
PROFIL PENGGUNAAN IMUNOSUPRESAN PADA PASIEN *RHEUMATOID ARTHRITIS* DI INSTALASI RAWAT JALAN SALAH SATU RUMAH SAKIT DI KOTA SEMARANG

Arik Dian Eka Pratiwi^{1*}, Dwi Hadi Setya Palupi¹, Hananun Zharfa Hanifah²

¹ Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang

Jl. Letnan Jendral Sarwo Edie Wibowo Km 1, Plamongan Sari, Semarang 50192

² Instalasi Farmasi RSUP Dr. Kariadi Semarang

Jl. Dr. Sutomo No.16, Randusari, Semarang 50244

*Email: arikdianekapratiwi@stifar.ac.id

Abstrak

Rheumatoid arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun, kronis disertai inflamasi dan kaku sendi. Salah satu kelompok obat yang penting dalam terapi RA adalah imunosupresan seperti golongan DMARD (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs) dan glukokortikoid. Pemilihan dan penggunaan obat yang tepat dan rasional akan menentukan keberhasilan pengobatan walaupun efektivitas dari obat pada pasien sangat bervariasi. Maka dari itu perlu dilakukan penelitian terkait pengkajian terapi imunosupresan pada pasien RA. Tujuan studi ini untuk mengetahui pola penggunaan imunosupresan pada pasien RA di instalasi rawat jalan salah satu rumah sakit di Kota Semarang periode Januari – Desember 2022. Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental (observasional) bersifat deskriptif dan retrospektif yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini menggunakan teknik purposive sampling. Pengambilan data melalui catatan rekam medis pasien kemudian dianalisis secara deskriptif. Total sampel dalam studi ini sejumlah 100 pasien. Hasil penelitian menunjukkan bahwa imunosupresan yang paling banyak diresepkan untuk pasien RA adalah golongan DMARD sintetik konvensional (csDMARD) yaitu methotrexate (MTX) mencapai 94 pasien dengan dosis terapi yang paling banyak diresepkan 7,5 mg/minggu secara per oral (61 pasien). Kombinasi MTX+sulfasalazine termasuk dalam peresepan imunosupresan dengan persentase tertinggi mencapai 23% diikuti MTX monoterapi 20%. MTX menjadi pilihan utama untuk terapi RA baik dalam bentuk monoterapi maupun kombinasi.

Kata kunci: DMARD, imunosupresan, MTX, rheumatoid arthritis

PENDAHULUAN

Penyakit autoimun adalah penyakit dimana sistem kekebalan tubuh penderitanya menyerang sel, jaringan dan organ tubuh penderitanya sendiri. Sampai saat ini autoimun belum menjadi penyakit yang disadari masyarakat karena selain gejalanya tidak spesifik, juga karena penyakit tersebut banyak jenisnya (sekitar 80 ragam). Salah satu yang memiliki angka kejadian cukup tinggi di Indonesia adalah *rheumatoid arthritis* (RA) mencapai 25,6% hingga 35,8%. Penelitian menunjukkan RA mempengaruhi hingga 1% dari populasi global (Finckh dkk., 2022). RA merupakan penyakit jangka panjang (kronis) yang menyebabkan peradangan pada sendi. Peradangan terjadi sebagai akibat penumpukan antibodi spesifik RA yang disebut *rheumatoid factor* (rf). Peradangan ini dapat mengalami perburukan sehingga mempengaruhi kenampakan maupun fungsi sendi dan bagian tubuh lainnya. Di bagian tangan, RA dapat menyebabkan kelainan bentuk pada persendian jari berupa benjolan yang dikenal sebagai *nodul rheumatoid* yang dapat terbentuk di beberapa lokasi pada tubuh. (Chauhan dkk., 2022).

RA dikenal dengan penyakit rematik di Indonesia. Pada umumnya rematik dianggap kondisi sepele karena tidak menimbulkan kematian. Namun bila tidak segera ditangani dapat mengganggu dan membatasi aktivitas kegiatan sehari-hari penderita. Kualitas hidup pasien RA menjadi rendah dibandingkan dengan manusia normal (Aletaha dan Smolen, 2018).

Salah satu kelompok obat yang penting dalam terapi RA adalah golongan imunosupresan baik DMARDs (*Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs*) maupun golongan glukokortikoid (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021). Mekanisme aksi DMARDs adalah memperlambat perkembangan penyakit dengan mengurangi dan menghentikan peradangan dengan menekan aktivitas imun (imunosupresif). Kelompok obat ini diklasifikasikan menjadi 2 yaitu *conventional synthetics* DMARD (csDMARD) dan *biology* DMARD (bDMARD). csDMARD seperti

methotrexate (MTX), siklosporin, leflunomide, hydroxychloroquine (HCQ), dan sulfasalazine merupakan pilihan pertama terapi RA (Aletaha dan Smolen, 2018). Terapi dengan DMARDs ini bertujuan untuk mencegah terjadinya kerusakan sendi, tulang, dan tulang rawan lebih lanjut. Hal ini didukung oleh pengamatan Vikasari dkk (2019) yang dilakukan di salah satu rumah sakit di Bandung pada pasien rawat jalan dimana MTX merupakan pilihan utama untuk mencegah terjadinya remisi dan menurunkan risiko efek samping (Vikasari dkk., 2019).

Golongan imunosupresan yang lain adalah glukokortikoid seperti prednisone, prednisolone, dexamethasone dan hydrocortisone. Glukokortikoid memiliki dua peran utama dalam pengobatan RA, sebagai terapi penghubung untuk DMARDs sampai efeknya dimulai dan sebagai terapi tambahan untuk RA aktif yang tetap ada meskipun menggunakan DMARDs. Efektivitas dari obat pada pasien sangat bervariasi. Beberapa jenis obat mungkin bekerja lebih baik untuk pasien tertentu daripada yang lain (Radu dan Bungau, 2021). Sama halnya dengan studi yang telah dilaksanakan Vikasari dkk (2019), walaupun glukokortikoid bukan lini pertama untuk pengobatan RA namun sebagian besar pasien memperoleh terapi methylprednisolone baik tunggal maupun dalam bentuk kombinasi dengan DMARDs lain (Vikasari dkk., 2019).

Obat kortikosteroid dan *nonsteroidal antiinflammatory drugs* (NSAIDs) digunakan untuk mengendalikan gejala RA sedangkan pengendalian aktivitas penyakit dilakukan dengan menggunakan DMARDs seperti MTX dan agen biologis seperti rituximab dan tocilizumab (Puspitasari dkk., 2014). Bagaimanapun tetap perlu dilakukan penelitian terkait pengkajian terapi imunosupresan pada pasien RA karena pemberian terapi antar pasien sangat beragam tergantung berbagai faktor klinis yang menyertai penderita.

Penelitian ini merupakan studi pendahuluan yang bertujuan mengetahui pola penggunaan imunosupresan sehingga peneliti mendapatkan gambaran obat – obatan dan dosis terapi yang diberikan kepada pasien RA yang menjalani rawat jalan di salah satu rumah sakit di Kota Semarang (Rumah Sakit “X”) untuk selanjutnya sebagai dasar evaluasi pengobatan pasien pada penelitian berikutnya.

METODOLOGI

Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental (observasional) bersifat deskriptif dan retrospektif yang memenuhi kriteria inklusi. Pengumpulan sampel dilakukan menggunakan teknik *purposive sampling*. Data penelitian diperoleh melalui catatan rekam medis dan pemakaian obat pasien RA pada *electronic prescribing* periode Januari – Desember 2022. Selanjutnya dilakukan analisis data secara deskriptif. Studi ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Stifar Yayasan Pharmasi Semarang dengan Nomor 513/YP-NA/KEPK/STIFAR/EC/VI/2023.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data yang digunakan dalam penelitian ini sejumlah 100 pasien yang dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin dan usia. Tabel 1 menunjukkan data dari pasien yang terdiagnosis RA di instalasi rawat jalan Rumah Sakit “X” Kota Semarang periode Januari – Desember 2022.

Mengacu data pada Tabel I, pasien RA lebih banyak terjadi pada pasien perempuan (83%) daripada laki-laki (17%). Hal tersebut menunjukkan kesamaan dimana faktor risiko RA banyak terjadi pada perempuan mencapai tiga kali lebih besar daripada laki-laki (Arthritis Foundation, 2021). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan di Brazil yang menyatakan bahwa dari 98 pasien RA yang diteliti, 87 diantaranya adalah perempuan dan 11 orang adalah laki-laki (Almeida dkk., 2014). Hal tersebut dikaitkan dengan beberapa faktor diantaranya daya tahan tubuh, perbedaan genetik dan perbedaan hormon. Hormon estrogen dapat merangsang produksi TNF- α yang merupakan sitokin utama dalam patogenesis RA. Semakin tinggi usia perempuan semakin banyak resiko terkena RA (Ankoor Shah, E. dan William St. Clair, 2012).

Berdasarkan demografi usia menggambarkan bahwa persentase tertinggi usia yang terserang RA antara 56 – 65 tahun (46%). Penyakit RA mulai menyerang perempuan pada usia antara 30 – 60 tahun dan pada laki-laki di atas usia 45 tahun (Arthritis Foundation, 2021). Insiden penyakit ini akan semakin meningkat sejalan bertambahnya usia pada perempuan dan rata-rata usia yang terkena RA adalah 47,5 tahun (rentang antara 22 sampai 83 tahun) (Almeida dkk., 2014). Penyakit RA bisa terjadi pada usia < 65 tahun karena RA merupakan penyakit autoimun yang bisa terjadi pada usia

berapapun. Sistem imun seharusnya membuat antibodi untuk menyerang virus dan bakteri namun pada penderita RA menyerang jaringan di sekeliling sendi dan menyebabkan kerusakan disekitar tendon RA (Ankoor Shah, E., dan William St. Clair, 2012).

Tabel I. Distribusi Jenis Kelamin Dan Usia Pasien RA Di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit “X” Kota Semarang Periode Januari – Desember 2022

Usia (tahun)	Jenis Kelamin		Jumlah Pasien	Persentase (%) (n = 100)
	Perempuan	Laki-Laki		
17 – 25	1	0	1	1
26 – 35	3	3	6	6
36 – 45	12	2	14	14
46 – 55	18	1	19	19
56 – 65	37	9	46	46
> 65	12	2	14	14
Jumlah	83	17	100	100

Menurut hasil penelitian dari 100 sampel yang diambil dari rekam medis pasien RA di rawat jalan, menunjukkan bahwa terapi immunosupresan yang diberikan sangat bervariasi baik dalam jenis obat maupun dosis terapi yang diberikan. Pada Tabel 2 memaparkan tentang profil jenis dan dosis immunosupresan yang diberikan kepada 100 pasien di instalasi rawat jalan Rumah Sakit “X” Kota Semarang periode Januari – Desember 2022. Hasil Analisa data menunjukkan bahwa terapi immunosupresan yang diberikan kepada pasien antara lain golongan glukokortikoid oral (methylprednisolone dan prednisone) dan csDMARD oral meliputi MTX, sulfasalazine, leflunomide, siklosporin dan HCQ. Sejumlah 94 pasien mendapatkan peresepan MTX. Hal ini mengindikasikan bahwa MTX merupakan immunosupresan yang paling banyak diresepkan untuk penderita RA. Obat kedua dengan jumlah peresepan terbanyak adalah sulfasalazine (53 pasien) diikuti dengan leflunomide dan methylprednisolone (MP) masing-masing 24 pasien. Selanjutnya prednisone 10 orang, siklosporin 5 orang dan terakhir HCQ sebanyak 4 orang.

Tabel II. Profil Jenis Dan Dosis Immunosupresan Yang Diberikan Kepada Pasien RA Di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit “X” Kota Semarang Januari – Desember 2022

Terapi	Dosis	Jumlah	Total pasien
MTX	1 x 2,5 mg/minggu PO	1	94
	1 x 5 mg/minggu PO	9	
	1 x 7,5 mg/minggu PO	61	
	1 x 10 mg/minggu PO	17	
	1 x 12,5 mg/minggu PO	3	
	1 x 15 mg/minggu PO	3	
Sulfasalazine	1 x 500 mg/hari PO	15	53
	2 x 500 mg/hari PO	14	
	2 x 1000 mg/hari PO	19	
	3 x 500 mg/hari PO	5	
MP	1 x 2 mg/hari PO	1	24
	1 x 4 mg/hari PO	18	
	2 x 4 mg/hari PO	1	
	1 x 8 mg/hari PO	2	
Siklosporin	2 x 8 mg/hari PO	2	5
	2 x 25 mg/hari PO	3	
	1 x 25 mg/hari PO	1	
	2 x 50 mg/hari PO	1	
Prednisone	1 x 5 mg/hari PO	9	10
	2 x 5 mg/hari PO	1	
Leflunomide	1 x 20 mg/hari PO	24	24
HCQ	1 x 200 mg/hari PO	4	4

Keterangan: PO (per oral)

Berdasarkan pedoman *American College of Rheumatology* (ACR) 2021 untuk pengobatan RA mengklaim bahwa MTX merupakan terapi lini pertama untuk RA baik sebagai monoterapi maupun kombinasi dengan obat RA yang lain. Hal ini disebabkan karena MTX memiliki profil efikasi dan keamanan yang baik, pemberian yang fleksibel serta biaya yang terjangkau. Pemberian rute oral MTX lebih mudah diterima pasien dibandingkan rute pemberian lainnya (Fraenkel dkk., 2021). Sebuah tinjauan sistematis baru – baru ini dari 73 uji klinis yang menilai kemanjuran dan keamanan MTX menunjukkan bahwa MTX memiliki profil paling aman dan kemanjuran tertinggi diantara DMARD sintetik konvensional (csDMARD) lainnya (Alfaro-Lara dkk., 2019).

Dosis MTX yang diberikan kepada pasien dalam studi ini pada rentang 2,5 – 15 mg per minggu, dimana dosis 7,5 mg per minggu paling banyak diresepkan untuk penderita RA (61 orang). Hal ini sesuai dengan rekomendasi dari Perhimpunan Reumatologi Indonesia (2021) bahwa rentang dosis MTX yang diberikan antara 7,5 – 25 mg per minggu (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021). Sejalan dengan Arthritis Foundation, hampir 90% pasien RA mendapatkan terapi MTX dengan dosis awal 7,5 – 10 mg per minggu secara per oral (Arthritis Foundation, 2021).

DMARDs sintetik konvensional (csDMARD) urutan kedua yang paling banyak diresepkan adalah sulfasalazine. Sulfasalazine efektif dalam pengobatan RA. Beberapa mekanisme kerja yang masuk akal telah diamati secara *in vitro*, seperti penghambatan NF- κ B dan pembentukan osteoklas melalui efek modulasi pada aktivator reseptor NF- κ B (RANK), osteoprotegerin (OPG), dan ligan RANK. Selain itu, sulfasalazine dapat menghambat ekspresi *tumor necrosis factor* (TNF)- α dan dapat mengurangi sekresi sitokin inflamasi seperti interleukin (IL)-8 serta dapat menekan fungsi sel B. Mekanisme tambahan yang telah disarankan adalah peningkatan produksi adenosin di lokasi peradangan yang mirip dengan cara kerja metotreksat (Michael, H. dan Weisman, 2019). Menurut *European League Against Rheumatism* (EULAR), sulfasalazine harus dipertimbangkan sebagai bagian dari strategi pengobatan pertama jika pasien kontraindikasi atau intoleransi awal dengan MTX (Smolen, 2020).

Pada studi ini, rentang dosis terapi sulfasalazine yang diberikan dokter antara 500 – 2000 mg per hari secara per oral. Dosis pemeliharaan pasien dicapai dengan dosis awal sulfasalazine 0,5 g setiap hari dan meningkatkan dosis dengan kenaikan mingguan 0,5 g hingga dosis pemeliharaan yang sesuai tercapai. Dosis pemeliharaan dewasa yang biasa adalah 2,0 hingga 3,0 g setiap hari dalam 2 dosis terbagi. Di beberapa negara, pasien menerima 0,5 g dua kali sehari pada hari ke 1 sampai 4, 0,5 g di pagi hari dan 1,0 g di malam hari pada hari ke 5 sampai 8, dan 1,0 g dua kali sehari mulai hari ke 9 dan seterusnya. Dosis dapat ditingkatkan hingga 3,0 g setiap hari jika tidak ada respon yang terlihat setelah terapi 2 bulan (Rains dkk., 1995).

Leflunomide merupakan agen imunosupresan yang masuk peresepan setelah MTX dan sulfasalazine pada studi ini. Mekanisme kerja utama leflunomide adalah mengurangi aktivasi limfosit T serta menghambat enzim *dihydroorotate dehydrogenase* (DHODH) sehingga menghambat sintesis pirimidin dan menghambat tirosin kinase yang berperan dalam transduksi sinyal pada sel (F C Breedveld dan J-M Dayer, 2000). Pada uji klinis fase II dan III dari RA aktif, leflunomide terbukti meningkatkan pengukuran *outcome* primer dan sekunder dengan profil keamanan yang memuaskan. Metabolit aktifnya, A77 1726, pada dosis rendah dapat memberikan efek terapeutik, secara reversibel menghambat DHODH (Mladenovic dkk., 1995).

Leflunomide juga sama efektifnya dan dapat ditoleransi dengan baik seperti sulfasalazine atau MTX, serta merupakan alternatif yang sesuai untuk agen-agen ini pada pasien dewasa dengan RA aktif (Prakash dan Jarvis, 1999). Berhubungan dengan efikasi, kesamaan hasil juga ditunjukkan oleh penelitian di Eropa dan Amerika Utara yang menjelaskan bahwa leflunomide secara signifikan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien RA dibandingkan dengan placebo (Scott, 1999). Efikasi suatu obat berhubungan dengan dosis yang diberikan oleh para klinisi kepada penderita. Dosis terapi yang diberikan dalam penelitian ini adalah 20 mg per hari secara per oral. Dosis tersebut sesuai dengan rekomendasi dari Perhimpunan Reumatologi Indonesia (2021) yang menyatakan bahwa dosis harian leflunomide adalah 10 – 20 mg per hari secara per oral untuk penderita RA (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021).

Golongan csDMARD lain yang diresepkan untuk pasien RA adalah siklosporin. Siklosporin bekerja untuk menghambat produksi sitokin yang terlibat dalam regulasi aktivasi sel T. Secara khusus, siklosporin berfungsi untuk menghambat transkripsi interleukin (IL)-2. Siklosporin

merupakan salah satu agen immunosupresan yang digunakan apabila pasien intoleran atau kontraindikasi dengan MTX (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021).

Sejumlah 5 pasien dalam penelitian ini mendapatkan dosis terapi siklosporin yang berbeda-beda yaitu dalam rentang 25 – 100 mg per hari. Siklosporin sering diresepkan pada dosis 1 mg/kgBB per hari dan disesuaikan untuk memberikan kadar terapeutik dalam darah dari 150 hingga 400 ng/mL, meskipun konsentrasi target dapat bervariasi tergantung pada protokol klinis, risiko penolakan, obat immunosupresif yang digunakan bersamaan, dan toksisitas (Kahan dkk., 2002). Dosis di bawah 3 mg/kgBB per hari umumnya dianggap sebagai dosis rendah, dan dosis di atas 4 mg/kgBB per hari sudah dapat dianggap sebagai dosis tinggi tergantung pada penelitian (Flores dkk., 2019).

Aktivitas immunosupresan siklosporin pada limfosit T pertama kali diteliti oleh Bretscher dkk (1992) yang menemukan bahwa siklosporin dosis rendah dapat mengaktifkan respon imun yang diperantai oleh sel (Bretscher dan Havele, 1992). Sejalan dengan hal itu, pada dosis rendah agen ini juga mampu menghambat aktivitas sel T pengatur secara *in vitro* namun efek ini lemah dibandingkan dengan dosis tinggi (Miroux dkk., 2009). Maka dari itu, siklosporin dapat dipertimbangkan untuk merangsang respon imun dalam kondisi tertentu (Flores dkk., 2019).

Agen csDMARD lain yang diresepkan oleh dokter pada beberapa pasien rawat jalan di rumah sakit tempat penelitian adalah hydroxychloroquine (HCQ). HCQ adalah obat yang digunakan untuk malaria, tetapi karena efek immunomodulatorinya dengan penurunan sekresi sitokin, dapat menjadi pilihan alternatif dalam pengobatan RA. Sebuah uji klinis terkontrol plasebo multisenter, acak, tersamar ganda, menilai kemanjuran dan keamanan HCQ pada RA dan menunjukkan bahwa obat ini efektif dan dapat ditoleransi dengan baik pada pasien yang diikuti dalam penelitian ini (Das dkk., 2007).

Manfaat utama HCQ adalah obat ini tidak memiliki efek samping mielosupresif, ginjal atau hati. Namun, pada dosis yang lebih tinggi, mata dapat terpengaruh, dan pra-retinopati dapat berkembang (Bullock dkk., 2018). Dosis terapi HCQ yang diberikan oleh dokter kepada 4 orang pasien dalam penelitian ini sebesar 200 mg per hari sekali pemakaian. Pemberian dosis tersebut sesuai dengan yang direkomendasikan oleh Perhimpunan Reumatologi Indonesia (2021) dimana dosis terapi HCQ yang disarankan kepada pasien RA rentang 200 – 400 mg/hari ($\leq 6,5$ mg/kgBB/hari). Memang, dalam penelitian lain, pengobatan dengan HCQ dikaitkan dengan penurunan kadar serum IFN α pada pasien *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) (Willis dkk., 2012). Lebih lanjut, pada pasien dengan RA, pengobatan jangka panjang dengan hidrosiklorokuin (200-400 mg/hari) dapat menurunkan kadar sirkulasi IL-1 dan IL-6 dan dikaitkan dengan peningkatan laju endap darah (Schrezenmeier dan Dorner, 2020).

Agen immunosupresan yang diberikan kepada pasien selain csDMARD adalah golongan glukokortikoid, diantaranya methylprednisolone (MP) dan prednisone. Glukokortikoid juga obat yang sering digunakan bersama dengan DMARD sebagai bagian dari terapi awal untuk mendapatkan kontrol penyakit RA dengan cepat yang kemudian dikurangi dosisnya secara bertahap saat DMARD sudah mulai bekerja. Glukokortikoid diberikan dalam jangka waktu sesingkat mungkin dan dosis serendah mungkin yang dapat mencapai efek klinis. Data terbaru menunjukkan bahwa pasien yang pengobatannya dimulai dengan kombinasi MTX dan prednisone, memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan pasien yang hanya menggunakan MTX (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021).

Ketidakmampuan untuk mengurangi dosis glukokortikoid merupakan indikasi kuat bahwa penggunaan DMARD belum efektif dan harus disesuaikan. Penggunaan glukokortikoid harus diperhatikan munculnya berbagai efek samping seperti hipertensi, retensi cairan, hiperglikemia, dislipidemia, osteoporosis, katarak dan kemungkinan terjadinya osteonekrosis dan aterosklerosis dini (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021). Hal ini sejalan dengan pedoman *American College of Rheumatology* (ACR) 2015 untuk RA dini dan RA yang sudah kronis merekomendasikan untuk menambahkan glukokortikoid ke terapi DMARD selama flare penyakit, dengan dosis serendah mungkin dan dalam waktu sesingkat mungkin (Singh dkk., 2016b). Untuk rekomendasi Amerika, dosis <10 mg/hari dianggap sebagai dosis rendah, dan glukokortikoid harus dikurangi dalam waktu kurang dari 3 bulan, sedangkan untuk rekomendasi Eropa, ambang batasnya adalah 7,5 mg/hari, dan glukokortikoid dapat diresepkan dalam kombinasi dengan csDMARD hingga maksimum 6 bulan, dengan mengetahui bahwa durasi ini sebagian besar didorong oleh para ahli (Gaujoux-Viala dan Gossec, 2014).

Golongan glukokortikoid yang digunakan disini antara lain MP dan prednisone. Rentang dosis masing – masing obat tersebut yang diberikan kepada pasien untuk MP sebesar 2 – 16 mg/hari sedangkan prednison adalah 5 – 10 mg/hari. Pada terapi menggunakan MP, sebagian besar pasien (18 dari 24 penderita) mendapatkan dosis terapi 4 mg per hari dalam sekali pemakaian. Sedangkan pada pemberian prednisone, sejumlah 9 penderita mendapatkan dosis 5 mg per hari dalam sekali penggunaan dan satu pasien mendapatkan dosis 10 mg per hari dalam dua dosis terbagi. Dosis – dosis tersebut masih masuk dalam rentang rekomendasi dosis glukokortikoid untuk pasien RA di Eropa dan Amerika (Singh dkk., 2016a) (Gaujoux-Viala dan Gossec, 2014).

Tujuan lain dalam penelitian ini adalah mengetahui pola penggunaan imunosupresan pada pasien RA. Berdasarkan hasil penelitian pada Tabel 3 menunjukkan bahwa penggunaan imunosupresan paling banyak adalah kombinasi MTX + sulfasalazine (23%) diikuti dengan penggunaan MTX tunggal sebanyak 20% kemudian kombinasi MTX + MP + sulfasalazine mencapai 8%, dan kombinasi MTX+leflunomide sebesar 7%. Efikasi kombinasi MTX + sulfasalazine didukung oleh penelitian di Skotlandia yang menerangkan bahwa pemberian kombinasi kedua obat tersebut selama 18 bulan mampu menurunkan nilai *Disease Activity Score* (DAS) secara signifikan dibandingkan dengan penggunaan secara monoterapi dari masing – masing obat MTX dan sulfasalazine (Capell dkk., 2006).

Hasil yang sama juga diperlihatkan dari penelitian yang dilakukan oleh Schipper dkk tahun 2009, dimana empat studi *Randomized Controlled Trial* (RCT) diidentifikasi untuk membandingkan kemanjuran kombinasi MTX+sulfasalazine dengan kemanjuran salah satu obat saja. Dua uji coba paralel dilakukan dengan pasien yang naif terhadap kedua obat dan dua uji coba tambahan dilakukan pada kegagalan sulfasalazine. Dalam uji coba dengan pasien yang naif, perubahan DAS rata-rata untuk kombinasi MTX dan sulfasalazine menunjukkan kemanjuran sub-aditif (tidak memiliki nilai tambah). Dalam uji coba dengan pasien yang sebelumnya gagal dengan sulfasalazine, perubahan DAS rata-rata untuk kombinasi MTX dan sulfasalazine menunjukkan kemanjuran aditif (Schipper dkk., 2009).

Penggunaan MTX tunggal menunjukkan persentase tertinggi kedua (20%) yang diresepkan oleh dokter pada studi ini. Sejak tahun 1990, MTX adalah obat csDMARD pilihan pertama untuk RA di sebagian besar negara di seluruh dunia. Obat ini juga disebut sebagai obat jangkar (*anchor drug*) karena sebagian besar desain uji coba berhubungan dengan respon terhadap MTX (Braun, 2011). Bila diamati pada Tabel 2 tentang profil jenis dan dosis imunosupresan yang diberikan kepada pasien, DMARD sintetik konvensional (csDMARD) yang paling banyak digunakan yaitu metotreksat (MTX). Bahkan menurut Perhimpunan Reumatologi Indonesia (2021), rekomendasi pemberian csDMARD harus segera diberikan setelah diagnosis RA ditegakkan dengan pilihan utama MTX, kecuali bila terdapat kontraindikasi atau intoleransi, dapat dipilih leflunomide, sulfasalazine, klorokuin, HCQ, siklosporin, azatioprin.

Walaupun MTX merupakan terapi lini pertama untuk RA, namun efikasi MTX lebih baik pada saat diberikan dalam bentuk kombinasi. Hal ini didukung dengan beberapa penelitian seperti studi yang dilakukan pada 102 pasien RA menggambarkan bahwa kombinasi MTX+sulfasalazine+HCQ lebih efektif daripada MTX monoterapi (O'Dell dkk., 1996). Studi lain menyatakan kombinasi MTX + azatioprin, MTX + siklosporin, dan MTX + tocilizumab (8 mg/kg) meningkatkan kemungkinan penghentian pengobatan karena efek samping (Hazlewood dkk., 2016). Di sisi lain, pada dasarnya efikasi MTX dipengaruhi oleh heterogenitas antar-individu yang cukup besar dalam respons klinis, baik dalam hal kemanjuran maupun toksisitas, dengan respon yang bervariasi dari 50-70% seperti yang didefinisikan oleh kriteria *American College of Rheumatology* (ACR) (Smolen dkk., 2017). Variabilitas antar-pasien dalam efek MTX terkait dengan berbagai faktor yang berkontribusi, termasuk faktor individu pasien (usia, jenis kelamin, etnis, penyakit penyerta), faktor spesifik penyakit (durasi penyakit, tingkat keparahan, aktivitas), dan faktor genetik (Bedoui dkk., 2019).

Tabel III. Pola Penggunaan Imunosupresan Pada Pasien RA Di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit “X” Kota Semarang Periode Januari – Desember 2022

Terapi	Jumlah (n= 100)	Persentase (%)
MTX + Sulfasalazine	23	23
MTX Tunggal	20	20
MTX + MP + Sulfasalazine	8	8
MTX + MP + Siklosporin	2	2
MTX + Prednisone	6	6
MTX + MP + Sulfasalazine + Leflunomide	6	6
MTX + Leflunomide	7	7
MTX + Sulfasalazine + Leflunomide	6	6
MP + Sulfasalazine	1	1
MTX + MP + Sulfasalazine + HCQ	1	1
MTX + MP	6	6
MTX + Sulfasalazine + HCQ	1	1
MTX + MP + Leflunomide	1	1
MTX + Prednisone + Sulfasalazine + Leflunomide	3	3
MTX + Siklosporin	2	2
Sulfasalazine Tunggal	3	3
Siklosporin Tunggal	1	1
Prednisone + Sulfasalazine	1	1
MTX + HCQ	1	1
MTX + Leflunomide + HCQ	1	1

KESIMPULAN

Imunosupresan yang paling banyak diresepkan untuk penyakit RA adalah golongan DMARD sintetik konvensional (csDMARD) yaitu methotrexate (MTX) dengan dosis terapi yang paling banyak diresepkan 7,5 mg/minggu secara per oral. Kombinasi MTX+sulfasalazine termasuk dalam persepian imunosupresan dengan persentase tertinggi diikuti MTX monoterapi. MTX menjadi pilihan utama untuk terapi RA baik dalam bentuk monoterapi maupun kombinasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini dapat dilaksanakan atas bantuan dan dukungan dana dari Hibah Penelitian Stifar Yayasan Pharmasi Semarang Tahun Anggaran 2023 dengan Nomor Kontrak Penelitian Dosen Pemula Hibah Yayasan. 04/LPPM/LK-TM/PDP/VI/2023.

DAFTAR PUSTAKA

- Aletaha, D., dan Smolen, J. S., (2018), *Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis*, JAMA, 320(13), pp. 1360 - 1372.
- Alfaro-Lara, R., Espinosa-Ortega, H. F., dan Arce-Salinas, C. A., (2019), *Systematic Review and Meta-Analysis of The Efficacy and Safety of Leflunomide and Methotrexate in The Treatment of Rheumatoid Arthritis*, *Reumatología Clínica*, 15(3), pp. 133–139.
- Almeida, M. do S. T. M., Almeida, J. V. M., dan Bertolo, M. B., (2014), *Características Demográficas E Clínicas De Pacientes Com Artrite Reumatoide No Piauí, Brasil – Avaliação De 98 Pacientes*, *Revista Brasileira De Reumatologia*, 54(5), pp. 360–365.
- Ankooor Shah; E., dan William St. Clair, (2012), *Rheumatoid Arthritis*, In *Harrison’s Principle of Internal Medicine*, 20th Ed., McGraw Hill Medical, New York, Chapter 351.
- Arthritis Foundation. *Arthritis Foundation 2021 Annual Report*. www.arthritis.org. Diakses : 31 Maret 2024, jam 22.08.
- Bedoui, Y., Guillot, X., Sélambarom, J., Guiraud, P., Giry, C., Jaffar-Bandjee, M. C., Ralandison, S., dan Gasque, P., (2019), *Methotrexate an Old Drug with New Tricks*, *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20), pp. 1-32.
- Braun, J., (2011), *Methotrexate: Optimizing the Efficacy in Rheumatoid Arthritis*, *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 3(3), pp. 151–158.
- Bretscher, P. A., dan Havele, C., (1992), *Cyclosporin A can Switch The Immune Response Induced*

- by Antigen from A Humoral to A Cell-Mediated Mode, *European Journal of Immunology*, 22(2), pp. 349–355.
- Bullock, J., Rizvi, S. A. A., Saleh, A. M., Ahmed, S. S., Do, D. P., Ansari, R. A., dan Ahmed, J., (2018), *Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of The Treatment, Medical Principles and Practice*, 27(6), pp. 501–507.
- Capell, H. A., Madhok, R., Porter, D. R., Munro, R. A. L., McInnes, I. B., Hunter, J. A., Steven, M., Zoma, A., Morrison, E., Sambrook, M., Wui Poon, F., Hampson, R., McDonald, F., Tierney, A., Henderson, N., dan Ford, I., (2006), *Combination Therapy with Sulfasalazine and Methotrexate is more Effective than either Drug Alone in Patients with Rheumatoid Arthritis with a Suboptimal Response to Sulfasalazine: Results from The Double-Blind Placebo-Controlled MASCOT Study*, *Annals of The Rheumatic Diseases*, 66(2), pp. 235–241.
- Chauhan, K., Jandu, J.S., Brent, H. L., dan Al-Dhahir, M. A. *Rheumatoid Arthritis*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723028/>. Diakses : 31 Maret 2024, jam 22.00.
- Das, S. K., Pareek, A., Mathur, D. S., Wanchu, A., Srivastava, R., Agarwal, G. G., dan Chauhan, R. S., (2007), *Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine Sulphate in Rheumatoid Arthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial – An Indian Experience*, *Current Medical Research and Opinion*, 23(9), pp. 2227–2234.
- F C Breedveld dan J-M Dayer, (2000), *Leflunomide: Mode of Action in The Treatment of Rheumatoid Arthritis*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 59(11), pp. 841–849.
- Finckh, A., Gilbert, B., Hodkinson, B., Bae, S.-C., Thomas, R., Deane, K. D., Alpizar-Rodriguez, D., and Lauper, K., (2022), *Global Epidemiology of Rheumatoid Arthritis*, *Nature Reviews Rheumatology*, 18, pp. 591 - 602.
- Flores, C., Fouquet, G., Moura, I. C., Maciel, T. T., dan Hermine, O., (2019), *Lessons to Learn From Low-Dose Cyclosporin-A: A New Approach for Unexpected Clinical Applications*, *Frontiers in Immunology*, 10, pp. 1-7.
- Fraenkel, L., Bathon, J. M., England, B. R., St.Clair, E. W., Arayssi, T., Carandang, K., Deane, K. D., Genovese, M., Huston, K. K., Kerr, G., Kremer, J., Nakamura, M. C., Russell, L. A., Singh, J. A., Smith, B. J., Sparks, J. A., Venkatachalam, S., Weinblatt, M. E., Al-Gibbawi, M., dan Akl, E. A., (2021), *2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis*, *Arthritis Care & Research*, 73(7), pp. 924–939.
- Gaujoux-Viala, C., dan Gossec, L., (2014), *When and for How Long should Glucocorticoids be Used in Rheumatoid Arthritis? International Guidelines and Recommendations*, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1318(1), pp. 32–40.
- Hazlewood, G. S., Barnabe, C., Tomlinson, G., Marshall, D., Devoe, D. J., dan Bombardier, C., (2016), *Methotrexate Monotherapy and Methotrexate Combination Therapy with Traditional and Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(8), pp. 1-57
- Kahan, B. D., Keown, P., Levy, G. A., dan Johnston, A., (2002), *Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressant Drugs in Clinical Practice*, *Clinical Therapeutics*, 24(3), pp. 330–350.
- Michael, H., dan Weisman, R. Z., (2019), *Sulfasalazine: Pharmacology, Administration, and Adverse Effects in the Treatment of Rheumatoid Arthritis*. www.UpToDate.com. Diakses : 31 Maret 2024, jam 22.29.
- Miroux, C., Moralès, O., Carpentier, A., Dharancy, S., Conti, F., Boleslawski, E., Podevin, P., Auriault, C., Pancré, V., dan Delhem, N., (2009), *Inhibitory Effects of Cyclosporine on Human Regulatory T Cells In Vitro*, *Transplantation Proceedings*, 41(8), pp. 3371–3374.
- Mladenovic, V., Domljan, Z., Rozman, B., Jajic, I., Mihajlovic, D., Dordevic, J., Popovic, M., Dimitrijevic, M., Zivkovic, M., Campion, G., Musikic, P., Löw-Friedrich, I., Oed, C., Seifert, H., dan Strand, V., (1995), *Safety and Effectiveness of Leflunomide in The Treatment of Patients with Active Rheumatoid Arthritis*, *Arthritis & Rheumatism*, 38(11), pp. 1595–1603.
- O’Dell, J. R., Haire, C. E., Erikson, N., Drymalski, W., Palmer, W., Eckhoff, P. J., Garwood, V., Maloley, P., Klassen, L. W., Wees, S., Klein, H., dan Moore, G. F., (1996), *Treatment of Rheumatoid Arthritis with Methotrexate Alone, Sulfasalazine and Hydroxychloroquine, or a Combination of All Three Medications*, *New England Journal of Medicine*, 334(20), pp. 1287–1291.
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia, (2021), *Diagnosis Dan Pengelolaan Artritis Reumatoid*, 1st

-
- Ed., Perhimpunan Reumatologi Indonesia, Jakarta, pp. 1-65.
- Prakash, A., dan Jarvis, B., (1999), Leflunomide, *Drugs*, 58(6), pp. 1137–1164.
- Puspitasari, R., Purwonugroho, T.A., dan Baroroh, H.N., (2014), Ketepatan Penggunaan Metotreksat pada Pasien Reumatoid Arthritis Rumah Sakit Emanuel Klampok berdasarkan Kriteria Eksplisit, *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 3(3), pp. 88-97.
- Radu, A.-F., dan Bungau, S. G., (2021), Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview, *Cells*, 10(11), pp. 1-33.
- Rains, C. P., Noble, S., dan Faulds, D., (1995), Sulfasalazine, *Drugs*, 50(1), pp. 137–156.
- Schipper, L. G., Fransen, J., Barrera, P., dan Van Riel, P. L. C. M., (2009), Methotrexate in Combination with Sulfasalazine is more Effective in Rheumatoid Arthritis Patients who Failed Sulfasalazine than in Patients Naive to Both Drugs, *Rheumatology*, 48(7), pp. 828–833.
- Schrezenmeier, E., dan Dömer, T., (2020), Mechanisms of Action of Hydroxychloroquine and Chloroquine: Implications for Rheumatology, *Nature Reviews Rheumatology*, 16(3), pp. 155–166.
- Scott, D. L., (1999), Leflunomide Improves Quality of Life in Rheumatoid Arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 28(112), pp. 23–29.
- Singh, J. A., Saag, K. G., Bridges, S. L., Akl, E. A., Bannuru, R. R., Sullivan, M. C., Vaysbrot, E., McNaughton, C., Osani, M., Shmerling, R. H., Curtis, J. R., Furst, D. E., Parks, D., Kavanaugh, A., O'Dell, J., King, C., Leong, A., Matteson, E. L., Schousboe, J. T., dan McAlindon, T., (2016a), 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Arthritis & Rheumatology*, 68(1), pp. 1–26.
- Singh, J. A., Saag, K. G., Bridges, S. L., Akl, E. A., Bannuru, R. R., Sullivan, M. C., Vaysbrot, E., McNaughton, C., Osani, M., Shmerling, R. H., Curtis, J. R., Furst, D. E., Parks, D., Kavanaugh, A., O'Dell, J., King, C., Leong, A., Matteson, E. L., Schousboe, J. T., dan McAlindon, T., (2016b), 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Arthritis & Rheumatology*, 68(1), pp. 1–26.
- Smolen, J. S., (2020), EULAR Recommendations for The Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2019 Update, *BMJ Journals*, 79(6), pp. 685–699.
- Smolen, J. S., Landewé, R., Bijlsma, J., Burmester, G., Chatzidionysiou, K., Dougados, M., Nam, J., Ramiro, S., Voshaar, M., van Vollenhoven, R., Aletaha, D., Aringer, M., Boers, M., Buckley, C. D., Buttgerit, F., Bykerk, V., Cardiel, M., Combe, B., Cutolo, M., dan van der Heijde, D., (2017), EULAR Recommendations for The Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2016 Update, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(6), pp. 960–977.
- Vikasari, S.N., Savitri, S.A., Kartidjo, P., dan Rahmadi, A.R., (2019), Hubungan Pemilihan Obat dan Keberhasilan Terapi Pasien Rheumatoid Arthritis, *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 8(4), pp. 237-245.
- Willis, R., Seif, A., McGwin, G., Martinez-Martinez, L., González, E., Dang, N., Papalardo, E., Liu, J., Vilá, L., Reveille, J., Alarcón, G., dan Pierangeli, S., (2012), Effect of Hydroxychloroquine Treatment on Pro-Inflammatory Cytokines and Disease Activity in SLE Patients: Data from LUMINA (LXXV), A Multiethnic US Cohort, *Lupus*, 21(8), pp. 830–835.