



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Perkembangan Diagnostik dan Tata Laksana di Bidang Dermatologi

Hubungan *Transepidermal Water Loss* Terhadap Derajat Keparahan pada Pasien Psoriasis Vulgaris

Agen Biologis untuk Anak dengan Psoriasis Sedang-Berat: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis

Eritema Multiforme Sebagai Suatu Reaksi Hipersensitivitas Terhadap Terapi Autoimun Sistemik: Suatu Laporan Kasus

Penggunaan Benang Asam Polilaktat / Polikaprolakton yang Diperkaya Asam Hialuronat pada Penuaan Wajah

Skrining pada Kanker Kulit

Diagnosis dan Tata Laksana Terkini Pitiriasis Rosea

Tata Laksana Hiperpigmentasi pada Area Lipatan

MDVI	Vol. 51	No. 3	Hal. 97 - 139	Jakarta Juli 2024	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	---------------	----------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial: Perkembangan diagnostik dan tata laksana di bidang dermatologi	97
	<i>Tia Febrianti</i>

ARTIKEL ASLI

Hubungan <i>transepidermal water loss</i> terhadap derajat keparahan pada pasien psoriasis vulgaris	98 - 101
	<i>Anindya Oktafiani*, Muhammad Eko Irawanto</i>
Agen biologis untuk anak dengan psoriasis sedang-berat: tinjauan sistematis dan meta-analisis	102 - 109
	<i>Erlinda Karyadi*, Monica Trifitriana, Yuli Kurniawati, Luh Putu Mahatya Valdini Putri, Riany Jade Sabrina Toisuta, Risma Orchita Agwisa Fitri, Fatima Aulia Khairani</i>

LAPORAN KASUS

Eritema multiforme sebagai suatu reaksi hipersensitivitas terhadap terapi autoimun sistemik: suatu laporan kasus	110 - 113
	<i>Hillary Fungestu Yoedyanto*</i>
Penggunaan benang asam polilaktat / polikaprolakton yang diperkaya asam hialuronat pada penuaan wajah	114 - 117
	<i>Rudi Chandra*, Lilik Norawati</i>

TINJAUAN PUSTAKA

Skrining pada kanker kulit	118 - 124
	<i>Inadia Putri Chairista*, Larisa Paramitha, Adhimukti T Sampurna, RR Inge Ade Krisanti, Danang T Wahyudi, Aida SD Hoemardani, Yufanti Sujudi, Lili Legiawati</i>
Diagnosis dan tata laksana terkini pitiriasis rosea	125 - 133
	<i>Keyko Putri Prayogo*</i>
Tata laksana hiperpigmentasi pada area lipatan	134 - 139
	<i>Nabila Adani Lubis*, Nelva Karmila Jusuf</i>

PERKEMBANGAN DIAGNOSTIK DAN TATA LAKSANA DI BIDANG DERMATOLOGI

Artikel MDVI edisi ke-3 yang terbit di bulan September 2024 memuat 7 artikel yang terdiri atas 2 artikel asli, 2 laporan kasus dan 3 tinjauan pustaka telah dipilih oleh dewan redaksi untuk ditampilkan dalam edisi ini.

Dalam edisi ini terdapat pembahasan diagnosis dan tata laksana terkini pitiriasis rosea. Pemeriksaan dermoskopi dan histopatologis masih sebagai baku emas diagnosis pitiriasis rosea. Tata laksana terkini pitiriasis rosea diharapkan dapat menjadi acuan dalam tata laksana pitiriasis rosea untuk praktek sehari-hari.

Hiperpigmentasi pada area lipatan menjadi masalah kosmetik yang memengaruhi seseorang baik secara emosional maupun psikologis, hal ini menyebabkan seseorang melakukan konsultasi dermatologis. Salah satu artikel dalam edisi ini memaparkan tata laksana yang tepat pada hiperpigmentasi area lipatan.

Dilaporkan dua kasus pasien dengan penuaan wajah sepertiga tengah dan bawah menggunakan tarik benang inovasi terbaru terbuat dari asam polikaktat/polokaprolakton yang diperkaya asam hialuronat. Benang generasi baru ini memberikan efek pengangkatan kulit yang lebih bertahan lama, efek peremajaan yang lebih baik dalam perbaikan tekstur, kerutan, skar, dan perubahan volumetrik wajah, sehingga efektif dalam penanganan penuaan wajah sepertiga tengah dan bawah.

Salah satu artikel membahas skrining pada kanker kulit. Skrining kanker kulit meliputi *total body skin examination* yang bersifat non-invasif, mudah, cepat, dan hemat biaya bila dibandingkan dengan skrining untuk kanker lainnya. Sangat diperlukan pengetahuan lebih lanjut, rekomendasi, dan berbagai teknik pendekatan diagnostik untuk memajukan program skrining kanker kulit. Dokter spesialis kulit khususnya berperan penting dalam pelayanan skrining kanker kulit.

Hasil penelitian *cross sectional* yang menilai hubungan *transepidermal water loss* (TEWL) terhadap derajat keparahan pada psoriasis vulgaris juga dibahas dalam edisi ini. Terdapat hubungan yang bermakna antara TEWL dengan derajat keparahan psoriasis vulgaris yang dinilai berdasarkan skor *psoriasis area severity index*.

Semoga artikel yang dimuat dalam edisi kali ini bermanfaat bagi para pembaca.

Salam,

Tia Febrianti
Tim Editor MDVI

AGEN BIOLOGIS UNTUK ANAK DENGAN PSORIASIS SEDANG-BERAT: TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS

Erlinda Karyadi ^{1*}, Monica Trifitriana², Yuli Kurniawati³, Luh Putu Mahatya Valdini Putri⁴,
Riany Jade Sabrina Toisuta⁵, Risma Orchita Agwisa Fitri⁶, Fatima Aulia Khairani⁷

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

²Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

³Departemen Dermatologi, Venereologi dan Estetika, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

⁴Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Bali

⁵Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi

⁶Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto

⁷Departemen Dermatologi dan Venereologi, RSUD Prambumulih, Prabumulih

ABSTRAK

Pendahuluan: Agen biologis mulai diterapkan sebagai terapi untuk psoriasis derajat sedang-berat pada anak, namun tingkat efektivitas dan keamanannya pada populasi ini belum sepenuhnya diketahui. **Tujuan:** Mengevaluasi efektivitas dan keamanan agen biologis pada anak dengan psoriasis derajat sedang-berat. **Metode:** Penelusuran database medis secara sistematis dilakukan untuk mengumpulkan penelitian RCT yang mengevaluasi penggunaan agen biologis pada anak dengan psoriasis derajat sedang-berat. Penilaian kualitas studi dan pengumpulan data menggunakan aplikasi RevMan 5.4. **Hasil:** 8 RCT dari 233 studi yang memenuhi kriteria dimasukkan dalam tinjauan sistematis dan meta-analisis ini. Ustekinumab, etanercept, ixekizumab, adalimumab dan secukinumab efektif dalam memperbaiki tingkat keparahan psoriasis pada anak (RR = 6,55, 95% CI [1,88, 22,78]) berdasarkan area psoriasis dan indeks keparahan 100 (PASI 100) dibandingkan dengan plasebo. Ustekinumab memiliki tingkat respons yang lebih tinggi pada semua kelompok biologis (PASI 75; RR=7.35, 95% CI [2.89, 18.68]), (PASI 90; RR=15.64, 95% CI [2.73, 41.56]). Agen biologis terbukti aman dengan risiko efek samping yang rendah. **Kesimpulan:** Agen biologis adalah terapi pilihan yang efektif dan aman untuk anak dengan psoriasis sedang hingga berat. Agen biologis secara signifikan meningkatkan perbaikan penyakit dan kualitas hidup anak dengan psoriasis, namun belum diterapkan secara praktik di Indonesia karena dibatasi oleh harga yang relatif tinggi.

Kata kunci : anak, agen biologis, metaanalisis, tinjauan sistematis, psoriasis

BIOLOGIC AGENTS FOR CHILDREN WITH MODERATE-SEVERE PSORIASIS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

ABSTRACT

Introduction: Biologic agents have emerged as a therapy for children with moderate-to-severe psoriasis. However, its efficacy and safety in this population remain unclear. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of biologic agents as a treatment of paediatric moderate-to-severe psoriasis. **Method:** We conducted a systematic review for randomised controlled trials evaluating the use of biologic agents in children with moderate-to-severe psoriasis. The studies were pooled and assessed using RevMan 5.4. **Result:** Eight randomised controlled trials from 233 studies were included in this systematic review and meta-analysis. Ustekinumab, etanercept, ixekizumab, adalimumab, and secukinumab are effective in improving psoriasis severity in paediatrics (RR = 6.55, 95% CI [1.88, 22.78]) based on psoriasis area and severity index 100 (PASI 100) compared to placebo. Ustekinumab has a higher response rate in all biologic groups (PASI 75; RR = 7.35, 95% CI [2.89, 18.68]) and (PASI 90; RR = 15.64, 95% CI [2.73, 41.56]). Biologic agents have a favourable safety profile with a low risk of serious adverse events. **Conclusion:** Biologic agents are effective and safe for children with moderate-to-severe psoriasis. They can significantly improve patients' outcomes and quality of life, but it hasn't been done in Indonesia because it's limited by relatively high prices.

Korespondensi:

Jl. Perintis Kemerdekaan No.KM.10,
Kota Makassar, Sulawesi Selatan 90245
Tel: +628977149639
E-mail: erlindakaryadi19@gmail.com

Keywords: biologic agent, children, meta-analysis, systematic review, psoriasis

PENDAHULUAN

Psoriasis merupakan penyakit kulit autoimun multifaktorial yang diturunkan secara genetik, bersifat kronis dan kompleks.¹ Psoriasis dapat terjadi pada seluruh tubuh tetapi predileksi tersering adalah pada kulit kepala, ekstensor (siku dan lutut), dan kuku dengan karakteristik plak eritema berbatas tegas disertai skuama dan rasa gatal.^{2,3} Berdasarkan studi epidemiologi, prevalensi psoriasis adalah 2-3,5% dari seluruh populasi dunia dan sebanyak 1/3 awitan terjadi pada usia anak. Insidensi psoriasis pada anak lebih sedikit dibandingkan psoriasis pada dewasa, yaitu 40.8 per 100.000 kasus.^{2,3}

Pada usia anak, psoriasis dapat menimbulkan dampak yang besar pada kualitas hidup, hubungan sosial, dan pencapaian anak di sekolah.⁴ Anak dengan psoriasis memiliki risiko komorbiditas obesitas, diabetes melitus, hipertensi, artritis, penyakit Crohn, dan gangguan psikiatri, sehingga membutuhkan diagnosis dan terapi sedini mungkin.⁵

Tercatat sebanyak 10-20% anak dengan psoriasis berada pada derajat sedang-berat dan membutuhkan pemberian terapi sistemik.^{2,5} Penelitian mengenai efektivitas, keamanan dan dampak jangka panjang terapi sistemik untuk anak dengan psoriasis masih sangat terbatas. Sampai saat ini, terapi konvensional psoriasis pada anak masih berdasarkan data panduan terapi psoriasis dewasa dan pendapat para ahli. Mayoritas penelitian menunjukkan terapi konvensional

sistemik seperti *acitrecin*, *cyclosporin* dan *methotrexate* tidak dianjurkan untuk pasien anak karena memiliki beberapa efek samping yang bersifat toksik pada sistem hematologi, ginjal, hepar dan bersifat teratogenik. Agen biologis saat ini menjadi salah satu pilihan terapi yang menarik karena memiliki efektivitas yang tinggi dan cenderung aman untuk psoriasis anak. Hingga saat ini terdapat 5 agen biologis yang sudah disetujui oleh *Food Drug Administration* (FDA) dari usia 4 tahun hingga 17 tahun sebagai pilihan terapi untuk psoriasis anak, yaitu *ustekinumab*, *etanercept*, *ixekizumab*, *adalimumab* dan *secukinumab* tetapi belum tersedia di Indonesia.^{2,5,6}

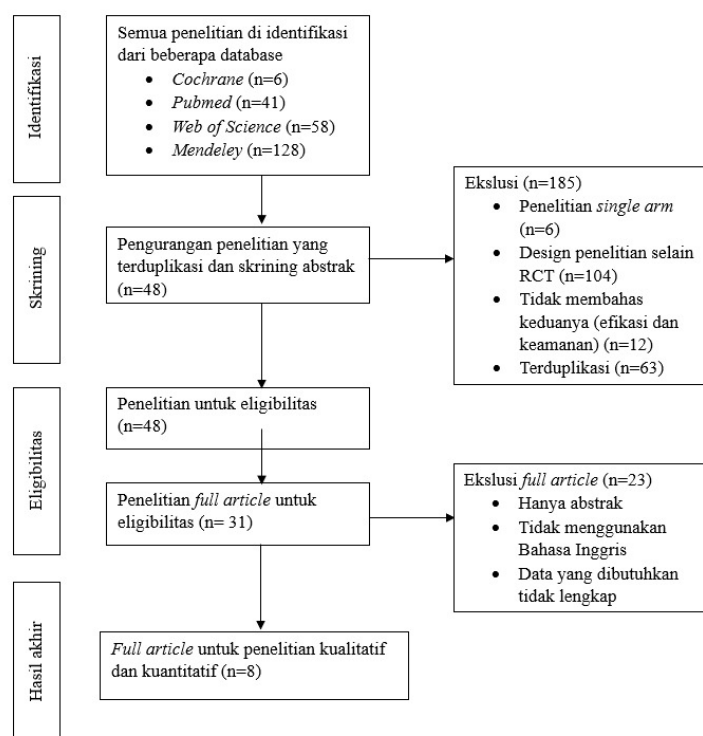
Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas dan keamanan agen biologis sebagai terapi pada anak dengan psoriasis derajat sedang-berat berdasarkan desain penelitian *randomized control trial* (RCT).

METODE

Penelitian ini melalui beberapa tahapan: (Gambar 1)

1. Strategi pencarian data

Dilakukan pencarian data secara komprehensif pada topik yang membahas penggunaan agen biologis pada kasus psoriasis dengan tingkat keparahan sedang-berat pada anak dari awal penggunaan hingga April 2023 dari berbagai *database* elektronik termasuk



Gambar 1. Alur bagan PRISMA

Tabel 1. Analisis ROBINS-I (analisis bias)

Studi	Bias Confounding	Bias Participants	Bias Intervention	Bias Missing Data	Bias Outcome	Bias Reporting	Bias Overall Risk
Paller et al, 2008	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Rendah
Paller et al, 2020	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Rendah
Paller et al, 2023	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Rendah
Papp et al, 2017	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Rendah
Bodemer et al, 2021	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Rendah
Landells et al, 2015	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Rendah
Siegfried et al, 2010	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Rendah
Thaci et al, 2019	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Rendah

Pubmed, Cochrane Central Database, Web of Science dan Mendeley menggunakan kata kunci (“Clinic” atau “Clinical”) dan (“Secukinumab” atau “Brodalumab” atau “Ixekizumab” atau “Ustekinumab” atau “Guselkumab” atau “Tildrakizumab” atau “Risankizumab” atau “Brazikumab” atau “Mirikizumab” atau “Etanercept” atau “Adalimumab” atau “Infliximab”) dan (“Children” atau “Adolescent” atau “Teenager” atau “Young” atau “Boy” atau “Girl” atau “Pediatric”) dan (“Psoriasis”). Data tersebut kemudian dievaluasi secara sistematis menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan sebelumnya. Lima penulis yang sudah ditentukan secara independen melakukan pencarian awal (memindai semua abstrak untuk menemukan studi yang relevan). Ketika terdapat perbedaan antara data yang ada, dua penulis melakukan penilaian akhir dan menilai kelayakan dari artikel dengan proses yang sama. Alur bagan tinjauan literatur terstruktur yang dilakukan dapat dilihat pada Gambar 1.

2. Kriteria pemilihan data

Kriteria inklusi penelitian ini adalah semua studi yang melaporkan penggunaan agen biologis pada kasus psoriasis pada anak dengan tingkat keparahan sedang-berat, terutama meliputi efektivitas dan keamanan. Desain penelitian dari publikasi yang disertakan merupakan *RCT double-blind*, subjek penelitian dengan psoriasis dan umur kurang dari 18 tahun. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah tidak membahas mengenai efektivitas dan keamanan agen biologis pada kasus psoriasis anak, desain penelitian selain RCT, penelitian dengan *single arm study*/tanpa adanya kelompok kontrol atau pembandingan, dan terduplikasi.

3. Ekstraksi data dan penilaian kualitas

Ekstraksi data dan penilaian kualitas dilakukan oleh kelima penulis independen menggunakan ekstraksi standar, untuk menilai dua *outcome* utama yaitu efektivitas (PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100, sPGA,

sPGA0/1, dan CDLQI 0/1) dan keamanan dengan melihat dari efek samping (infeksi sistemik, infeksi pencernaan, nyeri kepala, hipersensitivitas kulit, reaksi kulit di sekitar area injeksi, nasofaringitis, fraktur tangan, mual, muntah, dan neutropenia) dari penggunaan agen biologis selama rentang waktu 12-108 minggu. Hasil efektivitas akan dinilai menggunakan aplikasi Revman 5.4 dalam bentuk *Risk Ratio (RR)* untuk mengetahui keberhasilan penggunaan agen biologis di masing-masing *score*. Pencarian literatur dalam tinjauan literatur terstruktur dilakukan sesuai dengan pedoman PRISMA. Metode dari penilaian kualitas/bias masing-masing penelitian menggunakan analisis *ROBINS-I*, dengan skala penilaian yang terlihat pada tabel 1. Delapan penelitian memiliki kualitas yang baik dengan bias yang minimal.

HASIL

Pemilihan studi

Alur bagan pemilihan studi digambarkan pada Gambar 1. Pencarian dari beberapa *database* dengan proses eksklusi duplikat memberikan hasil 233 studi, yang mana 185 studi dieksklusi karena tidak memenuhi kriteria kelayakan setelah meninjau judul dan abstrak, sehingga hanya 48 studi yang memiliki potensi relevansi penelitian. Dilakukan pembacaan manuskrip lengkap dan didapatkan 8 studi yang memenuhi kriteria inklusi. Tidak ada perbedaan pendapat yang terjadi selama pemilihan studi.

Karakteristik dari studi yang disertakan

Dari tabel 2, terdapat 8 studi yang memenuhi kriteria inklusi berupa 8 seri RCT. Keseluruhan studi berasal dari Amerika Serikat (AS), Kanada dan Eropa. Agen biologis yang diteliti adalah *etanercept*, *ixekizumab*, *adalimumab*, *ustekinumab* dan *secukinumab* yang dibandingkan dengan plasebo atau metotreksat (MTX). Keseluruhan pasien didalam studi ini adalah 1.360 pasien yang terdiri

Tabel 2. Karakteristik penelitian

No	Studi	Negara	Fase	Target	Perbandingan	Ukuran Sampel		Usia (mean ±SD)	D e r a j a t Keparahan	Dosis	Kontrol	Intervensi (mean±SD)	Durasi Penyakit (tahun)	D u r a s i terapi (minggu)	
						Intervensi (P/W)	Kontrol (P/W)								
1	Paller et al, 2008	A m e r i k a Serikat	III	TNF-α	Etanercept	Placebo	(55/51)	(53/52)	13	Sedang-berat	0,8mg/kgbb (max 50mg)	N/A	6,8	5,8	12
2	Paller et al, 2020	Eropa dan A m e r i k a Serikat	III	IL-17A	Ixekizumab	Placebo	(52/63)	(20/36)	13,7 + 3,14	Sedang-berat	0,8mg/kgbb (max 50mg)	N/A	(4,7 + 3,26)	(4,7 + 3,01)	12
3	Paller et al, 2023	A m e r i k a Serikat	III	IL-17A	Ixekizumab	Placebo	(52/63)	(20/36)	13,5 + 3,04	Sedang-berat	0,8mg/kgbb (max 50mg)	N/A	(4,7 + 3,3)	(4,7 + 3,0)	108
4	Papp et al, 2017	K a n a d a , Polandia, Jerman, Spanyol	III	TNF-α	Adalimumab	MTX	(38/39)	(11/26)	13,0 + 3,3	Berat	0,8 mg/kg or 0,4 mg/kg	0,1 - 0,4mg/kg	(4,9 + 3,6)	(5,1 + 3,8)	16
5	Bodemer et al, 2021	Global	III	IL-17A	Secukinumab	Placebo	30/50	(10/31)	(13,5 + 3,06)	Sedang-berat	75/150/300 mg	N/A	(5,15 + 4,48)	(4,55 + 3,73)	52
6	Landels et al, 2015	A m e r i k a Utara	III	IL-23	Ustekinumab	Placebo	(20/17)	(34/39)	(15,2 + 1,7)	Sedang-berat	0,75 mg/kg or 0,375 mg/kg	N/A	(5,7 + 3,9)	(6,2 + 5,0)	12
7	Siegfried et al, 2010	A m e r i k a Serikat	III	TNF-α	Etanercept	Placebo	(32/37)	(33/36)	13,0 (5,0 - 17,0)	Sedang-berat	0,8 mg/kg	N/A	5,3 (0,3 - 15,8)	5,9 (0,5 - 17,9)	12
8	Thaci et al, 2019	Kanada	III	TNF-α	Adalimumab	MTX	77	37	>= 4 dan <18	Berat	0,4 and 0,8 mg/kg	0,1-0,4mg/kg	> 6 bulan	> 6 bulan	16

*N/A: Not Available

atas 663 laki-laki dan 697 perempuan dengan rentang usia rerata 13 tahun dan derajat psoriasis sedang berat. Durasi sakit selama rata-rata 5 tahun. Pemberian dosis agen biologis adalah 0.8 mg/kgBB dengan dosis maksimal 50 mg untuk *etanercept*, *ixekizumab*, dan *adalimumab* serta 75-300 mg untuk *secukinumab* dan 0,75 mg/kgBB untuk *ustekinumab*. Durasi pengobatan yang diberikan adalah selama rerata 12 minggu dengan waktu telama selama 108 minggu.

Efektivitas agen biologis

Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 50

PASI 50 dipakai sebagai indikator hasil pada dua RCT yang membandingkan *etanecept* dan *ixekizumab* dengan plasebo. *Etarnecept* menunjukkan efektivitas lebih baik dibandingkan kelompok kontrol (Gambar 3; RR = 3,26, 95% CI [2,26, 4,71]). *Ixekizumab* juga menunjukkan efektivitas lebih baik dibandingkan kelompok kontrol (Gambar 3; RR = 2,46, 95% CI [1,75, 3,46]). Secara keseluruhan, kelompok yang diberikan agen biologis memiliki luaran lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol. (Gambar 2; RR = 2.83, 95% CI [2.20, 3.63]).

Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75

Indikator hasil PASI 75 pada *etanecept*, *ixekizumab*, *secukinumab* dan *ustekinumab* memberikan skor yang secara signifikan lebih baik dibandingkan plasebo (Gambar 3). *Adalimumab* juga terbukti lebih efektif dibandingkan dengan MTX (Gambar 3; RR = 1.56, 95% CI [0.93, 2.61]). Secara keseluruhan, kelompok yang diberikan agen biologis menunjukkan luaran 2.44 kali lebih baik dibandingkan kelompok kontrol (Gambar 2; RR = 2.44, 95% CI [1.65, 3.63]).

Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90

Efektivitas dari *secukinumab*, *ustekinumab*, *etanercept*, *ixekizumab* dan *adalimumab* dibandingkan dengan kelompok kontrol lebih tinggi, terutama pada pemberian *ustekinumab* sebesar 15.64 kali lipat (Gambar 3, RR = 15,64, 95% CI [2.73, 41,56]). Secara keseluruhan, tingkat respons PASI 90 pada pemberian agen biologis adalah 3.46 kali lipat lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (Gambar 2; RR = 3.46, 95% CI [1.64, 7.29]).

Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 100

Ixekizumab memberikan hasil yang secara signifikan lebih besar (27,76 kali lipat) dibandingkan pemberian plasebo (Gambar 3; RR = 27.76, 95% CI [3.94, 195.31]).

Secara keseluruhan, kelompok yang diberikan agen biologis menunjukkan tingkat respons PASI 100 6.55 kali lebih baik dibandingkan kelompok kontrol (Gambar 2; RR = 6.55, 95% CI [1.88, 22.78]).

Static Physician's Global Assessment (sPGA)

Tiga RCT menggunakan sPGA 0 sebagai indikator hasil dan didapatkan hasil yang signifikan pada pengobatan dengan *ixekizumab* dan *ustekinumab* dibandingkan dengan plasebo (Gambar 2; RR = 16.95, 95% CI [6.39, 44.96]). Selain itu, tujuh RCT menggunakan sPGA 0/1 sebagai indikator evaluasi, yang menunjukkan perbaikan setelah pengobatan dengan agen biologis (Gambar 2; RR = 2.95, 95% CI [1.60, 5.41]).

Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)

Penilaian CDLQI dilakukan pada empat studi untuk mengevaluasi efek pengobatan. *Ustekinumab* dan *ixekizumab* meningkatkan kualitas hidup lebih baik dibandingkan agen biologis lainnya namun kualitas hidup tidak meningkat secara signifikan pada kelompok yang diberikan *secukinumab* dan *adalimumab* (Gambar 2). Secara keseluruhan, hasil efektivitas lebih baik pada kelompok biologis daripada kelompok kontrol (Gambar 2; RR = 1.89, 95% CI [0.40, 8.98]).

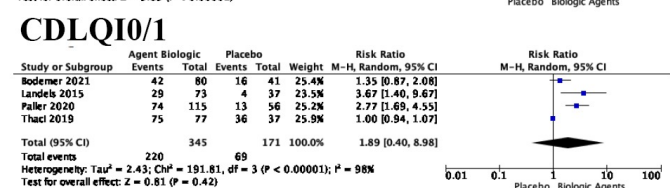
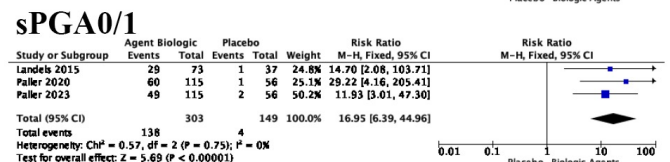
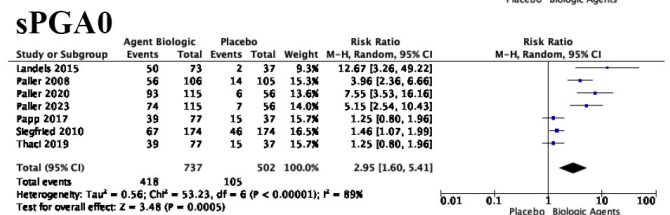
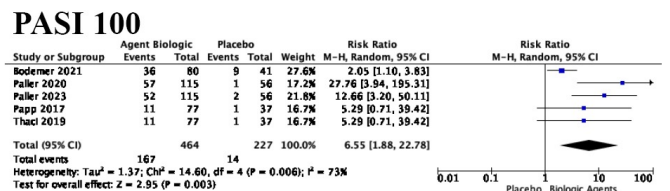
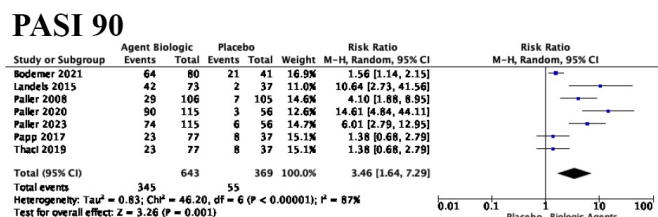
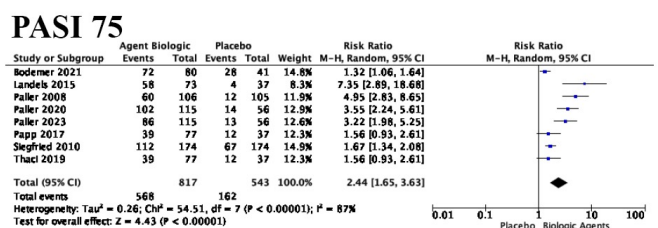
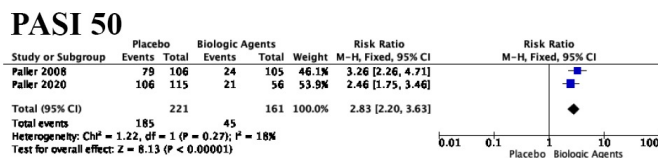
Keamanan agen biologis

Efek samping yang paling sering dilaporkan setelah intervensi agen biologis adalah reaksi pada tempat injeksi, infeksi, hipersensitivitas, nasofaringitis, gangguan gastrointestinal dan nyeri kepala. Efek samping lain yang muncul berupa erupsi kulit, muntah, dan neutropenia (Tabel 4). Agen biologis yang paling banyak menimbulkan efek samping adalah *secukinumab*, kemudian diikuti oleh *etanercept* dan *adalimumab*. Agen biologis dengan efek samping yang paling sedikit adalah *ustekinumab* (1 efek samping).

DISKUSI

Tata laksana psoriasis pada anak yang tepat merupakan suatu hal yang sangat penting untuk mengintervensi komorbiditas dan meningkatkan kualitas hidup anak dengan psoriasis. Agen biologis terbukti efektif dalam tata laksana psoriasis derajat sedang-berat. Beberapa penelitian sebelumnya membuktikan bahwa agen biologis memiliki tingkat efektivitas yang tinggi dan tingkat efek samping yang rendah.^{1,2,6} Sebanyak 8 studi RCT telah ditinjau secara sistematis untuk menilai tingkat efektivitas dan keamanan dari agen biologis sebagai tata laksana psoriasis pada anak derajat sedang-berat.

Beberapa penelitian RCT membuktikan tingginya tingkat kesembuhan pada anak dengan psoriasis yang



Gambar 2. Analisis PASI, sPGA 0, sPGA 0/1 dan CDLQI0/1

Tabel 3. Efektivitas yang dilaporkan untuk agen biologis yang digunakan pada pasien anak dengan psoriasis

No.	Studi	Perbandingan		Jumlah sampel efisiensi (I/K)												Risk Ratio M-H (95% CI)			
		Intervensi	Kontrol	Total	PASI 50	PASI 75	PASI 90	PASI 100	sPGA 0/1	sPGA 0	PASI 50	PASI 75	PASI 90	PASI 100	sPGA 0/1	sPGA 0	CDLQI0/1		
1	Paller et al, 2008	Etanercept vs Placebo	106	105	(79/24)	(60/12)	(29/7)	N/A	(56/14)	N/A	N/A	3.26 [2.26, 4.71]	4.95 [2.83, 8.65]	4.10 [1.88, 8.95]	N/A	3.96 [2.36, 6.66]	N/A	N/A	
2	Paller et al, 2020	Ixekizumab vs Placebo	115	56	(106/21)	(102/14)	(90/3)	(57/1)	(93/6)	(60/1)	(74/13)	2.46 [1.75, 3.46]	3.55 [2.24, 5.61]	14.61 [4.84, 44.11]	27.76 [3.94, 195.31]	7.55 [3.53, 16.16]	29.22 [4.16, 205.41]	2.77 [1.69, 4.55]	
3	Paller et al, 2023	Ixekizumab vs Placebo	115	56	N/A	(86/13)	(74/6)	(52/2)	(74/7)	(49/2)	N/A	N/A	3.22 [1.98, 5.25]	6.01 [2.79, 12.95]	12.66 [3.20, 50.11]	5.15 [2.54, 10.43]	11.93 [3.01, 47.30]	N/A	
4	Papp et al, 2017	Adalimumab vs MTX	77	37	N/A	(39/12)	(23/8)	(11/1)	(39/15)	N/A	N/A	N/A	1.56 [0.93, 2.61]	1.38 [0.68, 2.79]	5.29 [0.71, 39.42]	1.25 [0.80, 1.96]	N/A	N/A	
5	Bodemer et al, 2021	Secukinumab vs Placebo	80	41	N/A	(72/28)	(64/21)	(36/9)	N/A	N/A	(42/16)	N/A	1.32 [1.06, 1.64]	1.56 [1.14, 2.15]	2.05 [1.10, 3.83]	N/A	N/A	1.35 [0.87, 2.08]	
6	Landells et al, 2015	Ustekinumab SD vs Placebo	73	37	N/A	(58/4)	(42/2)	N/A	(50/2)	(29/1)	(29/4)	N/A	7.35 [2.89, 18.68]	15.64 [2.73, 41.56]	N/A	12.67 [3.26, 49.22]	14.70 [2.08, 103.71]	3.67 [1.40, 9.67]	
7	Siegrfried et al, 2010	Etanercept vs placebo	174	174	N/A	(112/67)	N/A	N/A	(67/46)	N/A	N/A	N/A	1.67 [1.34, 2.08]	N/A	N/A	1.46 [1.07, 1.99]	N/A	N/A	
8	Thaci et al, 2019	Adalimumab vs MTX	77	37	N/A	(39/12)	(23/8)	(11/1)	(39/15)	N/A	(75/36)	N/A	1.56 [0.93, 2.61]	1.38 [0.68, 2.79]	5.29 [0.71, 39.42]	1.25 [0.80, 1.96]	N/A	1.00 [0.94, 1.07]	

*N/A: Not Available

Tabel 4. Efek samping yang dilaporkan untuk agen biologis yang digunakan pada pasien anak dengan psoriasis

No.	Studi	Perbandingan	Ukuran keamanan sampel (I/C)										Total	
			Infeksi	Gastrointestinal	Nyeri kepala	Hipersensitivitas	Reaksi tempat injeksi	Nasofaringitis	Fraktur tangan	Erupsi kulit	Muntah	Neutropenia	Infeksi	Total
1	Paller et al, 2008	Etanercept vs Placebo	(90/13)	N/A	(54/18)	N/A	(62/5)	(52/10)	N/A	N/A	(16/0)	(20/2)	N/A	(294/48)
2	Paller et al, 2020	Ixekizumab vs Placebo	(37/14)	(2/0)	N/A	(6/1)	(14/1)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	(59/16)	
3	Paller et al, 2023	Ixekizumab vs Placebo	(145/NA)	(8/NA)	N/A	(20/NA)	(40/NA)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	(213/NA)	
4	Papp et al, 2017	Adalimumab vs Methotrexate	(39/21)	(1/0)	N/A	(1/2)	(7/3)	N/A	N/A	(1/0)	N/A	N/A	(49/26)	
5	Bodemer et al, 2021	Secukinumab vs placebo	(57/27)	(25/14)	(11/4)	(11/5)	(7/4)	(28/11)	N/A	N/A	(24/10)	N/A	(163/75)	
6	Landells et al, 2015	Ustekinumab vs Placebo	(20/14)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	(20/14)	
7	Siegrfried et al, 2010	Etanercept vs Placebo	N/A	N/A	(6/2)	N/A	(1/1)	(7/2)	N/A	N/A	N/A	N/A	(14/5)	
8	Thaci et al, 2019	Adalimumab vs MTX	(81/41)	N/A	(18/5)	(3/0)	(6/1)	(21/7)	N/A	N/A	N/A	(8/3)	(56/16)	

*N/A: Not Available

diberikan agen biologis dibandingkan dengan kontrol. Penelitian meta-analisis ini sesuai dengan penelitian RCT sebelumnya yang telah mengonfirmasi bahwa tidak ada perbedaan efektivitas yang signifikan antara etanercept dan adalimumab dengan MTX dan adalimumab terbukti lebih superior dari MTX. Agen biologis dengan target IL-17, yaitu *secukinumab* and *ixekizumab* terbukti efektif untuk tata laksana psoriasis pada anak derajat sedang-berat.⁷⁻¹¹

Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini menunjukkan perbedaan signifikan antara efektivitas *etanercept* dan *ustekinumab* dibandingkan plasebo. Data menunjukkan bahwa *ustekinumab* memiliki efektivitas lebih superior dibandingkan dengan agen biologis lainnya (*etanercept*, *adalimumab*, *ixekizumab* dan *secukinumab*). Superioritas *ustekinumab* dibandingkan agen biologis lainnya juga didukung dengan skor CDLQI/1. Sementara *ixekizumab* terbukti memiliki skor sPGA tertinggi.⁹⁻¹¹

Selain *etanercept* dan *adalimumab*, *ustekinumab* merupakan agen biologis yang telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan psoriasis anak. Pada penelitian CADMUS oleh Phillips dkk. telah dibuktikan keunggulan *ustekinumab* pada psoriasis pada anak dan orang dewasa dengan penilaian CDLQI, PGA 0/1, PASI 75 dan PASI 90 pada minggu ke-12. Terdapat perbedaan terhadap metode pemberian agen biologis. *Etanercept* dan *adalimumab* diberikan seminggu sekali, *ustekinumab* hanya diberikan sebanyak satu kali dalam waktu 12 minggu. Studi Phillips dkk. menyajikan data mengenai farmakodinamik *ustekinumab* yang terbukti bekerja dengan baik pada pasien anak, remaja dan dewasa dengan mengurangi kadar sitokin serum sistemik yang terkait pada patogenesis psoriasis dan jalur IL-12 dan IL-23 (IL-17A, IL-17F dan IL-22). *Ustekinumab* bekerja dengan cara memblok IL-23 dan mengurangi kemampuan sel T untuk menghasilkan sitokin yang terlibat dalam imunopatogenesis psoriasis.^{9,10}

Efek samping agen biologis yang paling banyak terjadi adalah reaksi pada area injeksi, infeksi sistemik, kelainan gastrointestinal, sefalgi dan kelainan nasofaring. *Ustekinumab* menimbulkan efek samping paling minimal dan *secukinumab* menimbulkan efek samping terbanyak diikuti dengan *etanercept* dan *adalimumab*. Penelitian komparatif berbasis register yang membandingkan *ustekinumab*, anti TNF dan terapi sistemik konvensional

lain tidak menunjukkan peningkatan insiden infeksi serius, termasuk tuberkulosis.⁶

Penilaian respons terhadap terapi dapat ditentukan menggunakan *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) 50, 75, 90 atau 100. Pasien dengan respons PASI 100 berarti telah terjadi resolusi atau kulit telah bebas dari lesi.^{1,12} Berdasarkan nilai risiko relatif (RR), *ixekizumab* memberikan tingkat respon PASI 100 yang paling besar yang diikuti oleh *secukinumab*. *Ixekizumab* merupakan salah satu agen biologis yang disetujui oleh FDA dalam mengobati pasien anak berusia ≥ 6 tahun dengan psoriasis sedang-berat, dan bekerja sebagai antibodi monoklonal (IgG) yang secara selektif berikatan dengan interleukin 17A (IL-17A). Interleukin 17A (IL-17A) adalah sitokin yang berperan dalam hiperproliferasi keratinosit dan sel endotel sehingga menyebabkan terbentuknya lesi berupa plak eritematosa dengan skuama. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Paller dkk. menunjukkan *ixekizumab* memberikan respons PASI 75 yang lebih superior dibandingkan plasebo. Berdasarkan penelitian tersebut, respons terapi *ixekizumab* mulai tampak pada minggu ke-4 dan berlanjut hingga minggu ke-12 sampai minggu ke-48.⁷

Pada salah satu penelitiannya, Korman dkk. menyebutkan bahwa semakin berat derajat keparahan psoriasis maka semakin berkaitan dengan munculnya keluhan gatal, nyeri, kulit berskuama, kualitas hidup menurun dan terjadinya gangguan produktivitas.^{8,11} Tujuan pengobatan psoriasis adalah mencapai remisi penyakit dan memperbaiki kualitas hidup. Tata laksana pasien anak dengan psoriasis sedang-berat membutuhkan terapi sistemik namun seringkali cukup rumit karena tidak terjadi penyembuhan yang sempurna. Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan mayoritas terapi konvensional memiliki beberapa efek samping yang bersifat toksik pada sistem hematologi, ginjal dan hepar. Agen biologis saat ini menjadi salah satu pilihan terapi yang menarik karena memiliki efektivitas yang tinggi dan cenderung aman untuk pasien anak dengan psoriasis, namun belum tersedia panduan umum yang menetapkan agen biologis terbaik sebagai terapi utama untuk pasien anak dengan psoriasis, serta agen biologis untuk anak di Indonesia dibatasi oleh harga yang relatif tinggi.^{2,5,11}

DAFTAR PUSTAKA

1. Budianti WK, Anindya S, Debinta AA, et al. Kesesuaian Tata Laksana Psoriasis dengan Panduan Praktik Klinis (PPK) di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. *Media Derm Venereol Indones.* 2019;46(4):172-7.
2. Di Lernia V, Macca L, Peterle L, Ingrassiotta Y, Trifirò G, Guarneri C. Efficacy of Systemic Biologic Drugs in Pediatric Psoriasis: Evidence from Five Selected Randomized Clinical Trials. *Front Pharmacol.* 2022;13.
3. Relvas M, Torres T. Pediatric Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(6):797-811.
4. Salman A, Yucelten AD, Sarac E, Saricam MH, Perdahli-Fis N. Impact of psoriasis in the quality of life of children, adolescents and their families: A cross-sectional study. *An Bras Dermatol.* 2018;93(6):819-23.
5. Aslam N, Saleem H, Murtazaliev S, Quazi SJ, Khan S. FDA Approved Biologics: Can Etanercept and Ustekinumab be Considered a First-Line Systemic Therapy for Pediatric/Adolescents in Moderate to Severe Psoriasis? A Systematic Review. *Cureus.* 2020;12(8).
6. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2008.;358(3):241-51.
7. Bodemer C, Kaszuba A, Kingo K, et al. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):938-47.
8. Paller AS, Seyger MMB, Alejandro Magariños G, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol.* 2020;183(2):231-41.
9. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):594-603.
10. Philipp S, Menter A, Nikkels AF, et al. Ustekinumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis in Pediatric Patients (≥ 6 to <12 Years of Age): Efficacy, Safety, Pharmacokinetic, and Biomarker Results from the Open-Label CADMUS Jr Study. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):664-72.
11. Diotallevi F, Simonetti O, Rizzetto G, Molinelli E, Radi G, Offidani A. Biological Treatments for Pediatric Psoriasis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19).
12. Belinchón Romero I, Dauden E, Ferrándiz Foraster C, González-Cantero Á, Carrascosa Carrillo JM. PASI 100 response rates in moderate to severe psoriasis: a systematic literature review and analysis of clinical practice guidelines. *J Dermatol Treat.* 2022;33(3):1661-69.