



HUBUNGAN DOSIS DAN LAMA TERAPI METOTREKSAT TERHADAP KEJADIAN EFEK SAMPING PADA PASIEN ARTRITIS REUMATOID

Zahra Marissa¹, Anisyah Achmad¹, Bagus P.P. Suryana²

¹Departemen Farmasi Klinis, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia, ²Departemen Reumatologi, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia/RSUD dr.Saiful Anwar, Malang, Indonesia.

Penerimaan naskah: 13 Maret 2019
Penerimaan naskah revisi: 17 Mei 2019
Disetujui untuk dipublikasikan: 16 Juni 2019

Kata kunci:
metotreksat, artritis reumatoid, efek samping, dosis, lama terapi

ABSTRAK

Artritis Reumatoid merupakan penyakit autoimun ditandai peradangan sinovium kronis dengan pengobatan jangka panjang. Metotreksat adalah lini pertama pengobatan Artritis Reumatoid dengan banyak efek samping. Efek samping yang muncul bergantung pada dosis dan lama pengobatan. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan dosis dan lama terapi metotreksat terhadap kejadian efek samping. Desain studi yang digunakan analitik deskriptif kualitatif dan kuantitatif dengan metode *cross sectional*. Penelitian dilakukan di Poli Reumatologi Instalasi Rawat Jalan RSUD dr. Saiful Anwar Malang dan dinyatakan layak etik. Sebanyak 55 pasien sesuai kriteria inklusi yaitu usia > 20 tahun, laki-laki atau perempuan, diagnosa Artritis Rheumatoid, menggunakan metotreksat oral tunggal minimal 3 bulan, tanpa komplikasi penyakit *Systemic Lupus Erythematosus*, *Inflammatory Bowel Disease*, dan kanker serta setuju menandatangani *informed consent*. Kejadian efek samping didapatkan melalui wawancara pasien. Hasil penelitian menunjukkan dosis rata-rata = 10 mg, dosis kumulatif selama terapi rata-rata 987,4 mg, dan lama terapi rata-rata 103 minggu atau 26 bulan. Efek samping yang terjadi adalah mual 21 orang (38%), anemia 10 orang (18%), ruam merah 7 orang (17%), sakit kepala 6 orang (14%), sariawan 5 orang (12%), nyeri perut 3 orang (7%), mulut kering 3 orang (7%), diare 2 orang (5%), leukopenia 1 orang (2%), trombositopenia (0%) dan peningkatan enzim liver (0%). Uji korelasi *rank spearman* ($p < 0.05$) memberikan hasil terdapat hubungan positif yang signifikan antara dosis kumulatif dan lama terapi terhadap efek samping leukopenia ($p=0,010$ dan $p=0,006$), serta antara lama terapi dengan kejadian sakit kepala ($p=0,036$) sedangkan efek samping lain tidak mempunyai hubungan signifikan. Kesimpulannya semakin meningkat dosis kumulatif maka kejadian leukopenia meningkat, dan semakin meningkat lama terapi maka kejadian leukopenia dan sakit kepala juga meningkat.

THE RELATION BETWEEN DOSE AND DURATION OF METHOTREXATE THERAPY WITH ADVERSE EFFECT IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENT

Keywords:
methotrexate, rheumatoid arthritis, side effect, dose, duration of therapy

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease characterized by chronic synovial inflammation with long-term treatment. Methotrexate is the first line of treatment for many rheumatoid arthritis. Side effects that arise depend on the dose and duration of treatment. This study aims to determine the relationship between dose and duration of methotrexate therapy to the incidence of side effects. The study design used qualitative and quantitative descriptive analytic with cross sectional method. The study was conducted at the Rheumatology Clinics in Outpatient Installation of RSUD dr. Saiful Anwar Malang and has been declared ethical. A total of 55 patients fit the inclusion criteria namely age > 20 years, male or female, diagnosed with Rheumatoid Arthritis, using single oral methotrexate at least 3 months, without complications of Systemic Lupus Erythematosus, Inflammatory Bowel Disease, and cancer; and agreed to sign an informed consent. The incidence of side effects is obtained through patient interviews. The results showed that the average dose = 10 mg, the cumulative dose during treatment averaged 987.4 mg, and the average duration of therapy was 103 weeks or 26 months. Side effects that occurred were nausea of 21 people (38%), anemia of 10 people (18%), red rash of 7 people (17%), headache of 6 people (14%), thrush of 5 people (12%), abdominal pain 3 people (7%), dry mouth 3 people (7%), diarrhea 2 people (5%), leukopenia 1 person (2%), thrombocytopenia (0%) and increase in liver enzymes (0%). Spearman rank correlation test ($p < 0.05$) gave a significant and positive relation between cumulative dose and duration of therapy for leukopenia side effects ($p = 0.010$ and $p = 0.006$), and between the duration of therapy with the incidence of headache ($p = 0.036$) while the effect the other side does not have a significant relationship. In conclusion the increasing cumulative dose increases the incidence of leukopenia, and the longer the duration of therapy, the incidence of leukopenia and headache also increases.

1. Pendahuluan

Artritis Reumatoid (AR) merupakan penyakit autoimun yang terjadi dalam jangka panjang dan menyebabkan nyeri, kekakuan gerak, keterbatasan fungsi sendi, dan bengkak.¹ AR dapat mempengaruhi banyak sendi, sendi-sendi kecil di tangan dan kaki cenderung paling sering terlibat. Tujuan dari terapi AR tidak hanya mengontrol gejala penyakit, tetapi juga penekanan aktivitas penyakit untuk mencegah kerusakan permanen. Terapi farmakologi yang digunakan adalah DMARDs (*Disease modifying anti-rheumatic drugs*). Golongan DMARDs yang paling banyak digunakan adalah metotreksat (MTX) karena merupakan obat lini pertama untuk penyakit AR.²

Metotreksat memiliki onset yang cepat, hasilnya dapat terlihat setelah 2-3 minggu terapi. Obat ini memasuki sel sebagai senyawa induk atau metabolit 7-hidroksi-MTX, melalui folat *carrier*. Kedua senyawa diubah secara intraselular menjadi bentuk poliglutamat oleh enzim folil poliglutamat sintetase.³ Bentuk metotreksat poliglutamasi (MTX-PG) dapat memiliki empat bagian asam glutamat baru, terakumulasi dalam sel dan dipertahankan dalam jangka waktu lama. Pengobatan MTX dimulai dengan dosis 7,5 -15 mg/minggu dapat mengalami peningkatan 5 mg setiap 2-4 minggu sampai dosis maksimum 20-30 mg/minggu, tergantung pada respon klinis.⁴ Setelah pemberian oral, metotreksat secara cepat dan efisien diabsorpsi pada bagian proksimal usus halus dengan bioavailabilitas sebesar 64 - 90% dan mencapai konsentrasi puncak dalam waktu 1-2 jam kemudian menurun hingga tidak terdeteksi setelah 24 jam diberikan.⁵

Munculnya efek samping adalah alasan utama penghentian obat. Penggunaan MTX dosis rendah pada pasien RA dapat dihentikan karena kejadian efek samping telah dilaporkan dari 10 hingga 37%.¹ Efek samping yang paling umum adalah melibatkan GIT (mual, muntah), hepatic, CNS (sakit kepala, pusing), dan hematologis. Efek samping terhadap hati ditemukan pada 12 pasien (8,6%) melalui parameter peningkatan nilai enzim hati berdasarkan ALT lebih dari 2 kali nilai normal kejadiannya 5,7% dan 3 kalinya kejadiannya 2,9%. Kerusakan ginjal ditemukan pada 3 pasien (2,1%). Anemia didiagnosis pada 8 pasien (5,7%), leukopenia pada 2 (1,4%), trombositopenia pada 3 (2,1%) dan pansitopenia pada 2 (1,4%) kasus. Efek samping gastrointestinal terlihat pada 5 (3,6%) dan 3 menunjukkan masalah mukokutan (2,1%).⁶ Penelitian ini mengetahui efek samping MTX yang langsung dihubungkan dengan dosis terapi selama pemakaian dan juga lama terapinya. Berbeda dengan penelitian lain yang

melihat munculnya efek samping hanya pada sekali dosis terapi.

2. Metode

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian analitik deskriptif kualitatif (jenis kelamin, dosis kumulatif, rata-rata dan dosis maksimal serta lama pengobatan) dan kuantitatif dengan metode *cross sectional*. Penelitian telah dinyatakan laik etik dengan no 400/24/K.3/302/2018 oleh komisi etik penelitian kesehatan RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang. Data diperoleh dari rekam medis pasien dengan cara *purposive sampling* dan wawancara langsung. Data rekam medis pasien yang digunakan adalah Maret – Mei 2018 (sesuai kebutuhan 55 pasien) di Poliklinik Reumatologi Instalasi Rawat Jalan RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang.

Kriteria inklusi pasien adalah usia > 20 tahun laki-laki ataupun perempuan, diagnosa AR, menggunakan terapi metotreksat oral tunggal minimal 3 bulan, tanpa komplikasi penyakit *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), *Inflammatory Bowel Disease* (IBD), dan kanker serta setuju berpartisipasi dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi pasien adalah pasien yang merokok/alkohol. Kejadian efek samping yang diamati adalah mual, sakit kepala, ruam merah di kulit, nyeri perut, diare, sariawan, mulut kering, anemia, leukopenia, trombositopenia dan peningkatan enzim liver yang didapatkan dari data rekam medik

Kriteria penentuan terjadi efek samping adalah sebagai berikut:

- Anemia = Hb < 12 mg/dL
- Leukopenia = WBC < $5 \times 10^3/\mu\text{l}$
- Trombositopenia = trombosit < $150 \times 10^3/\mu\text{l}$
- Peningkatan enzim = SGOT > 35 U/L; SGPT > 40 U/L

Sedangkan mual, sakit kepala, ruam merah di kulit, nyeri perut, diare, sariawan dan mulut kering melalui anamnesa pasien. Pengolahan data dilakukan menggunakan uji korelasi *Rankspearman* dengan signifikansi ($p < 0,05$).

3. Hasil

Sampel didapatkan sebanyak 55 orang pasien yang terdiri dari 47 perempuan dan 8 laki-laki. Sampel penelitian berumur 20 – 80 tahun. Mayoritas subjek yang terlibat dalam penelitian ini yaitu kelompok usia 51 – 60 tahun sebesar 45%.

Dosis

Tabel 1. Dosis Kumulatif Selama Terapi MTX Pada Pasien AR

Kelompok dosis	Jumlah subjek	Persentasi (%)
90 – 960	38	69%

961 – 1830	5	9%
1831 – 2700	6	11%
2701 – 3570	5	9%
3571 – 4440	0	0%
4441 – 5310	0	0%
5311 – 6180	1	2%
Total	55	100%

Tabel 1 menunjukkan dosis kumulatif MTX yang paling banyak digunakan adalah kelompok dosis 90 – 960 mg yaitu sebanyak 38 orang dengan persentase 69%.

Tabel 2. Dosis Maksimal MTX Pada Pasien AR

Dosis (mg)	Jumlah subjek	Persentasi (%)
5	1	2%
7,5	12	22%
10	18	33%
12,5	13	24%
15	10	18%
17,5	1	2%
Total	55	100%

Tabel 2 menunjukkan dosis maksimal MTX yang paling banyak digunakan adalah dosis 10 mg yaitu sebanyak 18 orang dengan persentase 33%.

Tabel 3. Dosis Rerata Selama Terapi MTX Pada Pasien AR

Dosis (mg)	Jumlah subjek	Persentasi (%)
5 – 7,5	13	24%
7,6 – 10	25	45%
10,1 – 12,5	12	22%
12,6 – 15	4	7%
>15	1	2%
Total	55	100%

Tabel 3 menunjukkan dosis rerata MTX yang paling banyak digunakan adalah dosis 7,5 – 10 mg yaitu sebanyak 25 orang dengan persentase 45%.

Durasi

Tabel 4. Durasi Terapi MTX Pada Pasien AR

Durasi terapi (minggu)	Jumlah subjek	Persentase (%)
12 – 98	35	63%
99 – 184	10	18%
185 – 270	5	9%
271 – 356	2	4%
357 – 442	2	4%
443 – 528	0	0%
529 – 614	1	2%
Total	n = 55	100%

Tabel 4 menunjukkan lama terapi MTX yang paling banyak digunakan adalah lama 12 – 98 minggu yaitu sebanyak 35 orang dengan persentase 63%.

Kejadian efek samping

Tabel 5. Kejadian Efek Samping MTX

Efek samping	Jumlah	Dosis rata-rata (mg)	Durasi rata-rata (minggu)	Dosis kumulatif rata-rata (mg)
Mual	21	8,885 (5-17,5)	144 (12-614)	1383,5 (95-6165)
Nyeri perut	3	10,446 (10-11,5)	286,3 (53-614)	2871,6 (530-6165)
Diare	2	12,5 (7,5-17,5)	23,5 (12-35)	236 (210-262,5)
Sakit kepala	7	8,45 (6,25-11,6)	182,1 (28-442)	1621,7 (220-3315)
Sariawan	5	10,77 (6,25-15)	183,4 (16-363)	1864 (240-3207,5)
Ruam merah	7	10,17 (6,25-12,5)	127,2 (12-614)	1261 (90-6165)
Mulut kering	3	13,3 (11,25-17,5)	217 (12-614)	2240 (210-6165)
Anemia	10	10,16 (8,75-11,66)	81 (12-276)	817,5 (120-2717,5)
Leukopenia	1	6,25	91	570

Nilai laboratorium

Parameter	Nilai min	Nilai maks	Nilai rata-rata	Jumlah subjek (n=55)		Persentase
				Normal	Tidak normal	
Hemoglobin (g/dL)	9,60	16,20	13,04	45	10	18%
Leukosit (10³/μL)	4,94	19,64	10,38	54	1	2%
Trombosit (10³/μL)	229	654	357,74	55	0	0%
SGOT (U/L)	10	29	15,09	55	0	0%
SGPT (U/L)	7	36	16,12	55	0	0%

Hasil kejadian efek samping yang paling besar adalah mual yaitu sebanyak 21 orang (38%) dan terjadi mual pada dosis rata-rata/minggu 8,885 mg; durasi rata-rata 144 minggu; dosis kumulatif rata-rata 1383,5 mg, sedangkan trombositopenia, dan peningkatan enzim di liver tidak terjadi sama sekali.

Analisis Data Korelasi Rank Spearman

Terdapat hubungan yang signifikan (p < 0,05) antara dosis kumulatif dengan nilai leukosit. Dimana hubungan korelasinya negatif dengan tingkat hubungan yang sedang. Hubungan antara lama terapi dengan kejadian sakit kepala memberikan hasil yang signifikan (p < 0,05). Hubungan korelasinya positif dengan tingkat hubungan yang sedang. Sedangkan

hubungan lama terapi dengan nilai leukosit adalah negatif, dengan tingkat hubungan yang sedang. Data hasil statistik dapat dilihat di tabel 6.

Tabel 6. Uji Korelasi Rank Spearman

Efek samping	Dosis kumulatif		Durasi	
	r	p	r	p
Mual	0,169	0,218	0,179	0,190
Nyeri perut	0,222	0,103	0,212	0,120
Sakit kepala	0,261	0,054	0,284*	0,036
Ruam merah	-0,052	0,709	-0,088	0,524
Sariawan	0,227	0,095	0,200	0,144
Diare	-0,110	0,423	-0,172	0,210
Mulut kering	0,061	0,661	-0,023	0,869
Laboratorium				
Hemoglobin	-0,046	0,741	-0,029	0,833
Leukosit	-0,344*	0,010	-0,369**	0,006

4. Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan 55 pasien AR menerima MTX dengan dosis rata-rata 10 mg, dosis kumulatif rata-rata 987,4 mg, dan lama terapi rata-rata 103 minggu atau 26 bulan. Berdasarkan kejadian efek samping yang disajikan pada tabel 5 didapatkan bahwa efek samping paling banyak terjadi adalah mual yaitu sebanyak 21 orang (38%). Dilihat dari dosis mingguan rata-rata, dosis yang paling tinggi untuk menimbulkan efek samping adalah dosis 13,3 mg yang menimbulkan mulut kering. Dilihat dari lama terapi rata-rata paling tinggi yang menimbulkan efek samping adalah 286,3 minggu dan dapat menimbulkan nyeri perut. Sedangkan dilihat dari dosis kumulatif rata-rata, dosis yang paling tinggi adalah 2871,6 mg dan dapat menimbulkan nyeri perut. Hasil ini menunjukkan bahwa efek samping nyeri perut akan terjadi dalam dosis tinggi dan lama terapi yang panjang. Efek samping anemia dan leukopenia terjadi dalam dosis yang rendah dan lama terapi sedang (< 2 tahun). Hal ini dapat terjadi karena mekanisme dari MTX sebagai antagonis folat sehingga jumlah folat menurun dan mengganggu pembentukan sel darah.

Penelitian efek samping MTX juga pernah dilakukan dan terdapat 21 studi prospektif yang menyajikan jumlah efek samping.¹ 3.463 pasien RA yang menerima dosis rata-rata MTX 8,8 mg/minggu untuk lama terapi rata-rata 36,5 bulan. Sebesar 72,9% pasien mengalami satu efek samping tersering adalah pada gastrointestinal dan peningkatan enzim hati. Penelitian observasional hingga 104 bulan, rata-rata dosis MTX 12,4 hingga 14,6 mg/minggudilakukan pada sejumlah kecil pasien. Efek samping gastrointestinal adalah efek samping yang paling sering (52-65%) dan memiliki frekuensi yang sama dengan lama terapi MTX. Peningkatan enzim hati

terjadi terutama selama empat tahun pertama pengobatan (69-88%) namun kemudian menurun (15% - 25%). Jumlah kejadian neurologis seperti sakit kepala, pusing ringan, kelelahan, vertigo (21-38%) dan leukopenia (20-25%) tetap konstan sepanjang waktu.⁷ Penghentian MTX akibat efek samping dilakukan sebelum 53 bulan perawatan.⁸

Dosis rata-rata MTX saat terjadinya efek samping hampir sama antara penelitian ini maupun penelitian lain yaitu antara 8 – 14,6 mg. Begitu juga lama terapi rata-rata terjadinya efek samping yaitu mulai dari 26 bulan hingga 104 bulan. Macam kejadian efek sampingnya juga sama, terbanyak adalah efek samping gastrointestinal. Hal ini terjadi karena mekanisme MTX menurunkan sintesis purin dan pirimidin dalam siklus sel. Hal ini menyebabkan sel lain yang sehat akan ikut terhambat proliferasinya, dan menyebabkan terjadi peradangan pada GIT.⁹ Efek ini biasanya ringan dan tidak terjadi dalam jangka waktu lama. Pada penelitian lain, efek samping peningkatan enzim di hepar menjadi efek samping terbanyak setelah GIT. Didapatkan 4 orang mempunyai nilai SGOT/SGPT batas atas. Hal ini bisa disebabkan oleh pemberian suplemen asam folat pada pasien AR yang menerima MTX. Dalam *systematic review* disebutkan bahwa asam folat secara signifikan dapat mengurangi resiko peningkatan enzim hati pada pasien terapi metotreksat.¹⁰ Toksisitas liver terjadi akibat akumulasi intraseluler MTX-Poliglutamat. Efek samping hematologis lain yang terjadi adalah anemia dan leukopenia. Hal ini terjadi disebabkan mekanisme MTX sebagai analog dari asam folat lalu bersaing dengan reseptor folat dan masuk ke jalur asam folat untuk diubah menjadi polyglutamate MTX (MTX-PG). Senyawa ini reversibel menghambat dihydrofolate reduktase dan juga menghambat enzim lainnya. Folat berkurang dan menyebabkan efek samping hematologi seperti anemia dan penurunan jumlah trombosit.³

Berdasarkan hasil kejadian efek samping MTX pada pasien AR di RSUD dr. Saiful Anwar, Kota Malang, dapat dikatakan bahwa kejadian efek samping masih rendah dan belum ada laporan penghentian MTX akibat efek samping tersebut. Perlu dilakukan pemantauan secara kontinyu terkait fungsi hepar, sel darah, fungsi ginjal, dan resiko infeksi.

Hubungan dosis dan lama terapi terhadap kejadian efek samping

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara dosis kumulatif dan nilai leukosit, dimana hubungannya negatif (p = 0,010 ; r = -0,344) dan (p = 0,006 ; r = -0,369). Artinya semakin tinggi dosis kumulatif MTX

maka semakin rendah nilai leukosit. Peningkatan dosis maupun semakin lama penggunaan MTX belum tentu menyebabkan leukopenia karena tingkat hubungannya yang sedang. Pada penelitian ini hanya terdapat 1 orang (2%) yang mengalami leukopenia, hal tersebut disebabkan oleh dosis yang diberikan adalah dosis rendah sehingga jarang terjadi efek samping leukopenia. Leukopenia terjadi akibat sel darah leukosit yang membawa metotreksat akan menghambat terjadinya inflamasi secara perlahan-lahan. Kemudian leukosit yang mengandung MTX-PG akan memetabolisme obat dengan respon yang maksimal dan menyebabkan penurunan leukosit. Proses kejadian leukopenia juga disebabkan oleh sifat antimetabolit yang dimiliki oleh MTX. Kelompok antimetabolit bekerja dengan cara masuk ke dalam materi pembentuk inti sel baru atau berikatan secara tetap dengan berbagai enzim vital di dalam sel sehingga mencegah proses normal pembelahan sel. Proses tersebut memicu terjadinya mielosupresi dan terjadilah leukopenia. Leukopenia terjadi 1 sampai 3 minggu setelah terapi dan pemulihan sumsum umumnya diamati dalam waktu kurang lebih 3 minggu. Efek samping anemia lebih banyak terjadi yaitu 10 orang (18%) namun tidak ada hubungan yang signifikan antara dosis kumulatif dengan kejadian efek samping anemia. Anemia sering terjadi pada pasien dengan penyakit kronik seperti artritis reumatoid dikarenakan asam folat yang digunakan untuk pembentukan sel darah dihambat oleh MTX. Prevalensi toksisitas hematologi dapat meningkat dalam kasus defisiensi asam folat, hipoalbuminemia, infeksi bersamaan, usia lanjut, dehidrasi dan gangguan ginjal.¹¹ Melihat pentingnya kontribusi folat dalam menurunkan toksisitas hematologi. Sehingga perlu diberikan suplemen asam folat dari luar. Dalam sebuah penelitian menunjukkan penggunaan asam folat secara signifikan dapat mengurangi myelosupresi ($p = 0,008$).¹³ Untuk kejadian efek samping dengan parameter nilai trombosit, SGOT dan SGPT tidak ada kejadiannya pada pasien yaitu 0%.

Hubungan antara lama terapi dengan kejadian sakit kepala menunjukkan ada hubungan positif yang signifikan ($p = 0,036$; $r = 0,284$). Artinya semakin besar dosis kumulatif MTX maka kejadian sakit kepala semakin tinggi, dengan tingkat korelasi yang rendah. Belum ada penelitian sebelumnya yang mendukung adanya hubungan lama terapi MTX dengan sakit kepala. Kejadiannya pun sedikit dan bersifat subjektif pada setiap pasien. Banyak faktor yang bisa menyebabkan seseorang sakit kepala mulai dari stres hingga kelelahan. Sakit kepala merupakan efek neurologis yang disebabkan oleh pelebaran

pembuluh darah (vasodilatasi) otak yang menekan saraf-saraf sehingga menimbulkan nyeri.

Kejadian efek samping seperti mual, sariawan, ruam merah, nyeri perut, diare, dan anemia menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan dengan dosis kumulatif maupun lama terapi. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti tingkat toleransi efek samping obat untuk tiap pasien yang berbeda-beda. Sehingga belum tentu dengan dosis yang tinggi dan lama terapi yang panjang, akan menyebabkan kejadian efek samping yang meningkat. Toleransi efek samping individu juga dapat dipengaruhi oleh usia. Pada usia tua fungsi organ tubuh mulai menurun seperti organ ginjal sebagai tempat ekskresi. Apabila fungsi ginjal menurun akan memperlama proses ekskresi MTX dan menimbulkan toksisitas.

5. Kesimpulan

Terdapat hubungan positif yang signifikan antara dosis kumulatif dan lama terapi terhadap efek samping leukopenia serta antara lama terapi dengan kejadian sakit kepala sedangkan efek samping lain tidak mempunyai hubungan signifikan. Semakin meningkat dosis kumulatif maka kejadian leukopenia meningkat, dan semakin meningkat lama terapi maka kejadian leukopenia dan sakit kepala juga meningkat.

Daftar Pustaka

1. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research **Annals of the Rheumatic Diseases**. 2009;68:1100-1104
2. Perhimpunan Reumatologi Indonesia., **Diagnosis dan Pengelolaan Artritis Reumatoid**, Perhimpunan Reumatologi Indonesia, Bandung; 2014.
3. Chan E.S., Fernandez P and Cronstein, B. N, Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *Expert Rev. Clin, Immunol*. 2007;3(1), 27-33.
4. Cronstein, B. N. Low-Dose Methotrexate: A Mainstay in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Pharmacol Rev**. 2005; 57:163-172.
5. Funk, R. S., van Haandel, L., Becker, M. L. and Leeder, J. S. Low-Dose Methotrexate Results In The Selective Accumulation Of Aminoimidazole Carboxamide Ribotide In An Erythroblastoid Cell Line. **J. Pharmacol**. 2013; 347: 154-163.
6. Gilani ST., Khan DA., Khan FA., Ahmed M. Adverse Effects Of Low Dose Methotrexate In Rheumatoid Arthritis Patients. **J Coll Physicians Surg Pak**. 2012;101-4.

7. Achmad A, Suryana PB, Amalia NR. Hubungan Penurunan Nilai Densitas Mineral Tulang dengan Kepatuhan Terapi Metilprednisolon Pasien Arthritis Reumatoid dan Lupus Eritematosus Sistemik. **Jurnal Farmasi Klinik Indonesia**. 2018;7(2):108-114
8. Kremer JM. Safety, efficacy, and mortality in a long-term cohort of patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate: followup after a mean of 13.3 years. **Arthritis Rheum**.1997;40:984- 5.
9. Visser K, van der Heijde D. Optimal Dosage And Route Of Administration Of Methotrexate In Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review Of The Literature. **Ann Rheum Dis**, 2009; 68(7):1094–1099.
10. Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. **Br J Dermatol**.2009;160: 622-628.
11. Preet Singh Y, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low-dose methotrexate induced pancytopenia. **Clin Rheumatol**.2007;26: 84-87.
12. Peter D Kent, Harvinder S Luthra, and Clement Michet Jr. Risk Factors for Methotrexate-Induced Abnormal Laboratory Monitoring Results in Patients with Rheumatoid Arthritis, **The Journal of Rheumatology**. 2004; 31 (9) 1727-1731
13. Mori S, Hidaka M, Kawakita T, Hidaka T, Tsuda H, Yoshitama T, et al. Factors Associated with Myelosuppression Related to Low Dose Methotrexate Therapy for Inflammatory Rheumatic Diseases. **PLoS ONE**.2016; 11(4): e0154744