



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Menyelami sisi-sisi terbaru dermatologi: dari vitamin D hingga pandemi COVID-19

Ekspresi reseptor vitamin D pada lesi dan perilesi kulit pasien vitiligo berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung

Primary cutaneous aggressive epidermotropism CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma: sebuah kasus sulit

Laporan kasus: reaksi kusta yang diduga dicetuskan oleh infeksi COVID-19

Hematological-Related Malignancy-Induced Eosinophilic Dermatitis (HE REMAINED): sebuah laporan kasus dermatosis eosinofilik terkait leukimia limfositik kronis

Terapi psoriasis di masa pandemi COVID-19

Patogenesis dan tata laksana dermatitis atopik terkini

MDVI	Vol. 50	No. 2	Hal. 32-68	Jakarta April 2023	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	------------	-----------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial: Menyelami Sisi-Sisi Terbaru Dermatologi: Dari Vitamin D hingga Pandemi COVID-19	32
<i>Sonia Hanifati</i>	

ARTIKEL ASLI

Eksresi Reseptor Vitamin D Pada Lesi dan Perilesi Kulit Pasien Vitiligo Berdasarkan Pemeriksaan Imunohistokimia di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung	33 - 38
<i>Nadila Ayu Karisa*, Reiva Farah Dwiyanita, Eva Krishna Sutedja, Oki Suwarsa, Endang Sutedja, Hendra Gunawan, Bethy S. Hernowo, Hermin Aminah Usman</i>	

LAPORAN KASUS

<i>Primary Cutaneous Aggressive Epidermotropism CD8+ Cytotoxic T-Cell Lymphoma: Sebuah Kasus Sulit</i>	39 - 43
<i>Nizami Hamada*, Oki Suwarsa</i>	
Laporan Kasus: Reaksi Kusta yang Diduga Dicituskan oleh Infeksi COVID-19	44 - 49
<i>Antoni Miftah, Laras Maranatha L Tobing*, Desidera Husadani, Natalia Wahyudi</i>	
<i>Hematological-Related Malignancy-Induced Eosinophilic Dermatitis (HE REMAINED): Sebuah Laporan Kasus Dermatitis Eosinofilik Terkait Leukimia Limfositik Kronis</i>	50 - 53
<i>Agassi Suseno Sutarjo*, Danang Tri Wahyudi, Aida Sofiaty Dachlan, Fadhli Aulia Mughni, Evlina Suzanna David Sitinjak</i>	

TINJAUAN PUSTAKA

Terapi Psoriasis di Masa Pandemi COVID-19	54 - 61
<i>Siti Efrida Fiqnasyani*, Arie Kusumawardani</i>	
Patogenesis dan Tata Laksana Dermatitis Atopik Terkini	62 - 68
<i>Teguh Hopkop*, Eyleny Meisyah Fitri, Windy Keumala Budianti, Sondang P Sirait, Eliza Miranda</i>	

MENYELAMI SISI-SISI TERBARU DERMATOLOGI: DARI VITAMIN D HINGGA PANDEMI COVID-19

MDVI kembali merilis edisi terbaru dengan membawa serangkaian artikel yang mencerminkan inovasi dan kemajuan ilmu pengetahuan. Mulai dari ekspresi reseptor vitamin D pada pasien vitiligo hingga tata laksana terkini dermatitis atopik, edisi ini membahas beragam topik sebagai upaya untuk lebih memahami patofisiologi penyakit kulit dan mengembangkan strategi terapi yang lebih efektif.

Artikel pertama bertujuan mengetahui peran vitamin D pada pasien vitiligo berdasarkan ekspresi reseptor vitamin D (RVD) di kulit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekspresi RVD di lesi vitiligo lebih sedikit dibandingkan perilesi, meskipun tidak bermakna secara statistik. Sebaliknya, hasil yang bermakna didapatkan pada perbandingan ekspresi RVD pasien vitiligo terhadap kontrol, meskipun ekspresi RVD kontrol lebih rendah dibandingkan vitiligo. Hal ini menunjukkan diperlukan penelitian lebih lanjut dan analisis mendalam untuk menghubungkan hasil penelitian ini dengan penelitian lain, khususnya terkait dengan polimorfisme.

Terdapat tiga laporan kasus di edisi kali ini. Kasus pertama mengenai Primary Cutaneous Aggressive Epidermotropism CD8+ Cytotoxic T-Cell Lymphoma. Studi ini menyoroti kompleksitas dalam diagnosis dan penatalaksanaan varian limfoma kutan yang agresif dan berprognosis buruk sehingga diharapkan penegakkan diagnosis dapat dilakukan secara cepat dan akurat.

Laporan kasus berikutnya mengenai reaksi kusta yang dicetuskan oleh infeksi COVID-19, yang sesuai dengan literatur bahwa infeksi serta stress fisik dan mental, dapat memicu terjadinya reaksi kusta. Kasus terakhir mengenai dermatosis eosinofilik yang diinduksi oleh leukemia limfositik kronis, sebuah kondisi yang memperlihatkan keterkaitan antara sistem hematologi dan kulit. Gambaran klinis yang beragam serta modalitas terapi yang masih terbatas, merupakan tantangan sendiri bagi dokter spesialis kulit dan kelamin.

Salah satu tinjauan pustaka kali ini memberikan pandangan terbaru tentang bagaimana tata laksana psoriasis di tengah pandemi COVID-19. Artikel ini menjabarkan keterkaitan antara infeksi COVID-19 dengan derajat keparahan psoriasis. Adanya kemungkinan badai sitokin, dengan peningkatan IL-6 dan IL-17, dapat berpotensi memicu eksaserbasi penyakit kulit ini.

Terakhir, terdapat sebuah tinjauan pustaka mengenai tata laksana terkini dalam dermatitis atopi. Tinjauan ini menitikberatkan pada pentingnya memahami pathogenesis dominan pada DA, untuk menentukan strategi pengobatan yang sesuai. Saat ini, selain terapi konvensional, sudah mulai banyak dikembangkan terapi bertarget spesifik dengan efektivitas setara dengan terapi konvensional dan efek samping minimal.

Edisi ini diharapkan dapat membantu para dokter spesialis kulit dan kelamin dalam mendapatkan penyegaran pengetahuan terhadap kasus-kasus yang sering dihadapi dan menjadi pengingat kembali patogenesis serta tata laksana untuk kasus-kasus yang lebih jarang. Selamat membaca dan semoga artikel-artikel yang disajikan dalam edisi ini membawa manfaat.

*Sonia Hanifati
Tim Editor MDVI*

PATOGENESIS DAN TATA LAKSANA DERMATITIS ATOPIK TERKINI

Teguh Hopkop, Eylene Meisyah Fitri, Windy Keumala Budianti, Sondang P Sirait, Eliza Miranda*

*Departemen Dermatologi dan Venereologi
FK Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia*

ABSTRAK

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit kulit kronik yang biasanya dimulai pada usia anak-anak. Dermatitis atopik ditandai dengan dermatitis berulang disertai rasa gatal yang tidak tertahankan dan dapat mengakibatkan gangguan kualitas hidup yang bermakna. Studi terdahulu telah memaparkan interaksi antara faktor genetik, sawar kulit, disregulasi sistem imun, dan faktor eksternal dalam patogenesis penyakit. Variasi genetik dan epigenetik pada DA memengaruhi integritas sawar kulit, dan disregulasi imunitas kulit. Gangguan sawar kulit meningkatkan penetrasi alergen dan kolonisasi mikroorganisme patogen yang memicu inflamasi, sebaliknya inflamasi dapat memperberat gangguan sawar kulit pada DA. Meskipun gambaran klinis DA pada tiap pasien relatif sama, studi terkini menyatakan tiap pasien memiliki perbedaan dalam komponen yang dominan berperan dalam patogenesis penyakit. Terapi standar DA saat ini meliputi kortikosteroid, inhibitor kalsineurin, antihistamin, dan pelembap. Pemahaman mengenai patogenesis DA penting untuk mengembangkan modalitas terapi DA yang baru. Uji klinis obat terhadap sitokin (dupilumab, tralokinumab, dan lebrikizumab), molekul kecil (apremilast, crisaborol, tofacitinib, dan baricitinib), reseptor (tapinarof), dan mikrobiota yang terlibat pada DA telah banyak dilakukan dan diharapkan dapat memberi solusi pada tata laksana DA. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memaparkan studi terkini mengenai patogenesis dan berbagai modalitas terapi yang telah dikembangkan untuk tata laksana DA.

Kata kunci : dermatitis atopik, patogenesis, tata laksana

ADVANCES IN PATHOGENESIS AND MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic dermatosis mostly reported during childhood. The major symptoms include recurrent eczema and intractable pruritus, which have a significant impact on quality of life. Earlier studies have elaborated on how genetics, the skin barrier, immune dysregulation, and external factors interact and contribute to the pathogenesis of the disease. Genetic and epigenetic variations affect skin barrier integrity and immune system dysregulation. Alteration of the skin barrier increases allergen penetration and colonization by pathogens that cause inflammation. In turn, inflammation promotes further damage to the skin barrier. Despite the fact that the clinical manifestation of AD is quite homogeneous, recent studies show that there are differences in the predominant component in the pathogenesis of AD between each patient. The mainstay treatment of AD includes corticosteroids, calcineurin inhibitors, antihistamines, and moisturizers. A better understanding of the pathogenesis is needed to develop novel agents for the therapy of atopic dermatitis. Clinical trials on treatments targeting cytokines (dupilumab, tralokinumab, and lebrikizumab), small molecules (apremilast, crisaborole, tofacitinib, and baricitinib), receptors (tapinarof), and the microbiota involved have been conducted and are anticipated to solve the problem in the management of atopic dermatitis. The aim of this review is to elucidate recent studies on AD pathogenesis and miscellaneous therapies developed for the management of AD.

Key word: atopic dermatitis, pathogenesis, treatment

Korespondensi:

Jl. Diponegoro 71, Jakarta Pusat
Telp: 021-31935383
Email: teguh.hopkop@gmail.com

PENDAHULUAN

Dermatitis atopik merupakan dermatitis kronis residif yang ditandai keluhan gatal, lesi kulit sesuai fase DA pada lokasi tertentu, dan adanya riwayat atopi pada keluarga. Gejala klinis DA telah diketahui dengan baik, tetapi patogenesis DA belum dimengerti sepenuhnya. Pemahaman mengenai patogenesis DA menjadi dasar untuk mencari modalitas terapi yang baru.

ETIOPATOGENESIS DERMATITIS ATOPIK

Genetik dan Epigenetik

Berbagai penyakit atopi berhubungan dengan faktor genetik, termasuk DA. Mutasi gen filagrin (FLG) paling banyak dilaporkan pada pasien DA. Mutasi filagrin dikaitkan dengan DA awitan dini dan persisten serta penyakit atopi lain. Variasi genetik terkait gen penyandi *toll-like receptor* (TLR)2, kolagen (COL)5A3, COL6A6, *matrix metalloproteinase* (MMP)9, defensin β (DEFB)1, dan transduksi sinyal sel T (*caspase recruitment domain family member* (CARD)11) juga dilaporkan pada DA yang menandakan peran imunitas alamiah dan adaptif pada DA.¹

Modifikasi epigenetik meningkatkan risiko DA pada individu yang tidak memiliki faktor predisposisi genetik sebelumnya. Modifikasi melalui mikroRNA (miRNA) mengakibatkan degradasi atau inhibisi RNA *messenger* yang merupakan salinan materi genetik. Peran miRNA pada DA adalah dengan meningkatkan jumlah sel T-helper (Th)2 dan menciptakan keadaan proinflamatorik melalui jalur NF- κ B yang berguna dalam kaskade inflamasi. Pada metilasi DNA, adanya gugus metil pada DNA menghambat pembacaan gen. Metilasi DNA erat kaitannya dengan faktor eksternal. Kejadian ini diamati pada metilasi gen *PITPNM2* yang berhubungan dengan riwayat pajanan tembakau. Metilasi mengakibatkan gangguan degranulasi neutrofil yang berguna menghambat kolonisasi *Staphylococcus aureus* yang meningkat pada DA.¹

Gangguan Sawar Kulit

Stratum korneum merupakan sawar permeabel yang mencegah *transepidermal water loss* (TEWL) dan kolonisasi patogen. Stratum korneum terdiri atas korneosit yang tertanam dalam lipid interseluler dan menyerupai struktur *brick and mortar*. Gangguan homeostasis penyusun stratum korneum tersebut merupakan dasar patogenesis berbagai kelainan kulit, termasuk DA.^{2,3}

Homeostasis stratum korneum erat kaitannya dengan filagrin. Filagrin dibentuk dari profilagrin yang disandi oleh gen FLG dan disimpan di stratum granulosum. Molekul ini akan berikatan dengan *keratin intermediate*

filament dan menunjang struktur stratum korneum sebagai sawar kulit seiring dengan proses diferensiasi keratinosit. Defek FLG meningkatkan penetrasi alergen dan iritan melalui stratum korneum pada DA.^{2,4}

Filagrin didegradasi oleh berbagai protease pada stratum korneum dan menghasilkan produk akhir berupa *pyrrolidone carboxylic acid*, salah satu *natural moisturizing factor* (NMF) yang berperan, dan *urocanic acid*, penyusun mantel asam kulit. Kulit pasien DA mengalami xerosis akibat kurangnya NMF yang meretensi air pada stratum korneum. Selain itu, gangguan mantel asam kulit pada defisiensi filagrin meningkatkan aktivitas kallikrein yang lebih aktif pada pH basa. Kallikrein dapat memecah ikatan korneodesmosom, sehingga mengakibatkan deskuamasi meningkat dan stratum korneum menipis pada DA. KLK juga dapat meningkatkan produksi mediator inflamasi keratinosit, yaitu interleukin (IL)-1 α , IL-1 β , dan *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP).^{2,3}

Integritas sawar kulit juga dipengaruhi oleh *tight junction* pada stratum granulosum yang berperan mengatur transpor air, ion, dan zat terlarut antarsel. *Tight junction* terdiri atas bagian transmembran yang disangga oleh protein sitosolik. Bagian transmembran disusun oleh *claudin* dan *occludin*, sedangkan bagian sitosolik disusun oleh *zonula occludens*.² *Tight junction* diduga memiliki andil dalam pembentukan filagrin melalui mekanisme yang belum diketahui. Selain itu, *tight junction* secara langsung berperan sebagai sawar sekunder pada kulit dan sebagai sawar primer pada adneksa menggantikan stratum korneum. Peran *tight junction* pada patogenesis DA didukung oleh studi yang melaporkan berkurangnya protein penyusun *tight junction* mengakibatkan peningkatan TEWL pada lesi DA. Peningkatan kadar sitokin Th2 dan IL-17 pada DA mengakibatkan degradasi protein penyusun *tight junction* dan berkurangnya filagrin.⁵

Disregulasi Fungsi Imun

Jejas pada epidermis, penetrasi alergen, dan kolonisasi merangsang keratinosit untuk menghasilkan TSLP, IL-25, IL-33, dan *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF) yang berperan memanggil sel Th2. Sel Th2 yang teraktivasi akan menghasilkan sitokin IL-4, IL-5, dan IL-13. Serangkaian proses ini adalah dasar respons inflamasi pada DA.²

Fase akut

Kaskade inflamasi pada DA melibatkan respons sel T bifasik. Fase akut dimulai dengan aktivasi sel Th2 oleh imunitas alamiah. Gangguan sawar epidermis, terutama *tight junction*, meningkatkan penetrasi antigen pada kulit

yang akan dipresentasikan sel dendritik ke sel T naif. Sel dendritik merupakan jembatan antara imunitas alamiah dan adaptif.³ Interaksi sel T naif dengan sel dendritik mengakibatkan diferensiasi sel T melalui kaskade persinyalan di dalam sel T, salah satunya *nuclear factor of activated T cell* (NFAT).⁶

Terdapat tiga jenis sel dendritik pada kulit, yaitu sel Langerhans, sel plasmasitoid, dan *inflammatory dendritic epidermal cells* (IDEC). Sel Langerhans dan IDEC yang utamanya berperan pada DA, sedangkan sel dendritik plasmasitoid yang berespons terhadap materi genetik virus jumlahnya menurun. Keratinosit, melalui TSLP akan meningkatkan aktivitas dan migrasi sel dendritik, khususnya IDEC, ke folikel limfoid untuk mengaktivasi sel T naif menjadi Th2. Selain itu, sel dendritik pada pasien DA memiliki reseptor FcεRI yang memiliki afinitas tinggi terhadap IgE, sehingga meningkatkan sensitivitas terhadap antigen dan dapat menginduksi respons sel Th2 dengan cepat.^{2,7}

Sel Th2 yang teraktivasi memproduksi IL-4 dan IL-13 yang akan mengakibatkan lebih banyak sel T naif berdiferensiasi menjadi Th2 dan mempromosikan sintesis IgE pada sel B. Terjadi dominasi Th2 pada fase akut yang meningkatkan sensitivitas terhadap alergen, tetapi menurunkan respons terhadap infeksi pada pasien DA. Sitokin ini juga dapat menginduksi keratinosit untuk mengekspresikan TSLP, menghambat sintesis TLR, filagrin, lorikrin, dan involukrin. Mekanisme umpan balik antara sel Th2 dan keratinosit ini memperberat inflamasi pada DA.² Seluruh proses ini dimediasi oleh jalur janus kinase (JAK)-*signal transducer and activator of transcription* (STAT) intrasel, khususnya JAK1, JAK3, STAT3, dan STAT6.⁸

Aktivitas sel Th2 tidak disupresi oleh IL-10 yang dihasilkan sel T-reg, layaknya jenis sel T lain. Salah satu yang berfungsi meregulasi aktivitas sel Th2 adalah siklus adenomonofosfat (cAMP) intrasel. Saat sel T teraktivasi, cAMP akan lebih banyak diproduksi dengan bantuan *adenylate cyclase* yang berguna untuk mensupresi aktivasi dan proliferasi sel T lebih lanjut. Fungsi supresi cAMP pada DA tidak dapat dilaksanakan dengan baik karena diikuti juga dengan peningkatan aktivitas fosfodiesterase-4 (FDE-4) yang dapat mendegradasi cAMP di dalam sel T.^{9,10}

Fase akut juga ditandai dengan peran *group 2 innate lymphoid cell* (ILC2) yang dapat memproduksi langsung sitokin sel Th2, yaitu IL-4, IL-5, dan IL-13. Aktivasi ILC2 tidak memerlukan presentasi antigen oleh sel dendritik, sehingga respons yang terjadi lebih cepat dibandingkan sel Th2. Selain itu, sel mast, basophil, dan hilangnya *e-cadherin* pada gangguan sawar epidermis juga dapat mengaktivasi ILC2 untuk memproduksi sitokin proinflamasi.^{2,7}

Fase Kronis

Pada fase kronis, sel dominan berubah menjadi Th1. Tingginya IL-4 pada fase kronis merangsang sekresi IL-12 sel Langerhans dan IDEC yang mengakibatkan diferensiasi sel T naif menjadi sel Th1. Perubahan ini menghasilkan apoptosis keratinosit melalui interaksi interferon (IFN)- γ dengan reseptor Fas dan fibrosis akibat *remodelling* jaringan.² Peran sitokin IFN- γ ini akan dimediasi oleh jalur JAK1, JAK2, STAT1, dan STAT4.⁸

Berbagai studi melaporkan sel Th17 atau sel Th22 sebagai sel radang utama pada DA. Sel Th17/IL-23 dan sel Th22 merupakan respons yang muncul pada fase lanjut setelah kaskade inflamasi pada fase akut yang diperantarai sel Th2. Sel Th17 dikaitkan dengan DA tipe intrinsik dan tidak terdapat peningkatan IgE maupun mutasi filagrin. Kasus ini biasanya ditemukan pertama kali pada usia dewasa dan pada populasi Asia. Fenotip yang dominan pada pasien berupa hiperplasia epidermis dan parakeratosis sesuai manifestasi DA fase kronik. Studi lain juga melaporkan perbedaan sel dominan pada DA anak, remaja, dan dewasa. Seiring bertambahnya usia, jumlah sel Th22 meningkat disertai dengan penurunan jumlah sel Th2.^{2,11}

Peran *Staphylococcus aureus*

Keseimbangan mikrobiota kulit terganggu pada pasien DA, terutama rasio *Staphylococcus aureus* terhadap *Staphylococcus epidermidis*. Fungsi peptida antimikrobal, yaitu hBD-2, hBD-3, dan katelisin, dipengaruhi sitokin Th2. Akibatnya, imunitas alamiah pada pasien DA tidak mampu menghalau kolonisasi *Staphylococcus aureus*. Selain itu, *sphingosine* dan seramid, substrat bakteri komensal, juga berkurang. Namun, psoriasis, peptida antimikrobal yang menghambat pertumbuhan *Escherichia coli*, meningkat. Peningkatan psoriasis juga mengakibatkan respons inflamasi kulit bertambah dan menghambat diferensiasi keratinosit yang mengakibatkan bertambah parahnya manifestasi DA.^{2,12}

Kolonisasi *Staphylococcus aureus* dan toksin yang dihasilkan dapat mengeksaserbasi inflamasi pada DA dan merusak sawar kulit. Selain melalui aktivasi *pattern recognition receptor* (PRR) pada keratinosit, *Staphylococcus aureus* juga memiliki *toxic shock syndrome toxin 1* (TSST-1) dan enterotoksin yang dapat langsung mengaktivasi sel T, terutama sel Th1 dan Th17. Proses ini merupakan salah satu faktor yang memengaruhi transisi DA ke fase kronik.^{2,12}

Faktor Eksternal

Beberapa stimulus eksternal dilaporkan meningkatkan risiko terjadinya DA. Tingginya kandungan mineral dalam air, yaitu kalsium karbonat dan klorin, merupakan salah satu faktor eksternal yang berhubungan dengan DA pada pasien dengan mutasi filagrin. Faktor lain yang dilaporkan memiliki interaksi dengan mutasi filagrin adalah memiliki kucing pada usia dini, durasi menyusui singkat, dan paparan *phthalate* (bahan penyusun plastik). Faktor eksternal lainnya meningkatkan risiko DA secara langsung tanpa hubungan dengan faktor genetik. Polusi udara, rokok, penggunaan sabun alkali, konsumsi makanan berpengawet dilaporkan mengakibatkan atau memperburuk DA melalui perubahan sawar kulit, induksi kematian sel, dan gangguan regulasi sistem imun.⁴

TATA LAKSANA DERMATITIS ATOPIK BERBASIS PATOGENESIS

Pemahaman yang lebih baik mengenai patogenesis DA menghadirkan modalitas terapi baru yang dikembangkan dengan menargetkan molekul spesifik seperti pada Gambar 1 dan 2.

Restorasi Sawar Kulit

Pelembap

Pelembap berusaha mengembalikan fungsi sawar kulit yang terganggu pada DA. Pelembap oklusif menggantikan fungsi stratum korneum yang terganggu dan menjadi lebih tipis akibat defek filagrin, sementara humektan menjaga hidrasi stratum korneum dengan meretensi air menggantikan fungsi NMF yang berkurang pada DA.¹³ Oleh karena itu, pelembap dengan kombinasi bahan aktif berbeda sebenarnya memiliki efektivitas lebih baik pada DA. Urea 5–10% atau gliserin 20% dilaporkan paling bermanfaat pada DA. Studi yang mendukung bahan aktif baru, misalnya seramid, laktat, dan minyak zaitun, masih sedikit. Studi yang ada menggunakan jenis dan konsentrasi yang berbeda dan belum ada parameter standar yang dapat digunakan untuk menilai efektivitas pelembap pada DA.¹⁴

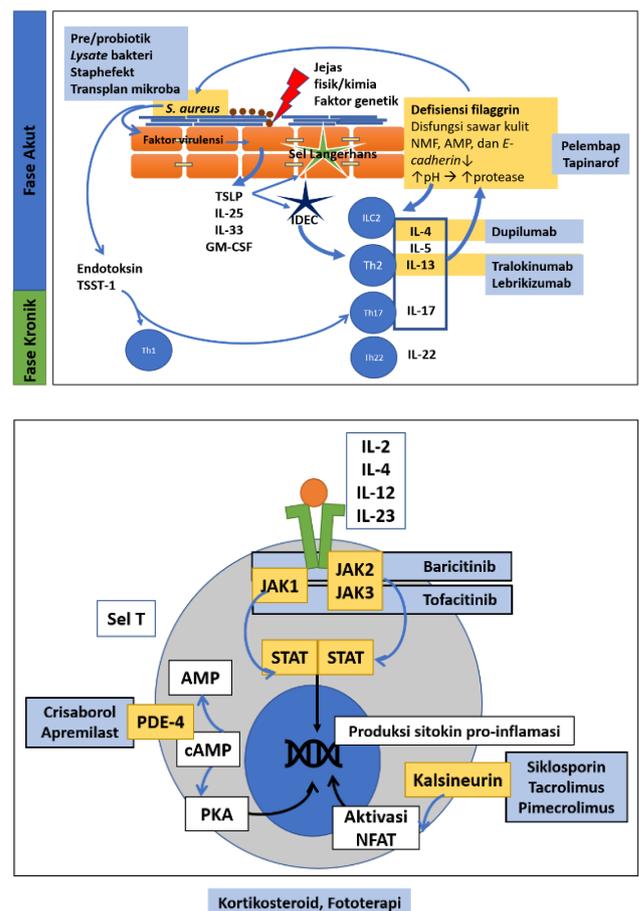
Regulasi Imun

Obat biologik

Dupilumab merupakan antibodi monoklonal pertama yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk tata laksana DA derajat sedang-berat pada pasien di atas usia 6 tahun. Dupilumab menghambat respons inflamasi yang diperantarai sel Th2 melalui ikatannya dengan subunit IL-4Rα pada reseptor IL-4 dan IL-13.¹⁵ Uji

klinis fase III melaporkan penurunan skor *Eczema Area and Severity Index* sebesar 75% (EASI75) dibandingkan *baseline* dan perbaikan parameter klinis lain pada 44–51% pasien dewasa dengan DA derajat sedang-berat yang mendapatkan injeksi subkutan dupilumab 300 mg tiap minggu atau tiap 2 minggu selama 16 minggu. Respons klinis yang hanya diamati pada setengah subjek di antara kelompok uji mengindikasikan sel Th2 bukanlah sel yang utama berperan pada inflamasi.¹⁶ Penggunaan dupilumab selama 52 minggu dilaporkan dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping yang bermakna, yaitu eritema dan edema pada lokasi injeksi serta konjungtivitis.¹⁷

Tralokinumab dan lebrizumab bekerja menghambat IL-13. Uji klinis fase III menunjukkan injeksi subkutan tralokinumab 300 mg tiap 2 minggu selama 16 minggu menghasilkan perbaikan skor EASI75 pada 33,2% pasien DA derajat sedang-berat yang 3 kali lebih besar dibandingkan plasebo.¹⁸ Guttman-Yassky



Gambar 1. Berbagai terapi dermatitis atopik berdasarkan pathogenesis. Terapi dengan mekanisme kerja ekstraseluler memengaruhi berbagai komponen dalam pathogenesis DA (A). Terapi dengan mekanisme kerja intraseluler utamanya memodulasi kaskade pensinyalan yang berperan dalam aktivasi dan produksi sitokin pada sel T (B). Kotak kuning menandakan target terapi dan kotak biru menandakan jenis terapi.

dkk. melaporkan uji klinis fase IIb lebrikizumab sebagai monoterapi pada pasien DA derajat sedang-berat. Perubahan skor EASI75 terjadi pada 56–61% pasien yang menerima injeksi subkutan lebrikizumab 250 mg setiap 2 minggu atau 4 minggu dibandingkan dengan 24% pada plasebo di minggu ke-16. Efek samping yang dilaporkan serupa dengan dupilumab.¹⁹

Antimetabolit

Siklosporin merupakan antimetabolit yang digunakan pada tata laksana DA derajat sedang-berat. Siklosporin bekerja melalui ikatan dengan kalsineurin yang penting untuk transpor NFAT ke dalam nukleus. Akibatnya, tidak terjadi diferensiasi dan produksi sitokin sel T. Dosis siklosporin dimulai 2,5 mg/kgBB dan ditingkatkan sebanyak 0,5–1 mg/kgBB tiap 2 sampai 4 minggu hingga mencapai dosis 5 mg/kgBB atau tercapai respons klinis yang diinginkan. Siklosporin dilaporkan dapat digunakan sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan kortikosteroid topikal. Penggunaannya dibatasi sampai maksimal dua tahun untuk menghindari efek samping, berupa hipertensi dan nefrotoksitas. Berbagai uji klinis melaporkan penggunaan siklosporin dapat mengontrol DA refrakter pada 48–62% pasien dengan durasi terapi 6–8 minggu.²⁰

Kalsineurin inhibitor topikal juga digunakan sebagai lini kedua terapi DA. Sediaan yang tersedia untuk terapi DA saat ini adalah salep tacrolimus 0,1% untuk DA derajat sedang-berat pada dewasa, serta salep tacrolimus 0,03% dan krim pimecrolimus 1% untuk DA pada anak usia lebih dari 2 tahun. Terapi pimecrolimus atau tacrolimus dua kali seminggu juga dilaporkan efektif untuk mencegah eksaserbasi DA. Meskipun tacrolimus dan pimecrolimus memberikan efek samping berupa rasa terbakar, tersengat, atau pruritus, akan tetapi tidak dilaporkan efek samping atrofi kulit.²¹

Berbagai laporan kasus melaporkan azatioprin, metotreksat, dan mikofenolat mofetil bermanfaat pada tata laksana DA, namun data mengenai dosis efektifnya pada DA masih sedikit. Obat tersebut digunakan pada DA berat dan refrakter jika terdapat kontraindikasi terhadap siklosporin.²⁰

Kortikosteroid

Kortikosteroid topikal merupakan terapi utama pada tata laksana DA. Penggunaan kortikosteroid topikal tidak hanya menunjukkan efek terapeutik pada fase akut DA. Berbagai uji klinis telah membuktikan penggunaan kortikosteroid topikal selama dua hari berturut-turut tiap minggu sebagai terapi rumatan menurunkan eksaserbasi lebih dari 50% dibandingkan dengan pelembap. Namun, belum ada uji klinis yang menilai keamanan jangka

panjangnya.²¹

Kortikosteroid sistemik hanya dipertimbangkan dalam waktu singkat untuk mengontrol fase akut pada DA derajat berat yang refrakter. Penggunaannya dibatasi selama kurang dari seminggu untuk menghindari berbagai efek samping sistemik. Selain itu, fenomena *rebound* sering terjadi saat kortikosteroid sistemik dihentikan. Uji klinis menggunakan prednisolon 0,5–0,8 mg/kgBB selama 2 minggu tidak lebih superior pada terapi DA derajat berat dibandingkan siklosporin.²⁰

Inhibitor fosfodiesterase

Fosfodiesterase merupakan enzim yang mendegradasi cAMP menjadi bentuk nonaktif. cAMP akan mengaktivasi fosfokinase A (PKA) yang dapat menghambat transkripsi sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan transkripsi sitokin anti-inflamasi. Aktivitas PDE-4 ditemukan meningkat pada berbagai sel inflamasi pada DA.⁹

Inhibitor PDE-4 topikal dan oral telah diteliti pada tata laksana DA, namun hanya salep crisaborol 2% yang disetujui FDA digunakan di atas usia 3 bulan. Berbagai studi membandingkan penggunaan salep crisaborol 2% dua kali sehari selama 28 hari dan mendapatkan perbaikan lesi DA pada 30% pasien. Efek samping yang sering ditemukan berupa eritema, nyeri, dan rasa tidak nyaman pada daerah aplikasi sehingga menjadikannya pilihan terapi yang relatif aman pada DA. Sementara itu, sediaan oral inhibitor PDE-4, apremilast, dilaporkan tidak memberikan perbaikan klinis yang bermakna pada DA derajat sedang-berat setelah terapi selama 12 minggu. Terlebih lagi, apremilast 40 mg menimbulkan efek samping berat berupa selulitis.²²

Inhibitor janus kinase

Sitokin yang terlibat dalam patogenesis DA memerlukan jalur transduksi sinyal JAK dan STAT, terutama JAK1. Tofacitinib merupakan inhibitor JAK, terutama JAK1 dan JAK3, yang pertama kali ditemukan. Tofacitinib tersedia dalam sediaan oral dan salep tofacitinib 2%. Data mengenai tofacitinib sebagai terapi sistemik hanya tersedia berupa laporan kasus pada 6 pasien DA yang refrakter dengan terapi standar. Penurunan SCORAD lebih dari 50% terjadi pada minggu ke-29 setelah terapi tofacitinib 5 mg sebanyak 1–2 kali sehari. Uji klinis fase II yang membandingkan penggunaan salep tofacitinib 2% dua kali sehari selama 1 bulan terhadap plasebo pada DA melaporkan rerata penurunan skor EASI pada kelompok uji mencapai 82% tanpa efek samping yang bermakna.²³

Baricitinib merupakan inhibitor JAK1 dan JAK2. Uji klinis fase II yang membandingkan berbagai dosis baricitinib dengan plasebo selama 16 minggu menemukan baricitinib 4 mg efektif dalam mengurangi 50% EASI pada 61% pasien. Perubahan telah dapat diobservasi sejak minggu ke-4 studi. Namun, penggunaan kortikosteroid topikal sebelum studi mengaburkan efektivitas baricitinib. Selain itu, penelitian lebih lanjut dibutuhkan mengenai efek samping berupa emboli paru, limfoma, dan peningkatan kreatinin fosfokinase akibat penggunaan baricitinib.²⁴

Agonis reseptor aril hidrokarbon

Reseptor aril hidrokarbon (AhR) merupakan reseptor pada kulit yang mengenali benda asing. Peran AhR dalam patogenesis DA belum jelas. Namun, AhR berperan dalam pengaturan ekspresi gen sawar kulit dan sitokin Th2 serta melindungi kulit dari stres oksidatif pada inflamasi. Tapinarof merupakan ligan sintetik yang dibuat menyerupai ligan endogen AhR.²⁵

Peppers, dkk melaporkan krim tapinarof 1% dua kali sehari efektif menurunkan EASI75 pada 60% subjek dibandingkan dengan plasebo yang hanya menurunkan EASI pada 24-25% subjek. Perbaikan parameter klinis diamati sejak minggu ke-12 penggunaannya. Efek sampingnya ringan, berupa nasofaringitis, sakit kepala, dan folikulitis.²⁶

Fototerapi

Fototerapi berbasis sinar ultraviolet (UV) direkomendasikan sebagai terapi lini kedua pada DA derajat ringan-sedang. *Narrow-band UVB* (NB-UVB) mampu menginduksi apoptosis sel T, terutama sel Th1, sedangkan UVA-1 memiliki kemampuan memodulasi sel Langerhans.²⁷ NB-UVB biasanya diindikasikan untuk lesi kronik dan UVA-1 (340–400 nm) untuk eksaserbasi akut pada DA. Dosis dan frekuensi terapi yang digunakan pada masing-masing terapi disesuaikan dengan tipe kulit menurut Fitzpatrick. Penggunaan modalitas lain, yaitu *low level light therapy* dan laser vaskular, belum dapat direkomendasikan pada penatalaksanaan DA.²⁸

Terapi berbasis mikrobiota

Pasien DA mengalami gangguan komposisi mikrobiota pada kulit dan usus, sehingga dikembangkan terapi yang bertujuan mengembalikan keseimbangan mikrobiota. Keseimbangan mikrobiota kulit dan usus dapat dicapai dengan pemberian probiotik. *Lactobacillus*

dan *Bifidobacterium* sempat diteliti dalam berbagai uji klinis, namun suplementasi oral tidak memberikan hasil yang memuaskan. Penggunaan probiotik malah dilaporkan meningkatkan risiko sensitisasi terhadap alergen pada usia dini.^{29,30}

Modifikasi mikrobiota kulit juga diuji coba menggunakan berbagai metode, yaitu penggunaan *lysate*, transplan mikroorganisme, dan eliminasi langsung *S. aureus*. Penggunaan krim yang mengandung *lysate* bakteri non-patogen *Vitreoscilla filiformis* dapat memodulasi produksi peptida antimikrobal dan menurunkan kolonisasi bakteri patogen, khususnya *S. aureus*, setelah penggunaan dua kali per hari selama 29 hari pada lesi DA ringan.³⁰ Transplan mikroba yang dapat menekan populasi *S. aureus* dipikirkan sebagai alternatif terapi pada DA. Penelitian pendahuluan transplan *Roseomonas mucosa* pada lesi DA menunjukkan perbaikan klinis bermakna, berkurangnya frekuensi penggunaan kortikosteroid topikal, dan meningkatnya kolonisasi oleh *Staphylococcus* koagulase negatif pada pasien DA dewasa dan anak.^{15,30} Eliminasi *S. aureus* secara langsung mungkin memiliki manfaat pada DA. Meskipun demikian, penggunaan antibiotik tidak dianjurkan karena dapat memengaruhi pertumbuhan bakteri komensal dan menginduksi resistensi. Staphefekt, sebuah enzim yang direkombinasi menggunakan bakteriofag, telah dikembangkan untuk mengeliminasi berbagai galur *S. aureus* spesifik. Namun, belum ada uji klinis yang mendukung efektivitasnya pada DA.³⁰

KESIMPULAN

Selama bertahun-tahun, pilihan terapi DA terbatas pada kortikosteroid, inhibitor kalsineurin, dan antihistamin. Terapi konvensional memang bermanfaat pada DA, namun sering mengakibatkan efek samping yang tidak diharapkan karena mekanisme kerjanya yang tidak spesifik. Pemahaman mengenai patogenesis DA telah menghadirkan berbagai inovasi dalam tata laksana DA, sehingga terapi dengan target spesifik telah banyak dikembangkan. Studi yang ada membuktikan terapi baru yang menasar patogenesis efektivitasnya sebanding dengan terapi konvensional dengan efek samping yang minimal. Namun, data mengenai profil keamanan pada penggunaan jangka panjang masih terbatas. Selain itu, efeknya yang dilaporkan bervariasi pada tiap pasien menggarisbawahi pentingnya peran klinisi dalam memilih terapi yang tepat berdasarkan fase dan gejala klinis DA yang dialami pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Martin MJ, Estravis M, Garcia-Sanchez A, Davila I, Isidoro-Garcia M, Sanz C. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. *Genes (Basel)*. 2020;11(4).
2. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen*. 2017;37:14.
3. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):84–92.
4. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:21–37.
5. Sugita K, Kabashima K. Tight junctions in the development of asthma, chronic rhinosinusitis, atopic dermatitis, eosinophilic esophagitis, and inflammatory bowel diseases. *Journal of Leukocyte Biology*. 2020;107(5):749–762.
6. Lee JU, Kim LK, Choi JM. Revisiting the Concept of Targeting NFAT to Control T Cell Immunity and Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:2747.
7. Kader HA, Azeem M, Jwayed SA, et al. Current Insights into Immunology and Novel Therapeutics of Atopic Dermatitis. *Cells*. 2021;10(6).
8. Szalus K, Trzeciak M, Nowicki RJ. JAK-STAT Inhibitors in Atopic Dermatitis from Pathogenesis to Clinical Trials Results. *Microorganisms*. 2020;8(11).
9. Guttman-Yassky E, Hanifin JM, Boguniewicz M, et al. The role of phosphodiesterase 4 in the pathophysiology of atopic dermatitis and the perspective for its inhibition. *Exp Dermatol*. 2019;28(1):3–10.
10. Jin SL, Goya S, Nakae S, et al. Phosphodiesterase 4B is essential for T(H)2-cell function and development of airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1252–1259 e1212.
11. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):1–11.
12. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):336–349.
13. Giam YC, Hebert AA, Dizon MV, et al. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy*. 2016;6(2):120–128.
14. Lindh JD, Bradley M. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(5):341–359.
15. Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(1):21–31.
16. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1090–1091.
17. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287–2303.
18. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):135–141.
19. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(4):411–420.
20. Megna M, Napolitano M, Patrino C, et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(1):1–23.
21. Mayba JN, Gooderham MJ. Review of Atopic Dermatitis and Topical Therapies. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(3):227–236.
22. Simpson EL, Imafuku S, Poulin Y, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Apremilast in Patients with Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):1063–1072.
23. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):395–399.
24. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):913–921 e919.
25. Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21).
26. Peppers J, Paller AS, Maeda-Chubachi T, et al. A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):89–98 e83.
27. Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2015;8:511–520.
28. Kemeny L, Varga E, Novak Z. Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(11):1205–1214.
29. Blicharz L, Rudnicka L, Samochocki Z. Staphylococcus aureus: an underestimated factor in the pathogenesis of atopic dermatitis? *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(1):11–17.
30. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med*. 2019;8(4).