



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 Dermatositis (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 <i>Sonia Hanifati</i>	32
--	----

ARTIKEL ASLI

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

LAPORAN KASUS

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

TINJAUAN PUSTAKA

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

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*

TERAPI PSORIASIS DI MASA PANDEMI COVID-19

Siti Efrida Fiqnasyani, Arie Kusumawardani*

*Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FK Universitas Sebelas Maret/ RSUD dr. Moewardi Surakarta, Surakarta, Indonesia*

ABSTRAK

Psoriasis merupakan penyakit inflamasi kulit kronis residif yang disebabkan oleh proses autoimun. Prevalensi psoriasis di seluruh dunia berkisar antara 2-3% dengan prevalensi di Asia cenderung rendah yaitu kurang dari 0,5%. Psoriasis terdiri dari plak eritematosa berskuama dan paling sering terjadi pada siku, lutut, kulit kepala, dan punggung bagian bawah. Oleh karena dilaporkan sering mengalami kekambuhan, psoriasis memerlukan terapi rumatan berupa terapi sistemik seperti retinoid, metotreksat, alefacept, dan efalizumab. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) dan bersifat sangat menular. Adanya pandemi COVID-19 sangat berdampak terhadap pelaksanaan pelayanan kesehatan, termasuk pengobatan pasien psoriasis. Infeksi COVID-19 dan pengobatan terkait juga dapat berpengaruh pada tingkat keparahan klinis maupun eksaserbasi psoriasis pada pasien. Tatalaksana COVID-19 yang kurang adekuat dapat memicu badai sitokin dan menyebabkan acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis, serta berbagai komplikasi lainnya. Pasien COVID-19 yang mengalami badai sitokin dengan peningkatan IL-6 dan IL-17 dapat berpotensi mengalami eksaserbasi psoriasis. Terapi biologi bagi penderita psoriasis di masa pandemi COVID-19 harus dipertimbangkan dengan baik sesuai kondisi masing-masing pasien.

Kata kunci : psoriasis, autoimun, COVID-19, terapi biologi

PSORIASIS THERAPY DURING THE COVID-19 PANDEMIC

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic residue inflammatory skin disease caused by an autoimmune process. The world-wide prevalence of psoriasis ranges from 2-3% with the prevalence in Asia tends to be low, which is less than 0.5%. Psoriasis consists of erythematous scaly plaques and occurs most commonly on the elbows, knees, scalp, and lower back. Because of the reported frequent recurrences, psoriasis requires maintenance therapy in the form of systemic therapy such as retinoids, methotrexate, alefacept, and efalizumab. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a respiratory infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and is highly contagious. The COVID-19 pandemic has a negative impact on psoriasis management and healthcare delivery. Infection of COVID-19 and its related medications can also affect the clinical severity and exacerbation in patient with psoriasis. Inadequate management of COVID-19 can trigger a cytokine storm and cause acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis, and other complications. COVID-19 patients who experience a cytokine storm with elevated IL-6 and IL-17 may potentially experience psoriasis exacerbations. Biological therapy for psoriasis during pandemic should be carefully considered according to the individual patient's condition.

Key words: psoriasis, autoimmune, COVID-19, biology therapy

Korespondensi:

Jl. Kolonel Sutarto No. 132 Jebres, Kec.
Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah 57126
Telp: 0274-634848/082223363338
Email: fiqnasyani@gmail.com

PENDAHULUAN

Psoriasis merupakan penyakit inflamasi kulit kronis residif yang disebabkan oleh proses autoimun.¹ Sekitar 2-3% populasi di seluruh dunia menderita penyakit tersebut. Psoriasis diperkirakan terjadi pada 0,73-2,9% populasi di Eropa dan 0,7-2,6% di Amerika Serikat, sedangkan kurang dari 0,5% di populasi Asia.² Insidensi psoriasis di beberapa rumah sakit pendidikan di Indonesia didapatkan sebesar 1,21-2,39%. Febriani dan Muliarto melakukan penelitian di RSUD Dr. Moewardi, Surakarta, melaporkan 162 kasus psoriasis pada rentang tahun 2017-2019 dan ditemukan hampir seimbang antara laki-laki dan perempuan, paling banyak berumur 45-69 tahun.³ Psoriasis dilaporkan sering kambuh sehingga memerlukan terapi rumatan berupa terapi sistemik seperti retinoid, metotreksat, alefacept, dan efalizumab.⁴

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Penyakit ini bersifat sangat menular dan banyak menyebabkan kematian sehingga dinyatakan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) sejak bulan Maret 2020. Kondisi tersebut menyebabkan pasien psoriasis sulit berobat dikarenakan adanya pembatasan sosial berskala besar.^{4,5} Tulisan ini ditujukan untuk menambah wawasan mengenai tatalaksana pasien psoriasis khususnya di masa pandemi COVID-19 agar kekambuhan dapat dicegah.

DAMPAK PANDEMI COVID-19 TERHADAP PENGOBATAN PSORIASIS

Pandemi COVID-19 sangat berdampak terhadap pelayanan kesehatan, termasuk pengobatan pasien psoriasis. Penggunaan teknologi telekomunikasi berupa teledermatologi dapat membantu serta mempermudah pasien psoriasis untuk melanjutkan pengobatan dan mencegah kekambuhan. Teledermatologi dapat dimanfaatkan oleh dokter spesialis kulit untuk mengevaluasi keberhasilan terapi tanpa meningkatkan risiko penularan COVID-19.⁵

Masa pandemi COVID-19 dan anjuran pemerintah untuk tetap berada di rumah akan meningkatkan level stres; dimana stres merupakan salah satu faktor eksternal yang dapat memicu kekambuhan psoriasis.^{1,5} Penelitian Kuang dkk mendapatkan adanya peningkatan kejadian perburukan lesi psoriasis akibat stres yang disebabkan oleh pembatasan sosial berskala besar dan hilangnya pendapatan. Perburukan eksaserbasi psoriasis ditemukan lebih banyak pada pasien yang menjalani karantina dibanding pasien yang tidak menjalani karantina (58,5% vs. 37,9%). Angka eksaserbasi psoriasis juga meningkat 2,08 kali lipat pada pasien yang dikarantina.⁶

Eksaserbasi psoriasis akibat pandemi COVID-19 dapat makin tidak terkendali karena sulitnya akses ke fasilitas kesehatan terdekat. Tatalaksana yang tidak adekuat dapat menyebabkan perburukan klinis psoriasis seperti rasa gatal dan gangguan penampilan serta menyebabkan rasa tidak percaya diri, sehingga akan berpengaruh terhadap *Dermatology of Life Quality Index* (DLQI) pasien.¹

DAMPAK SARS-CoV-2 TERHADAP PSORIASIS

Beberapa faktor pencetus psoriasis seperti stres, medikasi, dan trauma akan memicu sel imun bawaan pada kulit seperti sel dendritik dan makrofag untuk memproduksi sitokin proinflamasi seperti IL-23 dan IL-6. Sitokin proinflamasi tersebut menyebabkan diferensiasi sel Th-17 dan menghasilkan IL-17A, IL-17F, serta TNF- α yang menginduksi keratinosit untuk memproduksi sitokin dan kemokin sehingga akan mengaktifasi sel imun bawaan. Proses yang terus berulang dan membentuk suatu siklus akan memicu terbentuknya lesi psoriasis.⁷

SARS-CoV-2 memiliki masa inkubasi selama 3-14 hari, kemudian virus akan menyebar melalui pembuluh darah menuju jaringan yang banyak mengekspresikan reseptor *angiotensin-converting enzyme-2* (ACE-2) seperti paru, saluran gastrointestinal, dan jantung. Gejala awal umumnya ringan, sedangkan gejala lanjutan terjadi 4-7 hari setelah timbul gejala awal. Pada fase tersebut dapat terjadi demam, sesak napas, perburukan lesi paru, penurunan kadar limfosit, peningkatan penanda biologi untuk inflamasi, dan hiperkoagulasi. Tatalaksana yang kurang adekuat dapat memicu badai sitokin dan menyebabkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis, serta berbagai komplikasi lainnya. Badai sitokin merupakan suatu keadaan hiperaktivitas respon imun yang ditandai dengan pelepasan interferon (IFN), interleukin (IL), *tumor necrosis factor* (TNF), kemokin, dan beberapa mediator inflamasi lainnya yang menyebabkan efek toksik. Virus SARS-CoV-2 secara cepat mengaktifkan sel T helper-1 (Th-1) untuk menyekresikan sitokin proinflamasi seperti *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) dan IL-6. GM-CSF akan mengaktifkan sel monosit CD14⁺ dan CD16⁺ untuk memproduksi IL-6, TNF- α , IL-17, dan sitokin lainnya dalam jumlah besar.⁸ Pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 akan mengalami badai sitokin dengan peningkatan IL-6 dan IL-17 yang dapat menyebabkan eksaserbasi psoriasis.^{7,8} Penelitian epidemiologi oleh Kutlu dan Metin mendapatkan 93 pasien COVID-19 dengan riwayat penyakit dermatologi, 6 pasien (6,5%) memiliki riwayat psoriasis.⁹

HUBUNGAN ANTARA PENGobatan COVID-19 DAN PSORIASIS

Berdasarkan panduan WHO terbaru tahun 2021 menyatakan bahwa terapi COVID-19 yang direkomendasikan saat ini, yaitu penghambat reseptor IL-6 (tocilizumab, sarilumab), kortikosteroid, serta casirivimab dan imdevimab yang kondisional untuk pasien dengan seronegatif atau berisiko tinggi mengalami derajat berat. Remdesivir disarankan untuk tidak ditambahkan dalam manajemen perawatan pasien, namun kondisional. Terapi COVID-19 yang tidak lagi direkomendasikan, yaitu plasma konvalesen, hidroksiklorokuin (HCQ), lopinavir/ritonavir (LPV/r), ivermectin, dan azitromisin. Beberapa terapi yang masih dalam uji klinis, antara lain antibodi monoklonal (mAbs) jenis lainnya, ivermectin, dan kolkisin.¹⁰

Suplementasi vitamin merupakan salah satu terapi suportif dalam tatalaksana COVID-19. Selama menjalani isolasi atau perawatan di rumah sakit, pasien dianjurkan mengonsumsi vitamin C dan D, dikombinasi dengan vitamin B1 apabila menderita derajat berat atau kritis.¹¹

Vitamin C memiliki berbagai fungsi fisiologis seperti efek antioksidan, antiinflamasi, antitrombotik, dan immunomodulator. Penelitian Tampa dkk pada pasien psoriasis menunjukkan hubungan bermakna antara peningkatan konsentrasi vitamin C dengan penurunan skor PASI. Hal ini disebabkan karena vitamin C dapat memodulasi respon imun dan inflamasi, regulasi ekspresi molekul adhesi, menghambat *mitogen-activated protein kinase*-p38 (MAPK-p38), *nuclear factor kappa-β* (NFKB), IL-1, IL-6, IL-33, serta TNF.¹²

Pasien COVID-19 juga disarankan mengonsumsi suplemen vitamin D 400-1000 IU/hari.¹¹ Vitamin D akan menginduksi katelisin dan defensin yang dapat menurunkan replikasi virus serta sitokin proinflamasi yang menyebabkan kerusakan jaringan paru. Analog vitamin D merupakan salah satu terapi topikal lini pertama pada psoriasis, selain penggunaan emolien dan glukokortikoid.¹³ Vitamin D dapat meregulasi proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis keratinosit pada lesi psoriasis. Vitamin D juga dapat mencegah proliferasi sel T dan menginduksi sel Treg sehingga menurunkan respon imun berlebih pada kulit dan mengurangi inflamasi.¹⁴

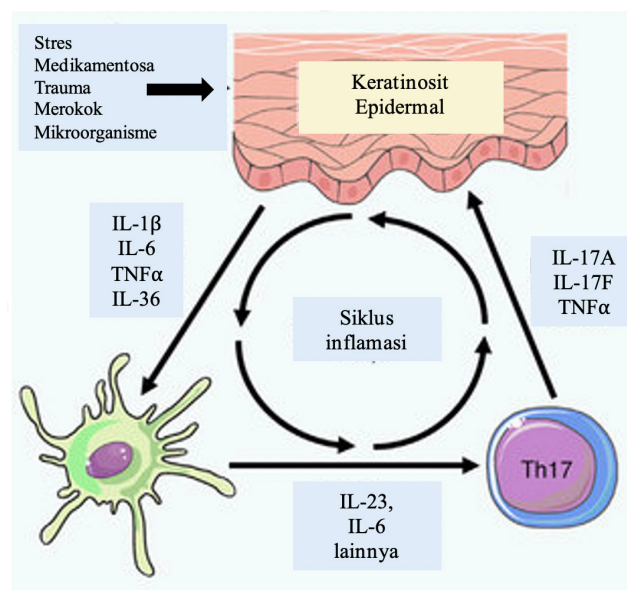
Tiamin atau vitamin B1 adalah prekursor dari koenzim esensial tiamin pirofosfat (TPP) yang diperlukan untuk metabolisme glukosa; berfungsi meningkatkan sistem imun tubuh dan terbukti mengurangi risiko beberapa penyakit. Tiamin juga bekerja sebagai penghambat isoenzim karbonat anhidrase; sehingga, tiamin dosis tinggi yang diberikan kepada pasien pada tahap awal infeksi COVID-19 dapat mengurangi kejadian hipoksia dan rawat inap. Studi *in-vitro* menemukan bahwa tiamin

dosis tinggi menurunkan respon pro-inflamasi sel Th-17 yang diyakini terkait dengan badai sitokin COVID-19.¹⁵

Kombinasi terapi vitamin C dan tiamin dengan/ tanpa hidrokortison pada pasien kritis tanpa COVID-19 menunjukkan penurunan risiko gagal organ dan mortalitas.¹⁰ Penelitian oleh Marik dan Long melaporkan sebuah kasus psoriasis pustular dengan komplikasi ARDS yang menunjukkan perbaikan signifikan setelah diterapi dengan kombinasi kortikosteroid sistemik dosis rendah, vitamin C, dan tiamin. Kombinasi ini diyakini memiliki sifat antiinflamasi yang sinergis dan poten dengan efek samping minimal yang dimungkinkan akan mengurangi morbiditas dan mortalitas pasien ARDS apapun penyebabnya.¹⁶

Penghambat reseptor IL-6 berupa tocilizumab dan sarilumab merupakan terapi lainnya yang direkomendasikan untuk penanganan COVID-19. Peningkatan konsentrasi IL-6 dikaitkan dengan perburukan pada COVID-19, termasuk gagal napas dan kematian. Tocilizumab dan sarilumab adalah antibodi monoklonal yang bekerja antagonis terhadap terbentuknya ikatan membran (mIL-6R) dan reseptor IL-6 yang larut (IL-6R/sIL-6R) dan ditemukan bermanfaat mengurangi mortalitas dan kebutuhan ventilasi mekanik pada pasien COVID-19.¹⁰

Di kulit, IL-6 berpartisipasi dalam patogenesis psoriasis dengan menginduksi proliferasi keratinosit dan diferensiasi Th17.⁷ Saggini dkk menyatakan bahwa agen anti-IL-6 berpotensi menjadi terapi yang menjanjikan untuk pengobatan psoriasis pustular. Beberapa laporan kasus menunjukkan tocilizumab dapat menjadi terapi psoriasis, namun ada pula yang melaporkan kejadian lesi kulit mirip psoriasis akibat pemakaian tocilizumab.



Gambar 1. Psoriasis dengan sitokin proinflamasi.⁷

Laporan kasus oleh Shimizu dkk menemukan tocilizumab efektif sebagai terapi lesi kulit dengan bentuk psoriasis yang diinduksi agen antagonis TNF- α berupa etanercept (ETN) pada pasien dengan JIA. Penelitian oleh Hayakawa dkk melaporkan kasus erupsi kulit mirip psoriasis yang muncul setelah pemberian tocilizumab pada pasien dengan rheumatoid arthritis yang mengalami resolusi setelah interval dosis tocilizumab dipendekkan dan rute injeksi diganti subkutan.¹⁷

Casirivimab dan imdevimab adalah dua antibodi monoklonal dengan mekanisme mengikat protein lonjakan SARS-CoV-2 dan telah teruji menunjukkan aktivitas antivirus pada hewan uji coba. Data farmakokinetik pada pasien COVID-19 yang tidak berat menunjukkan bahwa konsentrasi antivirus dari kedua antibodi dicapai dan dipertahankan selama setidaknya 28 hari setelah pemberian kombinasi intravena dengan dosis total 1200 mg atau lebih. Belum ada data farmakokinetik casirivimab dan imdevimab pada COVID-19 derajat berat/kritis. Dihipotesiskan bahwa efek obat tersebut mungkin lebih besar atau terbatas pada individu seronegatif yang belum memiliki antibodi. Casirivimab dan imdevimab secara bersamaan dapat diberikan pada pasien psoriasis yang terinfeksi SARS-CoV-2 yang memenuhi kriteria spesifik dan berisiko tinggi rawat inap atau perburukan.^{10,18,19}

Kortikosteroid adalah salah satu obat anti-inflamasi yang menekan produksi banyak sitokin fase awal (IL-1 β , IL-6, TNF- α , dll), sehingga menjadi terapi yang efektif dan umum digunakan pada beberapa penyakit inflamasi paru. Pada COVID-19, terjadi deregulasi respon imun pejamu yang menyebabkan kondisi inflamasi sistemik parah. Kortikosteroid merupakan obat imunomodulator kuat yang melalui efek genomik dan non-genomik membantu mencegah atau melemahkan keadaan hiperinflamasi pada COVID-19 derajat berat.²⁰

Kortikosteroid sistemik untuk manajemen COVID-19 pada pasien dengan psoriasis tidak dikontraindikasikan dan tidak boleh ditahan karena kekhawatiran psoriasis yang berpotensi melebar (*flare up*) setelah penghentian kortikosteroid ketika bukti menunjukkan efektivitas untuk mengobati penyakit COVID-19.^{18,19}

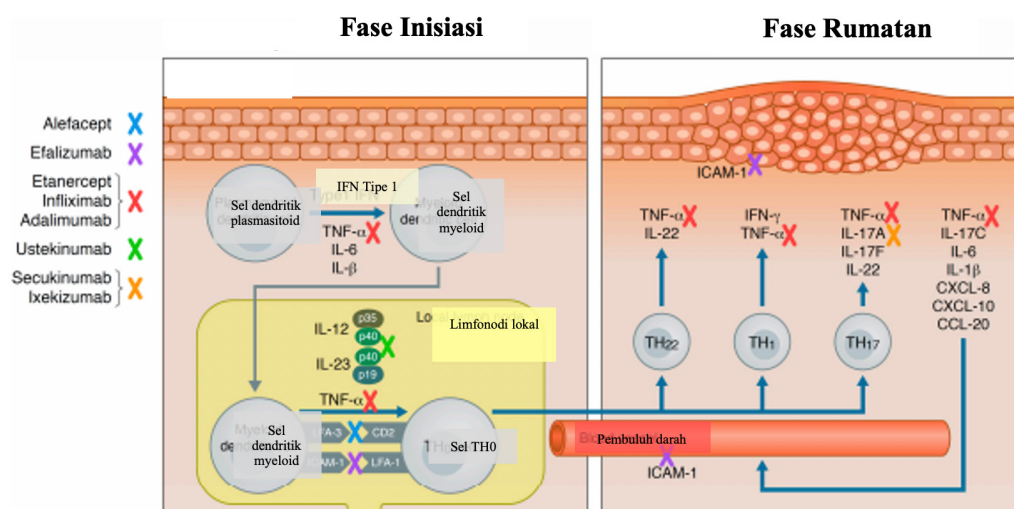
Remdesivir adalah prodrug analog adenosin monofosforamidat baru yang dimetabolisme menjadi bentuk trifosfat aktif yang menghambat sintesis RNA virus. Remdesivir memiliki aktivitas antivirus *in-vitro* dan *in-vivo* terhadap SARS-CoV-2. Beberapa pedoman merekomendasikan penggunaan remdesivir secara kondisional pada pasien COVID-19 derajat berat/kritis.¹¹ *National Psoriasis Foundation* memperbolehkan penggunaan remdesivir pada pasien psoriasis yang menderita COVID-19 dan menjalani rawat inap.^{18,19} Belum terdapat bukti penelitian yang menunjukkan pengaruh remdesivir terhadap perkembangan penyakit psoriasis.

TATALAKSANA PSORIASIS DI MASA PANDEMI COVID-19

Asitretin

Asitretin merupakan retinoid sintesis dengan metabolit etretinat yang aktif secara farmakologis. Asitretin dapat memodulasi proliferasi dan diferensiasi keratinosit serta memiliki efek imunomodulator dan antiinflamasi. Asitretin dapat digunakan sebagai terapi lini kedua pada psoriasis yang resisten terhadap terapi topikal dan lebih efektif sebagai terapi kombinasi, sehingga sering dikombinasikan dengan modalitas lainnya seperti UVB, *psoralen ultraviolet A-range* (PUVA) 320-400 nm, dan agen biologi.²¹

Penelitian kohort observasional oleh Ricardo dan



Gambar 2. Mekanisme kerja agen biologi pada psoriasis.²⁵

Lipner menunjukkan tidak ada peningkatan kejadian infeksi serius dibanding penggunaan metotreksat, dikarenakan efek immunosupresan asitretin tidak sebesar metotreksat. Asitretin tidak meningkatkan risiko infeksi virus atau saluran napas, sehingga aman digunakan selama pandemi COVID-19. Efek immunosupresan asitretin ringan, sehingga banyak digunakan sebagai terapi pasien psoriasis dengan infeksi HIV.²²

Metotreksat

Metotreksat merupakan obat golongan antineoplastik serta immunosupresan, dengan mekanisme kerja sebagai agen antimetabolit dan antifolat. Indikasi metotreksat terutama pada keganasan serta menghambat kekambuhan psoriasis dan rheumatoid arthritis. Metotreksat juga dapat digunakan untuk terapi psoriasis tipe plak, gutata, pustular maupun eritroderma.⁴

Pada COVID-19, metotreksat dosis tinggi dapat digunakan untuk menurunkan regulasi sitokin proinflamasi. Metotreksat dapat menghambat jalur dependen folat sehingga mengganggu proses sintesis DNA, termasuk replikasi RNA dari SARS-CoV-2. Penelitian oleh Cribbs dkk menunjukkan bahwa metotreksat dapat menurunkan kadar IL-6 dan TNF- α pada sel T dan meningkatkan sel Treg secara signifikan. Metotreksat dapat menghambat beberapa jalur pensinyalan transmembran, termasuk jalur *janus kinase-signal transducer and activators of transcription* (JAK-STAT) yang akan mengaktifasi beberapa sitokin proinflamasi seperti IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, GM-CSF, dan IFN- γ .^{4,23}

Elmas dkk menyatakan bahwa pemberian metotreksat dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi; 0,8% pasien psoriasis mengalami pneumonia. Lima dkk menyebutkan bahwa pemberian obat sistemik seperti metotreksat untuk pasien psoriasis tidak memberikan perbaikan klinis COVID-19 yang berbeda secara statistik. Penggunaan metotreksat tetap tergantung pada keputusan klinisi untuk setiap kondisi dengan mempertimbangkan beberapa hal terkait.⁴

Siklosporin

Siklosporin merupakan obat immunosupresan golongan inhibitor kalsineurin. Salah satu mekanisme kerja siklosporin pada psoriasis melalui penurunan jumlah sel T teraktivasi dan keratinosit dengan antigen *human leukocyte antigen-DR isotype class II* (HLA-DR-II) positif. Siklosporin juga menyebabkan distribusi sel *Langerhans* dan ekspresi antigen pada lapisan epidermis lesi psoriasis menjadi normal.⁴

Risiko infeksi saluran pernapasan akibat siklosporin lebih rendah dibandingkan metotreksat.⁴ Efek samping

siklosporin lainnya berupa gangguan fungsi ginjal dan hipertensi, yang dapat memperberat gejala COVID-19.^{4,24} Beberapa pendapat ahli merekomendasikan penghentian penggunaan obat immunosupresan pada pasien terkonfirmasi COVID-19.²⁴

Agen Biologi

Agen biologi adalah molekul kompleks yang terlibat pada terapi target, seperti antibodi monoklonal dan protein fusi reseptor.²⁵ Agen biologi merupakan salah satu lini pertama terapi sistemik pada psoriasis derajat berat dengan luas lesi $>30\%$ *body surface area* (BSA). Beberapa agen biologi untuk terapi psoriasis antara lain alefacept, etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab, secukinumab dan ixekizumab.¹⁵

Alefacept

Alefacept merupakan agen biologi pertama yang diizinkan oleh FDA untuk tatalaksana psoriasis kronis tipe plak sedang hingga berat. Cara kerja alefacept yakni dengan mengikatkan protein *full dimeric human fusion protein* ke CD2 sel T. Alefacept memblokir interaksi antara *leukocyte-function-associated antigen* (LFA)-3 dan CD2, sehingga menghambat proliferasi sel T. Dosis alefacept yang direkomendasikan yakni 7,5 mg bolus IV sekali seminggu atau 15 mg bolus IM sekali seminggu selama 12 minggu. Alefacept dikontraindikasikan pada pasien yang mengalami riwayat penyakit keganasan sistemik seperti limfoma atau leukemia.²⁶

Etanercept

Etanercept merupakan agen biologi berupa *human receptor tumor necrosis factor* (TNF) yang bekerja dengan cara menurunkan respon inflamasi dengan menghambat interaksi antara TNF dan reseptor TNF pada permukaan sel. Etanercept digunakan untuk terapi psoriasis tipe plak sedang hingga berat. Dosis etanercept sebesar 50 mg tiga kali seminggu selama 3 bulan dilanjutkan dengan dosis rumatan 50 mg perminggu. Kontraindikasi etanercept adalah adanya keganasan, infeksi paru akibat *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii* atau mikroorganisme lainnya, serta penyakit jantung kongestif.²⁷

Efalizumab

Efalizumab merupakan *humanized monoclonal antibody* yang bekerja secara langsung menghambat fungsi CD11 sel T. Efalizumab direkomendasikan untuk tatalaksana psoriasis tipe plak sedang ataupun berat yang

gagal respon atau intoleransi terhadap terapi sistemik (siklosporin dan metotreksat) serta PUVA. Dosis inisial efalizumab IM sebesar 0,7 mg/kgBB, dilanjutkan dengan dosis 1,0 mg/kgBB perminggu selama 12 minggu. Efalizumab tidak boleh diberikan pada pasien dengan riwayat keganasan, infeksi tuberkulosis atau infeksi lain yang cukup berat, pasien dengan penurunan kekebalan tubuh, wanita hamil dan menyusui. Pasien yang mendapat terapi efalizumab harus di cek kadar trombosit secara berkala pada 12 minggu pertama dan setiap 3 bulan.²⁷

Adalimumab

Adalimumab merupakan *human antibody monoclonal* golongan anti TNF- α . Indikasi adalimumab adalah artritis reumatoid, artritis psoriasis, *ankylosing spondylitis*, penyakit Crohn, dan psoriasis. Dosis terapi psoriasis inisial yakni 80 mg selama 12 minggu dilanjutkan 40 mg perminggu. Kontraindikasi adalimumab, yaitu adanya hipersensitivitas, malignansi, penurunan kekebalan tubuh, infeksi hepatitis B, infeksi tuberkulosis, pneumonia dan penyakit jantung kongestif.²⁷

Infliximab

Infliximab merupakan antibodi monoklonal yang menghambat kerja TNF- α dan sering digunakan sebagai tatalaksana penyakit inflamasi kronis seperti psoriasis tipe plak, artritis reumatoid, kolitis ulseratif, dan penyakit Crohn. Pemberian infliximab secara IV selama 2 jam dengan dosis 3 mg/kgBB pada minggu ke-0, 2, 6, dan diulang setiap 8 minggu. Infliximab dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat infeksi, keganasan, gagal jantung kronik, kehamilan dan menyusui.²⁷

Ustekinumab

Ustekinumab merupakan agen biologis penghambat IL-12 dan IL-23 yang diindikasikan pada pasien dengan psoriasis sedang hingga berat. Ustekinumab diberikan pada pasien usia ≥ 12 tahun secara subkutan pada minggu 0, 4, 8, dan diulang setiap 12 minggu. Dosis ustekinumab yakni 0,75 mg/kgBB jika BB <60 kg, 45 mg jika BB ≥ 60 kg hingga ≤ 100 kg dan 90 mg jika BB >100 kg. Ustekinumab dikontraindikasikan pada pasien tuberkulosis dan adanya hipersensitivitas.²⁷

Secukinumab

Secukinumab merupakan *human antibody monoclonal* yang bekerja menghambat IL-17A. Secukinumab diindikasikan untuk psoriasis plak, *ankylosing spondylitis*, dan artritis psoriasis yang telah mendapat terapi sistemik (kecuali agen biologis), namun

tidak membaik signifikan. Dosis secukinumab IV 0,3-10 mg/kgBB atau 25-300 mg subkutan pada minggu 1, 2, 3, 4, dan diulang setiap 4 minggu. Secukinumab dikontraindikasikan jika terdapat reaksi hipersensitivitas dan pada pasien TB paru.²⁷

Ixekizumab

Ixekizumab merupakan antibodi monoklonal manusia golongan IgG4 yang secara selektif akan berikatan dan menetralkan IL-17A. Ixekizumab diberikan secara SC dengan dosis minggu ke-0 sebanyak 160 mg, minggu ke-2, 4, 6, 8, 10, dan 12 sebanyak 80 mg, kemudian diberikan setiap 4 minggu sebanyak 80 mg. Kontraindikasi pada pasien dengan riwayat reaksi hipersensitivitas dan TB aktif.²⁷

Efek pemberian agen biologi pada pasien COVID-19 masih belum diketahui pasti. Lernia menyebutkan bahwa mekanisme kerja agen biologi berhubungan dengan sitokin proinflamasi yang berpengaruh terhadap gejala klinis COVID-19.²⁸ Rekomendasi terapi psoriasis di Italia menyebutkan bahwa pasien tanpa gejala atau dengan gejala gangguan napas ringan tanpa riwayat kontak erat dengan pasien COVID-19 dapat melanjutkan terapi biologi. Pasien dengan gejala sedang berat tanpa riwayat kontak dengan pasien COVID-19, pemberian agen biologi dihentikan sementara hingga terjadi remisi sempurna dari gejala gangguan saluran napas dan bebas demam selama 72 jam. Terapi agen biologi juga dapat dihentikan pada pasien dengan gejala apapun yang memiliki riwayat kontak erat dengan pasien COVID-19 sampai pasien terkonfirmasi negatif berdasarkan hasil pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR).²⁹

Penghentian terapi agen biologi di era pandemi COVID-19 harus hati-hati disertai pertimbangan komprehensif karena dapat menyebabkan kekambuhan yang akan memperburuk kualitas hidup pasien dan meningkatkan kebutuhan pasien untuk mendapat layanan kesehatan di rumah sakit. Penghentian agen biologi secara mendadak dapat mencetuskan keadaan *flip-flopping*, yaitu terbentuknya antibodi yang mengganggu respon obat.²⁴

Terapi Anti Interleukin

Psoriasis melibatkan beberapa sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-17, dan IL-23 dalam patogenesis dan eksaserbasinya.¹⁵ Agen antiinterleukin mulai dikembangkan untuk tatalaksana psoriasis karena dapat menurunkan sitokin proinflamasi, sehingga memutus kaskade inflamasi yang menyebabkan proliferasi keratinosit. Interleukin-17 dan IL-23 merupakan sitokin yang berperan penting pada patogenesis psoriasis. Pasien psoriasis memiliki kadar serum IL-17 dan ekspresi mRNA

IL-17 lebih tinggi. Obat-obatan seperti tildrakizumab dan risankizumab bekerja menghambat sitokin proinflamasi IL-17, sedangkan siltuximab bekerja dengan target pada IL-6.³⁰

Infeksi SARS-CoV-2 akan menyebabkan badai sitokin yang ditandai dengan adanya hiperaktivitas respon imun sehingga menyebabkan pelepasan IFN, IL, TNF, kemokin, dan beberapa mediator lainnya. Berdasarkan mekanisme tersebut penggunaan agen antiinterleukin dapat dipertimbangkan sebagai salah satu terapi COVID-19. Target terapeutik agen tersebut yaitu menghambat IL-1, IL-6, TNF α , GM-CSF, IFN γ , IL-17, IL-18 dan juga aktivasi sistem komplemen.^{9,10}

KESIMPULAN

Pandemi COVID-19 sangat berpengaruh terhadap pasien psoriasis. Tingginya tingkat stres di masyarakat dapat memicu eksaserbasi psoriasis sehingga menurunkan kualitas hidup pasien. Badai sitokin pada

kasus COVID-19 akan menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi yang berakibat meningkatkan risiko eksaserbasi psoriasis.

Beberapa pengobatan COVID-19 ditemukan berpengaruh pada klinis psoriasis. Penghambat IL-6 terutama tocilizumab dilaporkan menunjukkan efektivitas dalam terapi psoriasis, namun ada pula yang melaporkan kejadian lesi kulit mirip psoriasis akibat pemakaian tocilizumab. Suplementasi vitamin B1, C, D, dengan kombinasi kortikosteroid ditemukan dapat membantu perbaikan lesi psoriasis. Terapi psoriasis seperti asitretin aman digunakan pada pasien COVID-19 dengan riwayat psoriasis, sedangkan metotreksat dan siklosporin dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi. Pemberian terapi biologi untuk psoriasis di masa pandemi COVID-19 harus mempertimbangkan kondisi masing-masing pasien. Tingkat keamanan dan efektivitas terapi interleukin pada pasien COVID-19 belum diketahui pasti, masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Meher C, D Roesyanto Ir, Rochadi K, Ashar T. Improving the quality of life in psoriasis patient through health promotion approach at Haji Adam Malik General Hospital, Medan, Indonesia. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018;11(10):107-10.
- Enamandram M, Kimball AB. Psoriasis Epidemiology: The interplay of genes and the environment. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(2): 287–9.
- Febriani D, Mulianto N. Profil pasien psoriasis di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode januari 2017 - desember 2019. Universitas Sebelas Maret; 2020: 1-12.
- Warren RB, Griffiths CEM. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol.* 2008;26(5):438–47.
- Torres T, Pereira M, Lopes MJ, Rebelo C, Andrade P, Henrique M, Oliveira H, Ferreira P, Pinto GM, Brandão FM, Rozeira J. Dermatologists' attitude towards psoriasis treatment during the COVID-19 pandemic. *Drugs in context.* 2021;10.
- Kuang Y, Shen M, Wang Q, Xiao Y, Lv C, Luoz Y, dkk. Association of outdoor activity restriction and income loss with patient-reported outcomes of psoriasis during the COVID-19 pandemic: A web-based survey. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82(2): 670–2.
- Schön MP, Erpenbeck L. The interleukin-23/interleukin-17 axis links adaptive and innate immunity in psoriasis. *Front Immunol.* 2018; 9(6): 1–13.
- Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine.* 2020;133(4): 25-37.
- Kutlu Ö, Metin A. Dermatological diseases presented before COVID-19: Are patients with psoriasis and superficial fungal infections more vulnerable to the COVID-19? *Dermatol Ther.* 2020; 33(4): 10–3.
- World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Living Guideline. Update 7 Desember 2021.
- PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Revisi Protokol Tata laksana COVID-19. Jakarta. Update 14 Juli 2021.
- Tampa M, Nicolae I, Ene CD, Sarbu I, Matei C, Georgescu SR. Vitamin C and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) in psoriasis vulgaris related to psoriasis area severity index (PASI). *Rev Chim.* 2017; 68(1): 43–7.
- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Edisi ke-9. Goldsmith LA, Katz SL, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors.. New York: McGraw Hill; 2012. p. 309–50.
- Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, dkk. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18(2): 195–205.
- Vatsalya V, Li F, Frimodig J, Gala KS, Srivastava S, Kong

- M, Ramchandani VA, Feng W, Zhang X, McClain CJ. Repurposing Treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome for Th-17 Cell Immune Storm Syndrome and Neurological Symptoms in COVID-19: Thiamine Efficacy and Safety, In-Vitro Evidence and Pharmacokinetic Profile. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:2312.
16. Marik PE, Long A. ARDS complicating pustular psoriasis: Treatment with low-dose corticosteroids, vitamin C and thiamine. *Case Reports*. 2018:bcr-2017.
 17. Hayakawa M, Izumi K, Higashida-Konishi M, Ushikubo M, Tsukamoto M, Akiya K, Araki K, Oshima H. Tocilizumab-induced psoriasis-like eruption resolved by shortening the dose interval in a patient with rheumatoid arthritis: a case-based review. *Rheumatology international*. 2019;39(1):161-6.
 18. Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S, Anesi GL, Blauvelt A, Calabrese C, dkk. National psoriasis foundation COVID-19 task force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic: Version 1. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(6): 1704–16.
 19. Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S, Anesi GL, Blauvelt A, Calabrese C, dkk. National psoriasis foundation COVID-19 task force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic: Version 2 - Advances in psoriatic disease management, COVID-19 vaccines, and COVID-19 treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 84(5): 1254–68.
 20. Annane D. Corticosteroids for COVID-19. *Journal of Intensive Medicine*. 2021.
 21. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(1):114-35.
 22. Ricardo JW, Lipner SR. Considerations for safety in the use of systemic medications for psoriasis and atopic dermatitis during the COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther*. 2020; 33(5): 143-56.
 23. Safavi F, Nath A. Silencing of immune activation with methotrexate in patients with COVID-19. *J Neurol Sci*. 2020; 41(5): 6–8.
 24. Nogueira M, Vender R, Torres T. Psoriasis, biologic therapy, and the pandemic of the 21st century. *Drugs Context*. 2020; 9(1): 17–20.
 25. Puig L. The safety of ixekizumab in psoriasis drug therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2020; 19(2): 117–30.
 26. Jenneck C, Novak N. The safety and efficacy of alefacept in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2007; 3(3): 411–20.
 27. Brownstone ND, Hong J, Mosca M, Haderl E, Liao W, Bhutani T, Koo J. Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. *Biologics: Targets & Therapy*. 2021;15:39.
 28. Lerner V Di. Reply: Biologics for psoriasis during COVID-19 outbreak. *J Am Dermatology*. 2020; 82(6): 217–8.
 29. Rønholdt K, Iversen L. Old and new biological therapies for psoriasis. 2017; 4(5): 1-8.
 30. Tsai YC, Tsai TF. Anti-interleukin and interleukin therapies for psoriasis: current evidence and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017; 9(11): 277–94.