

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Psoriasis merupakan penyakit inflamasi umum yang diperantarai secara imunologis yang ditandai dengan inflamasi kulit, hiperplasia epidermal, dan peningkatan risiko artritis serta morbiditas kardiovaskular. Jenis psoriasis yang paling umum yaitu psoriasis plak (psoriasis vulgaris) yang ditemukan mencapai sekitar 90% dari keseluruhan pasien psoriasis. Plak berwarna merah, berskuama, dan terdistribusi simetris yang secara khas terletak pada ekstensor ekstremitas, siku dan lutut, kulit kepala, lumbosakral bagian bawah, bokong, serta daerah genital.¹ Gejala psoriasis tersebut dapat berdampak pada penurunan kualitas hidup dan memicu stigmatisasi yang mengarah pada diskriminasi dan keterasingan sosial.²⁻⁴

Patogenesis psoriasis sangat kompleks dan belum sepenuhnya dapat dijelaskan.⁵ Psoriasis adalah penyakit kulit hiperproliferatif dengan peningkatan laju *turn over* epidermis yang berkaitan dengan berbagai mekanisme seluler dan peran sel T, *antigen presenting cell* (APC), keratinosit, sel Langerhans, makrofag, *natural killer* (NK), dan berbagai sitokin.⁶

Psoriasis diperkirakan mengenai lebih dari 125 juta orang di seluruh dunia. *World Health Organization* (WHO) menyatakan psoriasis sebagai penyakit global yang merupakan tantangan bagi sistem kesehatan dunia karena tingginya insidensi dan dampaknya terhadap kualitas hidup pasien serta sosial ekonominya.⁷

Penatalaksanaan psoriasis vulgaris terdiri atas berbagai macam regimen seperti terapi topikal (seperti pelembab, steroid, analog vitamin D), fototerapi (seperti NB-UVB, BB-UVB, PUVA) maupun terapi sistemik (seperti agen terapi sistemik oral dan terapi biologis). Pemilihan terapi ini didasarkan pada derajat keparahan psoriasis menurut BSA. Derajat ringan dapat diberikan terapi topikal, derajat sedang dapat diberikan fototerapi dan derajat berat dapat diberikan terapi sistemik.⁸ Terdapat berbagai macam agen terapi sistemik oral untuk psoriasis seperti metotreksat (MTX), siklosporin A (CsA), asitretin, apremilast, ester asam fumarat, tofacitinib, hidroksiurea, mikofenolat mofetil, dan 6-thioguanine. Saat ini hanya ada empat agen sistemik oral yang telah disetujui oleh FDA yaitu MTX, CsA, asitretin dan apremilast.⁹ Metotreksat dan CsA merupakan agen pilihan utama sebagai terapi sistemik oral untuk psoriasis vulgaris.⁸ Kedua agen tersebut telah terbukti memiliki efektivitas yang baik dalam menurunkan derajat keparahan lesi dan dapat digunakan pada sebagian besar pasien psoriasis vulgaris derajat sedang-berat^{10, 11}, serta merupakan opsi pilihan terapi sistemik yang umum digunakan di Indonesia.

Metotreksat (*4-amino-N methyl pteroylglutamic acid*) merupakan antagonis asam folat yang memiliki efek immunosupresan dan sitostatik. Penggunaan dengan dosis rendah juga memiliki efek anti inflamasi.¹² Mekanisme kerja MTX pada psoriasis sebagai inhibitor enzim dihidrofolat reduktase yang menghambat proliferasi keratinosit dengan menghambat sintesis DNA. Metotreksat juga memiliki efek anti-inflamasi dengan menghambat AICAR (*5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase*) dimana merupakan enzim yang terlibat dalam metabolisme purin sehingga menyebabkan akumulasi adenosin ekstraseluler.¹³ Adenosin memberikan efek anti-inflamasi dengan mengikat reseptor A2b dan A3 sehingga menyebabkan penurunan konsentrasi leukosit dan penurunan kadar sitokin proinflamasi seperti TNF- α .¹⁴

Siklosporin A adalah *undecapeptide* siklik netral yang berasal dari jamur *Tolypocladium inflatumgams*. Mekanisme kerja CsA pada psoriasis yaitu menghambat produksi IL-2 (interleukin-2) oleh limfosit melalui penghambatan kalsineurin. Siklosporin A memediasi aksinya melalui immunosupresi respon sel T sitotoksik intraepidermal dengan mengganggu pelepasan IL-1 dan IL-2 yang memainkan peran utama dalam aktivasi dan proliferasi limfosit T lainnya.¹⁵

Beberapa jenis instrumen penilaian tingkat keparahan psoriasis telah dikembangkan seperti *Body Surface Area* (BSA), *Physician Global Assessment* (PGA), *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), *Psoriasis Disability Index* (PDI) dan *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). *Psoriasis Area and Severity Index* hingga saat ini masih menjadi instrumen yang paling banyak digunakan dan merupakan baku emas untuk mengukur secara objektif tingkat keparahan serta menilai hasil respon terapi psoriasis.¹⁶

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk membandingkan efektivitas antara keduanya seperti penelitian oleh Sandhu dkk (2003) yang menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan MTX mengalami perbaikan kondisi klinis yang lebih cepat dan lebih efektif dibandingkan CsA sebagai terapi pasien psoriasis vulgaris derajat sedang berat.¹⁷ Penelitian oleh Rolaniya dkk (2019)¹⁸, Heydendael dkk (2003)¹⁹ dan Karn dkk (2010)²⁰ didapatkan pemberian CsA dan MTX memberikan efikasi yang sama sebagai terapi psoriasis vulgaris derajat sedang berat. Penelitian oleh Flytstrom dkk (2008)²¹ menunjukkan pemberian CsA lebih efektif dibandingkan MTX sebagai terapi psoriasis vulgaris derajat sedang berat.

Beberapa penelitian acak telah dilakukan sebelumnya untuk membandingkan efektivitas antara MTX dan CsA sebagai terapi psoriasis tetapi didapatkan perbedaan hasil dari penelitian-

penelitian tersebut sehingga mendorong penulis untuk melakukan penelitian dengan tinjauan sistematis dan metaanalisis guna mengetahui terapi yang lebih efektif pada psoriasis.

1.2. Rumusan Masalah

1.2.1. Rumusan Masalah Umum

Apakah efektivitas MTX lebih baik dibandingkan dengan CsA dalam menurunkan skor PASI pada psoriasis vulgaris derajat sedang-berat.

1.2.2. Rumusan Masalah Khusus

1. Bagaimanakah perbedaan skor PASI sebelum dan sesudah pemberian MTX pada psoriasis vulgaris derajat sedang-berat?
2. Bagaimanakah perbedaan skor PASI sebelum dan sesudah pemberian CsA pada psoriasis vulgaris derajat sedang-berat?
3. Bagaimana perbedaan skor PASI sebelum dan sesudah pemberian MTX dibandingkan pemberian CsA pada psoriasis vulgaris derajat sedang-berat?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan dari tinjauan sistematis dan metaanalisis ini adalah mengetahui apakah efektivitas MTX lebih baik dibandingkan dengan CsA dalam menurunkan skor PASI pada psoriasis vulgaris derajat sedang-berat

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari tinjauan sistematik dan metaanalisis ini yaitu untuk menganalisis secara kuantitatif dan kualitatif:

1. Menilai perbedaan skor PASI sebelum dan sesudah pemberian MTX pada psoriasis vulgaris derajat sedang-berat
2. Menilai perbedaan skor PASI sebelum dan sesudah pemberian CsA pada psoriasis vulgaris derajat sedang-berat
3. Menilai perbedaan skor PASI sebelum dan sesudah pemberian MTX dibandingkan pemberian CsA pada psoriasis vulgaris derajat sedang-berat.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Informasi yang dihasilkan dari penelitian ini akan memberikan pengetahuan lebih lanjut mengenai efektivitas penggunaan MTX dan CsA pada psoriasis vulgaris derajat sedang-berat yang dihasilkan dari data gabungan semua penelitian yang terpublikasi sampai dengan metaanalisis dikerjakan.

1.4.2. Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi para tenaga kesehatan mengenai efektivitas penggunaan MTX dan CsA pada psoriasis vulgaris derajat sedang-berat. Jika hasil pada penelitian 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 efektivitas penggunaan MTX dan CsA pada psoriasis vulgaris derajat sedang-berat sehingga masyarakat mengerti adanya terapi yang efektif.

1.5. Keaslian Penelitian

Pencarian data di *Medline Pubmed, EBSCOhost, Scopus, ProQuest, ScienceDirect, SpringerLink, Elsevier Clinical Key, Cochrane library, ClinicalTrials.gov* sampai dengan Oktober 2022 tidak menemukan adanya publikasi terkait tinjauan sistematis dan meta-analisis tentang efektivitas MTX dibandingkan dengan CsA pada psoriasis vulgaris derajat sedang-berat. Beberapa tinjauan sistematis yang berhubungan dengan terapi sistemik yang lain dapat dilihat pada tabel berikut ini:

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Nama Peneliti, Judul Metode Penelitian, Jurnal Penelitian, Tahun Penelitian	Metode Penelitian	Kriteria Eligibilitas	Sumber Jurnal	Parameter Penilaian	Hasil	Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan
J. Schmitt, S. Rosumeck, G. Thomaschewski, B. Sporbeck, E. Haufe and A. Nast <i>Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials.</i> British Journal of Dermatology 2014	Meta-analisis	Semua uji coba terkontrol acak (RCT) mengenai MTX, CsA, retinoid, ester asam fumarat, infliximab, adalimumab, alefacept dan/atau ustekinumab pada dosis terapi yang direkomendasikan pada pasien psoriasis	<i>Medline, Medline in Process, Embase and the Cochrane Library from 1 January 2009 (from inception for alefacept) to 18 October 2012</i>	Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	Terapi biologis lebih efektif dari etanercept dan terapi konvensional lainnya.	Metode penelitian, jenis sediaan terapi yang digunakan, dan jumlah sampel

Berikut beberapa penelitian mengenai uji klinis MTX dan CsA pada Psoriasis:

Tabel 2. Beberapa Penelitian Uji Klinis MTX dan CsA pada Psoriasis

Nama peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian	Metode penelitian	Parameter penilaian	Hasil
Shribhagawan Rolaniya, S.S.Chaudhary, Shruti Suman; <i>Comparative Study Between Methotrexate & Cyclosporine In Severe Psoriasis Vulgaris: A Study In Tertiary Care Centre Jharkhand</i> , IOSR Journal of Dental and Medical Sciences, 2019	<i>Randomized Control Trial</i> dari 40 pasien dengan psoriasis berat diberikan MTX dan CsA. Respon perbaikan klinis dihitung berdasarkan skor PASI setiap 2 minggu hingga maksimum 12 minggu	<i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i>	MTX dan CsA memiliki efikasi yang sama. Pasien yang mendapatkan MTX mengalami perbaikan kondisi klinis yang lebih cepat dan <i>complete remission</i> yang lebih banyak dibandingkan dengan yang mendapatkan CsA
I. Flytstrom, B. Stenberg, A. Svensson and I-M. Bergbrant. <i>Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial</i> . British Journal of Dermatology 2008	<i>Randomized Control Trial</i> dari 84 pasien dengan psoriasis diberikan MTX dan CsA. Respon perbaikan klinis dihitung berdasarkan skor PASI selama 12 minggu	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i> 2. <i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i> 3. <i>Visual Analogue Scale (VAS)</i> 	CsA lebih efektif daripada MTX berdasarkan skor PASI Peningkatan VAS lebih tinggi pada kelompok pasien yang mendapatkan MTX daripada CsA Tidak ada perbedaan yang signifikan berdasarkan DLQI
Kamaldeep Sandhu, Inderjeet Kaur, Bhushan Kumar and Abir Saraswat. <i>Efficacy and Safety of Cyclosporine versus Methotrexate in Severe Psoriasis: A Study from North India</i> . The Journal of Dermatology Vol. 30. 2003	<i>Randomized Control Trial</i> dari 30 pasien dengan psoriasis diberikan MTX dan CsA. Respon perbaikan klinis dihitung berdasarkan skor PASI setiap 2 minggu hingga maksimum 12 minggu	<i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i>	Pasien yang mendapatkan MTX mengalami perbaikan kondisi klinis yang lebih besar dibandingkan dengan yang mendapatkan CsA, sehingga MTX lebih efektif dibandingkan CsA
Vera M.R. Heydendael, Phyllis I. Spuls, Brent C. Opmeer, Corianne A.J.M. de Borgie, Johannes B. Reitsma, Wouter F.M. Goldschmidt, Patrick M.M. Bossuyt, Jan D. Bos, and Menno A. de Rie. <i>Methotrexate versus Cyclosporine in Moderate- to-Severe Chronic Plaque Psoriasis</i> . The New England Journal of Medicine 2003	<i>Randomized Control Trial</i> dari 88 pasien dengan psoriasis diberikan MTX dan CsA. Respon perbaikan klinis dihitung berdasarkan skor PASI 16 minggu	<i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i>	Tidak ditemukan perbedaan efektivitas diantara kedua jenis terapi

Karn D , Amatya A, Khatri R. *Comparative study of Methotrexate and Cyclosporine in the treatment of Psoriasis*. The Nepal Journal of Dermatology, Venereology & Leprology (NJDVL) 2010

Randomized Control Trial dari 64 pasien dengan psoriasis diberikan MTX dan CsA. Respon perbaikan klinis dihitung berdasarkan skor PASI setiap 1 minggu hingga maksimum 12 minggu

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Tidak ditemukan perbedaan efektivitas diantara kedua jenis terapi
