

PERAN MIKRONUTRIEN PADA PSORIASIS



BUKU REFERENSI

PERAN MIKRONUTRIEN PADA PSORIASIS

Penerbit:

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

2024

BUKU REFERENSI

PERAN MIKRONUTRIEN PADA PSORIASIS

Tim Penulis:

Dr. Asih Budiastuti, Sp.D.V.E., Subsp. D.T, FINSADV, FAADV

Dr. Buwono Puruhito, Sp.D.V.E., FINSADV, FAADV

Dr. Widyawati, Sp.D.V.E., FINSADV

DR. Dr. Liza Afriliana, Sp.D.V.E., FINSADV

Dr. Ari Kurniawan

Editor:

Dr. Asih Budiastuti, Sp.D.V.E., Subsp. D.T, FINSADV, FAADV

Dr. Ari Kurniawan

Cetakan pertama: Februari 2024

Hak cipta dilindungi Undang-Undang

No Hak Cipta : EC00202427107

Diterbitkan oleh:

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

Dikeluarkan oleh:

RSUP Dr. Kariadi Semarang, Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan

Katalog Dalam Terbitan. Kementerian Kesehatan RI

572.515

Ind

p

Indonesia. Kementerian Kesehatan RI. Direktorat Jenderal
Pelayanan Kesehatan

Peran mikronutrien pada psoriasis.—

Jakarta :Kementerian Kesehatan RI. 2024

ISBN 978-623-301-442-7 (PDF)

1. Judul I. MICRONUTRIENT

II. PSORIASIS

III. SKIN DISEASES

IV. RSUP Dr. Kariadi Semarang

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat kuasa dan rahmat-Nya kami dapat menyelesaikan pembuatan buku Peran Mikronutrien pada Psoriasis.

Tujuan pembuatan buku ini adalah untuk menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai peran mikronutrien pada pasien psoriasis. Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam pembuatan buku referensi ini.

Besar harapan kami bahwa buku referensi ini dapat memberikan kontribusi besar dalam memajukan Bagian Dermatologi Venereologi dan Estetika Fakultas Kedokteran di seluruh Indonesia.

Penulis menyadari bahwa buku referensi ini masih belum sempurna. Kami mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan buku ini selanjutnya.

Semarang, Februari 2024

Penyusun

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR SINGKATAN	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
LATAR BELAKANG	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
PSORIASIS	4
A. Definisi.....	4
B. Epidemiologi.....	4
C. Etiopatogenesis	6
1. Genetik	7
2. Imunopatogenesis.....	8
3. Mikrobiota	10
4. Infeksi	12
5. Medikasi	13
6. Diet dan obesitas	14
7. Gaya Hidup.....	16

8. Paparan sinar matahari	17
9. Stress Psikologis.....	18
D. Manifestasi klinis	18
1. Psoriasis tipe plak.....	20
2. Psoriasis Gutata	22
3. Psoriasis Inversa	23
4. Psoriasis Eritroderma	24
5. Psoriasis Pustular.....	26
6. Kelainan kuku pada psoriasis	29
E. Sistem skoring keparahan psoriasis	30
1. <i>Body Surface Area</i> (BSA)	30
2. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> (PASI)	33
3. <i>Dermatology Life Quality Index</i>	37
4. <i>Physican Global Assasement</i>	40
F. Penegakkan diagnosis	42
G. Penatalaksanaan	45
1. Terapi topikal	46
2. Fototerapi	56
3. Terapi Goeckerman	63
4. Terapi sistemik konvensional	64
5. Terapi biologik	72
MIKRONUTRIEN	85
A. Definisi mikronutrien.....	85

B. Klasifikasi mikronutrien	86
1. Mineral	86
a. Zink	87
b. Tembaga	90
c. Selenium.....	92
d. Zat Besi.....	94
2. Vitamin.....	97
a. Vitamin D.....	101
b. Vitamin B ₁₂	105
c. Asam folat	107
HUBUNGAN DEFISIENSI MIRKONUTRIEN PADA PSORIASIS.....	109
A. Hubungan defisiensi Zink, Tembaga dan Selenium serum dengan Psoriasis	111
B. Hubungan defisiensi Vitamin D, Vitamin B ₁₂ dan Asam folat dengan Psoriasis	117
BAB III KESIMPULAN	122
DAFTAR PUSTAKA	124

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin-converting enzyme</i>
BSA	: <i>Body surface area</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
DLQI	: <i>Dermatology Life Quality Index</i>
DNA	: <i>Asam deoksiribo nukleat</i>
DRI	: <i>Dietary reference intake</i>
FTU	: <i>Fingertip unit</i>
GP	: <i>glutation peroksidase</i>
HIV	: <i>human immunodeficiency virus</i>
HRQOL	: <i>health-related quality of life</i>
IBD	: <i>inflammatory bowel disease</i>
IL	: <i>interleukin</i>
MHC	: <i>major histocompatibility complex</i>
NB-UVB	: <i>narrowband ultraviolet B</i>
PASI	: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PPPP	: <i>palmo-plantar pustular psoriasis</i>
ROS	: <i>reactive-oxygen species</i>
SOD	: <i>superoksida dismutase</i>
WHO ICTRP	: <i>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Sel efektor utama dan jalur pensinyalan dalam imunipatogenesis psoriasis vulgaris	10
Gambar 2. Gambaran Klinis Lesi Psoriasis	20
Gambar 3. Psoriasis Anular Dan Psoriasis Rupoid	21
Gambar 4. Psoriasis Gutata	23
Gambar 5. Psoriasis Inversa	24
Gambar 6. Psoriasis Eritroderma	25
Gambar 7. Psoriasis Pustular	27
Gambar 8. Psoriasis Kuku	30
Gambar 9. Lund And Browder Chart	32
Gambar 10. Skoring Keparahan Psoriasis	34
Gambar 11. Instrumen Penilaian PASI	37
Gambar 12. Instrumen Penilaian DLQI	39
Gambar 13. Pemeriksaan Histopatologi Pada Psoriasis	44
Gambar 14. Bagan Alur Diagnosis Psoriasis	44
Gambar 15. Algoritma Terapi Psoriasis	45
Gambar 16. Penggunaan Agen Topikal	47
Gambar 17. Persiapan Terapi Goeckerman	64
Gambar 18. Efek Agen Biologik Terhadap Patofisiologi Psoriasis	76
Gambar 19. Hubungan kadar zink, tembaga dan selenium serum dengan psoriasis	123
Gambar 20. Hubungan kadar vitamin d, vitamin b12 dan asam folat serum dengan psoriasis	118

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Mikrobiota dan psoriasis	12
Tabel 2. Perubahan kuku pada psoriasis	29
Tabel 3. Pengukuran derajat keparahan penyakit.....	32
Tabel 4. Interpretasi hasil skor PASI	35
Tabel 5. Skoring PGA	41
Tabel 6. Penggunaan agen topikal berdasarkan <i>fingertip unit</i>	48
Tabel 7. Efektivitas kortikosteroid topikal pada pengobatan psoriasis berdasarkan derajat potensi.....	49
Tabel 8. Terapi topikal pada psoriasis.....	54
Tabel 9. Algoritma dosis narrowband UVB maksimum berdasarkan jenis kulit.....	57
Tabel 10. Fototerapi pada psoriasis.....	60
Tabel 11. Terapi sistemik pada psoriasis	49
Tabel 12. Agen biologis pada psoriasis.....	78
Tabel 13. Mineral sebagai komponen anti-oksidan	87
Tabel 14. <i>Dietary reference intake</i> untuk zink.....	89
Tabel 15. <i>Recommended dietary allowances</i> untuk selenium	94
Tabel 16. Vitamin larut air dan peranannya.....	98

Tabel 17. Berbagai vitamin yang terlibat sebagai komponen antioksidan	98
Tabel 18. Peran vitamin dalam sistem imun	99
Tabel 19. Peran vitamin D pada kulit.....	101
Tabel 20. <i>Dietary reference intake</i> untuk vitamin D	104
Tabel 21. Tanda dan gejala defisiensi vitamin B12	106
Tabel 22. Penyebab defisiensi asam folat	109

PENDAHULUAN

Latar belakang

Psoriasis adalah penyakit peradangan pada kulit dan sendi yang bersifat kronis residif dengan predisposisi genetik, ditandai dengan adanya plak eritematosa, berbatas tegas, tertutup skuama putih seperti perak, sering terdapat pada area tubuh yang terkena trauma.^{1,2}

Prevalensi psoriasis di seluruh dunia berkisar antara 0,09% sampai 5,1%, bervariasi antar negara. Angka lebih rendah ditemukan di Asia dan beberapa negara Afrika, sedangkan tinggi pada populasi Amerika dan Norwegia.³ Uji potong lintang di Amerika Serikat (AS) prevalensi psoriasis pada populasi dewasa sebesar 3,0% menunjukkan bahwa lebih dari 7,5 juta populasi dewasa berusia 20 tahun atau lebih menderita psoriasis.⁴ Frekuensi kunjungan pasien baru dengan diagnosis psoriasis ke rumah sakit di Indonesia bervariasi antara 0,21% hingga 2,3%. Data dari rekam medis RSUP Haji Adam Malik Medan pada tahun 2011 menunjukkan 0,81% dari 5.644 pasien poliklinik kulit dan kelamin terdiagnosis dengan penyakit psoriasis vulgaris.⁵ Data poliklinik rawat jalan Dermatologi dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2013 menunjukkan 0,46% dari 5.454 pasien baru terdiagnosis psoriasis vulgaris. Data dari klinik rawat jalan Dermatologi dan

Kelamin RSUP Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2018 melaporkan jumlah kasus baru psoriasis vulgaris meningkat menjadi 0,78% dari 4.197 pasien baru.⁶ Penyakit ini memiliki onset bimodal (16-22 tahun dan 57-60 tahun) dengan persentase yang seimbang diantara kedua jenis kelamin.⁷

Psoriasis menjadi beban ekonomi pada sistem kesehatan, pasien dan keluarganya. Biaya tahunan psoriasis di AS berjumlah sekitar \$112 miliar pada tahun 2013⁸, 34% akibat penurunan *health-related quality of life* (HRQOL) dan 32% akibat hilangnya produktivitas.⁹ Psoriasis dihubungkan dengan peningkatan risiko komorbiditas, termasuk psoriasis arthritis, penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, obesitas, *inflammatory bowel disease* (IBD), serta penyakit *non-alcoholic fatty liver* dibandingkan dengan populasi umum.¹⁰

Psoriasis disebabkan oleh beberapa faktor pemicu dari lingkungan seperti sinar ultraviolet, rokok, alkohol, trauma, infeksi, obat-obatan, diet dan stres.¹¹ Patogenesis psoriasis hingga saat ini masih belum dijelaskan secara terperinci meskipun peradangan yang dipicu oleh stres oksidatif diketahui berperan dalam etiopatogenesisnya.¹² Hipotesis lain mengusulkan bahwa psoriasis timbul akibat produksi *reactive-oxygen species* (ROS) terhadap ekspresi sitokin pro-inflamasi yang berlebihan.¹³

Mikronutrien merupakan faktor diet esensial yang tidak dapat disintesis di dalam tubuh manusia maupun hewan vertebrata lainnya. Kebutuhan mikronutrien perhari hanya berkisar dalam jumlah mikrogram atau milligram untuk membantu dalam berbagai jalur biokimiawi dan proses metabolisme di dalam tubuh.¹⁴ Mikronutrien terdiri dari berbagai mineral dan vitamin yang penting untuk metabolisme tubuh. Berbagai mikronutrien bekerja saling berhubungan dengan mempengaruhi berbagai reaksi metabolik, antioksidan, endokrin, dan imunitas.¹⁵

Pasien dengan psoriasis diketahui berada dalam status nutrisi yang buruk dan berisiko terjadinya defisiensi nutrisi.¹⁶ Berbagai penelitian telah melaporkan perbedaan kadar mikronutrien serum pada penderita psoriasis dibandingkan dengan kelompok kontrol.^{12,17} Suplementasi zat gizi mikro diharapkan dapat memperbaiki kualitas hidup dan lesi kulit pada pasien psoriasis.¹⁸

TINJAUAN PUSTAKA

PSORIASIS

A. Definisi

Psoriasis adalah suatu penyakit peradangan kulit yang umum ditemui, bersifat kronik residif, ditandai dengan adanya hiperplasia epidermis, eritematosa, dan berbatas tegas. Bagian atas lesi tertutup skuama putih seperti perak, sering ditemukan simetris. Penyakit psoriasis dihubungkan dengan predisposisi genetik dan dimediasi oleh sistem imun. pada area tubuh yang terkena trauma, misalnya kepala, bagian ekstensor ekstremitas, dan regio sakrum. Erupsi kulit ini dapat menyerang bagian tubuh manapun kecuali selaput lendir.^{2,54}

B. Epidemiologi

Psoriasis dapat ditemukan di seluruh dunia berkisar antara 0,09% sampai 5,1%,³ namun prevalensinya bervariasi antara kelompok etnis. Prevalensi psoriasis rendah pada etnis Jepang, penduduk Aborigin asli Australia, serta pada etnis Indian dari Amerika Selatan.⁵⁶ Uji potong lintang di Amerika Serikat (AS) mendapatkan prevalensi psoriasis pada populasi dewasa sebesar 3,0% yang menunjukkan bahwa lebih dari 7,5 juta populasi dewasa berusia 20 tahun atau lebih menderita psoriasis.⁴

Frekuensi kunjungan pasien baru dengan diagnosis psoriasis ke rumah sakit di Indonesia bervariasi antara 0,21% hingga 2,3%. Data dari rekam medis RSUP Haji Adam Malik Medan pada tahun 2011 menunjukkan bahwa 0,81% dari 5.644 pasien poliklinik kulit dan kelamin terdiagnosis dengan penyakit psoriasis vulgaris.⁵ Data poliklinik rawat jalan Dermatologi dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2013 menunjukkan bahwa 0,46% dari 5.454 pasien baru terdiagnosis psoriasis vulgaris. Data dari klinik rawat jalan Dermatologi dan Kelamin RSUP Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2018 melaporkan bahwa jumlah kasus baru psoriasis vulgaris meningkat menjadi 0,78% dari 4.197 pasien baru.⁶

Prevalensi psoriasis seimbang antara kedua jenis kelamin dengan onset rata-rata pada usia 33 tahun. Penyakit ini dapat terjadi lebih awal pada wanita dengan onset bimodal (16-22 tahun dan 57-60 tahun),⁷ dihubungkan dengan dua sub tipe berbeda berdasarkan gambaran imunologik dan genetik: onset awal terjadi sebelum usia 40 tahun (75% kasus) dan onset lambat setelah usia 40 tahun.⁵⁵ Psoriasis tipe I dengan onset awal terjadi sebelum usia 40 tahun dikaitkan dengan riwayat kerabat dengan penyakit serupa dan tingkat keparahan yang lebih tinggi dibandingkan onset lambat. Progresivitas penyakit psoriasis tidak dapat diprediksi.⁵⁶

Psoriasis dapat ditemukan pada berbagai kelompok usia, menyebabkan beban berat baik pada individu maupun sistem kesehatan. Biaya tahunan psoriasis di AS berjumlah sekitar \$112 miliar pada tahun 2013,⁸ 34% akibat penurunan *health-related quality of life* (HRQOL) dan 32% akibat hilangnya produktivitas.⁹ Penyakit psoriasis dihubungkan dengan peningkatan risiko komorbiditas, termasuk psoriasis arthritis, penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, obesitas, *inflammatory bowel disease* (IBD), serta penyakit *non-alcoholic fatty liver* dibandingkan dengan populasi umum.¹⁰ Hingga saat ini, psoriasis belum dapat disembuhkan dan tatalaksana difokuskan untuk meminimalisir dampak fisik dan psikologis melalui terapi dini, identifikasi dan pencegahan morbiditas, modifikasi gaya hidup, serta pendekatan terapi secara personal.⁵⁵

C. Etiopatogenesis

Psoriasis disebabkan oleh beberapa faktor pemicu dari lingkungan maupun gaya hidup seperti sinar ultraviolet, rokok, alkohol, trauma, infeksi, obat-obatan, diet dan stres.¹¹ Faktor genetik dan lingkungan diketahui berperan masing-masing sebesar 20% terhadap kejadian psoriasis. Faktor kebiasaan dan gaya hidup berkontribusi terhadap 50% kejadian psoriasis.⁵⁷ Manifestasi psoriasis bergantung pada interaksi faktor genetik-lingkungan.⁵⁵ Patogenesis psoriasis

hingga saat ini masih belum dijelaskan secara terperinci meskipun peradangan yang dipicu oleh stres oksidatif diketahui berperan dalam etiopatogenesisnya.¹² Hipotesis lain mengusulkan bahwa psoriasis timbul akibat produksi *reactive-oxygen species* (ROS) terhadap ekspresi sitokin pro-inflamasi yang berlebihan.¹³

1. Genetik

Patogenesis psoriasis didasari oleh komponen genetik yang kuat dengan riwayat keluarga yang positif pada sekitar 35% pasien. Sejauh ini telah diidentifikasi keterlibatan gen untuk presentasi antigen, perkembangan dan polarisasi reseptor sel T, dan jalur *nuclear factor- κ B* (NF- κ B).⁵⁸ Locus *psoriasis susceptibility* (PSORS)-1 yang terletak pada kromosom 6p21 pada *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I dianggap paling berperan pada presentasi antigen pasien psoriasis.⁵⁹ STAT3 yang ditemukan dalam pensinyalan oleh IL-23 diketahui berperan dalam perkembangan sel T dan polarisasi Th17 dihubungkan dengan peningkatan risiko psoriasis. Mutasi CARD14 berhubungan dengan locus PSORS2 akan memicu terjadinya over aktivasi NF- κ B⁶⁰ sehingga akan berespons baik terhadap pemberian inhibitor TNF- α .⁵⁸ Gen yang dianggap paling terlibat dalam kondisi psoriasis adalah HLA-Cw6, yang mengkodekan alel MHC kelas I yang menunjang hipotesis

bahwa psoriasis merupakan reaksi yang diperantarai sel T terhadap autoantigen. Dua antigen potensial yang telah diidentifikasi untuk HLA-Cw6 ditemukan pada melanosit dan keratinosit.⁵⁸

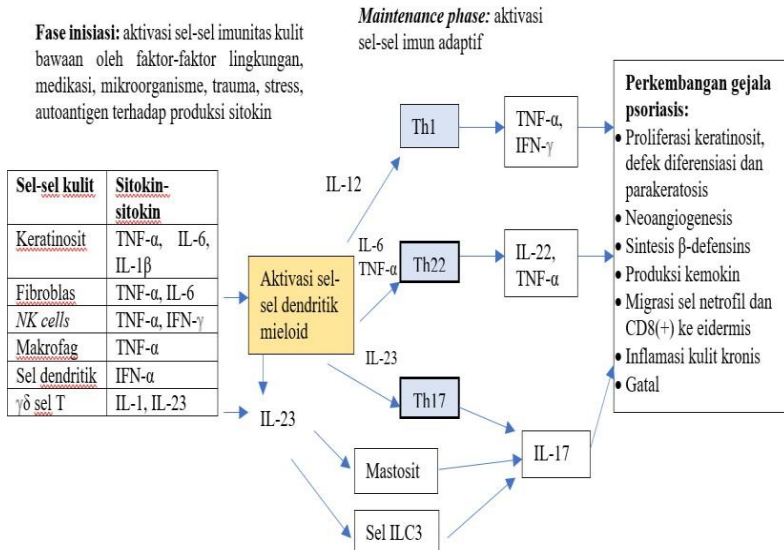
Persentase pasien psoriasis dengan HLA-Cw6 berkisar antara 10,5% hingga 77,2%, frekuensi lebih tinggi pada individu kulit putih dibandingkan pada orang Asia. Keterlibatan gen HLA-Cw6 meningkatkan risiko psoriasis 9 hingga 23 kali lipat⁶⁰ dan bermanifestasi sebagai onset penyakit sebelum usia 21 tahun (90% psoriasis onset awal dan 50% psoriasis onset lambat),⁵⁷ cenderung berupa psoriasis guttata, keterlibatan permukaan tubuh yang lebih besar, dan insidensi fenomena Köbner yang lebih tinggi. Pasien dengan gen HLA-Cw6 positif juga melaporkan psoriasis yang memburuk selama dan setelah infeksi tenggorokan.⁵⁸

2. Imunopatogenesis

Plakat pada lesi psoriasis terbentuk sebagai akibat dari hiperplasia epidermis karena peningkatan proliferasi dan gangguan diferensiasi keratinosit. Manifestasi klinis tersebut terkait dengan proses inflamasi. Aktivasi sel T dari sistem imun adaptif merupakan peran kunci dalam patogenesis psoriasis berupa imbalance sel *T helper* Tipe 1 (Th1) dan Tipe 2 (Th2) serta produksi sitokin. Pada pasien psoriasis terjadi

pergeseran ke arah fenotip Th1, yang ditandai dengan peningkatan ekspresi IL-2, IFN-gamma, IL-12, T-bet, dan penurunan fenotipe Th2, dengan penurunan ekspresi GATA3 dan IL-4. Selain itu, peningkatan ekspresi IL-23 mengakibatkan peningkatan kadar limfosit Th17 dan Th22 serta sitokinnya (IL-6, IL-20, IL-17, dan IL-22). Produksi sitokin Th17 pada psoriasis dihubungkan dengan penurunan fungsi sel T regulator (Treg).⁶¹

Berbagai sel imun yang terlibat dalam patogenesis psoriasis diantaranya adalah sel dendritik, sel mast, monosit dan makrofag, neutrofil, *natural killer cell*, serta keratinosit. Beberapa data menunjukkan aktivasi sel dendritik yang dimediasi oleh peptida LL-37 dan *self-DNA*, menghasilkan produksi interferon sebagai pemicu patogenesis psoriasis. Sel dendritik juga mempromosikan fenotip Th1 dan produksi sitokin Th1.⁶¹ Gambar 1 menyajikan sel efektor utama dan jalur pensinyalan dalam imunopatogenesis psoriasis.



Gambar 1. Sel efektor utama dan jalur pensinyalan dalam imunopatogenesis psoriasis⁶¹

3. Mikrobiota

Mikrobiota dianggap berperan dalam beberapa penyakit, terutama dalam penyakit-penyakit yang berkaitan dengan autoimun. Penyakit yang telah diketahui dipengaruhi oleh mikrobiota adalah *inflammatory bowel disease* (IBD)-*Crohn's disease*. Pasien *Crohn's disease* mempunyai risiko lebih tinggi terkena psoriasis dibandingkan populasi umum; pasien psoriasis juga diketahui mempunyai risiko lebih tinggi menderita *Crohn's disease*. Gangguan pada lingkungan mikro di kulit dan selaput lendir dapat dipicu oleh adanya infeksi oleh dominasi satu jenis mikroorganisme tertentu atau karena aktivasi sistem kekebalan tubuh akibat proses auto-

agresif. Paparan antigen mikroorganisme akan memicu respon imun adaptif sehingga meningkatkan produksi IL-22 yang akan memperparah proses peradangan yang terjadi di kulit.⁵⁷

Gaya hidup yang tidak sehat (merokok, asupan alkohol, diet) serta kondisi stress dapat mempengaruhi homeostasis pada lingkungan mikro yang menyebabkan terjadinya pergeseran mikrobioma. Mikrobioma kulit berperan aktif dalam mengatur sistem kekebalan tubuh dan pertahanan terhadap patogen melalui stimulasi produksi peptida antibakteri dan pembentukan *biofilm*. Secara keseluruhan didapatkan peningkatan keragaman mikrobioma pada lesi plakat psoriasis, termasuk dari filum Firmicutes dan Actinobacteria. Mikrobioma kulit pada pasien psoriasis berbeda dibandingkan kelompok sehat; dengan *Staphylococcus* dan *Streptococcus* dapat ditemui pada semua lapisan kulit. Spesies *Malassezia*, *Candida* serta *human papilloma virus* juga dihubungkan dengan psoriasis; meskipun derajat kolonisasi *Malassezia* pada pasien psoriasis lebih rendah dibandingkan subyek sehat.⁵⁸ *Crohn's disease* dihubungkan dengan ketidakseimbangan mikrobiota gastrointestinal misalnya spesies *Bacteroides fragilis* atau *Clostridium* yang diketahui mampu mendorong diferensiasi sel Treg.⁵⁷

Tabel 1. Mikrobiota dan psoriasis⁵⁷

Lokasi	Spesies
Tonsil	<i>Streptococcus spp.</i>
Kulit	<i>Streptococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Candida spp.</i> <i>Malassezia spp.</i>
Usus	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium spp</i>

4. Infeksi

Infeksi *Streptococcus* dihubungkan dengan kejadian psoriasis, terutama psoriasis gutata onset akut. Selain akibat infeksi saluran nafas atas, psoriasis dapat dipicu oleh vulvovaginitis streptococcus serta pada infeksi streptococcus perianal. Psoriasis gutata bersifat swasirna namun dapat terjadi rekurensi akibat infeksi streptococcus atau memicu terjadinya psoriasis vulgaris. Pasien berisiko menjadi psoriasis vulgaris dalam 10 tahun setelah mendapatkan satu episode psoriasis gutata akut. Sementara itu, pada pasien dengan psoriasis vulgaris, infeksi saluran nafas atas dapat mengeksaserbasi gejala psoriasis.^{57,58} Mekanismeeksaserbasi dimungkinkan karena adanya reaktivitas silang antara antigen permukaan M pada streptococcus dan keratinosit yang dipengaruhi oleh adanya abnormalitas pada respon imun bawaan.⁵⁸

Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) diketahui dapat menyebabkan timbulnya psoriasis dan memperburuk psoriasis yang telah ada; dimana derajat keparahan psoriasis dihubungkan dengan perburukan sistem imun. Beberapa sub tipe klinis yang paling sering terjadi pada pasien HIV meliputi psoriasis gutata, psoriasis inversa, dan psoriasis eritroderma. Mekanisme eksaserbasi psoriasis pada pasien HIV mungkin dipengaruhi oleh ekspansi sel T memori CD8⁺.⁵⁸

5. Medikasi

Beberapa obat diketahui dapat memicu psoriasis, misalnya lithium, obat anti-inflamasi nonsteroid, anti-malaria, inhibitor *angiotensin-converting enzyme* (ACE) dan beta bloker.^{57,58} Penghentian mendadak steroid sistemik atau kortikosteroid topikal potensi tinggi dapat menyebabkan terjadinya *rebound effect* dan memperparah lesi kulit psoriasis. Manifestasi *drug-related psoriasis* bervariasi, dari bentuk psoriasis vulgaris hingga eritroderma berat. Pada kondisi *drug-induced psoriasis*, perbaikan penyakit akan dicapai setelah penghentian obat yang dicurigai. Pada kondisi *drug-aggravated psoriasis*, lesi kulit yang telah diinduksi dapat bertahan bahkan setelah penghentian jenis obat yang dicurigai. Selain itu, obat juga dapat menyebabkan onset baru

psoriasis pada pasien dengan atau tanpa riwayat psoriasis pada pribadi maupun keluarganya.⁵⁷

Psoriasis diketahui merupakan efek samping kulit yang paling sering terjadi akibat konsumsi lithium; baik berupa eksaserbasi penyakit, menginduksi psoriasis, maupun menyebabkan kondisi refrakter terhadap pengobatan. Lithium dianggap memicu psoriasis akibat adanya reduksi inositol yang mengakibatkan terjadinya gangguan pada saluran kalsium intraseluler sehingga mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi keratinosit. Lithium juga menghambat *glycogen synthase kinase-3* (GSK-3) yang merupakan *serine threonine kinase* mengakibatkan induksi proliferasi keratinosit.⁵⁸

6. Diet dan obesitas

Berat badan dan pola diet merupakan faktor krusial dalam patogenesis psoriasis; dapat memicu maupun mengeksaserbasi gejala. Obesitas merupakan faktor risiko perkembangan kondisi psoriasis yang signifikan. Prevalensi obesitas dan sindroma metabolik pada pasien psoriasis lebih tinggi dibandingkan pada populasi umum; disertai peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Derajat keparahan penyakit berdasarkan skor PASI juga lebih tinggi pada pasien dengan status gizi obesitas atau *overweight*.⁵⁷

Obesitas merupakan proses inflamasi kronis derajat rendah yang melibatkan makrofag, adipokin pro-inflamasi, dan sitokin disertai dengan peningkatan kadar CRP, IL-6, TNF- α dan leptin. Leptin merupakan salah satu adipokin yang berfungsi untuk meregulasi *intake* makanan dan mempunyai efek imunomodulator melalui stimulasi makrofag untuk memproduksi sitokin pro-inflamasi dan menginduksi proliferasi sel Th1. Pasien psoriasis memiliki kadar leptin serum yang lebih tinggi dibandingkan individu sehat; psoriasis juga merupakan faktor risiko hiperleptinemia. Peningkatan produksi TNF- α berperan penting pada patogenesis psoriasis dan menyebabkan proliferasi cepat sel-sel kulit. Derajat keparahan lesi psoriasis pada obesitas disebabkan over-ekspresi TNF- α pada jaringan lemak. Obesitas juga mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat-obatan pada terapi psoriasis. Obesitas menyebabkan penurunan respons terhadap terapi sistemik dan biologik. Obesitas juga dihubungkan dengan penyakit metabolik atau hepatik yang meningkatkan risiko efek samping terhadap terapi sistemik konvensional.⁵⁷

Diet kaya asam lemak tak jenuh omega-3 dari minyak ikan dihubungkan dengan perbaikan pada psoriasis melalui efek anti-inflamasi. Pada pasien dengan intoleransi gluten, diet bebas gluten mungkin bermanfaat pada perbaikan

kondisi psoriasis. Suplementasi selenium dan vitamin B12 memberikan pengaruh positif pada gejala psoriasis. Zat besi, zink, vitamin A, vitamin E dan vitamin C juga dapat menurunkan stress oksidatif dan pembentukan ROS yang berperan pada proses inflamasi.⁵⁵ Suplementasi vitamin D diketahui bermanfaat pada perbaikan lesi psoriasis karena menjaga homeostasis kulit.^{57,61}

7. Gaya hidup

Merokok dan paparan asap rokok merupakan faktor risiko independen pada psoriasis; serta dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Kebiasaan merokok >20 batang perhari meningkatkan risiko lebih dari dua kali mengalami psoriasis berat. Pasien yang merokok memiliki peningkatan risiko menderita psoriasis, memiliki klinis penyakit yang lebih berat, dan dapat berkembang menjadi psoriasis arthritis. Merokok menyebabkan stres oksidatif, mengurangi jumlah antioksidan dan dapat meningkatkan disfungsi endotel vaskular dan viskositas plasma. Peningkatan paparan radikal bebas, yang merupakan komponen asap rokok, dapat memicu serangkaian gangguan sistemik, termasuk perkembangan psoriasis. Nikotin mengaktifasi beberapa subtype *nicotinic acetylcholine receptors* (nAChRs) yang terdapat pada sistem saraf, medulla adrenal, serta keratinosit. NACHRs memfasilitasi komunikasi antar sel, adesi keratinosit, dan migrasi epidermis. Nikotin,

melalui jalur pengaktif nikotin, dapat meningkatkan sekresi sitokin, seperti IL-12, IL-2, TNF, INF- α , dan *granulocyte monocyte colony-stimulating factor*. Komponen lain dari rokok seperti *acrolein*, *benzo(a)pyrene*, atau *hydroquinone* juga menghasilkan efek proinflamasi dan efek ke vaskular. Merokok dapat menyebabkan disregulasi faktor pertumbuhan endotel vaskular dan proses angiogenesis. Skor PASI yang lebih tinggi diamati pada pasien psoriasis yang merupakan perokok, dibandingkan dengan pasien yang tidak merokok; merokok berat juga dapat menurunkan efektivitas pengobatan dengan inhibitor TNF- α .⁵⁷

Korelasi antara konsumsi alkohol dan risiko psoriasis masih belum jelas dan banyak penelitian menarik kesimpulan yang bertentangan. Diketahui bahwa asupan alkohol dapat meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi, mendorong proliferasi limfosit, yang dapat memicu peradangan sistemik kronis. Penelitian telah menunjukkan, bahwa alkohol dan aseton dapat merangsang proliferasi keratinosit, meningkatkan kadar mRNA yang berperan dalam proliferasi keratinosit (*$\alpha 5$ integrin*, *cyclin D1*, *keratinocytes growth factor receptor*).⁵⁷

8. Paparan sinar matahari

Sekitar 5-20% pasien psoriasis lesinya dipicu oleh paparan sinar matahari. Beberapa pasien tersebut memiliki

riwayat *polymorphic light eruption* (PLE) dengan psoriasis yang nampak sebagai fenomena Koebner dengan lesi PLE.⁵⁷

9. Stress psikologis

Psoriasis memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kualitas hidup; meliputi gangguan tidur, disfungsi seksual, gangguan kepribadian, gangguan kecemasan, gangguan penyesuaian diri dan depresi. Prevalensi depresi pada pasien psoriasis diperkirakan berkisar antara 10–62%. Kondisi stres dan depresi mungkin berperan dalam perkembangan dan memperburuk gejala psoriasis. Hal ini mengarah pada lingkaran setan, yang memperburuk kedua penyakit— psoriasis dan depresi. Stress psikologis berhubungan dengan perubahan regulasi sistem kekebalan tubuh dan aktivasi sel T abnormal, yang mempengaruhi psoriasis.⁵⁷

D. Manifestasi klinis

Psoriasis termasuk penyakit papuloskuamosa dengan morfologi, distribusi, keparahan, dan perjalanan penyakit yang bervariasi. Penyakit papuloskuamosa dikarakteristikan dengan papul berskuama (lesi meninggi dengan diameter <1cm) dan plak (lesi meninggi dengan diameter >1cm). Lesi psoriasis berbatas tegas, berupa papul atau plak merah bundar dengan skuama kering berwarna abu-abu atau putih keperakan. Plak psoriasis seringkali dikelilingi oleh *clear*

peripheral zones yang disebut halo atau cincin Woronoff.² Ukuran lesi bervariasi mulai dari *pinpoint papules* sampai plak luas yang menutupi beberapa area tubuh. Lapisan kulit di bawah skuama tampak mengkilap kemerahan. Bila skuama diangkat, akan tampak bintik perdarahan akibat trauma kapiler yang berdilatasi (tanda Auspitz). Lesi biasanya terdistribusi secara simetris pada kulit kepala, siku, lutut, area lumbosakral, dan di lipatan tubuh. Lesi psoriasis juga dapat berkembang di lokasi trauma atau cedera, yang dikenal sebagai fenomena Koebner. Fenomena ini biasanya terjadi 7-14 hari setelah trauma, dan sekitar 25-75% mengalaminya. Pada psoriasis progresif atau tidak terkontrol, dapat mengakibatkan terjadinya eritroderma eksfoliatif generalisata. Dapat ditemukan adanya keterlibatan kuku; terutama jika ada psoriasis artritis. Kadang-kadang psoriasis dapat melibatkan mukosa oral atau lidah; dengan gambaran bagian dorsal berupa plak merah girata sirkumskripta dengan batas putih-kekuningan yang disebut sebagai *geographic tongue*. Pasien psoriasis mungkin mengeluhkan pruritus atau rasa terbakar yang intens.⁵⁶ Rasa gatal ini dapat mempengaruhi kualitas hidup, yakni terutama mengganggu kualitas tidur pasien.²

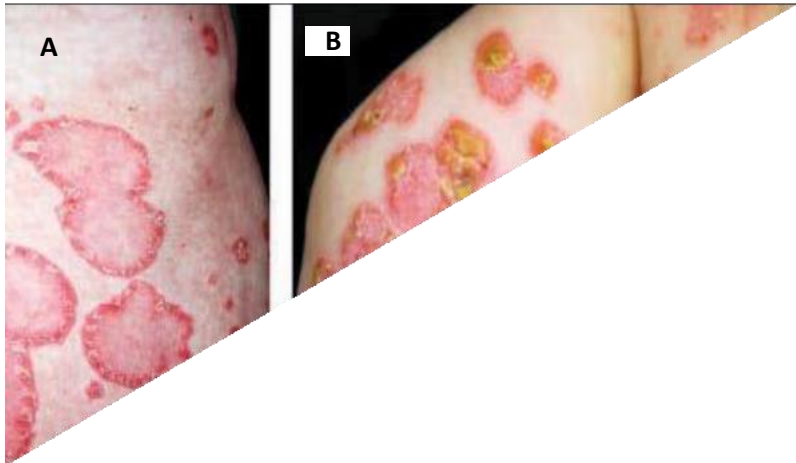


Gambar 2. Gambaran klinis lesi psoriasis pada punggung dan siku⁵⁶

1. Psoriasis tipe plak

Psoriasis tipe plak merupakan bentuk paling umum dari psoriasis dengan gambaran klinis berupa plak berbentuk oval-bulat atau nummular (seukuran koin) yang berbatas tegas. Lesi dimulai dari makula atau papul eritem, meluas ke perifer dan berkoalesens membentuk plak dengan diameter berukuran satu hingga beberapa sentimeter. Skuama khas ditemukan pada psoriasis dengan karakteristik putih keperakan dan ketebalan yang bervariasi. Dengan perluasan perifer yang gradual akan menghasilkan berbagai

konfigurasi, diantaranya: psoriasis girata (dengan pola linear yang melengkung mendominasi), psoriasis anular (lesi berbentuk seperti cincin akibat *central clearing* sekunder) dan psoriasis folikularis (papul bersisik kecil pada ostium folikel pilosebacea). Istilah rupioid dan *ostraceous* menunjukkan sub tipe psoriasis tipe plak dengan morfologi yang berbeda. Plakat rupioid berukuran kecil (diameter antara 2-5cm) sangat hiperkeratotik, menyerupai cangkang kerang. *Ostraceous psoriasis* merujuk pada plak hiperkeratotik dengan bagian tengah mencekung.⁵⁶



Gambar 3. A. Psoriasis anular pada panggul; **B.** Psoriasis rupioid dengan lesi berbentuk kerucut²

Psoriasis vulgaris merupakan bentuk psoriasis yang paling umum ditemukan yang 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, dan genital. Predileksi lainnya yaitu di umbilikus dan lipatan intergluteal.²

2. Psoriasis gutata

Psoriasis gutata (dari bahasa Latin *gutta*, yang berarti “tetesan”) ditandai dengan erupsi papul kecil (diameter 0,5–1,5 cm) dengan pola persebaran sentripetal⁵⁴ meskipun dapat ditemukan di tubuh bagian atas dan ekstremitas proksimal. Psoriasis gutata bermanifestasi pada usia dini dan sering ditemukan pada anak dan dewasa muda. *Flare* pada psoriasis gutata dicetuskan oleh infeksi streptokokus hemolitikus grup B yang menginfeksi faring atau tonsil.^{2,56} Pada pasien anak-anak, episode akut psoriasis gutata bersifat swasirna;⁵⁶ namun penelitian menunjukkan bahwa sepertiga pasien akan berkembang menjadi psoriasis tipe plak kronik selama kehidupan dewasa.^{2,56} Pada pasien dewasa episode akut psoriasis gutata mungkin memperparah psoriasis tipe plak yang sudah ada.⁵⁶



Gambar 4. Psoriasis gutta, melibatkan paha (A), tangan (B), dan punggung (C dan D). Pasien di D berkembang menjadi psoriasis plak kronis²

3. Psoriasis inversa

Lesi psoriasis dapat mengenai area fleksor, terutama daerah inframammæ,⁵⁶ aksila, daerah genitokrural, dan leher dengan gambaran klinis yang berbeda dari psoriasis vulgaris. Lesi pada area fleksor berupa plak eritem mengkilat berbatas tegas dengan skuama biasanya hanya minimal atau tidak ada. Lesi sering kali terlokalisasi pada area kontak kulit-ke-kulit.^{2,56}



Gambar 5. A. Psoriasis inversa mengenai infra-mammae dengan gambaran plak eritem, mengkilat, berbatas tegas, **B.** Psoriasis inversa mengenai area genitokrural pada bayi “*napkin psoriasis*”²

4. Psoriasis Eritroderma

Psoriasis eritroderma dapat mengenai semua bagian tubuh seperti wajah, tangan, kaki, kuku, badan, dan ekstremitas. Selain dari gejala psoriasis yang telah ada, eritema merupakan gambaran yang paling menonjol, dan skuamanya lebih tebal. Psoriasis eritroderma dapat terjadi karena progresivitas psoriasis plak kronis secara gradual dengan plak yang ekstensif dan berkonfluens maupun sebagai akibat psoriasis *unstable* yang dicetuskan oleh infeksi, tar, obat-obatan atau *withdrawal* terhadap kortikosteroid.^{2,56}

Eritroderma dapat menyebabkan penurunan kemampuan termoregulator kulit sehingga mengalami hipotermia karena kehilangan panas yang berlebihan akibat vasodilatasi pembuluh darah akibatnya pasien mungkin menggigil untuk menaikkan suhu tubuhnya. Kulit psoriasis sering mengalami

hipohidrotik akibat oklusi saluran keringat dan terdapat risiko mengalami hipertermia di daerah dengan iklim hangat. Edema ekstremitas bawah sering terjadi akibat vasodilatasi dan hilangnya protein dari pembuluh darah ke jaringan. Gagal jantung, gangguan fungsi hati dan ginjal juga dapat terjadi. Hipoalbumin dan anemia karena hilangnya zat besi, vitamin B12 dan asam folat sering ditemukan pada pemeriksaan penunjang laboratorium.^{2,56}



Gambar 6. Psoriasis eritroderma. **A**, Lesi psoriasis dengan cepat mengenai seluruh tubuh. **B** dan **C**, Lesi psoriasis mengenai seluruh tubuh disertai dengan hiperkeratosis dan deskuamasi²

5. Psoriasis pustular

Terdapat beberapa varian klinis psoriasis pustular: psoriasis pustulosa generalisata (tipe von Zumbusch), psoriasis pustular anular, impetigo herpetiformis, dan dua varian psoriasis pustular terlokalisir (*pustulosis palmaris et plantaris* dan *acrodermatitis continua of Hallopeau*).²

Psoriasis Pustulosa Generalisata (von Zumbusch): Ini adalah varian psoriasis aktif, akut dan *unstable*⁵⁶ yang biasanya didahului oleh bentuk penyakit lainnya. Serangan ditandai dengan demam yang berlangsung selama beberapa hari dan erupsi pustula steril yang mendadak dan menyeluruh dengan diameter 2 sampai 3 mm. Pustula tersebar di batang tubuh dan ekstremitas, termasuk dasar kuku, telapak tangan, dan telapak kaki. Pustul timbul pada kulit yang eritem dimana awal lesi berbentuk bercak kemerahan kemudian menjadi konfluen akibat penyakit menjadi lebih parah. Jika penyakit berkepanjangan, ujung jari bisa menjadi atrofi. Eritema yang mengelilingi pustula sering menyebar dan menjadi konfluen sehingga menyebabkan eritroderma. Penyebab psoriasis tipe von Zumbusch masih belum diketahui secara pasti. Berbagai agen dapat menginisiasinya seperti infeksi, pengobatan topikal yang mengiritasi (akibat fenomena Koebner), dan penghentian kortikosteroid oral. Bentuk psoriasis ini memiliki komplikasi yang mengancam jiwa seperti

hipokalsemia, superinfeksi bakteri, sepsis, dan dehidrasi.^{2,56,62}



Gambar 7. Psoriasis pustular. A dan B, psoriasis pustular umum tipe von Zumbusch. Perhatikan pustula kecil, berdiameter 1 sampai 2 mm, pada kulit eritematosa. C dan D, psoriasis pustular lokal pada tungkai dan kaki. E, Psoriasis pustular berubah. Perhatikan area deskuamasi yang luas²

Psoriasis Pustular Anular: Psoriasis pustular anular adalah varian langka dari psoriasis pustular, yang berbentuk annular atau sirsinar. Lesi dapat muncul pada permulaan psoriasis pustular, dengan kecenderungan menyebar dan membentuk cincin yang membesar, atau dapat berkembang selama psoriasis pustular generalisata. Ciri khas tipe ini adalah adanya pustula pada lesi eritema yang mirip cincin bahkan terkadang menyerupai eritema *annularecentrifugum*.²

Pustulosis Palmaris et Plantaris: Palmo-plantar pustular psoriasis (PPPP) adalah varian langka dari psoriasis pustular yang terlokalisasi di telapak tangan dan telapak kaki. Gambaran klinis berupa pustul kuning steril pada dasar eritem dan skuama. Pustulosis palmaris et plantaris lebih sering terjadi pada wanita (sekitar 78%) onset rata-rata usia 47 tahun; dapat disertai psoriasis arthritis serta dihubungkan dengan kebiasaan merokok.^{2,56}

Acrodermatitis Continua of Hallopeau: dikenal sebagai dermatitis repens, merupakan erupsi pustular steril lokal yang sangat langka pada jari tangan dan kaki. Biasanya terdapat pada bagian distal jari tangan setelah mengalami trauma ringan atau infeksi. Pustula sering menyatu membentuk *lakes*

of pus dan kuku sering terlepas. Penyakit ini lebih sering terjadi pada wanita paruh baya.²

6. Kelainan kuku pada psoriasis

Perubahan kuku sering terjadi pada psoriasis, ditemukan pada 40% pasien dan jarang terjadi tanpa adanya penyakit kulit di tempat lain. Keterlibatan kuku meningkat dengan bertambahnya usia, durasi, luasnya penyakit, dan adanya psoriasis artritis.² Beberapa perubahan dapat dilihat pada tabel dibawah.

Tabel 2. Perbuahan Kuku pada Psoriasis

Keterlibatan Segmen Kuku	Tanda Klinis
Matriks Proksimal	<i>Pitting, onychorrhexis, Beau's lines</i>
Matriks <i>Intermediate</i>	<i>Leukonychia</i>
Matriks Distal	Onikolisis fokal, penipisan lempeng kuku, eritema pada lunula
Dasar kuku	Tanda " <i>oil drop</i> " atau " <i>salmon patch</i> ", hiperkeratosis subungual, onikolisis, <i>splinter hemorrhages</i>
Hiponikium	Hiperkeratosis subungual, onikolisis
Lempeng kuku	<i>Crumbling and destruction plus other changes secondary to the specific site</i>
<i>Proximal and lateral nail folds</i>	Psoriasis kutaneus



Gambar 8. Psoriasis kuku. **A.** Onikolisis distal dan bercak minyak; **B.** *Nail hole*; **C.** Hiperkeratosis subungual; **D.** Onikodistrofi dan kehilangan kuku pada pasien dengan psoriasis arthritis²

E. Sistem skoring keparahan psoriasis

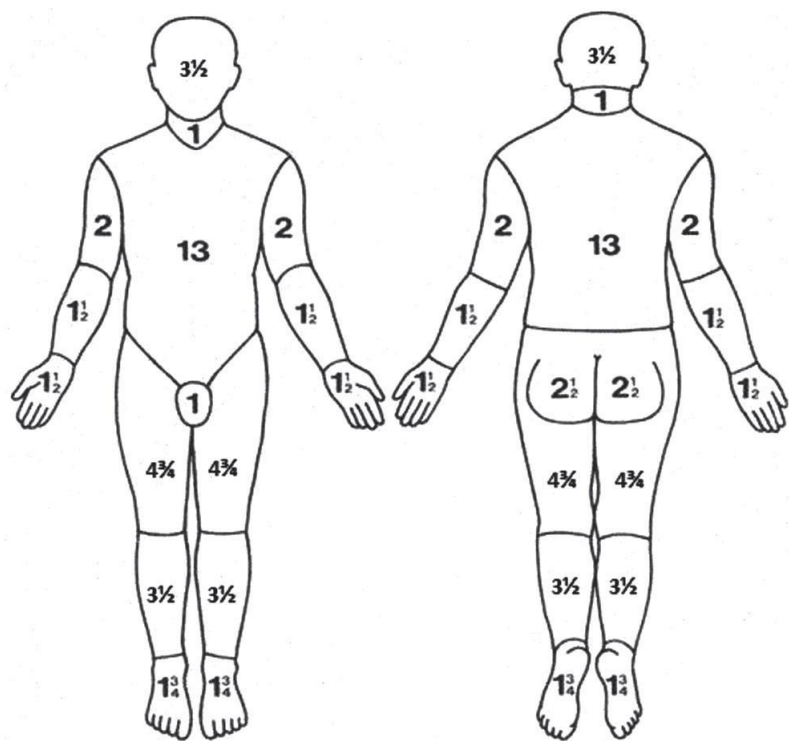
1. *Body Surface Area (BSA)*

Metode yang paling sering digunakan untuk memperkirakan BSA pada lesi psoriasis menggunakan “*rule of nine*”; yang awalnya dikembangkan untuk memperkirakan luas permukaan area dengan luka bakar. *Rule of nine* didefinisikan sebagai 9% perhitungan luas kepala-leher, 9% pada masing-masing lengan, 9% untuk masing-masing tungkai anterior dan posterior, 9% pada masing-masing

kuadran pada batang tubuh dan 1% untuk genitalia. Penilaian BSA juga dapat diperkirakan menggunakan jumlah keterlibatan lesi menggunakan telapak tangan pasien, dengan asumsi bahwa 1 telapak tangan pasien merefleksikan sekitar 1% BSA.⁶³ Pengukuran ini memberikan hasil yang bias karena menurut pengukuran planimetri ditemukan bahwa satu tangan mewakili 0,70-0,76% BSA.⁶⁴ Penelitian lebih lanjut mengungkapkan bahwa pengukuran BSA menggunakan telapak tangan pasien menunjukkan hasil over-estimasi karena pada permukaan telapak tangan pria dewasa diestimasi hanya 0,9% BSA dan pada wanita dewasa hanya 0,85%; dengan hasil yang dipengaruhi oleh indeks massa tubuh dan etnis.⁶³ BSA tidak dapat digunakan sebagai instrumen penilaian derajat keparahan psoriasis tipe plak karena tidak menilai intensitas lesi kulit.⁶⁴

Lund and Browder chart merupakan metode yang saat ini dianggap paling akurat dalam menentukan BSA. *Lund and Browder chart* terdiri atas dua skema gambar tubuh, yaitu bagian anterior dan posterior. Bagian besar pada tubuh dipisahkan oleh garis dan diberikan persentase perhitungan standar pada tiap-tiap bagian. Klinisi diharapkan menggambarkan lesi kulit pada diagram tubuh bagian anterior dan posterior dan mengkalkulasi area lesi kulit pada tiap bagian lalu menjumlahkannya untuk dapat

memperkirakan persentase keterlibatan BSA.⁶⁵ *Lund and Browder chart* pada orang dewasa dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 9. *Lund and Browder chart*⁶⁵

Tabel 3. Pengukuran derajat keparahan penyakit⁷

Derajat Keparahan	Pengukuran
Ringan	<ul style="list-style-type: none"> • <3% BSA* • Berdampak minimal pada penurunan <i>quality of life</i> (QoL); keluhan pasien dapat dikendalikan dengan terapi topikal

Sedang

- 3% hingga 10% BSA*

Berat	<ul style="list-style-type: none"> • Berdampak moderat pada penurunan QoL, baik karena luasnya penyakit, ketidaknyamanan fisik (nyeri atau pruritus), atau lokasi (misalnya, wajah, tangan, kaki, atau alat kelamin); keluhan pasien tidak dapat dikendalikan dengan terapi topikal • > 10% BSA* • Berdampak berat pada penurunan QoL; keluhan pasien tidak dapat dikendalikan dengan terapi topikal
-------	--

BSA=*body surface area*, QoL= *quality of life*

*Luas lesi yang dapat tertutupi satu sisi telapak tangan pasien dihitung 1% BSA

2. *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*

Psoriasis Area and Severity Index (PASI) dikembangkan oleh Fredriksson dan Pettersson pada tahun 1978 untuk menilai hasil terapi retinoid pada psoriasis tipe plak kronis. PASI secara luas dianggap sebagai baku emas dalam penilaian derajat keparahan psoriasis dan digunakan sebagai *end point* penilaian efektivitas primer pada penelitian klinis pada pasien dengan psoriasis derajat sedang-berat.⁶⁴ Intensitas keparahan dan *body surface area* lesi psoriasis dihitung secara terpisah pada empat daerah anatomi (kepala dan leher (H), badan (T), ekstremitas atas (UL) dan ekstremitas bawah (LL)) oleh dokter. Intensitas eritema (E), deskuamasi/ *scaling* (D) dan indurasi (I) dinilai dengan skala 5 poin mulai dari 0 yang menunjukkan tidak ada lesi, 1 ringan, 2 sedang, 3 berat dan 4 sangat berat.⁶³

PENILAIAN KEPARAHAN PSORIASIS					
Intensitas	Tidak ada	Ringan	Sedang	Berat	Sangat Berat
Eritema	 Skor 0	 Skor 1	 Skor 2	 Skor 3	 Skor 4
Indurasi	 Skor 0	 Skor 1	 Skor 2	 Skor 3	 Skor 4
Skuama	 Skor 0	 Skor 1	 Skor 2	 Skor 3	 Skor 4

Gambar 10. Skoring keparahan psoriasis⁷

Persentase keterlibatan empat wilayah anatomi (A) diberi nilai numerik 0–6 dengan 0 menunjukkan tidak ada keterlibatan BSA, 1= 1–9% BSA, 2= 10–29% BSA, 3= 30–49% BSA, 4= 50 –69% BSA, 5= 70–89% BSA dan 6= 90–100% BSA. Saat menghitung PASI, keempat regio anatomis dievaluasi menurut proporsinya di seluruh integumen. Skor PASI bervariasi dari 0 hingga 72. Skor yang lebih tinggi menunjukkan kondisi yang lebih parah. Penilaian skor PASI menggunakan formula:⁶³

$$\text{PASI} = 0.1 (E_H + I_H + D_H)A_H + 0.2 (E_{UL} + I_{UL} + D_{UL})A_{UL} + 0.3 (E_T + I_T + D_T)A_T + 0.4 (E_{LL} + I_{LL} + D_{LL})A_{LL}$$

Derajat skuamasi merupakan indikator kuat keparahan penyakit psoriasis. Pengukuran deskuamasi didasarkan pada ketebalan skuama, bukan pelepasan skuama kulit (deskuamasi). *Scaling* merupakan tanda yang *unstable* karena aplikasi terapi topikal atau emolien berpengaruh besar terhadap hasil penilaian *scaling*. Untuk mendapatkan penilaian yang lebih akurat, sebelum dilakukan perhitungan nilai PASI, maka pasien disarankan tidak mengoleskan emolien atau terapi topikal sebelumnya.⁶³ Interpretasi Skor PASI ditunjukkan dalam tabel berikut:

Tabel 4. Interpretasi hasil skor PASI⁷

Skor PASI	Interpretasi
< 10	Ringan
10-20	Sedang
>20	Berat

Skor PASI dihitung sebelum, selama, dan setelah terapi diberikan. Perbaikan klinis dinilai berdasarkan perubahan persentase skor PASI, yang disebut sebagai delta PASI; persetujuan terapi dipengaruhi dengan ketercapaian delta PASI 75.⁶⁷ Delta PASI 75 adalah sebuah parameter yang menggambarkan persentase perbaikan lesi pasien psoriasis vulgaris setelah masa pengobatan yang mencapai setidaknya 75% dibanding skor PASI awal.^{7,67} *Psoriasis Area and Severity Index* memiliki sejumlah keterbatasan yaitu sensitivitasnya yang buruk pada area kulit yang relatif kecil

dan tidak dapat digunakan sebagai alat untuk pemilihan jenis terapi psoriasis. Delta PASI juga dinilai kurang merepresentasikan perbaikan klinis sehingga perbaikan skor PASI 75% tidak setara dengan 75% perbaikan klinis lesi psoriasis.⁶⁷ Saat ini telah dikembangkan *Self-Administered PASI* untuk menilai derajat keparahan psoriasis meliputi rata-rata warna, skuama, dan indurasi pada lesi psoriasis di 4 kuadran yang dinilai sendiri oleh pasien. Berbagai penelitian menunjukkan validitas dan reliabilitas SAPASI.^{68,69}

PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX (PASI)

NO REKAM MEDIS:

NAMA PASIEN:

TANGGAL KUNJUNGAN:

The Psoriasis Area and Severity Index (PASI) adalah skor penilaian kuantitatif keparahan lesi psoriasis berdasarkan keterlibatan area tubuh dan tampilan plak.

Karakteristik Plakat	Skor Lesi	Kepala	Ektimitas Atas
Eritema	0 = Tidak ada 1 = Ringan		
Indurasi/Ketebalan	2 = Sedang 3 = Berat		
Skuama	4 = Sangat Berat		
Jumlahkan masing-masing skor lesi berdasarkan			
Jumlah Skor Lesi (A)			

Persentasi Keterlibatan Area Tubuh	Skor Area Tubuh	Ke
Skor Area Tubuh (B) <i>Derajat keterlibatan sebagai persentase untuk setiap area tubuh yang terlibat (skor setiap area dengan skor antara 0-6)</i>	0 = 0% 1 = 1% - 9% 2 = 10% - 29% 3 = 30% - 49% 4 = 50% - 69% 5 = 70% - 89% 6 = 90% - 100%	
Kalikan (A) dan (B)		
Kalikan masing-masing skor Area Tubuh (B) x 0,1		
Body Surface Area (BSA)		

Sk

Gambar 11. Instrumen penilaian PASI⁷

3. *Dermatology Life Quality Index*

Dermatology Life Quality Index (DLQI) adalah instrumen *Quality of Life* spesifik yang banyak digunakan dalam bidang dermatologi karena merupakan instrumen yang

sederhana dan praktis. Pasien menjawab 10 pertanyaan dengan mempertimbangkan kualitas hidup mereka selama seminggu sebelumnya. Skor maksimum per aspek adalah 3 (dengan satu pertanyaan) atau 6 (dengan dua pertanyaan), dan skor untuk masing-masing aspek dapat dinyatakan sebagai persentase 3 atau 6. Masing-masing dari 10 pertanyaan mendapatkan penilaian skala 4 dengan skor dari 0 (tidak sama sekali) sampai 3 (sangat banyak), kemudian DLQI keseluruhan dihitung dengan menjumlahkan skor setiap pertanyaan sehingga menghasilkan skor numerik antara 0 dan 30 (atau persentase 30). Semakin tinggi skor, semakin banyak kualitas hidup yang terganggu.⁷ Rerata PASI dan DLQI menunjukkan korelasi mengenai prediksi efektivitas terapi psoriasis. Reduksi PASI 75% menunjukkan perbaikan kualitas hidup yang signifikan melalui penilaian DLQI.⁷⁰ *Dermatology Life Quality Index* merupakan instrumen yang memadai untuk menilai *Quality of Life* pada pasien psoriasis.⁷¹ Arti skor DLQI pada kehidupan pasien adalah sebagai berikut:

- 0 sampai 1 : Tidak berpengaruh
- 2 sampai 5 : Berefek kecil
- 6 sampai 10 : Berefek sedang
- 11 sampai 20 : Berefek besar
- 21 sampai 30 : Berefek sangat besar

DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX**DLQI**

No CM:

Tanggal:

Skor:

Nama:

Diagnosis:

Alamat:

Tujuan kuesioner ini adalah untuk mengukur seberapa besar masalah kulit Anda dalam mempengaruhi hidup Anda SELAMA MINGGU TERAKHIR. Silakan centang satu kotak untuk setiap pertanyaan.

1. Selama seminggu terakhir, seberapa gatal, perih, atau nyeri pada kulit Anda?	Sangat banyak Banyak Sedikit Tidak sama sekali	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. Selama seminggu terakhir, seberapa malu Anda karena masalah kulit Anda?	Sangat banyak Banyak Sedikit Tidak sama sekali	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3. Selama seminggu terakhir, seberapa sering kulit Anda mengganggu Anda saat berbelanja atau melakukan pekerjaan rumah?	Sangat banyak Banyak Sedikit Tidak sama sekali	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Tidak Relevan <input type="checkbox"/>
4. Selama seminggu terakhir, seberapa besar pengaruh masalah kulit Anda terhadap pakaian yang Anda kenakan?	Sangat banyak Banyak Sedikit Tidak sama sekali	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Tidak Relevan <input type="checkbox"/>
5. Selama seminggu terakhir, seberapa besar pengaruh masalah kulit Anda terhadap aktivitas sosial?	Sangat banyak Banyak Sedikit Tidak sama sekali	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Tidak Relevan <input type="checkbox"/>
6. Selama seminggu terakhir, seberapa besar pengaruh masalah kulit sehingga membuat Anda sulit berolahraga?	Sangat banyak Banyak Sedikit Tidak sama sekali	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Tidak Relevan <input type="checkbox"/>
7. Selama seminggu terakhir, apakah masalah kulit Anda menghalangi Anda untuk bekerja atau belajar?	Ya Tidak	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Tidak Relevan <input type="checkbox"/>
Jika "Tidak", selama seminggu terakhir ini seberapa besar pengaruh masalah kulit Anda di tempat kerja atau belajar?	Banyak Sedikit Tidak sama sekali	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8. Selama seminggu terakhir, seberapa sering masalah kulit Anda menyebabkan gangguan dengan pasangan atau teman dekat atau kerabat Anda?	Sangat banyak Banyak Sedikit Tidak sama sekali	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Tidak Relevan <input type="checkbox"/>
9. Selama seminggu terakhir, seberapa besar pengaruh masalah kulit Anda sehingga menyebabkan kesulitan/permasalahan seksual?	Sangat banyak Banyak Sedikit Tidak sama sekali	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Tidak Relevan <input type="checkbox"/>
10. Selama seminggu terakhir, seberapa besar pengaruh perawatan kulit Anda dalam kehidupan sehari-hari, misalnya menyita waktu Anda?	Sangat banyak Banyak Sedikit Tidak sama sekali	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Tidak Relevan <input type="checkbox"/>

Gambar 12. Instrumen penilaian DLQI

4. *Physician Global Assessment*

Physician Global Assessment merupakan penilaian rata-rata dari semua lesi psoriasis berdasarkan eritema, skuama, dan indurasi tanpa disertai pengukuran *Body Surface Area* (BSA) maupun melihat lokasi lesi psoriasis. *Physician Global Assessment* (PGA) dapat digunakan pada lesi plak yang luas maupun plak lokal/ kecil. Terdapat dua jenis PGA: 1) bentuk statis; yang mengukur penilaian dokter mengenai kondisi klinis penyakit pada satu titik tertentu, dan 2) bentuk dinamis; yang mengukur penilaian dokter mengenai peningkatan kondisi klinis secara global mulai dari sejak onset awal.^{63,66} Kedua bentuk PGA tersebut memiliki kekurangan yaitu bentuk dinamis memerlukan kemampuan daya ingat penilai yang baik untuk mengingat tingkat keparahan penyakit sejak onset awal hingga diwaktu penilaian berikutnya sehingga cenderung terjadi bias penilaian sedangkan bentuk statis digunakan untuk menentukan tingkat keparahan psoriasis pada satu titik waktu tanpa menilai tingkat keparahan kondisi awal penyakit.⁷²

Lesi psoriasis dinilai berdasarkan indurasi, eritema, dan skuama berdasarkan skor 0 sampai 4 yang kemudian dirata-ratakan untuk semua lesi.⁷² Penilaian untuk indurasi, eritema, dan skuama dapat dilihat pada tabel berikut ini.

Tabel 5. Skoring PGA⁷²

Skor	Indurasi	Eritema	Skuama
0	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
1	Minimal	Samar	Minimal : sedikit skuama halus
2	Ringan	Warna merah muda	Banyak skuama halus
3	Meninggi	Warna merah	Sedang: skuama kasar
4	Nampak jelas	Warna merah kehitaman/pekat	Nampak jelas: didominasi skuama tebal

Jumlah dari ketiga skor tersebut dijumlahkan kemudian dibagi tiga ($I + E + S/3$) untuk mendapatkan skor akhir PGA. Skor rata-rata merupakan bentuk pembulatan (skor total $\leq 2,49$ dibulatkan menjadi 2; skor total $\geq 2,50$ dibulatkan menjadi 3) dengan interpretasi sebagai berikut:⁷²

- 0 = bersih, kecuali terdapat sisa perubahan warna;
- 1 = minimal – mayoritas lesi memiliki skor rata-rata 1;
- 2 = ringan – mayoritas lesi memiliki skor rata-rata 2;
- 3 = sedang – mayoritas lesi memiliki skor rata-rata 3;
- 4 = parah – mayoritas lesi memiliki skor rata-rata 4.

Sebuah tinjauan tentang sistem skoring psoriasis menyatakan bahwa PGA memiliki hubungan yang kuat dengan skor PASI sebagai *gold standard*.⁶² Perhitungan PGA x BSA dapat menjadi instrumen sederhana yang sensitif dalam menilai derajat keparahan psoriasis.⁶⁶

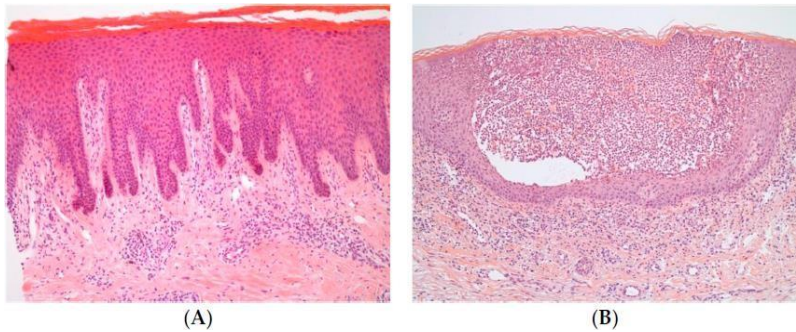
F. Penegakan diagnosis

Diagnosis psoriasis vulgaris ditegakkan secara klinis, mulai dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pasien seringkali mengeluhkan adanya bercak merah bersisik terutama pada daerah ekstensor dan kulit kepala. Keluhan disertai rasa gatal atau terbakar yang intensif.⁵⁶ Dapat dijumpai adanya riwayat keluarga dengan psoriasis. Pengobatan dapat menyembuhkan sementara kemudian keluhan muncul kembali. Dapat pula dijumpai keluhan berupa nyeri sendi, *patch* merah menyerupai peta pada lidah, serta perubahan pada kuku.^{2,57,58} Faktor-faktor yang dapat mencetuskan atau memperburuk penyakit juga harus ditanyakan, seperti infeksi, obat-obatan, stress, merokok, trauma fisik, dan paparan sinar matahari.^{57,58} Keluhan muskuloskeletal mengarahkan pada psoriasis artritis.⁵⁵ Kelainan kuku terutama ditemukan pada psoriasis artritis.⁵⁶

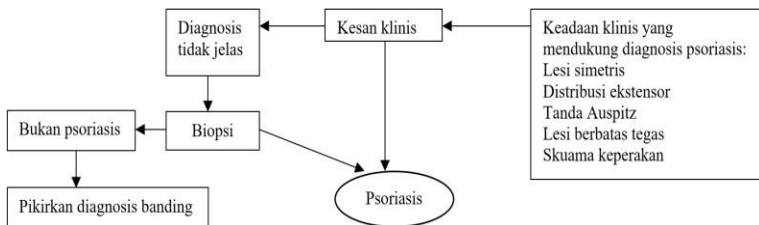
Pemeriksaan fisik yang harus dilakukan meliputi pemeriksaan terhadap lesi pada kulit serta kemungkinan manifestasi ekstrakutan. Lesi khas psoriasis vulgaris berupa plak eritematosa berbatas tegas dengan skuama berwarna keperakan dengan predileksi di ekstensor ekstremitas terutama siku dan lutut, area *scalp*, regio lumbosakral bawah,

bokong, dan genitalia. Lesi seringkali ditemukan secara simetris. Diagnosis juga dapat didukung dengan ditemukannya tanda Auspitz atau fenomena Koebner. Apabila diagnosis secara klinis masih meragukan, maka dapat dilakukan pemeriksaan biopsi kulit atau kuku.²

Pemeriksaan histopatologi jarang diperlukan, tetapi sangat berguna dalam mendiagnosis kasus yang sulit atau tidak khas. Pemeriksaan histopatologi pada psoriasis menunjukkan adanya penebalan epidermis (akantosis) disertai elongasio *rete ridges*, penipisan lapisan granular, elongasi dan dilatasi kapiler, penipisan suprapapiler, serta peningkatan infiltrat inflamasi sel T di dermis dan epidermis dan kelompok netrofil baik pada pustul (*Kogoj spongiform micropustules*) maupun dikelilingi oleh parakeratosis (mikroabses Munro); yang merupakan tanda patognomonik pada psoriasis.⁵⁵ Tampak juga adanya transisi dari stratum korneum yang renggang atau jarang menjadi padat dengan hilangnya lapisan granular pada pusat lesi.²



Gambar 13. Pemeriksaan histopatologi pada psoriasis. **(A)** Psoriasis vulgaris menunjukkan adanya akantosis, parakeratosis, dan infiltrat inflamasi pada dermis; **(B)** Psoriasis pustulosa menunjukkan perubahan akantotik dengan infiltrate netrofil di epidermis menyebabkan pembentukan pustul⁶⁰

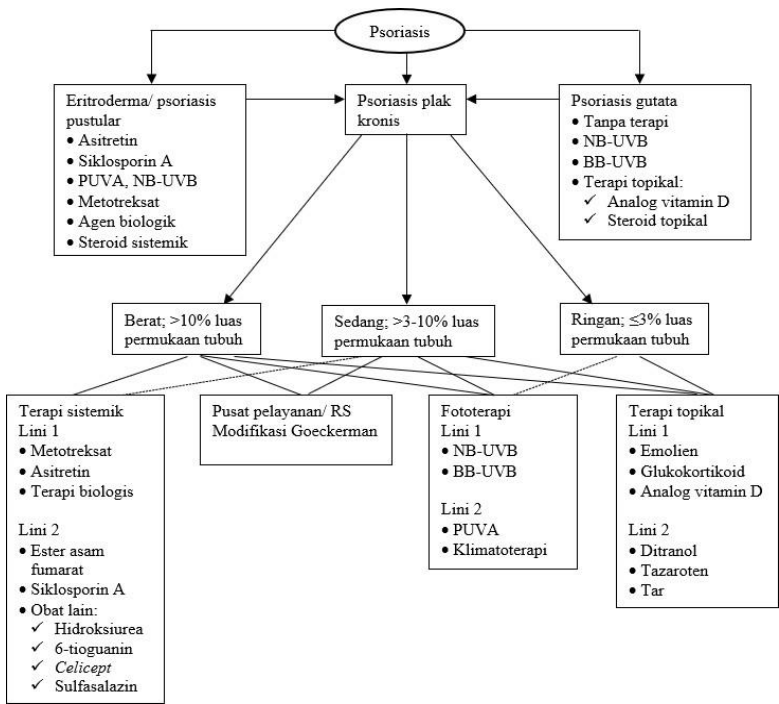


Gambar 14. Bagan alur diagnosis psoriasis⁷²

Diagnosis banding psoriasis meliputi berbagai proses inflamasi, infeksi, serta neoplasma dengan gambaran menyerupai papuloskuamosa⁵⁵ dengan diagnosis banding utama pada kondisi psoriasis vulgaris diantaranya adalah *discoïd/nummular eczema*, *tinea korporis*, serta *cutaneous T-cell lymphoma* (CTCL). Diagnosis lain yang juga harus dipertimbangkan adalah *pitiriasis rubra pilaris*, *dermatitis*

seboroik terutama untuk lesi area *scalp*, liken planus, dan liken simpleks kronik.²

G. Penatalaksanaan



Gambar 15. Algoritma terapi psoriasis. Panah titik-titik menunjukkan dapat dipakai sebagai terapi alternatif^{f73}

Psoriasis adalah penyakit kronik dengan tingkat kekambuhan yang tinggi dan memerlukan terapi jangka panjang. Pilihan terapi psoriasis ditentukan oleh tingkat keparahan penyakit, penyakit penyerta, dan akses terhadap layanan kesehatan. Pasien psoriasis sering dikategorikan

berdasarkan pada tingkat keparahan klinis lesi, persentase luas permukaan tubuh yang terkena, dan kualitas hidup pasien.⁷⁴ Psoriasis ringan sampai sedang dapat diobati secara topikal dengan kombinasi glukokortikoid dan analog vitamin D, serta fototerapi. Psoriasis sedang hingga berat seringkali memerlukan pengobatan sistemik. Adanya kelainan kuku yang berat pada psoriasis sering dikategorikan dalam psoriasis derajat berat. Keterlibatan penyakit penyerta seperti psoriasis arthritis juga sangat berpengaruh dalam pemilihan pengobatan.⁶⁰

1. Terapi topikal

Agen topikal dapat digunakan baik pada psoriasis dengan lesi terbatas (<5% luas permukaan tubuh) maupun sebagai ajuvan terapi pada pasien dengan lesi ekstensif yang mendapatkan pilihan terapi utama lainnya baik fototerapi, terapi sistemik konvensional, maupun terapi biologis. Pilihan agen topikal diantaranya kortikosteroid, analog vitamin D, tazaroten, takrolimus, pimekrolimus, emolien, asam salisilat, antralin, *coal tar*,⁷⁵ serta agen topikal kombinasi (misalnya, kortikosteroid dengan vitamin D3), dalam berbagai bentuk sediaan seperti krim, salep, busa, atau gel.⁷⁶ Agen topikal dapat digunakan secara intermiten ataupun dalam jangka panjang. Agen topikal dengan potensi tinggi sebaiknya

digunakan dalam jangka pendek hingga tercapai respons terapi; dapat dilanjutkan sebagai terapi pemeliharaan dengan penggunaan secara intermiten untuk menurunkan risiko efek samping. Penggunaan agen topikal sebanyak 400 g dapat digunakan untuk pengaplikasian pada seluruh permukaan tubuh pasien dewasa dengan dosis penggunaan dua kali sehari selama 1 minggu. Panduan penggunaan jumlah agen topikal menggunakan konsep *fingertip unit* (FTU). Kelemahan utama dari terapi topikal adalah kepatuhan yang buruk.⁵⁵



Gambar 16. Penggunaan agen topikal; 1 *fingertip unit* (FTU) setara dengan 500mg⁷⁶

Tabel 6. Penggunaan agen topikal berdasarkan *fingertip unit* (FTU)⁷⁶

Lokasi anatomis	Jumlah <i>fingertip unit</i> (FTU)	Perkiraan luas permukaan tubuh (%)
Skalp	3	6
Wajah dan leher	2,5	5
Satu tangan (meliputi punggung dan telapak tangan serta jari tangan)	1	2
Satu lengan (meliputi keseluruhan tangan)	4	8
Siku (plakat besar)	1	2
Kedua telapak kaki	1,5	3
Satu kaki (meliputi punggung dan telapak kaki serta jari kaki)	1,5	3
Satu tungkai (meliputi seluruh kaki)	8	16
Kedua pantat	4	8
Kedua lutut	1	2
Batang tubuh (anterior)	8	16
Batang tubuh (posterior)	8	16
Genitalia	0,5	1

Kortikosteroid topikal termasuk pilihan pengobatan utama untuk sebagian besar pasien dengan psoriasis, terutama pada lesi terbatas. Kortikosteroid topikal tersedia dalam berbagai kekuatan dan formulasi, sehingga memungkinkan fleksibilitas penggunaan. Mekanisme aksi kortikosteroid termasuk efek anti-inflamasi, antiproliferatif, immunosupresif, dan vasokonstriksi. Efek ini dimediasi melalui ikatan dengan reseptor kortikosteroid intraseluler dan

regulasi transkripsi gen, terutama yang mengkode sitokin proinflamasi. Peringkat potensi topikal steroid didasarkan pada kemampuan mengakibatkan vasokonstriksi melalui sistem klasifikasi Stoughton-Cornell. Pemilihan potensi dan sediaan kortikosteroid topikal dipengaruhi oleh derajat keparahan penyakit, lokasi anatomis lesi, preferensi serta usia pasien. Kortikosteroid topikal potensi rendah digunakan dalam jangka waktu singkat untuk terapi lesi di area wajah, intertriginosa, lokasi anatomis dengan kulit yang tipis serta pada bayi. Pasien psoriasis dengan plak kronis yang tebal memerlukan terapi kortikosteroid potensi sangat potensial selama 2-4 minggu. Pengaplikasian kortikosteroid topikal disarankan untuk dikurangi frekuensi penggunaannya secara gradual mengikuti perbaikan klinis.⁷⁶

Tabel 7. Efektivitas kortikosteroid topikal pada pengobatan psoriasis berdasarkan derajat potensi⁷⁶

Kelas steroid topikal	Derajat efektivitas
1 (super poten)	58% - 92%
2 (poten)	68% - 74%
3,4 (potensi sedang)	68% - 72%
5, 6, 7 (potensi rendah)	41% - 83%

Kalsipotriol merupakan analog vitamin D sintetis yang menyebabkan terjadinya inhibisi proliferasi dan diferensiasi keratinosit melalui ikatan terhadap reseptor vitamin D. Kalsipotriol (kalsipotrien) tersedia dalam sediaan krim, salep,

maupun solusio. Efek samping lokal meliputi rasa terbakar, pruritus, edema, eritem, dan kering dengan intensitas yang semakin berkurang dengan keberlanjutan terapi. Efek samping sistemik meliputi hiperkalsemia dan supresi hormon paratiroid; terutama pada pengaplikasian melebihi batas dosis yang telah ditentukan. Kalsipotriol dapat dikombinasikan dengan fototerapi UVB; serta dapat digunakan setelah fototerapi UVA. Penggunaan kalsipotriol dosis 50mg/minggu pada anak usia 2-14 tahun menunjukkan efektivitas dan toleransi dengan iritasi kulit minimal.⁷⁶

Tazaroten dinilai bermanfaat dalam menormalisasikan diferensiasi keratinosit yang abnormal, menurunkan hiperproliferasi dan mengurangi ekspresi penanda inflamasi. Efek samping lokal pada tazaroten meliputi iritasi pada kulit berlesi dan perilesional. Iritasi dapat diminimalisir dengan pemilihan sediaan dalam bentuk krim dalam konsentrasi rendah, dikombinasikan dengan penggunaan pelembab, selang sehari dan waktu kontak kulit singkat (30-60 menit). Tazaroten merupakan retinoid yang bersifat teratogenic; penggunaannya dalam kehamilan harus dihindari.⁷⁶

Kalsineurin inhibitor topikal (takrolimus dan pimekrolimus) bekerja dengan cara memblokir sintesis sitokin proinflamasi yang berperan dalam patogenesis psoriasis.

Pengaplikasian takrolimus dan pimekrolimus disertai oklusi menunjukkan efektivitas dalam terapi psoriasis plak. Pengaplikasian agen kalsineurin inhibitor topikal pada lesi psoriasis di kulit wajah dan intertriginosa menunjukkan efektivitas yang baik tanpa disertai kejadian atrofi kulit. Efek samping yang paling sering berupa perasaan terbakar dan gatal dengan intensitas yang akan menurun dengan keberlanjutan terapi.⁷⁶

Pengaplikasian pelembab merupakan terapi ajuvan terstandar yang diterima sebagai pendekatan terapi pada tatalaksana psoriasis. Tujuan pemberian agen terapeutik adalah untuk memberikan dan menjaga kelembaban pada stratum korneum dengan cara membentuk *film* pada permukaan kulit sehingga dapat menjaga menahan kelembaban. Hingga saat ini tidak diketahui adanya kontraindikasi pada penggunaan pelembab; bersifat aman pada ibu hamil dan menyusui serta pada anak-anak.⁷⁶

Asam salisilat merupakan agen keratolitik yang berperan mengurangi ikatan antar keratinosit, menurunkan pH stratum korneum sehingga menyebabkan pengurangan skuama dan melembutkan lesi plak pada psoriasis. Asam salisilat tidak dianjurkan diberikan bersamaan dengan obat salisilat oral karena peningkatan risiko toksisitas sistemik; dengan absorbs

sistemik dapat terjadi pada pengaplikasian asam salisilat topikal >20% luas permukaan tubuh atau pada pasien dengan gangguan fungsi hepar dan ginjal. Pemberian asam salisilat topikal dapat menurunkan efektivitas fototerapi UVB.⁷⁶

Antralin diketahui mampu mencegah aktivasi sel T limfosit dan menormalkan diferensiasi keratinosit melalui efek langsung pada mitokondria. Pengaplikasian antralin dapat dimulai dari dosis 1% dalam kontak singkat selama 20-30 menit pada pasien rawat jalan. Efek samping berupa iritasi kulit, pewarnaan pada lesi, kuku, baju serta seluruh bahan yang berkontak. Frekuensi iritasi lebih besar pada pasien dengan waktu kontak yang lebih lama. Untuk menghindari iritasi pada perilesional, dapat dioleskan pasta zink oksida. Penggunaannya dibatasi pada area wajah dan intertriginosa karena risiko iritasi kulit yang berat.⁷⁶

Coal tar merupakan produk distilasi dari tar dan telah digunakan sebagai modalitas terapi pada psoriasis sejak lama. Coal tar diketahui mampu mensupresi sintesis DNA melalui pengurangan indeks mitosis keratinosit. Regimen Goeckerman terdiri dari kombinasi antara coal tar dengan fototerapi UV efektif untuk terapi pasien psoriasis derajat berat. Produk coal tar dapat menyebabkan pewarnaan pada pakaian serta memiliki aroma yang menyengat; efek samping

meliputi dermatitis kontak iritan, folikulitis, serta fotosensitivitas terhadap UVA. Pengaplikasiannya pada kelompok umur pediatrik harus dengan hati-hati.⁷⁶

Tabel 8. Terapi topikal pada psoriasis²

	Steroid Topikal	Analog Vitamin D	Tazarotene	Kalsineurin Inhibitor
Mekanisme Kerja	Berikatan dengan reseptor glukokortikoi, menghambat transkripsi berbagai AP-1 dan gen yang bergantung pada NF- κ B termasuk IL-1 dan TNF- α	Berikatan dengan reseptor Vitamin D, mempengaruhi ekspresi banyak gen; promosi diferensiasi keratinosit	Dimetabolisme menjadi asam tazarotenic yang merupakan metabolit aktif dan berikatan pada reseptor asam retinoat; menormalisasi diferensiasi epidermis, memberikan efek anti-proliferatif yang poten, dan mengurangi proliferasi epidermis	Berikatan dengan FKBP dan menghambat kalsineurin, mengurangi aktivasi faktor transkripsi, NF-AT yang menghasilkan penurunan transkripsi sitokin termasuk IL-2
Dosis	Steroid potensi tinggi digunakan pada lesi 2 kali sehari selama 2-4 minggu	Kalsipotrein 0,005% digunakan pada lesi 2 kali sehari; seringkali digunakan sebagai alternatif dengan steroid	Tersedia dalam konsentrasi 0,05% dan 0,1%, kedua konsentrasi tersedia dalam bentuk gel dan krim; digunakan setiap malam pada lesi	Penggunaan pada lesi sebanyak 2 kali sehari
Efikasi	Sangat efektif sebagai terapi jangka pendek	Efikasi meningkat jika dikombinasi dengan steroid topikal; dapat	Efikasi meningkat jika dikombinasi dengan steroid topikal	Efektif sebagai terapi pada lesi yang terletak di wajah dan fleksura tetapi kurang efektif

Keamanan	Supresi <i>hypothalamic–pituitary–adrenal axis</i> , atrofi epidermis dan dermis, striae, takifilaksis	dikombinasikan dengan terapi lainnya Iritasi pada tempat aplikasi; hiperkalsemia pada pasien yang menggunakan dalam jumlah besar	Ketika digunakan sebagai monoterapi, terdapat keluhan munculnya iritasi	pada lesi psoriasis plak kronis Sensasi terbakar
Kontraindikasi	Hipersensitivitas terhadap steroid, infeksi aktif	Hiperkalsemia, keracunan vitamin D	Kehamilan, hipersensitif terhadap tazarotene	Gunakan dengan hati-hati pada anak usia kurang dari 2 tahun
Pemakaian jangka panjang	Penggunaan jangka panjang meningkatkan risiko efek samping	Dapat ditoleransi dengan baik dan secara klinis efektif dengan efek samping minimal pada penggunaan jangka panjang	Kombinasi dengan steroid dapat menurunkan risiko atrofi pada penggunaan steroid super poten	Adanya risiko malignansi, mendapatkan <i>black-box warning</i> dari <i>Food and Drug Administration</i> (FDA)

2. Fototerapi

Radiasi ultraviolet bersifat immunosupresif lokal serta langsung mempengaruhi sel Langerhans, menghambat hiperproliferasi dan angiogenesis epidermis dan menyebabkan pengurangan sel T kulit secara selektif melalui apoptosis. Fototerapi dengan panjang gelombang $> 296\text{nm}$ lebih efektif menginduksi reaksi eritem untuk tercapainya *clearing* lesi psoriasis.⁷⁷ Berbagai modalitas fototerapi berbeda termasuk *Narrowband Ultraviolet B* (NB-UVB) dengan panjang gelombang 311-313 nm, *broadband Ultraviolet B* dengan panjang gelombang 280-320 nm, *targeted phototherapy*, serta psoralen oral-ultraviolet A (PUVA). *Narrowband UVB* merupakan modalitas fototerapi yang paling banyak digunakan dan efektif pada psoriasis, dosis diberikan dua hingga tiga kali dalam seminggu. Efek samping NB-UVB meliputi rasa terbakar dan adanya potensi fotokarsinogenesis.⁵⁵

Narrowband UVB dianggap sebagai terapi lini pertama pada psoriasis tipe plak generalisata. *Narrowband UVB* juga dianggap aman bagi wanita hamil serta direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada wanita hamil dengan derajat keparahan penyakit sedang-berat. Fototerapi menggunakan NB-UVB mempunyai mekanisme

down-regulasi ekspresi sitokin dan inhibisi hiperproliferasi epidermal melalui gangguan pada sintesis protein dan asam nukleat. Pengaplikasian pelembab sebelum fototerapi NB-UVB dapat meningkatkan efektivitas serta mengurangi eritema. Paparan fototerapi NB-UVB dihubungkan dengan degradasi 19% -27% asam folat pada dosis kumulatif lebih dari 40J/ cm² atau dengan rata-rata > 2J/ cm² tiap kali terapi. Untuk mengurangi risiko defek *neural tube* maka dapat ditambahkan suplementasi asam folat 0,8mg harian pada seluruh pasien wanita usia subur.⁷⁸

Tabel 9. Algoritma dosis *narrowband* UVB maksimum berdasarkan jenis kulit⁷⁸

Jenis kulit Fitzpatrick	Dosis maksimum (mJ/ cm2)
I	2000
II	2000
III	3000
IV	3000
V	5000
VI	5000

Laser excimer dengan panjang gelombang 308 nm merupakan modalitas terapi yang banyak digunakan dalam pengobatan berbagai jenis penyakit kulit. Istilah excimer berasal dari singkatan “*excited dimer*” yang mendeskripsikan penggabungan antara gas mulia Xenon dan gas halogen klorida (XeCl) yang digunakan. Disosiasi dimer tereksitasi ini menghasilkan sinar UV dengan panjang

gelombang monokromatik 308 nm yang koheren dan terletak dalam spektrum UVB. Absorpsi sinar laser panjang gelombang 308 nm menginduksi terjadinya kerusakan DNA, peningkatan gen supresor tumor p53 dan reduksi proto-onkogen Bcl-2 sehingga terjadi penghentian siklus sel pada keratinosit dan sel limfosit T. Terapi laser excimer dosis tinggi menurunkan jumlah sel T efektor/memori patogen yang menginfiltrasi epidermis dan dermis pada lesi psoriasis.⁷⁷ Laser excimer dinilai lebih efektif karena intensitas yang lebih tinggi, penetrasi lebih dalam hingga dermis serta penghantaran sinar UVB yang lebih efektif dibandingkan terapi UVB tradisional.⁸⁰ Terapi laser excimer 308 nm selama 9 sesi dengan dosis kumulatif 4,45 J UVB mampu menghasilkan resolusi lengkap pada psoriasis plakat derajat sedang. Terapi kombinasi laser excimer dengan *spray* klobetasol dan salep kalsitriol merupakan pilihan terapi yang menguntungkan untuk pasien serta meningkatkan delta PASI.⁷⁹

Fototerapi PUVA merujuk pada penggunaan psoralen oral dikombinasi dengan radiasi ultraviolet A dengan panjang gelombang 320- 400nm. Psoralen merupakan kelompok senyawa fototoksik yang menghasilkan reaksi fotokimia dan mengganggu fungsi seluler setelah mengabsorpsi cahaya.

Psoralen berpenetrasi pada sel dan berinterkalasi diantara pasangan basa DNA, sehingga menyebabkan terbentuknya *C₄ cycloadduct*. Pembentukan *cycloadduct* inilah yang mengakibatkan inhibisi sintesis DNA dan proliferais epidermis. Efek terapeutik PUVA meliputi disfungsi mitokondria, pembentukan ROS, toksisitas terhadap sel Langerhans serta apoptosis keratinosit dan limfosit. PUVA diindikasikan pada psoriasis derajat sedang- berat yang tidak berespons terhadap terapi topikal. Kapsul methoxsalen dengan dosis 0,4– 0,6 mg/kgBB dikonsumsi 1-2 jam sebelum paparan radiasi UVA. Reaksi efek samping meliputi mual; yang dapat diminimalisir dengan konsumsi bersama makanan dengan kadar lemak yang tinggi (misalnya keju). Terapi PUVA diberikan antara 2-3 kali seminggu dengan interval minimal 48 jam. Jika tidak didapatkan eritema, dosis UVA dapat ditingkatkan tiap kali terapi hingga dicapai efek terapi yang memuaskan. Jika ditemukan adanya eritema pucat maka dosis masih dipertahankan tetap. Jika didapatkan keluhan nyeri dan eritema yang jelas pada kulit, maka terapi dihentikan sementara hingga eritema menghilang. Eritema lokalisata yang terjadi pada area payudara atau pantat dapat dihindari dengan meminta pasien menggunakan pakaian atau mengaplikasikan tabir surya; dengan dosis dan rencana terapi tetap dilanjutkan.⁸¹

Tabel 10. Fototerapi pada psoriasis²

	Narrowband UVB (NB-UVB; 310–331 Nm)	Broadband UVB (BB-UVB)	Psoralen dan Uva Light (PUVA)	Laser Excimer (308 Nm)
Dosis	Dosis berdasarkan tipe kulit Fitzpatrick atau MED; terapi awal 50% MED dengan frekuensi 3-5 kali perminggu Terapi 1-20: ditingkatkan 10% dari dosis awal MED Terapi > 21: ditingkatkan sesuai pertimbangan dokter Terapi rumatan setelah adanya perbaikan >95%: seminggu sekali selama 4 minggu; dosis sama Sekali setiap 2 minggu selama 4 minggu; dosis diturunkan mencapai 25%	Dosis berdasarkan tipe kulit Fitzpatrick atau MED; terapi awal 50% MED dengan frekuensi 3-5 kali perminggu Terapi 1-10: peningkatan dosis sebesar 25% dari awal MED Terapi 11-20: peningkatan 10% dari awal MED Terapi > 21: peningkatan dosis sesuai pertimbangan dokter	Lebih direkomendasikan menggunakan dosis berdasarkan <i>minimal phototoxic dose</i> (MPD) Dosis awal: 0.5-2,0 J/cm ² Gunakan 2 kali seminggu, peningkatan 40% perminggu sampai eritema dan maksimum 20% perminggu Tidak ada peningkatan setelah mencapai 15 J/cm ²	Dosis berdasarkan tipe kulit pasien dan ketebalan plak; dosis selanjutnya berdasarkan respon terapi dan perkembangan munculnya efek samping, terapi biasanya digunakan 2 kali seminggu

Efikasi	Sekali setiap 4 minggu, 50% dari dosis tertinggi > 70% peningkatan setelah 4 minggu	47%% peningkatan setelah 4 minggu	Remisi pada 70- 90% pasien	85% pasien menunjukkan peningkatan PASI > 90% setelah rata-rata 7,2 minggu
Keamanan	<i>photodamage</i> , <i>polymorphic light</i> <i>eruption</i> , peningkatan risiko penuaan kulit dan kanker kulit tetapi lebih rendah dibanding PUVA	<i>photodamage</i> , <i>polymorphic light</i> <i>eruption</i> , peningkatan risiko penuaan kulit dan kanker kulit	<i>photodamage</i> , penuaan kulit premature dan peningkatan risiko kanker kulit melanoma dan non melanoma, kerusakan mata, penggunaan pelindung mata diperlukan saat menggunakan psoralen oral	Eritema, lepuh, hiperpigmentasi, dan erosi
Kontraindikasi	Absolut: gangguan photosensitivitas Relatif: medikasi <i>photosensitizing</i> ,	Absolut: gangguan photosensitivitas Relatif: medikasi <i>photosensitizing</i> , melanoma, dan	Absolut: gangguan sensitivitas cahaya, menyusui, melanoma	Absolut: gangguan photosensitivitas Relatif: medikasi <i>photosensitizing</i> , melanoma, dan

	melanoma, dan kanker kulit non melanoma	kanker kulit non melanoma	Relatif: usia <10 tahun, hamil, medikasi <i>photosensitizing</i> , kanker nonmelanoma, disfungsi organ berat	kanker kulit non melanoma
Catatan	Efektif sebagai monoterapi tetapi tar (goeckerman regimen), anthralin (ingram regimen), atau terapi sistemik dapat meningkatkan efektivitas pada kasus resisten	Tar (regimen Goeckerman), anthralin (ingram regimen), atau terapi sistemik dapat meningkatkan efektivitas pada kasus resisten	Direkomendasikan <2000J/cm ² UVA	Kulit normal terhindar dari paparan radiasi

3. Terapi Goeckerman

Terapi Goeckerman merupakan kombinasi terapi antara coal tar mentah dengan radiasi ultraviolet. Coal tar merupakan fotosensitizer yang akan secara sinergis mendukung mekanisme aksi radiasi UV.⁸² Efek terapi Goeckerman meliputi penggabungan efek terapi radiasi UV berupa induksi perubahan kimia pada kromosom DNA untuk memperlambat hiperproliferasi sel-sel kulit pada lesi psoriasis dan efek terapi coal tar mentah berupa genotoksik dan imunotoksik akibat *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs); mengakibatkan perlambatan proliferasi keratinosit yang rusak. Terapi Goeckerman dilakukan dengan cara pengaplikasian salep coal tar 4% pada lesi yang didiamkan selama 4-5 jam lalu pasien mandi menggunakan *oil bath* dan dilanjutkan dengan radiasi sinar UV selama 1-15 menit. Kepadatan radiasi UV menggunakan dosis 249, 64 mW/cm² pada UVB dan 131,5 mW/cm² pada UVA. Durasi rata-rata terapi Goeckerman adalah 13 hari dengan kisaran antara 3–23 hari.⁸³ Efek samping terapi Goeckerman meliputi kulit terbakar, folikulitis, dan gatal.⁸²



Gambar 17. Persiapan terapi Goeckerman⁸²

4. Terapi sistemik konvensional

Agens sistemik digunakan sebagai lini pertama terapi psoriasis derajat sedang- berat. Agens sistemik konvensional meliputi metotreksat (MTX), siklosporin A, retinoid, *fumaric acid ester* (FAE), serta apremilast dengan mekanisme aksi, efektivitas serta profil keamanan yang berbeda-beda.^{55,60} Agens sistemik konvensional berinteraksi dengan berbagai target intraseluler sehingga efek dapat lebih luas dibandingkan agens biologik.⁵⁵ Fase pengobatan menggunakan agens sistemik dibedakan menjadi fase induksi yang diberikan selama 16 minggu dan dapat diperpanjang hingga 24 minggu dan dilanjutkan dengan fase

pemeliharaan.⁷⁴ Seluruh agen terapi sistemik konvensional kecuali apremilast membutuhkan pemantauan yang ketat karena efek samping yang melibatkan ginjal dan hepar. Metotreksat dan siklosporin A merupakan agen sistemik konvensional yang dimasukkan dalam daftar *Essential Medicine* untuk psoriasis oleh *World Health Organization* (WHO).⁶⁰

Metotreksat merupakan analog asam folat yang menghambat sintesis DNA melalui blokade sintesis purin dan timidin. Mekanisme aksi MTX melalui aktivitas ribonukleotida transformilase *5-aminoimidazole-4-carboxamide* dan meningkatkan produksi adenosin, menyebabkan inhibisi fungsi limfosit.^{2,55} Dosis inisial direkomendasikan mulai 7,5 -10mg/ minggu dan ditingkatkan hingga maksimum 25mg/ minggu dengan cara pemberian sekali seminggu. PASI-75 dapat dicapai dengan durasi terapi 12 minggu. Efek samping tersering meliputi nausea, leukopenia dan peningkatan transaminase hepar.⁶⁰ Dilaporkan efek samping muntah, rambut rontok, toksisitas paru dan teratogenik.⁵⁵ Pada penggunaan jangka panjang, perlu dilakukan pemantauan terhadap fungsi hepar dan hitung darah lengkap yang ketat.⁶⁰ Supresi sumsum tulang merupakan penyebab utama kematian akibat toksisitas MTX.

Pasien dengan pemberian MTX memiliki risiko terjadinya fibrosis hepar. Suplementasi asam folat direkomendasikan untuk mengurangi efek samping terapi MTX pada hematopoiesis dan traktus gastrointestinal. Penggunaan MTX subkutan menggantikan pemberian MTX oral karena efektivitas yang lebih tinggi dengan bioavailabilitas yang terkontrol dan efek samping gastrointestinal yang lebih rendah. Kombinasi MTX dengan agen biologik anti-TNF α dapat meminimalkan terbentuknya *antidrug antibodies*, terutama pada kasus psoriasis arthritis.⁵⁵ Metotreksat diketahui mampu menurunkan reaksi inflamasi pada psoriasis arthritis namun tidak dapat menghambat progresivitas penyakit.⁸⁴

Siklosporin merupakan imunosupresan dari kelompok inhibitor kalsineurin yang menginhibisi sel T dan efektif sebagai penginduksi remisi pada psoriasis serta sebagai terapi pemeliharaan dengan efektivitas yang terlihat hingga 2 tahun. Efek samping potensial meliputi hipertensi, toksisitas ginjal dan kanker kulit non-melanoma. Nefrotoksitas terjadi terkait dengan dosis dan durasi terapi. Siklosporin dapat dipertimbangkan sebagai terapi jangka pendek intermiten dengan dosis antara 2,5-5,0 mg/kgBB hingga 10mg/kgBB selama maksimal 16 minggu. *Tapering off* dosis direkomendasikan untuk mencegah relaps.⁶⁰ Durasi aksi

siklosporin A cepat dengan efektivitas yang tinggi; namun tidak disarankan penggunaan lebih dari 1 tahun karena adanya risiko nefrotoksitas yang ireversibel. Efek samping lainnya meliputi hipertensi, peningkatan risiko infeksi, mual, hirsutisme, hiperplasia gingiva dan gangguan keseimbangan elektrolit.⁵⁵ Siklosporin A bermanfaat dalam mengurangi keterlibatan sendi perifer pada kasus psoriasis artritis; kontrol penyakit dapat dicapai lebih baik pada kombinasi dengan terapi MTX dan etanercept.⁸⁴

Retinoid merupakan molekul yang terkait dengan vitamin A; baik alami maupun sintetis. Asitretin merupakan retinoid yang digunakan dalam algoritma terapi psoriasis dengan mempengaruhi proses transkripsi dengan bekerja pada *nuclear receptor* dan membantu menormalkan proliferasi dan diferensiasi keratinosit.⁶⁰ Asitretin diketahui memiliki efek imunomodulator untuk menurunkan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan IFN- γ .⁵⁵ Dosis asitretin dimulai dari 0,3- 0,5 mg/kgBB perhari dan dapat ditingkatkan hingga maksimum 1mg/kgBB perhari. Efek samping yang paling sering meliputi terjadinya cheilitis yang bergantung pada dosis terapi. Efek samping lainnya meliputi konjungtivitis, effluvium, hepatitis dan teratogenisitas.⁶⁰ Pemberian asitretin sebaiknya dihindari pada pasien wanita

usia subur.⁵⁵ Asitretin tidak diberikan sebagai terapi psoriasis arthritis karena efektivitasnya yang minimal. Meskipun tidak didapatkan bukti ilmiah yang kuat antara penggunaan retinoid dengan kejadian Crohn's disease, namun beberapa klinisi menghindari peresepan asitretin pada pasien dengan diagnosis atau riwayat mengarah pada IBD. Asitretin dapat diberikan pada pasien dengan risiko tinggi kanker kulit karena dianggap memiliki efek preventif terhadap kejadian NMSC.⁸⁴ Asitretin dapat digunakan sebagai terapi lini kedua pada *HIV-associated psoriasis*.⁵⁸

Fumaric acid esters (FAEs) merupakan molekul kecil dengan efek imunomodulator dan anti-inflamasi. Mekanisme aksi diduga melalui interaksi dengan glutathione sehingga menghambat aktivitas transkripsi NF- κ B.⁶⁰ FAE menyebabkan inhibisi maturasi sel dendritik, menginduksi apoptosis sel T serta mengganggu ekstrasvasasi leukosit.⁵⁵ FAE awalnya merupakan campuran *dimethyl fumarate* dan *monoethyl fumarate* (DMF/MEF) yang diketahui menurunkan kemampuan migrasi monosit dan menghambat respon induksi Th1/Th17. Efek samping tersering meliputi keluhan gastrointestinal dan *flushing* ringan dan memudar seiring waktu. FAEs dapat menyebabkan penurunan pada hitung limfosit dan leukosit; direkomendasikan pemeriksaan hitung darah lengkap sebelum memulai terapi dan tiap 1-3

bulan selama terapi menggunakan FAEs.⁶⁰ Kondisi limfositopenia $\leq 0,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ merupakan pemicu untuk menurunkan dosis terapi karena adanya risiko leukoensefalopati multifokal progresif.⁵⁵

Apremilast merupakan inhibitor fosfodiesterase-4 yang menghambat hidrolisasi dari *second messenger cAMP* sehingga terjadi penurunan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IFN- γ , dan IL-12 serta peningkatan kadar IL-10 sebagai sitokin anti-inflamasi.^{55,60} Apremilast memiliki efek anti-inflamasi yang luas pada keratinosit, fibroblast dan sel endotelial. Konsumsi apremilast tidak membutuhkan pemeriksaan parameter hematologi rutin seperti pemberian agen sistemik konvensional lainnya.⁶² Apremilast diketahui efektif dalam mengobati psoriasis artritis namun belum terbukti dapat mencegah progresivitas penyakit.⁸⁴ Apremilast juga diketahui efektif dalam tatalaksana psoriasis palmoplantar, psoriasis skalp, dan psoriasis kuku. Efek samping utama apremilast meliputi keluhan pada traktus gastrointestinal (nausea dan diare) serta infeksi pada saluran nafas atas; bersifat ringan dan swasirna.⁶⁰ Efek samping lainnya berupa penurunan berat badan; biasanya tidak mengancam nyawa.^{55,60} Apremilast efektif sebagai terapi pada *HIV-associated psoriasis* tanpa risiko perburukan sistem imun.⁵⁸

Tabel 11. Terapi sistemik pada psoriasis²

	Siklosporin A	Metotreksat	Asitretin	Ester Asam Fumarat	Apremilast
Mekanisme Kerja	Berikatan dengan <i>cyclophilin</i> menghasilkan kompleks blok kalsineurin, mengurangi efek NF-AT dalam sel T sehingga menghambat IL-2 dan sitokin lain	Memblok dihydrofolate reductase sehingga menghambat sintesis purin dan pirimidine serta memblok AICAR <i>transformylase</i> menyebabkan akumulasi <i>adenosine</i> antiinflamasi	Berikatan dengan reseptor asam retinoid	Mengganggu regulasi redok intraseluler, menghambat translokasi NF- κ B	Menghambat PDE4
Dosis	Pendekatan dosis tinggi: 5mg/kg/hari kemudian diturunkan Pendekatan dosis rendah: 2,5 mg/kg/hari; ditingkatkan setiap	Dimulai dengan dosis uji 2,5mg kemudian meningkat secara gradual perlahan hingga mencapai dosis terapeutik (rerata dosis	Dimulai dengan dosisi 25-50 mg/hari kemudian ditingkatkan dan diturunkan sesuai hasil respon terapi	Dimulai dari dosis rendah dan meingkat perminggu; setelah didapatkan respon klinis, dosis sebaiknya disesuaikan; dosis	Dosis meningkat dari 10mg ke 30mg Sehari 2 kali pada minggu pertama dan kemudian 30 mg

	2-4 minggu hingga mencapai dosis 5mg/kg/hari; diturunkan	terapeutik 10-15mg perminggu dengan maksimum 25-30mg perminggu)		maksimal 1,2gr/hari	sehari 2 kali setelahnya
Efikasi	Sangat efektif; 90% pasien mencapai peningkatan	Dapat mengurangi keparahan psoriasis setidaknya 50% pada >75%	Cukup efektif sebagai monoterapi	80% pengurangan PASI	Penelitian pada 274 pasien dan 55,5% pasien meraih PASI-75 dan PASI-50 pada minggu ke 16
Keamanan	Nefrotoksisitas, HTN, Imunosupresi	Hepatotoksisitas; penggunaan kronis dapat menyebabkan fibrosis hati; kelainan atau kematian janin, mielosupresi, fibrosis paru	Hepatotoksisitas, kelainan lipid, kelainan atau kematian janin, alopesia, toksisitas mukokutan, hiperostosis	Gangguan saluran pencernaan seperti diare; kemerahan ± sakit kepala; limfopenia, gagal ginjal akut	Memperparah depresi, mual, diare, penurunan berat badan ringan (5%-10%)

5. Terapi biologik

Agen biologik pada terapi psoriasis merujuk pada molekul rekayasa kompleks meliputi antibodi monoklonal dan protein fusi reseptor. Agen biologik menargetkan jalur inflamasi spesifik dengan jalur pemberian secara subkutan maupun intravena sesuai jadwal. Agen biologik saat ini menargetkan dua jalur penting yang terlibat dalam perkembangan dan derajat keparahan psoriasis vulgaris meliputi aksis IL-23/ Th17 dan pensinyalan TNF- α .⁶⁰ Kelompok agen biologik yang digunakan dalam terapi psoriasis meliputi inhibitor TNF- α , inhibitor IL-12/23 dan inhibitor IL-17. Terapi psoriasis menggunakan agen biologik diketahui tidak meningkatkan risiko infeksi berat atau keganasan internal. Kejadian efek samping yang sering pada pemberian agen biologik meliputi reaksi pada lokasi injeksi, nasofaringitis, dan infeksi saluran nafas atas.⁷⁵

Inhibitor TNF- α diketahui sebagai agen biologik generasi pertama dengan efektivitas yang tinggi pada terapi psoriasis vulgaris dan psoriasis artritis. Hingga saat ini, inhibitor TNF- α digunakan sebagai standar dalam mengevaluasi efektivitas terapi psoriasis pada penelitian klinis.⁶⁰ Kelompok inhibitor TNF- α terdiri dari 4 obat yaitu etanercept, infliximab, adalimumab, dan certolizumab.^{2,55,60}

Inhibitor TNF- α efektif digunakan sebagai terapi psoriasis arthritis.⁸⁴ Etanercept merupakan protein fusi rekombinan. Reseptor pada ligan TNF- α bergabung dengan Fc dari antibodi IgG1. Infliximab merupakan antibodi IgG1 monoklonal *chimeric*, sementara adalimumab merupakan antibodi IgG1 monoklonal manusia; keduanya bekerja menetralkan aktivitas TNF- α dengan mengikat menjadi bentuk terlarut dan terikat pada membran^{2,55,60} Infliximab menunjukkan efektivitas yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan agen biologik lainnya pada kelompok inhibitor TNF- α .⁶⁰ Certolizumab merupakan fragmen antibodi monoklonal terkonjugasi polietilen-glikol yang menurunkan imunogenesitas dan peningkatan waktu paruhnya.⁵⁵ Certolizumab tidak memiliki domain Fc dan tidak ditransportasikan secara aktif dalam melewati plasenta; certolizumab disetujui untuk dikonsumsi oleh wanita hamil dan menyusui.^{55,60}

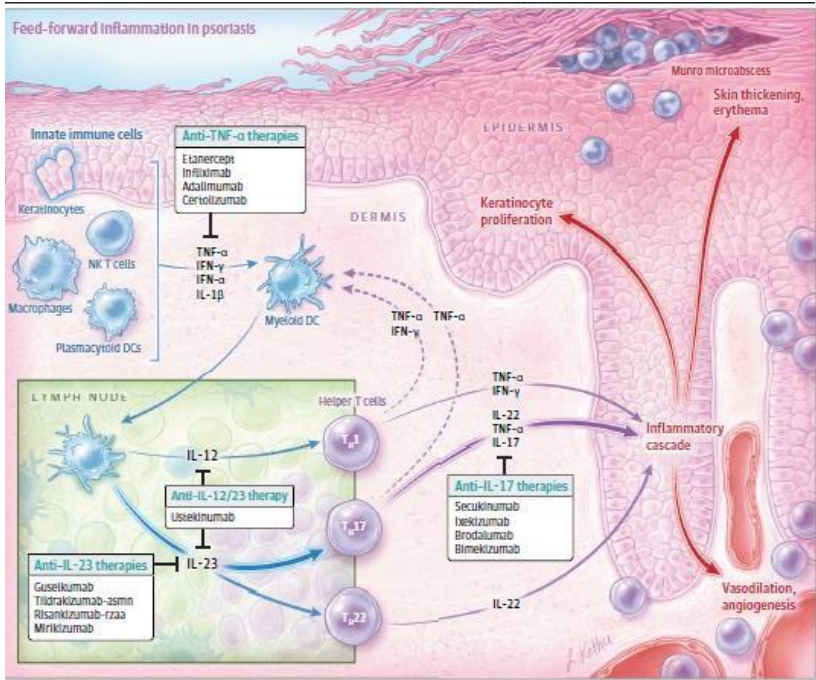
Antibodi monoklonal manusia yang menargetkan IL-17 meliputi secukinumab, ixekizumab serta brodalumab. Secukinumab dan ixekizumab memblokir IL-17A sementara brodalumab bereaksi secara langsung terhadap reseptor A pada IL-17. Secukinumab merupakan inhibitor IL-17A yang direkomendasikan untuk terapi psoriasis vulgaris, psoriasis

arthritis serta *ankylosing spondylitis*. Secukinumab menunjukkan onset terapi yang cepat, mencapai PASI-75 pada minggu pertama terapi. Secukinumab dan ixekizumab telah diketahui efektif dalam terapi psoriasis kuku dan skalp yang resisten terhadap terapi topikal. Ixekizumab juga disarankan oleh *US Food and Drug Administration* (FDA) untuk terapi psoriasis arthritis. Pemberian inhibitor IL-17 diketahui menyebabkan terjadinya modifikasi penyakit melalui homeostasis jalur inflamasi. Efek samping pengobatan meliputi nasofaringitis, nyeri kepala, infeksi saluran nafas atas dan atralgia. Infeksi *Candida* sering terjadi pada pasien psoriasis dengan terapi secukinumab dan ixekizumab karena pensinyalan IL-17 berperan penting dalam perlindungan akut terhadap infeksi bakteri dan jamur ekstraseluler.⁶⁰ Eksaserbasi IBD dilaporkan terjadi pada pasien psoriasis dengan pemberian terapi inhibitor IL-17.⁷⁵

IL-23 mendorong ekspansi sel-sel Th17 dengan efek inflamasi. IL-23 merupakan dimer yang terdiri dari p40 dan p19.^{55,60} IL-23 berperan kunci dalam memelihara dan meningkatkan Th17 dan respon sel T sitotoksik tipe 17 (Tc17). Inhibisi terhadap respon IL-17 dianggap sebagai mekanisme aksi utama pada agen biologik dalam kelompok ini.⁵⁵ p40 juga dimiliki oleh IL-12 yang terlibat dalam

diferensiasi sel T naif menjadi sel Th1. Ustekinumab merupakan agen biologik dengan aktivitas inhibisi IL-12/ IL-23 yang disetujui untuk terapi psoriasis vulgaris; berupa antibodi monoklonal yang secara langsung melawan subunit p40. Ustekinumab memblok mekanisme aksi pada dua sel T yang berbeda yaitu Th1 dan Th17. Ustekinumab tersedia dalam dua dosis sediaan yaitu 45mg dan 90mg bergantung pada berat badan dengan ambang batas 100kg;⁶⁰ dengan pemberian tiap tiga bulan sekali. Pengurangan interval injeksi terapi disarankan pada eskalasi dosis.⁷⁵ Ustekinumab memiliki profil keamanan, efek samping minimal, efektivitas klinis serta *survival* pada terapi jangka panjang yang baik. Efek samping yang paling sering terjadi adalah nasofaringitis, infeksi saluran nafas atas, kelemahan dan nyeri kepala. Infeksi merupakan efek samping serius pada pemberian ustekinumab; termasuk infeksi tuberkulosis.⁶⁰ Inhibitor IL-23 secara spesifik menghambat subunit p19 pada IL-23 sehingga menurunkan aktivitas pada jalur Th17. Inhibitor IL-23 yang digunakan pada terapi psoriasis meliputi guselkumab, tildrakizumab, dan risankizumab. Inhibitor IL-23 menunjukkan efektivitas yang tinggi dengan profil keamanan yang baik dan interval terapi yang jarang. Efek

samping yang paling sering berupa infeksi saluran nafas bagian atas dan reaksi pada lokasi injeksi.⁷⁵



Gambar 18. Efek agen biologik terhadap patofisiologi psoriasis⁷⁵

Penargetan mediator inflamasi yang sangat spesifik oleh agen biologik memungkinkan respons imun untuk menghindari blokade sehingga menyebabkan memburuknya penyakit disertai dengan perubahan gambaran klinis dan imunologis. Reaksi paradoks ini berupa memburuknya psoriasis selama terapi dengan anti-TNF α . Kondisi ini lebih sering terjadi pada wanita dengan pustulosis palmoplantar.

Pergeseran fenotipe lainnya meliputi perubahan psoriasis mengikuti morfologi dermatitis atopik, keluhan pruritus dan eosinofilia yang biasanya terjadi pada pemberian agen biologik dari kelompok inhibitor IL-17 dan inhibitor IL-23.⁵⁵

Tabel 12. Agen biologis pada psoriasis²

Terapi Sistemik	Struktur biologis atau target sistemik oral	Pemberian dosis untuk psoriasis plak^a	Efikasi pada titik akhir primer^b	Pertimbangan keamanan
<u>Agen biologis</u>				
<u>Inhibitor TNF-α</u>				
<u>Etanercept</u>	Protein fusi antara protein reseptor TNF- α dan bagian fragmen IgG1 yang dapat dikristalisasi	Dosis <i>loading</i> /induksi: 50 mg dua kali seminggu selama 12 minggu Dosis pemeliharaan: 50 mg sekali seminggu Rekomendasi eskalasi dosis pemeliharaan: 50 mg dua kali seminggu Dosis pediatrik: 0,8 mg / kg sekali seminggu; dosis maksimum 50 mg setiap minggu	Dewasa: 49% mencapai PASI 75 pada minggu ke 12 (plasebo 3%) Anak-anak (usia 4-17 tahun): 57% mencapai PASI 75 pada minggu ke 12 (plasebo 11%)	Hindari penggunaan pada pasien dengan penyakit demielinasi atau hepatitis B. Penggunaan tidak disukai pada pasien dengan riwayat tuberkulosis laten atau gagal jantung kongestif lanjut Hentikan selama infeksi serius sampai infeksi sembuh
<u>Adalimumab</u>	Antibodi IgG1 monoklonal manusia	Dosis <i>loading</i> /induksi: 80mg pada minggu 0; 40mg pada minggu 1 Dosis pemeliharaan: 40 mg setiap 2 minggu	Dewasa: 71% mencapai PASI 75 pada minggu ke 16 (plasebo 7%) Unggul dari metotreksat pada 16 minggu	Hindari penggunaan pada pasien dengan penyakit demielinasi atau hepatitis B. Penggunaan tidak dianjurkan pada pasien

						dengan riwayat tuberkulosis laten atau gagal jantung kongestif lanjut Antibodi antiadalimumab dalam 6% -50% Hentikan pada infeksi serius sampai infeksi sembuh
<u>Sertolizumab pegol</u>	Fragmen antibodi yang pegilasi dimanusiakan	Dosis <i>loading</i> /induksi untuk pasien ≤90 kg: 400 mg pada minggu 0, 2, dan 4 Dosis pemeliharaan: ≤ 90 kg: 200 mg setiap 2 minggu > 90 kg: 400 mg setiap 2 minggu	Dewasa: 83% mencapai PASI 75 pada minggu ke 16 (plasebo 12%)			Lebih disukai pada wanita hamil atau menyusui karena minimal transfer plasenta dan ASI. Hindari penggunaan pada pasien dengan penyakit demielinasi atau hepatitis B Penggunaan tidak disukai pada pasien dengan riwayat tuberkulosis laten atau gagal jantung kongestif lanjut

					Hentikan selama infeksi serius sampai infeksi sembuh
<u>Infliksimumab</u>	Antibodi monoklonal manusia	IgG1 chimeric	Dosis <i>loading</i> /induksi: 5 mg/kg pada minggu 0, 2, dan 6 (satu-satunya agen biologik yang diberikan intravena) Dosis pemeliharaan: 5 mg / kg setiap 8 minggu Rekomendasi eskalasi dosis pemeliharaan: 5 mg/kg setiap 4-8 minggu dan/atau hingga 10 mg / kg	Dewasa: 80% mencapai PASI 75 pada minggu ke 10 (plasebo 3%) 55% mencapai PASI 75 pada minggu ke 50 (plasebo/infliximab 77%) Unggul dari metotreksat pada 16 minggu	Hindari penggunaan pada pasien dengan penyakit demielinasi atau hepatitis B. Penggunaan tidak dianjurkan pada pasien dengan riwayat tuberkulosis laten atau gagal jantung kongestif lanjut Hentikan selama infeksi serius sampai infeksi sembuh
<u>Inhibitor IL17</u>					
<u>Secukinumab</u>	Antibodi monoklonal manusia	IL-17A	Dosis <i>loading</i> /induksi: 300 mg pada minggu ke 0, 1, 2, 3, dan 4 Dosis pemeliharaan: 300 mg setiap 4 minggu	Dewasa: 82% mencapai PASI 75 pada minggu ke 12 (plasebo 4%) 65% mencapai IGA 0/1 pada minggu ke 12 (plasebo, 2%)	Efikasi tinggi untuk kulit kepala, kuku, dan psoriasis palmoplantar Hindari penggunaan pada pasien dengan riwayat penyakit radang usus

			Rekomendasi eskalasi dosis pemeliharaan: 300 mg setiap 2 minggu	Unggul dari etanercept dan ustekinumab pada 1 tahun	Tingkat kandidiasis mukokutan ringan yang rendah Hentikan selama infeksi serius sampai infeksi sembuh
<u>Ixekizumab</u>	Antibodi monoklonal IL-17A yang dimanusiakan		Dosis loading / induksi: 160 mg pada minggu 0; 80 mg pada minggu 2, 4, 6, 8, 10, dan 12 Dosis pemeliharaan: 80 mg setiap 4 minggu Rekomendasi eskalasi dosis pemeliharaan: 80 mg setiap 2 minggu	Dewasa: 90% mencapai PASI 75 pada minggu ke 12 (plasebo 2%); 83% mencapai IGA 0/1 pada minggu ke 12 (plasebo, 2%) Unggul dari etanercept pada 12 minggu, ustekinumab pada 1 tahun, dan adalimumab pada 24 minggu	Hindari penggunaan pada pasien dengan riwayat penyakit radang usus Tingkat kandidiasis mukokutan ringan yang rendah Hentikan selama infeksi serius sampai infeksi sembuh
<u>Brodalumab</u>	Antibodi monoklonal IL-17A	reseptor manusia	Dosis <i>loading</i> /induksi: 210 mg pada minggu 0, 1, dan 2 Dosis pemeliharaan: 210 mg setiap 2 minggu	Dewasa: 86% mencapai PASI 75 pada minggu ke 12 (plasebo 8%);	Hindari penggunaan pada pasien dengan riwayat penyakit radang usus

	Rekomendasi eskalasi dosis pemeliharaan: 40 mg sekali seminggu	80% mencapai IGA 0/1 pada minggu ke 12 (plasebo, 4%) Unggul dari ustekinumab pada 12 minggu	Tingkat kandidiasis mukokutan ringan rendah Hentikan selama infeksi serius sampai infeksi sembuh Pertimbangkan manfaat dan risiko pada pasien dengan riwayat perilaku atau keinginan bunuh diri
--	--	--	---

Inhibitor IL-12/23

<u>Ustekinumab</u>	Antibodi monoklonal manusia terhadap subunit p40, berbagi dengan IL-12/23	Dosis <i>loading</i> /induksi pasien ≤ 100 kg: 45 mg minggu 0 dan 4; pasien > 100 kg: 90 mg minggu 0 dan 4 Dosis pemeliharaan pasien ≤ 100 kg: 45 mg setiap 12 minggu; untuk pasien > 100 kg: 90 mg / 12 minggu Rekomendasi eskalasi dosis pemeliharaan	Dewasa: 67% (45 mg) dan 76% (90 mg) mencapai PASI 75 pada minggu ke 12 (plasebo, 4%) Anak-anak (usia 12-17 tahun): 78% (45 mg) dan 81% (90 mg) mencapai PASI 75 pada minggu ke 12 (plasebo, 11%)	Risiko karsinoma sel basal lebih rendah dibandingkan metotreksat. Hentikan selama infeksi serius hingga infeksi sembuh.
--------------------	---	---	---	--

	<p>pasien ≤ 100 kg: 90 mg / 8-12 minggu; pasien > 100 kg: 90 mg / 8-12 minggu</p> <p>Dosis <i>loading</i>/induksi untuk pasien anak < 60 kg: 0,75 mg/kg pada minggu 0 dan 4; ≥ 60-100 kg: 45 mg pada minggu 0 dan 4; > 100 kg: 90 mg pada minggu ke 0 dan 4</p> <p>Dosis pemeliharaan untuk pasien anak < 60 kg: 0,75 mg/kg setiap 12 minggu; ≥ 60-100 kg: 45 mg setiap 12 minggu; > 100kg: 90 mg tiap 12 minggu</p>	Lebih unggul dari etanercept pada 12 minggu
--	---	---

Inhibitor IL-23

<u>Guselkumab</u>	Antibodi monoklonal manusia IL-23	Dosis <i>loading</i> /induksi: 100 mg pada minggu 0 dan 4	Dewasa: 73% mencapai PASI 90 pada minggu 16 (plasebo 3%), 85%	Efikasi pada artritis psoriatis aksial sedang diteliti lebih lanjut.
-------------------	-----------------------------------	---	---	--

		Dosis pemeliharaan: 100 mg tiap 8 minggu	mencapai <i>IGA</i> 0/1 pada minggu 16 (plasebo 8%) Lebih unggul dari adalimumab dan secukinumab 1 tahun	Hentikan selama infeksi serius sampai infeksi sembuh
<u>Tildrakizumab</u>	Antibodi monoklonal manusia IL-23	Dosis <i>loading</i> /induksi: 100 mg pada minggu 0 dan 4 Dosis pemeliharaan: 100 mg tiap 12 minggu	Dewasa: 64% mencapai PASI 75 pada minggu 12 (plasebo 6%), 58% mencapai <i>IGA</i> 0/1 pada minggu 12 (plasebo 7%) Lebih unggul dibandingkan etanercept 12 minggu	Efikasi pada artritis psoriatik aksial sedang diteliti lebih lanjut. Hentikan selama infeksi serius sampai infeksi sembuh
<u>Risankizumab</u>	Antibodi monoklonal manusia IL-23	Dosis <i>loading</i> /induksi: 100 mg pada minggu 0 dan 4 Dosis pemeliharaan: 150 mg tiap 12 minggu	Dewasa: 75% mencapai PASI 90 pada minggu 16 (plasebo 4%), 86% mencapai <i>IGA</i> 0/1 pada minggu 16 (plasebo 7%) Lebih unggul dibandingkan ustekinumab 1 tahun dan adalimumab 16 minggu Efikasi tinggi untuk kulit kepala, kuku, dan psoriasis palmopantar	Efikasi pada artritis psoriatik aksial sedang diteliti lebih lanjut. Hentikan selama infeksi serius sampai infeksi sembuh

MIKRONUTRIEN

A. Definisi mikronutrien

Mikronutrien didefinisikan sebagai berbagai faktor diet esensial yang tidak dapat disintesis di dalam tubuh manusia maupun hewan vertebrata lainnya. Kebutuhan mikronutrien perhari hanya berkisar dalam jumlah mikrogram atau milligram untuk membantu dalam berbagai jalur biokimiawi dan proses metabolisme di dalam tubuh.¹⁴

Mikronutrien terdiri dari berbagai mineral dan vitamin yang penting untuk metabolisme tubuh. Berbagai mikronutrien bekerja saling berhubungan dengan mempengaruhi berbagai reaksi metabolik, antioksidan, endokrin, dan imunitas. Berbagai mikronutrien berinteraksi pada berbagai level berbeda untuk mempertahankan sawar imun, maupun mempengaruhi sistem imunitas alami dan didapat.¹⁵ Kekurangan beberapa mikronutrien menyebabkan hilangnya kemampuan fagosit. Beberapa mikronutrien juga diketahui mempengaruhi struktur leukosit. Mikronutrien berperang penting dalam melawan berbagai penyakit virus; baik melalui interaksi langsung dengan patogen virus maupun mengaktifasi sitem imun sebagai bagian dari sistem imun didapat. Vitamin diketahui meningkatkan mekanisme perkembangan dan perbaikan tubuh sehingga meningkatkan

daya tahan tubuh. Mineral diketahui mampu membantu mengembangkan respon imun yang efektif.⁸⁵ Interaksi antara nutrisi, infeksi dan imunitas berjalan secara bidireksional; respon imun akan terganggu pada kondisi defisiensi nutrisi, menyebabkan seseorang mudah terkena infeksi, dan status nutrisi yang buruk dapat dieksaserbasi respon imun terhadap infeksi.⁸⁶

Mikronutrien sering dihubungkan dengan berbagai patologi penyakit, kondisi defisiensi diketahui mempengaruhi *outcome* kesembuhan secara signifikan.¹⁵ Berbagai penelitian melaporkan hubungan langsung antara defisiensi mineral dan vitamin dengan berbagai kelainan pada sistem pencernaan. Berbagai penelitian juga telah menunjukkan indikasi efektivitas pemberian berbagai mikronutrien esensial sebagai terapi ajuvan pada berbagai penyakit gastrointestinal.¹⁴

B. Klasifikasi mikronutrien

1. Mineral

Mineral pada dasarnya bertindak sebagai kofaktor untuk enzim antioksidan terlibat dalam destruksi radikal bebas toksik yang diproduksi oleh tubuh sebagai konsekuensi proses metabolisme yang normal. Mineral dapat berperan

sebagai mikronutrien antioksidan namun dengan profil keamanan antara defisiensi dan toksisitas yang sempit. Tiga mineral dengan efek antioksidan yang paling sering dipelajari meliputi zink, selenium, dan zat besi. Zink diketahui berperan sebagai antioksidan seluler melalui mekanisme tidak langsung via induksi *metallothioneins* yang merupakan kelompok residu asam amino berat molekul rendah yang akan menangkap radikal bebas dan mengikat oksidan dalam status *inert*; terutama akibat paparan radiasi, toksisitas obat, toksisitas etanol dan mutagenesis. Selenium merupakan mineral esensial untuk aktivasi glutathion peroksidase yang merupakan enzim kunci dalam menangkal stress oksidatif.¹⁴ Tabel 15 menunjukkan peran berbagai mineral sebagai kofaktor enzim antioksidan.

Tabel 13. Mineral sebagai komponen antioksidan¹⁴

Mineral	Peran sebagai kofaktor enzim antioksidan
Selenium	Glutathion peroksidase
Zat besi	Katalase
Zink	<i>Cytosolic superoxide dismutase</i>
Tembaga	<i>Cytosolic superoxide dismutase</i> dan seruloplasmin
Mangan	<i>Mitochondrial superoxide dismutase</i>

a. Zink

Zink dianggap sebagai mineral penting bagi manusia; merupakan akseptor elektron kuat pada sistem biologis tanpa risiko menyebabkan kerusakan oksidan pada berbagai sel.

Zink berfungsi dalam berbagai struktur protein dan komponen katalisis berbagai enzim meliputi dehidrogenase, transferase, hidrolase, *lyases*, isomerase, dan ligase; sehingga konsentrasinya dalam tubuh harus adekuat dan terkontrol.^{15,87} Zink terlibat dalam sistem antioksidan melalui stabilisasi membran sel dan menginduksi sintesis *metallothionein* yang akan menghilangkan ROS.¹⁵ Jumlah Zn pada tubuh manusia sekitar 2g; 0,1% dari total zink pada tubuh terdapat pada plasma darah yang penting untuk mengatur homeostasis tubuh.⁸⁵ Homeostasis zink pada tubuh diatur oleh 2 kelompok transporter zink yaitu protein SLC30A dan SLC39A serta *metallothioneins*. Berbagai protein ini bekerja sama untuk menyeimbangkan *uptake* zink dari makanan dan ekskresi zink, serta mempertahankan konsentrasi zink seluler.⁸⁷

Zink dapat ditemukan pada berbagai jenis makanan; dengan kadar tertinggi pada kerang dan daging merah. Bioavailabilitas zink dari sumber hewani relatif tinggi karena tidak adanya senyawa yang menghambat absorpsi dan adanya asam amino khusus untuk meningkatkan absorpsi. Bioavailabilitas zink dari sumber nabati (produk kacang-kacangan dan gandum utuh) lebih rendah karena adanya *phytic acid* yang mengikat zink dan menghambat absorpsinya. Kebutuhan harian zink dipengaruhi oleh jenis

kelamin, usia, dan kondisi khusus. Defisiensi zink merupakan akibat dari *intake* zink yang rendah, absorpsi zink yang tidak adekuat, peningkatan ekskresi zink atau adanya peningkatan kebutuhan zink pada anak dan wanita hamil.⁸⁷

Tabel 14. *Dietary reference intake* untuk zink (mg/hari)⁸⁷

	EAR (mg/hari)		RDA (mg/hari)		AI	UL
	Pria	Wanita	Pria	Wanita		
Usia						
0-6 bulan	-	-	-	-	2	4
7-12 bulan	2,5	2,5	3	3		5
1-3 tahun	2,5	2,5	3	3		7
4-8 tahun	4	4	5	5	-	12
9-13 tahun	7	7	8	8	-	23
14-18 tahun	8,5	7,3	11	9	-	34
≥ 19 tahun	9,4	6,8	11	8	-	30
Hamil, ≤ 18 tahun	-	10	-	12	-	34
Hamil, 19-50 tahun	-	9,5	-	11	-	30
Menyusui, ≤18 tahun	-	10,9	-	13	-	34
Menyusui, 19-50 tahun	-	10,4	-	12	-	30

EAR: *estimated average requirement*; RDA: *recommended dietary allowances*; AI: *adequate intake*; UL: *tolerable upper intake level*

Kadar zink yang adekuat pada tubuh diketahui mampu meregulasi level *superoxide dismutase* (SOD) ekstraseluler, sebagai enzim yang menghancurkan radikal superoksida dan mampu melindungi dari pembentukan radikal bebas yang dimediasi oksida nitrat. Zink juga diketahui menjaga gugus sulfhidril dan mengurangi pembentukan hidroksiradikal yang sangat toksik dari H₂O₂ melalui antagonisme transisi redoks-aktif dari zat besi dan tembaga. Pasien lansia

menunjukkan adanya defisiensi zink ringan yang dihubungkan dengan prevalensi penyakit kronis yang lebih tinggi pada kelompok usia ini.¹⁴

b. Tembaga

Tembaga merupakan mineral esensial untuk berbagai aktivitas fisiologis seluler meliputi respirasi, antioksidan, integritas jaringan serta fungsi sinaptik. Tembaga dianggap sebagai modulator esensial terhadap pensinyalan sel. Jalur pensinyalan sel mengontrol respon sel terhadap stimulasi yang biasanya dimediasi oleh reseptor kinase spesifik dan memodulasi transkripsi. Proses yang kompleks ini mengontrol sebagian besar fungsi seluler pada sel berinti; gangguan pada sistem pensinyalan berakibat timbulnya kelainan. Tembaga dianggap sebagai modulator kunci bersama dengan kalsium dan zink.⁸⁸

Tembaga memiliki kemampuan khusus untuk berada dalam kondisi redoks yang berbeda: bentuk *cupric* teroksidasi (Cu^{2+}) dan bentuk *cuprous* yang tereduksi (Cu^{+}). Sebagian besar tembaga dalam tubuh berupa Cu^{2+} .¹⁵ Tembaga memiliki kemampuan redoks poten dan terlibat pada berbagai aspek pensinyalan sel mulai dari modulasi interaksi antara reseptor-ligan pada membran sel, mengontrol kinase dan fungsi fosfatase lainnya melalui berbagai jalur

pensinyalan sel, serta mengontrol ekspresi gen pada nukleus.⁸⁸ Enzim tembaga mengatur produksi energi, metabolisme zat besi, maturasi jaringan konektif (sintesis elastin dan kolagen melalui *lysyl oxidase*), serta neurotransmisi (sintesis dopamin) dan *peptidyl glycine α -amidating monooxygenase*, yang berperan penting untuk aktivasi-deaktivasi berbagai hormon peptida. Tembaga juga berperan dalam metabolisme kolesterol, hormon tiroid dan metabolisme glukosa, fungsi imunitas, mengontrol tekanan darah dan pembentukan pigmen melanin.¹⁵ Abnormalitas metabolisme tembaga diketahui menyebabkan terjadinya perubahan morfologi dan hiperpigmentasi pada rambut.⁸⁹ Gangguan homeostasis tembaga baik sebagai akibat dari mutasi genetik, penuaan, maupun akibat faktor lingkungan menyebabkan terjadinya kondisi patologis dan berperan terhadap kejadian kanker, penyakit inflamasi dan neurodegeneratif.⁸⁸

Dietary reference intake untuk tembaga berkisar antara 1,1 hingga 2mg/ hari pada kelompok usia dewasa. Sumber tembaga berasal dari sereal, buah dan sayuran segar, ikan dan *seafood*. Sembilan puluh delapan persen tembaga yang bersirkulasi terikat pada seruloplasmin, protein *ferroxidase* dan *alpha-2-globulin* yang disintesis oleh hepar. Kadar

seruloplasmin mempengaruhi penilaian kadar tembaga.¹⁵ Kadar tembaga yang berlebihan disebabkan karena berkurangnya reaksi *oxido-reduction* sehingga terjadi pembentukan radikal hidroksil bebas yang menyebabkan oksidasi pada membran plasma, kerusakan mitokondria dan DNA sel. Akumulasi kelebihan tembaga dalam bentuk bebas dihubungkan dengan gangguan keratinisasi serta pembentukan melanin.⁹⁰

c. Selenium

Selenium merupakan mikronutrien esensial yang berperan sebagai kofaktor berbagai enzim misalnya glutathion peroksidase atau *thioredoxin reductase*. Selenium diperlukan untuk sintesis asam amino *selenocysteine* yang merupakan komponen penting dari 25 selenoprotein di dalam tubuh. Fungsi biokimiawi selenoprotein meliputi aktivitas redoks dan antioksidan serta mengontrol metabolisme hormon tiroid. Selenoprotein yang tersebar pada berbagai jaringan dan organ diketahui berperan dalam mengontrol proliferasi dan apoptosis sel, reduksi virulensi retroviral serta dianggap terlibat dalam proteksi endotel vaskular.¹⁵ Selenium menunjukkan kemampuan sebagai penangkap radikal bebas dan agen anti-kanker yang tinggi sehingga dianggap penting sebagai proteksi terhadap stress oksidatif.⁹¹ Aktivitas anti-

oksidan selenium di dalam enzim dihubungkan dengan 6 elektron yang terdapat pada kulti terluar sehingga memungkinkan selenium bertindak sebagai donor maupun penerima elektron. Kelompok enzim glutathion peroksidase merupakan lini pertama enzim yang terlibat dalam aktivitas antioksidan baik pada lingkungan intraseluler maupun ekstraseluler.¹⁵

Jumlah total selenium dalam tubuh manusia berkisar antara 3-20 mg; persentase tertinggi pada otot rangka sebesar 46,9% sementara pada kedua ginjal hanya mengandung 4% selenium. Indikator status selenium menunjukkan konsentrasinya dalam serum yang diperkirakan antara 60-120 ng/mL. konsentrasi selenium tertinggi ditemukan pada kelompok usia dewasa; menurun secara progresif pada kelompok usia >60 tahun. DRI *intake* selenium harian bervariasi antara 20µg/hari hingga 90µg/hari. Dosis selenium harian antara 100-200 µg diketahui menurunkan kerusakan genetik. Konsumsi selenium 200µg perhari menunjukkan peningkatan pembentukan sel T sitotoksik dan *natural killer* (NK) yang dihubungkan dengan efek pencegahan terhadap perkembangan kanker. Dosis harian 100µg selenium perhari mampu meredakan gejala depresi dan ansietas.⁹¹

Tabel 15. *Recommended dietary allowances* untuk selenium⁹¹

Usia (tahun)	Dosis selenium harian pada pria-wanita (μg / hari)
1-3	15-20
4-13	30-40
14-50	55-70
>51	70-100

Defisiensi selenium dalam diet dapat mempengaruhi fungsi sistem saraf. Defisiensi selenium menunjukkan gambaran depresi atau peningkatan ansietas, serta penyakit Alzheimer. Mikronutrien ini juga diketahui berperan penting dalam menurunkan virulensi HIV dan progresivitas AIDS. Defisiensi selenium pada wanita hamil berdampak negatif dan mempengaruhi perkembangan embrio. Kelebihan kadar selenium dapat bersifat toksik pada organisme.⁹¹

d. Zat besi

Zat besi merupakan mikronutrien yang paling banyak ditemukan di tubuh manusia yang dibutuhkan untuk menjaga proses fisiologis normal. Dua kondisi zat besi yaitu *divalent ferrous* (Fe^{2+}) dan *trivalent ferric* (Fe^{3+}). Fungsi utama zat besi adalah sebagai komponen fungsional dari heme, berperan dalam pengikatan oksigen dan transport (hemoglobin, mioglobin), metabolisme oksigen (katalase, peroksidase), respirasi seluler dan transport elektron (sitokrom). Zat besi juga berperan penting pada sistem imun

bawaan maupun adaptif.¹⁵ Zat besi berperan penting dalam diferensiasi dan proliferasi sel T dan membantu regulasi rasio yang optimal antara sel T helper dan sel T sitotoksik pada lingkungan mikro sistem imun. Zat besi juga diketahui berperan dalam produksi interferon gamma (IFN- γ).⁸⁵

Zat besi disimpan dalam bentuk ferritin atau hemosiderin di hepar, limpa dan sumsum tulang atau dalam mioglobin di jaringan otot. Zat besi yang bersirkulasi diikat oleh transferin. Absorpsi dan distribusi zat besi ke seluruh tubuh diatur oleh hepsidin, sebuah hormon peptida yang bersirkulasi; upregulasinya dipengaruhi oleh olahraga berat, suplementasi zat besi dan inflamasi.¹⁵

Dietary reference intake untuk zat besi bervariasi berdasarkan usia dan jenis kelamin. Absorpsi zat besi 1-3mg/hari dibutuhkan untuk menjaga status besi dan mengkompensasi hilangnya zat besi akibat deskuamasi sel. DRI zat besi untuk pria dewasa dan wanita postmenopause adalah 8mg/ hari; dengan kira-kira zat besi yang mampu terabsorpsi adalah 1mg/ hari. Wanita premenopause membutuhkan sekitar 1,5 mg zat besi/ hari yang diabsorpsi sehingga asupan diperkirakan sekitar 18mg/ hari. Sumber utama zat besi adalah dari daging, hati, dan *seafood*. Zat besi non-heme sebagian besar ditemukan pada kacang-kacangan,

buncis, sayur-sayuran, serta produk gandum yang difortifikasi.¹⁵

Defisiensi zat besi dianggap sebagai defisiensi nutrisi yang paling sering; mengakibatkan gangguan fungsi kognitif dan fisik. Defisiensi zat besi menyebabkan konsekuensi dalam bidang ekonomi meliputi penurunan kapasitas kerja, peningkatan cuti sakit yang seringkali salah diterapi dengan antidepresan. Risiko defisiensi zat besi paling besar terjadi pada kelompok bayi diatas usia 6 bulan dan anak-anak, remaja wanita, pasien dengan penyakit kronis, pasien setelah tindakan operasi mayor, wanita usia subur, serta pada wanita hamil dan menyusui. Deplesi dan defisiensi zat besi berlangsung melalui berbagai tahapan: deplesi penyimpanan zat besi didasarkan pada penurunan konsentrasi feritin serum dan kadar zat besi di sumsum tulang; defisiensi marginal, defisiensi fungsional ringan, atau defisiensi zat besi eritropoesis menunjukkan adanya deplesi penyimpanan zat besi, penurunan suplai zat besi untuk eritropoesis dan saturasi transferrin, namun hasil pemeriksaan haemoglobin masih dalam batas normal; anemia defisiensi besi merupakan kondisi dimana penyimpanan zat besi telah habis, disertai penurunan kadar hematokrit dan haemoglobin mengakibatkan terjadinya anemia mikrositik hipokromik

yang digambarkan dengan ukuran sel darah merah yang kecil dengan konsentrasi haemoglobin yang rendah.¹⁵ Suplementasi zat besi diberikan pada dosis antara 100-200mg/ hari dalam dosis terbagi. Efek samping suplementasi zat besi meliputi mual, diare, dan konstipasi. Pemberian suplementasi zat besi dengan dosis *alternate day* menunjukkan resorpsi yang lebih baik dengan efek samping minimal.⁹²

2. Vitamin

Istilah vitamin awalnya berasal dari dua kata berbeda yaitu vital+ amine.⁸⁵ Vitamin dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok vitamin yang larut lemak (vitamin A, D, E, dan K) serta kelompok vitamin yang larut dalam air. Efek biokimiawi vitamin adalah sebagai prekursor koenzim dalam proses metabolik. Beberapa vitamin juga diketahui terlibat dalam rantai reaksi oksidatif dengan cara mendonasikan atau menerima elektron dari ROS termasuk radikal bebas.¹⁴ Vitamin E dianggap berefek sebagai antioksidan langsung.⁹³ Vitamin E merupakan vitamin larut lemak yang terletak pada membran sel setelah diabsorpsi dan berperan aktif melindungi terjadinya peroksidase lipid. Analog pre-vitamin A, beta karoten, diketahui terlibat dalam rantai reaksi antioksidan diketahui bermanfaat dalam pencegahan

penyakit kronis yang disebabkan oleh penuaan.¹⁴ Tabel 18 menunjukkan peranan berbagai vitamin sebagai prekursor koenzim. Tabel 19 menunjukkan berbagai vitamin yang terlibat sebagai komponen antioksidan.

Tabel 16. Vitamin larut air dan peranannya sebagai prekursor koenzim¹⁴

Vitamin	Derivat koenzim
Thiamine (vitamin B ₁)	<i>Thiamine pyrophosphate (TPP)</i>
Riboflavin (vitamin B ₂)	<i>Flavin adenine dinucleotide (FAD)</i>
Niasin (asam nikotinik)	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)</i>
Folat	<i>Tetrahydrofolate</i>
Biotin	<i>Pyruvate carboxylase</i>
Asam pantotenik	<i>Coenzyme A</i>
Piridoksin (vitamin B ₆)	<i>Pyridoxal phosphate</i>
Vitamin B ₁₂	<i>5'-Deoxyadenosyl-cobalamine</i>
Vitamin C	

Tabel 17. Berbagai vitamin yang terlibat sebagai komponen antioksidan¹⁴

Vitamin antioksidan
Vitamin A (retinol)
Beta-karoten (pre-vitamin A)
Vitamin C (asam askorbat0
Vitamin E (tokoferol)
Vitamin K (<i>quinones</i>)

Vitamin A, C, D, E, B2, B6, B12, dan asam folat berperan penting dalam sistem imunitas.⁸⁶ Vitamin E diketahui berperan dalam stimulasi difrensiasi sel T di timus dan menjaga membran sel dari kerusakan. Vitamin B12 diketahui berperan sebagai imunomodulator dan kofaktor untuk berbagai proses metabolik. Vitamin B9 diketahui berperan penting dalam menjaga efektivitas aktivitas sel-sel

imun.⁸⁵ Tabel 20 menunjukkan berbagai efek vitamin dalam sistem imun.

Tabel 18. Peran vitamin dalam sistem imun⁸⁶

Vitamin	Imunitas bawaan	Imunitas adaptif
Vitamin C	<p>Antioksidan yang efektif dalam melindungi dari ROS</p> <p>Meregenerasi antioksidan lainnya (misalnya glutation dan vitamin E) ke dalam kondisi aktifnya</p> <p>Memacu sintesis kolagen untuk integritas sawar epitel</p> <p>Menstimulasi produksi, fungsi, dan pergerakan leukosit</p> <p>Meningkatkan kadar protein komplemen serum</p> <p>Berperan dalam aktivitas antimikroba dan sel NK serta kemotaksis</p> <p>Terlibat dalam apoptosis dan klirens netrofil dari lokasi infeksi oleh makrofag</p>	<p>Meningkatkan kadar antibodi dalam serum</p> <p>Berperan dalam proliferasi dan diferensiasi limfosit</p>
Vitamin D	<p>Reseptor vitamin D diekspresikan dalam monosit, makrofag dan sel dendritik</p> <p>Meningkatkan diferensiasi monosit menjadi makrofag</p> <p>Menstimulasi proliferasi sel imun dan produksi sitokin serta membantu melindungi dari infeksi oleh patogen</p>	<p>1,25-dihidroksivitamin D₃ menekan produksi antibodi oleh sel B dan menghambat proliferasi sel T</p>

	1,25-dihidroksivitamin D ₃ mengatur protein antimikroba, katelisin dan defensin untuk membunuh patogen bakteri	
Vitamin A	Menjaga integritas struktural dan fungsional pada sel-sel mukosa di kulit dan traktus respiratorius Penting dalam menjaga fungsi sel-sel imun bawaan tetap normal	Dibutuhkan dalam fungsi limfosit T dan B yang normal Terlibat dalam perkembangan dan diferensiasi sel-sel Th1 dan Th2 dan membantu respon anti-inflamasi Th2
Vitamin E	Antioksidan larut lemak yang penting Menjaga integritas membran sel dari kerusakan akibat radikal bebas Meningkatkan produksi IL-2 dan aktivitas toksitas sel NK	Meningkatkan fungsi yang dimediasi oleh sel T dan proliferasi limfosit Meningkatkan dan mengoptimalkan respon Th1 dan menekan Th2
Vitamin B ₆	Membantu regulasi inflamasi Berperan dalam produksi sitokin dan aktivitas sel NK	Diperlukan dalam sintesis dan metabolisme asam amino endogen, bahan pembentuk sitokin dan antibodi Berperan dalam proliferasi, diferensiasi, dan maturasi limfosit Menjaga respon imun Th1 Berperan dalam produksi antibodi
Vitamin B ₁₂	Berperan dalam fungsi sel NK	Berperan sebagai imunomodulator untuk imunitas seluler terutama pada sel-sel sitotoksik Memfasilitasi produksi limfosit T

Folat	Menjaga sel NK	Terlibat dalam imunitas seluler dan humoral serta metabolisme karbon Berperan dalam imunitas yang diperantarai sel Penting untuk respon antibodi terhadap antigen yang adekuat Membantu respon imun yang dimediasi sel Th1
-------	----------------	---

a. Vitamin D

Vitamin D merupakan prekursor hormon steroid; produksi endogen kutaneus dihasilkan dari kolesterol dengan paparan UV-B.¹⁵ Epidermis merupakan sumber alami sintesis vitamin D melalui efek sinar UV B dari matahari atau sumber UVB lainnya.⁹⁴ Reseptor vitamin D ditemukan pada jaringan otot rangka dan otot jantung, tulang, sistem imun, kulit, serta organ-organ endokrin. Vitamin D berefek dalam pengaturan metabolisme tulang dan mineral (kalsium dan fosfor).¹⁵ Vitamin D dianggap sebagai modulator kunci pada mekanisme imun dan inflamasi serta terlibat dalam patogenesis berbagai penyakit kulit.⁹⁴ Peran vitamin D dalam fisiologi kulit kompleks dapat dilihat dalam tabel 21.

Tabel 19. Peran vitamin D pada kulit⁹⁴

Vitamin D berperan dalam biologi kulit dan patogenesis psoriasis
Berperan dalam pengaturan proliferasi, diferensiasi, serta apoptosis keratinosit

Berperan dalam sistem imunitas kulit (menginhibisi proliferasi sel T dan menginduksi Treg)
Down-regulation sitokin pro-inflamasi
Stimulasi ekspresi peptida antimikrobial
Pengaturan integritas dan permeabilitas sawar

Prekursor vitamin D, 7-dehidrokolesterol, terletak pada membran keratinosit pada lapisan basal dan spinosum di epidermis. Reaksi fotokimiawi oleh UVB dengan panjang gelombang antara 290-315 nm menyebabkan terputusnya cincin B pada 7-dehidrokolesterol membentuk pre-vitamin D3 atau kolekalsiferol, yang kemudian diubah menjadi 25-hidroksivitamin D (25OHD) oleh enzim CYP27A1 dan kemudian menjadi 1,25-hidroksivitamin D (kalsitriol; bentuk aktif vitamin D) oleh enzim CYP27B1. Bentuk aktif vitamin D dan reseptornya berfungsi mengatur diferensiasi dan proliferasi keratinosit, mengatur keseimbangan sistem imun dan proses apoptosis. 1,25 (OH)D menunjukkan efek anti proliferasi pada keratinosit.⁹⁴

1,25 (OH)D mengatur proliferasi sel pada stratum basalis dan meningkatkan sintesis keratin (K1 dan K10), involukrin, transglutaminase, lorikrin, dan filaggrin pada stratum spinosum. Vitamin D juga membantu dalam mengatur sintesis *glycosylceramide* yang dibutuhkan dalam integritas dan permeabilitas sawar stratum korneum. Efek ini berdasarkan kemampuan vitamin D dalam mengatur

kadar kalsium intraseluler, melalui induksi reseptor kalsium dan enzim fosfolipase C. Penurunan atau defisiensi 1,25 (OH)D atau hilangnya fungsi reseptornya mengakibatkan gangguan pada diferensiasi epidermis berupa berkurangnya kadar involukrin dan lorikrin, hilangnya granula keratohialin, mengakibatkan hiperproliferasi pada lapisan basal. Kalsitriol menstimulasi sintesis seramid melalui induksi sfingomielinase yang bergantung pada Mg^{2+} sehingga meningkatkan konversi sfingomielin menjadi seramid; seramid akan meningkatkan efek pro-diferensiasi kalsitriol pada keratinosit.⁹⁴

Vitamin D bekerja sebagai imunomodulator pluripoten yang menghambat proliferasi limfosit T, serta menginduksi Treg CD^{25+}/CD^{4+} . Vitamin D juga menginduksi ekspresi reseptor kemokin pada permukaan limfosit T sehingga menyebabkan migrasi dari pembuluh darah dermis menuju keratinosit epidermis. Vitamin D dapat membantu dalam pertahanan terhadap infeksi oportunistik melalui autofagi pada makrofag dan membantu sawar kulit bawaan dengan menstimulasi ekspresi peptida antimikrobal endogen (katelisinidin dan defensin) pada sel epitel si kulit.⁹⁴

Kebutuhan vitamin D dapat dipenuhi melalui *intake* nutrisi maupun melalui sintesis di kulit dengan bantuan radiasi sinar UVB. Kandungan vitamin D₃ secara alami

ditemukan dalam ikan salmon, *herring*, *mackerel*, serta dalam minyak ikan. Kuning telur juga diketahui memiliki kandungan vitamin D₃ alami yang tinggi.⁹⁴ Rekomendasi *intake* vitamin D oral berkisar antara 600-800 IU perhari pada 5% dari populasi kelompok usia dewasa atau mencapai 1500-4000 IU pada pasien yang berisiko mengalami defisiensi vitamin D.¹⁵ Tabel 22 menunjukkan DRI untuk vitamin D berdasarkan kelompok usia dan kondisi individu.

Tabel 20. *Dietary reference intake* untuk vitamin D⁹⁴

Kelompok usia	RDA		Level 25(OH)D
	IU/ hari	mcg/hari	serum* ng/mL
Bayi (0-12bulan)	400**	10**	20
1-70 tahun	600	15	20
>70 tahun	800	20	20
Ibu hamil	600	15	20
Ibu menyusui	600	15	20

*penilaian kadar 25 (OH)D serum sesuai dengan RDA dan setidaknya mencakup kebutuhan 97,5% dari populasi

**Referensi asupan adekuat

Defisiensi vitamin D didefinisikan sebagai konsentrasi plasma <50 nmol/L sementara defisiensi berat menunjukkan konsentrasi plasma < 30 nmol/L. Sediaan multivitamin parenteral biasanya mengandung 200 IU vitamin D per ampul.¹⁵ Suplementasi vitamin D berperan penting dalam imunopatogenik penyakit psoriasis, dan

pemberian kalsitriol oral menghasilkan perbaikan klinis mayor pada lesi psoriasis.⁹⁵

b. Vitamin B₁₂

Vitamin B₁₂ (kobalamin) merupakan vitamin larut air yang disintesis oleh jamur dan mikroorganisme serta pada perut hewan pemamahbiak. Kobalamin memiliki dua koenzim yang aktif secara biologi yaitu metilkobalamin dan adenosilkobalamin. Metilkobalamin merupakan koenzim *methionine synthase*, enzim penting pada sintesis purin dan pirimidin. Adenosilkobalamin terlibat dalam degradasi enzimatis asam lemak oleh *methylmalonyl CoA mutase*.^{15,96} Jalur ini berperan penting pada metabolisme mitokondria, respon imun, integritas DNA dan selubung mielin di sekitar saraf, serta sintesis neurotransmitter yang terlibat dalam pembentukan sel darah serta fungsi neurologis yang normal.¹⁵

Sumber kobalamin adalah daging hewan pemamahbiak, susu, ikan, kerrang, sereal terfortifikasi dan jamur. *Dietary reference intake* pada kelompok usia dewasa yang sehat didasarkan pada status hematologis dan kadar kobalamin serum adalah 2,4µg/ hari; 5µg/ hari pada ibu hamil; 4,5µg/hari pada ibu menyusui. Kebutuhan meningkat sesuai dengan pertambahan usia, stress oksidatif

atau penyakit jangka panjang, atau penggunaan obat-obatan tertentu. Cadangan kobalamin pada kelompok usia dewasa terutama disimpan dalam hati dengan estimasi antara 2500µg dan akan bertahan hingga sekitar 12-36 bulan bahkan tanpa *intake* adekuat.¹⁵

Defisiensi kobalamin lebih rentan terjadi pada kelompok usia lanjut; ibu hamil dari kelas sosial-ekonomi kurang; serta pada vegetarian tanpa suplementasi tambahan atau makanan terfortifikasi. Konsumsi sumber makanan hewani yang rendah merupakan penyebab utama defisiensi kobalamin pada kelompok usia dewasa muda. Absorpsi kobalamin dari bahan pangan memerlukan fungsi lambung, pancreas dan usus halus yang normal. Manifestasi defisiensi kobalamin berupa kelainan hematologis dan neuropsikiatri.¹⁵ Tabel 23 menunjukkan rangkuman tanda dan gejala defisiensi vitamin B₁₂.

Tabel 21. Tanda dan gejala defisiensi vitamin B₁₂¹⁵

	Manifestasi klinis
Hematologis	Makrositosis, retikulositosis Anemia-pucat, <i>fatigue</i> , kelemahan, nafas pendek-pendek, takikardi Trombositopenia, leukopenia, pansitopenia
Neurologis	Neuropati perifer, parestesia <i>Sensory loss</i> di ekstremitas, <i>tingling</i> , <i>numbness</i> , vertigo Demielinisasi traktus kortikospinal dan kolumna dorsal, ataksia

Neuropsikiatri	Iritabilitas, <i>mood-disorders/ mood swings</i>
	Psikosis, depresi
Kognitif	Konfusio, gangguan memori, penurunan kognitif, demensia
Non-spesifik	Glossitis, malaise, <i>fatigue</i> , kelemahan

c. Asam folat

Folat merupakan istilah yang umum digunakan untuk menyebut kelompok molekul yang bervariasi berdasarkan bilangan oksidasinya, sifat kimia dari gugus substitusi satu karbon (metil, metilen, metenil, formil, formimino) serta Panjang rantai glutamat; terdiri dari folat alami dan bentuk sintetik (asam folat) misalnya asam folinik dan levonefolik. Tetrahidrofolat dibutuhkan oleh tubuh untuk membentuk DNA dan RNA serta metabolisme asam amino. Folat berperan penting sebagai kofaktor dalam metabolisme prekursor asam nukleat dan berbagai asam amino serta reaksi metilasi; melalui transfer satu unit karbon.¹⁵

Sumber nutrisi folat alami berasal dari kacang-kacangan, sayuran hijau, telur, dan produk gandum utuh; bioavailabilitas folat alami yang berasal dari makanan lebih rendah dibandingkan asam folat sintetik. *Dietary folate equivalent* (DFE) didefinisikan sebagai 1µg DFE= 1µg folat yang berasal dari makanan= 0,6 µg asam folat dari makanan yang terfortifikasi atau suplemen yang dikonsumsi bersama dengan makanan= 0,5µg suplementasi asam folat yang

dikonsumsi saat perut kosong atau diberikan melalui jalur intravena (IV). Pada populasi umum, DRI dari DFE bervariasi antara 250- 400 μ g/ hari; setara dengan 125-250 μ g/hari jika diberikan melalui jalur IV. Kebutuhan pada kelompok ibu hamil dan menyusui ditingkatkan menjadi dua kali lipat. Folat diabsorpsi di duodenum dan jejunum dengan proses yang bergantung pada pH. Vitamin C meningkatkan bioavailabilitas folat dengan mengurangi degradasi koenzim folat alami dan suplementasi asam folat di lambung. Suplementasi asam folat sintetik akan diubah menjadi folat di dalam tubuh.¹⁵

Gejala defisiensi folat sering tumpang tindih dengan defisiensi kobalamin, contohnya berupa anemia megaloblastik, pansitopenia, glossitis, stomatitis angularis, *oral ulcer*, manifestasi neuropsikiatri meliputi depresi, iritabilitas, insomnia, gangguan kognitif, psikosis, anoreksia dan *fatigue*. Kondisi pasien dengan defisiensi folat sebaiknya diterapi dengan suplementasi asam folat dan vitamin B₁₂; pemberian suplementasi asam folat tunggal dapat memperbaiki kelainan darah namun manifestasi neurologis akan memburuk.¹⁵ Tabel 24 merangkum penyebab defisiensi folat.

Tabel 22. Penyebab defisiensi asam folat¹⁵

Penyebab	Keterangan
<i>Intake</i> inadekuat	Penyalahgunaan alkohol, <i>intake</i> daging dalam makanan rendah
Malabsorpsi di usus	<i>Inflammatory bowel disease</i> , <i>celiac disease</i> , post-operasi bariatrik, post gastrektomi, kelainan usus kronis
Peningkatan kebutuhan	Ibu hamil dan ibu menyusui Kondisi inflamasi dan penyakit keganasan Peningkatan hematopoiesis (anemia hemolitik kronis) Kondisi dermatologi eksfoliatif
<i>Intake</i> obat-obatan anti-folat	Sulfasalazin, metotreksat, anti-konvulsan, metformin, obat-obatan kemoterapi

HUBUNGAN KADAR MIKRONUTRIEN PADA PSORIASIS

Psoriasis disebabkan oleh beberapa faktor pemicu dari lingkungan seperti sinar ultraviolet, rokok, alkohol, trauma, infeksi, obat-obatan, diet dan stres.¹¹ Patogenesis psoriasis hingga saat ini masih belum dijelaskan secara terperinci meskipun peradangan yang dipicu oleh stres oksidatif diketahui berperan dalam etiopatogenesisnya.¹² Hipotesis lain mengusulkan bahwa psoriasis timbul akibat produksi *reactive-oxygen species* (ROS) terhadap ekspresi sitokin pro-inflamasi yang berlebihan. Peningkatan oksidan memicu aktivasi mekanisme pertahanan anti-oksidan termasuk *glutathione peroksidase* (GP) yang mengandung selenium, superoksida dismutase (SOD) yang mengandung tembaga (Cu) dan zink

(Zn) sebagai kofaktor dan katalase (CAT).¹³ Zink, tembaga, dan selenium terlibat dalam penghancuran radikal bebas melalui sistem kaskade enzim.¹⁶ Defisiensi kadar selenium serum dianggap berkontribusi dalam proses patogenesis psoriasis.¹⁷ Berbagai vitamin diketahui berkontribusi terhadap proliferasi sel B dan sel T dan berdampak pada produksi leukosit.⁸⁵ Vitamin D mengaktifasi transkripsi gen yang mengatur proliferasi dan diferensiasi keratinosit serta mengurangi inflamasi pada psoriasis melalui inhibisi proliferasi sel T.²² Mikronutrien meliputi zink, selenium, zat besi, vitamin A, B₂, B₆, B₁₂, C, D, E dan asam folat telah diketahui berperan penting dalam sistem imun untuk menjaga kondisi imunokompeten.⁸⁶

Penilaian kadar mikronutrien dibagi menjadi beberapa status, yaitu adekuat, deplesi, defisiensi, overdosis, dan toksisitas. Status adekuat didefinisikan sebagai konsentrasi mikronutrien pada darah/plasma dalam batas normal serta tidak ditemukannya tanda atau gejala klinis akibat gangguan mikronutrien. Status deplesi menunjukkan kehilangan mikronutrien dalam cairan tubuh ataupun *intake* dibawah rekomendasi diet dengan konsentrasi pada darah/ plasma dibawah rentang normal. Status defisiensi didefinisikan sebagai adanya bukti nyata hilangnya mikronutrien dari cairan

tubuh atau *intake* dibawah rekomendasi diet dengan tanda dan gejala klinis yang menunjukkan adanya defisiensi mikronutrien atau konsentrasi pada darah/ plasma dibawah rentang normal dengan adanya efek metabolik. Kondisi overdosis didefinisikan sebagai deteksi kadar mikronutrien melebihi ambang normal dengan *intake* yang melebihi rekomendasi diet. Toksisitas merupakan kondisi klinis dengan tanda dan gejala mengarah pada toksisitas serta riwayat *intake* yang melebihi rekomendasi diet dan kadar mikronutrien dalam darah melebihi ambang normal.¹⁵

A. Hubungan kadar zink, tembaga, dan selenium serum dengan psoriasis

Psoriasis telah diketahui sebagai penyakit multifaktorial yang terjadi akibat interaksi antara faktor genetik, imunologik dan faktor-faktor pemicu dari lingkungan.⁹⁷ Faktor lingkungan meliputi diet, stress emosional dan merokok.⁹⁸ Stres oksidatif dan peningkatan radikal bebas telah dikaitkan dengan peradangan kulit pada psoriasis. Pasien psoriasis menunjukkan gangguan status antioksidan, yaitu peningkatan konsentrasi malondialdehid (MDA) dan penanda peroksidasi lipid.⁹⁹ Peroksidasi lipid dan defisiensi antioksidan alami terlibat dalam peningkatan efek toksik dari ROS. Gangguan sawar antioksidan pada kulit menyebabkan

peningkatan radikal oksigen bebas pada plak psoriasis.^{26,100} Gangguan sistem imun dianggap sebagai faktor kunci terjadinya psoriasis yang dihubungkan dengan produksi faktor-faktor proinflamasi yang berlebihan karena peningkatan aktivitas limfosit Th1, Th17 dan Th22 sehingga terjadi proliferasi keratinosit.²⁰ Defek jumlah atau fungsi sel Treg pada proses inflamasi menyebabkan terjadinya kondisi autoimun termasuk psoriasis.⁹⁸

Zink, tembaga, dan selenium terlibat dalam destruksi radikal bebas melalui kaskade sistem enzim. Selenium diekspresikan pada glutathione peroksidase untuk melindungi sel dari efek merugikan radikal bebas. Mineral juga diketahui mempengaruhi keratinisasi pada kulit dan pembentukan melanin melalui jalur terkait enzimatik.²³ Zink dan tembaga merupakan bagian integral pada sebanyak 40 metaloenzim, termasuk *Cu/Zn superoxide dismutase* yang memiliki efek antioksidan dan anti-inflamasi.¹⁰⁰ Metaloprotein diketahui dapat memperbaiki dari efek buruk ROS melalui ikatan dengan logam dengan reaksi redoks aktif misalnya tembaga sehingga meminimalkan kemampuannya untuk mengkatalisis produksi ROS melalui reaksi Fenton.³²

Zink merupakan mineral yang paling banyak ditemukan di dalam sel dengan kemampuan untuk menurunkan radikal

bebas dan meningkatkan kapasitas antioksidan pada tubuh.¹⁸ Konsentrasi zink serum yang lebih rendah ditemukan pada pasien psoriasis dengan keterlibatan area tubuh yang lebih besar. Penurunan konsentrasi zink serum ini mungkin disebabkan karena deplesi zink sekunder akibat hilangnya zink melalui eksfoliasi.^{20,100} Kadar Zn yang tinggi didapatkan pada lesi psoriasis dibandingkan kulit bebas lesi menunjukkan adanya ketidakseimbangan kadar Zn akibat peningkatan pembelahan sel; peningkatan sintesis protein pada lesi psoriasis juga dapat menyebabkan rendahnya kadar Zn di serum.²⁶ Gangguan status zink serum mungkin secara aktual merupakan akibat dari keterlibatan area tubuh yang lebih luas.²⁹ Defisiensi zink sering dihubungkan dengan lesi kulit berupa parakeratosis dan penurunan gambaran keratohialin.³⁰ Suplementasi Zn dapat menurunkan kadar peroksidasi lipid pada kondisi stress oksidatif dan inflamasi; suplementasi zink oral harian dapat dijadikan sebagai agen profilaksis pada pasien psoriasis.²⁶

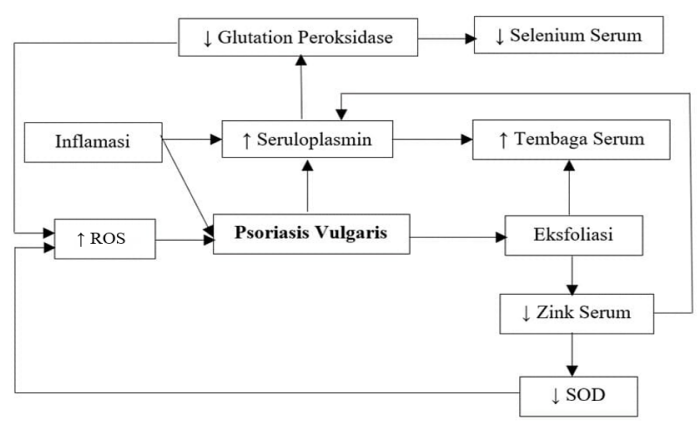
Tembaga merupakan kofaktor berbagai enzim yang diduga berpartisipasi dalam respirasi sel, menangkal radikal bebas, metabolisme besi, metabolisme tirosinase serta diperlukan untuk sintesis kolagen.²⁰ Tembaga di serum darah terdapat dalam dua fraksi: fraksi transport (5%) yang terikat

longgar pada globulin dan seruloplasmin (95%) yang terikat kuat pada globulin.¹⁰⁰ Seruloplasmin diketahui terlibat dalam aksi feroksidase, glutathione peroksidase dan aktivitas antioksidan pada proses peroksidase lipid. Seruloplasmin merupakan reaktan fase akut dan pengukuran seruloplasmin dapat digunakan sebagai indikator stress oksidatif pada psoriasis.³² Peningkatan kadar seruloplasmin serum terjadi pada beberapa kondisi stress fisik, inflamasi atau penyakit.¹⁰⁰ Peningkatan kadar seruloplasmin serum mungkin disebabkan karena inflamasi pada fase aktif penyakit psoriasis.²⁸ Psoriasis dianggap mempercepat pelepasan seruloplasmin pada serum dan meningkatkan kemampuan sintesisnya.²⁶ Peningkatan kadar tembaga serum dianggap sebagai penanda inflamasi.¹⁰⁰ Peningkatan kadar tembaga serum dihubungkan dengan derajat keparahan dan keterlibatan area tubuh dengan lesi psoriasis. Peningkatan kadar tembaga juga ditemukan pada lesi kulit pasien psoriasis. Peningkatan kadar tembaga serum mungkin disebabkan karena peningkatan kadar seruloplasmin sebagai respon inflamasi.³² Konsentrasi tembaga yang tinggi menyebabkan peningkatan kerusakan oksidatif pada lipid, protein, dan DNA yang mengakibatkan inflamasi pada kulit.²⁵ Kondisi inflamasi pada psoriasis dinilai meningkatkan jumlah *copper blue protein*;

peningkatan ini dihubungkan dengan peningkatan risiko infark miokardium dan penyakit kardiovaskular pada pasien dengan psoriasis.²⁰ Perubahan pada rasio tembaga/zink dapat digunakan sebagai indikator biokimiawi terhadap derajat antioksidan atau keparahan psoriasis.^{20,28} Imbalans rasio Cu/Zn merupakan indikator kuat adanya infeksi dan dapat digunakan untuk menilai prognosis penyakit lebih baik dibandingkan kadar zink atau tembaga tunggal.¹⁰⁰

Selenium merupakan mikronutrien esensial dengan efek antiproliferasi dan modulasi imun. Selenium terlibat dalam pertahanan terhadap stress oksidatif melalui *selenium-dependent glutathione peroxidase*.³³ Selenium terlibat dalam reaksi redoks yang melindungi membran dari kerusakan oksidatif; melalui perubahan ekspresi sitokin dan reseptornya atau meningkatkan resistensi sel imun dari stress oksidatif.¹⁰⁰ Kadar selenium dihubungkan dengan fungsi imunitas; dimana kadar selenium setara dengan kadar immunoglobulin. Semakin rendah kadar selenium serum, semakin rendah kadar antioksidan serta fungsi imunitas.²⁰ Defisit Se dihubungkan dengan faktor risiko predisposisi kelainan kulit inflamasi. Kadar Se serum pasien psoriasis lebih rendah dibandingkan kelompok sehat.¹⁰⁰ Penurunan konsentrasi Se serum pada psoriasis diakibatkan peningkatan

konsumsi akibat kondisi over-produksi radikal bebas dan defisiensi enzim antioksidan. Osteopontin (OPN) diekspresikan oleh sel NK alami, sel T yang teraktivasi dan makrofag untuk meningkatkan migrasi dan aktivasi sel dendritik. Senyawa Se efektif untuk *down-regulation* ekspresi OPN.³³ Over-ekspresi OPN dan rendahnya kadar Se serum dihubungkan dengan kejadian psoriasis. Perbaikan kondisi klinis pada pasien psoriasis derajat berat dan penurunan oksidatif stress ditemukan pada kombinasi terapi konvensional serta suplementasi vitamin E, koenzim Q10 dan selenium.¹⁰⁰ Suplementasi Se diketahui meningkatkan status antioksidan di darah dan kompartemen kulit serta memperbaiki struktur dan fungsi kulit dengan cara menghambat ekspresi IL-8.³³



Gambar 18. Hubungan kadar zink, tembaga dan selenium serum dengan psoriasis. ^{20,26,28,30,32,100}

B. Hubungan defisiensi vitamin D, B₁₂ dan asam folat dengan psoriasis

Senyawa 25-hidroksivitamin D menunjukkan aksi imunomodulator dengan meningkatkan sistem imun bawaan dan memodulasi sistem imun adaptif. Vitamin D mampu mengubah ekspresi gen yang mempengaruhi fungsi seluler meliputi proliferasi, diferensiasi, apoptosis, dan angiogenesis.¹⁰¹ Vitamin D mempengaruhi berbagai fungsi kulit meliputi proliferasi, diferensiasi, serta apoptosis keratinosit.²⁴ Konsentrasi vitamin D yang rendah memicu proliferasi dan maturasi keratinosit.³⁶ Kadar vitamin D serum yang rendah sering ditemukan pada berbagai penyakit autoimun²⁴ terutama yang dimediasi oleh Th1.¹⁰¹ Kadar 25 hidroksivitamin D (25(OH)D) serum yang rendah sering dihubungkan dengan berbagai patogenesis penyakit kulit, misalnya dermatitis atopik, vitiligo, alopesia areata, serta psoriasis. Metabolisme abnormal vitamin D berperan kunci pada patogenesis psoriasis. Vitamin D dianggap berperan penting dalam mengurangi respon inflamasi, menyeimbangkan respon imun bawaan dan adaptif, serta menjaga sawar kulit intak dan maturasi keratinosit.²⁴ Vitamin D menghindari respon imun patologis melalui supresi inflamasi sel dendritik yang dimediasi oleh *Toll-like*

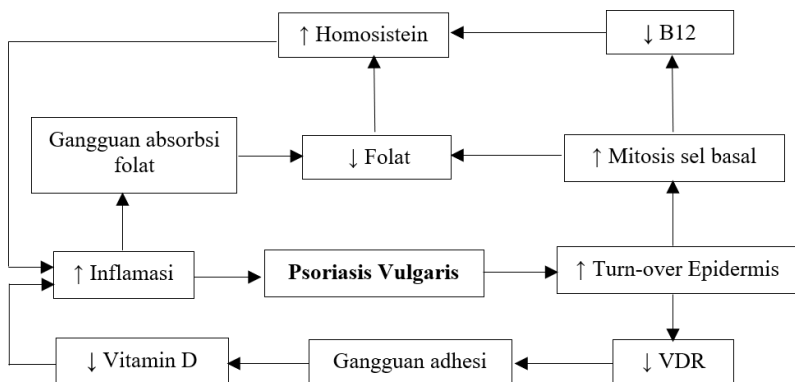
receptor, menurunkan ekspresi reseptor dan molekul ko-stimulatori imun, serta menghambat aktivasi sel dendritik oleh lipopolisakarida, menurunkan sekresi sitokin dan presentasi antigen.¹⁰² *Vitamin D receptor* (VDR) diekspresikan oleh keratinosit, sel dendritik, makrofag dan sel T.²⁴ Peningkatan reseptor sel T menginduksi proliferasi sel T sehingga terbentuknya sel Treg, diferensiasi monosit menjadi makrofag, serta mengatur respon makrofag⁶ untuk mencegah makrofag melepaskan sitokin inflamasi.¹⁰¹ Kulit dengan lesi psoriasis memiliki ekspresi VDR dan protein *tight-junction* yang lebih rendah; mengakibatkan gangguan pada adhesi dan permeabilitas keratinosit serta diferensiasi sel-sel kulit termasuk keratinosit.¹⁰² Vitamin D merupakan hormon immunoregulator yang mampu menginhibisi efek dari limfosit T yang teraktivasi. Vitamin D mengatur sekresi IL-10 oleh sel T, sehingga mengurangi sel Th2 dan respon inflamasi.²⁰ Kadar vitamin D3 serum diketahui berkorelasi negatif dengan skor PASI^{20,101} dan kronisitas psoriasis.³⁸ Kadar 25 (OH)D yang rendah dapat menjadi penyebab maupun konsekuensi dari penyakit psoriasis. Pasien cenderung menutupi area kulit dengan lesi psoriasis, mencegah paparan UV; mengakibatkan gangguan pada sintesis vitamin D melalui UV. Rekomendasi luas area tubuh

dengan paparan sinar UV untuk menjaga kadar vitamin D serum adekuat adalah >27%. Pasien psoriasis kronis tanpa fototerapi lebih rentan terhadap penurunan kadar vitamin D serum.⁶ Suplementasi vitamin D oral diketahui mampu menurunkan komorbid terkait psoriasis;³⁶ namun tidak dapat mencegah berkembangnya lesi psoriasis.⁶

Deplesi kadar folat pada pasien psoriasis terjadi karena *turnover* epidermis yang cepat dan peningkatan aktivitas mitosis pada basal sel. Defisiensi folat serum dihubungkan dengan hiperhomosisteinemia; terjadi akibat gangguan absorpsi folat pada usus akibat inflamasi mikroskopik pada mukosa usus pasien psoriasis.^{21,103} Kadar folat serum yang rendah pada pasien psoriasis juga dihubungkan dengan prevalensi obesitas pada kelompok psoriasis.^{21,52} Kadar homosistein plasma berkorelasi secara langsung dengan derajat keparahan psoriasis.⁵² Peningkatan homosistein diketahui memfasilitasi inisiasi dan kondisi psoriasis melalui peningkatan aktivasi sel dendritik oleh ROS. Homosistein menunjukkan efek stimulator terhadap fungsi sel T dan menginduksi sekresi sitokin, terutama sitokin tipe Th1. Homosistein juga dianggap berpartisipasi terhadap kondisi overaktivasi sel Th1 dan Th17 serta menekan fungsi Treg pada patogenesis psoriasis. Hiperhomosisteinemia

berkontribusi terhadap pembentukan lesi psoriasis melalui peningkatan aktivitas dan migrasi netrofil. Hiperhomosisteinemia telah diketahui sebagai faktor risiko independen terhadap komorbid kardiovaskular pada pasien psoriasis. Homosistein diproduksi oleh jaringan tubuh melalui tiga tahap transmetilasi metionin melalui mekanisme re-metilasi yang dipengaruhi koenzim vitamin B₁₂/ folat. Peningkatan homosistein disebabkan penurunan kadar vitamin B₁₂/ asam folat dengan kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, dan obesitas menjadi faktor pendukung.¹⁰⁴ Penurunan level vitamin B₁₂/ asam folat mungkin disebabkan karena beberapa kondisi pengobatan menggunakan anti- inflamasi nonsteroid, inhibitor pompa proton, MTX dan atau sulfasalazine pada pasien psoriasis.¹⁰³ Kadar vitamin B₁₂ pada lesi kulit psoriasis lebih rendah dibandingkan kulit bebas lesi; lesi kulit aktif memiliki kadar vitamin B₁₂ lebih rendah dibandingkan lesi yang telah menyembuh.¹⁰⁴ Cobinamide, prekursor vitamin B₁₂ memiliki kemampuan mengikat oksida nitrat dengan afinitas tinggi dan efek poten sebagai penangkap oksida nitrat yang dapat digunakan sebagai modalitas terapi inflamasi kulit. Pemberian vitamin B₁₂ sistemik dilaporkan menurunkan faktor-faktor imunitas yang bertanggungjawab pada inflamasi kulit dan proliferasi

sel sehingga menghasilkan perbaikan gejala psoriasis. Aplikasi emolien dengan kandungan vitamin B₁₂ menunjukkan efektivitas yang lebih tinggi serta penurunan skor PASI total dibandingkan aplikasi emolien berbahan dasar gliserol dan petrolatum pada pasien psoriasis derajat ringan-sedang.¹⁰⁵ Pemberian suplementasi tambahan *folinate calcium* oral 15mg perhari pada pasien psoriasis dengan hipertensi, diabetes, dislipidemia dan obesitas menunjukkan reduksi rerata nilai PASI dan perbaikan kondisi klinis disertai penurunan kadar homosistein dan peningkatan kadar asam folat plasma.¹⁰⁴



Gambar 20. Hubungan kadar Vitamin D, Vitamin B12 dan Asam folat serum dengan psoriasis.^{20, 21, 24, 52, 101-105}

KESIMPULAN

Psoriasis merupakan penyakit inflamasi kronik residif yang dapat mengenai kulit dan pada umumnya memiliki dampak yang signifikan terhadap kualitas hiduppasien.

Patogenesis psoriasis hingga saat ini masih belum dijelaskan secara terperinci meskipun peradangan yang dipicu oleh stres oksidatif diketahui berperan dalam etiopatogenesisnya. Hipotesis lain mengusulkan bahwa psoriasis timbul akibat produksi *reactive-oxygen species* (ROS) terhadap ekspresi sitokin pro-inflamasi yang berlebihan. *C-reactive protein* (CRP) merupakan protein fase akut yang dilepaskan sebagai respons terhadap interleukin-6 (IL-6) dan bertindak sebagai penanda peradangan yang sensitif..

Pasien dengan psoriasis diketahui berada dalam status nutrisi yang buruk dan berisiko terjadinya defisiensi nutrisi. Berbagai penelitian telah melaporkan perbedaan kadar mikronutrien serum pada penderita psoriasis dibandingkan dengan kelompok kontrol. Defisiensi kadar selenium serum dianggap berkontribusi dalam proses patogenesis psoriasis. Kadar zink dan tembaga serum berkorelasi dengan PASI (*Psoriasis Area Severity Index*). Defisiensi kadar 25 (-OH) D3 berkontribusi terhadap patogenesis psoriasis melalui

penurunan aktivitas antiproliferasi, anti-inflamasi dan antiangiogenik. Kadar asam folat dan vitamin B12 serum pada pasien psoriasis lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Defisiensi asam folat dan vitamin B12 dihubungkan dengan gangguan metabolisme homosistein dan terlibat dalam patogenesis penyakit kardiovaskular. Suplementasi zat gizi mikro diharapkan dapat memperbaiki kualitas hidup dan lesi kulit pada pasien psoriasis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Boehncke W, Schön M. Psoriasis. *Lancet*. 2015; 386 (9997): 983–94.
2. Gudjonsson JE dan Elder JT. Psoriasiform Disorders. In : Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, PallerAS, Leffell DJ, editor. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Edisi ke-8. New York: McGraw-Hill; 2017. h.457-97.
3. Michalek I, Loring B, John S. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31 (2): 205–12.
4. Armstrong A, Mehta M, Griffiths C, Schupp C, Gondo G, SJ B. Psoriasis Prevalence in Adults in the United States. *JAMA Dermatology*. 2021; 157 (8): 940–6.
5. Setyowatie L, Sukanto H, Murtiastutik D. C-reactive protein pada berbagai derajat keparahan psoriasis vulgaris. *Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin*. 2016; 28 (2): 1–8.
6. Fernandes A, Listiawan MY, Ervianti E, Setyaningrum T. The Analysis of Serum Vitamin D (25 [OH] D) Level in Psoriasis Patients Comparing with Control Subjects. *Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin*. 2020; 32 (2): 111–8.
7. Kim W, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017; 63 (4): 278–85.
8. Brezinski EA, Dhillon JS, Armstrong AW. Economic burden of psoriasis in the United States a systematic review. *JAMA Dermatology*. 2015; 151 (6): 651–8.
9. Vanderpuye-Orgle J, Zhao Y, Lu J, Shrestha A, Sexton A, Seabury S, et al. Evaluating the Economic Burden of Psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72 (6): 961–7.
10. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease:

- what is the evidence? *Br J Dermatol.* 2020; 182 (4): 840–8.
11. Branisteanu D, Cojocaru C, Diaconu R, Porumb E, Alexa A, Nicolescu A, et al. Update on the etiopathogenesis of psoriasis (Review). *Exp Ther Med.* 2022; 23 (201): 1–13.
 12. Haque S, Mahmud MM, Habib RB. Comparison of Serum Zinc and Copper Level in Psoriatic and Non-Psoriatic Individual. *Bangladesh Med J.* 2021 May; 50 (2): 28-31
 13. Kirmit A, Kader S, Aksoy M, Bal C, Nural C, Aslan O. Trace elements and oxidative stress status in patients with psoriasis. *Adv Dermatol Allergol.* 2020; XXXVII (3): 333–9.
 14. Opara EC, Rockway SW. Antioxidants and Micronutrients. *Disease-a-Month.* 2006; 52 (4): 151–63.
 15. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr.* 2022; 41 (6): 1357–424.
 16. Mohan Rao V, Deepthi M, Ramalingam K, Prasad Naidu M, V. Shaik M. Study on serum copper, zinc and selenium trace element levels in Psoriasis. *IP Indian J Clin Exp Dermatology.* 2021; 5 (3): 239–42.
 17. Dilawar S, Shah A, Ahmad Z. Serum Selenium Levels in Selected Types of Psoriasis Patients in Pakistan. *J Med Sci.* 2019; 27 (1): 20-24.
 18. Mohamed Haris NH, Krishnasamy S, Chin KY, Mariappan V, Arumugam M. Metabolic Syndrome Screening and Nutritional Status of Patients with Psoriasis: A Scoping Review. *Nutrients.* 2023; 15 (12): 1–18.
 19. Sheikh G, Masood Q, Majeed S, Hassan I. Comparison of levels of serum copper, zinc, albumin, globulin and alkaline phosphatase in psoriatic patients and controls: A hospital based case-control study. *Indian Dermatology Online Journal.* 2015; 6 (2): 81–4.
 20. Huang D, Su L, Zhuang L, Wu J, Zhuang J. Clinical Value of Vitamin D, Trace Elements, Glucose, and Lipid Metabolism

- in Diagnosis and Severity Evaluation of Psoriasis. *Hindawi*. 2022; 2022: 1-8.
21. Sharaf ESFA, Ghanem BM, Marzouk HF, El Aziz YEMA. Serum Homocysteine, Folic Acid and Vitamin B12 Levels in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Egypt J Hosp Med*. 2022; 88 (1): 3304–9.
 22. Millsop JW, Bhatia BK, Debbaneh M, Koo J, Liao W. Diet and psoriasis, part III: Role of nutritional supplements. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):561–9.
 23. Chen W, Zhou X, Zhu W. Trace Elements Homeostatic Imbalance in Psoriasis: a Meta-Analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2019; 191 (2): 313–22.
 24. Formisano E, Proietti E, Borgarelli C, Pisciotta L. Psoriasis and Vitamin D: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023; 15 (15): 1–15.
 25. Elhaddad H, Morsy R, Mourad B, Elnimr T. A comprehensive study on the content of serum trace elements in psoriasis. *J Elem*. 2017; 22 (1): 31–42.
 26. Ala S, Shokrzadeh M, Golpour M, Salehifar E, Alami M, Ahmadi A. Zinc and copper levels in Iranian patients with psoriasis: A case control study. *Biol Trace Elem Res*. 2013;153(1–3):22–7.
 27. Basavaraj KH, Darshan MS, Shanmugavelu P, Rashmi R, Mhatre AY, Dhanabal SP, et al. Study on the levels of trace elements in mild and severe psoriasis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2009; 405 (1–2): 66–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2009.04.012>
 28. Shahidi-Dadras M, Namazi N, Khalilazar S, et al. Trace elements status in psoriasis and their relationship with the severity of disease. *Iran J Dermatol*. 2012; 15: 38–41.
 29. Nigam PK. Serum zinc and copper levels and Cu: Zn ratio in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005; 71: 205-6.

30. Öztürk G, Erbaş D, Gelir E, Gülekon A, Imir T. Natural killer cell activity, serum immunoglobulins, complement proteins, and zinc levels in patients with psoriasis vulgaris. *Immunol Invest.* 2001; 30 (3): 181–90.
31. Shahidi-Dadras M, Namazi N, Younespour S. Comparative analysis of serum copper, ceruloplasmin, and transferrin levels in mild and severe psoriasis vulgaris in Iranian patients. *Indian Dermatol Online J.* 2017; 8: 250-3.
32. Rashmi R, Yuti AM, Basavaraj KH. Relevance of copper and ceruloplasmin in psoriasis. *Clin Chim Acta.* 2010; 411 (17–18): 1390–2.
33. Kadry D, Rashed L. Plasma and tissue osteopontin in relation to plasma selenium in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2012; 26 (1): 66–70.
34. Toossi P, Sadat Amini SH, Sadat Amini MS, Partovi Kia M, Enamzade R, Kazeminejad A, et al. Assessment of serum levels of osteopontin, selenium and prolactin in patients with psoriasis compared with healthy controls, and their association with psoriasis severity. *Clin Exp Dermatol.* 2015; 40 (7): 741–6.
35. Mallick YA, Jiwani A. Serum concentration of 25-hydroxy vitamin d in patients with chronic plaque psoriasis: A case control study. *J Dow Univ Heal Sci.* 2020; 14 (2): 47–53.
36. Bhat GH, Guldin S, Khan MS, Yasir M, Prasad G. Vitamin D status in Psoriasis: impact and clinical correlations. *BMC Nutr.* 2022; 8 (1): 1–9.
37. Mohammed JQ, Mathkor AJ, Khudairy SA. Vitamin D Deficiency in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Asian J Pharm Clin Res.* 2020; 13 (11): 168–70.
38. Filoni A, Vestita M, Congedo M, Giudice G, Tafuri S, Bonamonte D. Association between psoriasis and Vitamin D: Duration of disease correlates with decreased Vitamin D serum levels: An observational case-control study. *Medicine.*

- 2018; 97 (25): 10–3.
39. Al-Mutairi N, El Eassa B, Nair V. Measurement of vitamin D and cathelicidin (LL-37) levels in patients of psoriasis with co-morbidities. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79(4): 492–6.
 40. Bergler-Czop B, Brzezinska-Wcisto L. Serum Vitamin D level - The effect on the clinical course of psoriasis. *Adv Dermatol Alergol*. 2016; 33 (6): 445–9.
 41. Chandrashekar L, Krishna Kumari GR, Rajappa M, Revathy G, Munisamy M, Thappa DM. 25-hydroxy Vitamin D and ischaemia-modified albumin levels in psoriasis and their association with disease severity. *Br J Biomed Sci*. 2015; 72 (2): 56–60.
 42. Gamonal SBL, Gamonal ACC, Marques NCV, Brandão MAF, Raposo NRB. 25-Hydroxyvitamin D as a biomarker of vitamin D status in plaque psoriasis and other dermatological diseases: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2023; 141 (2): 131–7.
 43. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G, et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012; 166 (3): 505–10.
 44. Kuang Y, Xiao Y, Fang Z, Zhang Y, Shen M, Chen X, et al. Association of Serum Vitamin D With Psoriasis and Effect Modification by Central Obesity. *Front Med*. 2020; 7 (June): 1–6.
 45. Maleki M, Nahidi Y, Azizahari S, Meibodi NT, Hadianfar A. Serum 25-OH Vitamin D level in psoriatic patients and comparison with control subjects. *J Cutan Med Surg*. 2016; 20 (3): 207–10.
 46. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-Hydroxyvitamin D in psoriatic patients: A case-Control study. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67 (5): 931–8.

47. Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Arrabal-Polo MA, Raya-Álvarez E, Naranjo R, Buendía-Eisman A, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with metabolic syndrome in patients with psoriasis: A case-control study. *Acta Derm Venereol*. 2014; 94 (2): 142–5.
48. Pokharel R, Agrawal S, Pandey P, Lamsal M. Assessment of Vitamin D Level in Patients with Psoriasis and Its Correlation with Disease Severity: A Case–Control Study. *Psoriasis Targets Ther*. 2022; Volume 12 (August): 251–8.
49. Solak B, Dikicier BS, Celik HD, Erdem T. Bone Mineral Density, 25-OH Vitamin D and Inflammation in Patients with Psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016; 32 (3): 153–60.
50. Zuchi MF, Azevedo P de O, Tanaka AA, Schmitt JV, Martins LEAM. Serum levels of 25-hydroxy vitamin D in psoriatic patients. *An Bras Dermatol*. 2015; 90 (3): 430–2.
51. Brazzelli V, GRasso V, Fornara L, et al. Homocysteine, vitamin B12, and folic acid levels in psoriatic patients and correlation with disease severity. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2010; 23 (3): 911–6.
52. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni G. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006; 155 (6): 1165–9.
53. Vanizor Kural B, Örem A, Çimşit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta*. 2003; 332 (1–2):23–30.
54. Kurniawan M, Matthew F. Terapi Psoriasis di Era Pandemi COVID-19. *CDK-296*. 2021; 48 (7): 380–2.
55. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021; 397 (10281): 1301–15.
56. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis:

- Epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64 (SUPPL. 2): 18–23.
57. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymańska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Ann Agric Environ Med.* 2020; 27 (3): 335–42.
 58. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis.* 2018; 102 (5): 18–20.
 59. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current developments in the immunology of psoriasis. *Yale J Biol Med.* 2020; 93 (1): 97–110.
 60. Rendon A, Schakel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019; 1–28.
 61. Brożyna AA, Slominski RM, Nedoszytko B, Zmijewski MA, Slominski AT. Vitamin D Signaling in Psoriasis: Pathogenesis and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (15).
 62. Sofyan A, Hidayat N. Laporan kasus: psoriasis pustulosa generalisata dengan kejadian berulang yang diinduksi alergen. *Medpro.* 2019; 1 (1): 50–4.
 63. Bozek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med.* 2017; 26 (5): 851–6.
 64. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, Gourraud PA, Aractingi S, Bagot M, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2010; 24 (SUPPL. 2): 10–6.
 65. Murari A, Singh KN. Lund and Browder chart-modified versus original: A comparative study. *Acute Crit Care.* 2019; 34 (4): 276–81.
 66. Walsh JA, McFadden M, Woodcock J, Clegg DO, Helliwell

- P, Dommasch E, et al. Product of the Physician Global Assessment and body surface area: A simple static measure of psoriasis severity in a longitudinal cohort. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2013; 69 (6): 931–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.07.040>
67. Jacobson CC, Kimball AB. Rethinking the Psoriasis Area and Severity Index: The impact of area should be increased. *Br J Dermatol*. 2004; 151 (2): 381–7.
 68. Feldman SR, Fleischer AB, Reboussin DM, Rapp SR, Exum ML, Clark AR, et al. The self-administered psoriasis area and severity index is valid and reliable. *J Invest Dermatol*. 1996; 106 (1): 183–6.
 69. Laskowski M, Schiöler L, Wennberg A-M, Torén K, Gustafsson H. Translation and validation of the Self-Assessment Psoriasis Area Severity Index (SAPASI). *Dermatology*. 2023; 4–11.
 70. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): The correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014; 28 (3): 333–7.
 71. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005; 210 (3): 194–9.
 72. Cappelleri JC, Bushmakina AG, Harness J, Mamolo C. Psychometric validation of the physician global assessment scale for assessing severity of psoriasis disease activity. *Qual Life Res*. 2013; 22 (9): 2489–99.
 73. Suriadiredja A, Toruan TL, Widaty S, Theresia L, Listyawan Y, Sri A et. al. Panduan Layanan Klinis Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi. 2014. h. 45-48.
 74. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM,

- Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: A European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011; 303 (1): 1–10.
75. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020; 323 (19): 1945–60.
 76. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2009; 60 (4): 643–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.12.032>
 77. Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol*. 2018; 45 (3): 287–92.
 78. Yanovsky RL, Huang KP, Buzney EA. Optimizing Narrowband UVB Phototherapy Regimens for Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2020; 38 (1): 1–10.
 79. Abrouk M, Levin E, Brodsky M, Gandy JR, Nakamura M, Zhu TH, et al. Excimer laser for the treatment of psoriasis: safety, efficacy, and patient acceptability. *Psoriasis Targets Ther*. 2016; Volume 6: 165–73.
 80. Zakariyan K, Nguyen A, Letsinger J, Koo J. Excimer laser for psoriasis: a review of theories regarding enhanced efficacy over traditional UVB phototherapy. *J Drugs Dermatol*. 6 (8): 794–8.
 81. Richard EG. The Science and (Lost) Art of Psoralen Plus UVA Phototherapy. *Dermatol Clin*. 2020; 38 (1): 11–23.
 82. Zhu TH, Nakamura M, Farahnik B, Abrouk M, Singh RK, Lee KM, et al. The Patient’s Guide to Psoriasis Treatment. Part 4: Goeckerman Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016; 6 (3): 333–9.
 83. Beranek M, Malkova A, Fiala Z, Kremlacek J, Hamakova K,

- et al. Goeckerman Therapy of Psoriasis : Genotoxicity , Gene Polymorphisms. *Int J Mol Sci.* 2019;
84. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2019; 80 (1): 27–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.057>
 85. Noor S, Piscopo S, Gasmi A. Nutrients Interaction with the Immune System. *Arch Razi Inst.* 2021; 76 (6): 1579–88.
 86. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients.* 2018; 10 (10).
 87. Huang L, Drake VJ, Ho E. Zinc. *Adv Nutr* 6. 2015; 6: 224–226.
 88. Grubman A, White AR. Copper as a key regulator of cell signalling pathways. *Expert Rev Mol Med.* 2014; 16(May).
 89. Tasaki M, Hanada K, Hashimoto I. Analyses of serum copper and zinc levels and copper/zinc ratios in skin diseases. *J Dermatol.* 1993; 20 (1): 21–4.
 90. Aggarwal J, Singh A, Gupta S, Prasad R. Copper and Zinc Status in Psoriasis: Correlation with Severity. *Indian J Clin Biochem [Internet].* 2021; 36 (1): 120–3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12291-019-00870-9>
 91. Kieliszek M. Selenium–fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules.* 2019; 24 (7).
 92. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol [Internet].* 2017; 4 (11): e524–33. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30182-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30182-5)
 93. Blaner W, Shmarakov I, Traber M. Vitamin A and Vitamin E:

- Will the Real Antioxidant Please Stand Up? *Annu Rev Nutr.* 11 (41): 105–31.
94. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18 (2): 195–205.
 95. Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Rosales-Alexander JL, Arrabal-Polo MA, Buendía-Eisman A, Raya-Alvarez E, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D serum levels and metabolic parameters in psoriatic patients with and without arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69 (6): 938–46.
 96. Brescoll J, Daveluy S. A Review of Vitamin B12 in Dermatology. *Am J Clin Dermatol.* 2015; 16 (1): 27–33.
 97. Cannavò SP, Riso G, Casciaro M, Di Salvo E, Gangemi S. Oxidative stress involvement in psoriasis: a systematic review. *Free Radic Res* [Internet]. 2019; 53 (8): 829–40. Available from: <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1648800>
 98. Zuccotti E, Oliveri M, Girometta C, Ratto D, Di Iorio C, Occhinegro A, et al. Nutritional strategies for psoriasis: Current scientific evidence in clinical trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22 (23): 8537–51.
 99. Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, Kadam CY, Deshpande KH. Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Indian J Clin Biochem.* 2010; 25 (4): 388–92.
 100. Waciewicz M, Socha K, Soroczyńska J, Niczyporuk M, Aleksiejczuk P, Ostrowska J, et al. Concentration of selenium, zinc, copper, Cu/Zn ratio, total antioxidant status and c-reactive protein in the serum of patients with psoriasis treated by narrow-band ultraviolet B phototherapy: A case-control study. *J Trace Elem Med Biol.* 2017; 44 (January): 109–14.
 101. Lee YH, Song GG. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and psoriasis, and correlation with

- disease severity: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2018; 43 (5): 529–35.
102. Mattozzi C, Paolino G, Richetta AG, Calvieri S. Psoriasis, Vitamin D and the importance of the cutaneous barrier's integrity: An update. *J Dermatol*. 2016; 43 (5): 507–14.
 103. Segal R, Baumoehl Y, Elkayam O, Levartovsky D, Litinsky I, Paran D, et al. Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2004; 24 (1): 14–9.
 104. Lin X, Meng X, Song Z. Homocysteine and psoriasis. *Biosci Rep*. 2019; 39 (11): 1–15.
 105. Del Duca E, Farnetani F, De Carvalho N, Bottoni U, Pellacani G, Nisticò SP. Superiority of a vitamin B12-containing emollient compared to a standard emollient in the maintenance treatment of mild-to-moderate plaque psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017; 30 (4): 439–44.

ISBN 978-623-301-442-7 (PDF)



Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
Tahun 2024