

**PENGARUH PENGGUNAAN METOTREKSAT
TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ
PASIEN ARTRITIS REUMATOID DI RSUD Dr. SAIFUL ANWAR
MALANG**



RIRIS PRAMUDIANINGRUM

2443013300

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2017**

**PENGARUH PENGGUNAAN METOTREKSAT
TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ PASIEN
ARTRITIS REUMATOID DI RSUD Dr. SAIFUL ANWAR MALANG**

SKRIPSI

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

OLEH:
RIRIS PRAMUDIANINGRUM
2443013300

Telah disetujui pada tanggal 17 juli 2017 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



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

Pembimbing II,



Elisabeth Kasih, M.Farm Klin., Apt.
NIK. 241.14.0831

Mengetahui,
Ketua Penguji,



Prof. Dr. dr. Paulus Liben, M.S.
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 UREUM DAN KREATININ PASIEN ARTRITIS REUMATOID DI RSUD Dr. SAIFUL ANWAR MALANG** 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, 17 Juli 2017



Riris Prangdianingrum
2443013300

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

Surabaya, 17 Juli 2017



Riris Pramudianingrum

2443013300

ABSTRAK

PENGARUH PENGGUNAAN METOTREKSAT TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ PASIEAN ARTRITIS REUMATOID DI RSUD Dr. SAIFUL ANWAR MALANG

**RIRIS PRAMUDIANINGRUM
2443013300**

Arthritis Reumatoid merupakan kelainan autoimun yang menyebabkan inflamasi sendi yang berlangsung kronik dan mengenai lebih dari 5 sendi. Metotreksat adalah obat yang banyak digunakan dalam pengobatan pasien arthritis reumatoid. Terapi metotreksat jangka panjang sering dikaitkan dengan berbagai toksisitas, seperti cedera ginjal dan terakumulasi dalam jaringan ginjal. Tujuan dari penelitian adalah untuk menganalisis pengaruh metotreksat terhadap ginjal dengan mengukur kadar ureum dan kreatinin pada serum pasien arthritis reumatoid, dengan hipotesis penelitian metotreksat meningkatkan kadar ureum dan kreatinin pada serum pasien arthritis reumatoid. Penelitian ini menggunakan pendekatan retrospektif yang dilaksanakan pada bulan Juli-Agustus 2016 di ruang rekam medis RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dengan populasi target adalah pasien rawat jalan arthritis reumatoid RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang bersedia menjadi subjek penelitian. Data yang didapat kemudian diolah menggunakan metode uji *Wilcoxon*. Dari 96 pasien yang dijadikan sampel didapatkan hasil 60,2% pasien berusia 48-62 tahun, 86% pasien berjenis kelamin perempuan. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa kadar BUN dan kreatinin mengalami penurunan yang signifikan ($p < 0,05$). Kesimpulan dari penelitian ini terapi metotreksat selama 6 bulan dapat menurunkan kadar BUN dan kreatinin pada pasien arthritis reumatoid.

Kata Kunci : metotreksat, arthritis reumatoid, ginjal, BUN, kreatinin

ABSTRACT

INFLUENCE OF THE ADMINISTRATION METHOTREXATE ON UREUM AND CREATININ LEVELS OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS IN RSUD Dr. SAIFUL ANWAR MALANG

**RIRIS PRAMUDIANINGRUM
2443013300**

Rheumatoid arthritis is chronic autoimmune disorder that causes inflammation of joints that affects more than 5 joints. Methotrexate is the that widely used in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Study reported that methotrexate therapy is associated with nephrotoxicity, value to its ion in the kidney tissues. The aim of this study was to analyze the effect of methotrexate therapy on serum of rheumatoid arthritis patients. This study hypothesised that increase methotrexate treatment will the urea serum and creatinine serum of rheumatoid arthritis patients. This study used a retrospective approach that was carried out in July-August 2016 in the medical record department of Dr. Saiful Anwar Hospital Malang with the outpatient of reumatoid arthritis RSUD Dr. Saiful Anwar Malang who met the inclusion criterias as the subjects. The obtained data was processed by the Kolmogorov-Smirnov test wich then followed by test. Of the 96 patients there were hasil 60,2% patients aged 48-62 years old, and 86% most of them female. The results of this study indicated that BUN and creatinine levels decreased significantly ($p < 0.05$). The conclusion of this study is that methotrexate therapy for 6 months reduce levels of BUN and creatinine in patients with rheumatoid arthritis in RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Keywords : methotrexate, reumatoid arthritis, kidney, BUN, creatinine

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Tiada kata dapat terucap selain ucapan Alhamdulillah, segala puji bagi Allah Subhanahu wa Ta'ala yang senantiasa memberi kasih sayang dan karunia –Nya utamanya atas nikmat terbesar berupa iman dan kehidupan yang penulis rasakan hingga saat ini sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh pemberian metotreksat terhadap kadar ureum dan kreatinin pasien artritis reumatoid di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang”.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Dari pelaksanaan penelitian hingga penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ini menyampaikan terima kasih seiring doa dan harapan Jazakumullah Khairon penulis haturkan kepada semua pihak yang telah banyak membantu demi selesainya penulisan skripsi ini. Ungkapan terima kasih penulis haturkan kepada yang terhormat:

1. Wahyu Dewi Tamayanti., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing pertama yang telah bersedia memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penulisan skripsi ini.
2. Elisabeth Kasih, M.Farm-Klin., Apt selaku Dosen Pembimbing kedua yang telah bersedia memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penulisan skripsi ini.
3. RSUD Dr. Saiful Anwar Malang khususnya bagian rekam medik yang telah membantu dalam proses penyediaan dan pengambilan data bagi penulis.

4. Prof. Dr. Dr. Paulus Liben, MS selaku dosen Penguji, yang telah meluangkan waktu serta perhatian guna memberikan bimbingan dan pengarahan demi terselesaikannya penulisan skripsi ini.
5. Drs. Didik Hasmono, MS., Apt selaku dosen Penguji, yang telah meluangkan waktu serta perhatian guna memberikan bimbingan dan pengarahan demi terselesaikannya penulisan skripsi ini.
6. Dr. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan arahan dan bimbingan selama melaksanakan studi di almamater tercinta.
7. Seluruh staff bidang Farmasi yang telah membantu kelancaran hal-hal administratif.
8. Ayahandaku tercinta, Heri Pramono. Sosok yang menginjeksikan segala idealisme, prinsip, edukasi dan kasih sayang berlimpah dengan wajah datar menyimpan kegelisahan ataukah perjuangan yang tidak pernah kuketahui, namun tenang temaram dengan penuh kesabaran dan pengertian luar biasa.
9. Ibundaku tersayang, Nur Afidah. Belahan jiwaku bidadari surgaku yang kau besarkan aku dalam dekapan hangatmu, cintamu hiasi jiwaku dan restumu temani kehidupan.
10. Untuk temanku Evita Yuniarti, Anis Dian Patricia, Desi Setyowati. Terima kasih telah membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.
11. Semua teman-teman angkatan 2013 yang telah memberikan warna hidup dan berjuang sekuat tenaga bersama-sama demi sebuah cita-cita mulia
12. Lukas Hermawan yang telah banyak membantu penulis sehingga dapat terselesaikannya skripsi ini.
13. Semua pihak yang telah membantu terselesaikannya penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini belum mencapai kesempurnaan baik dari segi bahasa, isi maupun analisisnya. Namun penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan pembaca pada umumnya. Akhir kata, jika hidup ini bisa kuceritakan di atas kertas, entah berapa banyak yang dibutuhkan hanya untuk mengucapkan terima kasih.

Surabaya, 25 April 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Hipotesis Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Artrithis Reumatoid	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Etiologi.....	5
2.1.3 Faktor Risiko	6
2.1.4 Patogenesis.....	7
2.2 Manifestasi Klinik	10
2.2.1 Onset.....	10
2.2.2 Tanda dan Gejala Penyakit Sendi	10
2.3 Nodul Reumatoid.....	13
2.4 Pemeriksaan Penunjang Diagnosa	14

	Halaman
2.4.1 Darah Perifer Lengkap	14
2.4.2 Faktor Reumatoid	14
2.4.3 Laju Endap Darah (LED)	15
2.4.4 <i>C-reactive protein</i> (CRP)	15
2.4.5 <i>Anti-citrullinated Protein Antibody</i>	15
2.4.6 Pemeriksaan Radiologi.....	15
2.4.7 Magnetic Resonance Imagine (MRI)	16
2.5 Diagnosa Banding.....	16
2.6 Komplikasi	16
2.7 Prognosis.....	17
2.8 Terapi.....	18
2.8.1 Terapi non Farmakologi	19
2.8.2 Terapi Farmakologi.....	20
2.9 Tinjauan tentang Metotreksat.....	24
2.9.1 Tinjauan Umum.....	24
2.9.2 Mekanisme Kerja.....	25
2.9.3 Farmakodinamik.....	26
2.9.4 Farmakokinetika	26
2.9.5 Indikasi.....	27
2.9.6 Efek Samping	27
2.10 Penilaian Aktivitas Artitis Reumatoid.....	27
2.11 Ginjal	29
2.11.1 Anatomi Ginjal	29
2.11.2 Fisiologi Ginjal	30
2.12 Klasifikasi	33
2.13 Darah	34

	Halaman
2.14 Kreatinin	34
2.14.1 Metabolisme Kreatinin	35
2.14.2 Faktor yang Mempengaruhi Kadar Kreatinin Darah.....	35
2.14.3 Metode pemeriksaan Kreatinin	36
2.15 Ureum	36
2.15.1 Definisi Ureum.....	36
2.15.2 Metode Pemeriksaan Ureum.....	37
2.16 Kerangka Konseptual.....	38
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	39
3.1 Rancangan Penelitian.....	39
3.2 Waktu Penelitian.....	39
3.3 Tempat Penelitian.....	39
3.4 Populasi dan Sampel.....	39
3.4.1 Populasi Target.....	39
3.4.2 Sampel Penelitian	39
3.5 Variabel Penelitian.....	40
3.5.1 Variabel Bebas.....	40
3.5.2 Variabel Terikat.....	40
3.6 Definisi Operasional	40
3.7 Bahan dan Alat	41
3.8 Data yang Dikumpulkan	41
3.9 Alur Penelitian.....	41
3.10 Kerangka Operasional.....	42
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	43
4.1 Analisis Data	43
4.2 Pembahasan.....	48

	Halaman
BAB 5 PENUTUP	55
5.1 Kesimpulan	55
5.2 Saran	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56
LAMPIRAN	61

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Sendi yang terlibat pada artritis rheumatoid.....	11
2.2 Kriteria <i>American College of Rheumatology</i>	12
4.1 Karakteristik data BUN dan kreatinin.....	43
4.2 Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin	44
4.3 Distribusi usia subyek penelitian.....	45
4.4 Distribusi pemberian obat MTX pada pasien RA.....	45
4.5 Uji Kolmogorov-Smirnov kadar BUN sebelum dan sesudah terapi dengan metotreksat	46
4.6 Uji Kolmogorov-Smirnov kadar kreatinin sebelum dan sesudah terapi dengan metotreksat	47
4.7 Uji Wilcoxon kadar BUN dan kreatinin sebelum dan sesudah terapi dengan metotreksat	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Patogenesis Arthritis Reumatoid	7
2.2 Destruksi sendi oleh jaringan panus	8
2.3 Struktur Metotreksat.....	24
2.4 Sendi yang Termasuk Dalam Pemeriksaan DAS28.....	29
2.5 Anatomi Ginjal.....	30
2.6 Rumus Kockeroft – Gault.....	33
2.7 Kerangka konseptual	38
3.1 Skema kerangka operasional.....	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A One Sampel Komogorov-Smirnov Test.....	61

DAFTAR SINGKATAN

ACR	: <i>American College of Rheumatology</i>
ACRSRA	: <i>American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis</i>
ACPA	: <i>Anti - citrullinated protein antibody</i>
a.l.	: antara lain
Anti – CCP	: <i>Anti - cyclic citrullinated peptide</i>
CD4+	: <i>Cluster of differentiation 4+</i>
CRP	: <i>C - reactive protein</i>
DMARD	: <i>Disease modifying anti rheumatic drug</i>
EULAR	: <i>European League Against Rheumatism</i>
FGF	: <i>Fibroblast growth factor</i>
FR	: Faktorreumatoid
HLA	: <i>Human leukocyte antigen</i>
IFN – γ	: <i>Interferon gamma</i>
IL – 1	: <i>Interleukin - 1</i>
IU	: <i>International unit</i>
LED	: Lajuendapdarah
LES	: Lupus eritematosussistemik
MCP	: <i>Metacarpophalangeal</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MTP	: <i>Metatarsophalangeal</i>
MTX	: <i>Methotrexate</i>
OAINS	: Obat anti inflamasi non steroid
PDGF	: <i>Platelet - derived growth factor</i>
PIP	: <i>Proximal interphalangeal</i>

QoL	:	<i>Quality of life</i>
RA	:	<i>Rheumatoid Arthritis</i>
TGF- β	:	<i>Transforming growth factor beta</i>
TNF – α	:	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>