

Laporan Kasus

KEBERHASILAN TERAPI MENGGUNAKAN METOTREKSAT PADA KASUS PSORIASIS VULGARIS ANAK DERAJAT BERAT: SEBUAH LAPORAN KASUS

Prilly Pricilya Theodorus¹, Amanda Gracia Manuputty^{1,2*}, Fitri Kadarsih Bandjar¹, Rita Sugiono Tanamal¹,
Hanny Tanasal¹

¹Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura/RSUD Dr. M. Haulussy,
Ambon, Indonesia

²Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura/Rumah Sakit Tingkat II
Prof. dr. J.A Latumeten, Ambon, Indonesia

Korespondensi: ag.manuputty@gmail.com

Abstrak

Pendahuluan: Psoriasis merupakan penyakit dermatosis eritroskuamosa yang bersifat kronik dan residif. Psoriasis dapat terjadi pada usia berapa saja dan sepertiga kasus dimulai pada masa kanak-kanak. Strategi penatalaksanaan psoriasis berdasarkan derajat keparahan psoriasis dan pertimbangan yang berhubungan dengan kondisi medis pasien. **Kasus:** Seorang anak laki-laki berusia 12 tahun dibawa ibunya ke poliklinik kulit dan kelamin rumah sakit dengan keluhan bercak kemerahan dengan sisik tebal yang terdapat pada hampir seluruh tubuh. Keluhan dialami sejak pasien berusia 3 tahun, sering kambuh dan semakin memberat 2 bulan terakhir. Pasien sering berobat ke dokter dan diberikan salap. Setelah pengobatan terjadi perbaikan yang cukup baik, namun kembali kambuh. Pada pemeriksaan fisik ditemukan makula eritroskuamosa berbatas tegas lebih dari 30% *Body Surface Area*, *Kaarvetsvlek phenomenon*, tanda Auzspit, dan skor PASI 30.8. Pada pemeriksaan histopatologi ditemukan pemanjangan *rete ridges* dan mikroabses Munro. Pasien diberikan terapi sistemik Metotreksat (MTX) satu siklus dan memberikan perbaikan signifikan pada skor PASI. **Diskusi:** Pilihan terapi psoriasis meliputi topikal, sistemik, fototerapi dan agen biologik. MTX masih menjadi pilihan pertama terapi sistemik untuk mengobati pasien psoriasis anak, terutama pada derajat keparahan sedang-berat. MTX oral lebih dianjurkan untuk anak karena mudah dan lebih nyaman dalam pemberian dibandingkan parenteral. **Kesimpulan:** Psoriasis pada anak terjadi pada sepertiga kasus, dan dapat mengganggu kesehatan fisik dan psikis pasien. MTX sebagai antiproliferasi dan anti-inflamasi merupakan pilihan pada psoriasis derajat sedang-berat dan lesi rekalsitransi terhadap terapi topikal. Edukasi tentang penyakit penting untuk keberhasilan terapi dan mengurangi risiko kekambuhan.

Kata Kunci : Psoriasis, pediatri, metotreksat, PASI

Abstract

Introduction: Psoriasis is a chronic-relapse erythroscamous dermatoses disease. Psoriasis occurs in any age with one-third of the cases start during childhood. Strategy in managing psoriasis is based on the severity and consideration towards patient's medical condition. **Case:** A 12-year-old male child was admitted to dermatovenereologist clinic with reddish patch covered in thick scales that occur on almost his entire body. The condition, started when he was 3 years old, was oftentimes relapsing and worsened within the last 2 months. Patient frequently went to doctor and prescribed with ointment. The condition keeps relapsing, though there was improvement after treatment. Physical examination showed sharply marginated erythroscamous macules are over 30% of body surface area, *Kaarvetsvlek phenomenon*, *Auzspit sign*, and PASI score 30.8. Histopathological examination present elongation of *rete ridges* and *microabscess Munro*. Patient were given 1 cycle of Methotrexate (MTX) and showed significant improvement in PASI score. **Discussion:** Types of psoriasis treatment are topical, systemic, phototherapy and biologic agent. MTX still remain one of the systemic treatment especially for moderate to severe psoriasis in children. Oral MTX is recommended because it is more convenient than parenteral administration. **Conclusion:** Pediatric psoriasis occurs in one-third of the cases and may affect patient's physical and psychological health. MTX acts as antiproliferation and antiinflammation treatment for moderate-severe psoriasis and recalcitrance lesion to topical steroid. Education about the disease is important for treatment success and risk of relapse reduction.

Keywords : Psoriasis, pediatric, methotrexate, PASI

Pendahuluan

Psoriasis merupakan salah satu penyakit autoimun yang ditandai dengan adanya inflamasi kulit dan hiperplasia epidermal yang umumnya dikeluhkan pasien dengan eritema pada kulit disertai skuama yang tebal. Psoriasis bersifat kronik dan dapat mengenai kulit, kuku, sendi serta dapat menimbulkan morbiditas kardiovaskular.¹ Pasien psoriasis juga menghadapi stigma sosial dari sekitarnya yang berimbas pada menurunannya kualitas hidup pasien.^{1,2}

Data yang diperoleh WHO di 2019 mengemukakan bahwa prevalensi psoriasis secara global berkisar 2-3% dari populasi dunia, diantaranya sebesar 0,91% – 8,5% untuk penderita dewasa dan pada penderita anak sekitar 2,1%.³ Psoriasis dapat dimulai pada usia berapa saja dan jarang didapati pada usia kurang dari 10 tahun, umumnya pada usia 15 sampai 30 tahun.^{1,4-6}

Diagnosis psoriasis umumnya berdasarkan temuan klinis pada pemeriksaan fisik, dan pada anamnesis didapatkan adanya temuan faktor risiko serta didukung juga dengan pemeriksaan histopatologi. Faktor risiko meliputi beberapa hal seperti; infeksi, riwayat psoriasis dalam keluarga, riwayat trauma, konsumsi obat-obatan, paparan dari sinar matahari, merokok, obesitas, dan stress.^{2,6-8} Etiopatogenesis psoriasis merupakan proses yang kompleks, dipengaruhi oleh faktor genetik, lingkungan, infeksi, gaya hidup, dan aktivasi sistem imun yang berlebihan.⁹ Terdapatnya aktivasi berlebihan terhadap sistem imun bawaan dan adaptif dianggap sebagai dasar patogenesis psoriasis.

Secara umum, strategi penatalaksanaan untuk psoriasis berdasarkan beratnya psoriasis, ada tidaknya psoriasis artritis dan pertimbangan yang berhubungan dengan kondisi medis pasien. Beberapa pilihan untuk tatalaksana mulai dari terapi topikal, sistemik, fototerapi hingga agen biologik. Pemberian jenis terapi berdasarkan luas area tubuh yang terlibat (*Body Surface Area / BSA*). Kategori psoriasis berat juga dapat diterapkan tanpa mempertimbangkan BSA, yakni pada kasus yang mengenai area yang sulit diobati dan sangat mempengaruhi kualitas hidup, yakni; area skalp, wajah, genital, kuku, palmar dan plantar.^{4,9}

Onset dini pada masa bayi, kanak-kanak dan dewasa muda berpengaruh pada kualitas hidup pasien dan pada kasus yang tidak dapat ditangani dengan terapi topikal perlu dipertimbangkan terapi sistemik.^{4,10} Pada tulisan ini, dilaporkan satu kasus Psoriasis pada anak yang diterapi dengan Metotreksat (MTX) oral 1 siklus dan memberikan perbaikan yang signifikan tanpa efek samping.

Kasus

Seorang anak laki-laki berusia 12 tahun dibawa ibunya ke klinik kulit dan kelamin Rumah Sakit dengan keluhan bercak kemerahan yang terdapat hampir di seluruh tubuh. Keluhan sudah dialami sejak pasien berusia 3 tahun serta sering kambuh-kambuhan dan kekambuhan terakhir muncul 2 bulan sebelumnya dan semakin memburuk. Bercak kemerahan awalnya muncul pada bagian tubuh dan bertambah banyak hingga seluruh tubuh (wajah, kaki dan tangan). Keluhan kulit cenderung digaruk karena gatal hingga menjadi luka. Keluhan muncul semakin banyak terutama saat menjelang ujian akhir

sekolah. Pasien seringkali tidak masuk sekolah bila keluhan kulitnya muncul oleh karena kurang percaya diri. Pasien sudah beberapa kali berobat ke dokter dan diobati dengan obat salap dengan perbaikan yang cukup baik tetapi kembali kambuh pada saat ujian. Riwayat dalam keluarga dengan keluhan yang sama tidak ada, riwayat alergi tidak ada, riwayat pengobatan alternatif atau herbal disangkal, juga riwayat penyakit lainnya disangkal.

Pada pemeriksaan fisik tanda-tanda vital dalam batas normal, berat badan 25kg, tinggi badan 130cm dengan status gizi baik. Pada status dermatologis didapatkan regio generalisata dengan plak eritem disertai skuama tebal berlapis berwarna putih berbatas tegas. Pada area skalp juga terdapat skuama tebal berwarna putih. Pada pemeriksaan fisik ditemukan fenomena tetesan lilin (*Kaarvetsvlek phenomenon*) dan tanda Auspitz. Tidak ditemukan *pitting nail*, hiperkeratosis subungual, diskromia, dan *geographic tongue*. Skor PASI awal 30.8.

Dilakukan pemeriksaan penunjang yaitu pemeriksaan hematologi dan histopatologi. Hasil hematologi dalam batas normal. Pada pemeriksaan histopatologi dari biopsi kulit didapatkan akantosis, parakeratosis dengan mikroabses Munro pada epidermis, sedangkan pada dermis ditemukan dilatasi pembuluh darah dan infiltrasi limfosit perivaskuler.

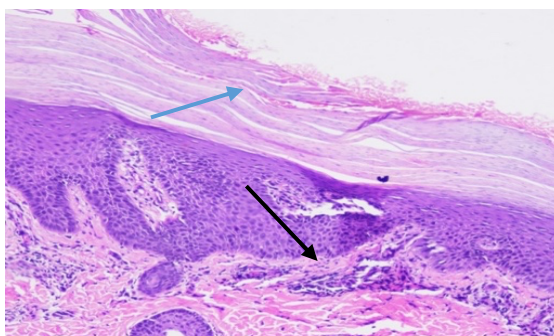
Temuan pada hasil biopsi sesuai dengan Psoriasis Vulgaris. Terapi yang diberikan pada pasien berupa terapi sistemik dan topikal. Terapi sistemik dengan pemberian MTX satu siklus sebanyak tiga kali pemberian dengan dosis 2,5 mg per oral yang diminum dengan interval 12 jam. Setelah selesai diberikan MTX, pasien juga diberikan Asam Folat sebanyak 1mg oral/hari di hari berbeda dengan hari diberikan MTX. Terapi topikal yang diberikan yaitu emolien, krim kortikosteroid dengan urea 10% untuk area tubuh dan ekstremitas, kortikosteroid potensi rendah untuk area wajah, dan juga shampo untuk skuama pada skalp. Pasien juga diberikan cetirizine oral 10mg/hari untuk mengurangi keluhan rasa gatal. Pasien mengalami perbaikan yang signifikan dengan skor PASI menjadi 1,2 dan tidak terdapat lesi baru yang muncul pada 1 minggu kemudian pada kunjungan klinik berikutnya.



Gambar 1. Klinis sebelum pengobatan dimulai



Gambar 2. Klinis 1 minggu setelah pengobatan diberikan



Gambar 3. Pemeriksaan Histopatologi ; Mikroabses Munro (panah biru), infiltrasi limfosit perivaskular (panah hitam), pembesaran 100x

Diskusi

Psoriasis merupakan penyakit dermatosis eritroskuamosa yang menyerang kulit dan pada sepertiga kasus dimulai pada masa kanak-kanak. Lesi kulit psoriasis ditandai dengan bercak eritema berbatas tegas berukuran plak dan skuama tebal berwarna putih, bersifat kronik dan residif.^{4,7,11} Patogenesis psoriasis didasarkan atas terjadinya inflamasi kronik, peningkatan proliferasi keratinosit, dan disfungsi diferensiasi sel kulit. Peradangan kulit pada psoriasis tidak hanya terbatas pada lapisan epidermis tetapi meluas hingga dermis.¹² Imunopatogenesis pada psoriasis telah diteliti pada banyak studi dan beberapa diantaranya menyimpulkan bahwa terjadi reaksi interaktif antara beberapa komponen yang terlibat pada kejadian psoriasis.¹²

Beberapa faktor yang mempunyai peran penting dalam patogenesis psoriasis ialah sel *T-helper* (Th1, Th17, Th22), sel keratinosit, sel Langerhans, makrofag, neutrofil, sel mast, dan beberapa sitokin-sitokin tertentu seperti interferon α (IFN- α), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), IL-17, IL-22, dan IL-23.¹³⁻¹⁵ *Self-antigen* mengaktivasi sel dendrit dan melepaskan sitokin-sitokin termasuk TNF, interferon γ , IL-12, dan IL-23 yang merekrut sel-T, Th-1, Th-17, dan Th-22. Sel-T melepaskan sitokin-sitokin dan mempertahankan sel-sel keratinosit yang berdiferensiasi abnormal dan *turnover* siklus sel.^{7,12,14} Studi lanjut juga menemukan adanya ketidakseimbangan antara efektor dan sel T regulator (terutama Th-17) sebagai kunci dari patomekanisme psoriasis.¹³ Rangkaian kejadian ini yang mengakibatkan terjadinya hiperproliferasi keratinosit yang kemudian bermanifestasi sebagai skuama tebal berlapis.¹⁴

Faktor genetik juga diduga berperan besar dalam patogenesis psoriasis, dimana banyak allele (HLA-Cw6, HLADQ*02:01, CCHCR1, and CYP1A1) dan lokus (PSORS1-9, PSORSASI) yang terlibat. Suatu studi di Eropa menunjukkan bahwa risiko psoriasis mencapai 40% besarnya apabila kedua orang tua mengidap psoriasis, 14% apabila hanya salah satu dari orang tua, dan sebanyak 6% bila salah satu saudara juga mengalami psoriasis.¹³

Psoriasis memiliki rentang simptom dan derajat keparahan yang bervariasi. Manifestasi klinis yang umum ditemukan pada pasien psoriasis anak, dapat juga ditemukan pada pasien dewasa. Meskipun

demikian psoriasis pada anak-anak umumnya mudah dikenali pada area predileksi yang terlibat, yakni wajah dan anogenital. Pada pasien pediatri lebih banyak ditemukan psoriasis gutata dan ruam popok pada pasien neonatal, sedangkan pada pasien dewasa umumnya ditemukan plak yang lebih halus dan kecil ukurannya. Psoriasis anogenital merupakan bentuk paling umum yang ditemukan pada anak berusia kurang dari dua tahun. Pasien anak cenderung mengalami remisi spontan daripada pasien dewasa, hal ini mungkin berkaitan dengan derajat keparahan dan faktor pemicu.^{9,13}

Manifestasi klinis psoriasis pada masa kanak-kanak berbeda dengan dewasa, hal ini disebabkan karena proses patogenesisnya berbeda, meskipun demikian, patomekanismenya masih belum dapat diuraikan dengan jelas karena hanya terdapat beberapa penelitian yang dikhususkan untuk pasien psoriasis pediatri. Studi terbaru menunjukkan bahwa ekspresi TNF- α dan IL-17 pada lesi kulit pasien psoriasis pediatri berbeda dengan yang ditemukan pada lesi kulit pasien psoriasis dewasa. Pada studi lainnya juga ditemukan perbedaan-perbedaan yang signifikan, dimana pada lesi kulit psoriasis pediatri lebih banyak diproduksi IL-22 oleh sel-T, sedangkan pada lesi kulit pasien dewasa lebih banyak ditemukan IL-17. Suatu studi oleh Zhang *et al.* (2016) melaporkan bahwa bertambahnya jumlah Th-17 dan sel-T regulator di sirkulasi perifer berkorelasi terhadap derajat keparahan dari psoriasis. Dengan demikian perbedaan temuan-temuan imunofenotipe pada pasien psoriasis pediatri mungkin dapat berguna untuk menentukan target terapi pada pasien.¹³

Perjalanan penyakit psoriasis dapat terinisiasi oleh beberapa kemungkinan seperti trauma, infeksi, obat-obatan, dan juga fase kronik dengan gejala klinis progresif yang terjadi berkepanjangan.¹³⁻¹⁵ Pemicu utama pada masa kanak-kanak ialah stres dan infeksi, terutama infeksi streptokokus. Beberapa kemungkinan penyebab pada anak ialah masalah pada lingkup sosial sekitarnya, masalah di dalam rumah, dan masalah yang berkaitan dengan aspek emosi penderita, serta polusi, dan juga berkurangnya reaktivitas dari imun. Terdapat beberapa faktor lainnya yang dilaporkan berperan pada psoriasis, yakni; kelebihan berat badan (*overweight*), obesitas, dan penggunaan obat agen biologik dapat memicu terjadinya psoriasis seperti Infliximab dan Adalimumab.^{9,12,15}

Secara klinis psoriasis dapat ditegakkan diagnosisnya dengan pemeriksaan fisik seperti adanya fenomena tetesan lilin dan tanda Auspitz, tetapi jika terdapat keraguan dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan histopatologi. Histopatologi yang patognomonik untuk psoriasis adalah dengan adanya mikroabses munro dan pustule spongiform Kogoj.^{7,8,15}

Banyak faktor-faktor non-spesifik yang dapat memicu psoriasis pada anak-anak, seperti stress tinggi ketika usia bersekolah (awal memulai bersekolah), berpisah dari orang tua, trauma mekanik ringan (fenomena Koebner), dan juga infeksi.¹³

Psoriasis berdampak pada kehidupan sosial penderitanya sehingga tidak jarang pasien psoriasis enggan berinteraksi dengan banyak orang, hal ini juga berhubungan dengan stigma. Pasien psoriasis pediatri mempunyai tendensi menutup diri oleh karena didiskriminasi lingkungan sekitarnya. Akibatnya pasien enggan untuk masuk sekolah karena kurang percaya diri dan juga cenderung menjadi korban

perundungan (*bullying*).² Selain menjadi beban bagi penderitanya, psoriasis juga menjadi beban bagi keluarga yang merawatnya, maka dari itu keluarga dari pasien perlu juga didukung secara psikis.^{2,12}

Pada kasus ini, pasien menderita psoriasis derajat berat dan sebelumnya telah mendapat sejumlah terapi topikal tetapi belum memberikan hasil yang signifikan, hal ini juga dimungkinkan karena terdapat *stressor* seperti ujian akhir sekolah, lingkup pergaulan di sekolah dan stigma yang menyebabkan kekambuhan.^{8,17} Rumah pasien juga terbilang jauh dari fasilitas kesehatan sehingga pada pengobatan-pengobatan sebelumnya tidak rutin hingga tuntas dan tidak didapatkan pencatatan yang jelas bagaimana perkembangan pengobatannya. Terdapat beberapa macam pilihan terapi untuk penderita psoriasis, dimulai dari topikal hingga sistemik. Derajat keparahan psoriasis vulgaris dapat dinilai berdasarkan BSA, yakni ringan apabila BSA <10%, sedang apabila BSA >10%, dan berat jika BSA >30%.^{1,9}

Pasien psoriasis dengan manifestasi lesi pada area yang sulit diobati dapat dikategorikan sebagai psoriasis derajat berat. Area-area tersebut meliputi; skalp, wajah, genital, kuku, palmar dan plantar tanpa melihat persentase daripada BSA. Pasien psoriasis kategori sedang dan berat merupakan indikasi untuk tatalaksana obat sistemik.⁹ Psoriasis juga dianggap berat apabila terdapat salah satu dari penyakit komorbid seperti; penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), psoriasis artritis, gangguan psikis, uveitis, *inflammatory bowel disease* (IBD), sindrom metabolik, osteoporosis, *Parkinson's disease*, dan *fatty liver* tipe non-alkohol. Pemberian terapi perlu mempertimbangkan tipe psoriasis, keparahan klinis, komorbiditas, riwayat pengobatan, toleransi obat, efektivitas obat, keamanan obat, dan pilihan pasien.⁹

Pada pasien ini diberikan terapi Metotreksat (MTX) dengan pertimbangan derajat keparahan psoriasis yang dialami, pengobatan topikal yang tidak signifikan sebelumnya, dan ketaatan berobat pasien. MTX merupakan salah satu terapi sistemik untuk psoriasis pada anak dengan derajat keparahan sedang hingga berat, dan diberikan apabila pasien gagal berespons terhadap terapi kortikosteroid topikal ataupun fototerapi UVB.^{4,10} MTX hingga saat ini masih menjadi pilihan pertama terapi sistemik untuk mengobati pasien psoriasis anak pada lesi yang rekalsitran terhadap pengobatan topikal walaupun belum ada pedoman yang menyetujuinya. MTX juga dapat diberikan pada beberapa tipe psoriasis lainnya seperti; psoriasis pustulosis generalisata Von-Zombush, psoriasis palmoplantar berat, psoriasis artritis, dan eritroderma.¹⁰

Pertimbangan klinisi menggunakan MTX sebagai tatalaksana *off-label* karena memberikan keuntungan pada perubahan klinis pasien atau mempunyai kesempatan yang lebih besar untuk meraih target perbaikan.^{4,17} Toksisitas MTX bergantung pada dosis, dan terapi menggunakan dosis rendah merupakan terapi yang efektif.¹⁸ MTX oral lebih dianjurkan untuk anak karena mudah dan lebih nyaman dalam pemberian dibandingkan dengan cara parenteral (intravena/subkutan). Secara oral, MTX dapat diberikan sebagai dosis tunggal setiap minggu, atau dosis terbagi dengan jarak 12 jam (berdasarkan studi siklus sel). Kedua cara pemberian menunjukkan efektivitas yang sama, tetapi jalur parenteral dipilih jika terdapat intoleransi gastrointestinal.¹⁰

Terdapat dua tipe mekanisme aksi MTX, yaitu sebagai antiproliferasi yang diperantarai oleh jalur yang dipengaruhi folat dan antiinflamasi yang disebabkan oleh peningkatan kadar *aminoimidazole*

carboxamide ribonucleoside (AICAR). Pada dosis rendah, MTX bersifat antiinflamasi poten yang dimediasi oleh jalur yang terpisah dari jalur antagonis folat. Pada mekanisme ini, terjadi inhibisi pada enzim *transformylase* AICAR. Hal tersebut akan meningkatkan jumlah AICAR, yang menyebabkan peningkatan kadar adenosin. Adenosin merupakan komponen antiinflamasi poten, yang akan menghambat kemotaksis, faktor sitokin termasuk *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) dan mengurangi regulasi molekul adhesi interseluler.¹⁰

Secara umum, anak menunjukkan toleransi yang baik terhadap MTX. Intoleransi gastrointestinal sebesar 29,8% berupa mual, muntah, diare, anoreksia, dan stomatitis. Kejadian intoleransi gastrointestinal merupakan efek samping yang tergantung dosis dan berespon dengan pemberian folat serta tidak membutuhkan pengurangan dosis ataupun penghentian terapi. Suplementasi asam folat dianjurkan sebesar 5 mg pada 24 jam setelah MTX diberikan atau 1 mg/hari selama 6 hari setelah hari pemberian MTX.^{4,10} Pada pemberian MTX perlu dipantau beberapa efek samping yang berat seperti; toksisitas pada paru, hepar, dan ginjal.¹⁰ Tatalaksana pada psoriasis pediatri secara holistik perlu melibatkan banyak pihak, yakni; pasien dan keluarganya serta dokter spesialis multi disiplin (dermatolog, pediatri, rheumatolog, dan psikiater).^{2,12}

Edukasi tentang penyakit psoriasis merupakan langkah pertama yang harus dilakukan kepada pasien dan keluarganya, dilanjutkan dengan edukasi mengenai pilihan terapi yang tersedia, kepatuhan berobat serta pemantauan berkala.

Kesimpulan

Psoriasis merupakan salah satu penyakit autoimun yang ditandai dengan adanya inflamasi kulit dan hiperplasia epidermal dengan klinis eritema pada kulit disertai skuama tebal berlapis yang berwarna putih. Psoriasis dapat dimulai pada usia berapa saja serta bersifat kronik dan dapat mengganggu kesehatan fisik dan psikis pasien. Pertimbangan pemilihan terapi perlu diperhatikan dan dikomunikasikan dengan pihak pasien. Hingga saat ini belum tersedia pedoman tatalaksana untuk pasien psoriasis pediatri yang terstandarisasi secara luas baik nasional atau internasional. Tatalaksana yang umum diberikan pada pasien psoriasis pediatri derajat berat atau pada lesi rekalsitran terhadap terapi topikal ialah pemberian obat sistemik MTX. Pada pemberian MTX diperlukan pemantauan nilai laboratorium hematologi sebelum dan sesudah pengobatan.

Daftar Pustaka

1. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Moorgoolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th Ed. United States: McGraw-Hill Education; 2019.p.457-98.
2. Michalek IM, Loring B, John MS. Global report on psoriasis. WHO. 2016; 1-48.
3. Damiani G, Bragazzi NL, Aksut CK, Wu D, Alicandro G, McGonagle D, et al. The global, regional, and national burden of psoriasis: results and insights from the global burden of disease 2019 Study. *Front Med*. 2021;8.

4. Augustin M, Radtke MA. Psoriasis. In: Hoeger P, Kinsler V, Yan A. Harper's Textbook of Pediatric Dermatology 4th Ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2020.p. 343-75.
5. Pinson R, Sotoodian B, Loretta Fiorillo L. Psoriasis in children. *Psoriasis Targets Ther.* 2016 Oct;Volume 6(10):121–9.
6. Kim HO, Kang SY, Kim JC, Park CW, Chung BY. Pediatric psoriasis: from new insights into pathogenesis to updates on treatment. *Biomedicines.* 2021;9(8):1–17.
7. James WD, Berger TG, Elston DM, Neuhaus IM. Seborrheic dermatitis, psoriasis, recalcitrant palmoplantar eruptions, pustular dermatitis, and erythroderma. *Andrew's Diseases of The Skin.* 12th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.p.185-98.
8. Burden AB, Kirby B. Psoriasis and related disorder. In: Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. *Rook's textbook of dermatology.* 9th Ed. Oxford: John Wiley & Sons; 2016. p.35.1
9. Sutanto NR, Budianti WK. Perkembangan terkini terapi sistemik psoriasis. *J Kedokt Meditek.* 2021 Jun 25;27(2):136–46.
10. Murniastuti DS, Danarti R. Penggunaan metotreksat pada dermatosis anak. *Media Derm Venereol Indones.* 2019;46(1):45–50.
11. Jacob TNA. Psoriasis. Dalam: Menaldi SLSW, Bramono K, Indriatmi W. *Ilmu penyakit kulit dan kelamin.* Ed.7. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2019. h.213-22.
12. Branisteanu D, Georgescu S, Serban I, Pinzariu A, Boda D, Maranduca M, et al. Management of psoriasis in children (review). *Exp Ther Med.* 2021;22(6):1–8.
13. Kim HO, Kang SY, Kim JC, Park CW, Chung BY. Pediatric psoriasis: From new insight into pathogenesis to updates on treatment. *Biomedicines.* 2021;9(8):1–17.
14. Novianto E, Budianti W, Fitri E, Wiryadi B, Soebaryo R, Pusponogoro E, et al. Indonesian clinical practice guidelines for systemic and biologic agents for adults with plaque psoriasis. *J Gen - Proced Dermatology Venereol Indones.* 2021;5(3):152–70.
15. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10281):1301–15.
16. Naufal A, Damayanti, Kusumastuti EH, Hidayati AN. Risk factor profile and quality of life of psoriasis vulgaris. *Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin.* 2021;33(2):129–34.
17. Haulrig MB, Zachariae C, Skov L. Off-label treatments for pediatric psoriasis: lessons for the clinic. *Psoriasis Targets Ther.* 2021;Vol.11:1–20.
18. Agustina M, Hidayati AN, Hasanatuludhhiyah N. Side effects of methotrexate for psoriasis therapy. *Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin.* 2020;32(2):98–102.