



Tinjauan Literatur: Toksisitas Metotreksat Sebagai Antirheumatoid Arthritis

Munir Alinu Mulki¹, Nanda Diva Meilani², Elzandra Imola Vioniken³, Siska Bela Safitri⁴, Siti Nur Istiqomah⁵, Meliana Sari⁶, Syelziva Yonda Atwita⁷

^{1,2,3,4,5,6,7}Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Singaperbangsa Karawang

Received: 28 Juni 2023

Revised: 3 Juli 2023

Accepted: 10 Juli 2023

Abstract

Rheumatoid Arthritis (RA) adalah penyakit autoimun dengan peradangan kronis pada sendi yang menyebabkan kerusakan sendi dan deformitas. Pengobatan RA melibatkan penggunaan obat-obatan seperti metotreksat (MTX), yang memiliki efek anti-inflamasi dan anti-proliferatif. Namun, penggunaan MTX dapat menyebabkan toksisitas dan efek samping yang dapat mempengaruhi keberhasilan terapi. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan tinjauan literatur tentang toksisitas MTX sebagai pengobatan RA. Pencarian studi literatur dilakukan menggunakan Google Scholar melalui software Publish or Perish versi 8 dengan kata kunci "toksisitas metotreksat," "rheumatoid arthritis," dan "antirheumatoid arthritis." Studi literatur yang relevan dipilih berdasarkan judul dan metode yang digunakan dengan kriteria inklusi dan eksklusi pada jenis studi literatur, tahun terbit dan bidangnya. Studi literatur menunjukkan bahwa penggunaan MTX dalam pengobatan RA dapat menghasilkan efek terapeutik yang signifikan, tetapi juga dapat menyebabkan toksisitas. Toksisitas yang dapat terjadi termasuk supresi sumsum tulang, toksisitas paru, toksisitas ginjal, toksisitas hematologis, dan meningkatkan risiko infeksi. Hepatotoksisitas juga merupakan efek samping umum yang terkait dengan penggunaan MTX. Penggunaan MTX sebagai pengobatan RA efektif dalam mengurangi gejala dan mencegah kerusakan sendi. Namun, toksisitas dan efek sampingnya harus dipantau dengan baik. Pengetahuan tentang toksisitas MTX membantu dalam pemantauan dan manajemen yang tepat selama pengobatan RA

Keywords

rheumatoid arthritis (RA), metotreksat (MTX), toksisitas metotreksat, efek samping metotreksat, manajemen pengobatan RA

(*) Corresponding Author: munir.alinu@fikes.unsika.ac.id

How to Cite: Mulki, M. A, Meilani, N. D, Vioniken, E. I, Safitri, S. B, Istiqomah, S. N, Sari, M, & Atwita, S. Y. (2023). Tinjauan Literatur: Toksisitas Metotreksat Sebagai Antirheumatoid Arthritis. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8176493>

PENDAHULUAN

Reumathoid Arthritis merupakan penyakit autoimun sistemik yang memiliki ciri khas dan umum. RA terjadi disertai dengan respons inflamasi, sinovitis kronis, dan kerusakan tulang. Manifestasi klinis utama adalah terjadi kerusakan sendi secara progresif, disfungsi dan deformasi sendi hingga menimbulkan kecacatan (Kong, 2019). Patogenesis RA terjadi karena terdapat interaksi genetika kompleks dan defisiensi regulasi imun, yang menyebabkan sistem imun menjadi aktif secara patologis sebagai respons terhadap patogen atau rangsangan fisiologis. Terdapat beberapa faktor risiko, seperti faktor lingkungan

dan pola makan terbukti menjadi alasan pembentukan dan perkembangan RA (Fan, 2017).

Patogenesis klinis utama RA selalu diawali dengan gejala peradangan kronis karena faktor sel inflamasi lokal dan infiltrasi sel sinovial sehingga terjadi penebalan sinovial, erosi tulang, dan kerusakan tulang rawan. RA adalah penyakit kronis seumur hidup yang terjadi pasien. Untuk menekan aktivitas penyakit merupakan tujuan pengobatan RA, guna mencegah kerusakan sendi yang tidak dapat diperbaiki pada RA. Sehingga pengendalian penyakit RA pada tahap awal sangat penting dan efektif (Pan, 2014). Strategi pengobatan RA umumnya adalah intervensi obat-obatan kimia seperti disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) yaitu MTX, leflunomide, sulfasalazine dan hydroxychloroquine (Zhong, 2017).

Metotreksat menghambat RA dengan mekanisme sebagai antagonis folat dengan efek anti-proliferatif, antimetabolik, dan anti-inflamasi, dapat secara signifikan mengurangi tingkat sitokin pro-inflamasi melalui modulasi infiltrasi banyak sel imun dan inflamasi, termasuk neutrofil, monosit, sel mast, sel pembantu T (Th) dan limfosit B pada sinovium RA. Metotreksat menghambat sintesis purin dan pirimidin de novo dengan mekanisme menginhibisi reduktase dihidrofolat (DHFR) dan sintase timidilat (TYMS) yang mengkatalisis pembentukan residu timin sehingga terjadi inhibisi pada saat pembentukan asam deoksiribonukleat (DNA), asam ribonukleat (RNA) dan protein, sehingga menekan proliferasi sel inflamasi (Xiong, 2020). Selain itu, metotreksat mempunyai efek sebagai anti-inflamasi melalui jalur adenosin, sehingga mengembalikan kemotaksis neutrofil dan monosit, mengubah molekul adhesi neutrofil yang akan diekspresikan, dan menghambat peradangan dengan cara mengikat reseptornya (Noack, 2019).

Mekanisme dari Metotreksat pada pasien RA dengan cara adenosin terbentuk secara intraseluler dari ATP dan dikirimkan dari sel, tetapi sebagian besar adenosin dibentuk secara ekstraseluler melalui defosforilasi berurutan ATP menjadi adenosin di ruang ekstraseluler. Secara intraseluler, adenosin bekerja dengan menginhibisi ATIC, menyebabkan peningkatan AICAR intraseluler dan level adenosin ekstraseluler (Cronstein, 2017).

AICAR diketahui menghambat adenosin deaminase dan karenanya mencegah pemecahan adenosin menjadi inosin. Ketika tingkat AICAR meningkat, tingkat adenosin juga meningkat di dalam sel dan diangkut secara ekstraseluler oleh transporter nukleosida ekstraseluler (Ent1). Sebagian besar adenosin ekstraseluler sebenarnya dibentuk oleh transpor ekstraseluler ATP dari sel melalui transporter ATP dan pembelahan oleh ectoenzyme nucleoside triphosphate phosphohydrolase (NTPP atau CD39), yang mendefosforilasi ATP dan selanjutnya ADP untuk menghasilkan AMP (Cronstein, 2017). Ecto-5'nucleotidase (CD73) kemudian membelah AMP menjadi adenosin, yang kemudian dapat mengaktifkan pensinyalan intraseluler melalui reseptor adenosin atau diubah menjadi inosin oleh adenosin deaminase. Akumulasi AICAR mendorong pelepasan adenosin ke ruang ekstraseluler. Melalui interaksi dengan reseptor pada neutrofil dan monosit, adenosin bertindak sebagai peran anti-inflamasi.

Reseptor A1 dan A2A adalah reseptor adenosin afinitas tinggi sedangkan reseptor A2B dan A3 adalah reseptor afinitas rendah. Apapun penggabungan G-protein yang berbeda dengan masing-masing reseptor adenosin akan memiliki

beberapa efek pensinyalan ini terhadap sel-sel kekebalan tertentu. Adenosin dengan pensinyalan reseptor A2A mempunyai beragam efektivitas pada berbagai jenis sel inflamasi. pada neutrofil, reseptor A2A bekerja dengan menginhibisi pembentukan anion superoksida, menghambat adhesi dan rekrutmen, meningkatkan fungsi neutrofil yang dimediasi oleh penelanan (Cronstein, 2017).

Keberhasilan terapi Metotreksat tergantung pada dosis yang tepat dan pemantauan yang baik (Puspitasari, 2016). Penggunaan Metotreksat dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan gangguan organ dan bahkan kematian. Metotreksat dan 7-hidrometotreksat diberikan kepada 70% pasien dengan pertimbangan risiko, manfaat, keamanan, dan biaya yang murah. Metotreksat dapat digunakan sebagai monoterapi untuk mempertahankan remisi klinis atau dalam kombinasi dengan agen biologis (Puspitasari, 2016).

Metabolisme metotreksat menghasilkan produk polyglutamate yang bertanggung jawab atas sifat anti-inflamasi obat metotreksat. Namun, penggunaan metotreksat dapat menyebabkan efek samping langsung seperti muntah, mual, dan malaise. Efek ini bermanifestasi dalam 1-8 jam pemberian dan dapat berlangsung selama satu minggu. Stomatitis adalah efek samping umum lainnya, dengan frekuensi kejadian berkisar antara 12-37%. Efek samping tersebut dapat menyebabkan ketidakpatuhan dalam pengobatan, sehingga penting untuk memantau kepatuhan (Puspitasari, 2016).

Kepatuhan pasien merupakan faktor penting dalam efektivitas terapi Rheumatoid Arthritis, karena efek metotreksat baru terlihat setelah pengobatan jangka panjang. Kepatuhan dalam menjalankan pengobatan melalui kontrol rutin dan patuh terhadap frekuensi pemberian obat diharapkan dapat meningkatkan kondisi remisi yang diukur dengan DAS28. Pemantauan aktivitas penyakit menggunakan Skor Disease Activity Score (DAS28) direkomendasikan untuk meningkatkan pengobatan dan mengendalikan penyakit (Puspitasari, 2016).

Metotreksat digunakan dalam terapi Rheumatoid Arthritis, baik dalam kasus yang parah, aktif, klasik, atau pasti, yang tidak responsif atau tidak toleran terhadap pengobatan konvensional. Metotreksat dapat menghasilkan remisi dengan mengurangi gejala nyeri dan menghambat aktivitas penyakit serta mencegah kerusakan sendi. Severe Rheumatoid Arthritis terjadi ketika ada nyeri dan bengkak yang berkaitan dengan kerusakan sendi yang terlihat dalam pemeriksaan radiologi. Namun, jika pemeriksaan radiologi tidak dilakukan, maka tingkat kerusakan sendi tidak dapat diketahui. Oleh karena itu, status severe RA pada pasien tidak dapat ditentukan (Fauziyah, 2017).

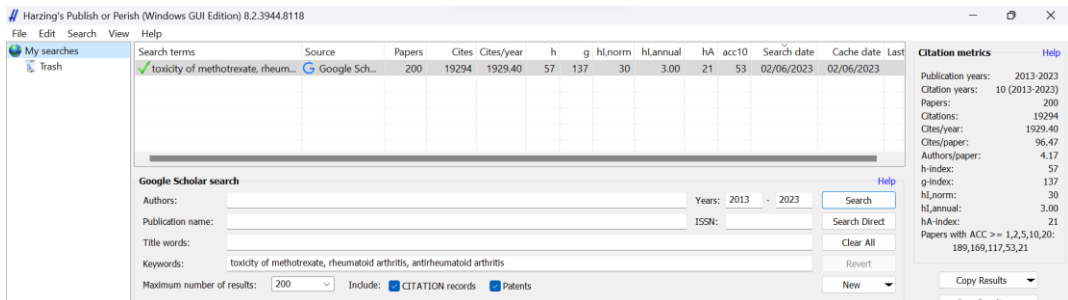
METODE

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan tinjauan literatur terhadap beberapa studi yang membahas toksisitas metotreksat sebagai pengobatan antirheumatoid arthritis (RA). Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah menggunakan *software Publish or Perish* versi 8 sebagai media untuk mengumpulkan data dan informasi yang relevan dalam penulisan *review* jurnal ini.

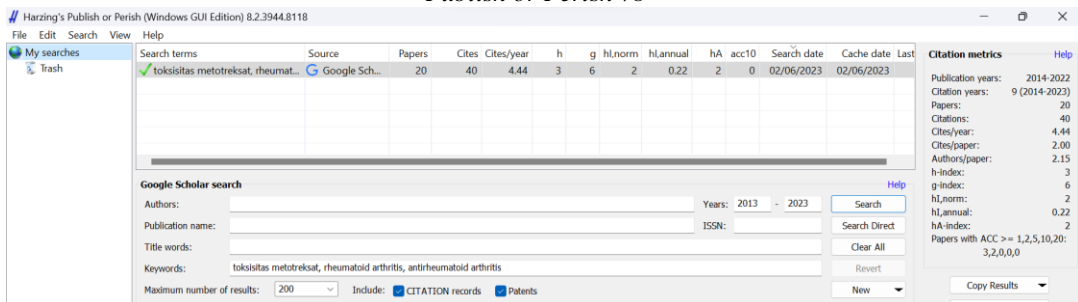
Tabel 1. Pencarian studi literatur

Sumber	Kata kunci
--------	------------

Google Scholar dari Publish or Perish versi 8	Toksisitas metotreksat, rheumatoid arthritis, antirheumatoid arthritis.
---	---



Gambar 1. Pencarian Kata Kunci dalam bahasa Inggris bersumber *Google Scholar* menggunakan *Publish or Perish v8*



Gambar 2. Pencarian Kata Kunci dalam bahasa Indonesia bersumber *Google Scholar* menggunakan *Publish or Perish v8*

Tinjauan literatur yang digunakan dalam penulisan ini melibatkan 220 studi literatur. Tahap awal seleksi dilakukan berdasarkan judul, dengan memilih 40 studi literatur yang relevan dengan permasalahan yang dibahas. Selanjutnya, dilakukan tahap seleksi kedua sesuai dengan metode yang digunakan, sehingga terpilih sebanyak 21 studi literatur yang memenuhi kriteria yang ditetapkan. Setiap studi literatur yang dipilih merupakan jurnal yang memiliki relevansi dengan pembahasan permasalahan. Rincian proses seleksi tersebut dapat ditemukan pada Tabel 2.

Tabel 2. Proses tinjauan literatur

No.	Proses	Keterangan
1.	Pencarian data	Pada penelitian ini, pencarian data dilakukan menggunakan <i>Google Scholar</i> melalui <i>software Publish or Perish</i> versi 8 yang merupakan sumber resmi. Proses pencarian data dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang telah disesuaikan dengan judul penelitian.
2.	Skrining data	Proses ini mencakup pengidentifikasian dan pemilihan data yang relevan (seperti artikel atau jurnal penelitian) yang sesuai dengan topik atau judul dari masalah penelitian yang diteliti. Dalam tahap ini, dilakukan penyaringan teliti untuk memilih sejumlah data yang akan digunakan dalam tinjauan literatur,

		dengan mempertimbangkan kualitas dan relevansi setiap artikel yang ada.
3.	Penilaian kualitas (kelayakan) data	Proses penilaian kualitas data dalam tinjauan literatur dilakukan dengan mempertimbangkan data lengkap (<i>full text</i>) dari artikel atau jurnal penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang tertera dalam Tabel 3.
4.	Hasil pencarian data	Setelah memperoleh data dari hasil pencarian literatur, semua artikel atau jurnal penelitian yang memenuhi persyaratan dan kriteria yang ditetapkan akan dipilih untuk analisis lebih lanjut.

Tabel 3. Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria	Inklusi	Eksklusi
Jenis studi literatur	Artikel atau jurnal penelitian	Blog, <i>Citation</i> , e-Book
Tahun terbit	2013-2023	<2013
Bidang	Kesehatan	Non-kesehatan

HASIL

Toksisitas metotreksat

Penggunaan metotreksat dosis tinggi (HD-MTX) yaitu pada dosis >500 mg/m² seringkali menunjukkan efek yang lebih bermanfaat, namun juga dapat memberikan efek samping dan toksisitas seperti supresi sumsum tulang, toksisitas paru, toksisitas ginjal, toksisitas hematologis, dan dapat meningkatkan resiko infeksi. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa terdapat 60% pengguna HD-MTX mengalami hepatitis reversible, dan 25% pengguna mengalami hiperbilirubinemia. Ditemukan juga 9,1% pengguna HD-MTX untuk pengobatan limfoma yang memiliki kemungkinan toksisitas ginjal. Hal yang mungkin menyebabkan toksisitas tersebut adalah keterlambatan ekskresi MTX yang ditunjukkan oleh kadar MTX >1µmol/L pada 48 jam dan 0,1µmol/L pada 7 jam. Oleh karena resiko toksisitasnya yang cukup besar tersebut, metotreksat hanya boleh digunakan untuk penatalaksanaan penyakit neoplastik yang mengancam jiwa atau rheumatoid arthritis parah yang persisten, serta psoriasis yang tidak berespon pada pengobatan lain. Toksisitas utama yang disebabkan oleh metotreksat adalah peningkatan konsentrasi transaminase darah dan gangguan pada ginjal yang dapat menyebabkan tertundanya ekskresi obat. (Hamed *et al.*, 2020)

1. Toksisitas Hati

Studi pada 1971 menemukan terdapat gangguan fungsi hati pada pengguna metotreksat untuk pengobatan psoriasis. Studi pada 1989 juga menemukan bahwa hepatotoksisitas terhadap pasien rheumatoid arthritis mencapai angka 70% selama 2-4 tahun pertama pemakaian metotreksat. Penelitian yang lebih baru pada 2010 menemukan bahwa terjadi peningkatan enzim hati, terutama alanine aminotransferase dan aspartate aminotransferase yang dikaitkan dengan penggunaan metotreksat. Kemungkinan yang terjadi dari toksisitas metotreksat pada hati adalah aktivasi sel Ito di hati. (Hamed *et al.*, 2020). aktivasi sel Itu secara

terus menerus akan berkembang menjadi miofibroblas yang aktif dan akan mensekresikan molekul matriks, sitokrom, dan kemokin. Molekul matriks ekstraseluler subendotel yang terakumulasi dapat berkembang menjadi mekanisme patogenesis fibrosis hati (Safithri, 2018).

Kemungkinan lainnya adalah akumulasi intraseluler metotreksat-poliglutamat jangka panjang sehingga mengakibatkan hilangnya folat secara kronis yang merupakan komponen penting dalam produksi DNA. (Hamed *et al.*, 2020) (Marissa, *et al.*, 2019). Penelitian lain menunjukkan bahwa terdapat 4 pengguna metotreksat yang memiliki kadar SGOT/SGPT di atas batas normal yang disebabkan oleh peningkatan enzim di hepar. Asam folat dapat mengurangi resiko peningkatan enzim di hepar secara signifikan (Marissa, *et al.*, 2019). Efek samping lainnya adalah anemia dan leukopenia yang disebabkan oleh mekanisme metotreksat sebagai analog folat yang bersaing dengan reseptor folat untuk berinisiasi ke jalur asam folat dan diubah menjadi metotreksat-poliglutamat. Akibatnya adalah terhambatnya dihydrofolate reduktase dan enzim lainnya (Marissa, *et al.*, 2019). Hepatotoksisitas juga dapat dipicu dan diperburuk oleh faktor resiko seperti riwayat keluarga gagal hati, pengguna alkohol, diabetes, kekurangan suplemen folat, paparan bahan kimia, dan dyslipidemia (Hamed *et al.*, 2020).

2. Toksisitas Ginjal

Toksisitas ginjal akibat metotreksat terjadi karena adanya pengendapan metotreksat dan metabolitnya pada tubulus ginjal. Pengendapan tersebut dapat terjadi terutama pada penggunaan metotreksat dosis tinggi secara intravena. Sekitar 80-90% metotreksat yang diberikan secara intravena akan diekskresikan melalui urin dalam bentuk yang tidak berubah (Damayanti *et al.*, 2023). Pada pH urin yang asam, kelarutan metotreksat akan berkurang sehingga terjadi kristalisasi metotreksat intratubular dan obstruksi aliran urin. Baik metotreksat maupun metabolitnya adalah asam lemah yang dapat mengkristal di lingkungan asam pada ginjal. Oleh karena itu kelarutan metotreksat dalam tubulus ginjal akan menurun dan terkristalisasi dalam tubulus ginjal serta dapat menyebabkan obstruksi aliran urin (Damayanti *et al.*, 2023)

3. Toksisitas hematologi

Toksisitas yang mungkin terjadi pada penggunaan metotreksat untuk pengobatan rheumatoid arthritis adalah kerusakan hematologi seperti mielosupresi, leukopenia, neutropenia, dan anemia megaloblastik. Salah satu sumber penyebab toksisitas hematologi yang disebabkan oleh metotreksat yang teridentifikasi adalah kelebihan metotreksat ekstraseluler yang tidak terikat. Faktor resiko yang terlibat dalam toksisitas hematologi akibat metotreksat diantaranya yaitu usia, infeksi, defisiensi asam folat, hipoalbuminemia, dan pengaruh obat-obatan (Hamed *et al.*, 2020). Defisiensi asam folat disebabkan oleh mekanisme metotreksat sebagai analog folat yang bersaing dengan reseptor folat untuk berinisiasi ke jalur asam folat dan diubah menjadi metotreksat-poliglutamat. Akibatnya adalah terhambatnya dihydrofolate reduktase dan enzim lainnya. Defisiensi folat dapat berakibat pada hematologi seperti anemia dan defisiensi trombosit (Marissa, *et al.*, 2019).

Ketika leukopenia terjadi, terdapat pengurangan peradangan secara bertahap karena adanya leukosit yang mengangkut metotreksat. Selain itu, metotreksat-poliglutamat dalam leukosit dimetabolisme secara optimal, menghasilkan

penurunan leukosit. Antimetabolit metotreksat juga berkontribusi terhadap terjadinya leukopenia. Antimetabolit ini berfungsi dengan memasukkan bahan untuk membentuk inti sel baru atau mengikat enzim penting dalam sel, menghalangi proses pembelahan sel normal. Akibatnya terjadi penekanan fungsi sumsum tulang dan penurunan kadar leukosit (Marissa, *et al.*, 2019).

4. Toksisitas paru

Penelitian pada tahun 2014 menunjukkan bahwa penggunaan metotreksat dapat meningkatkan resiko gangguan paru dibandingkan dengan DMARD lainnya. Kerusakan yang mungkin terjadi adalah fibrosis, pneumonitis interstitial, dan bahkan kerusakan alveolar (Hamed *et al.*, 2020). Kerusakan paru akibat toksisitas obat dapat dimediasi oleh sistem autoimun. Sebuah penelitian terbaru pada 2023 menunjukkan bahwa peningkatan mediator inflamasi seperti TNF-alfa, IL-6, dan VEGF menandakan efek sitokin pro-inflamasi dari metotreksat pada jaringan paru. Peningkatan sekresi sitokin pro-inflamasi yang dipicu oleh metotreksat selanjutnya akan meningkatkan produksi reactive oxygen species (ROS) dan berkembang menjadi kerusakan jaringan paru lebih lanjut (Abosrea *et al.*, 2023).

5. Meningkatkan resiko infeksi

Risiko infeksi pada pengguna metotreksat dapat disebabkan oleh berbagai tahapan dan profil pengobatan metotreksat itu sendiri. Pasien akan rentan mengalami komplikasi infeksi pada tahun pertama terapi dengan metotreksat. Infeksi yang umum terjadi adalah cryptococcosis dan herpes zoster. Pada 2014 dilaporkan sebuah kasus yang menemukan bahwa pasien rheumatoid arthritis dengan pengobatan menggunakan metotreksat mengalami infeksi virus pro-onkogenik dan infeksi ulkus intraoral (Hamed *et al.*, 2020).

6. Toksisitas dermatologis

Pengobatan dengan metotreksat dapat memberi efek samping dermatologis mulai dari ringan hingga berat. Umumnya toksisitas metotreksat dapat berupa supresi sumsum tulang belakang dan ulkus gastrointestinal. Namun, terdapat efek samping dermatologis juga seperti eritematosa, macula, gatal-gatal pada leher dan badan (Hamed *et al.*, 2020).

7. Efek samping pencernaan

Masalah utama dari efek samping metotreksat adalah toksisitas gastrointestinal. Metotreksat dapat mempengaruhi seluruh sistem pencernaan yang ditandai dengan mual, sakit perut. Akibatnya dapat menyebabkan malabsorpsi, penurunan berat badan, dan gangguan pengobatan. Pada tahun 2016 dilaporkan bahwa gangguan gastrointestinal akibat metotreksat seperti mual, muntah, diare, anoreksia, dan gangguan perut sering diamati (Hamed *et al.*, 2020). Toksisitas pada gastrointestinal dapat disebabkan karena penurunan sintesis purin dan pirimidin dalam siklus sel sehingga sel yang sehat akan terhambat proliferasinya dan memicu peradangan gastrointestinal (Marissa *et al.*, 2019)

Pemantauan dan manajemen efek samping

Pemantauan dan manajemen efek samping metotreksat sebagai agen antirheumatoid arthritis sangat penting untuk memastikan keamanan dan efektivitas pengobatan. Metotreksat dapat memberikan manfaat yang signifikan dalam pengendalian gejala RA, tetapi juga memiliki potensi untuk menimbulkan efek samping yang beragam. Pemantauan dan manajemen metotreksat dapat dilakukan dengan mengetahui mengenai efek samping umum, monitoring parameter

laboratorium, rekomendasi dosis, pencegahan dan manajemen toksisitas, serta keselamatan pada populasi khusus.

1. Efek samping yang umum

Penggunaan metotreksat untuk rheumatoid arthritis efektif dalam mengendalikan peradangan dan meredakan gejala, tetapi dapat menyebabkan efek samping yang perlu diperhatikan. Pemahaman yang baik tentang efek samping yang mungkin terjadi membantu dalam pemantauan dan manajemen pengobatan.

Berikut adalah beberapa jurnal yang membahas efek samping umum penggunaan metotreksat pada rheumatoid arthritis. Tabel ini menyajikan informasi penting tentang efek samping yang sering dilaporkan dalam literatur, termasuk gejala gastrointestinal, penekanan sumsum tulang, masalah hepatic, disfungsi ginjal, peningkatan risiko infeksi, dan efek samping lainnya. Memahami dan mengenali efek samping ini memungkinkan peningkatan pemantauan pasien dengan mengambil langkah-langkah pencegahan yang sesuai dan memberikan perawatan yang lebih baik bagi mereka yang menggunakan metotreksat untuk rheumatoid arthritis.

Tabel 4. Efek samping dari metotreksat.

Referensi	Efek samping umum yang ditimbulkan
Lopez-Olivo, M. A., et al, 2014.	Mual, muntah, diare, hilang nafsu makan, nyeri perut, dan luka pada bibir, mulut, atau tenggorokan.
Kromann, C.B., et al, 2014.	Mual, sakit perut, diare, dispepsia, hilang nafsu makan, muntah, dan stomatitis.
Puspitasari, R., et al, 2014.	Ulcer mulut, nausea, diare, rambut rontok, <i>bone marrow suppression</i> , inflamasi paru dan hepar, gangguan renal, anemia, leukopenia, trombositopenia, dan pansitopenia.
Labadie, J. G., & Jain, M., 2019.	Heparotoksisitas, peningkatan uji fungsi hati, peradangan hati, fibrosis hati.
Gicchino, M. F., et al, 2020.	Cedera ginjal (<i>renal injury</i>), hipertensi, dan proteinuria.
Riley, T. R., & George, M. D., 2021.	Risiko peningkatan infeksi, infeksi oportunistik.

2. Monitoring parameter laboratorium

Pemantauan parameter laboratorium memiliki peran yang sangat penting dalam pemantauan dan manajemen efek samping yang terkait dengan penggunaan metotreksat sebagai pengobatan arthritis rematoid. Penting untuk dilakukan pemantauan parameter-parameter seperti fungsi hati, hematologi, fungsi ginjal, asam folat, dan parameter tambahan dijelaskan. Melalui pemantauan rutin parameter-parameter ini, dapat dilakukan deteksi dini adanya efek samping yang mungkin terjadi dan mengambil tindakan yang tepat untuk mengurangi risiko serta memastikan pengobatan yang aman dan efektif bagi pasien. Berikut adalah beberapa parameternya:

- 1) Fungsi hati: Metotreksat dapat menyebabkan toksisitas hati, termasuk hepatitis dan peningkatan enzim hati. Oleh karena itu, perlu dilakukan pemeriksaan enzim hati seperti alanine aminotransferase (ALT) dan aspartate aminotransferase (AST), serta fungsi hepatic lainnya seperti bilirubin dan albumin (Elbarbary, 2016).

- 2) Hematologi: Parameter hematologi juga perlu dipantau, termasuk pemeriksaan darah lengkap (PDL). Hal ini dilakukan untuk mengamati variasi jumlah sel darah, antara lain penurunan sel darah merah yang disebut anemia, penurunan sel darah putih yang disebut leukopenia, dan penurunan trombosit yang disebut trombositopenia. Perubahan tersebut dapat mengindikasikan timbulnya supresi sumsum tulang yang terkait dengan penggunaan metotreksat (Akdag, 2020).
- 3) Fungsi ginjal: Meskipun efek samping pada ginjal jarang terjadi dengan metotreksat, pemeriksaan tingkat kreatinin dalam darah dan pemeriksaan urin untuk memantau proteinuria atau tanda-tanda disfungsi ginjal lainnya dapat dilakukan (Santos, 2020).
- 4) Asam folat: Asam folat juga perlu dipantau dan diberikan sebagai langkah pencegahan untuk mengurangi efek samping metotreksat, terutama terkait dengan gangguan saluran cerna. Pemantauan asam folat dalam darah membantu menilai kebutuhan suplemen asam folat yang tepat bagi pasien (Temtem, 2023).

Selain parameter-parameter tersebut, terkadang parameter tambahan juga perlu dipantau tergantung pada kondisi kesehatan pasien. Misalnya, pemantauan tingkat kekebalan (imunitas) dapat dilakukan pada pasien dengan riwayat infeksi untuk memantau penurunan imunitas akibat penggunaan metotreksat.

3. Rekomendasi dosis

Rekomendasi dosis metotreksat untuk pengobatan rheumatoid arthritis bervariasi tergantung pada karakteristik pasien dan kebutuhan individual. Dosis awal yang direkomendasikan adalah 7,5 hingga 10 mg per minggu, diberikan secara oral atau melalui injeksi subkutan. Penyesuaian dosis dilakukan berdasarkan respons pasien dan toleransi terhadap obat (Bello, A. E., 2017).

Pemantauan respons pasien penting dalam menentukan penyesuaian dosis. Jika respons terapi belum mencapai target, dosis dapat ditingkatkan sekitar 5 mg per minggu dengan konsultasi dokter (Köhler, B. M., 2019). Dosis maksimum yang aman adalah sekitar 20 hingga 25 mg per minggu, tetapi harus disesuaikan dengan kondisi pasien (Rajitha, P., 2017). Dalam beberapa kasus, terapi kombinasi dengan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) atau agen biologis juga dapat dipertimbangkan untuk mencapai kontrol yang lebih baik terhadap rheumatoid arthritis (Giacomelli, R., 2017).

4. Pencegahan dan manajemen toksisitas

Penggunaan metotreksat sebagai obat terapi dapat memberikan manfaat signifikan, namun juga menimbulkan risiko toksisitas yang perlu dikelola dengan hati-hati. Pencegahan dan manajemen yang efektif diperlukan. Pemberian asam folat sebagai suplemen dapat mengurangi toksisitas metotreksat tanpa mengurangi efektivitas pengobatan (Friedman, 2019). Pemberian metotreksat bersamaan dengan makanan dapat mengurangi iritasi gastrointestinal yang mungkin terjadi (Singh, 2015). Manajemen efek samping hematologis juga penting, dengan pilihan seperti pemberian faktor stimulasi koloni atau transfusi darah jika diperlukan (Shea, 2013).

5. Keselamatan pada populasi khusus

Penggunaan metotreksat dalam pengobatan memerlukan perhatian khusus pada beberapa populasi, termasuk wanita hamil atau menyusui, pasien dengan gangguan ginjal atau hati, serta pasien dengan riwayat infeksi atau penyakit lain yang dapat mempengaruhi keberhasilan pengobatan.

- 1) Wanita hamil atau menyusui: Metotreksat dikategorikan sebagai obat kategori X, yang berarti penggunaannya tidak direkomendasikan selama kehamilan karena dapat menyebabkan risiko signifikan pada janin. Wanita hamil atau menyusui sebaiknya menghindari penggunaan metotreksat. Penggunaan obat ini selama kehamilan dapat menyebabkan kelainan pada janin, sehingga alternatif pengobatan yang lebih aman perlu dicari oleh wanita yang sedang merencanakan kehamilan atau sedang hamil. Selain itu, metotreksat juga diekskresikan melalui ASI dan dapat berbahaya bagi bayi yang sedang disusui. Oleh karena itu, pemberian metotreksat harus dihentikan selama menyusui untuk melindungi bayi dari potensi risiko yang terkait dengan obat tersebut (Massey, 2013).
- 2) Gangguan ginjal atau hati: Pasien dengan gangguan ginjal atau hati perlu dipantau ketat saat menggunakan metotreksat. Penyesuaian dosis mungkin diperlukan karena penggunaan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau hati dapat mempengaruhi metabolisme dan eliminasi obat (Krens, 2019).
- 3) Riwayat infeksi atau penyakit lain: Penggunaan metotreksat harus diperhatikan pada pasien dengan riwayat infeksi atau penyakit yang dapat mempengaruhi keberhasilan pengobatan karena obat ini dapat mempengaruhi sistem kekebalan tubuh (Serhal, 2020).

Faktor risiko dan prediktor toksisitas metotreksat

Metotreksat memiliki efek samping yang berhubungan dengan penggunaan dosis dan jangka waktu terapinya. Umumnya, metotreksat dosis rendah untuk terapi RA dilaporkan memiliki efek samping berupa gangguan gastrointestinal (mual dan muntah), hepatik, gangguan sistem saraf pusat (sakit kepala dan pusing) dan hematologis (Marissa, 2019). Hepatitis, disfungsi ginjal, hiperglikemia, dan peningkatan berat badan merupakan faktor resiko dari obat metotreksat (Hamed, 2020). Obat ini dapat merusak metabolisme asam folat pada tubuh. Metotreksat adalah obat hepatotoksik yang dapat menyebabkan sirosis dan hepatitis. Metotreksat dosis tinggi memiliki efek toksik yang sangat berpengaruh pada hati, 60% mengalami hepatitis, dan 25% mengalami hiperbilirubinemia. Obat ini sangat berpengaruh terhadap organ hati karena metabolisme utamanya adalah pada hati (Marissa, 2019).

Metode yang dapat dilakukan untuk memprediksi toksisitas dari metotreksat adalah dilakukan uji ALT (Alanin Aminotransferase test). ALT adalah enzim yang berperan dalam proses metabolisme protein pada tubuh dan jumlahnya sedikit pada darah. Apabila terjadi peningkatan ALT pada darah, menandakan adanya kerusakan pada hati. Pemeriksaan ALT dilakukan sebelum pasien melakukan terapi dengan MTX, saat terapi dengan MTX, setelah terapi dengan MTX, dan setelah pemberhentian permanen terapi MTX (Sundbaum, 2019).

Pemeriksaan ALT dilakukan pada pasien RA yang menjalankan terapi dengan metotreksat dalam jangka waktu rata-rata 4,3 tahun serta terdapat pasien yang melakukan penghentian permanen terapi metotreksat. Pada pasien yang berhenti secara permanen, tidak tampak tanda toksisitas yang parah pada hati. Hasil penelitian juga disimpulkan bahwa nilai ALT setelah terapi metotreksat lebih tinggi dibandingkan pada saat sebelum terapi. Selain itu, dilakukan pula identifikasi terhadap perbedaan jenis kelamin, wanita memiliki resiko yang lebih besar peningkatan ALT, Wanita yang mengkonsumsi statin dan mengalami peningkatan berat badan, juga menjadi prediktor peningkatan ALT selama terapi metotreksat.

Walaupun demikian, peningkatan ALT tidak selalu diatasi dengan penghentian terapi MTX secara permanen (Sundbaum, 2019).

Strategi pengelolaan dan pencegahan toksisitas metotreksat

Efek toksisitas MTX pada pasien sangat berbahaya, salah satunya adalah meningkatkan risiko AKI (*Acute Kidney Injury*). Dalam penelitian uji klinis yang dilakukan pada 3.887 pasien yang menerima HDMTX, ditemukan 1,8% pasien yang mengalami disfungsi ginjal dan 4,4% diantaranya mengalami kematian (Budaya *et al.*, 2020). Disfungsi ginjal akibat MTX disebabkan oleh masalah mendasar yaitu fungsi ginjal pada pasien RA sudah terganggu (Hamed *et al.*, 2020). Pasien dengan riwayat kasus toksisitas HDMTX sebelumnya memiliki risiko yang lebih tinggi untuk toksisitas ginjal berikutnya. Manajemen toksisitas MTX berat memiliki tiga tujuan utama: pembersihan MTX dari aliran darah, terapi asam folinic, dan perawatan organ (Hamed *et al.*, 2020).

1. Penundaan Ekskresi Metotreksat

Penundaan ekskresi MTX telah dikaitkan dengan pengumpulan cairan ekstrasvaskular, termasuk asites, efusi pleura, atau cairan intrakranial; apakah HDMTX harus ditunda ke kemudian hari. Dalam situasi tersebut, tergantung pada keseimbangan risiko dan manfaat penundaan ekskresi MTX. Tetapi diperlukan pemantauan yang lebih ketat jika pasien melanjutkan pengobatan (Wright *et al.*, 2015). Pada pasien dengan defisiensi ginjal, peningkatan dosis yang lebih bertahap dan dosis maksimal mingguan yang lebih rendah harus dipertimbangkan mengenai situasi kesehatan umum pasien (Hamed *et al.*, 2020).

Penurunan output urin, keseimbangan cairan positif, atau perubahan berat badan dapat membantu mengidentifikasi pasien dengan AKI dini setelah pemberian HDMTX, bahkan sebelum kreatinin meningkat. Namun demikian, dalam beberapa kasus, kerusakan ireversibel pada sel epitel tubulus ginjal mungkin sudah terjadi sebelum timbulnya oliguria atau deteksi peningkatan konsentrasi kreatinin serum yang signifikan secara klinis.

2. Hidrasi

Lebih dari 90% MTX dieliminasi oleh ginjal (Howard *et al.*, 2016). Masalah ginjal apapun dapat menyebabkan MTX dikeluarkan dengan buruk (Hamed *et al.*, 2020). Protokol pediatrik merekomendasikan setidaknya selama 2 jam hiperhidrasi minimal 200 mL/m² per jam atau 100–150 mL/m² per jam, dimulai 12 jam sebelum infus MTX dan berlanjut selama 24-48 jam atau bahkan lebih lama jika pasien memiliki riwayat toksisitas MTX (Ramsey *et al.*, 2018). Pada orang dewasa, tingkat bikarbonat mengandung 150-200 mL cairan per jam hingga total 2 L sebelum HDMTX infus sering digunakan. Pemantauan ketat asupan dan pengeluaran cairan direkomendasikan selama pemberian maupun setelah pemberian MTX.

3. Alkalinisasi Urin

Tujuan alkalinisasi urin dan cairan hydrationis untuk memaksimalkan kelarutan MTX dalam urin (Ramsey *et al.*, 2018). MTX dan metabolitnya, termasuk 7-OH metotreksat dan asam 4-deoksi-4-amino-N-10-metilpteroat (DAMPA), tidak larut dengan baik pada pH asam (Widemann *et al.*, 2014). Peningkatan pH urin dari 6,0 menjadi 7,0 meningkatkan kelarutan MTX dan metabolitnya sebesar lima hingga delapan kali lipat, dan alkalinisasi sangat penting untuk mengurangi pembentukan kristal intratubular (presipitasi) (Widemann *et al.*, 2014). Pemberian

cairan dengan natrium bikarbonat 40 mEq/L dianjurkan selama dan setelah pemberian HDMTX agar pH urin meningkat (Samsu *et al.*, 2022). pH urin sebelum pemberian MTX harus 7 atau lebih besar untuk mengurangi pembentukan kristal.

4. *Leucovorin rescue*

Leucovorin sangat efektif dalam mencegah myelosupresi, toksisitas gastrointestinal, dan neurotoksisitas selama pengobatan HDMTX (Howard *et al.*, 2016). Namun, leucovorin tidak boleh dimulai terlalu dini karena dapat mengurangi kemanjuran obat dan toksisitasnya. Jika pasien menggunakan leucovorin sebelum pengobatan HDMTX dimulai, leucovorin harus dihentikan dan HDMTX ditunda hingga hari berikutnya.

Leucovorin dan 5-metil tetrahidrofolat, metabolit utamanya, mencegah toksisitas serius dan mengancam jiwa pada pengguna HDMTX dengan menyediakan sumber tetrahidrofolat intraseluler. Tetrahidrofolat eksogen ini harus bersaing dengan MTX untuk penyerapan seluler dan poliglutilasi di dalam sel, yang meningkatkan retensi folat intraseluler dan afinitas terhadap enzim target yang dihambat oleh MTX.

Dosis leucovorin harus ditingkatkan sesuai dengan konsentrasi MTX jika pembersihan MTX tertunda karena AKI yang disebabkan oleh HDMTX. Leucovorin rescue biasanya dimulai 24-42 jam setelah infus HDMTX dimulai dan tidak boleh ditunda lebih dari 42-48 jam, bahkan jika infus HDMTX tidak selesai sesuai rencana. Penundaan lebih dari 48 jam dalam memulai *leucovorin rescue* justru dapat meningkatkan risiko toksisitas parah dari MTX (Ramsey *et al.*, 2018).

5. Tindakan Perawatan Pendukung Lainnya

Tindakan perawatan pendukung lainnya dapat disesuaikan dengan faktor risiko setiap pasien (Howard *et al.*, 2016). Misalnya, dosis HDMTX dapat dikurangi pada pasien dengan disfungsi ginjal yang sudah ada sebelumnya atau toksisitas berat setelah pemberian HDMTX sebelumnya, dan kadar metotreksat serum dapat diukur lebih awal (misalnya, pada jam ke-6 saat infus 24 jam) untuk memastikan bahwa tidak ada akumulasi yang berlebihan (Howard *et al.*, 2016). Selama pengobatan dengan HDMTX, pasien juga harus meminimalkan toksisitas dengan asam folinate (Samsu *et al.*, 2022).

KESIMPULAN

Metotreksat dapat menyebabkan toksisitas bagi pasien rheumatoid arthritis, terutama dalam dosis tinggi. Metotreksat sebagai terapi rheumatoid arthritis menyebabkan toksisitas hati, toksisitas ginjal, toksisitas hematologi, toksisitas paru, meningkatkan risiko infeksi, toksisitas dermatologis, dan efek samping pencernaan.

REFERENSI

- Abosrea, A.M. *et al.* *The Potential Role of Pumpkin Seeds Oil on Methotrexate-Induced Lung Toxicity. Scientific Reports*, 13(1), 1-15, 2023.
- Budaya, T. N., & Daryanto, B. *Kemoterapi Kanker Urogenital*. Universitas Brawijaya Press. 2020
- Cronstein BN, Sitkovsky M. Adenosine and adenosine receptors in the pathogenesis and treatment of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 13(1):41–51. 2017

- Damayanti, E. *et al.* Kejadian *Drug Induced Renal Disease* pada Pasien Pediatri. *JK Unila*, 7(1), 25-31, 2023.
- Fan, J., Luo, J., Yan, C., Hao, R., Zhao, X., Jia, R., ... & Li, X. Methotrexate, combined with cyclophosphamide attenuates murine collagen induced arthritis by modulating the expression level of Breg and DCs. *Molecular Immunology*, 90, 106-117. 2017.
- Fauziyah, A., Purnamayanti, A., Rahem, A. Perbandingan Efektivitas Methotrexate pada Pasien Rheumatoid Arthritis (Studi pada pasien Rawat Jalan di RSUD Ulin Banjarmasin). Surabaya: Universitas Surabaya. 2017.
- Hamed, K.M. *et al.* Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*, 14(9), 1-9, 2020.
- Howard, S. C., McCormick, J., Pui, C. H., Buddington, R. K., & Harvey, R. D. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *The oncologist*, 21(12), 1471-1482, 2016.
- Kong, X. Y., & Wen, C. P. On research progress of Western and Chinese medicine treatment on pre-rheumatoid arthritis. *Chinese journal of integrative medicine*, 25(9), 643-647.2019.
- Marissa, Z. *et al.* Hubungan Dosis dan Lama Terapi Metotreksat Terhadap Kejadian Efek Samping pada Pasien Arthritis Reumatoid. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 4(2), 85-90, 2019.
- Noack, M., & Miossec, P. Effects of methotrexate alone or combined with arthritis-related biotherapies in an in vitro co-culture model with immune cells and synoviocytes. *Frontiers in immunology*, 10, 2992. 2019.
- Pan, S., Stamp, L. K., Duffull, S. B., Barclay, M. L., Dalrymple, J. M., Drake, J., ... & Korell, J. Assessment of the relationship between methotrexate polyglutamates in red blood cells and clinical response in patients commencing methotrexate for rheumatoid arthritis. *Clinical pharmacokinetics*, 53, 1161-1170. 2014.
- Puspitasari, R., Baroroh, N. H., Purwonugroho, A. T. Ketepatan Penggunaan Metrotreksat pada Pasien Rheumatoid Arthritis di Rumah Sakit Emanuel Klampok berdasarkan Kriteria Eksplisit. Vo. 3 No. 3. Hal 88-97. ISSN: 2252-6218. Purwokerto: Universitas Jenderal Soedirman, Indonesia. 2016.
- Ramsey, L. B., Balis, F. M., O'Brien, M. M., Schmiegelow, K., Pauley, J. L., Bleyer, A., ... & Heldrup, J. Consensus guideline for use of glucarpidase in patients with high-dose methotrexate induced acute kidney injury and delayed methotrexate clearance. *The oncologist*, 23(1), 52-61, 2018.
- Safithri, F. Mekanisme Regenerasi Hati secara Endogen pada Fibrosis Hati. *Magna Medika: Berkala Ilmiah Kedokteran dan Kesehatan*, 2(4), 9-26, 2018.
- Samsu, N., & Wardhani, S. O. Onko Nefrologi: Diagnosis dan Tatalaksana Permasalahan Dibidang Nefrologi dan Onkologi. Media Nusa Creative (MNC Publishing). 2022.
- Sundbaum, K, J. *et al.* "Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis and elevated liver enzymes: A long-term follow-up of predictors, surveillance, and outcome in clinical practice." *International journal of rheumatic diseases* 22.7, 1226-1232, 2019.
- Widemann, B. C., Schwartz, S., Jayaprakash, N., Christensen, R., Pui, C. H., Chauhan, N., ... & Howard, S. C. Efficacy of Glucarpidase

- (Carboxypeptidase G2) in Patients with Acute Kidney Injury After High-Dose Methotrexate Therapy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 34(5), 427-439, 2014.
- Wright, K. D., Panetta, J. C., Onar-Thomas, A., Reddick, W. E., Patay, Z., Qaddoumi, I., ... & Stewart, C. F. Delayed methotrexate excretion in infants and young children with primary central nervous system tumors and postoperative fluid collections. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 75, 27-35, 2015.
- Xiong, S., Song, D., Xiang, Y., Li, Y., Zhong, Y., Li, H., ... & Zhang, X. Reactive oxygen species, not Ca²⁺, mediates methotrexate-induced autophagy and apoptosis in spermatocyte cell line. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 126(2), 144-152. 2020.
- Zhong, W., Zhao, L., Liu, T., & Jiang, Z. IL-22-producing CD4⁺ T cells in the treatment response of rheumatoid arthritis to combination therapy with methotrexate and leflunomide. *Scientific reports*, 7(1), 41143. 2017.