

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Psoriasis merupakan suatu penyakit inflamasi kronis dengan predisposisi genetik dan autoimun yang kuat.¹ Penyakit ini dapat melibatkan kulit bagian tubuh, kulit kepala,² membran mukosa,³ persendian,⁴ dan kuku.⁵ Keterlibatan kuku seiring berjalannya penyakit psoriasis sangat sering dijumpai namun juga sering diabaikan.⁶ Selama bertahun-tahun, kuku telah menjadi lokasi anatomi dari psoriasis yang sulit diobati bagi dermatologis dikarenakan pertumbuhan kuku yang lambat dan faktor intrinsik kuku berupa lempeng kuku yang keras.^{7,8}

Menurut *World Health Organization* (WHO) angka kejadian psoriasis pada setiap negara bervariasi antara 0,1%⁹-11,4%¹⁰ dari populasi penduduk, dan diperkirakan mencapai 125 juta penderita (1-4% dari populasi dunia).^{11,12} Pasien psoriasis di Indonesia terus mengalami peningkatan. Menurut Boham dkk, terjadi peningkatan penderita psoriasis di RSUP. Prof. DR. R. D. Kandou Manado dari 3,77% di tahun 2013 menjadi 6,56% di tahun 2015.¹³ Psoriasis kuku jarang dijumpai pada anak-anak, sedangkan pada orang dewasa kejadian penyakit ini mencapai 10-78% dari total kejadian psoriasis dengan atau tanpa disertai gejala pada kulit ataupun sendi. Kejadian pada kuku tangan lebih sering dilaporkan dibandingkan kuku kaki dan mengenai lebih dari satu kuku.¹⁴

Gambaran klinik pada psoriasis kuku meliputi matriks kuku dan dasar kuku (*nail bed*). Keterlibatan pada matriks meliputi *nail pitting* (paling banyak dijumpai), distrofi kuku, dan leukonikia. Keterlibatan dasar kuku ditandai oleh onikolisis, *oil drop patches*, hiperkeratosis subungual, dan *splinter hemorrhage* (bintik-bintik merah bawah kuku).¹⁵

Kerusakan kuku dalam psoriasis berdampak pada pasien hampir di semua aspek kehidupan baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang. Penyakit ini menyebabkan gangguan fungsional yang signifikan, rasa sakit, stres psikologis dan memiliki dampak negatif pada sosial dan aktivitas kerja. Sebagian besar pasien merasa terganggu dengan penampilan kosmetik kuku mereka. Lempeng kuku yang terkena akan menebal serta hancur sehingga menyebabkan rasa sakit, malu, dan memaksa pasien untuk menyembunyikan tangan dan/atau kaki mereka atau menghindari dari interaksi sosial. Keluhan lain adalah adanya kesulitan dalam ketangkasan manual, termasuk menyelesaikan tugas-tugas umum seperti mengancingkan pakaian dan menangani benda-benda kecil.^{14,16}

Psoriasis melibatkan gangguan multifaktorial seperti kerentanan genetik, disregulasi respon imun, infeksi, trauma, lingkungan, dan psikogenik. Kelainan genetik melibatkan keterlibatan beberapa alel. Respon imun, infeksi, dan trauma, akan mempengaruhi dipengaruhi oleh aktivasi sel T yang akan merangsang pelepasan banyak sitokin pro-inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), Interleukin (IL)-17, dan IL-23.^{17,18}

Manajemen terapi untuk psoriasis kuku didasarkan pada berbagai aspek seperti gambaran klinis dan juga faktor-faktor yang mempengaruhi pasien seperti usia, jenis kelamin, dan keterlibatan adanya sendi (psoriasis arthritis).^{6,17} Keterlibatan kuku dikaitkan dengan keparahan yang lebih besar dari psoriasis dan dianggap sebagai prediktor independen dari psoriasis arthritis.¹⁹ Terapi sistemik seperti siklosporin, metotrexat (MTX), asitretin, dan leflunomide memberikan hasil yang baik untuk lesi kulit namun dinilai hanya memberikan sedikit perbaikan pada lesi kuku, sehingga banyak tenaga ahli menganggap bahwa pengobatan sistemik dianggap kurang memadai dan tepat untuk pasien psoriasis kuku tanpa keterlibatan organ lain, ataupun pada psoriasis dengan keterlibatan organ lain yang sudah mengalami remisi.^{15,20}

Pengobatan yang paling banyak direkomendasikan untuk psoriasis kuku adalah terapi lokal secara topikal ataupun intralesi.²¹ Terapi topikal yang sering digunakan pada psoriasis kuku adalah kortikosteroid, derivat vitamin D (kalsipotriol), derivat vitamin A (tazaroten), 5-fluorourasil, siklosporin, dan psoralen. Walaupun demikian, Regana dkk menyatakan terapi psoriasis kuku secara topikal dianggap memiliki kemampuan penetrasi yang tidak adekuat. Hal ini berkebalikan dengan terapi injeksi intralesi yang mulai banyak diminati dalam beberapa tahun terakhir.²²

Sampai saat ini dosis, konsentrasi, dan frekuensi terapi injeksi intralesi belum terstandarisasi.²³ Berdasarkan beberapa laporan kasus zat-zat yang pernah digunakan sebagai agen terapi injeksi intralesi adalah triamsinolon asetonid (TA)^{23,24,25}, metotrexat (MTX)^{24,25,26}, dan siklosporin.²⁵ Mittal dkk melaporkan hasil yang baik didapatkan dari penyuntikan MTX dan TA, sedangkan siklosporin memberikan hasil

yang paling kurang memuaskan diantara ketiga zat tersebut.²⁵ Kedua zat MTX dan TA memiliki efek sebagai antiinflamasi, antiproliferasi, dan immunosupresif.^{27,28}

Terapi injeksi intralesi metotrexat (MTX) masih jarang dilaporkan, namun sebuah laporan kasus oleh Saricaoglu dkk menyatakan bahwa injeksi intralesi MTX terhadap psoriasis kuku memberikan hasil yang baik dan tidak didapati kekambuhan kembali selama 2 tahun setelah terapi tanpa adanya efek samping seperti pada injeksi intralesi TA dan terapi MTX secara sistemik, sehingga injeksi intralesi MTX dianggap lebih aman dibandingkan kortikosteroid sebagai agen terapi secara intralesi terhadap psoriasis kuku.²³ Efek samping injeksi intralesi MTX yang pernah dilaporkan sebatas rasa nyeri, eritema, dan perdarahan dasar kuku yang akan hilang dalam beberapa bulan.²⁹

Berdasarkan beberapa penelitian, sediaan MTX yang digunakan adalah 10-25mg/mL dengan atau tanpa pengenceran yang diinjeksikan sebanyak 0,05²⁵-0,1ml/titik^{24,26} (0,5-2,5mg/titik) , dengan jumlah 2²⁵ hingga 4^{24,26} suntikan per kuku. Interval penyuntikan setiap 4-8 minggu per sesi.³⁰ Stearace dkk dengan menggunakan skala *Nail Psoriasis Saverity Index* (NAPSI) memberikan injeksi intralesi MTX dengan sediaan 25mg/mL terhadap psoriasis kuku sebanyak 4 titik, sejumlah 0,1mL/titik, dengan dosis 2,5mg/titik. Terapi dilakukan sebanyak 4 sesi (interval 6 minggu) dan menghasilkan perbaikan NAPSI lebih dari 50%.²⁴

Injeksi intralesi triamsinolon asetonid (TA) untuk psoriasis kuku lebih unggul dibandingkan dengan aplikasi topikal menggunakan klobetasol 0,05% yang oleh kepustakaan sebelumnya dianggap memiliki kemampuan penetrasi yang tidak adekuat,

sehingga pengobatan intralesi TA dapat dianggap sebagai salah satu terapi pilihan terbaik untuk semua gambaran klinis psoriasis kuku.²¹ Sediaan TA yang digunakan adalah 5-10mg/mL dengan atau tanpa pengenceran yang diinjeksikan sebanyak 0,05²⁵-0,1ml/titik^{24,26} (0,25-1mg/titik), dengan jumlah 2²⁵ hingga 4^{24,26} suntikan per kuku. Interval penyuntikan setiap 4-8 minggu per sesi.³⁰ Stearace dkk dengan menggunakan skala NAPSI memberikan injeksi intralesi TA sediaan 10mg/mL terhadap psoriasis kuku sebanyak 4 titik, sejumlah 0,1mL/titik, dengan dosis 1mg/titik. Terapi dilakukan sebanyak 4 sesi (interval 6 minggu) dan menghasilkan perbaikan NAPSI lebih dari 50%.²⁴ Tetapi perlu diingat salah satu kerugian dari injeksi intralesi kortikosteroid adalah kemungkinan terjadinya atrofi.³¹

Respon terapi dari psoriasis kuku dapat diukur menggunakan *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI)³², modifikasi NAPSI³³, target NAPSI³⁴, *Severity of Nail Psoriasis Score* (SNAPS)³⁵, *Nail Area Severity*³⁶, sistem oleh Baran³⁷, dan sistem oleh Cannavo dkk.³⁸ Sistem penilaian yang paling sering digunakan adalah NAPSI. Sebuah penelitian yang dilakukan Rich dkk mengenai penilaian skoring psoriasis kuku pada 37 dermatologis memberikan kesepakatan bahwa NAPSI merupakan skala yang mudah dihitung dan sensitif terhadap perubahan (perbaikan maupun perburukan). Sistem penilaian ini dianggap membantu dalam mengikuti perkembangan terapi pasien selama uji klinis dan dalam penilaian perbandingan modalitas antara obat yang berbeda.³²

Berdasarkan uraian tersebut mendorong penulis mengangkat penelitian ini untuk mengetahui perbandingan efektifitas terapi injeksi intralesi MTX dengan TA terhadap psoriasis kuku dimana kedua obat ini merupakan obat yang paling banyak

digunakan dalam terapi injeksi intralesi pada psoriasis kuku. Kajian kemajuan terapi diharapkan akan mendorong penelitian tambahan dan pengembangan terapi yang efektif dan spesifik.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Rumusan Masalah Umum

Bagaimanakah efek injeksi intralesi metotrexat dibandingkan injeksi intralesi triamsinolon asetonid terhadap perbaikan klinis psoriasis kuku dengan metode penilaian NAPSI?

1.2.2 Rumusan Masalah Khusus

1. Bagaimanakah skor NAPSI sesudah pemberian injeksi intralesi metotrexat dibandingkan dengan sebelum injeksi intralesi metotrexat pada psoriasis kuku?
2. Bagaimanakah skor NAPSI sesudah pemberian injeksi intralesi triamsinolon asetonid dibandingkan dengan sebelum injeksi intralesi triamsinolon asetonid pada psoriasis kuku?
3. Bagaimanakah skor NAPSI sesudah pemberian injeksi intralesi metotrexat dibandingkan dengan skor NAPSI sesudah injeksi intralesi triamsinolon asetonid pada psoriasis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari tinjauan sistematik dan metaanalisis ini adalah membuktikan efektivitas perbaikan klinis psoriasis kuku dengan penilaian NAPSI antara kelompok

yang mendapatkan injeksi intralesi metotrexat lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan injeksi intralesi triamsinolon asetonid.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan umum di atas dirinci untuk menganalisis secara kuantitatif dan kualitatif:

1. Menganalisis penurunan skor NAPSI sesudah injeksi intralesi metotrexat dibandingkan dengan sebelum injeksi intralesi metotrexat pada psoriasis kuku
2. Menganalisis penurunan skor NAPSI sesudah injeksi intralesi triamsinolon asetonid dengan sebelum injeksi intralesi triamsinolon asetonid pada psoriasis kuku
3. Menganalisis perbedaan besar penurunan skor NAPSI sesudah pemberian injeksi intralesi metotrexat dibandingkan besar penurunan skor NAPSI sesudah injeksi intralesi triamsinolon asetonid pada psoriasis kuku

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan lebih lanjut mengenai tingkat perbandingan efektivitas injeksi intralesi metotrexat dengan triamsinolon asetonid pada pengobatan psoriasis kuku yang dihasilkan dari data gabungan semua penelitian yang terpublikasi sampai dengan meta-analisis yang dikerjakan.

1.4.2 Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi para klinisi tentang

tingkat efektivitas jenis terapi injeksi intralesi pada pengobatan psoriasis kuku. Jika pada penelitian ini penggunaan terapi injeksi intralesi memberikan hasil baik dan respon yang positif maka penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan dalam pemberian informasi serta edukasi kesehatan yang sesuai dengan kaidah ilmiah.

1.4.3 Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi untuk masyarakat mengenai jenis terapi injeksi intralesi pada psoriasis kuku sehingga masyarakat mengerti adanya terapi yang efektif dan aman.

1.5 Keaslian Penelitian

Pencarian data di *Medline Pubmed, EBSCOhost, Scopus, ProQuest, ScienceDirect, SpringerLink, Elsevier Clinical Key, Cochrane library, ClinicalTrials.gov* sampai dengan Juli 2022 tidak menemukan adanya publikasi terkait tinjauan sistematis dan meta-analisis tentang perbandingan efektivitas injeksi intralesi metotrexat dibandingkan triamsinolon asetonid terhadap penatalaksanaan psoriasis kuku. Beberapa tinjauan sistematis yang berhubungan dengan terapi injeksi intralesi metotrexat terhadap psoriasis kuku yang lain dapat dilihat pada tabel berikut ini.

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No.	Nama Peneliti, Judul Metode Penelitian, Jurnal Penelitian, Tahun Penelitian	Metode Penelitian	Kriteria Eligibilitas	Sumber Jurnal	Parameter Penilaian	Hasil	Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan
1.	Zang, dkk. <i>Efficacy of Systemic Treatments of Nail Psoriasis: A Systemic Literature Review and Meta-Analysis</i> . 2021 ³⁹	Meta-analisa	35 <i>randomised controlled trial</i> , di mana 14 diantaranya dijadikan bahan meta-analisa	Basis data elektronik (PubMed, EMBASE, dan Cochrane Central Register of Controlled Trials) sampai 1 September 2020	a) NAPSI b) mNAPSI	Adanya perbaikan sebanyak 62,1% dari kuku penderita psoriasis	Belum pernah dilakukan meta-analisis sebelumnya mengenai terapi injeksi intralesi terhadap penderita psoriasis kuku

Berikut beberapa penelitian mengenai uji klinis penggunaan injeksi intralesi metotrexat dan triamsinolon asetonid pada penatalaksanaan psoriasis kuku: (Tabel 2)

Tabel 2. Beberapa Penelitian Uji Klinis injeksi intralesi metotrexat dan triamsinolon asetonid pada penatalaksanaan psoriasis kuku

No.	Nama peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian	Metode penelitian	Parameter penilaian	Hasil
1.	Jyotisterna Mittal, Bharat Bhushan Mahajan; <i>Intramatrixial injections for nail psoriasis: An open-label comparative study of triamcinolone, methotrexate, and</i>	<i>Open label comparative study</i> dari 17 kuku pasien psoriasis kuku, dengan sesi perawatan injeksi intralesi metotrexat, dan 17 kuku pasien psoriasis kuku dengan sesi	NAPSI	Perbaikan yang dihasilkan metotrexat dan triamsinolon asetonid cukup baik setelah terapi dan pengamatan selama 24 minggu.

No.	Nama peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian	Metode penelitian	Parameter penilaian	Hasil
2.	<i>cyclosporine</i> . Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2018 ²⁵ Michela Starace, Aurora Alessandrini, Matilde Iorizzo, Ambra D'Altobrando, Tiziano Ferrari, Francesca Bruni, dan Bianca Maria Piraccini; <i>A pilot study of intralesional methotrexate injections versus triamcinolone acetonide in patients affected by nail matrix psoriasis</i> . Clinical and Experimental Dermatology. 2022 ²⁴	perawatan injeksi triamsinolon asetonid. Perawatan setiap 6 minggu selama 24 minggu. <i>Pilot study</i> dari 10 kuku pasien psoriasis kuku, dengan sesi perawatan injeksi intralesi metotrexat dan 17 kuku pasien psoriasis kuku dengan sesi perawatan injeksi triamsinolon asetonid. Perawatan setiap 6 minggu selama 24 minggu.	NAPSI	Perbaikan yang dihasilkan metotrexat dan triamsinolon asetonid cukup baik setelah terapi dan pengamatan selama 24 minggu
3.	Iman Mohamed Abdelmeniem, Iman Mohamed El Eryan, Ahmad Nofal, Ibrahim Fathi Fouda, Salma Samir Omar; <i>Topical calcipotriol combined with urea 20% versus intralesional injection of triamcinolone acetonide, 5-fluorouracil, and methotrexate in the treatment of nail psoriasis: A comparative study</i> . Dermatologic Therapy. 2022 ²⁶	<i>Comparative study</i> dari 15 kuku pasien psoriasis kuku, dengan sesi perawatan injeksi intralesi metotrexat dan 15 kuku pasien psoriasis kuku dengan sesi perawatan injeksi triamsinolon asetonid. Perawatan setiap 4 minggu selama 12 minggu dan pengamatan selama 24 minggu.	NAPSI	Perbaikan yang dihasilkan metotrexat dan triamsinolon asetonid cukup baik setelah terapi 12 minggu dan pengamatan selama 24 minggu.

Berdasarkan kelima penelitian di atas terdapat variasi jumlah obat, dosis, dan interval pemberian. Mittal dkk menggunakan volume obat 0,05mL per titik yang disuntikkan 2 titik dengan interval 6 minggu. Starace dkk menggunakan volume obat 0,1mL per titik yang disuntikkan 4 titik dengan interval 4 minggu. Abdelmeniem dkk menggunakan volume obat 0,1mL per titik yang disuntikkan 4 titik dengan interval 6 minggu.