

Ketepatan Penggunaan Metotreksat pada Pasien Reumatoid Arthritis di Rumah Sakit Emanuel Klampok berdasarkan Kriteria Eksplisit

Rizki Puspitasari, Tunggul A. Purwonugroho, Hanif N. Baroroh

Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan,

Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto, Indonesia

Abstrak

Metotreksat (MTX) adalah agen antiinflamasi dan immunosupresan yang menjadi lini pertama terapi reumatoid arthritis (RA). Penelitian ini bertujuan mengevaluasi penggunaan MTX pada pasien RA di Rumah Sakit Emanuel Klampok berdasarkan kriteria indikasi, indikator proses, komplikasi, dan indikator hasil. Analisis data dilakukan secara deskriptif evaluatif menggunakan data rekam medik 13 pasien rawat inap dan 27 pasien rawat jalan. Hasil penelitian menunjukkan ketepatan indikasi 100%. Pasien dengan faktor risiko gangguan GI, hepatotoksik, dan toksisitas *bone marrow* berturut-turut 35 pasien, 19 pasien, dan 15 pasien. Pemberian MTX dengan dosis tepat sejumlah 32 pasien, dosis tidak tepat dengan ClCr 61–80 mL/menit sejumlah 3 pasien, ClCr 51–60 mL/menit sejumlah 2 pasien, ClCr 10–50 mL/menit sejumlah 1 pasien, dan SGPT >3 nilai normal sejumlah 2 pasien. Interaksi MTX dengan NSAID sejumlah 35 pasien dan dengan agen hepatotoksik sejumlah 19 pasien. Komplikasi terjadi pada 7 pasien berupa gangguan GI dan 1 pasien berupa sirosis. Indikator hasil berupa berkurangnya keluhan klinis seperti nyeri dan kaku terjadi pada 10 pasien dan pasien yang membaik sejumlah 2 pasien. Indikasi penggunaan MTX telah sesuai dengan kriteria sedangkan indikator proses, komplikasi, dan indikator hasil masih belum sesuai.

Kata kunci: Metotreksat, reumatoid arthritis, Rumah Sakit Emanuel Klampok

Accuracy of Methotrexate Use in Rheumatoid Arthritis Patients in Emanuel Klampok Hospital based on Explicit Criteria

Abstract

Methotrexate (MTX) is the first line therapy for rheumatoid arthritis (RA) as an antiinflammatory and immunosuppressant agent. The purpose of this study was to evaluate the use of MTX in patients with RA at Emanuel Klampok Hospital based on criteria that include indication, process indicators, complication, and outcome indicators. The medical record from 13 inpatients and 27 outpatients who used MTX were compared with the criteria. The results of this study suggested that all of the patients had appropriately indications to use MTX. Patients with risk factors that lead to GI disorders, hepatotoxicity, and bone marrow toxicity were 35 patients, 19 patients, and 15 patients, respectively. There were 32 patients used MTX with the correct dosage, meanwhile incorrect dosage was showed in 3 patients with ClCr 61–80 mL/minute, 2 patients with ClCr 51–60 mL/minute, 1 patient with ClCr 10–50 mL/minute, and 2 patients with SGPT >3 normal value. The interaction with NSAID was detected in 35 patients and the interaction with hepatotoxicity agents in 19 patients. Complication occurred in 7 patients with effects that occur were GI disorders and 1 patient with cirrhosis. There were 10 patients with clinical complaints reduced and 2 patients with the better condition. This study suggested that in Emanuel Klampok Hospital, MTX was appropriately use regarding to indication, however, it still not appropriate regarding to process indicators, complication, and outcome indicators.

Key words: Emanuel Klampok Hospital, methotrexate, rheumatoid arthritis

Korespondensi: Rizki Puspitasari., Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, *email:* rizkipuspita92@gmail.com

Naskah diterima: 12 Juni 2014, Diterima untuk diterbitkan: 2 Agustus 2014, Diterbitkan: 1 September 2014

Pendahuluan

Reumatoid arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun dengan sistem kekebalan tubuh yang menyerang sinovium dan dapat menyebabkan peradangan kronis.¹ Obat kortikosteroid dan *Nonsteroidal antiinflammatory drugs* (NSAIDs) digunakan untuk mengendalikan gejala RA sedangkan pengendalian aktivitas penyakit dilakukan dengan menggunakan *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) seperti metotreksat dan agen biologis seperti rituximab dan tocilizumab.²

Metotreksat (MTX) merupakan lini pertama pada pengobatan RA.³ Keberhasilan terapi MTX ditentukan oleh ketepatan dosis dan monitoring.⁴ Penggunaan MTX dalam jangka waktu panjang dapat mengakibatkan gangguan berbagai organ bahkan kematian.⁵ MTX tidak boleh diberikan pada wanita hamil dan menyusui, serta dilakukan penyesuaian dosis pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal dan hepar.⁶ Berdasarkan hal tersebut, MTX merupakan salah satu obat yang perlu dievaluasi penggunaannya.

Rumah Sakit Emanuel Kecamatan Purwareja Klampok Kabupaten Banjarnegara adalah salah satu rumah sakit di Jawa Tengah yang telah menggunakan MTX. Dalam rangka mengoptimalkan terapi yang dilakukan, maka perlu dilakukan penelitian mengenai evaluasi penggunaan MTX pada pasien RA di Rumah Sakit Emanuel Klampok. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan MTX pada pasien RA di Rumah Sakit Emanuel Klampok berdasarkan kriteria yang telah dibuat meliputi indikasi, indikator proses, komplikasi, dan indikator hasil.⁷

Metode

Penelitian dilakukan bulan Juni–September 2013 di bagian rekam medis rawat jalan, rawat inap, serta laboratorium Rumah Sakit Emanuel Klampok. Penelitian ini merupakan

penelitian observasional secara retrospektif menggunakan data rekam medis dan data laboratorium seluruh pasien RA yang menerima MTX periode Januari–Desember 2012 sejumlah 40 pasien.

Data yang dikumpulkan adalah informasi pasien (nomor rekam medis, usia, dan jenis kelamin), keluhan masuk ke rumah sakit, riwayat penyakit, riwayat pengobatan, pengobatan yang diterima, riwayat konsumsi alkohol, riwayat merokok, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, diagnosis, penggunaan MTX, komplikasi, dan *outcome*. Data dianalisis secara deskriptif dan disajikan dalam persentase yang dibandingkan dengan kriteria yang telah dibuat berdasarkan studi pustaka meliputi indikasi, indikator proses, komplikasi, dan indikator hasil.

Studi pustaka baik *text book* dan jurnal ilmiah digunakan dalam pembuatan kriteria. Jurnal ilmiah yang digunakan adalah jurnal tentang reumatologi, *review* jurnal, *guideline*, dan diutamakan jurnal dengan metode penelitian meta-analisis dan *randomized controll trial*. Kata kunci yang digunakan di antaranya metotreksat, reumatoid arthritis, efektivitas metotreksat, toksisitas metotreksat, *adverse event* metotreksat, dosis metotreksat, monitoring penggunaan metotreksat, dan interaksi metotreksat. Kriteria yang dibuat adalah:

1. Indikasi
Metotreksat digunakan sebagai terapi RA, baik *severe*, *active*, *classical*, atau *definite* RA yang tidak responsif atau intoleran terhadap pengobatan konvensional. Metotreksat menghasilkan remisi berupa penurunan gejala seperti rasa nyeri dan dapat menghambat aktivitas penyakit atau mencegah kerusakan sendi.^{2, 4-6, 8-10}
2. Indikator Proses
 - a. Faktor risiko yang merugikan pada gastrointestinal yang meliputi penggunaan bersama dengan NSAID, riwayat gangguan gastrointestinal, mempunyai

- riwayat penggunaan NSAID.⁴
- b. Faktor risiko hepatotoksik yaitu meliputi peningkatan kadar SGPT (ALT) dan SGOT (AST), memiliki riwayat alkoholik, geriatrik, memiliki riwayat penyakit hepar, memiliki riwayat diabetes, dan penggunaan bersama dengan agen hepatotoksik lain.^{4, 12}
 - c. Faktor risiko toksisitas *bone marrow* yaitu dosis tinggi metotreksat, penyakit ginjal, infeksi, geriatrik, hipoalbumin, dan penggunaan bersama dengan trimetoprim.⁴
 - d. Monitoring: terapi MTX dihentikan apabila terjadi:⁴
 - 1) Anemia: MCV >100 μm^3 /jumlah sel yang mengindikasikan defisiensi asam folat; Leukosit <3.500/mm³ dan terapi dimulai satu minggu setelah normal; Platelet <100.000/mm³ dan terapi dimulai kembali setelah 3 minggu dengan dosis 50–75% dari dosis normal.
 - 2) Hepatotoksik: Nilai SGPT mengalami peningkatan. Pemeriksaan ALT dilakukan selama 1 minggu setelah dosis terakhir. Apabila terjadi peningkatan secara persisten, MTX digunakan kembali setelah 1–2 minggu dan ALT diperiksa kembali. Apabila ALT meningkat maka selama 2–3 bulan dilakukan biopsi hepar.
 - 3) Nefrotoksitas: Kontraindikasi pada pasien dengan nilai ClCr < 10 mL/menit.
 - 4) Toksisitas paru: Batuk kering dan sesak napas.
 - e. Penggunaan asam folat
Penggunaan asam folat dilakukan pada hari ketiga setelah penggunaan MTX dengan dosis minimal 5 mg per minggu.³ Gangguan GI dan hepatotoksitas dapat diatasi dengan asam folat 1 mg per hari selama seminggu atau 7 mg 1 kali seminggu, minimal 5 mg seminggu.^{3,4} Pada toksisitas *bone marrow*, asam folat diberikan dengan dosis awal minimal 20 mg intravena, dilanjutkan dengan dosis 15 mg oral setiap 6 jam hingga data hematologi meningkat.¹³
 - f. Rekomendasi dosis
Metotreksat untuk dewasa adalah 7,5 mg satu kali seminggu atau 2,5 mg tiga kali seminggu dan dapat diminum paling tidak 12 jam dari dosis sebelumnya. Dosis MTX tidak diperbolehkan lebih dari 20 mg seminggu. Dosis MTX injeksi adalah 25 mg per 1 mL, diinjeksikan di bawah kulit. Pasien dengan ClCr 61–80 mL/menit sebanyak 75% dosis dewasa normal; ClCr 51–60 mL/menit sebanyak 70% dosis dewasa normal; dan ClCr 10–50 mL/menit sebanyak 30–50% dosis dewasa normal. Apabila nilai bilirubin 3,1–5 mg/dL atau transaminase >3 kali ULN, dosis MTX yaitu 75% dosis dewasa normal.⁶ Perlu dilakukan konversi nilai SCr menjadi ClCr menggunakan rumus Cockcroft-Gault yaitu:

$$\text{ClCr} = \frac{(140 - \text{usia}) \times \text{BM} \times \text{GF}}{\text{SCr} \times 72}$$

Keterangan:
 BM: *Body Mass*
 GF: *Gender Factor* (perempuan=0,85; laki-laki=1)
 - g. Kontraindikasi: ibu hamil, ibu menyusui, neonatus, riwayat alkoholik, penyakit hepar (hepatitis dan sirosis), penyakit paru, diskriasis darah (anemia, leukopenia, trombositopenia). Pengobatan dihentikan jika WBC <3.0x10⁹ E/L; platelet <100 x 10⁹ E/L; WCC <3.5 x 10⁹; neutrofil <1.5 x 10⁹/L; HIV/AIDS; penyakit infeksi aktif (tuberkulosis dan pielonefritis); pasien dengan ClCr <10 mL/menit; pasien dengan nilai bilirubin >5 mg/dL.^{2, 4-6, 8-10}
 - h. Interaksi obat
 - 1) NSAID dan salisilat.⁴
 - 2) Barbiturat, fenitoin, retinoid (acitretin dan etretinat), sulfonilurea, dan

tetrasiklin.⁴

- 3) Antimetabolit yang meliputi sitarabin, tegafur, floksuridin, merkaptopurin, azatioprin, ioguanin, aminopterin.¹⁴
- 4) Agen hepatotoksik yang meliputi halotan, nitrofurantoin, sulindak, amoksisilin – asam klavulanat, asetaminofen, Isonicotinylhydrazine (INH), salisilat, asam valproat, niasin, tetrasiklin, allopurinol, dapson, trimetoprim-sulfametoksazol, ibuprofen, ritonavir, azatioprin, retinoid, sulfasalazin, dan flutamid.¹⁴

3. Komplikasi

- a. Efek toksik akibat penggunaan MTX dapat dibedakan menjadi:⁴
 1. Efek toksik mayor, yaitu hepatotoksik, kerusakan paru, gangguan renal, dan abnormalitas *bone marrow*.
 2. Efek toksik minor (20–30%), yaitu stomatitis, malaise, nausea, diare, sakit kepala, *mild alopecia*, mudah lelah, perubahan mood, pusing, demam, myalgia, dan poliatralgia.
- b. Efek samping akibat penggunaan MTX dapat dibedakan menjadi:⁸
 1. Sangat biasa (10%): ulcer mulut, nausea, diare, dan rambut rontok.
 2. Tidak biasa (1%): sakit kepala, *bone marrow suppression*, inflamasi paru dan hepar, dan gangguan renal.
 3. Sangat jarang (0,1%): kantuk dan reaksi anafilaksis.

4. Indikator Hasil

- a. Remisi gejala muncul 3–6 minggu setelah pengobatan dan apabila dosis terus ditingkatkan dapat mencapai 12 minggu.⁴
- b. Berkurangnya keluhan klinis berupa nyeri sendi dan udem.
- c. Mengurangi kerusakan sendi.⁵

Di Rumah Sakit Emanuel Klampok, indikator hasil adalah remisi nyeri dan kaku

serta keadaan membaik yang menunjukkan pasien sudah tidak mengalami keluhan klinis saat itu.

Hasil

Data disajikan dalam tabel pengumpulan data dan dibandingkan dengan kriteria yang telah dibuat berdasarkan studi pustaka. Penelitian ini tidak menggunakan kriteria dari Rumah Sakit Emanuel Klampok karena rumah sakit belum mempunyai kriteria penggunaan metotreksat untuk pasien RA.

Pembahasan

Berdasarkan kriteria, metotreksat digunakan sebagai terapi rheumatoid arthritis (RA), baik *severe*, *active*, *classical*, atau *definite* RA yang tidak responsif atau intoleran terhadap pengobatan konvensional. Seluruh pasien berjumlah 40 pasien terdiagnosa RA. *Severe* RA merupakan RA dengan jumlah nyeri dan bengkak yang berkorelasi dengan jumlah kerusakan sendi pada pemeriksaan radiologis.¹⁵ Namun, pemeriksaan radiologis tidak dilakukan, sehingga jumlah kerusakan sendi tidak dapat diketahui. Oleh karena itu, tidak dapat diketahui pasien yang termasuk *severe* RA.

Active RA terbagi menjadi *probable*, *definite*, dan *classical* RA. *Probable* RA merupakan RA dengan 3–4 kriteria positif. *Definite* RA merupakan RA dengan 5–6 kriteria positif. *Classical* RA merupakan RA dengan 7–8 kriteria positif.¹⁶ Berdasarkan data rekam medis, sejumlah 10 pasien (25%) termasuk *probable* RA sedangkan *definite* dan *classical* RA tidak ditemukan. Seluruh pasien sebelumnya telah menggunakan pengobatan konvensional (NSAID atau kortikosteroid). Oleh karena itu, indikasi penggunaan MTX tepat 100%.

Pemberian metotreksat bersamaan NSAID mengakibatkan interaksi farmakokinetika

Tabel 1 Evaluasi MTX pada pasien RA di Rumah Sakit Emanuel Klampok Periode Januari-Desember 2012

No.	Kriteria	Hasil Evaluasi
1	Indikasi	
	a. Diagnosis RA	40 pasien (100%)
	b. Riwayat obat konvensional NSAID	26 pasien (65%)
	Kortikosteroid	6 pasien (15%)
	NSAID dan kortikosteroid	8 pasien (20%)
	c. Klasifikasi RA	
	<i>Severe</i> RA	Tidak dapat diketahui
	<i>Probable</i> RA	10 pasien (25%)
	<i>Definite</i> RA	Tidak dapat diketahui
	<i>Classical</i> RA	Tidak dapat diketahui
2	Indikator Proses	
	Proses Indikator	
	A. Faktor risiko gangguan GI:	
	a. Penggunaan bersama NSAID	35 pasien (87,5%)
	b. Riwayat gangguan GI	gastritis 6 pasien (15%) gastropati 5 pasien (12,5%).
	c. Riwayat pengobatan NSAID	32 pasien (80%)
	B. Faktor risiko hepatotoksik	
	a. Peningkatan SGPT	5 pasien (12,5%)
	b. Geriatrik	7 pasien (17,5%)
	c. Riwayat penyakit hepar	Tidak ada
	d. Penggunaan agen hepatotoksik	19 pasien (47,5%)
	C. Faktor risiko toksisitas <i>bone marrow</i>	
	a. Dosis tinggi MTX	12 pasien (30%)
	b. Penyakit ginjal	4 pasien (10%)
	c. Geriatrik	7 pasien (17,5%)
	d. Hipoalbumin	2 pasien (5%)
	e. Penggunaan bersama TS	Tidak ada
	D. Monitoring	Hematologi pada 3 pasien (7,5%) SGPT pada 1 pasien (2,5%) SCr pada 1 pasien (2,5%)
	E. Pemberian asam folat	1 pasien (2,5%)
	F. Rekomendasi dosis	
	a. Dosis tepat	32 pasien (80%)
	b. Dosis tidak tepat	3 pasien (7,5%)
	ClCr 61–80 mL/menit (75% dosis dewasa)	2 pasien (5%)
	ClCr 51–60 mL/menit (70% dosis dewasa)	1 pasien (2,5%)
	ClCr 10–50 mL/menit (30%-50% dosis dewasa)	2 pasien (5%)
	SGPT >3 nilai normal	
	G. Kontra indikasi	
	a. Ibu hamil, ibu menyusui, neonatus, alkohol, HIV/AIDS, TB	Tidak ada
	b. Penyakit hepar	4 pasien (10%)
	c. Penyakit paru	6 pasien (15%)

Lanjutan Tabel 1 Evaluasi MTX pada pasien RA di Rumah Sakit Emanuel Klampok Periode Januari–Desember 2012

No.	Kriteria	Hasil Evaluasi
	d. ClCr < 10 mL/menit	Tidak ada
	e. Anemia (Hb)	4 pasien (10%)
	H. Interaksi obat	
	a. Dengan NSAID	35 pasien (87,5%)
	b. Dengan agen hepatotoksik	19 pasien (47,5%)
	c. Dengan antimetabolit	Tidak ada
	d. Lain-lain	
	Ciprofloxacin	7 pasien (17,5%)
	PPI	19 pasien (47,5%)
3	Komplikasi	
	a. Gangguan GI	7 pasien (17,5%)
	b. Gangguan ginjal	Tidak ada
	c. Gangguan hepar	1 pasien (2,5%)
	d. Anemia	Tidak ada
4	Indikator Hasil	
	a. Berkurang nyeri	4 pasien (10%)
	b. Berkurang kaku	6 pasien (15%)
	c. Masih nyeri	11 pasien (27,5%)
	d. Membaik	2 pasien (5%)

dan selanjutnya meningkatkan konsentrasi metotreksat dalam darah serta meningkatkan toksisitas gastrointestinal dan hematologi.¹⁸ Penggunaan NSAID dan MTX secara bersama bertujuan sebagai terapi simptomatik karena onset MTX dicapai setelah 3–6 minggu pengobatan.⁶ Efek samping pada gastrointestinal diatasi dengan pemberian gastroprotektor. Pemberian asam folat minimal 5 mg per minggu harus dilakukan. Namun, pemberian asam folat tidak dilakukan.

Selain itu, riwayat gastropati dan gastritis dapat menjadi faktor risiko gangguan GI. Gastropati merupakan kelainan pada mukosa lambung dengan karakteristik perdarahan subepitelial dan erosi. Salah satu penyebab dari gastropati adalah efek dari NSAID (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*) serta beberapa faktor lain seperti alkohol, stres, atau faktor kimiawi. Gastropati akibat NSAID dapat memberikan keluhan dan gambaran

klinis yang bervariasi seperti dispepsia, ulkus, erosi, hingga perforasi. Gastritis atau dispepsia adalah iritasi pada lambung akibat tingginya asam lambung.¹⁷ Pasien dengan riwayat gangguan gastrointestinal sebaiknya menghindari penggunaan MTX karena dapat memperburuk kondisi gastrointestinal. Apabila pasien tetap menggunakan MTX, maka harus diberikan gastroprotektor untuk mengurangi risiko gangguan gastrointestinal yang lebih buruk.

Pasien dengan riwayat penyakit hepar sebaiknya menghindari penggunaan MTX karena MTX bersifat hepatotoksik sehingga akan memperparah kerusakan hepar. Pasien geriatrik berisiko memiliki peningkatan hepatotoksitas karena terjadi penurunan *clearance* yang mengakibatkan obat lama tertinggal dalam hepar.¹⁴ MTX dimetabolisme sedikit di hepar, tetapi MTX terikat kuat oleh sel-sel hepatosit sehingga memperlama

kontak yang akan meningkatkan risiko toksik.⁴

Berdasarkan hasil penelitian ini, tidak ditemukan pasien dengan riwayat diabetes dan penyakit hepar. Risiko hepatotoksik meningkat pada pasien yang menggunakan agen hepatotoksik lain seperti asetaminofen. Risiko pasien terkena RA dapat dikurangi dengan membudayakan perilaku hidup sehat meskipun RA merupakan penyakit autoimunitas. Kebiasaan hidup yang tidak sehat seperti mengonsumsi alkohol dan merokok dapat meningkatkan risiko RA, meningkatkan keparahan penyakit, dan mengurangi efektivitas pengobatan.¹¹

Pemberian asam folat pada pasien merupakan hal yang penting untuk mengatasi defisiensi asam folat akibat penggunaan MTX yang dapat menyebabkan gangguan regenerasi sel hingga menyebabkan gangguan organ. Pemberian asam folat terbukti dapat memperbaiki kondisi hepar karena dapat menurunkan kadar enzim yang mengalami peningkatan akibat penggunaan MTX.^{12,20}

Monitoring SGPT (ALT) penting dilakukan karena penggunaan MTX dihentikan apabila terjadi peningkatan nilai SGPT (ALT) yang mengindikasikan terjadinya hepatotoksitas.⁴ Pada pasien dengan kondisi hipoalbumin sebaiknya menghindari penggunaan MTX. Hal ini disebabkan toksisitas MTX dapat meningkat dikarenakan ikatan MTX dengan protein albumin yang semakin berkurang. Penggunaan MTX dengan dosis tinggi dapat meningkatkan toksisitas sehingga pasien sebaiknya menggunakan MTX pada dosis lazim, yaitu 7,5 miligram.

Pasien dengan faktor risiko yang dapat menyebabkan toksisitas *bone marrow* perlu dilakukan monitoring terhadap komponen hematologi. Hal ini dikarenakan toksisitas *bone marrow* dapat menyebabkan gangguan hematologi seperti anemia, leukopenia, trombositopenia, dan pansitopenia.¹¹ Selain itu, pasien juga harus mendapatkan asam folat selama penggunaan MTX dengan dosis

minimal 5 miligram per minggu.

Dosis tinggi MTX pada pasien RA dapat menyebabkan berbagai macam gangguan organ seperti hepar, paru, dan ginjal. Oleh karena itu, monitoring terhadap keluhan klinis dan data laboratorium pasien sangat diperlukan. Sebagai hasil toksisitas hepar, MTX dapat meningkatkan nilai SGPT (ALT) yang merupakan parameter spesifik kerusakan hepar berupa sirosis dengan peningkatan 2–4 kali lebih besar dari nilai normal.¹⁹

Pemeriksaan darah lengkap sangat penting dilakukan karena gangguan hematologi seperti anemia, leukopenia, trombositopenia, dan pansitopenia dapat terjadi pada pasien sebagai manifestasi klinis dari toksisitas *bone marrow*. MTX juga bersifat nefrotoksitas sehingga memerlukan penyesuaian dosis ketika digunakan pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal yang diindikasikan oleh nilai ClCr.

Penggunaan MTX yang tidak disertai asam folat dapat menyebabkan pasien mengalami defisiensi asam folat yang parah. Defisiensi asam folat dapat menyebabkan gangguan regenerasi sel sehingga terjadi gangguan di berbagai organ serta dapat menyebabkan anemia yang semakin menurunkan kualitas hidup pasien.²⁰ Berdasarkan data penelitian, terdapat 7 pasien (17,5%) yang mengalami gangguan gastrointestinal dan diketahui tidak mendapatkan asam folat selama penggunaan MTX.

Sejumlah 28 pasien (70%) menggunakan metotreksat dengan dosis 7,5 mg. Terdapat 12 pasien (30%) menggunakan metotreksat dosis 10 mg dan 12,5 mg. Hal tersebut masih dalam penyesuaian dosis yang diperbolehkan karena MTX tidak boleh diberikan lebih dari 20 mg seminggu.⁶ Pendosisan yang disesuaikan dengan fungsi ginjal tidak diterapkan. Hal ini dapat memperburuk kondisi ginjal. Data yang tidak diketahui serum kreatininnya terdapat pada sejumlah 30 pasien (75%) yang menyebabkan dosis MTX tidak dapat

dioptimalkan. Sejumlah 2 pasien (5%) terindikasi sirosis dengan nilai SGPT >3 kali dari nilai normal. Pada pasien tersebut tidak dilakukan penyesuaian dosis MTX. Tidak terdapat pasien yang hamil, menyusui, neonatus, riwayat alkoholik, menderita HIV/AIDS, tuberkulosis, dan pielonefritis. MTX memiliki kontra indikasi terhadap pasien yang menderita penyakit paru. Namun, terdapat 6 pasien (15%) dengan gangguan pernapasan. Terdapat 4 pasien (12,5%) sirosis, sehingga penggunaan MTX tidak sesuai. Pasien dengan hasil tes fungsi hepar yang abnormal juga tidak diperbolehkan mendapat terapi MTX. Parameter fungsi hepar yang dapat diamati dari data rekam medis adalah nilai SGPT (ALT) dan SGOT (AST).

Pasien dengan nilai CICr <10 mL/menit sama sekali tidak diperbolehkan mendapatkan terapi metotreksat. Berdasarkan data dari rekam medis, tidak terdapat pasien dengan nilai CICr <10 mL/menit. Apabila tetap diberikan, maka fungsi ginjal akan menurun dan dapat memperburuk kondisi ginjal. Penggunaan MTX bersamaan dengan NSAID dapat menginduksi peningkatan konsentrasi MTX dalam darah yang disebabkan oleh penurunan filtrasi glomerulus metotreksat. Hal ini disebabkan pengurangan aliran darah menuju ginjal dengan penghambatan sintesis prostaglandin; penghambatan sekresi tubular metotreksat; dan persaingan pada ikatan protein.¹⁸

Interaksi MTX dengan agen hepatotoksik terjadi pada 19 pasien (47,5%). Penggunaan bersama MTX dengan asetaminofen pada dosis berapa pun sebaiknya dihindari. Peningkatan potensi hepatotoksitas terjadi ketika MTX diberikan bersamaan dengan agen hepatotoksik lainnya. Interaksi obat antara MTX dengan PPI dapat menyebabkan penundaan eliminasi MTX.^{21,22} Sebanyak 19 orang pasien (47,5%) menggunakan MTX bersama PPI. Penggunaan MTX bersama ciprofloxacin dapat meningkatkan kadar

MTX.⁶ Dosis MTX perlu diturunkan atau penggantian antibiotik.²³

Komplikasi penggunaan metotreksat yang dapat diamati pada pasien adalah toksisitas minor saja. Hal ini dikarenakan untuk mengetahui toksisitas mayor perlu dilakukan pemeriksaan seperti biopsi organ ataupun rontgen yang tidak dilakukan oleh rumah sakit, sehingga untuk memastikan terjadinya toksisitas tersebut tidak kuat apabila hanya dengan mempertimbangkan data pemeriksaan laboratorium yang juga tidak lengkap.

Pasien yang telah mengalami anemia dan tidak mengalami perburukan tidak termasuk *adverse event*. Apabila kondisi anemia bertambah buruk yang ditandai dengan penurunan nilai hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), eritrosit, maka dapat dikatakan pasien mengalami *adverse event*. Hal ini dikarenakan salah satu efek toksik dari metotreksat adalah abnormalitas *bone marrow* yang dapat mengakibatkan gangguan hematologi seperti anemia karena proses pembentukan sel darah merah atau hemapoietik yang terganggu.⁴

Keluhan klinis yang dapat diamati sebagai *outcome* adalah nyeri dan kaku pada sendi. Pengurangan kerusakan sendi yang dilihat dari foto rontgen tidak dapat diamati karena tidak dilakukan pemeriksaan. Kondisi nyeri yang masih dirasakan sejumlah 6 pasien (15%) bukan disebabkan MTX tidak berefek, namun karena pasien tersebut menggunakan MTX kurang dari 3 minggu. Pada 5 pasien (12,5%) yang telah menggunakan MTX selama 3 minggu seharusnya telah merasakan efek terapi dari MTX, namun mungkin belum terlalu optimal sehingga masih merasakan nyeri.

Simpulan

Penggunaan MTX telah dievaluasi berdasarkan kriteria. Indikasi penggunaan MTX telah sesuai dengan kriteria sedangkan indikator proses, komplikasi, dan indikator

hasil masih belum sesuai dengan kriteria. Penelitian dapat menjadi bahan masukan bagi Rumah Sakit Emanuel Klampok terutama pemberian asam folat, monitoring, dan dosis MTX.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. Warsinah, M.Si., Apt., Dhadhang Wahyu Kurniawan, M.Sc., Apt., Tunggul Adi Purwonugroho, M.Sc., Apt., Hanif Nasiatul Baroroh, M.Sc., Apt., direktur bagian pendidikan dan pelatihan, bagian rekam medik, dan bagian laboratorium Rumah Sakit Emanuel Klampok, serta keluarga besar Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Jenderal Soedirman yang telah memberikan bantuan selama penyusunan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Ehrlich SD. Rheumatoid arthritis [diunduh 4 Mei 2013]. Tersedia dari: <http://www.umm.edu/altmed/articles/rheumatoid-arthritis-000142.htm>.
2. Colmegna I, Brent RO, Henri AM. Current understanding of rheumatoid arthritis therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;91(4):607–20. doi:10.1038/clpt.2011.325
3. Kaltsonoudis E, Charalampos P, Alexandros AD. Current and future role of methotrexate in the therapeutic armamentarium for rheumatoid arthritis. *Int J Rheum.* 2012;7(2):179–89.
4. Jones KW, Supen RP. A family physician's guide to monitoring methotrexate. *Am Fam Physician.* 2000;62(7):1607–12.
5. Cannon M. Methotrexate. *Amer Coll Rheum.* 2012:1–4.
6. Lacy CF, Lora LA, Goldman P, Leonardo LL. Drug information handbook. Book 1 18th Edition. Lexi-comp; 2006: 965–68.
7. Moore T, Alexander B, Tony S, Andrei Z. Guidelines for implementing drug utilization review programs in hospitals. Rational Pharmaceutical Management Project; 1997.
8. Aaverns H. Guideline for the prescription and monitoring of methotrexate for the rheumatic diseases; 2003.
9. Sotoudehmanesh R, Anvari B, Akhlaghi M, Shahraeni S, Kolahdoozan S. Methotrexate hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis. *Middle East J Dig Dis.* 2010;2(2).
10. Verstappen SMM, Hyrich KL. Methotrexate for rheumatoid arthritis: A Guide from Canada. *J Rheumatol.* 2010;37(7):1374–6. doi:10.3899/jrheum.100187
11. Arthritis Foundation. Rheumatoid arthritis [diunduh 13 September 2013]. Tersedia dari: <http://www.arthritis.org/conditions-treatments/disease-center/rheumatoid-arthritis/>.
12. National Institute of Health. Methotrexate [diunduh 4 Februari 2013]. Tersedia dari: <http://livertox.nih.gov/Methotrexate.htm>.
13. British Society of Gastroenterology. Methotrexate [diunduh 1 Oktober 2013]. Tersedia dari: http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/meth_ibd_dr.doc
14. Mehta N. Drug-induced hepatotoxicity [diunduh 4 Februari 2013]. Tersedia dari: <http://emedicine.medscape.com/article/169814-overview>.
15. Borigini M. What is the difference between mild, moderate, and severe rheumatoid arthritis? [diunduh 2 Januari 2014]. Tersedia dari: <http://www.healthcentral.com/rheumatoid-arthritis/c/53/112480/severe/>.
16. Symmons D, Mathers C, Pflieger B. The global burden of rheumatoid arthritis [diunduh 17 September 2013]. Tersedia dari: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_rheumatoidarthritis.pdf.

17. Tugushi M. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) associated gastropathies [diunduh 13 September 2013]. Tersedia dari: <http://www.worldmedicine.ge/?lang=2&level1=5&event=publication&id=39>.
18. Pinjon E. Interactions of methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs [diunduh 14 September 2013]. Tersedia dari: <http://www.imt.ie/mims/2010/08/interactions-of-methotrexate-and-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs.html>.
19. Jaeger JJ, Hanne H. About blood test [diunduh 18 September 2013]. Tersedia dari: <http://www.stat.unc.edu/visitors/temp/Health/Thyroid/alttest.htm>.
20. Vega KC. Folic acid deficiency [diunduh 14 Oktober 2013]. Tersedia dari: <http://emedicine.medscape.com/article/200184-overview>.
21. Bezabeh S, Ann CM, Paul K, Dilara J, Joyce K. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist*. 2012;17:550–4. doi:10.1634/theoncologist.2011-0431
22. Tatro DS. Drug interaction facts. Wolters Kluwer, San Fransisco; 2011.
23. Dalle JH, Auvrignon A, Vassal G, Leverger G. Interaction between methotrexate and ciprofloxacin. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(4):321–2.