

## **PERBANDINGAN EFEKTIVITAS METHOTREXATE DENGAN PENGGANTI METHOTREXATE PADA PASIEN RHEUMATOID ARTHRITIS ( Studi Pada Pasien Rawat Jalan di RSUD Ulin Banjarmasin)**

Arlina Fauziah<sup>1</sup>, Abdul Rahem<sup>2</sup>, Anita Purnamayanti<sup>3</sup>

1. Fak. Farmasi UBAYA, 2. Fak. Farmasi UNAIR, 3. Fak. Farmasi UBAYA

### **ABSTRAK**

**Latar belakang :** Pasien rawat jalan di Poli Sub Spesialis Rheumatoid Rumah Sakit Daerah Ulin Banjarmasin dalam perjalanan terapi RA mengalami perubahan terapi, yang semula menggunakan Methotrexate berubah menjadi menggunakan Leflunomide (Arava) dan kemudian menjadi Azatioprin (Imuran) dikarenakan terjadi kekosongan obat RA. Adanya perubahan terapi RA maka perlu dilakukan perbandingan efektivitas antara Methotrexate dengan pengganti Methotrexate.

**Metode :** Rancangan penelitian observasional dengan pengambilan data retrospektif. Analisis data dengan menggunakan *One Way Anova* dan *paired ttest*. Efektivitas terapi pasien RA didasarkan pada aktivitas penyakit, skor *Disease Activity Score 28 (DAS28)* dan persentase efektivitas.

**Hasil:** Hasil analisis dengan *One Way Anova* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara semua kelompok terapi ( $p=0,084$ ,  $p>0,05$ ). Berdasarkan uji *Post Hoc LSD* diketahui terdapat perbedaan yang signifikan antara DAS28 Methotrexate awal dengan DAS28 Imuran akhir ( $p=0,0034$ ,  $p<0,05$ ) dan antara DAS28 Arava akhir dengan DAS28 Imuran akhir ( $p=0,049$ ,  $p<0,05$ ). Dan pada uji *Paired t test* terdapat perubahan nilai DAS28 yang signifikan antara Methotrexate awal dan akhir, DAS28 Arava awal dan akhir dan DAS28 Imuran awal dan akhir.

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan efektivitas Methotrexate dengan Arava dan Imuran dengan Arava namun tidak ada perbedaan efektivitas Methotrexate dengan Imuran pada pasien RA rawat jalan di RSUD Ulin Banjarmasin

**Kata Kunci:** Rheumatoid Arthritis, Efektivitas, Methotrexate, Arava, Imuran.

## COMPARISON OF METHOTREXATE EFFICACY WITH METHOTREXATE SUBSTITUTES ON RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

(Study On Outpatient Patients In Ulin Hospital Banjarmasin)

Arlina Fauziah<sup>1</sup>, Abdul Rahem<sup>2</sup>, Anita Purnamayanti<sup>3</sup>

1. Fak. Farmasi UBAYA, 2. Fak. Farmasi UNAIR, 3. Fak. Farmasi UBAYA

### ABSTRACT

**Background** :The occurrence of Methotrexate drug shortage at Ulin Banjarmasin Regional Hospital caused a change of Rheumatoid Arthritis (RA) therapy in outpatients, which was originally used Methotrexate turned into using Leflunomide (Arava) and later on Azathioprine (Imuran). It was necessary to analyze the efficacy between Methotrexate with Methotrexate replacement therapy.

**Method** : Design of the study was an observational research with retrospective retrieval data. Data analysis using One Way Anova and paired t test. The efficacy of patient therapy RA analyzed from the Disease Activity Score 28 (DAS28) and efficacy percentage.

**Result** :The results of One Way Anova analysis showed no significant difference between all treatment groups ( $P > 0.05$ ). From a Post Hoc LSD test it was found that there were significant differences between the initial DAS28Methotrexate with the final DAS28Imuran ( $P = 0.0034$ ), and between the final DAS28 Arava with the final DAS28 Imuran ( $P = 0.049$ ). And in the Paired t test there were significant on mean differences between the initial and final DAS28Methotrexate, the initial and final DAS28Arava, and the initial and final DAS28Imuran.

**Conclusion** : There was a difference in the efficacy of Methotrexate with Arava and Imuran with Arava but there was no differences in the efficacy of Methotrexate with Imuran in outpatient RA patients in RSUD Ulin Banjarmasin

**Key words** :Rheumatoid Arthritis, Efficacy, Methotrexate, Arava, Imuran.

## **1. Pendahuluan**

Penderita penyakit Rheumatoid Arthritis (RA) mengalami berbagai macam gejala yang berdampak negatif terhadap kualitas hidup. Pengobatan yang dilakukan saat ini tidak hanya bertujuan mencegah atau berusaha menyembuhkan RA, tujuan pengobatan juga untuk mengurangi akibat yang ditimbulkan penyakit RA dalam hidup pasien dengan meningkatkan kualitas hidup dan mengurangi kecacatan<sup>1</sup>.

Pada Poli Sub Spesialis Sakit Umum Daerah Ulin Banjarmasin pasien RA, data yang didapat dari jumlah kunjungan pasien Poli Sub Spesialis Rheumatoid dari tahun 2013 (16,81%), tahun 2014 (36,07%), tahun 2015 (34,37%) cenderung meningkat walaupun terjadi penurunan sedikit ditahun 2015, tetapi dengan peningkatan jumlah pasien. Pasien RA pada Poli Sub Spesialis Rheumatoid dari berbagai usia dan cenderung lebih banyak wanita dan usia lanjut. Pasien dengan RA di RSUD Ulin mengalami peningkatan setelah dibukanya Poli Sub Spesialis Rheumatoid, dimana pengobatan untuk pasien RA menjadi lebih terfokus.

Dalam mencapai tahap pengobatan yang sesuai dengan konsep mengurangi nyeri dan mencegah kerusakan sendi digunakan obat-obatan konvensional dalam pengobatan RA. *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARD) menjadi pilihan pertama dalam terapi RA. Penggunaan DMARD sejak awal dapat memberikan hasil yang lebih baik dan menurunkan angka mortalitas. Penggunaan DMARD membutuhkan waktu lebih lama dalam perbaikan gejala dibandingkan dengan *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAID). Namun NSAID tidak berpengaruh banyak terhadap progresivitas penyakit<sup>2</sup>.

Obat-obat DMARD yang sering digunakan dalam terapi RA adalah Methotrexate, Sulfasalazin, Leflunomide, Klorokuin, Siklosporin, Azatioprin. Dalam guideline *European League Against Rheumatism* (EULAR) 2013 Methotrexate direkomendasikan sebagai terapi lini pertama dalam penanganan RA. Methotrexate dianggap obat penting dalam pengobatan RA, Methotrexate direkomendasikan sebagai DMARD pertama di awal pengobatan RA<sup>3</sup>. Methotrexate juga tercantum dalam Formularium Nasional untuk pasien BPJS<sup>4</sup>.

Terapi RA memerlukan pemantauan aktivitas penyakit, baik melalui evaluasi klinis maupun laboratorium dengan menggunakan skor Disease Activity Score (DAS28). Pemantauan ini perlu untuk meningkatkan pengobatan supaya penyakit lebih terkendali atau bila ada perubahan terapi<sup>5</sup>.

Pasien rawat jalan di Poli Sub Spesialis Rheumatoid Rumah Sakit Daerah Ulin Banjarmasin dalam perjalanan terapi RA mengalami perubahan terapi, yang semula menggunakan Methotrexate berubah menjadi menggunakan Leflunomide (Arava) dan juga Azatioprin (Imuran), yang dikarenakan terjadi kekosongan Methotrexate dan kemudian disusul dengan kekosongan Leflunomide. Namun belum terdapat penelitian terdahulu yang membandingkan Methotrexate, Leflunomide dan Azathioprin secara berurutan. Dengan adanya perubahan terapi yang dikarenakan oleh kekosongan Methotrexate yang disusul kekosongan Leflunomide, perlu dilakukan perbandingan efektivitas Methotrexate dengan pengganti Methotrexate.

## **2. Metode**

Rancangan penelitian observasional dengan pengambilan data retrospektif. Analisis data dengan menggunakan *One Way Anova* dan *Paired ttest*. Efektivitas terapi pasien RA didasarkan pada aktivitas penyakit, skor *Disease Activity Score* 28 (DAS28) dan persentase efektivitas.

## **3. Hasil**

### **Data karakteristik sampel**

Dalam penelitian ini didapat 18 sampel yang setelah melalui proses inklusi dan eksklusi. Ada 18 sampel penelitian masing masing mendapatkan terapi Methotrexate, Arava kemudian Imuran. Pengukuran skor DAS28 dilakukan setelah 3-4 bulan penggunaan masing masing terapi. Masing masing DAS28 dari sampel dihitung dengan kalkulator DAS28 dengan komponen yang diukur meliputi jumlah sendi yang sakit, jumlah sendi yang bengkak, VAS dan nilai ESR.

Data karakteristik awal sampel pada penelitian ini berupa umur dan jenis kelamin. Rentang usia sampel yang masuk dalam penelitian ini

adalah 19-84 tahun, dimana sampel yang terbanyak pada penelitian ini berumur antara 41 -62 tahun dan yang lebih banyak adalah wanita. Data karakteristik sampel pasien RA pada penelitian ini berupa umur dan jenis kelamin. Data karakteristik sampel dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1 Data Karakteristik Pasien Berdasarkan Kelompok Usia Dan Jenis Kelamin**

Kelompok Usia ( Tahun)	Kelompok ( n= 18)		Total
	Laki - laki	Perempuan	
19 - 29	0	3	3 (16,67%)
30 – 40	0	1	1 (5,56%)
<b>41 – 51</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>5 (27,78%)</b>
<b>52 – 62</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>6 (33,33%)</b>
63 – 73	0	1	1 (5,56%)
74 – 84	1	1	2 (11,11%)
<b>Total</b>	<b>5 (27,78%)</b>	<b>13 (72,22%)</b>	<b>18 (100%)</b>

Dari tabel 1 terlihat bahwa wanita lebih banyak yang mengalami RA dibanding laki laki dan usia yang terbanyak pada penelitian ini adalah pada rentang usia 41 tahun sampai 62 tahun.

### **Perhitungan DAS28**

Dari perhitungan DAS28 maka didapat data DAS 28 Methotrexate awal, DAS28 Methotrexate akhir, DAS28 Arava akhir dan DAS28 Imuran akhir. Rata rata dari masing masing DAS28 sebagai berikut :

**Tabel 2 Rerata DAS28 Berdasarkan Kelompok Obat RA**

Kelompok Obat	Rata rata DAS28
Methotrexate awal	5,75
Methotrexate akhir	5,15
Arava akhir	5,69
Imuran akhir	4,95

Perubahan DAS28 Methotrexate awal dengan DAS28 Methotrexate akhir minimal -0,53 dan maksimal 2,19, perubahan DAS28 Methotrexate akhir dengan

DAS28 Arava akhir minimal -2,09 dan maksimal 1,11 dan perubahan DAS28 Arava akhir dengan DAS28 Imuran akhir minimal -0,52 dan maksimum 3,10.

### **Analisis Statistik**

Output *One Way Anova* menunjukkan bahwa nilai F hitung adalah sebesar 2,309 dengan sign 0,084, dengan demikian dapat disimpulkan bahwa  $H_0$  diterima atau tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara semua kelompok terapi. Selanjutnya melakukan uji *Post Hoc LSD* diketahui perbedaan antar kelompok dapat disimpulkan bahwa secara keseluruhan tidak ada perbedaan yang signifikan ( $P > 0,05$ ), namun terdapat perbedaan yang signifikan antara DAS28 Methotrexate awal dengan DAS28 Imuran akhir ( $P = 0,0034$ ) dan antara DAS28 Arava akhir dengan DAS28 Imuran akhir ( $P=0,049$ ).

Uji dengan Paired t test yang membandingkan DAS28 masing masing terapi DAS28 awal dan DAS28 akhir, menunjukkan pada Methotrexate dan Imuran menunjukkan penurunan skor DAS28 signifikan yang berarti kondisi RA membaik. Pada Arava menunjukkan adanya kenaikan skor DAS28 yang signifikan yang berarti kondisi RA memburuk.

### **Persentase Efektivitas**

Efektivitas terapi pasien RA dilihat dari adanya penurunan *Disease Activity Score 28* (DAS28) atau adanya perubahan aktivitas penyakit. Pada terapi dengan Methotrexate ada 12 sampel yang mengalami penurunan nilai DAS28, dapat dikatakan sampel pada saat terapi dengan Methotrexate terlihat efektifitasnya pada 12 sampel. Pada 6 sampel lainnya terapi dengan Methotrexate tidak efektif dimana terlihat peningkatan nilai DAS28.

Pada terapi dengan Arava ada 4 sampel yang mengalami penurunan nilai DAS28, dapat dikatakan sampel pada saat terapi dengan Arava terlihat efektifitasnya pada 4 sampel. Pada 14 sampel lainnya terapi dengan Arava tidak efektif dimana terlihat peningkatan nilai DAS28.

Pada terapi dengan Imuran ada 14 sampel yang mengalami penurunan nilai DAS28, dapat dikatakan sampel pada saat terapi dengan Imuran terlihat

efektifitasnya pada 14 sampel. Pada 4 sampel lainnya terapi dengan Imuran tidak efektif dimana terlihat peningkatan nilai DAS28.

Output *One Way Anova* untuk persentase efektivitas menunjukkan bahwa nilai F hitung adalah sebesar 12,532 dengan sign 0,000, dengan demikian dapat disimpulkan bahwa  $H_1$  diterima atau terdapat perbedaan yang signifikan pada persentase efektivitas antara semua kelompok terapi. Selanjutnya melakukan uji *Post Hoc LSD* diketahui perbedaan antar kelompok dapat disimpulkan bahwa secara keseluruhan ada perbedaan yang signifikan ( $p=0,000$ ,  $p<0,05$ ) dan terdapat perbedaan yang signifikan antara persentase efektivitas Methotrexate dengan persentase efektivitas Arava ( $p=0,000$ ,  $p<0,05$ ) dan antara persentase efektivitas Imuran dengan persentase efektivitas Arava ( $P=0,000$ ,  $p<0,05$ ).

#### **4. Pembahasan**

Data karakteristik awal sampel pada penelitian ini berupa umur dan jenis kelamin. Rentang usia sampel yang masuk dalam penelitian ini adalah 19-84 tahun, dimana sampel yang terbanyak pada penelitian ini berumur antara 41 -62 tahun dan yang lebih banyak adalah wanita. Pada beberapa literatur lain juga di temukan rasio pada pasien dengan RA perempuan lebih tinggi di bandingkan laki-laki (3,2: 1), dan ada yang menyatakan 85% adalah wanita, dengan usia rata-rata saat pemeriksaan adalah 52,6 tahun<sup>6,7</sup>.

Pengukuran efektivitas Methotrexate dan pengganti Methotrexate pada penelitian ini dilihat dari adanya penurunan skor DAS28 dan adanya perubahan aktivitas penyakit RA pada sampel yang diteliti. Pengukuran DAS28 dilakukan setelah 3-4 bulan penggunaan terapi, dengan urutan penggunaan terapi yang dimulai dengan Methotrexate kemudian Arava kemudian Imuran.

Pengukuran perbedaan efektivitas antara Methotrexate, Arava dan Imuran pada pasien RA rawat jalan di RSUD Ulin Banjarmasin dengan uji One way anova secara keseluruhan tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Setelah dilakukan uji lebih lanjut dengan post hoc LSD diketahui walaupun perbedaan antar kelompok terapi secara keseluruhan tidak ada perbedaan yang signifikan, namun terdapat perbedaan yang signifikan antara DAS28 Methotrexate awal

dengan DAS28 Arava akhir dan antara DAS28 Arava akhir dengan DAS28 Imuran akhir.

Dalam penelitian ini didapat efektivitas Methotrexate dengan Imuran tidak berbeda signifikan dalam penurunan skor DAS28. Tapi pada Arava terdapat peningkatan skor DAS28 yang bisa disimpulkan efektivitas Methotrexate dan Imuran lebih baik dari Arava. Terapi dengan Arava pada literatur disebutkan untuk pengobatan RA diberikan dengan *loading dose* namun pada penelitian ini Arava tidak diberikan *loading dose* namun diberikan dengan dosis 20 mg perhari. Hal ini yang diduga dapat menyebabkan terjadinya peningkatan skor DAS28. Tidak terdapat penelitian sebelumnya yang memberikan Methotrexate yang kemudian diganti menjadi Leflunomide lalu diganti lagi dengan Azathioprin secara berurutan.

Dalam penelitian ini pemantauan terapi RA dilakukan karena ada kekosongan obat Methotrexate yang disusul dengan kekosongan Arava, sehingga waktu yang diperlukan untuk suatu obat memberikan efek terapi bisa belum terlihat maksimal walaupun di beberapa literatur disebutkan efek Methotrexate dapat dilihat setelah 3 bulan terapi.

Pada penelitian ini tidak menganalisis pengaruh urutan pemberian terapi. Sampel yang mendapat terapi obat secara berurutan juga mempengaruhi hasil efektivitas terapi RA, sehingga seharusnya perlu dianalisis lebih lanjut apakah urutan terapi yang tepat untuk terapi RA sehingga tujuan pengobatan dari RA tercapai.

Dari analisis pola perubahan terapi aktivitas Penyakit Aktif (PA), aktivitas Penyakit Sedang (PS) dan Remisi (R) didapat beberapa pola yaitu :

1. PA – PS – PA – PS ( 1 sampel)
2. PA – PS – PA – R (1 sampel)
3. PA – PA – PA – PA (8 sampel)
4. PS – PS – PS – PS (3 sampel)
5. PS – PS – PA – PA (2 sampel)
6. PS – PS – PS – PR (1 sampel)
7. PA – PA – PA – PS (2 sampel)



Diketahui bahwa ada 1 sampel yang mengalami remisi dan 1 sampel dengan aktivitas penyakit rendah. Efektivitas terapi RA juga dapat dilihat dari penurunan aktivitas penyakitnya yaitu pada pola 1 dan pola 7 dimana aktivitas penyakit berubah yang semula aktivitas penyakit aktif menjadi aktivitas penyakit sedang.

Pada pola di atas juga diketahui perubahan aktivitas penyakit belum didapat pola 3 karena sampel yang awalnya dengan penyakit aktif setelah akhir pengobatan dalam kurun penelitian ini aktivitas penyakit RA masih aktif. Hal ini dapat disebabkan waktu pengambilan data pada penelitian ini kurang lama.

Pengukuran persentase efektivitas terapi RA pada masing masing terapi dihitung dengan membandingkan persentase penurunan skor DAS28 terhadap persentase penurunan skor DAS28 terhadap target remisi ( $DAS28 < 2,6$ ). Persentase efektivitas terapi RA antara Methotrexate, Arava dan Imuran dilakukan uji One way anova secara keseluruhan terdapat perbedaan yang signifikan. Setelah dilakukan uji Post Hoc LSD terdapat perbedaan yang signifikan antara persentase efektivitas Methotrexate dengan persentase efektivitas Arava dan antara persentase efektivitas Imuran dengan persentase efektivitas Arava.

## **5. Kesimpulan**

Terdapat perbedaan efektivitas Methotrexate dengan Arava dan Imuran dengan Arava namun tidak ada perbedaan efektivitas Methorexate dengan Imuran berdasarkan perubahan aktivitas penyakit, skor DAS28 dan presentase efektivitas pada pasien RA rawat jalan di RSUD Ulin Banjarmasin

## DAFTAR RUJUKAN

1. Rzeszutek M, Oniszczenko W, Kwiatkowska B. Stress coping strategies, spirituality, social support and posttraumatic growth in a Polish sample of rheumatoid arthritis patients. *Psychol Health Med.* 2017;(January):1-7. doi:10.1080/13548506.2017.1280174.
2. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Gary RM, Barbara GW PM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 9e* | AccessPharmacy | McGraw-Hill Medical. 2014. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookid=689>.
3. Smolen josef S, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *BMJ Publ Gr.* 2017. doi:10.1136/annrheumdis-2016-201715.
4. kemenkes. *Formularium Nasional.* Indonesia; 2013:35.
5. Divisi Reumatologi DIPDFJP. Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia Diagnosis dan pengelolaan Arthritis Reumatoid. 2014:1-22.
6. Schneider M, Krüger K. Rheumatoide arthritis - Frühdiagnose und krankheitskontrolle. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(27-28):477-484. doi:10.3238/arztebl.2013.0477.
7. Afriyanti FN. Tingkat Pengetahuan Lansia Tentang Penyakit Rheumatoid Arthritis di Panti Sosial Tresna Werdha (PSTW) Budi Mulia 1 Cipayung Jakarta Tahun 2009. 2011.

**LEMBAR PERNYATAAN**

Bersama ini kami menyatakan bahwa penelitian dengan judul :

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS METHOTREXATE DENGAN PENGGANTI METHOTREXATE PADA PASIEN RHEUMATOID ARTHRITIS**

**( Studi Pada Pasien Rawat Jalan di RSUD Ulin Banjarmasin)**

Telah dikoreksi oleh tim penulis untuk dimuat pada Jurnal Farmasi Indonesia (*Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*)

Penulis

Tanda tangan

Arlina Fauziah



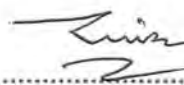
.....

Abdul Rahem



.....

Anita Purnamayanti



.....