

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Pengertian Obat**

Menurut Undang – Undang Kesehatan No. 36 Tahun 2009. Obat adalah bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi, untuk manusia. Dalam penggunaannya obat akan bersifat sebagai obat apabila tepat digunakan dalam pengobatan suatu penyakit dengan dosis dan waktu yang tepat dan obat akan bersifat racun apabila salah dalam penggunaannya atau dengan dosis yang berlebih, namun apabila dosisnya kurang juga tidak memperoleh penyembuhan (Ritonga, 2018).

#### **2.2 Penggunaan Obat Yang Rasional**

Undang-undang Republik Indonesia nomor 36 tahun 2009 tentang Kesehatan menyebutkan bahwa penggunaan obat harus dilakukan secara rasional. Penggunaan obat dikatakan rasional apabila pasien menerima pengobatan sesuai dengan kebutuhan klinisnya, dalam dosis yang sesuai, dalam periode waktu yang *adequate* dan dengan biaya yang terjangkau oleh masyarakat. Secara praktis obat dikatakan rasional jika memenuhi kriteria yaitu: tepat diagnosis, tepat indikasi penyakit, tepat pemilihan obat, tepat dosis, tepat cara pemberian, tepat interval waktu pemberian, tepat lama pemberian, waspada terhadap efek samping, tepat penilaian kondisi pasien, tepat informasi, tepat tindak lanjut, tepat penyerahan obat, dan pasien patuh terhadap perintah pengobatan yang dibutuhkan (kesehatan, 2009)

##### **2.2.1 Tepat obat**

Penggunaan obat disebut rasional jika diberikan untuk diagnosis yang tepat. Jika diagnosis tidak ditegakkan dengan benar, maka pemilihan obat akan terpaksa mengacu pada diagnosis yang keliru tersebut. Akibatnya

obat yang diberikan juga tidak akan sesuai dengan indikasi yang seharusnya (Kementerian Kesehatan RI, 2011)

### **2.2.2 Tepat Indikasi Penyakit**

Setiap obat memiliki spektrum terapi yang spesifik. tepat pemeliharaan indikasi ialah ketepatan yang sesuai dengan diagnosa oleh dokter. Contohnya ialah Antibiotik, misalnya diindikasikan untuk infeksi bakteri. Dengan demikian, pemberian obat ini hanya dianjurkan untuk pasien yang memberi gejala adanya infeksi bakteri (Kementerian Kesehatan RI, 2011)

### **2.2.3 Tepat Pemilihan Obat**

Keputusan untuk melakukan upaya terapi diambil setelah diagnosis ditegakkan dengan benar. Dengan demikian, obat yang dipilih harus yang memiliki efek terapi sesuai dengan spektrum penyakit (Kementerian Kesehatan RI, 2011)

### **2.2.4 Tepat Dosis**

Dosis, cara dan lama pemberian obat sangat berpengaruh terhadap efek terapi obat. Pemberian dosis yang berlebihan, khususnya untuk obat yang dengan rentang terapi yang sempit, akan sangat beresiko timbulnya efek samping. Sebaliknya dosis yang terlalu kecil tidak akan menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan (Kementerian Kesehatan RI, 2011)

### **2.2.5 Tepat Cara Pemberian**

Rute pemberian obat terutama ditentukan oleh sifat dan tujuan dari penggunaan obat sehingga dapat memberikan efek terapi yang tepat (Nita Noviana, 2017)

### **2.2.6 Tepat Interval Waktu Pemberian**

Cara pemberian obat hendaknya dibuat sesederhana mungkin dan praktis, agar mudah ditaati oleh pasien. Makin sering frekuensi pemberian obat per hari (misalnya 4 kali sehari), semakin rendah tingkat ketaatan minum obat. Obat yang harus diminum 3 x sehari harus

diartikan bahwa obat tersebut harus diminum dengan interval setiap 8 jam (Kementerian Kesehatan RI, 2011)

#### **2.2.7 Tepat lama pemberian**

Lama pemberian obat harus tepat sesuai penyakitnya masing-masing. Pemberian obat yang terlalu singkat atau terlalu lama dari yang seharusnya akan berpengaruh terhadap hasil pengobatan (Kementerian Kesehatan RI, 2011)

#### **2.2.8 Waspada terhadap efek samping**

Pemberian obat potensial menimbulkan efek samping, yaitu efek tidak diinginkan yang timbul pada pemberian obat dengan dosis terapi (Kementerian Kesehatan RI, 2011)

#### **2.2.9 Tepat penilaian kondisi pasien**

Respon individu terhadap efek obat sangat beragam, oleh sebab itu sebelum obat diberikan pada pasien, pastikan dulu obat tersebut tidak memicu efek yang buruk terhadap pasien (Kementerian Kesehatan RI, 2011)

#### **2.2.10 Keamanan dan mutu sediaan obat**

Obat yang diberikan harus efektif dan aman dengan mutu terjamin, serta tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau. Untuk jaminan mutu, obat perlu diproduksi oleh produsen yang menerapkan CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) dan dibeli melalui jalur resmi. Semua produsen obat di Indonesia harus dan telah menerapkan CPOB (Kementerian Kesehatan RI, 2011)

#### **2.2.11 Tepat Informasi**

Informasi yang tepat dan benar dalam penggunaan obat sangat penting dalam menunjang keberhasilan terapi (Kementerian Kesehatan RI, 2011)

#### **2.2.12 Tepat tindak lanjut (*follow-up*)**

Pada saat memutuskan pemberian terapi, harus sudah dipertimbangkan upaya tindak lanjut yang diperlukan, misalnya jika pasien tidak sembuh atau mengalami efek samping. Jika suatu obat menimbulkan efek

samping yang tidak diinginkan, maka obat tersebut perlu ditinjau ulang atau bisa saja obatnya diganti (Kementerian Kesehatan RI, 2011)

### **2.2.13 Tepat penyerahan obat (dispensing)**

Penggunaan obat rasional melibatkan juga dispensing sebagai penyerah obat dan pasien sendiri sebagai konsumen. Pada saat resep dibawa ke apotek atau tempat penyerahan obat di Puskesmas, apoteker/asisten apoteker menyiapkan obat yang dituliskan peresep pada lembar resep untuk kemudian diberikan kepada pasien. Proses penyiapan dan penyerahan harus dilakukan secara tepat, agar pasien mendapatkan obat sebagaimana harusnya. Dalam menyerahkan obat juga petugas harus memberikan informasi yang tepat kepada pasien (Kementerian Kesehatan RI, 2011)

### **2.2.14 Ketaatan pasien terhadap minum obat**

Pasien patuh terhadap perintah pengobatan yang dianjurkan, ketaatan pasien dalam meminum obat sangat berpengaruh terdapa efek suatu obat, semakin pasien patuh dalam aturan cara pakai obat maka semakin cepat pula kesembuhan suatu pasien, berbanding terbalik dengan pasien yang tidak taat terhadap aturan cara pakai obat kerna dapat menyebabkan efek samping yang buruk, bahkan efek terapi obat tidak maksimal terdapa pasien jika pasien tidak patuh terhadap aturan cara pakai obat (Kementerian Kesehatan RI, 2011)

## **2.3 Definisi Tentang *Rheumatoid Arthritis***

*Rheumatoid arthritis* adalah penyakit autoimun yang etiologinya belum diketahui dan ditandai oleh sinovitis erosif yang simetris dan pada beberapa kasus disertai keterlibatan jaringan ekstraartikular. Perjalanan penyakit *rheumatoid arthritis* ada 3 macam yaitu monosiklik, polisiklik dan progresif. Sebagian besar kasus perjalananya kronik kematian dini (Perhimpunan Rheumatologi Indonesia, 2014).

## **2.4 Sendi-Sendi Yang Terkena *Rheumatoid Arthritis***

*Rheumatoid arthritis* biasanya mengenai sendi-sendi secara simetris (pada kedua sisi tubuh) awalnya mungkin hanya terjadi pada sepasang sendi dan paling sering mengenai: pergelangan tangan, tangan, siku, bahu, lutut, pergelangan kaki.

### **2.4.1 Tangan dan pergelangan tangan**

Dampak *rheumatoid arthritis* pada tangan sangat parah, pada awal gejala jari menjadi bengkak, nyeri dan kaku. Radang pada otot yang menyebabkan tungkai atau bagian lain menekuk sehingga meningkatkan gangguan fungsional (Ritonga, 2018)

### **2.4.2 Bahu**

*Rheumatoid arthritis* juga mempengaruhi bahu. Awal gejala nyeri pada lengan atas yang terjadi di malam hari. Sebagian sendi menjadi terganggu dan kaku. Hal ini bisa mengganggu pada saat berpakaian, makan dan di toilet (Ritonga, 2018)

### **2.4.3 Siku**

Sinovitis pada siku menyebabkan pembengkakan dan pergerakan siku terganggu. Pasien juga mengalami kesulitan makan jika dikombinasikan dengan bahu, tangan dan pergelangan tangan yang cacat (Ritonga, 2018)

### **2.4.4 Kaki**

Salah satu manifestasi awal *rheumatoid arthritis* adalah pembengkakan. Kaki terlihat menjadi lebih besar yang diakibatkan dari pembengkakan yang menyebabkan rasa sakit

### **2.4.5 Lutut**

Sebagian besar sinovitis dan penumpukan cairan terjadi di lutut (Ritonga, 2018)

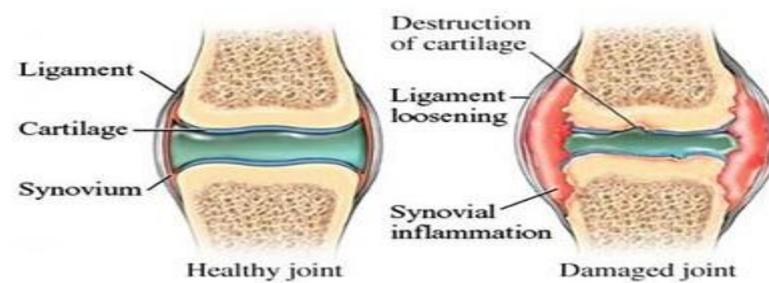
### **2.4.6 Tulang belakang pada leher**

Kekakuan dan nyeri di leher pada *rheumatoid arthritis* bisa karena otot leher (Ritonga, 2018)



Gambar 2. 1 sendi-sendi yang terkena *Rheumatoid athritis*

Sumber: ufhealth.org



Gambar 2. 2 kerusakan sendi yang terjadi pada *Rheumatoid arthritis*

Sumber: ufhealth.org

## 2.5 Etiologi

Penyebab penyakit rheumatoid arthritis belum diketahui secara pasti. Namun ada beberapa pendapat menyatakan RA diakibatkan oleh beberapa faktor eksogen antara lain, genetik, infeksi, lingkungan, obesitas, usia dan jenis kelamin (Rosda Febriana, 2007)

### 2.5.1 Genetik

Pada penyakit *rheumatoid arthritis* faktor genetik sangat berpengaruh. Gen-gen tertentu yang terletak di kompleks sitokompatibilitas utama

(MHC) pada kromosom 6 telah terlibat predisposisi dan tingkat keparahan *rheumatoid arthritis* (Ritonga, 2018)

### **2.5.2 Infeksi**

Agen penginfeksi yang terkait pada *rheumatoid arthritis* antara lain mycoplasma, mycobacterium, parvovirus, virus Epstein-Barr dan retrovirus. Agen penginfeksi ini menginfeksi pasien melalui infeksi sinovial (Ritonga, 2018)

### **2.5.3 Lingkungan**

Banyak faktor lingkungan yang mempengaruhi pada penyakit *rheumatoid arthritis*, meskipun tidak ada objek spesifik yang diidentifikasi sebagai masalah utama. Merokok adalah salah satu faktor resiko dari keparahan *rheumatoid arthritis* pada populasi tertentu. Tetapi alasan pengaruh rokok terhadap sinovitis belum sepenuhnya didefinisikan, tetapi rokok dapat mempengaruhi sistem kekebalan bawaan di jalan nafas (Ritonga, 2018)

### **2.5.4 Obesitas**

Secara statistik perempuan memiliki *Body Mass Index* (BMI) di atas rata-rata dimana kategori BMI pada perempuan Asia menurut jurnal *American Clinical Nutrition* adalah antara 24 sampai dengan 26,9 kg/m<sup>2</sup>. BMI di atas rata-rata mengakibatkan terjadinya penumpukan lemak pada sendi sehingga meningkatkan tekanan mekanik pada sendi penahan beban tubuh, khususnya lutut (Ritonga, 2018)

### **2.5.5 Usia dan jenis kelamin**

Penyakit *rheumatoid arthritis* lebih banyak dialami oleh wanita daripada laki-laki dengan rasio 2:1 hingga 3:1. Perbedaan ini dipengaruhi oleh hormon estrogen namun data ini masih dalam penelitian. Wanita memiliki hormon estrogen sehingga dapat memicu sistem imun. Penyakit *rheumatoid arthritis* biasanya terjadi (Ritonga, 2018)

## 2.6 Patofisiologi

RA terjadi akibat disregulasi imunitas humoral dan seluler. Kebanyakan pasien memproduksi antibodi yang disebut faktor rheumatoid; pasien seropositif ini cenderung memiliki perjalanan yang lebih agresif daripada pasien seronegatif. Immunoglobulin (Ig) mengaktifkan sistem komplemen, yang memperkuat kekebalan respon dengan meningkatkan kemotaksis, fagositosis, dan pelepasan limfokin oleh sel mononuklear yang kemudian disajikan ke limfosit T. Antigen yang diproses adalah dikenali oleh protein kompleks histokompatibilitas utama pada limfosit permukaan, menghasilkan aktivasi sel T dan B. Sel T yang teraktivasi menghasilkan sitotoksin dan sitokin, yang merangsang lebih lanjut aktivasi proses inflamasi dan menarik sel ke area peradangan. Makrofag dirangsang untuk melepaskan prostaglandin dan sitotoksin. Aktivasi sel-T membutuhkan stimulasi oleh sitokin proinflamasi serta interaksi antara reseptor permukaan sel, disebut kostimulasi. Salah satu interaksi costimulation tersebut adalah antara CD28 dan CD80 / 86. Sel B yang teraktivasi menghasilkan sel plasma, yang membentuk antibodi itu, dalam kombinasi dengan sistem pelengkap, menghasilkan akumulasi polimorfonuklear leukosit. Leukosit ini melepaskan sitotoksin, radikal bebas oksigen, dan radikal hidroksil yang meningkatkan kerusakan pada sinovium dan tulang. Molekul pemberi sinyal penting untuk mengaktifkan dan mempertahankan peradangan. Janus kinase (JAK) adalah tirosin kinase yang bertanggung jawab untuk mengatur pematangan dan aktivasi leukosit. JAK juga memiliki efek pada produksi sitokin dan imunoglobulin. Zat vasoaktif (histamin, kinin, prostaglandin) dilepaskan di tempat peradangan, meningkatkan aliran darah dan permeabilitas vascular. Hal ini menyebabkan edema, rasa hangat, eritema, dan nyeri, serta memfasilitasi perjalanan granulosit dari pembuluh darah ke tempat peradangan. Peradangan kronis pada jaringan sinovial yang melapisi kapsul sendi menyebabkan proliferasi jaringan (pembentukan pannus). Pannus menyerang tulang rawan dan akhirnya ke permukaan tulang, menghasilkan erosi tulang dan tulang rawan dan menyebabkan kerusakan sendi. Hasil akhir mungkin berupa hilangnya ruang sendi dan gerakan sendi, fusi tulang

(ankilosis), subluksasi sendi, kontraktur tendon, dan deformitas kronis (Ritonga, 2018)

## 2.7 Diagnosis

Terdapat beberapa kesulitan dalam mendeteksi dini penyakit RA. Hal ini disebabkan oleh onset yang tidak bisa diketahui secara pasti dan hasil pemeriksaan fisik juga dapat berbeda-beda tergantung pada pemeriksa. Saat ini diagnosis AR di Indonesia mengacu pada kriteria diagnosis menurut *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* 2010, yaitu:

**Tabel 2. 1 Kriteria Klasifikasi AR ACR/EULAR 2010**

A. Keterlibatan Sendi	Skor
1 sendi besar	0
2– 10 sendi besar	1
1-3 sendi kecil (dengan atau tanpa keterlibatan sendi besar)	2
4-10 sendi kecil (dengan atau tanpa keterlibatan sendi besar)	3
Lebih dari 10 sendi (minimal 1 sendi kecil)	5
<hr/>	
B. Serologi (minimal 1 hasil lab diperlukan untuk klasifikasi)	
RF <i>dan</i> ACPA negatif	0
RF <i>atau</i> ACPA positif rendah	2
RF <i>atau</i> ACPA positif tinggi	3
<hr/>	
C. Reaktan Fase Akut (minimal 1 hasil lab diperlukan untuk klasifikasi)	
LED <i>dan</i> CRP normal	0
LED <i>atau</i> CRP abnormal	1
<hr/>	
D. Lamanya Sakit	
Kurang 6 minggu	0
6 minggu atau lebih	1

Sumber: (Perhimpunan Rheumatologi Indonesia, 2014)

pada pasien dengan skor kurang dari 6 dan tidak diklasifikasikan sebagai AR, kondisinya dapat dinilai Kembali dan mungkin kriteranya dapat terpenuhi seiring berjalannya waktu. pada tiap pasien yang berada pada tahap awal

*arthritis*, memiliki faktor prediksi persisten dan penyakit erosif yang harus diukur, yaitu:

### **2.7.1 Laju Endap Darah (LED) dan C-Reactive Protein (CRP)**

LED dan CRP dapat digunakan untuk mengindikasikan proses inflamasi namun memiliki spesifitas yang rendah. Marker ini biasanya mengalami kenaikan pada *arthritis rheumatoid* tetapi mungkin juga normal. Tes ini dapat berguna untuk memonitor aktivitas penyakit dan respon dari terapi (Ritonga, 2018)

### **2.7.2 Faktor Rheumatoid (RF)**

RF positif terdeteksi pada 70% hingga 80% pasien dengan RA. Secara umum, titer RF yang lebih tinggi meningkatkan sensitivitas dan mengindikasikan perjalanan penyakit yang berpotensi lebih parah. RF positif (dua kali batas atas normal) pada pasien dengan gambaran klinis yang konsisten dari arthritis inflamasi cukup spesifik untuk *rheumatoid arthritis* (Hayes, 2020)

### **2.7.3 Anti-CCP (Cyclic Citrullinated Peptide)**

Tes ini relatif baru dan sangat berguna untuk mendiagnosis *arthritis rheumatoid* secara dini. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa tes ini memiliki sensitivitas yang mirip dengan tes RF, akan tetapi spesifitasnya jauh lebih tinggi dan merupakan prediktor yang kuat terhadap perkembangan penyakit yang erosive (Ritonga, 2018)

Kriteria diagnose RA ditetapkan oleh *American Rheumatism Association* (ARA) pada tahun 1958, yang kemudian pada tahun 1987 kriteria tersebut direvisi oleh *American College of Rheumatology* (ACR). Diagnose RA positif apabila terdapat empat dari tujuh kriteria diagnosa dibawah positif.

**Tabel 2. 2 Kriteria Diagnosis *Rheumatoid arthritis***

Kriteria	Keterangan
1. <i>Morning stiffness</i>	1. Durasi >1 jam > 6 minggu
2. Arthritis sendinya pada tiga tempat	2. Pembengkakan jaringan lunak atau eksudasi > 6 minggu
3. Arthritis pada persendian tangan	3. Pada jari, sendi metacarpophalangeal atau sendi interphalangeal selama > 6 minggu
4. Arthritis secara simetri	4. Setidaknya pada satu area > 6 minggu
5. Rheumatoid nodul	5. Positif, diobservasi oleh dokter
6. Serum <i>rheumatoid factor</i>	6. Positif
7. Perubahan radiografik	7. Dilihat terutama pada anteroposterior films pada jari dan tangan

Sumber: (Rosda Febriana, 2007)

## 2.8 Prognosis *Rheumatoid Arthritis*

perjalanan penyakit dari RA ini bervariasi dan juga ditentukan dari ketaatan pasien untuk berobat dalam jangka waktu yang lama. Lima puluh hingga tujuh puluh lima persen penderita ditemukan mengalami remisi dalam dua tahun. Selebihnya dengan prognosis yang lebih buruk. Kejadian mortalitas juga meningkat 10-15 tahun lebih awal dibandingkan mereka yang tidak mengalami RA. Khususnya pada penderita RA dengan manifestasi yang berat, kematian dapat disebabkan oleh infeksi, penyakit jantung, gagal nafas, gagal ginjal, dan gangguan saluran cerna. Sekitar 40% pasien RA mengalami hendaya dalam 10 tahun ke depannya. Penggunaan DMARD kurang dari 12 minggu setelah gejala awal menunjukkan hasil remisi yang lebih baik (Kapita Selekta, 2014). Indikator prognostik buruk berupa banyak sendi yang terserang, LED dan CRP tinggi, RF (+) tinggi dan anti CCP (+), erosi sendi pada awal penyakit dan sosial ekonomi rendah (Ariesti, 2016)

## 2.9 Terapi Pada *Rheumatoid Arthritis*

Tujuan dari terapi pada *rheumatoid arthritis* adalah untuk mengurangi nyeri, mengontrol terjadinya komplikasi sistemik, mengurangi inflamasi yang muncul, serta mengontrol progresifitas dari penyakit dan mencegah komplikasi dari terapi yang diberikan serta untuk menghilangkan gejala dan memodifikasi proses penyakit, sehingga progresivitas penyakit dapat diperlambat atau dihentikan (Rosda Febriana, 2007).

Penyakit ini adalah bentuk paling umum dari arthritis inflamasi kronis dan sering menyebabkan kerusakan sendi dan cacat fisik. Dikarenakan penyakit ini adalah penyakit sistemik, maka RA dapat menghasilkan berbagai manifestasi ekstraartikular, termasuk kelelahan, nodul subkutan, keterlibatan paru-paru, perikarditis, neuropati perifer, vaskulitis, dan kelainan hematologi (Indah et al., 2019). Infalamsi (radang) biasanya dibagi menjadi tiga fase, inflamasi akut, respon imun dan inflamasi kronik. Inflamasi akut merupakan repon awal terhadap cedera jaringan, hal tersebut terjadi melalui meida rilisnya autacoid serta pada umumnya didahului oleh pembentukan respon imun. Respon imun terjadi bila sejumlah sel yang mampu menimbulkan kekebalan diaktifkan untuk merespon organisme yang asing atau antigenik yang terlepas selama respons terhadap inflamasi akut dan kronik. Dalam *rheumatoid arthritis*, terjadi inflamasi kronis yang melibatkan keluarnya sejumlah mediator yang tidak menonjol pada respon akut, dimana dapat menimbulkan nyeri dan kerusakan pada tulang dan tulang rawan yang menjurus pada ketidakmampuan untuk bergerak, dan juga terjadi perubahan-perubahan sistemik yang dapat memperpendek kualitas hidup (Rosda Febriana, 2007)

## 2.10 Terapi Non Farmakologi

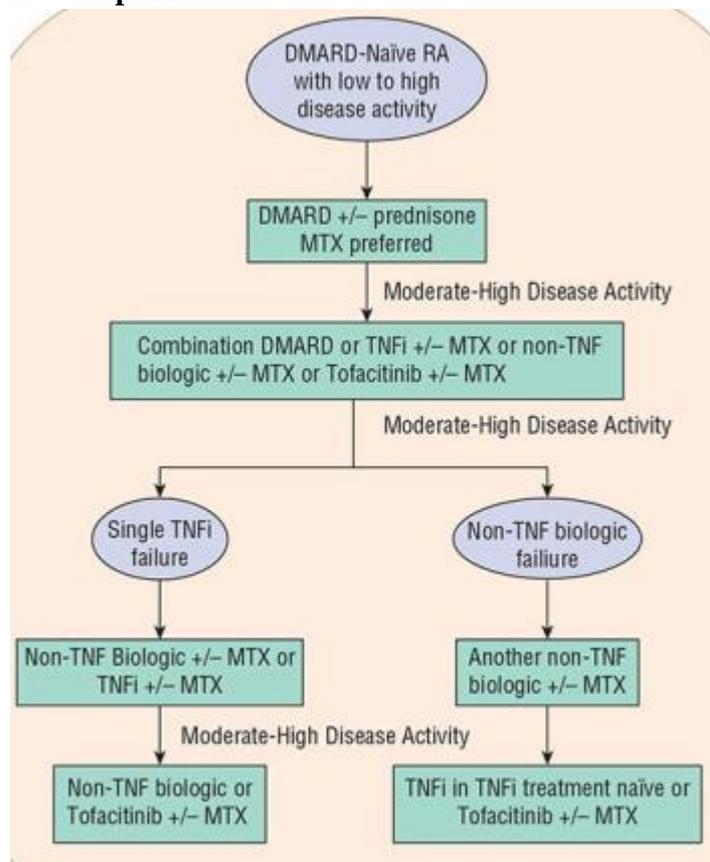
Terapi non farmakologi antara lain dengan perubahan perilaku yang sehat, keseimbangan antara olahraga dan istirahat, mengurangi stress, penurunan berat badan jika mengalami obesitas, dan mengkosumsi makanan yang sehat dapat memperbaiki gejala dan membantu mempertahankan fungsi sendi. Pasien dengan penyakit parah dapat memperoleh manfaat dari prosedur

pembedahan seperti tenosinovektomi, perbaikan tendon, dan penggantian sendi (Rosda Febriana, 2007)

### 2.11 Terapi Farmakologi

Terapi awal yang diberikan untuk RA biasanya dimulai dengan NSAIDs dan analgetika untuk mengurangi nyeri dan kekakuan. DMARDs digunakan untuk mengurangi gejala dan memperlambat perkembangan penyakit RA, serta menghambat kerusakan sendi yang erosif. TNF inhibitor biasanya diberikan pada pasien yg sudah tidak merespon pada satu atau kombinasi DMARDs (Rosda Febriana, 2007)

### 2.12 Algoritma terapi RA



Gambar 2. 3 Algoritma terapi RA

Sumber: (Hayes, 2020)

**Tabel 2. 3 jenis obat, dosis, efek samping dan kontraindikasi obat *rheumatoid arthritis*.**

DMARD	Dosis	Efek samping	Kontraindikasi
Metotreksat	7.5-25 mg/minggu	Mual, hepatotoksik, supresi sumsum tulang dan pneumonitis	Infeksi aktif, penyakit paru, leukosit <3000, trombosit <50.000, CrCl <30 ml/menit, Riwayat mielodisplasia atau penyakit limfoproliferatif, fungsi liver >2 kali ULN (upper limit of normal), hepatitis B dan C akut dan kronik, kehamilan dan laktas.
Leflunomid	10-20 mg/hari	Diare, hepatotoksik dan penurunan berat badan	Infeksi aktif, penyakit paru, leukosit <3000, trombosit <50.000, CrCl <30 ml/menit, Riwayat mielodisplasia atau penyakit limfoproliferatif, fungsi liver >2 kali ULN, hepatitis B dan C akut dan kronik, kehamilan dan laktasi.
Sulfasalazin	2-3 g/hari dibagi menjadi 2-3 dosis	Mual, sakit kepala, leukopenia dan rash	Infeksi aktif, trombosit <50.000, fungsi liver >2 kali ULN, hepatitis B/C akut.
<b>Kortikosteroid</b>			
Metilprednisolon	2-60 mg/hari	Mual dan muntah, Sakit kepala, Nafsu makan menurun, Sulit tidur, Keringat berlebih, Sakit maag.	Hipersensitivitas terhadap metilprednisolon, infeksi sistemik.
<b>NSAID</b>			
Meloxicam	7,5-15 mg/hari	seperti diare, sakit maag, perut kembung, dan gangguan pencernaan	Hipersensitivitas pada diklofenak, aspirin, OAINS lain, nyeri perioperatif dalam pengaturan operasi coronary artery.

Sumber : (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021) & *Drug Information Handbook*.

### 2.12.1 Analgetika

Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dan / atau kortikosteroid dapat digunakan untuk meredakan gejala jika diperlukan. Mereka memberikan peningkatan yang relatif cepat dibandingkan dengan DMARD, yang mungkin membutuhkan waktu berminggu-minggu hingga berbulan-bulan sebelum manfaat terlihat. Namun, NSAID tidak berdampak pada perkembangan penyakit, begitu pula kortikosteroid. Analgetika yang bisa digunakan untuk mengurangi nyeri pada *rheumatoid arthritis* di antaranya yaitu, aspirin, diklofenak, meloxicam. Analgetika opioid, bisa digunakan seperti morfin, hidromorfone, metadon, fentanin, tramadol. Asetaminofen berguna menghambat prostaglandin lemah dan jaringan perifer dan tidak memiliki efek antiinflamasi yang signifikan. Sedangkan analgetika opioid mempunyai afinitas terhadap reseptor pada system saraf pusat, sehingga dapat menyebabkan efek analgesia, sedasi dan depresi napas (Rosda Febriana, 2007)

#### 2.12.1.1 Aspirin

Aspirin merupakan golongan obat antiinflamasi non steroid (AINS) yang memiliki efek analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Indikasinya yaitu nyeri (ringan-sedang), antiplatelet pada terapi kardiovaskular dan stroke, *rheumatoid arthritis*, osteoarthritis, dan gout.<sup>3,4,5</sup> Mekanisme kerja dari aspirin yaitu menghambat enzim siklooksigenase (COX) terutama siklooksigenase-1 (COX-1) sehingga terjadi penghambatan biosintesis prostaglandin dan tromboksan dari asam arakhidonat (Rahmadanita & Sumarno, 2019)

#### 2.12.1.2 Diklofenak

Diklofenak Merupakan derivat asam fenilasetat, dan merupakan nonselektif inhibitor COX. Diklofenak memiliki waktu paruh 1,1 jam dengan dosis yang disarankan 50-75mg untuk empat kali sehari. Kejadian ulserasi tidak sesering beberapa NSAID lainnya (Ritonga, 2018)

### 2.12.1.3 Meloxicam

Dosis yang dianjurkan untuk meloxicam 7,5-15 mg perhari (*Drug Information Handbook*). Meloxicam merupakan enolkarboksamida yang berkaitan dengan piroxikam dan terbukti lebih menghambat *COX-2* dari pada *COX-1*, khususnya pada dosis rendah yakni 7,5 mg/hari. Meloxicam menyebabkan lebih sedikit gejala dan komplikasi pada saluran cerna (Ritonga, 2018)

### 2.12.2 *Disease Modifying Antirheumatics Drug (DMARD)*

DMARD berfungsi untuk memodifikasi proses penyakit dan mencegah atau mengurangi kerusakan sendi. DMARD dikategorikan menjadi dua macam, yaitu DMARD nonbiologik dan DMARD biologik. DMARD sebaiknya dimulai selama 3 bulan pertama ketika diagnosis ditegakkan. Kombinasi DMARD dengan NSAID dan atau kortikosteroid dapat mengurangi gejala. Terapi dengan DMARD sejak dini dapat mengurangi angka mortalitas. DMARD yang paling banyak digunakan adalah metotreksat, hidrosiklorokuin, sulfasalazin, dan *leflunomide* (Ritonga, 2018)

### 2.12.3 DMARD Non-biologik

#### 2.12.3.1 Metotreksat

Metotreksat saat ini menjadi lini pertama dalam terapi *arthritis rheumatoid*. Dosis yang dianjurkan 7,5-25 mg perminggu (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021). Obat ini menghambat produksi sitokin, biosintesis purin, dan menstimulasi pelepasan adenosin, dimana ketiga hal tersebut mengarah kesifat antiinflamasi. Obat ini memiliki onset yang cepat, hasilnya dapat terlihat setelah 2-3 minggu terapi. Metotreksat dikontraindikasikan pada ibu hamil, ibu menyusui, pasien dengan gangguan hati kronis, immunodefisiensi, leukopenia, trombositopenia, dan pasien

dengan gangguan ginjal. Efek samping yang sering terjadi adalah diare, mual, dan muntah (Klinis et al., 2019)

### **2.12.3.2 Leflunomid**

Dosis yang dianjurkan untuk leflunomide 10-20 mg perhari (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021). Leflunomid merupakan imunomodulator yang memiliki efek untuk mengurangi aktivasi limfosit T. Selain itu, mekanisme kerja leflunomid yaitu untuk menghambat enzim *dihydroorotate dehydrogenase* (DHODH) sehingga menghambat sintesis pirimidin dan menghambat tirosin kinase yang berperan dalam transduksi sinyal pada sel.

### **2.12.3.3 Sulfasalazin**

Dosis yang dianjurkan untuk sulfasalazine 2-3 g perhari dibagi menjadi 2-3 dosis (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021). Sulfasalazin merupakan suatu prodrug yang diubah menjadi obat oleh bakteri didalam kolon, dimana sulfasalazin dan metabolitnya diekskresikan lewat urin. Efek antireumatik muncul dalam 2 bulan. Penggunaan obat ini dibatasi oleh efek sampingnya, seperti mual, muntah, diare, dan anorexia (Ritonga, 2018)

### **2.12.4 DMARD Biologik**

Agen biologik merupakan molekul protein yang didesain secara genetic untuk memblok proinflamasi sitokin TNF- $\alpha$  (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, dan certolizumab), IL-1 (anakrina), dan IL-6 (tocilizumab), deplesi sel B perifer (rituximab), atau mengikat CD 89/86 pada sel T untuk mencegah kostimulasi yang diperlukan untuk mengaktifkan sel T (abatacept). Obat ini efektif ketika DMARD nonbiologik gagal untuk mencapai respon yang adekuat, namun harganya lebih mahal (Kirkham, 2013)

### 2.12.5 Kortikosteroid

Kortikosteroid yang digunakan yaitu metilprednisolon dengan dosis yang dianjurkan 2-60 mg perhari (*Drug Information Handbook*). Kortikosteroid digunakan pada *arthritis rheumatoid* karena sifatnya yang antinflamasi dan immunosupresif. Kortikosteroid sebaiknya tidak digunakan sebagai monoterapi, namun dalam dosis rendah dapat digunakan sebagai terapi tambahan ketika DMARD tidak dapat mengontrol penyakit secara adekuat. Selama penggunaan kortikosteroid harus diperhatikan efek samping yang dapat ditimbulkannya seperti hipertensi, retensi cairan, hiperglikemi, osteoporosis, katarak dan kemungkinan terjadinya aterosklerosis dini. Namun sebaiknya menghindari penggunaan kortikosteroid yang kronis untuk mencegah terja dinya efek samping (Pharmascience et al., 2016). Untuk meminimalkan efek yang tidak diinginkan maka digunakan kortikosteroid dengan dosis rendah, dan mebatasi durasi pemakaian (Ritonga, 2018)

### 2.12.6 TNF inhibitor

Sitokin memang peran utama dalam respon imun manusia dan seperti halnya juga pada RA, namun secara luas sitokin diekspresikan pada sendi dendi dari pasien RA. TNF inhibitor Nampak nya ada di pusat proses inflamasi. TNF inhibitor diproduksi oleh makrofag dan sel T yang teraktivasi dalam meransang sitokin inflamasi lain, termasuk interleukin-1, interleukin-6, interleukin-8, dan protease-protease, seperti kolagenase dan metalloproteinase sentral. Efek-efek TNF inhibitor ini memerlukan aktivasi dari reseptor TNF yang bisa larut (sTNFR) adalah bagian-bagian ekstraselular yang membuka TNFR1 dan TNFR2 dan menghambat efek TNF inhibitor. Efek samping dari pemakaian TNF inhibitor adalah dapat menstimulasi timbulnya infeksi bakteri (tuberculosis, infeksi atypical mikobakterium, aspergilosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, listeriosis, pneumonia, cytomegalovirus), lymphoma, reaksi infusi dan pada tempat injeksi (sakit kepala, pusing, respon hipersensitifitas),

*demyelinating syndrome (parestesia, optic neuritis)*, dan gagal jantung dikarenakan obat-obatan dapat menurunkan kontraktilitas jantung (Rosda Febriana, 2007)

**Tabel 2. 4 TNF Inhibitor**

Obat	Nama dagang	Rute pemakaian	Rute pemakaian	Waktu paruh	Efek samping
Adalimumab	Humira	40 mg sekali tiap 2 minggu apabila digunakan dengan MTX. Untuk terapi tunggal tanpa MTX digunakan 40 mg sekali setiap satu minggu	Injeksi subkutan	2 minggu	Kemerahan, nyeri, bengkak pada tempat injeksi. Infeksi saluran nafas atas.
Etanercept	Enbrel	Untuk pasien dewasa dengan RA dosis yang direkombinasikan adalah 50 mg per minggu. Dosis awal sebesar 25-50 mg per minggu. Diberikan selama 3 bulan.	Injeksi subkutan	4 hari	Kemerahan, nyeri, bengkak pada tempat injeksi. Infeksi nafas atas.
Infliximab	Remicade	3 mg/kg berat badan pada 0,2 dan enam minggu kemudian dilanjutkan pada tiap 8 minggu.	Injeksi intravena	9 hari	Nyeri pada dada, perubahan tekanan darah, susah bernafas, nyeri, kemerahan, bengkak pada tempat injeksi.

Sumber: (Rosda Febriana, 2007)

### **2.12.6.1 Infliximab**

Infliximab adalah antibodi monoclonal chimeric (25% dan 75% manusia) yang terikat dengan afinitas dan spesifitas tinggi pada TNF inhibitor. Infliximab diberikan secara infus intravena. Kosentrasi serum maksimal dan AUC sebanding dengan proposi dosisnya. Waktu paruh terminalnya adalah 8-12 hari, serta pemberian dosis berulang tidak menyebabkan akumulasi. Infliximab ini diberikan dengan dosis 3 atau 10 mg/kg pada 0,2 dan 6 minggu dan sesudahnya pada interval 4 atau 8 minggu. Durasi media dari respon setelah infus tunggal dari 3 mg/kg atau 10mg/kg adalah 6-8 minggu. Namun efek yang ditimbulkan oleh obat ini diantaranya, mual, sekit kepala, raum dan batuk, sinusitis. Untuk insiden reaksi infus itu jarang terjadi dan Sebagian besar efeknya hanya ringan. Terapi yang bersamaan dengan MTX sangat mengurangi prevalensi HACA dan merupakan dasar rekomendasi untuk pemakaian MTX sebagai latar belakang bila menggunakan infliximab (Rosda Febriana, 2007)

### **2.12.6.2 Etanercept**

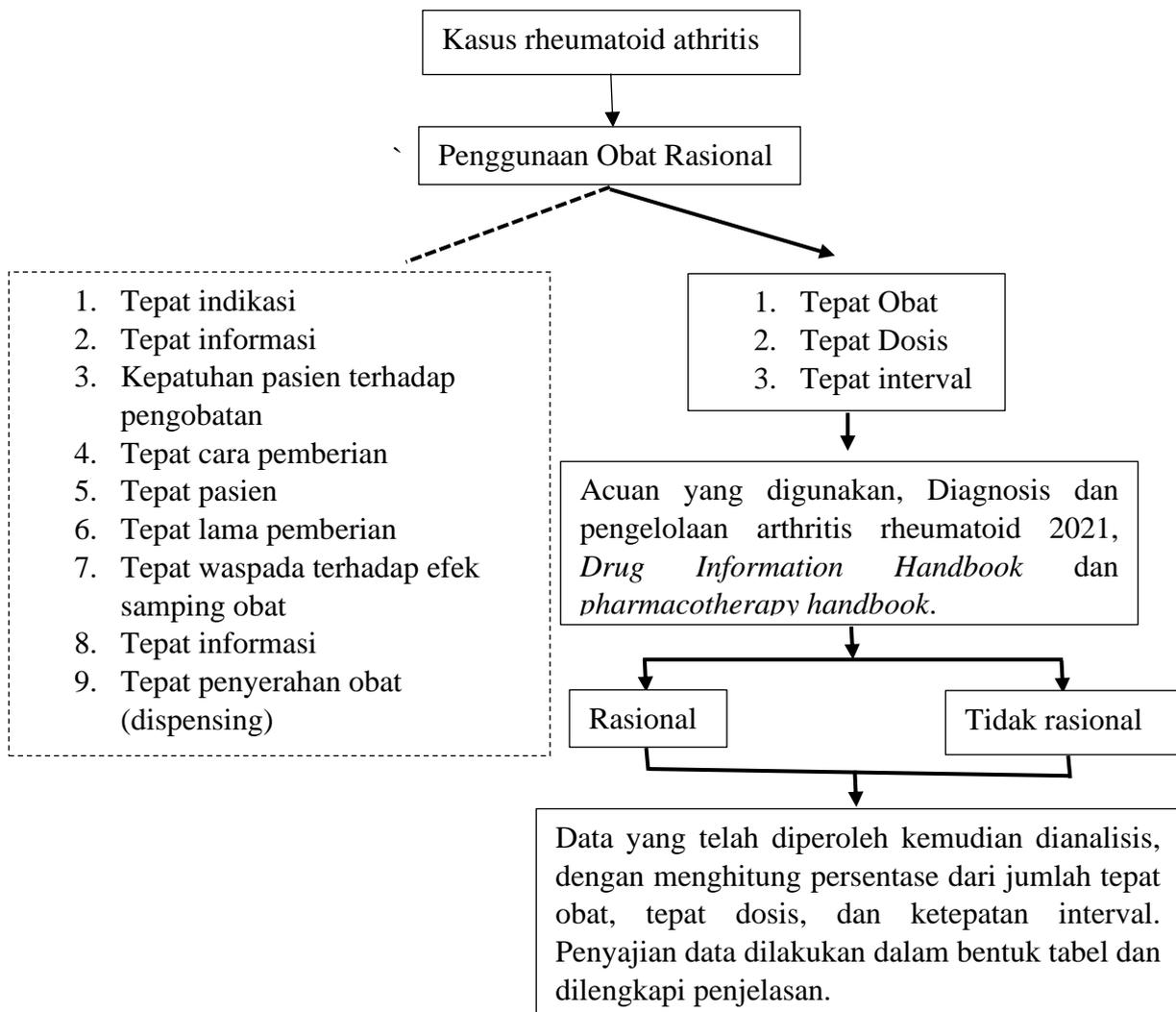
Etanercept adalah rekombinan protein gabungan yang terdiri dari 2 bagian reseptor TNFp75 yang bisa larut dihubungkan pada bagian Fc dari igGI manusia, etanercept mengikat 2 molekul TNF inhibitor. Setelah suntikan subkutan, etanercept akan diabsorpsi dengan lambat. Etanercept akan mencapai kosentrasi puncak serumnya setelah 72 jam jika diberikan 25 mg. Etanercept biasanya diberikan sebanyak 2 kali seminggu (Rosda Febriana, 2007)

### **2.12.6.3 Adalimumab**

Adalimumab merupakan rekombinan igG1 antibodi monoclonal yang terikat pada TNF dengan afinitas yang tinggi

dan mempengaruhi ikatan sitokin. Setelah pemberian secara subkutan, adalimumab diabsorpsi perlahan, dan mencapai konsentrasi optimal setelah 130 jam, kliren dipengaruhi oleh usia dan berat badan. Pemakaian Bersama dengan MTX dapat mengurangi kliren hingga 20% pada *single dose* dan 44% pada *multiple dose* (Rosda Febriana, 2007)

### 2.13 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan ----- : Tidak diteliti  
 —————> : Diteliti

Gambar 2.4 kerangka konsep penelitian