperan sebagai analog dari asam folat dan bersaing dengan reseptor folat serta menghambat pembentukan inflamasi dengan cara meningkatkan produksi adenosin sehingga menimbulkan efek inhibisi proliferasi dan merangsang apoptosis sel-sel imun peradangan. Dosis yang digunakan untuk terapi artritis reumatoid lebih rendah daripada yang dibutuhkan untuk kemoterapi kanker, dosis umum 7,5-25,0 mg/minggu (Furst dan Munster, 2014). Metotreksat dimetabolisme di hepar dan diekskresikan melalui ginjal, oleh karena itu sebelum terapi menggunakan metotreksat sebaiknya dilakukan tes fungsi hepar terlebih dahulu (Johan dan Hamzah, 2016).

Efek samping yang dapat timbul dari penggunaan metotreksat adalah terjadinya hepatotoksitas progresif terkait dosis dalam bentuk peningkatan kadar enzim, nefrotoksitas, anemia, mual, dan muntah (Furst dan Munster, 2014). Dalam penggunaan metotreksat harus dilakukan beberapa pemantauan yaitu pemantauan asam folat, dilakukan perhitungan darah lengkap regular dan tes fungsi hepar (Davey, 2006). Salah satu cara uji tes fungsi hepar dengan melihat enzim hepar yaitu SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) dan SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*). Dalam pemeriksaan hepar SGOT lebih spesifik untuk mendeteksi penyakit hepar pada kondisi non-alkoholik, sedangkan SGPT digunakan untuk memantau terapi dengan obat yang berpotensi menyebabkan hepatotoksik. Apabila nilai SGPT sudah di atas 3 kali batas normal maka penggunaan obat harus dihentikan (Pincus and McPherson, 2011). Nilai rujukan menurut Pedoman Interpretasi Data Klinik (KemenKes, 2011) untuk SGOT yaitu 0-32 U/L sedangkan SGPT 0-33 U/L.

Menurut penelitian sebelumnya metotreksat merupakan salah satu obat yang dapat menimbulkan kerusakan pada hepar (Pandit, Sachdeva dan Bavna, 2012). Penelitian Navarro (2006) menunjukkan bahwa penggunaan metotreksat dapat meningkatkan enzim hepar yaitu SGPT sebesar tiga kali batas normal. Telah dilaporkan bahwa toksisitas ringan terjadi sekitar 60%, dan 7% - 30% pasien menghentikan terapi menggunakan metotreksat dalam tahun pertama pengobatan karena terjadi hepatotoksitas. Dalam penelitian sebelumnya juga telah teruji bahwa penggunaan metotreksat dapat meningkatkan risiko terjadinya hepatotoksik yang tampak pada minggu ke-8 hingga minggu ke-52 (Shea *et al.*, 2014). Melihat efek samping hepatotoksik yang sering terjadi akibat penggunaan metotreksat maka penting untuk meninjau kadar SGOT dan SGPT pasien artritis reumatoid yang mendapat terapi metotreksat sehingga diharapkan dapat mengurangi risiko hepatotoksitas pada pasien demi meningkatkan kualitas hidup pasien.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh penggunaan metotreksat terhadap kadar SGOT dan SGPT pasien artritis reumatoid di RSUP Sardjito Yogyakarta?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Menganalisis pengaruh penggunaan metotreksat terhadap kadar SGOT dan SGPT pasien artritis reumatoid di RSUP Sardjito Yogyakarta.

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

Terdapat pengaruh penggunaan metotreksat dengan terjadinya peningkatan kadar SGOT dan SGPT pada pasien artritis reumatoid di RSUP Sardjito Yogyakarta.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Penelitian yang dilakukan ini, diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai pengaruh penggunaan obat metotreksat pada kadar SGOT dan SGPT pasien artritis reumatoid sehingga dapat dimanfaatkan sebagai monitoring penggunaan obat pada pasien, serta sebagai bahan masukan atau referensi bagi peneliti selanjutnya. Bagi farmasis yang bergerak dalam bidang pelayanan, diharapkan dapat meningkatkan kualitas asuhan, pelayanan kefarmasian kepada pasien.