

**HUBUNGAN PENGGUNAAN METHOTREXATE SEBAGAI  
OBAT KEMOTERAPI TERHADAP TIMBULNYA  
*STOMATITIS AFTOSA* PADA PASIEN  
LEUKEMIA DI INSTALASI RAWAT  
INAP RSMH PALEMBANG**

**Diajukan untuk memenuhi persyaratan guna  
Memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi  
Universitas Sriwijaya**



**Oleh:**

**TRI SEPTI UTAMI**

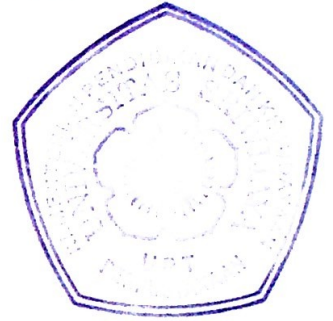
**NIM: 04091004022**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN GIGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2013**

S  
616.1507  
Tri  
h  
2013

Record : 21216  
Key : 21680

**HUBUNGAN PENGGUNAAN METHOTREXATE SEBAGAI  
OBAT KEMOTERAPI TERHADAP TIMBULNYA  
STOMATITIS AFTOSA PADA PASIEN  
LEUKEMIA DI INSTALASI RAWAT  
INAP RSMH PALEMBANG**



**Diajukan untuk memenuhi persyaratan guna  
Memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi  
Universitas Sriwijaya**

**Oleh:  
TRI SEPTI UTAMI  
NIM: 04091004022**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN GIGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2013**

**HALAMAN PERSETUJUAN**

**SKRIPSI YANG BERJUDUL:**

**HUBUNGAN PENGGUNAAN METHOTREXATE SEBAGAI  
OBAT KEMOTERAPI TERHADAP TIMBULNYA  
*STOMATITIS AFTOSA* PADA PASIEN  
LEUKEMIA DI INSTALASI RAWAT  
INAP RSMH PALEMBANG**

Diajukan untuk memenuhi persyaratan guna

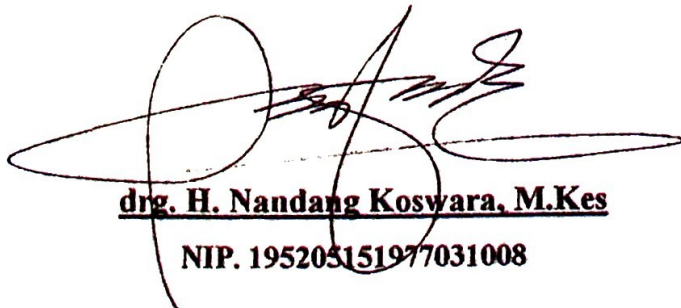
Memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi

Universitas Sriwijaya

Palembang, 6 April 2013

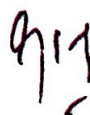
Menyetujui,

**Pembimbing I**



**drg. H. Nandang Koswara, M.Kes**  
NIP. 195205151977031008

**Pembimbing II**



**drg. Lizanna Farianty**  
NIP. 196209031992032004

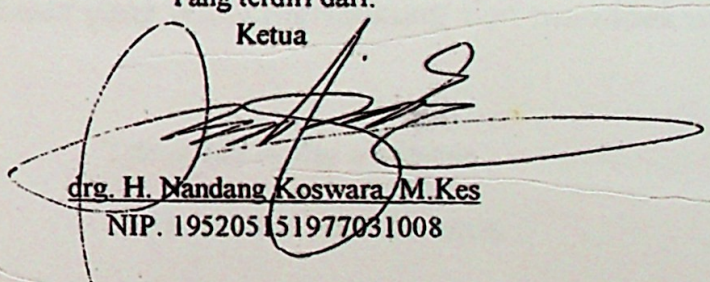
**HALAMAN PENGESAHAN**  
**SKRIPSI YANG BERJUDUL**  
**HUBUNGAN PENGGUNAAN METHOTREXATE SEBAGAI**  
**OBAT KEMOTERAPI TERHADAP TIMBULNYA**  
**STOMATITIS AFTOSA PADA PASIEN**  
**LEUKEMIA DI INSTALASI RAWAT**  
**INAP RSMH PALEMBANG**

Disusun Oleh:  
**Tri Septi Utami**  
**04091004022**

Skripsi ini telah diuji dan dipertahankan  
Di depan Tim Penguji Program Studi Kedokteran Gigi  
Tanggal 3 April 2013

Yang terdiri dari:

Ketua

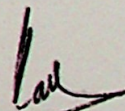
  
drg. H. Nandang Koswara, M.Kes  
NIP. 195205151977031008

Anggota



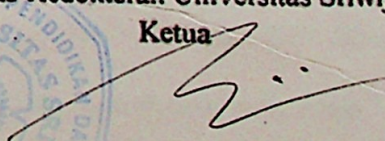
drg. Lizanna Farianty  
NIP. 196209031992032004

Anggota



drg. Shanty Chairani, M.Si  
NIP. 198010022005012001

Mengetahui,  
Program Studi Kedokteran Gigi  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya  
Ketua

  
drg. Emilia Ch Prasetyanti, Sp.Ort., MM.Kes  
NIP. 195805301985032002



## HALAMAN PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk Allah SWT. Allahku yang telah memberikan segala nikmat, rahmat, karunia, rezeki, anugerah dan berkah-Nya yang amat sangat luar biasa, terimakasih atas kuasaMu Allahku.

Sumber inspirasi, semangat terbesar, dan tujuan saya berjuang yaitu kedua orang tuaku dr. Hi. Hermansyah Zaini, MM dan Hj. Sudarmi, S.Kep yang selalu memberikan arahan, motivasi, dukungan, semangat serta doa yang tiada henti sampai detik ini.

Saudara laki-lakiku, Amil Juniwalu, S.T, Amal Ramadius, S.I.Kom, dan M. Aman Saputra yang selalu memberikan dukungan dan doa.

Keluarga besar yang selalu mendukung dan mendoakan.

*"Life is like riding a bicycle,  
in order to keep your balance,  
you must keep moving"*

*"Doing nothing is very hard to do  
you never know when you're finished"*

*"Real success is finding your lifework  
in the work that you love"*

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, hidayah, berkah, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Penggunaan Methotrexate Sebagai Obat Kemoterapi Terhadap Timbulnya *Stomatitis Aftosa* Pada Pasien Leukemia di Instalasi Rawat Inap RSMH Palembang.”

Skripsi ini disusun untuk memenuhi persyaratan dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi di Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, arahan, dan bimbingan dari berbagai pihak sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan segala nikmat, rahmat, karunia, dan berkah yang tiada henti sehingga penulis berhasil menyelesaikan skripsi ini.
2. Dr. dr. H. M Zulkarnain, MMed, Sc PKK selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
3. drg. Emilia Ch Prasetyanti, Sp.Ort, M.MKes selaku Ketua Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
4. drg. Hi. Nandang Koswara, M.Kes selaku pembimbing I, terima kasih banyak sudah meluangkan waktu dan pikirannya di setiap bimbingan, terima kasih banyak atas bantuan, saran, dan arahan yang diberikan oleh dokter selama penyusunan skripsi ini.
5. drg. Lizanna Farianty selaku pembimbing II, terima kasih banyak atas waktu dan pikirannya, terima kasih banyak atas segala bimbingan,

bantuan, saran, dan dukungan yang diberikan oleh dokter selama penyusunan skripsi ini.

6. drg. Shanty Chairani, M.Si selaku penguji skripsi, terima kasih banyak sudah menguji, meluangkan waktu untuk membimbing, memberi arahan, dan saran kepada saya.
7. drg. Maya Hudyati, MDSc selaku dosen pembimbing akademik yang telah banyak membantu dan mendukung selama proses perkuliahan.
8. Kedua orangtua, dr. Hi. Hermansyah Zaini, MM dan Hj. Sudarmi, S.Kep, terima kasih teramat sangat atas segala kasih sayang, motivasi, dukungan, semangat, dan doa yang tiada henti-hentinya diberikan kepada penulis.
9. Saudara laki-lakiku, Amil Juniwalu, S.T, Amal Ramadius, S.I.Kom, dan M. Aman Saputra, atas segala dukungan dan doa yang diberikan.
10. Seluruh keluarga besar, nyai, tante mo, om kasman, tante maya, dan om ethe terima kasih atas kasih sayangnya khususnya selama penulis tinggal di perantauan.
11. Staf dosen PSKG Universitas Sriwijaya yang telah membekali ilmu pengetahuan kepada penulis selama mengikuti studi.
12. Staf TU PSKG Universitas Sriwijaya yang telah membantu penulis selama ini.
13. Pak Rahman dan Pak Anwar di Bagian Rekam Medis RSMH Palembang yang telah mengizinkan dan membantu penelitian yang dilakukan penulis.
14. Dokter dan residen RSMH Palembang yang telah mengarahkan penulis untuk melaksanakan penelitian.
15. dr. Faruq dan ibu Rini Mutahar yang telah memberi pembelajaran dan arahan dengan tulus dan ikhlas kepada penulis.
16. Seseorang yang selalu memberikan semangat dan doa, Firman Alfian beserta keluarga, terima kasih banyak atas kesetiaannya memberikan motivasi, semangat, dan doa selama penulis menyelesaikan studi. Dan terima kasih karena selalu siap membantu saat dibutuhkan.

17. Sahabat tersayang, Ica, Desiy, Rafma, Vinny, Jennie, Tria, dan Sari terima kasih banyak atas segala kebahagiaan, dukungan, semangat, dan doa yang diberikan.
18. Homemate, Ayu Jembar Sari yang nyaris ga hadir saat saya sipro dan benar-benar tidak hadir saat saya sidang akhir. Hahaha. Walaupun begitu terima kasih banyak atas dukungan dan doanya. Erres Tifani yang sudah membantu menyiapkan roti, menyiapkan LCD saat akan sipro dan sidang akhir, terima kasih banyak ya. Terima kasih atas kebersamaannya di kostan modis. Terus berjuang ya!!
19. Temen-temen pejuang OM. Ardi terima kasih banyak atas inspirasi, bantuan, dan diskusi selama ini tentang skripsi, semoga sukses selalu brooo. Erres, Tedy, dll tetep berjuang dengan OM nya, semangat terus ya!!
20. Ciut yang selalu ingin tau kapan jadwal sipro dan sidang akhir, selalu kasih semangat sebelum sipro maupun sidang akhir dan selalu mengusahakan untuk hadir di moment penting saya tsb, terima kasih banyak. I love you..
21. Tante tuty yang sudah mengingatkan jadwal pendaftaran yudisium sehingga penulis ingat akan waktu yang mepet dan tidak kelabasan liburannya. Hahaha. Terima kasih tante.
22. Agri yang selalu memberi semangat dan doa saat sipro dan sidang akhir, terima kasih. Terus berjuang ya sayang.
23. Amel yang ingin hadir saat sidang saya, tapi selalu kesiangan. Hahaha. Terima kasih ya amelimon!
24. Seluruh temen-temen KG UNSRI 2009 tanpa terkecuali, terima kasih atas dukungan dan doanya.
25. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu per satu, terimakasih atas dukungan dan doanya.



Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan, untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak yang bersifat membangun guna penyempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Palembang, 6 April 2013

Penulis

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN GIGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
PALEMBANG  
2013**

**ABSTRAK**

**Tri Septi Utami**

**HUBUNGAN PENGGUNAAN METHOTREXATE SEBAGAI OBAT  
KEMOTERAPI TERHADAP TIMBULNYA *STOMATITIS AFTOSA* PADA  
PASIEIN LEUKEMIA DI INSTALASI RAWAT INAP RSMH PALEMBANG**

Penggunaan methotrexate sebagai agen kemoterapi pada penderita leukemia ternyata menimbulkan efek stomatotoksisitas terhadap rongga mulut. Dimana agen-agen sitotoksik menyebabkan timbulnya stomatitis aftosa. Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan penggunaan methotrexate sebagai obat kemoterapi dengan timbulnya stomatitis aftosa pada pasien leukemia. Penelitian *cross sectional* telah dilaksanakan di Bagian Rekam Medis RSMH Palembang pada tanggal 18 Januari-27 Januari 2013. Sampel penelitian ini berjumlah 86 sampel yang diperoleh dari buku catatan rekam medis dan kartu rekam medis pasien leukemia yang dirawat di Bangsal Rawat Inap Bagian Hematologi (Penyakit Dalam dan Ilmu Kesehatan Anak) RSMH Palembang. Dari penelitian ini, didapatkan hasil bahwa frekuensi timbulnya stomatitis aftosa pada sampel yang menggunakan methotrexate adalah 23,25% ( $p < 0,05$ ). Sehingga disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan methotrexate sebagai obat kemoterapi pada pasien leukemia dengan timbulnya stomatitis aftosa.

**Kata kunci: leukemia, methotrexate, stomatitis aftosa, *cross sectional*.**



DENTISTRY MAJORING  
MEDICINE FACULTY OF SRIWIJAYA UNIVERSITY  
PALEMBANG  
2013

**ABSTRACT**

*Tri Septi Utami*

**RELATIONSHIP THE USE OF METHOTREXATE AS CHEMOTHERAPY  
DRUG ON THE INCIDENCE OF APHTHOUS STOMATITIS IN LEUKEMIA  
PATIENTS IN INPATIENT INSTALLATION RSMH PALEMBANG.**

*The use of methotrexate as chemotherapeutic agents in patients with leukemia turns stomatotoxic effect on the oral cavity. Where cytotoxic agents cause aphthous stomatitis. This study aims to look at the relationship as a chemotherapy drug methotrexate use with the onset of aphthous stomatitis in patients with leukemia. Cross-sectional study was conducted in the Medical Record Section RSMH Palembang on 18 January to 27 January 2013. The sample amounted to 86 were obtained from medical records and notebook card records leukemia patients treated in the Inpatient Ward Section of Hematology (Internal Medicine and Pediatrics) RSMH Palembang. From this study, showed that the frequency of aphthous stomatitis on samples using methotrexate was 23.25% ( $p < 0.05$ ). It can be concluded that there is a relationship between the use of the chemotherapy drug methotrexate in leukemia patients with the onset of aphthous stomatitis.*

**Keywords: leukemia, methotrexate, aphthous stomatitis, cross sectional.**

## DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERSETUJUAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK .....	ix
<i>ABSTRACT</i> .....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR TABEL .....	xiv
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	5
1.3. Tujuan Penelitian .....	5
1.4. Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2.1. Siklus Pembelahan Sel .....	6
2.2. Leukemia .....	8
2.2.1. Definisi .....	8
2.2.2. Patogenesis .....	8
2.2.3. Etiologi .....	9
2.2.4. Klasifikasi .....	10
2.3. Kemoterapi .....	15
2.3.1. Definisi .....	15
2.3.2. Macam-macam Cara Pemberian Kemoterapi .....	16
2.3.3. Macam-macam Obat Kemoterapi .....	17
2.3.4. Efek Samping Kemoterapi .....	19
2.3.5. Methotrexate .....	19
2.3.6. Methotrexate Dalam Pengobatan Leukemia .....	22
2.4. Stomatitis .....	25
2.4.1. Definisi .....	25
2.4.2. Klasifikasi .....	26
2.4.3. Etiologi .....	30
2.4.4. Patogenesis Stomatitis .....	30
2.5. Kerangka Konsep .....	32
2.6. Hipotesis .....	32

<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>33</b>
3.1. Jenis Penelitian .....	33
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	33
3.2.1. Tempat Penelitian .....	33
3.2.2. Waktu Penelitian .....	33
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian .....	33
3.3.1. Populasi Penelitian .....	33
3.3.2. Sampel Penelitian .....	34
3.3.3. Karakteristik Sampel .....	34
3.4. Teknik Pengambilan Sampel .....	35
3.5. Variabel Penelitian .....	35
3.6. Definisi Operasional .....	36
3.7. Alur Penelitian .....	38
3.7.1. Bagan Alur Penelitian .....	38
3.7.2. Cara Kerja Penelitian .....	38
3.8. Analisa Data .....	39
 <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	 <b>40</b>
4.1. Hasil Penelitian .....	40
4.2. Pembahasan .....	47
 <b>BAB V PENUTUP .....</b>	 <b>52</b>
5.1. Kesimpulan .....	52
5.2. Saran .....	52
 <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	 <b>53</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>57</b>

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 Obat-obat kemoterapi spesifik siklus sel .....	7
Gambar 2 Skema terjadinya tanda dan gejala leukemia .....	9
Gambar 3 Struktur kimia methotrexate .....	20
Gambar 4 SAR Minor .....	27
Gambar 5 SAR Mayor .....	28
Gambar 6 SAR Herpetiform .....	29

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1 Klasifikasi leukemia limfositik akut (menurut FAB).....	12
Tabel 2 Penentuan stadium leukemia limfositik kronis (Binet).....	14
Tabel 3 Klasifikasi sitostatika berdasarkan jenis dan mekanisme kerja .....	18
Tabel 4 Karakteristik klinis dari SAR .....	29
Tabel 5 <i>Dummy table</i> hubungan antara methotrexate dengan stomatitis.....	39
Tabel 6 Distribusi sampel berdasarkan klasifikasi leukemia .....	40
Tabel 7 Distribusi penggunaan methotrexate pada sampel .....	41
Tabel 8 Distribusi ditemukannya stomatitis aftosa pada sampel yang menggunakan methotrexate .....	42
Tabel 9 Distribusi ditemukannya stomatitis aftosa pada sampel yang tidak menggunakan methotrexate .....	43
Tabel 10 Hubungan penggunaan methotrexate dengan timbulnya stomatitis aftosa dengan Crosstabulation.....	44
Tabel 11 Hubungan penggunaan methotrexate dengan timbulnya stomatitis aftosa dengan SPSS 17 .....	45
Tabel 12 Tabel Risk Estimate menggunakan program SPSS 17 .....	46

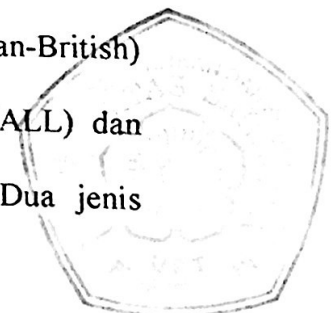
# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang Masalah

Leukemia merupakan penyakit neoplastik yang terjadi akibat proliferasi sel leukosit yang abnormal dan ganas, sering disertai dengan adanya leukosit dengan jumlah berlebihan.<sup>1</sup> Leukosit dalam darah berproliferasi secara tidak teratur dan tidak terkendali dan fungsinya pun menjadi tidak normal.<sup>38</sup> Sel-sel tersebut berinfiltrasi secara progresif ke dalam jaringan tubuh, terutama pada sumsum tulang.<sup>23</sup> Oleh karena itu fungsi-fungsi lain dari sel darah normal terganggu sehingga menimbulkan gejala-gejala leukemia.<sup>38</sup> Kurangnya sel darah merah dapat mengakibatkan anemia.<sup>23</sup> Kurangnya sel darah putih matur meningkatkan resiko infeksi dan trombositopenia dapat meningkatkan resiko perdarahan.<sup>6</sup> Proses masuknya leukosit yang berlebihan pada hati dapat menimbulkan hepatomegali, pada limpa dapat menimbulkan splenomegali, dan lain-lain.<sup>29</sup> Leukemia digambarkan sebagai penyakit akut atau kronis, tergantung pada cepat tidaknya kemunculan dan bagaimana diferensiasi sel-sel kanker yang bersangkutan. Leukemia juga digambarkan berdasarkan jenis sel yang berproliferasi.<sup>2</sup>

Dua jenis leukemia akut menurut klasifikasi FAB (French-American-British) yaitu leukemia limfoblastik akut/LLA (*acute lymphoblastic leukaemia/ALL*) dan leukemia mieloid akut/LMA (*acute myelogenous leukaemia/AML*).<sup>7</sup> Dua jenis





leukemia kronis yaitu leukemia limfositik kronik/LLK (*chronic lymphocytic leukaemia/CLL*) dan leukemia mieloid kronik/LMK (*chronic myelogenous leukaemia/CML*).<sup>3</sup>

Di negara maju, kanker merupakan penyebab kematian kedua setelah penyakit kardiovaskular.<sup>4</sup> *World Health Organization* (WHO) mengungkapkan terjadi peningkatan jumlah penderita kanker setiap tahunnya hingga mencapai 6,25 juta orang dan dua pertiganya berasal dari negara berkembang termasuk Indonesia.<sup>40</sup> Salah satu jenis kanker hematologis yaitu leukemia. Insiden leukemia di Jakarta pada tahun 1994 mencapai 2,76/100.000 anak usia 1-4 tahun.<sup>38</sup> Frekuensi relatif leukemia di RSUD Dr. Soetomo pada tahun 2002 yaitu LLA 88%, LMA 8%, dan 4% leukemia kronik.<sup>38</sup> Data statistik rumah sakit dalam Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2006, kanker terbanyak pada pasien rawat inap adalah kanker payudara (19,74%), disusul kanker rahim (11,07), kanker hati dan saluran empedu intrahepatik (8,12%), Limfoma non Hodgkin (6,77%), dan leukemia (5,93%).<sup>39</sup>

Sampai saat ini, belum diketahui secara pasti penyebab leukemia. Meskipun faktor-faktor penyebab tidak dapat diidentifikasi pada sebagian besar penderita leukemia, tetapi ada beberapa faktor yang dianggap dapat mempengaruhi terjadinya leukemia, yaitu faktor genetik, zat kimia, radiasi, dan virus.<sup>11</sup>

Ada beberapa cara pengobatan kanker yaitu pembedahan, radiasi, dan kemoterapi.<sup>4</sup> Sekitar 50% pasien kanker dapat disembuhkan, kontribusi kemoterapi terhadap penyembuhan kanker adalah sekitar 17% pasien.<sup>5</sup> Intervensi dari kemoterapi yaitu menghambat pertumbuhan kanker selain kerugian adanya intoksikasi obat. Obat

bekerja dengan membunuh dan menghambat pertumbuhan sel kanker. Gangguan terjadi pada sintesis DNA, RNA, dan replikasi sel. Hal ini juga dapat mempengaruhi sel-sel sehat yang mempunyai sifat membelah cepat.<sup>4</sup>

Ditinjau dari titik tangkap kerja obat pada siklus sel, obat antikanker atau sitostatika dibedakan atas 2 golongan yaitu *cell cycle spesific* (CCS) dan *cell cycle nonspecific* (CCNS). Obat-obat yang termasuk dalam golongan CCS yaitu antimetabolit, bleomisin, alkaloid podofilin, dan alkaloid Vinca. Obat-obat yang termasuk dalam golongan CCNS adalah golongan alkilator, antibiotika, sisplatin, dan nitrosourea.<sup>4</sup>

Methotrexate (MTX) adalah golongan antimetabolit antagonis asam folat yang termasuk dalam obat CCS. Obat CCS terbukti paling efektif untuk mengatasi keganasan hematologis dan tumor lain yang sebagian besar sedang berploriferasi.<sup>5</sup> Methotrexate digunakan dalam pengobatan leukemia akut pada anak, limfoma, dan chorio-karsinoma pada wanita.<sup>4</sup> Antagonis asam folat ini adalah sitostatikum pertama yang efektif pada leukemia limfoblastik akut dan kanker chorion yang sudah tersebar, dengan sekitar 80% penyembuhan.<sup>19</sup> Hingga tahun 1948, rata-rata lama kelangsungan hidup LLA adalah 3 bulan. Dengan ditemukannya antagonis asam folat, lama kelangsungan hidup dapat meningkat cukup besar.<sup>5</sup>

Selain terbukti efektif untuk mengatasi keganasan hematologis dan tumor lain, methotrexate juga memiliki efek samping yang bersifat toksik. Efek toksik terjadi pada jaringan yang sedang berploriferasi, umumnya teramati pada sumsum tulang, kulit, dan mukosa saluran cerna.<sup>5</sup> Efek-efek samping utama methotrexate

adalah penekanan sumsum tulang (anemia, trombositopenia). Selain itu juga merusak mukosa mulut (stomatitis) dan saluran pencernaan.<sup>19</sup>

Stomatitis merupakan manifestasi mukositis yang paling sering terjadi, terjadi pada sekitar 40% pasien kemoterapi.<sup>10</sup> Stomatitis aftosa adalah penyakit yang ditandai dengan ulkus aftosa menyakitkan dan dangkal, biasanya ditutupi dengan pseudomembrane putih keabu-abuan yang dikelilingi oleh margin eritematosa. Ulkus aftosa biasanya muncul pada mukosa mulut nonkeratin seperti margin lateral lidah dan mukosa bukal dan labial.<sup>35</sup> Umumnya stomatitis tersebut disebabkan oleh beberapa obat kemoterapi seperti methotrexate dan bleomycin, sedangkan obat kemoterapi yang jarang menyebabkan stomatitis adalah 6-MP dan vinblastin.<sup>8</sup>

Methotrexate dapat menyebabkan ulkus oral melalui efek langsung pada replikasi dan pertumbuhan sel-sel epitel oral dengan mengganggu asam nukleat dan sintesis protein, yang menyebabkan penipisan dan ulserasi mukosa mulut.<sup>34</sup> Methotrexate juga menghalangi metabolisme asam folat sebagai zat untuk sintesis nukleoprotein yang diperlukan sel-sel yang cepat membelah.<sup>1</sup> Kekurangan asam folat dapat menyebabkan gangguan metabolisme DNA. Akibatnya terjadi perubahan dalam morfologi inti sel terutama sel-sel yang sangat cepat membelah, seperti sel darah merah, sel darah putih serta sel-sel epitel lambung dan usus.<sup>31</sup>

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut: “Apakah ada hubungan antara penggunaan methotrexate sebagai obat kemoterapi dengan timbulnya stomatitis aftosa pada pasien leukemia?”

## **1.3. Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah:

- Mengetahui hubungan antara penggunaan methotrexate sebagai obat kemoterapi dengan timbulnya stomatitis aftosa pada pasien leukemia.

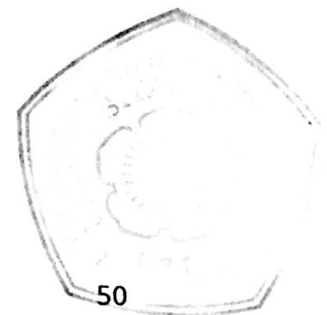
## **1.4. Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah:

- Menambah wawasan dan pengetahuan bagi penulis mengenai ilmu kesehatan gigi dan mulut.
- Memberikan tambahan informasi bagi perkembangan ilmu pengetahuan mengenai pengaruh penggunaan methotrexate terhadap rongga mulut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Alimul AA. Pengantar ilmu kesehatan anak untuk pendidikan kebidanan. Jakarta: Salemba Medika. 2008. pp 209-10.
2. Corwin EJ. Buku saku patofisiologi Corwin. Ed ke-3. Jakarta: EGC. 2009. pp 430-1.
3. Mehta AB, Hoffbrand V. Hematologi. Ed ke-2. Jakarta: Erlangga. 2008. pp 48-9, 52-7.
4. Staf Pengajar Departemen Farmakologi FK UNSRI. Kumpulan kuliah farmakologi. Ed ke-2. Jakarta: EGC. 2008. pp 26, 261-9.
5. Katzung BG. Farmakologi dasar dan klinik. Ed ke-10. Jakarta: EGC. 2010. pp 298, 302, 311-3, 336, 338.
6. Brooker C. Ensiklopedia keperawatan. Jakarta: EGC. 2008. pp 343.
7. Handayani W. Buku ajar asuhan keperawatan dengan gangguan sistem hematologi. Jakarta: Salemba Medika. 2008. pp 87-9.
8. Ariawati K. Toksisitas kemoterapi pada fase induksi dan profilaksis SSP dengan metotreksat 1 gram. Sari Pediatri. 2007;9(4):252-7.
9. Kumala W. Epidemiologi dan penanganan infeksi "*human t - cell leukemia*". Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. J Kedokteran Trisakti. 1999;18(2):91-6.



10. Setiyawati E. Manifestasi klinis dan penatalaksanaan efek samping sitostatika pada kulit. *Berkala Kesehatan Klinik*. 2008;14(2):120-6.
11. Tambayong J. *Patofisiologi*. Jakarta: EGC. 2000. pp 80-1.
12. Otto SE. *Buku saku keperawatan onkologi*. Jakarta: EGC. 2003. pp 339.
13. Arvin BK. *Nelson ilmu kesehatan anak*. Ed ke-15. Vol. 3. Jakarta: EGC. 2001. pp 1772-7.
14. Silva CH, Leitão MN, Torres SR. Oral events related to low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Braz Oral Res*. 2010;24(3):368-73.
15. Hulis D. Adverse oral and dental effects of medications. *University Family Medicine Foundation*. 2008;34(6):372-5.
16. López BC, Esteve C, Pérez MG. Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. *J Clin Exp Dent*. 2011;3(1):e31-42.
17. İlgenli T, Ören H, Uysal K. The acute effects of chemotherapy upon the oral cavity: Prevention and management. *Turkish Journal of Cancer*. 2001;31(3):93-9.
18. Tjokronegoro A. *Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid II*. Ed ke-3. Jakarta: Balai penerbit FKUI. 2001. pp 601-3.
19. Tjay TH, Rahardja K. *Obat-obat penting. Kasiat, penggunaan dan efek-efek sampingnya*. Jakarta: Gramedia. 2007. pp 222-3.
20. Mia R., Ugrasena IDG, Permono B. Pengelolaan medik anak dengan leukemia dan kemungkinan perawatan di RS kabupaten. *Ilmu Kesehatan Anak XXXVI*. FK Unair RSU dr. Soetomo Surabaya. 2006;34(6):e112-5.

21. Perwitasari DA. Kajian penggunaan antiemetika pada pasien kanker dengan terapi sitostatika di rumah sakit di Yogyakarta. *Majalah Farmasi Indonesia*. 2006;17(2):91-7.
22. Wyeth TM. Methotrexate product monograph. Pfizer Canada Inc. 2011;34(6):312-5.
23. Suriadi, Yuliani R. Asuhan keperawatan pada anak. Jakarta: CV Sagung Seto. 2010. pp 63.
24. Davey P. At a glance medicine. Jakarta: Erlangga. 2006. pp 317.
25. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Ed ke-2. Jakarta: CV Sagung Seto. 2002. pp 68; 101-2.
26. Nursalam. Konsep dan penerapan metodologi penelitian ilmu keperawatan. Pedoman skripsi, tesis, dan instrumen penelitian keperawatan. Jakarta: Salemba Medika. 2009. pp 97.
27. Budiharto. Metodologi penelitian kesehatan. Dengan contoh bidang ilmu kesehatan gigi. Jakarta: EGC. 2008. pp 24.
28. Sabri L, Hastono SP. Statistik kesehatan. Jakarta: PT. Raja Grafindo Persada. 2006. pp 134-6.
29. Alimul AA. Pengantar ilmu keperawatan anak 2. Jakarta: Salemba Medika. 2006. pp 45.
30. Rasjidi I. Kemoterapi kanker ginekologi dalam praktek sehari-hari. Jakarta: CV Sagung Seto. 2007. pp 3.

31. Natura Kos Editorial. Asam folat bagi tubuh. Badan pengawas obat dan makanan RI. 2008;3(7):1-3.
32. Tangkilisan HA, Rumbajan, Debby. Defisiensi asam folat. Sari Pediatri. 2002;4(1):21-5.
33. Murti H, Boediono A, Setiawan B, Sandra F. Regulasi siklus sel: kunci sukses somatic cell nuclear transfer. CDK. 2007;34(6):312-5.
34. Gale D, Charette J. Rencana asuhan keperawatan onkologi. Jakarta: EGC. 2000. pp 43-4, 184.
35. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery. 2006;27(1):229-32.
36. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration- aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18(1):949-62.
37. Greenberg MS, Glick M. Burket's oral medicine diagnosis & treatment. Tenth edition. Ontario: BC Decker Inc. Hamilton. 2003. pp 50.
38. Permono B. Buku ajar hematologi-onkologi anak. Jakarta: Badan Penerbit IDAI. 2006. pp 236.
39. Depkes RI. Aktifitas fisik dan diet seimbang mencegah kanker. 2009. (diunduh dari <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/166-aktivitas-fisik-dan-diet-seimbang-mencegah-kanker.html> pada 19 Desember 2012)



40. Broadfield L, Hamilton J. Best practice guidelines for the management of oral complication from cancer therapy. Supportive Care Cancer Site Team, Cancer Care Nova Scotia. 2006;1-3,9-13,49.
41. Susser WS, Worth DL, Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(5):367-88.
42. Fitzpatrick JE. Mucocutaneous complications of antineoplastic therapy. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* Vol 2. New York: McGraw Hill. 2003;1337-46.
43. Davidson D. Oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs.* 2006;10(2):283-4.