

### PENGGUNAAN METOTREKSAT PADA DERMATOSIS ANAK

*Dinda Saraswati Murniastuti, Retno Danarti*

*Departemen Dermatologi dan Venereologi,  
Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan  
Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta*

#### ABSTRAK

*Metotreksat (MTX) merupakan antagonis asam folat yang umum digunakan sebagai terapi pada berbagai kelainan kulit, namun data mengenai penggunaan MTX pada anak masih sangat terbatas. Berdasarkan studi literatur yang telah kami lakukan, MTX menimbulkan respons klinis yang bagus dan efek samping minimal pada beberapa dermatosis anak, yaitu psoriasis, dermatitis atopik, vaskulitis, skleroderma lokalisata, dermatomyositis juvenilis, pitiriasis likenoides, sarkoidosis, penyakit bulosa autoimun, alopecia areata, dan lupus eritematosus. Secara umum toleransi anak terhadap MTX baik, dan jarang terjadi efek samping serius. Intoleransi gastrointestinal dapat terjadi, dan berespons baik terhadap pengurangan dosis obat. Berbagai pertimbangan harus dilakukan sebelum memulai terapi dengan MTX, antara lain pemeriksaan darah lengkap, fungsi hati, dan fungsi ginjal. Pemantauan terapi berupa biopsi hepar dan pemeriksaan serum type III pro-collagen aminopeptide belum rutin dilakukan. Pada telaah pustaka ini akan diulas tentang farmakologi dan farmakokinetik, mekanisme aksi, efek samping, interaksi, dan pemantauan obat MTX pada dermatosis anak. Diharapkan telaah pustaka ini akan membantu klinisi untuk mempertimbangkan pemilihan MTX dalam menatalaksana kasus-kasus dermatologi anak.*

**Kata kunci:** metotreksat, antagonis asam folat, dermatosis anak

### USE OF METHOTREXATE IN PEDIATRIC DERMATOSIS

#### ABSTRACT

*MTX is a folic acid antagonist widely used to treat various dermatological conditions. There are limited data on the use of MTX in management of pediatric skin diseases. Several studies have reported their effectiveness in various cases of childhood dermatoses including psoriasis, atopic dermatitis, vasculitis, localized scleroderma, juvenile dermatomyositis, pitiriasis lichenoides, sarcoidosis, autoimmune bullous disease, alopecia areata, and lupus erythematosus. Most clinical responses in childhood dermatoses, are achieved with minimal side effects. In general, children have good tolerance of MTX. Gastrointestinal problems usually respond well after reducing the dosage. Serious side effects are rare. Several considerations before starting therapy include full blood tests, liver function, and kidney function test. Liver biopsy and serum type III pro-collagen aminopeptide testing as monitoring still has not been routinely performed. In this paper, references on pharmacology, pharmacokinetics, mechanism, side effect, and drug interaction of MTX are reviewed to help clinicians to consider selection of MTX in therapy for childhood dermatosis.*

**Keywords:** Methotrexate, folic acid antagonist, pediatric dermatosis

---

#### Korespondensi:

Gedung Radiopoetro Lt 3. Jalan  
Farmako, Sekip, Yogyakarta  
55281.  
Telp/Fax: 0274-560700  
Email: danarti@ugm.ac.id.

## PENDAHULUAN

Penggunaan metotreksat (MTX) dalam bidang dermatologi dilaporkan pertama kali oleh Gubner pada tahun 1951 ketika ia mencatat respons yang cepat untuk perbaikan klinis psoriasis pada pasien kanker yang diterapi dengan obat anti metabolik, aminopterin. Hal ini mendorong perkembangan lebih lanjut terhadap pemakaian derivat anti metabolik yang lebih stabil dengan toksisitas yang lebih sedikit, yaitu MTX.<sup>1</sup>

Metotreksat (MTX) merupakan asam *4-amino-N10 methyl pteroylglutamat*. Secara struktur MTX sangat menyerupai asam folat, yang merupakan substrat alamiah untuk enzim dihidrofolat reduktase. MTX secara kompetitif menghambat enzim tersebut,<sup>2</sup> MTX digunakan secara luas untuk terapi pada berbagai kondisi dermatologi. Walaupun awalnya digunakan untuk psoriasis, ternyata obat tersebut juga efektif untuk vaskulitis jaringan ikat, penyakit bulosa, serta gangguan limfoproliferatif.<sup>1,2</sup> Meskipun banyak ditemukan obat baru, termasuk obat biologis yang disebutkan merupakan saingan MTX, MTX tetap menjadi pilihan yang populer di kalangan dokter spesialis kulit dan kelamin, terutama di negara berkembang karena harga yang murah serta efektivitas dan keamanan cukup baik.<sup>3</sup>

Data mengenai terapi MTX untuk penyakit kulit pada anak masih sangat terbatas,<sup>1,2</sup> sebagian besar pada kasus-kasus rematologi atau onkologi, dan hanya sedikit pada kasus dermatologi. Pada telaah pustaka ini akan diulas tentang farmakologi dan farmakokinetik, mekanisme aksi, efek samping, interaksi dan pemantauan obat MTX pada dermatosis anak. Diharapkan telaah pustaka ini akan membantu klinisi untuk pertimbangan pemilihan MTX dalam tatalaksana kasus-kasus dermatologi anak.

## FARMAKOLOGI DAN FARMAKOKINETIK METOTREKSAT

Metotreksat oral lebih dianjurkan untuk anak karena mudah dan lebih nyaman dalam pemberian dibandingkan dengan cara parenteral (intravena/subkutan).<sup>2,5</sup> Namun demikian, dari beberapa studi didapatkan hasil bahwa pemberian MTX secara subkutan efektivitasnya lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan pemberian secara oral.<sup>7,8,12</sup>

Secara oral, MTX dapat diberikan sebagai dosis tunggal setiap minggu, atau dosis terbagi dengan jarak 12 jam (berdasarkan studi siklus sel).<sup>1,2</sup> Kedua cara pemberian menunjukkan efektivitas yang sama. Jalur parenteral dipilih jika terdapat intoleransi gastrointestinal.<sup>5</sup>

Sebanyak 35-50% obat diikat oleh albumin di sirkulasi. Kadar maksimal dalam darah tercapai 1-2 jam setelah pemberian. Waktu paruh MTX 6-7 jam, akan tetapi metabolit aktif utama derivat poliglutamat mengalami

waktu paruh yang lebih panjang. Oksidasi hepatal membentuk *7-hydroxymethotrexate*, suatu metabolit minor.<sup>1</sup> Total 50-90% obat diekskresikan melalui urin setelah 24 jam, dengan prosentase yang rendah dalam sirkulasi entero-hepatik.<sup>2</sup>

## MEKANISME KERJA METOTREKSAT

Terdapat dua tipe mekanisme aksi MTX, yaitu sebagai antiproliferasi yang diperantarai oleh jalur yang dipengaruhi folat dan antiinflamasi yang disebabkan oleh peningkatan kadar *aminoimidazole carboxamide ribonucleoside* (AICAR). Pada akhirnya, multiplikasi DNA akan dihambat di beberapa tempat. MTX hanya akan aktif pada fase-S dari siklus sel.<sup>11</sup>

Pada dosis rendah, MTX bersifat anti-inflamasi poten yang dimediasi oleh jalur yang terpisah dari jalur antagonis folat.<sup>1,2</sup> Pada mekanisme ini, terjadi inhibisi pada enzim *transformylase* 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- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan mengurangi regulasi molekul adhesi interseluler.<sup>11,12</sup>

## EFEK SAMPING

Secara umum, anak menunjukkan toleransi yang baik terhadap MTX. Intoleransi gastrointestinal (mual, muntah, diare, anoreksia, stomatitis) merupakan efek samping yang tergantung dosis dan berespons dengan pemberian folat. Dapat juga terjadi leukopeni dan peningkatan sementara enzim hepar.<sup>5,7</sup>

Efek samping serius yang meliputi toksisitas paru, hepatotoksitas, dan limfoma jarang terjadi. Faktor risiko untuk hepatotoksitas meliputi 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.<sup>5,6</sup> Reaktivasi tuberkulosis dan hepatitis viruas dapat juga terjadi. Toksisitas ginjal dilaporkan terjadi dengan dosis tinggi MTX pada leukemia.<sup>7,8</sup>

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.<sup>3,9</sup> Suplementasi asam folat dianjurkan sebesar 5 mg per hari setelah makan siang di saat tidak diberikan MTX. Disebutkan perbedaan waktu pemberian asam folat dapat mempengaruhi efek samping gastrointestinal, namun hal tersebut masih diperdebatkan.<sup>11,12</sup>

## INTERAKSI OBAT

Beberapa obat diketahui dapat berinteraksi dengan MTX melalui beberapa mekanisme (Tabel 1).

Tabel 1. Obat yang dapat berinteraksi dengan MTX<sup>1,2</sup>

No	Mekanisme	Obat
1	Mengurangi eliminasi renal dari MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salisilat</li> <li>• Antiinflamasi nonsteroid</li> </ul>
2	Meningkatkan efek toksik MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Trimetoprim-Sulfamethoxazole</i></li> <li>• <i>Ethanol</i></li> <li>• <i>Phenylbutazone</i></li> </ul>
3	Mengurangi sekresi tubulus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salisilat</li> <li>• Probenesid</li> <li>• Sulfonamid</li> <li>• <i>Cephalothin</i></li> <li>• Penisilin</li> <li>• Kolkisin</li> </ul>
4	Mengubah ikatan MTX dengan protein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salisilat</li> <li>• Probenesid</li> <li>• Barbiturat</li> <li>• Fenitoin</li> </ul>
5	Akumulasi MTX intraseluler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probenesid</li> <li>• Dipiridamol</li> </ul>
6	Hepatotoksik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinoid</li> </ul>

## METOTREKSAT PADA DERMATOSIS ANAK

### Psoriasis

Sebanyak 30% pasien psoriasis mengalami awitan penyakit sebelum mencapai usia dewasa. MTX merupakan salah satu terapi sistemik untuk psoriasis pada anak dengan derajat keparahan sedang hingga berat,<sup>2</sup> dan diberikan apabila pasien gagal berespons terhadap terapi kortikosteroid topikal ataupun fototerapi UVB (ultraviolet-B) untuk usia remaja.<sup>4,6</sup> Indikasi lain adalah apabila *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) dan *the childhood dermatology life quality index* (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.<sup>6</sup> Berbagai jenis psoriasis yang menjadi indikasi pemberian MTX adalah psoriasis tipe plak ekstensif rekalsitran, eritroderma, psoriasis pustulosa generalisata Von Zombush, psoriasis palmoplantar yang berat, pustulosis palmoplantar, dan artritis psoriatika.<sup>7,8</sup> Studi oleh Geel dkk.<sup>4</sup> terhadap 25 anak dengan psoriasis tipe plak yang diberikan terapi MTX oral 0,2-0,4 mg/kg tiap minggu, sebanyak 33,33% pasien mencapai PASI 75 dengan median CDLQI berkurang secara signifikan dari 9 menjadi 3,8 pada minggu

ke-24. Berkurangnya skor PASI secara signifikan dicapai antara minggu ke-12 hingga ke-24. Oleh karena itu dianjurkan untuk tetap melanjutkan terapi MTX jika memungkinkan hingga 24 minggu sebelum memutuskan bahwa terapi MTX tidak efektif. Hal ini sejalan dengan protokol terapi MTX pada orang dewasa.<sup>4</sup>

### Dermatitis Atopik

Metotreksat (MTX) merupakan salah satu obat sistemik pilihan pada dermatitis atopik dewasa, sedangkan data dermatitis atopik pada anak dan remaja masih sangat terbatas.<sup>3</sup> Pemberian MTX untuk dermatitis atopik anak terutama untuk tipe berat, seperti yang dilaporkan pada survey *European Treatment of Aevere Atopic Eczema in Children Taskforce* (TREAT). Pada studi tersebut, pasien anak dengan dermatitis atopik berat diberikan terapi imunomodulator sistemik, yaitu siklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil, dan MTX.<sup>3</sup>

Pemberian MTX selama 12 minggu dibandingkan dengan siklosporin, menunjukkan awitan aksi MTX dan periode bebas gejala atau bebas relaps yang lebih panjang setelah obat dihentikan.<sup>11,20</sup> Studi retrospektif oleh Dvorakova dkk. 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 *Investigator Global Assesment* (IGA) dan CDLQI pada bulan ke 3-5.<sup>3</sup> 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 SCORAD setelah 7 minggu terapi tanpa adanya efek samping obat.<sup>2,3</sup>

Sebagai kesimpulan MTX merupakan pilihan yang efektif untuk anak dengan dermatitis atopik berat rekalsitran, dengan efek samping minimal untuk jangka panjang.<sup>1-3,20</sup> Masih diperlukan *randomized controlled trial* dalam skala besar untuk membandingkan efikasi dan keamanan jangka panjang MTX dengan imunomodulator lainnya dalam tatalaksana dermatitis atopik berat.

### Skleroderma Lokalisata (Morfea)

Metotreksat (MTX) merupakan obat sistemik yang paling banyak digunakan dalam terapi skleroderma lokalisata pada anak. Dalam dosis rendah kombinasi MTX dengan kortikosteroid sistemik dapat digunakan untuk terapi skleroderma lokalisata progresivitas cepat yang menyebabkan disabilitas. Fibrosis kulit dapat diperbaiki oleh MTX melalui efek antiinflamasi langsung pada fibroblas kulit.<sup>5</sup> Pope dan Laxer menunjukkan efikasi kombinasi MTX dosis rendah secara oral (0,3-0,6 mg/kg/minggu) atau subkutan (dosis 15 mg/m<sup>2</sup>/ 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 sklerodema lokalisata.<sup>22</sup> Hal yang sama juga dilaporkan oleh Weibel dkk. dengan kombinasi kortikosteroid sistemik dan MTX pada 34 anak dengan skleroderma lokalisata, dan tidak ada yang mengalami efek samping pada kombinasi tersebut.<sup>26</sup>

Inisiasi organisasi *The Childhood Arthritis and Rheumatic Disease Research Alliance* (CARRA), mengeluarkan 3 protokol terapi sistemik skleroderma lokalisata sedang hingga berat yaitu diberikannya MTX tunggal, MTX dengan kortikosteroid (metilprednisolon intravena atau prednison oral), atau mikofenolat mofetil, pada pasien yang tidak berespons terhadap MTX.<sup>22,23</sup>

### Dermatomiositis Juvenil

Dermatomiositis juvenil merupakan penyakit kronis dengan morbiditas tinggi dan mortalitas.<sup>1</sup> MTX adalah terapi pilihan kedua untuk dermatomiositis juvenil, yang dapat dikombinasikan dengan steroid sistemik sebagai lini pertama terapi dermatomiositis.<sup>1,2</sup>

Ruperto dkk.<sup>18</sup> menyebutkan bahwa terapi kombinasi MTX dengan prednison atau dengan siklosporin lebih efektif dibandingkan dengan prednison tunggal. Kombinasi tersebut dapat menginduksi remisi lebih awal, dan dapat bertahan cukup lama. Kombinasi tersebut juga membantu penurunan dosis steroid dan mampu mengurangi efek samping jangka panjang dosis tinggi steroid oral.<sup>18</sup> Dianjurkan pemberian MTX selama 6 bulan awal ketika diagnosis ditegakkan bersama dengan steroid sistemik, untuk mencegah berkembangnya komplikasi misalnya kalsinosis pada dermatomiositis juvenil berat.<sup>18</sup>

### Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

Studi mengenai penggunaan MTX untuk kasus lupus eritematosus kutan subakut sudah banyak dibahas pada orang dewasa, namun data mengenai penggunaannya pada anak masih sangat terbatas. Saat ini, MTX dilaporkan merupakan terapi alternatif untuk LES pada anak.<sup>1,2</sup> Beberapa studi menunjukkan hasil efektif pada penggunaan MTX untuk pasien LES anak dengan dosis rentang 15-20 mg/minggu, namun masih terdapat reaktivasi pada beberapa pasien. Efek samping obat sering terjadi, tetapi tidak menyebabkan penghentian obat pada sebagian besar pasien.<sup>5,11</sup>

Lehman dkk. menganjurkan penggunaan MTX pada anak dengan LES yang mengalami nefritis lupus berat atau yang resisten dan kambuh dengan siklofosfamid, terutama yang mengalami penyakit sendi aktif yang tidak berespons dengan kortikosteroid dosis rendah.<sup>25</sup>

### Penyakit Bula Autoimun

Penyakit bula autoimun meliputi berbagai variasi penyakit misalnya pemfigus vulgaris, pemfigoid bulosa, linear immunoglobulin A, dan dermatitis herpetiformis.<sup>21</sup> Oleh karena penyakit bula autoimun ini jarang terjadi pada anak, studi mengenai prevalensi, karakteristik klinis, dan terapinya pada anak sangat terbatas.<sup>1,2</sup> Pada studi retrospektif oleh Salman dkk. pada anak dengan penyakit imunobulosa, semua pasien diterapi dengan minimal 2 obat sistemik yang berbeda, yaitu metilprednisolon, kolkisin, eritromisin, sulfasalasin, dapson, azatioprin, mikofenolat mofetil, immunoglobulin intravena, serta MTX dengan hasil yang bervariasi.<sup>21</sup> Pada studi tersebut, respons terapi berhasil dicapai dengan MTX selama 9 bulan pada pasien dengan linear IgA dermatosis yang gagal diterapi dengan dapson.<sup>21</sup>

### Alopesia Areata

Efek positif MTX telah dilaporkan pada alopesia areata dewasa, namun efikasinya pada anak bervariasi.<sup>11</sup> Pada penelitian retrospektif yang mengevaluasi efikasi MTX pada alopesia areata anak yang berat, 50% dari 13 anak yang dievaluasi, terdapat 5 pasien dengan pertumbuhan rambut, namun gagal pada 8 pasien. Dosis maksimal yang dianjurkan ialah 0,38 mg/kg/minggu dengan rerata lama terapi 14,2 bulan.<sup>13,14</sup> Lucas dkk.<sup>13</sup> kemudian melanjutkan studi jangka panjang terhadap 5 pasien yang telah berhasil diterapi dengan MTX tersebut. Dua pasien tidak mengalami relaps setelah MTX di hentikan, bahkan hingga 4 tahun dan 6 tahun, sedangkan 3 pasien relaps dan diberikan terapi ulangan MTX.<sup>13</sup>

Efektivitas MTX pada anak dengan alopesia areata cukup lama bertahan, berbeda dengan terapi lain yang angka relapsnya lebih tinggi, seperti pada terapi dengan metilprednisolon bolus walaupun efektivitas tersebut tidak terjadi pada semua pasien.<sup>13,14</sup> MTX dapat dipertimbangkan untuk anak dengan alopesia areata berat terutama jika terdapat kontraindikasi pemberian terapi alternatif. Pada pemberian tersebut, dilaporkan tidak terdapat efek samping serius pada semua pasien.<sup>5,16</sup>

### Sarkoidosis

Metotreksat (MTX) merupakan pilihan terapi kedua sarkoidosis pada dewasa dan anak.<sup>1</sup> Obat ini dapat diberikan pada sarkoidosis yang refrakter dengan steroid sistemik dan pasien yang menunjukkan efek samping terkait penggunaan steroid. MTX dengan dosis 10-15 mg/minggu dapat dikombinasikan dengan steroid sistemik atau sebagai monoterapi.<sup>1,2,11</sup>

## Pitiriasis Lichenoides

Metotreksat (MTX) diindikasikan untuk kondisi ulsero-nekrotik yang berat. Kombinasi MTX dengan steroid sistemik atau siklosporin dan antibiotik dapat menghasilkan remisi bahkan pada kasus yang mengancam jiwa.<sup>1,11</sup>

## Vaskulitis

Vaskulitis merupakan penyakit dengan penyebab heterogen, ditandai secara khas oleh inflamasi pada dinding pembuluh darah. Jenis vaskulitis primer yang sering terjadi pada anak adalah purpura Henoch-Schönlein, vaskulitis Immunoglobulin A, dan penyakit Kawasaki.<sup>17,19</sup>

Retigg dan Cron melaporkan efikasi penggunaan MTX sebagai obat *sparing* steroid pada pasien anak dengan Henoch-Schönlein purpura kronis yang tidak melibatkan ginjal.<sup>24</sup> MTX juga disebutkan sebagai terapi pada granulomatosis Wegener's. Pada poliarteritis nodosa, bersama dengan immunosupresif lainnya. MTX dapat digunakan sebagai terapi pemeliharaan untuk mencegah remisi.<sup>1,2,17,19</sup>

## PEMANTAUAN METOTREKSAT

Pemeriksaan laboratorium meliputi darah rutin, fungsi ginjal (BUN, kreatinin, urinalisis), fungsi hepar (SGOT dan SGPT), *rontgen thorax*, dapat dilakukan secara berkala untuk mengevaluasi efek samping akibat MTX.<sup>2</sup> Biopsi hepar dan pemeriksaan serum type III pro-collagen amino-peptide juga disebutkan berperan penting.<sup>1</sup>

## Biopsi Hepar

Biopsi hepar pada anak dengan artritis reumatoid juvenilis yang mengkonsumsi MTX dengan dosis yang tinggi (hingga 4000 mg/1,73 m<sup>2</sup>) tidak menunjukkan fibrosis yang signifikan, sehingga disimpulkan potensi hepatotoksitas akibat penggunaan MTX jangka panjang adalah minimal.<sup>8,12</sup> Berdasarkan panduan *American Collage of Rheumatology*, biopsi hepar menjadi pertimbangan pada pasien dengan abnormalitas tes enzim hepar > 40% selama satu tahun. Apabila tidak terdapat faktor risiko, biopsi hepar pada awal terapi bukan merupakan indikasi. Biopsi serial bukan anjuran ketika biopsi awal hasilnya normal, enzim hepar normal, atau ketika dosis mingguan <15mg.<sup>1,12</sup>

## Peran serum type III pro-collagen amino-peptide pada pemantauan terapi metotreksat

Beberapa penulis merekomendasikan untuk mengganti pemantauan terapi MTX jangka panjang biopsi hepar dengan serum *type III pro-collagen amino-peptide*

(PIIINP). Pemeriksaan dengan serum tersebut dinilai dapat dipercaya untuk mengetahui tingkat fibrinogenesis. Beberapa studi menunjukkan bahwa pasien dengan kadar PIIINP normal yang telah dilakukan berulang berisiko rendah untuk terjadinya toksisitas hepar. Akan tetapi, pada kondisi lain yang dapat pula menyebabkan fibrosis yaitu pada sklerosis sistemik dan reumatoid arthritis, kadar PIIINP juga dapat meningkat.<sup>1,2,7</sup>

## SIMPULAN

Pada masa lampau, penggunaan terapi antimetabolit pada anak tidak dianjurkan. Akan tetapi, di masa sekarang, obat antimetabolit termasuk MTX sangat meningkat penggunaannya pada anak, baik sebagai *sparing* terapi steroid ataupun obat alternatif steroid. MTX telah banyak digunakan pada penyakit dermatosis misalnya psoriasis, dermatitis atopik, morfea lokalisata dan linier, pitiriasis likenoides, dan penyakit autoimun vesiko-bulosa lainnya. Efek samping pada anak dapat terjadi, terutama efek gastrointestinal namun secara umum anak menunjukkan toleransi yang baik, sehingga hal terpenting dalam penggunaannya adalah evaluasi klinis dan laboratoris secara berkala.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gautam M, Nadkarni N, Patil S, Godse K, Agarwal S. Review of systemic methotrexate therapy in pediatric dermatoses. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2014;15:66-73
2. Shen S, O'Brien T, Yap LM, Prince HM, McCormack CJ. The use of methotrexate in dermatology: A review. *Australas J Dermatol*. 2012;53:1-18.
3. Dvorakova V, O'Regan GM, Irvine AD. Methotrexate for severe childhood atopic dermatitis: Clinical experience in a tertiary center. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:528-34.
4. Van Geel MJ, Oostveen AM, Hoppenreijns EP, Hendriks JCM, van de Kerkhof PCM, de Jong, EMG, dkk. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: Long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatolog Treat*. 2015;26:406-12.
5. Chalmers RJ. The expanding role of methotrexate for treating skin disease. *Br J Dermatol*. 2016;175:9-10.
6. Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa JM, Ribera M, Sanchez-Regana M, dkk. Guidelines on the use of methotrexate in psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:600-13.
7. Ozdemir ZC, Turhan AB, Kar YD, Bor O. The frequency of hepatotoxicity and myelotoxicity in leukemic children with different high doses of methotrexate. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2016;3:162-68.
8. Al-Quteimat OM, Al-Badaineh MA. Practical issues with high dose methotrexate therapy. *Saudi Phar J*. 2014;22:385-7.
9. Gronroos MH, Jahnukainen T, Möttönen M, Perkiö M, Irjala K, Salmi TT. Long-term follow-up of renal function after high-dose methotrexate treatment in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:535-9.

10. Alghamdi K, Khurram H. Methotrexate for the treatment of generalized vitiligo. *Saudi Pharm J*. 2013;21:423-4.
11. Puig L. Methotrexate: New therapeutic approaches. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:583-9.
12. Gaies E, Jebabli N, Trabelsi S, Salouage I, Charfi R, Lakhal M, dkk. Methotrexate side effects: Review article. *J Drug Metab Toxicol*. 2012; 3:125
13. Lucas P, Bodemer C, Barbarot S, Vabres P, Royer M, Mazereeuw-Hautier J. Methotrexate in severe childhood alopecia areata: Long-term follow-up. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:102-3.
14. Royer M, Bodemer C, Vabres P, Pajot C, Barbarot S, Paul C, dkk. Efficacy and tolerability of methotrexate in severe childhood alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2011;165:407-10.
15. Landis ET, Pichardo-Geisinger RO. Methotrexate for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Dermatolog Treat*. 2018;29:145-8.
16. Chartaux E, Joly P. Long-term follow-up of the efficacy of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia areata totalis or universalis. *Ann Dermatol Venereol*. 2010;137:507-13.
17. Ting TV. Diagnosis and management of cutaneous vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61:321-46.
18. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, dkk. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: A randomised trial. *Lancet*. 2016;387:671-8.
19. Sag E, Batu ED, Ozen S. Childhood systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:558-75.
20. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:353-9.
21. Salman A, Tekin B, Yucelten D. Autoimmune bullous disease in childhood. *Indian J Dermatol*. 2017;62:440.
22. Pope E, Laxer RM. Diagnosis and management of morphea and lichen sclerosus and atrophicus in children. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61:309-19.
23. Johnson W, Jacobs H. Morphea in adults and children cohort II: Patients with morphea experience delay in diagnosis and large variation in treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:881-9.
24. Rettig P, Cron RQ. Methotrexate used as a steroid-sparing agent in non-renal chronic Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:767-9.
25. Lehman TJA, Edelheit BS, Onel KB. Combined intravenous methotrexate and cyclophosphamide for refractory childhood lupus nephritis. *Anns Rheumatic Dis*. 2004;63:321-323.
26. Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JI. Evaluation of methotrexate and corticosteroid for the treatment of localized scleroderma (morphea in children). *Br J Dermatol*. 2006;5:1013-20.