

Penggunaan Metotreksat pada Dermatosis Anak

Rohmanika¹, Dewi Selvina
Rosdiana²

¹Departemen Farmakologi dan
Terapeutik Fakultas Kedokteran
Universitas Sumatra Utara

²Departemen Farmakologi dan
Terapeutik Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia

Penulis korespondensi: Rohmanika,¹
Dewi Selvina Rosdiana²

¹Departemen Farmakologi dan
Terapeutik Fakultas Kedokteran
Universitas Sumatra Utara,

²Departemen Farmakologi dan
Terapeutik Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia

E-mail: rohmanika83@gmail.com;
dewiselvina79@gmail.com

ABSTRAK

Metotreksat (MTX) adalah agen antimetabolik yang memengaruhi metabolisme asam folat. Obat ini tetap menjadi pilihan populer di kalangan dokter kulit, terutama di negara berkembang karena pengalaman bertahun-tahun menggunakan MTX dengan efektivitas dan profil keamanan yang baik serta biaya yang murah. MTX memiliki tempat dalam terapi dermatosis anak seperti psoriasis, dermatitis atopik, lupus eritematosus kutan, skleroderma lokalisa, dan *juvenile dermatomyositis*. Sampai saat ini data mengenai penggunaan MTX sebagai terapi pada penyakit kulit untuk anak masih sangat terbatas. Data yang ada saat ini sebagian besar didapatkan dari data dewasa, kasus-kasus rematologi atau onkologi anak dan hanya sedikit pada kasus dermatologi. Efek samping MTX pada anak terutama gangguan gastrointestinal, sedangkan efek samping yang serius jarang terjadi sehingga secara umum anak dapat menoleransi obat dengan baik. Monitoring harus dilakukan secara berkala melalui evaluasi klinis dan pemeriksaan laboratorium. Tinjauan pustaka ini membahas farmakologi, penggunaan klinis, efek samping, interaksi, dan pemantauan obat MTX pada dermatosis anak.

Kata kunci: Metotreksat, dermatosis anak, efektivitas, keamanan obat

PENDAHULUAN

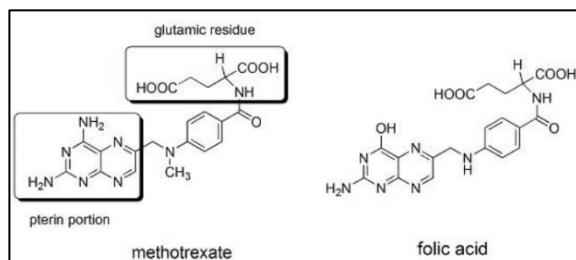
Metotreksat (MTX) adalah agen antimetabolik yang mempengaruhi metabolisme asam folat. Obat ini diperkenalkan sebagai obat antineoplastik pada tahun 1948, setelah diketahui efek tidak langsungnya pada sintesis DNA.¹ Penggunaan MTX di bidang dermatologi dilaporkan pertama kali oleh Gubner pada tahun 1951 ketika beliau mencatat respon yang cepat untuk perbaikan klinis psoriasis pada pasien kanker yang diterapi dengan obat antimetabolik, aminopterin. Hal ini mendorong perkembangan lebih lanjut terhadap pemakaian derivat antimetabolik yang lebih stabil dengan toksitas yang lebih sedikit, yaitu MTX. Penggunaan pertama pada bidang dermatologi adalah untuk pengobatan psoriasis, namun ternyata MTX juga efektif untuk vaskulitis jaringan ikat, penyakit bulosa, serta gangguan limfoproliferatif sehingga sampai saat ini MTX digunakan secara luas untuk terapi pada berbagai kondisi dermatologi. Meski banyak obat baru, seperti agen biologis yang muncul di pasar sebagai pesaing MTX, obat ini tetap menjadi pilihan populer di kalangan dokter kulit, terutama di negara berkembang karena pengalaman bertahun-tahun menggunakan MTX dengan efektivitas dan profil keamanan yang baik serta biaya yang murah.²⁻⁴

MTX merupakan asam 4-amino-N10 methyl pteroylglutamat yang memiliki struktur kimia sangat mirip asam folat, yang merupakan substrat alamiah untuk enzim dihidrofolat reduktase. MTX secara kompetitif menghambat enzim tersebut.¹ Sampai saat ini data mengenai penggunaan MTX sebagai terapi pada penyakit kulit untuk anak masih sangat terbatas. Data yang ada saat ini sebagian besar didapatkan dari data dewasa, kasus-kasus rematologi atau onkologi anak dan hanya sedikit pada kasus dermatologi.⁴ Tinjauan pustaka ini membahas farmakologi, penggunaan klinis, efek samping, interaksi dan pemantauan obat MTX pada dermatosis anak.

FARMAKOLOGI METOTREKSAT

Struktur kimia dan mekanisme kerja

MTX merupakan asam 4-amino-N10 methyl pteroylglutamat yang memiliki struktur kimia sangat mirip asam folat (Gambar 1) yang merupakan substrat alamiah untuk enzim dihidrofolat reduktase. MTX secara kompetitif menghambat enzim tersebut.



Gambar 1. Struktur kimia metotreksat dan asam folat.⁵

MTX memiliki dua mekanisme kerja yaitu antiproliferasi yang dimediasi oleh jalur *folate-dependen* dan antiinflamasi karena kadar *amino-imidazole carboxamide ribonucleoside* (AICAR). *Folate dependent* melibatkan enzim seperti metionin sintetase (DNA metilasi), timidilat sintetase (sintesis pirimidin) dan transformilase (sintesis purin) sehingga multifikasi DNA dihambat di beberapa tempat. MTX hanya aktif pada fase S dari siklus sel.

Pada dosis rendah, MTX bersifat antiinflamasi poten yang dimediasi oleh jalur yang terpisah dari jalur antagonis folat. Pada mekanisme ini, terjadi inhibisi pada enzim transformilase AICAR. Hal tersebut akan meningkatkan jumlah AICAR, yang menyebabkan peningkatan kadar adenosin. Adenosin merupakan komponen antiinflamasi poten, yang

akan menghambat kemotaksis, faktor sitokin termasuk tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan mengurangi regulasi molekul adhesi interseluler.^{5,6}

Farmakokinetik

Absorpsi per oral pada orang dewasa bergantung pada dosis. Kadar puncak dalam serum dicapai dalam satu hingga dua jam. Pada dosis 30 mg/m² atau kurang, umumnya terserap dengan baik. Absorpsi dosis lebih besar dari 80 mg/m² jauh lebih kecil, hal ini mungkin disebabkan oleh efek saturasi. Pada pasien anak dengan leukemia, penyerapan oral MTX seperti pada pasien dewasa, tergantung dosis, dan telah dilaporkan sangat bervariasi (23% hingga 95%). Metotreksat oral lebih dianjurkan untuk anak karena mudah dan lebih nyaman dalam pemberian dibandingkan dengan cara parenteral (intravena/subkutan). Namun demikian, dari beberapa studi didapatkan hasil bahwa pemberian MTX secara subkutan efektivitasnya lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan pemberian secara oral. MTX per oral dapat diberikan sebagai dosis tunggal setiap minggu, atau dosis terbagi dengan jarak 12 jam (berdasarkan studi siklus sel). Kedua cara pemberian menunjukkan efektivitas yang sama. Jalur parenteral dipilih jika terdapat intoleransi gastrointestinal. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa makanan tidak berpengaruh signifikan terhadap absorpsi atau bioavailabilitas.

Setelah pemberian intravena, volume awal distribusi adalah sekitar 0,18 L/kg (18% berat badan) dan volume distribusi pada keadaan *steady state* sekitar 0,4 hingga 0,8 L/kg (40% hingga 80% berat badan). MTX dalam serum kira-kira 50% terikat protein, tidak menembus sawar darah-otak bila diberikan secara oral atau parenteral. MTX mengalami metabolisme hepatis dan intraseluler menjadi bentuk poliglutamat yang dapat diubah kembali menjadi metotreksat oleh enzim hidrolase. Poliglutamat ini bertindak sebagai inhibitor dari dihidrofolat reduktase dan timidilat sintetase. Sejumlah kecil poliglutamat metotreksat mungkin tertinggal di jaringan dalam waktu yang lama. Retensi dan lama kerja metabolit bervariasi di antara sel, jaringan, dan tumor yang berbeda. Waktu paruh MTX 6-7 jam, akan tetapi metabolit aktif utama derivat poliglutamat mengalami waktu paruh yang lebih panjang. Oksidasi hepatis membentuk *7-hydroxymethotrexate*, suatu metabolit minor. Total 50-90% obat diekskresikan melalui urin

setelah 24 jam, dengan jumlah yang rendah dalam sirkulasi entero-hepatik.^{5,6}

Pengobatan kanker pada pasien dewasa menggunakan dosis MTX 5-24 gram per minggu (130-300mg/kg). Dosis ini bisa menghasilkan konsentrasi serum >1000 μ M, terkait kisaran konsentrasi dengan toksitas yang mengancam jiwa. Sebaliknya, dosis rendah metotreksat (LD-MTX) 7,5-30 mg (0,1-0,4 mg/kg) digunakan sekali seminggu dalam pengobatan *rheumatoid arthritis* (RA), *juvenile Idiopathic arthritis* (JIA) pada anak-anak (termasuk bayi <1 tahun), dan psoriasis. Penggunaan LD-MTX ini relatif aman dan ditoleransi baik oleh pasien anak.⁵

Penggunaan klinis dan efek samping

Dalam praktik klinis, metotreksat diindikasikan untuk banyak kondisi klinis (Tabel 1). Penggunaannya dapat dibagi menjadi tiga kelompok⁵:

- Kondisi rematik autoimun, seperti rheumatoid radang sendi, lupus eritematosus sistemik, radang sendi psoriasis, artritis idiopatik remaja, miopati inflamasi, sarkoidosis, polimialgia rematik, artritis terkait amiloidosis sekunder dan lainnya;
- Kondisi autoimun lainnya, seperti sindrom Sjögren, penyakit radang usus, dan vaskulitis
- Beberapa jenis kanker: leukemia limfoblastik akut, limfoma, osteosarkoma

Tabel 1. Indikasi penggunaan metotreksat.⁴

Group of diseases	Specific entities
Papulosquamous	Psoriasis (FDA approved), PRP, pityriasis, lichenoides, Reiter's syndrome and widespread lichen planus
Allergic Dermatitis	Chronic refractory urticaria
Vesiculo-bullous	Atopic dermatitis, actinic dermatitis and refractory pompholyx
Collagen diseases	Pemphigus (all types), pemphigoid (all types)
Vasculitis	Morphea, dermatomyositis, cutaneous lupus erythematosus
Granulomatous Lymphoproliferative	Leucocytoclastic, rheumatoid, Bechet's disease, polyarteritis nodosa
	Sarcoidosis, granuloma annulare
	Lymphomatoid papulosis, CD30+ lymphoma, mycosis fungoides, Sezary syndrome (FDA approved)

FDA=Food and Drug Administration, PRP=Pityriasis rubra pilaris

Efek samping serius seperti toksitas paru, hepatotoksitas, dan limfoma jarang terjadi. Faktor risiko untuk hepatotoksitas adalah obesitas, konsumsi alkohol sedang hingga berat, diabetes melitus tipe II, riwayat hepatitis kronis, pajanan yang signifikan terhadap

obat hepatotoksik, enzim hepar dengan nilai abnormal yang persisten, dan hiperlipidemia. Reaktivasi tuberkulosis dan hepatitis virus dapat juga terjadi dan toksitas ginjal dilaporkan terjadi dengan dosis tinggi MTX pada leukemia. Secara umum, pasien anak menunjukkan toleransi yang baik terhadap MTX. Intoleransi gastrointestinal (mual, muntah, diare, anoreksia, stomatitis) merupakan efek samping yang tergantung dosis dan berespon dengan pemberian folat. Dapat juga terjadi leukopeni dan peningkatan sementara enzim hepar. Pemberian asam folat dapat mengurangi toksitas yang terkait dengan terapi MTX. Penelitian telah menunjukkan bahwa folat efektif dalam mengurangi frekuensi efek samping MTX tanpa memengaruhi manfaat terapeutik. Suplementasi asam folat dianjurkan sebesar 5 mg per hari setelah makan siang di saat tidak diberikan MTX.^{1,5,6}

Dalam studi acak membandingkan metotreksat 0,5 mg/kg (dan asam folat) dengan leflunomide untuk artritis rheumatoid juvenil, tidak ada efek samping serius yang dilaporkan dalam kelompok metotreksat, 47 anak mengikuti penelitian dari minggu 0 sampai 16, dan 37 anak dari minggu 16 sampai 48. Dari minggu 1 sampai 16, mual dan/atau muntah dialami oleh 34% anak dalam kelompok metotreksat, sakit kepala dan gejala nasofaring 23%, peningkatan kadar aminotransferase 9%, dan alopecia 6%. Sebuah studi retrospektif dari 25 pasien berusia <18 tahun dengan penyakit Crohn yang sebelumnya gagal dengan pengobatan analog purin kemudian diobati dengan metotreksat (dosis median 12,5 mg/m²) bersama dengan asam folat, dilaporkan bahwa mual adalah efek samping yang paling umum (9%), diikuti peningkatan transaminase yang persisten (6,2%). Efek samping infeksi atau komplikasi hematologi terjadi pada durasi pengobatan 13±8,7 bulan (kisaran 0,5-36 bulan, median 12 bulan). Pada studi retrospektif terapi MTX pada anak dengan dermatitis atopik, sebanyak 83% anak mengalami paling tidak satu efek samping. Efek yang paling sering berupa peningkatan ringan dan sementara dari transaminase, hiperbilirubinemi ringan, dan abnormalitas hematologi yang bersifat sementara (limfopeni ringan, neutropeni, anemia normositik). Efek samping gastrointestinal didapatkan sebesar 29,8%. Efek tersebut tidak membutuhkan pengurangan dosis ataupun penghentian terapi.⁶

Interaksi obat dan monitoring

MTX dapat berinteraksi dengan beberapa obat melalui mekanisme yang berbeda (Tabel 2).²

Tabel 2. Obat yang dapat berinteraksi dengan MTX.

Mekanisme	Obat
Mengurangi eliminasi renal dari MTX	Salisilat
Meningkatkan efek toksik MTX	Antiinflamasi nonsteroid
Mengurangi sekresi tubulus	Trimetoprim-Sulfamethoxazole
Mengubah ikatan MTX dengan protein	Ethanol
Akumulasi MTX intraseluler	Phenylbutazone
Hepatotoksik	Salisilat
	Probenesid
	Sulfonamid
	Cephalothin
	Penisilin
	Kolkisine
	Salisilat
	Probenesid
	Barbiturat
	Fenitoin
	Probenesid
	Dipridamol
	Retinoid

Pemeriksaan laboratorium sebelum pemberian MTX harus dilakukan (hitung darah lengkap, tes fungsi ginjal dan hati, rontgen, dan biopsi hati dapat dipertimbangkan pada pasien dengan faktor risiko kerusakan hati).^{2,6} Monitoring pengobatan dilakukan dengan parameter berikut:

- Hematologi: Darah lengkap dan menghitung trombosit per minggu untuk 2 minggu pertama, setiap dua minggu untuk bulan selanjutnya, kemudian setiap bulan atau tiga bulan tergantung gambaran klinis. Pertimbangkan untuk menghentikan MTX jika leukosit $<3500/\text{mm}^3$ atau trombosit $<100.000/\text{mm}^3$.
- Hepar: kimiawi hati seperti SGOT, SGPT, alkali fosfatase, dan albumin setiap 4-8 minggu, pemeriksaan dapat dilakukan lebih sering jika ada faktor risiko. Pertimbangkan untuk mengurangi dosis atau menghentikan MTX jika enzim serum meningkat hingga >2 kali dari nilai awal.
- Ginjal: Tes fungsi ginjal termasuk laju filtrasi glomerulus setiap 3 bulan.

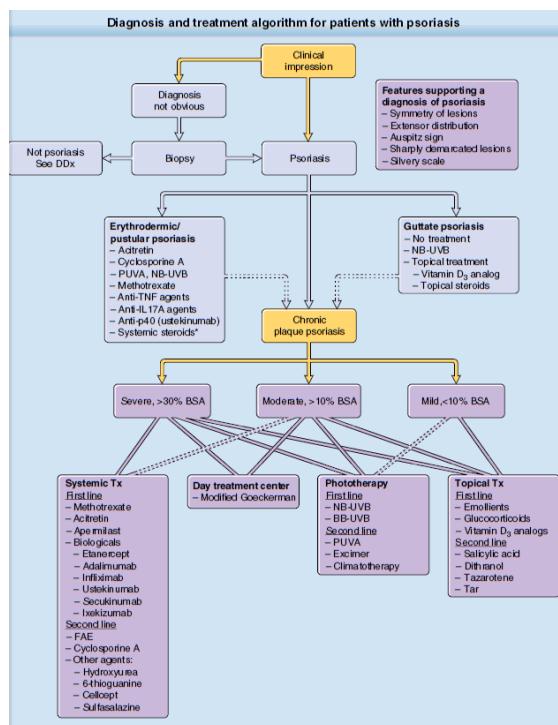
PENGGUNAAN METOTREKSAT PADA DERMATOSIS ANAK

Psoriasis

Psoriasis adalah penyakit peradangan bersifat kronik dan residif, mempunyai dasar genetik dengan karakteristik gangguan pertumbuhan dan diferensiasi epidermis.

Penyakit ini tidak membahayakan jiwa namun bila tidak diobati dengan benar akan menyebabkan komplikasi dan komorbiditas.⁷ Pada anak diperkirakan prevalensinya sebesar 0,71%, yang terus meningkat hingga 1,2% pada usia 18 tahun. Insidennya secara tetap meningkat sebanyak 2 kali lipat sejak tahun 1970. Sebanyak 1/3 pasien menderita psoriasis sejak masa kanak-kanak dengan median usia 10,6 tahun pada saat diagnosis. Tidak ada perbedaan antara laki-laki dan perempuan. Namun beberapa penelitian melaporkan psoriasis sedikit lebih sering ditemukan pada perempuan dengan rerata usia awitan 8-11 tahun. Di departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSCM pada tahun 2015 didapatkan 89 kasus baru dimana 16% diantaranya adalah anak-anak.⁸

Belum ada pengobatan yang dapat menyembuhkan psoriasis dan hingga saat ini belum ada pedoman tatalaksana psoriasis pada anak yang menjadi standar secara internasional dan tatalaksana yang ada saat ini hanya berdasarkan pedoman tatalaksana pada dewasa. Tujuan pengobatan psoriasis adalah mengurangi keparahan (derajat kemerahan, tebal dan sisik) dan luas kelainan kulit, mencegah komplikasi, mencegah rekurensi sehingga penyakit tidak mengganggu pekerjaan, kehidupan pribadi dan sosial. Terapi yang diberikan berdasarkan derajat keparahan psoriasis yang dinilai dengan *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), menghitung luas permukaan kulit yang mengalami psoriasis atau *body surface area* (BSA), dan derajat gangguan kualitas hidup menggunakan *Dermatology Life Quality Index* (DLQI).⁹ Namun demikian PASI dan BSA pada anak harus memperhatikan luas permukaan tubuh dan telapak tangan anak yang berbeda dengan dewasa. Tatalaksana yang diberikan adalah terapi topikal, fototerapi dan sistemik (Gambar 2). MTX merupakan salah satu terapi sistemik untuk psoriasis pada anak dengan derajat keparahan sedang hingga berat yang diberikan apabila pasien gagal berespon terhadap terapi kortikosteroid topikal ataupun fototerapi UVB (ultravioletB) untuk usia remaja. Indikasi lain adalah apabila PASI dan CDLQI mencapai 10 atau lebih. Apabila PASI dan CDLQI berada di antara 7-10, namun lesi terdapat di area yang berdampak pada fungsi atau psikososial anak, MTX dapat diberikan.^{7,9}



Gambar 2. Algoritma diagnosis dan tatalaksana pasien psoriasis.⁷

Kumar *et al* yang pertama kali melaporkan keberhasilan penggunaan MTX pada 7 anak yang menderita psoriasis berat. Mereka semua diberikan MTX 0,2-0,4 mg /kg dalam dosis tunggal oral tiap minggu. Waktu yang dibutuhkan untuk mengendalikan penyakit bervariasi dari 6 sampai 10 minggu. Total durasi terapi MTX adalah 31-46 minggu dan tidak ada laporan efek samping yang signifikan. Kaur *et al* melakukan studi retrospektif terhadap 29 anak psoriasis refrakter yang di terapi dengan MTX. Didapatkan 22 dari 24 anak dengan data lengkap menunjukkan respon yang sangat baik (pengurangan >75% PASI) tanpa efek samping serius, dengan waktu rata-rata remisi (>50% penurunan PASI) 5 minggu.⁴

Dermatitis Atopik

Dermatitis atopik (DA) merupakan peradangan kulit yang bersifat kronis berulang, disertai rasa gatal, timbul pada tempat predileksi tertentu dan berhubungan dengan penyakit atopi lainnya, misalnya rinitis alergi dan asma bronkial.

Kelainan dapat terjadi pada semua usia, merupakan salah satu penyakit tersering pada bayi dan anak, sebanyak 45% terjadi pada 6 bulan pertama kehidupan, kemudian bertahan atau dapat juga baru muncul pada saat dewasa.¹⁰ DA dikaitkan dengan masalah fisik serta psikososial sehingga menyebabkan penurunan kualitas hidup penderitanya. Tampilan klinis DA berfluktuatif mulai dari yang relatif tenang sampai *flare*, dan beberapa pasien mengalami kondisi penyakit yang terus aktif secara kronis. Hill dan Sulzberger membagi DA dalam 3 fase:⁷

- Fase bayi (usia 0-2 tahun)

Bentuk lesi: lesi akut, eritematosa, papul, vesikel, erosi, eksudasi/oozing, dan krusta. Lokasi lesi: kedua pipi, kulit kepala, dahi, telinga, leher, dan badan dengan bertambah usia, lesi dapat mengenai bagian ekstensor ekstremitas.
- Fase anak (usia 2 tahun-pubertas)

Bentuk lesi: lesi subakut, lebih kering, plak eritematosa, skuama, batas tidak tegas dapat disertai eksudat, krusta, dan ekskoriasi. Lokasi lesi: distribusi lesi simetris, di daerah fleksural pergelangan tangan, pergelangan kaki, daerah antekubital, popliteal, leher, dan infragluteal.
- Fase dewasa

Bentuk lesi: lesi kronik, kering, papul/plak eritematosa, skuama, dan likenifikasi. Lokasi lesi: lipatan fleksural, wajah, leher, lengan atas, punggung serta bagian dorsal tangan, kaki, jari tangan, dan jari kaki.

Tatalaksana yang diberikan adalah terapi topikal, sistemik (Tabel 3), fototerapi UVA/PUVA/NB-UVB2, dan rawat inap bila eritoderma dan infeksi berat. MTX merupakan salah satu obat sistemik pilihan pada dermatitis atopik dewasa, sedangkan data dermatitis atopik pada anak dan remaja masih terbatas.¹¹ Pemberian MTX untuk dermatitis atopik anak terutama untuk tipe berat, seperti yang dilaporkan pada survei *European Treatment of Avere Atopic Eczema in Children Taskforce (TREAT)*. Pada studi tersebut, pasien anak dengan dermatitis atopik berat diberikan terapi imunomodulator sistemik, seperti siklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil, dan MTX.

Tabel 3. Terapi sistemik pada anak dengan psoriasis dan dermatitis atopik.¹¹

Medication	Cyclosporine	Methotrexate	Azathioprine	Mycophenolate	Acitretin
Use	AD Psoriasis	AD Psoriasis	AD	AD Psoriasis	Psoriasis Unknown. Believed to target specific retinoid receptors in the skin which help normalize the growth cycle of skin cells
Mechanism	Inhibits T lymphocytes and production of IL-2 and interferon- γ	Inhibits dihydrofolate reductase	Inhibits purine synthesis	Inhibits purine synthesis	
Dosing regimen	1.5 to 5 mg/kg day with a maximum of 5mg/kg per day. Limited to 1 year of treatment	0.1 to 4mg/kg/week with a maximum of 25mg/week	0.5—3.5 mg/kg/day up to 12 weeks	30-50mg/kg/day	0.2-1.0 mg/kg/day
Contraindications	Kidney disease, active infections, hypertension, malignancy, use of phototherapy	Liver disease, kidney disease, hematologic disorders immunodeficiency, pregnancy	Hypersensitivity to drug or components, pregnancy, previously treated with alkylating agents	Hypersensitivity to drug or components, pregnancy	Liver disease, kidney disease, hypertriglyceridemia, pregnancy
Adverse effects	Common: nausea, diarrhea, arthralgia, headache Severe: nephrotoxicity, hepatotoxicity, hypertension, hyperlipidemia, gingival hyperplasia, malignancy	Common: gastrointestinal upset, upper respiratory infections, fatigue, headache Severe: bone marrow suppression, hepatotoxicity	Common: gastrointestinal upset Severe: bone marrow suppression, hepatotoxicity	Common: gastrointestinal upset Severe: bone marrow suppression	Common: dry skin, dry mouth, cheilitis, stomatitis and gingivitis and taste disturbances Severe: teratogenicity, hyperlipidemia, hepatotoxicity
Baseline lab monitoring	Blood pressure, CBC, CMP, Urinalysis, Lipid Profile	CBC, CMP, Lipid Profile, Hepatitis panel	CBC, CMP	CBC	CMP, CBC, lipid profile, pregnancy testing (in females of childbearing age)
FDA-approved in pediatric populations	Pediatric transplant patients >6 months of age	Treatment of juvenile idiopathic arthritis in patients >2 years of age	Treatment of renal transplantation	Treatment of renal, cardiac or hepatic transplants	Safety and efficacy in pediatric patients have not been established

Abbreviations. CBC=complete blood count; CMV complete metabolic panel; FDA=Food and Drug Administration; IL=interleukin.

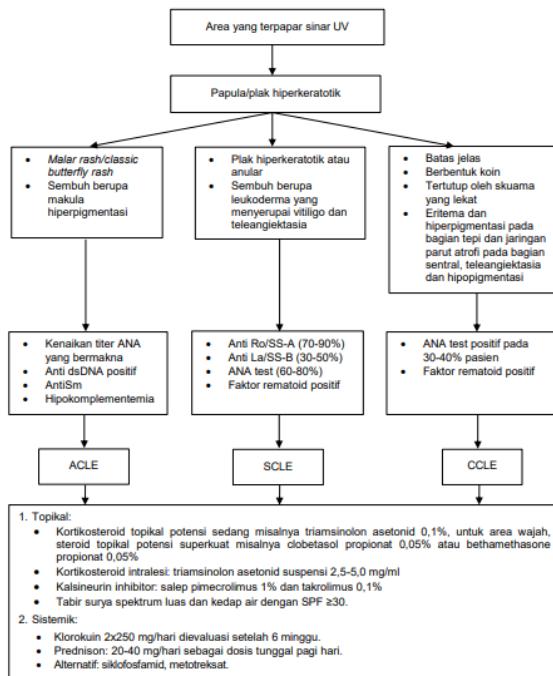
Dari studi retrospektif yang dilakukan oleh Anderson *et al* didapatkan perbaikan klinis terjadi pada 76% dari 55 pasien anak DA sedang sampai berat dengan penurunan rata-rata *Investigator's Global Assessment* (IGA) dari 4.2 hingga 3.0 setelah 6 hingga 9 bulan pengobatan dengan MTX dan ada perbaikan tambahan setelah 12 sampai 15 bulan. Efek samping minor terutama gangguan gastrointestinal dialami oleh 50% anak dalam studi tersebut. Studi retrospektif oleh Dvorakova *et al* menunjukkan MTX efektif pada anak dengan dermatitis atopik dengan dosis 0.3-0.5 mg/kgBB/dosis tunggal 1x/minggu, dengan perbaikan hingga 12 bulan terapi yang dinilai dari IGA dan CDLQI pada bulan ke 3-5. Beberapa laporan kasus pada anak usia 5 tahun dengan dermatitis atopik generalisata yang gagal berespons dengan siklosporin, menunjukkan bahwa MTX memiliki respons baik dengan perbaikan >50% pada skor *scoring atopic dermatitis* (SCORAD) setelah 7 minggu terapi tanpa adanya efek samping obat. Saat ini MTX tetap menjadi pilihan penting untuk pengendalian

gejala jangka panjang pada DA berat dengan profil efek samping yang ringan dan biaya rendah.^{4,11}

Lupus eritematosus kutaneus

Lupus eritematosus kutaneus atau *cutaneous lupus erythematosus* (CLE) merupakan jenis penyakit lupus yang menyerang kulit dan merupakan manifestasi klinis *systemic lupus erythematosus* (SLE) tersering kedua setelah kelainan reumatologik. Jenis ini menimbulkan ruam merah tebal serta bersisik pada kulit wajah, leher, dan kulit kepala yang bisa meninggalkan bekas luka. Etiologi dan patogenesis lupus eritematosus secara sederhana merupakan interaksi antara faktor *host* dengan faktor lingkungan yang menyebabkan hilangnya *self tolerance* dan memicunya autoimunitas.¹² Terdapat 3 bentuk CLE yang spesifik yaitu *acute cutaneous lupus erythematosus* (ACLE), *subacute cutaneous lupus erythematosus* (SCLE) dan *chronic cutaneous lupus erythematosus* (CCLE).

Tatalaksana berupa terapi topikal dan sistemik dengan tujuan mengendalikan penyakit dan mencegah perluasan.^{13,14}



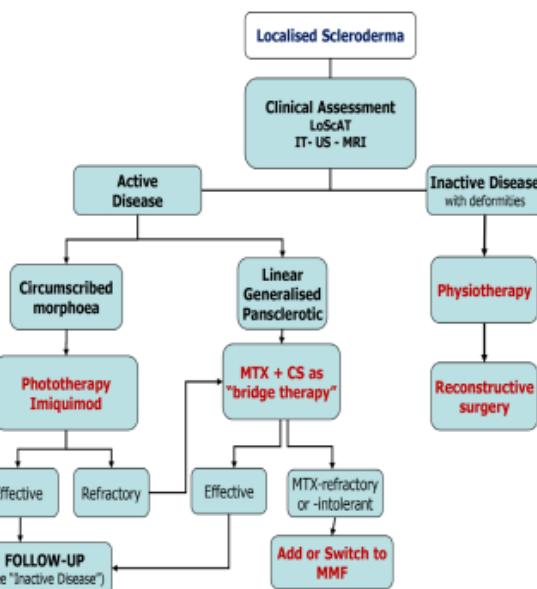
Gambar 3. Algoritma diagnosis dan tatalaksana pasien lupus eritematosus kutan.¹⁰

Studi mengenai penggunaan MTX untuk kasus lupus eritematosus sudah banyak dibahas pada pasien dewasa, namun data mengenai penggunaannya pada anak masih sangat terbatas. MTX digunakan sebagai terapi lini kedua pada pasien CLE yang refrakter terhadap terapi antimalaria. Dosis yang dianjurkan adalah 7,5 sampai 25 mg diberikan melalui injeksi subkutan hingga lima hari seminggu.¹⁵

3.4 Skleroderma Lokalisata

Skleroderma atau morfea merupakan penyakit autoimun jaringan ikat yang ditandai dengan penumpukan kolagen berlebihan di sekitar pembuluh darah kapiler dan jaringan yang terkena, misalnya kulit, paru-paru, jantung, esofagus dan ginjal. Penyakit ini bersifat kronis, belum diketahui penyebabnya serta jarang terjadi pada anak. Skleroderma pada anak lebih sering bersifat lokal dengan usia rerata timbul pada anak 7,9 tahun.¹⁶ Berdasarkan luas dan kedalaman lesi, secara garis besar skleroderma lokalisata (SL) atau disebut morfea terbagi atas 5 tipe yaitu morfea plakat, morfea generalisata, morfea bulosa, morfea linear, dan morfea dalam. Morfea linear merupakan tipe yang paling banyak

ditemukan pada populasi anak dan remaja. Pengerasan kulit merupakan gejala utama pada semua tipe skleroderma. Sampai saat ini etiologi dari skleroderma belum jelas namun proses autoimun, vaskulopati dan abnormalitas matriks ekstraselular (fibroblas) dipikirkan sebagai mekanisme patogenesis.^{7,17}



Gambar 4. Alur tatalaksana pasien skleroderma lokalisata¹⁷

Diagnosis skleroderma ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis dan dipastikan dengan pemeriksaan histopatologis. Pada skleroderma sesudah fase inflamasi akan diikuti oleh penipisan epidermis, penggantian jaringan subkutan dengan jaringan ikat hialin dan hilangnya adneksa kulit. Tatalaksana berupa terapi farmakologis dan nonfarmakologis. Terapi farmakologis (Tabel 4) ditujukan pada patogenesisisnya dengan pemberian terapi vaskular untuk memperbaiki sirkulasi perifer, imunosupresan untuk mencegah sintesis dan pelepasan sitokin, dan obat penghambat fibrosis. Terapi nonfarmakologis berupa psikoterapi, fisioterapi, dan terapi bedah yang diharapkan dapat memperbaiki kualitas hidup pasien.^{7,16}

Sejumlah literatur menyatakan efektivitas dan keamanan MTX untuk SL sedang sampai berat pada anak.¹⁷ Sebuah *randomized controlled trial* (RCT) yang dilakukan pada tahun 2011 untuk menilai keamanan dan efikasi MTX pada SL anak dengan dosis 15 mg /m², maksimal 20 mg /m² atau placebo sekali seminggu selama

dua belas bulan didapatkan respon terhadap penyakit yang lebih baik pada anak yang mendapat MTX.³ Pope dan Laxer menunjukkan efikasi kombinasi MTX dosis rendah secara oral (0,3-0,6 mg/kg/minggu) atau subkutan (dosis 15 mg/m²/minggu, maksimal 25 mg/kg/minggu) dengan injeksi metilprednisolon intravena, yang dapat diberikan dengan dosis denyut (30 mg/kg/hari, untuk 3 hari secara berturut tiap bulan, selama 3 bulan) atau prednison oral 1-2 mg/kg/hari pada anak dengan SL.² Data terbaru yang dilaporkan menunjukkan efektivitas kortikosteroid sistemik dan MTX pada pasien SL aktif, terutama pada skleroderma linier progresif dan morfea generalisata atau pansklerotik. Untuk keamanan, beberapa laporan menunjukkan bahwa MTX dosis rendah aman dan ditoleransi dengan baik pada populasi anak, efek samping yang sering didapatkan adalah mual, sakit kepala, dan hepatotoksisitas sementara, sedangkan efek samping serius jarang terjadi.¹⁷

Dermatomiositis juvenil

Juvenile Dermatomyositis (JDM) merupakan penyakit autoimun inflamatif yang jarang dengan tanda khas berupa adanya lesi-lesi kulit tipikal serta kelemahan otot proksimal yang simetris. Terdapat 2 puncak onset JDM, yaitu pada umur 5-9 tahun dan awal usia belasan tahun. Angka kejadian JDM dua kali lebih banyak pada wanita dibanding pria. Etiologi JDM belum diketahui dengan pasti, sedangkan patogenesisnya diketahui bersifat multifaktorial meliputi faktor genetik, paparan sinar ultra violet (UV) serta infeksi oleh berbagai patogen seperti virus Coxsackie atau Borrelia burgdorferi. Ditemukannya 'Gottron' dan 'heliotrope rash' di kulit pasien, serta adanya kelemahan otot proksimal yang simetris, merupakan manifestasi klinis karakteristik JDM. Paparan sinar UV dapat mengakibatkan ruam pada kulit pasien JDM di daerah yang terpapar sinar matahari. Peningkatan kadar enzim penanda proses inflamasi di jaringan otot seperti *creatine kinase* (CK), *creatine kinase muscle brain* (CK-MB) dan *lactate dehydrogenase* (LDH), bermanfaat untuk membantu penegakan diagnosis.¹⁸

Tujuan terapi pada pasien JDM adalah untuk menginduksi dan mempertahankan remisi total dari semua gejala yang memungkinkan seorang anak mencapai pertumbuhan dan perkembangan normal dalam semua aspek kehidupan. Pemberian terapi farmakologis dan nonfarmakologis secara dini sangat penting untuk pencegahan kerusakan jaringan lunak dan

organ yang tidak dapat diubah. Intensitas terapi awal berbeda menurut tingkat keparahan gejala dari ringan hingga kelemahan serius yang mengancam jiwa dengan kerusakan organ dalam, lesi kulit ulseratif dan perkembangan kalsinosis ekstensif. Intervensi farmakologis untuk JDM adalah glukokortikoid, DMARD dan agen biologik. Intervensi non farmakologis yaitu fisioterapi dan okupasi.¹⁹

MTX adalah terapi pilihan kedua untuk dematomiositis juvenil, yang dapat dikombinasikan dengan steroid sistemik sebagai lini pertama terapi dermatomyositis.² Studi tentang terapi pada JDM sedikit sehingga data terbatas. Satu-satunya uji coba terkontrol secara acak untuk pasien yang baru dengan diagnosis JDM dilakukan oleh PRINTO dari tahun 2006 hingga 2011, membandingkan tiga protokol yang umum digunakan (prednison vs. kombinasi prednison dengan MTX atau CsA) dan didapatkan kombinasi steroid dan MTX memiliki hasil terbaik untuk efikasi dan keamanan. Tidak ada *high evidence level* mengenai kapan harus berhenti menggunakan terapi imunosupresif. Kelompok ahli menyarankan untuk mempertimbangkan penghentian MTX (atau DMARD lainnya) setelah pasien dalam remisi dan berhenti menggunakan steroid minimal 1 tahun.²⁰

Efikasi dan keamanan metotreksat pada dermatosis anak

Indikasi penggunaan metotreksat yang telah disetujui oleh BPOM pada penyakit kulit adalah psoriasis berat pada pasien dewasa yang tidak terkendali dan tidak responsif terhadap terapi konvensional sedangkan untuk dermatosis anak tidak didapatkan informasi.²¹ FDA pun menyatakan bahwa MTX diindikasikan pada orang dewasa untuk mengontrol gejala psoriasis berat, *recalcitrant*, dan yang tidak responsif terhadap bentuk terapi lain, yang diberikan jika diagnosis telah ditegakkan, seperti melalui biopsi dan/atau setelah konsultasi dermatologis. Efikasi dan keamanan MTX belum *established* pada pasien anak dengan psoriasis maupun terhadap dermatosis anak yang telah dijelaskan di atas,²² sehingga dapat dinyatakan bahwa penggunaan MTX pada dermatosis anak masih *off label*. Hal ini mungkin dikarenakan studi yang dilakukan kebanyakan studi retrospektif sedangkan uji klinik sangat jarang, bila pun ada, jumlah subjek yang diteliti hanya sedikit. Oleh karena itu, diperlukan uji klinik RCT dengan

jumlah sampel yang cukup untuk menilai efikasi dan keamanan MTX pada dermatosis anak.

KESIMPULAN

Metotreksat merupakan antimetabolit yang saat ini banyak digunakan untuk terapi pada anak, baik sebagai *steroid-sparing agent* ataupun obat alternatif steroid. MTX memiliki tempat dalam terapi dermatosis anak seperti psoriasis, dermatitis atopik, lupus eritematosus kutan, skleroderma lokalisata, dan dermatomiositis juvenil. Data efikasi dan keamanan penggunaan MTX pada pasien anak masih terbatas dan pada umumnya diambil dari data pada pasien dewasa. Efek samping pada anak dapat terjadi terutama gangguan gastrointestinal, sedangkan yang serius jarang terjadi sehingga secara umum anak menunjukkan toleransi yang baik. Monitoring harus dilakukan secara berkala melalui evaluasi klinis dan pemeriksaan laboratorium. BPOM dan FDA belum memasukan penggunaan MTX untuk indikasi dermatosis anak karena kurangnya bukti, sehingga uji klinik lebih lanjut harus dilakukan untuk menilai efikasi dan keamanan MTX pada dermatosis anak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Schafranski MD, Merlini AB, de Araújo EAC, de Camargo NLB, Arruda P. Methotrexate: Update on pharmacology, clinical applications and warnings. *Methotrexate: Update on Pharmacology, Clinical Applications and Warnings*. 2012. 1–38 p.
2. Murniastuti DS, Danarti R. Penggunaan Metotreksat Pada Dermatosis Anak. *Media Derm Venereol Indones*. 2019;46(1):45–50.
3. Narla S, Rahmayunita G, Astriningrum R, Shwayder T, Yosi A, Lim HW. The use of systemic medications in pediatric dermatoses: A review. *J Gen Dermatology Venereol Indones*. 2019;4(1):25–38.
4. Gautam M, Godse K, Nadkarni N, Patil S, Agarwal S. Review of systemic methotrexate therapy in pediatric dermatoses. *Indian J Paediatr Dermatology*. 2014;15(2):66.
5. Grim J, Chládek J, Martínková J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in non-neoplastic diseases. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(2):139–51.
6. Angle-zahn A. Methotrexate for Use in Pediatric Populations. Second Meet Subcomm Expert Comm Sel Use Essent Med. 2008;(October):1–12.
7. Kang S, Masayuki A, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al. FITZPATRICK'S DERMATOLOGY 9TH EDITION [Internet]. 9th ed. McGraw-Hill Education; 2554. Available from: <http://library1.nida.ac.th/termpaper6/sd/2554/19755.pdf>
8. Data Statistik Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FKUI/RSCM. 2015.
9. Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, Kroshinsky D, Paller AS, Armstrong AW, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020;82(1):161–201. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.049>
10. PERDOSKI. PANDUAN PRAKTIK KLINIS BAGI DOKTER SPESIALIS KULIT DAN KELAMIN DI INDONESIA. Jakarta; 2017.
11. Feldman SR. Dermatitis and Plaque Psoriasis. 2019;1–14.
12. Widiawati S, Karmila I. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus Pada Penderita Lupus Eritematosus Sistemik. *Medicina (B Aires)*. 2015;46(2):130–4.
13. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2014;48–49:14–9.
14. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z, Caproni M, Dreher A, Frances C, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(3):389–404.
15. Winkelmann RR, Kim GK, Del Rosso JQ. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: Review and assessment of treatment benefits based on Oxford Centre for Evidence-based Medicine criteria. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(1):27–38.
16. Gandi M, Seprida QD, Wisesa TW, Munasir Z. Skleroderma pada Anak. *Sari Pediatr*. 2016;9(6):398.
17. Zulian F, Culpo R, Sperotto F, Anton J, Avcin T, Baildam EM, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1019–24.
18. Ramona F, Prakoeswa S, Danarti R. JUVENILE DERMATOMYOSITIS : PENEGAKAN DIAGNOSIS. 2007;31–7.

19. Papadopoulou C, Wedderburn LR. Treatment of Juvenile Dermatomyositis: An Update. *Pediatr Drugs.* 2017;19(5):423–34.
20. Enders FB, Bader-meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman BM, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *2017;329–40.*
21. Pionas M. METOJECT. 2020;
22. Fda M. Center For Drug Evaluation And Research. 2023;