



Metotreksat Intramuskular untuk Terapi Psoriasis Vulgaris: Serial Kasus

Anggana Rafika Paramitasari, Agung Triana Hartati, Ety Farida Mustifah, Endra Yustin Ellista Sari, Arie Kusumawardani

Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Indonesia

ABSTRAK

Metotreksat merupakan pilihan terapi psoriasis yang efektif. Laporan pemberian MTX parenteral pada psoriasis vulgaris masih jarang. Kami melaporkan 8 kasus psoriasis vulgaris dengan terapi injeksi MTX dosis inisial 10 mg/minggu dan dinaikkan menjadi 15 mg/minggu. Dalam evaluasi 8-12 minggu, terdapat perbaikan klinis yang dievaluasi menggunakan *Psoriasis Activity and Severity Index* (PASI), luas *Body Surface Area* (BSA), dan *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Bioavailabilitas MTX parenteral lebih baik dibandingkan per oral. Tidak ditemukan efek samping selama pemberian injeksi MTX.

Kata kunci: Injeksi, intramuskular, metotreksat, psoriasis vulgaris

ABSTRACT

Methotrexate (MTX) is the commonly prescribed for psoriasis. Reports on parenteral MTX for psoriasis in Indonesia are still scarce. We reported eight psoriasis patients treated with intramuscular MTX 10 mg/week increased to 15 mg/week. The clinical improvement was remarkable demonstrated with *Body Surface Area* (BSA), *Psoriasis Activity and Severity Index* (PASI), and *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) scores. Bioavailability of parenteral MTX is better than oral MTX. No adverse effect was found and the clinical improvement was good. **Anggana Rafika Paramitasari, Agung Triana Hartati, Ety Farida Mustifah, Endra Yustin Ellista Sari, Arie Kusumawardani. Intramuscular Methotrexate for Psoriasis Vulgaris: Case Series**

Keywords: Injection, intramuscular, methotrexate, psoriasis vulgaris

PENDAHULUAN

Psoriasis vulgaris (PV) adalah penyakit inflamasi kronik interaksi kompleks faktor genetik, biokimia, imunologi, vaskular serta persarafan, ditandai dengan plak eritema dan skuama tebal yang memerlukan kontrol pengobatan berkelanjutan.^{1,2} PV memiliki beberapa pilihan terapi topikal ataupun sistemik. Salah satu pilihan terapi sistemik pada PV adalah metotreksat (MTX).³ Metotreksat adalah obat antimetabolit analog asam folat yang memiliki efek anti-inflamasi, antiproliferatif, serta immunosupresif.⁴ Metotreksat diberikan per oral ataupun parenteral, subkutan atau intramuskular, dengan dosis 7,5 mg hingga maksimal 30 mg per minggu.⁵ Pemberian MTX parenteral dapat mengurangi efek samping gastrointestinal.⁶ Injeksi MTX intramuskular memiliki tingkat absorpsi yang lebih baik dibandingkan rute per oral dan menghasilkan konsentrasi serum yang lebih

tinggi. Pemberian MTX parenteral banyak pada kasus *rheumatoid arthritis* (RA),⁷ namun di bidang dermatologi terutama di Indonesia belum banyak dilaporkan.

Laporan ini mengenai efektivitas injeksi MTX pada empat kasus psoriasis vulgaris menggunakan evaluasi skor *Body Surface Area* (BSA),¹ *Psoriasis Area Severity Index* (PASI), dan *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Derajat keparahan psoriasis dinilai menggunakan PASI dan BSA. Perbaikan klinis dihitung berdasarkan perubahan skor PASI atau dikenal dengan istilah Delta PASI (PASI 50), yaitu penurunan sebanyak minimal 50% dari skor PASI awal pasien; berhubungan dengan perbaikan kualitas hidup pasien yang signifikan.⁸ Kualitas hidup pasien dapat diukur menggunakan instrumen DLQI.¹⁰ Konsensus Eropa menyatakan bahwa psoriasis termasuk

derajat sedang-berat jika memiliki luas BSA >10%, PASI >10, dan DLQI >10.^{11,12}

KASUS

Empat pasien (1 wanita dan 3 laki-laki) dengan rentang usia 36-62 tahun (rata-rata 50,1 tahun) memiliki riwayat psoriasis vulgaris antara 3–10 tahun (rata-rata 4,5 tahun) (**Tabel 1**). Tidak ada yang memiliki riwayat komorbiditas penyakit sistemik seperti diabetes melitus, hipertensi, hiperlipidemia, ataupun gangguan hati dan ginjal. Semua pasien telah mendapat terapi MTX oral selama beberapa bulan, namun karena kekosongan persediaan obat MTX tablet, pasien tidak kontrol. Tidak didapatkan riwayat dosis kumulatif MTX mencapai 1500 gram pada seluruh pasien. Sebelum injeksi MTX, semua pasien menjalani pemeriksaan fisik yang mencakup tanda vital, berat dan tinggi badan, perhitungan luas BSA, skor PASI dan DLQI, serta pemeriksaan darah lengkap,

Alamat Korespondensi email: anggana.rafika@gmail.com



fungsi hati, fungsi ginjal, albumin, dan kadar gula darah sewaktu.

Semua pasien mendapat injeksi MTX intramuskular 10 mg per minggu dinaikkan menjadi 15 mg per minggu, asam folat 1 mg per hari per oral, kecuali hari saat injeksi MTX dan terapi topikal. Pemeriksaan fisik dan skoring psoriasis dilakukan setiap minggu dan pemeriksaan laboratorium setiap bulan selama 12 minggu.

HASIL

Hasil perhitungan skor PASI awal seluruh pasien berkisar antara 11,5-51,7 (rata-rata 33,75), luas BSA awal adalah 23%-80% (rata-rata 40,75), skor DLQI awal 7-15 (rata-rata 13). Hasil pemeriksaan laboratorium pasien sebelum terapi dalam batas normal. Seluruh pasien mendapatkan terapi injeksi MTX 10 mg pada minggu pertama sebagai dosis inisial, dinaikkan menjadi 15 mg per minggu, asam folat 5 mg per minggu, dan terapi topikal vaselin album dan deksametason. Setelah 12 minggu, 1 pasien mencapai PASI 50 (pasien 1) dan 3 pasien mencapai PASI 75, yaitu perbaikan lesi sebesar 75% dari skor PASI awal (pasien 2, 3, dan 4). Luas BSA mencapai perbaikan 33,3%-62,5% (rata-rata 41%), penurunan nilai DLQI antara 33-71,4% (rata-rata 59,5%).(Tabel 2).

DISKUSI

Psoriasis merupakan penyakit kronik residif dengan tingkat kekambuhan bervariasi. Pasien yang sering kambuh cenderung memiliki lesi yang lebih berat, mudah menyebar hingga hampir menutupi seluruh permukaan tubuh, sehingga memerlukan terapi yang lebih agresif.³ Pasien PV memiliki plak eritema dengan skuama tebal yang terdistribusi simetris terutama di bagian ekstensor ekstremitas - siku dan lutut, kulit kepala, area lumbosakral, bokong, dan genitalia.³ Seluruh pasien pada laporan ini menderita PV antara 3-10 tahun; sebagian besar lesi di trunkus anterior, posterior, dan ekstremitas.

Tabel 1. Data demografis pasien

| No | Nama | Usia | Jenis Kelamin | Lama Keluhan (tahun) |
|----|------|------|---------------|----------------------|
| 1 | Sh | 59 | P | 10 |
| 2 | Skt | 36 | L | 4 |
| 3 | Srt | 62 | L | 6 |
| 4 | W | 60 | P | 3 |

Derajat keparahan PV dapat diklasifikasikan berdasarkan luas permukaan tubuh (*Body Surface Area* – BSA), yaitu PV ringan (BSA <10%), PV sedang (BSA 10-30%), dan PV berat (BSA >30%).³ Skoring lain untuk mengevaluasi derajat keparahan psoriasis adalah PASI.¹³ PASI menilai empat area tubuh, yaitu kepala, badan, ekstremitas superior dan inferior, derajat eritema, indurasi dan skuama, serta luas permukaan tubuh, dihitung menghasilkan rentang skor 0-72.¹³ Konsensus di Eropa menyatakan bahwa psoriasis termasuk derajat sedang-berat jika memiliki luas BSA >10%, PASI >10, dan DLQI >10.^{11,14} Perbaikan klinis dihitung berdasarkan perubahan skor PASI atau dikenal dengan istilah Delta PASI. Pemberian obat-obatan dan *primary end point* terapi tergantung pencapaian Delta PASI 75,^{8,12} penurunan skor PASI minimal 50% (PASI 50) dilaporkan telah berhubungan dengan perbaikan kualitas hidup yang signifikan,⁸ sehingga terapi mencapai PASI 50 dianggap menguntungkan.⁸

Psoriasis juga dapat menyebabkan stres dan penurunan kualitas hidup. *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) adalah salah satu instrumen pengukuran kualitas hidup pasien di bidang dermatologi.¹⁰ Terdapat korelasi positif antara delta PASI dan DLQI; perbaikan skor DLQI lebih signifikan pada pasien yang memiliki PASI 90 dan PASI 100 dibandingkan pada pasien PASI 75.¹⁵ Pada laporan ini, setelah 3 bulan, 1 pasien mencapai PASI 50 dan 3 pasien mencapai PASI 75, perbaikan luas BSA seluruh pasien 8-50% (rata-rata 19,5%), dan penurunan nilai DLQI 33-71,4% (rata-rata 59,6%) (Tabel 2).

Agen biologi menjadi pilihan terapi psoriasis karena relatif lebih aman terhadap organ

hepar, ginjal, dan sumsum tulang, namun terapi MTX masih digunakan karena biayanya lebih terjangkau.⁶ Metotreksat merupakan terapi tradisional sistemik psoriasis yang paling sering diresepkan di dunia; bekerja sebagai *inhibitor* kompetitif enzim dihidrofolat reduktase, sehingga menurunkan sintesis kofaktor asam folat yang diperlukan untuk memproduksi asam nukleat.⁶ Mekanisme kerja MTX pada psoriasis vulgaris disebabkan karena menurunnya sintesis DNA pada sel T teraktivasi dan keratinosit. Jalur lain mekanisme kerja ini mencakup inhibisi enzim AICAR (*5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase*) yang terlibat dalam metabolisme purin, sehingga menyebabkan akumulasi *adenosine* ekstraseluler yang memiliki efek anti-inflamasi, terutama pada neutrofil.^{3,16}

Metotreksat dapat diberikan per oral ataupun parenteral secara intramuskuler atau subkutan.¹⁷ Setelah pemberian per oral MTX akan diabsorpsi secara aktif di jejunum bagian proksimal. Proses ini kapasitasnya terbatas sehingga absorpsi MTX akan menurun pada peningkatan dosis oral; bioavailabilitas MTX akan turun segera setelah pemberian MTX per oral dosis besar. Pada pemberian parenteral, tidak ditemukan penurunan bioavailabilitas.¹⁸

Absorpsi MTX bervariasi antar individu dengan bioavailabilitas 30-90%. MTX mengalami *first pass metabolism* di hati dan diekskresikan terutama melalui urin, <1-30% melalui empedu dan hanya 1-2% yang diekskresikan di feses.¹⁸ MTX secara aktif didistribusikan ke eritrosit, leukosit, hepatosit, dan sinoviosit melalui *reduced folate carrier* (RFC). Di dalam sel, MTX mengalami proses poliglutamasi oleh enzim *folly-glutamate synthase*.

Tabel 2. Skor evaluasi derajat keparahan psoriasis

| Pasien | PASI | | | BSA | | | DLQI | | |
|----------|---------|---------|-----------|---------|---------|-----------|---------|---------|-----------|
| | Sebelum | Sesudah | Perbaikan | Sebelum | Sesudah | Perbaikan | Sebelum | Sesudah | Perbaikan |
| Pasien 1 | 11,5 | 5,2 | PASI 50 | 30% | 20% | 33,3% | 7 | 2 | 71,4% |
| Pasien 2 | 31,8 | 8,6 | PASI 75 | 23% | 15% | 34,8% | 15 | 5 | 66,7% |
| Pasien 3 | 40 | 3,2 | PASI 75 | 30% | 20% | 33,3% | 15 | 10 | 33,3% |
| Pasien 4 | 51,7 | 5,8 | PASI 75 | 80% | 30% | 62,5% | 15 | 5 | 66,7% |



Metotreksat terglutamasi ini tidak mudah ditranspor ke ekstraseluler hingga dihidrolisis kembali menjadi MTX-monoglutamat oleh enzim gamma glutamil hidrosilase. Akumulasi MTX poliglutamat intraseluler ini yang menyebabkan MTX efektif dengan pemberian sekali seminggu.¹⁸

Pemeriksaan darah lengkap, fungsi hepar, ginjal, dan kehamilan harus dilakukan sebelum terapi MTX, kemudian dilakukan pemantauan rutin selama terapi. Pemberian awal MTX dimulai dari dosis rendah kemudian dinaikkan sesuai efektivitas klinisnya; belum ada aturan dosis per kilogram berat badan. Dosis biasa 7,5–25 mg/minggu.⁷ Menurut beberapa penelitian, dosis inisial MTX 7,5 mg/minggu hingga 15 mg/minggu. Dosis dapat diubah sesuai perbaikan klinisnya. Waktu respons terhadap MTX berkisar antara 4-8 minggu. Dosis MTX dapat diturunkan bertahap dan dimulai kembali jika kambuh untuk mengurangi dosis kumulatif dan

memperbaiki tolerabilitas pasien.¹⁹

Penggunaan asam folat direkomendasikan untuk mengurangi risiko hepatotoksitas, walaupun belum ada konsensus dosis optimal.⁶ Pada empat kasus ini asam folat diberikan sebanyak 1 mg per hari selain pada hari saat injeksi MTX.

Pada penggunaan MTX jangka panjang direkomendasikan biopsi hepar terutama jika dosis kumulatif 3,5–4,0 gram.⁶ Jika tidak terdapat faktor risiko, biopsi awal tidak direkomendasikan.²⁰ Biopsi serial mungkin tidak perlu jika tidak terdapat gangguan enzim hepar, jika biopsi awal dalam batas normal atau jika dosis mingguan MTX tidak melebihi 15 mg/minggu.²⁰ Pada laporan ini, tidak ada pasien yang memiliki dosis akumulasi 3,5 gram, dan pemeriksaan laboratorium menunjukkan nilai fungsi hepar dalam batas normal.

Efek samping minor MTX mencakup mual, anoreksia, stomatitis, dan *fatigue* saat pemberian.⁶ Efek ini dapat dikurangi dengan pemberian MTX secara injeksi, dosis terbagi, saat makan atau saat tidur dan suplementasi asam folat.⁶ Toksisitas mayor antara lain mielosupresi, hepatotoksitas, dan fibrosis pulmonal.⁶ Tidak ditemukan efek samping pada laporan kasus serial ini.

SIMPULAN

Telah dilaporkan empat kasus psoriasis derajat sedang-berat diterapi injeksi MTX 10 mg per minggu. Tidak didapatkan abnormalitas pada pemeriksaan darah lengkap, fungsi hati, dan fungsi ginjal baik sebelum, selama, maupun sesudah terapi. Selama 12 minggu evaluasi 1 pasien mencapai PASI 50 dan 3 pasien mencapai PASI 75, luas BSA mencapai perbaikan 8-50% (rata-rata 19,5%), dan penurunan nilai DLQI 33-71,4% (rata-rata 59,6%). Terapi injeksi MTX dapat menjadi salah satu alternatif terapi PV.

DAFTAR PUSTAKA

- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell D J, Wolff K, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 1st ed. New York: Mc Graw Hill; 2012. p. 197-231.
- Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (metop): A 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):528-37.
- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Lowell A, Goldsmith S I, K BAG, Amy S, Paller, David J, Leffell, Klaus Wolff, editor. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 1st ed. New York: McGraw Hill; 2012. p. 197-231.
- Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa JM, Ribera M, Sanchez-Regana M, et al. [guidelines on the use of methotrexate in psoriasis]. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(7):600-13.
- Menting SP, Dekker PM, Limpens J, Hooft L, Spuls P I. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: A systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):23-8.
- Menter A, Korman N J, Elmets C A, Feldman S R, Gelfand J M, Gordon K B, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):451-85.
- Tian H, Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate: Implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(3):168-73.
- Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, Menter A, Krueger GG. A 50% reduction in the psoriasis area and severity index (pasi 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):859-66.
- Silva MF, Fortes MR, Miot LD, Marques SA. Psoriasis: Correlation between severity index (pasi) and quality of life index (dlqi) in patients assessed before and after systemic treatment. *An Bras Dermatol*. 2013;88(5):760-3.
- Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The dermatology life quality index 1994-2007: A comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol*. 2008;159(5):997-1035.
- Faria JR, Aarao AR, Jimenez LM, Silva OH, Avelaira JC. Inter-rater concordance study of the pasi (psoriasis area and severity index). *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):625-9.
- Jacobson CC, Kimball AB. Rethinking the psoriasis area and severity index: The impact of area should be increased. *Br J Dermatol*. 2004;151(2):381-7.
- Ihtatho D, Fadzil MH, Affandi AM, Hussein SH. Area assessment of psoriasis lesion for pasi scoring. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2007;2007:3446-9.
- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: A european consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10.
- Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology*. 2008;216(3):260-70.
- Seitz M. Molecular and cellular effects of methotrexate. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11(3):226-32.
- Weidmann A, Foulkes AC, Kirkham N, Reynolds NJ. Methotrexate toxicity during treatment of chronic plaque psoriasis: A case report and review of the literature. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014;4(2):145-56.
- Van Roon EN, van de Laar MA. Methotrexate bioavailability. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 61):27-32.
- Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 national psoriasis foundation consensus conference. *J Am Acad Dermatol*.



2009;60(5):824-37.

20. Shen S, O'Brien T, Yap L M, Prince HM, McCormack CJ. The use of methotrexate in dermatology: A review. *Australas J Dermatol.* 2012;53(1):1-18.

LAMPIRAN



Gambar. Contoh pasien: A-C pasien 1 dengan skor PASI awal sebesar 31,8 dan mengalami perbaikan menjadi 8,6; D-F pasien 7 dengan skor PASI awal sebesar 51,7 dan mengalami perbaikan menjadi 5,8