

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Arthritis rheumatoid (AR) adalah arthritis inflamasi autoimun yang paling umum pada orang dewasa. AR memiliki dampak negatif yang signifikan pada kemampuan untuk melakukan kegiatan sehari-hari, termasuk pekerjaan dan tugas rumah tangga, dan juga kualitas kesehatan, serta meningkatkan angka kematian (*American College of Rheumatology, 2015*). Perjalanan penyakit AR sendiri terdiri dari tiga macam yaitu monosiklik (hanya mengalami satu episode AR dan selanjutnya akan mengalami remisi sempurna), polisiklik (menderita penyakit ini sepanjang hidupnya dengan hanya diselingi oleh beberapa masa remisi yang singkat) dan sebagian kecil lainnya akan menderita AR yang progresif dan juga disertai dengan penurunan kapasitas fungsional yang menetap (Kraag, 1989). Banyak kasus bersifat kronik fluktuatif yang menyebabkan kerusakan sendi yang progresif, kecacatan dan bahkan kematian dini. AR sangat memungkinkan untuk menghasilkan kerusakan sendi, kecacatan dan telah banyak menyebar pada masyarakat pada usia produktif yang pada akhirnya memberikan dampak bagi sosial dan ekonomi yang besar (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014).

Tingkat kejadian dari AR bervariasi di antara semua populasi yang ada, sebagai contoh di Amerika Serikat dan beberapa daerah di Eropa tingkat prevalensi dari AR berkisar 1% pada orang kaukasia dewasa, di Perancis sekitar 0,3%, di Inggris dan di Finlandia terdapat sekitar 0,8% dan di Amerika Serikat 1,1% sedangkan di Cina sekitar 0,28%. Jepang berkisar 1,7% dan di India 0,75%. Kejadian di Amerika dan Eropa Utara mencapai 20-50/100.000 dan Eropa Selatan hanya terdapat 9-24/100.000. Hasil

survey epidemiologi yang dilaksanakan di kota Bandungan Jawa Tengah ditemukan tingkat prevalensi kejadian AR sebanyak 0,3 %, sedangkan di Malang pada penduduk yang berusia 40 tahun ke atas ditemukan prevalensi AR 0,5% di daerah Kotamadya dan di daerah Kabupaten terdapat 0,6% (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014).

Pada kasus AR yang jelas, diagnosis tidak begitu sulit untuk ditegakkan. Akan tetapi pada masa permulaan penyakit, seringkali gejala AR tidak bermanifestasi jelas, sehingga kadang-kadang timbul kesulitan dalam menegakkan diagnosis (Daud, 2000). Dalam pelaporannya juga disebutkan bahwa AR adalah tipe arthritis yang paling parah dan bila penanganan yang diberikan kurang baik dapat menghasilkan dampak kecacatan (Muchid, 2006). Pasien AR akan mengalami gangguan yang lebih besar terjadi pada suatu waktu tertentu dalam kehidupan pasien. Kebanyakan dari penderita penyakit AR akan berlangsung secara kronis yaitu sembuh dan dapat kambuh kembali secara berulang-ulang, sehingga mengakibatkan kerusakan sendi secara menetap. AR sendiri dapat mengancam jiwa pasien atau hanya mengakibatkan gangguan kenyamanan. Masalah yang terjadi akibat AR tidak hanya berupa keterbatasan yang tampak jelas pada mobilitas dan aktivitas hidup sehari-hari tetapi juga efek sistemik yang tidak jelas yang dapat menimbulkan kegagalan organ. AR dapat menyebabkan masalah seperti rasa nyeri, mudah lelah, perubahan citra diri serta gangguan tidur, maka hal yang paling buruk yang dapat diterima penderita AR adalah pengaruh negatifnya terhadap kualitas hidup. Bahkan kasus AR yang tidak begitu parah pun dapat mengurangi atau sampai menghilangkan kemampuan seseorang untuk produktif dan melakukan kegiatan fungsional sepenuhnya. AR dapat menyebabkan tidak mampu melakukan aktivitas sehari-hari seutuhnya (Gordon *et al.*, 2002).

Tanpa pengobatan, AR perlahan-lahan dapat merusak sendi. Pembengkakan pada sinovium yang merusak tulang rawan, tulang, dan tendon. Sendi menjadi lebih merasa sakit, bengkak, dan kaku. Hal ini dapat membuat sulit untuk melakukan tugas-tugas sehari-hari. AR juga dapat mempengaruhi mata, pembuluh darah, dan selaput jantung. Dampak yang dapat dihasilkan juga dapat menyebabkan jumlah rendah sel darah merah, tulang lemah, dan jaringan parut di paru-paru (AHRQ, 2008). Penanganan cepat terhadap AR adalah penting karena pengenalan dini dan intervensi terhadap penyakit telah terbukti meningkatkan hasil (Mota *et al.*, 2015). AR adalah salah satu penyakit peradangan kronis yang dapat mengakibatkan kecacatan yang signifikan. Walaupun pasien yang memiliki pengalaman penyakit AR ringan dengan kerusakan sendi minimal, perkembangan penyakit tersebut dapat menyebabkan deformitas yang signifikan di bagian sendi yang terkena AR. AR juga merupakan kejadian sistemik alami dan sering mempengaruhi sendi dengan cara simetris. Gejala utama dari AR meliputi nyeri sendi atau kekakuan, kelemahan, dan nyeri otot. deformitas sendi biasanya terjadi terlambat dalam perkembangan penyakit, serta manifestasi ekstra-artikular AR juga dapat hadir (Rachel & Nicole, 2014).

Analgesik yang sering digunakan dalam pengobatan AR hanya sedikit melakukan eksplorasi, begitu juga rangkaian nyeri yang dihasilkan mengikuti pola yang sama seperti halnya langkah-langkah lain dari aktivitas penyakit dalam kelompok pasien AR. setelah perbaikan awal, skor nyeri rata-rata secara bertahap memburuk dengan meningkatnya durasi penyakit (Pollard *et al.*, 2005). Faktor genetik, hormon seks, infeksi dan umur telah diketahui sebagai faktor yang berpengaruh kuat dalam menentukan pola morbiditas dari penyakit ini, etiologi AR yang sebenarnya tetap belum dapat diketahui dengan pasti. Peranan faktor reumatoid dalam patogenesis dari AR sendiri belum diketahui dengan jelas. Dahulu dianggap penting untuk

memisahkan kelompok penderita AR. Akan tetapi faktanya, faktor reumatoid seringkali tidak dapat dijumpai pada stadium dini penyakit dan pembentukannya sendiri dapat ditekan oleh *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD) (Daud, 2000). Pengobatan dengan DMARD konvensional dapat menghasilkan efek terapi yang baik khususnya pada AR dini, dan juga tidak sedikit kasus yang tidak respons dengan DMARD konvensional dan memerlukan agen biologi (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014).

DMARDs ada dalam dua jenis sediaan yaitu pil dan yang lainnya diberikan dalam sediaan intravena. Keduanya bersifat menekan sistem kekebalan tubuh dan itu berarti memperlambat serangan tubuh pada dirinya sendiri. Penelitian menunjukkan bahwa DMARDs bekerja dengan memperlambat penyakit dan mengurangi rasa sakit, tapi sulit untuk memprediksi obat akan bekerja baik untuk setiap individunya. Sekitar 65 dari 100 orang perlu mengubah obat AR mereka, beberapa orang beralih karena obat mereka tidak bekerja cukup baik dan yang lainnya beralih karena efek samping (AHRQ, 2008). DMARDs mempunyai kemampuan untuk mengurangi kerusakan sendi, mempertahankan integritas dan fungsi sendi dan pada akhirnya mengurangi biaya perawatan dan meningkatkan produktivitas pasien AR. Obat-obat DMARD yang sering digunakan pada pengobatan AR adalah metotreksat, sulfasalazin, leflunomide, klorokuin, siklosporin, azatioprin. Jika pasien AR akan mendapatkan terapi DMARD maka perlu dilaksanakan pemeriksaan laboratorium awal yang meliputi pemeriksaan darah perifer lengkap, laju endap darah (LED), *C-Reactive Protein* (CRP), *rheumatoid factor* (RF), dan juga pemeriksaan fungsi hati dan ginjal karena beberapa obat DMARD bersifat toksik terhadap hati dan ginjal (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014).

Metotreksat dosis rendah pertama kali memberikan terapi ampuh dan efektif untuk AR pada tahun 1985. Karena kemanjurannya, profil keamanan yang dapat diterima, dan biaya rendah, metotreksat segera menjadi andalan dalam pengobatan AR. Baru-baru ini, obat-obat baru termasuk obat biologis baru, dipadukan dengan metotreksat untuk meningkatkan keberhasilan mereka selama pemberian terapi (Tian & Cronstein, 2007). Metotreksat umumnya diberikan sekali dalam satu minggu untuk pasien AR, dengan dosis berkisar antara 7,5 sampai 25 mg. Metotreksat juga diserap dengan baik bila diberikan secara oral atau intramuskular. Pada dosis rendah, yaitu 10-25 mg bioavailabilitas metotreksat bervariasi antar individu, tetapi pada umumnya adalah sekitar 70%. Penyerapan oral metotreksat tidak berkurang dengan asupan makanan yang dikonsumsi secara bersamaan (Tian & Cronstein, 2007). Penggunaan jangka pendek metotreksat lebih berpotensi untuk mengurangi toksisitas, sedangkan dalam penggunaan metotreksat pada jangka panjang sering dikaitkan dengan terjadinya toksisitas, seperti cedera ginjal, terakumulasinya metotreksat di dalam jaringan ginjal dan juga meningkatkan stres oksidatif. Mekanisme kerja yang dihasilkan metotreksat adalah berfungsi untuk mencegah sintesis purin sehingga menghambat proliferasi limfosit (Goldie dkk., 2008).

Dalam uji klinis, metotreksat secara signifikan mengurangi gejala AR dan memperlambat kerusakan sendi dalam pengujian radiografi. Perlu dilakukan pengurangan dosis metotreksat pada pasien dengan penyakit hati, dan harus digunakan dengan hati-hati pada pasien disfungsi ginjal. Pengurangan dosis sebanyak 50% perlu dilakukan ketika *creatinine clearance* di bawah 50 mL / menit (Aronoff 2007). Metotreksat dapat menginduksi peningkatan yang signifikan pada kadar urea dalam darah dan kadar serum kreatinin dan beberapa gangguan elektrolit dalam

penggunaanya (Ahmed *et al.*, 2015). Urea nitrogen dan kreatinin dalam urin juga dapat menurun pada penggunaan jangka panjang apabila menggunakan metotreksat, sementara nitrogen urea darah (BUN) meningkat pada penggunaan metotreksat (Moe, 2000). Penggunaan metotreksat dosis tinggi sangatlah tidak larut dalam urin, yang hasilnya akan meningkatkan pH urin yang perlu diperhatikan untuk mengawasi fungsi kerja ginjal. Selain itu efek samping yang paling sering dihasilkan dari penggunaan metotreksat dapat menyebabkan mual, diare, lemas dan juga dapat menyebabkan penurunan jumlah trombosit, yang membantu untuk menghentikan pendarahan (Anonim, 2012).

Berdasarkan uraian di atas, penulis akan melakukan penelitian mengenai pengaruh penggunaan metotreksat pada kadar BUN dan kreatinin pasien Arthritis Rheumatoid di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi reumatologis di RSUP Dr. Sardjito dalam menetapkan kebijakan pelayanan kesehatan dan demi meningkatkan pelayanan kesehatan bagi rumah sakit.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh penggunaan metotreksat terhadap kadar BUN dan serum kreatinin pasien arthritis reumatoid di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Identifikasi pengaruh penggunaan metotreksat pada pasien arthritis reumatoid terhadap kadar BUN dan serum kreatinin.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Pengobatan metotreksat pada pasien artritis rheumatoid dapat meningkatkan kadar BUN.
2. Pengobatan metotreksat pada pasien artritis rheumatoid dapat meningkatkan kadar kreatinin.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. untuk mengetahui dampak penggunaan metotreksat pada pasien artritis rheumatoid dapat mempengaruhi kadar BUN dan kreatinin pasien.
2. sebagai sumber informasi bagi rumah sakit, farmasis maupun peneliti mengenai gambaran penggunaan metotreksat untuk penggunaan terapi artritis reumatoid sehingga bisa berfungsi memberikan evaluasi tatalaksana terapi artritis reumatoid di kedepan harinya.
3. meningkatkan pengetahuan dan pengalaman penelitian tentang pelayanan khusus terutama tentang artritis reumatoid yang dapat berfungsi sebagai pendukung, pembanding dan pelengkap di penelitian selanjutnya.