

Peran Jalur Pensinyalan *Janus Kinase-Signal Transducer And Activator Of Transcription* (Jak-Stat) Pada Patogenesis Psoriasis

Olivia Josephine, Riesye
Arisanty, Endah Zuraidah
Department Patologi
Anatomik, Fakultas
Kedokteran, Universitas
Indonesia
Rumah Sakit Dr. Cipto
Mangunkusumo
Jakarta

Penulis korespondensi: dr. Riesye
Arisanty, Sp. P.A., Subsp. K.A. (K)
Department Patologi Anatomik,
Fakultas Kedokteran, Universitas
Indonesia
Rumah Sakit Dr. Cipto
Mangunkusumo
Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta
email: riesye.arisanty@ui.ac.id,
droliviajosephine@gmail.com,
endah.zuraidah@ui.ac.id

ABSTRAK

Psoriasis adalah penyakit inflamasi kulit kronis dengan prevalensi global bervariasi antara 0,14–1,99% dan melibatkan faktor genetik, lingkungan, serta imunologik yang kompleks. Bentuk paling umum adalah psoriasis vulgaris, ditandai lesi eritematosa dan skuamosa yang dapat terjadi di seluruh tubuh, namun sering terjadi di area ekstensor dan kulit kepala. Selain menyebabkan manifestasi kulit, psoriasis merupakan penyakit inflamasi sistemik. Secara histopatologik, lesi psoriasis berupa hiperkeratosis, parakeratosis dan akantosis, dengan temuan khas berupa mikroabses Munro dan pustula spongiform Kogoj. Patogenesis psoriasis dimediasi oleh interaksi sistem imun bawaan dan adaptif, melalui aktivasi sel T, sel dendritik dan keratinosit. Kompleks autoantigen, seperti LL-37 dan ADAMTSL5, serta PLA2G4D memicu produksi sitokin proinflamasi (IL-23, IL-17, TNF- α) yang menstimulasi proliferasi keratinosit, membentuk *positive feedback loop*. Jalur pensinyalan *Janus kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription* (JAK-STAT) memegang peranan penting dalam kaskade IL-23/Th17 yang mendorong hiperproliferasi epidermis dan ekspresi gen inflamasi. Aktivasi STAT3 di keratinosit tidak hanya meningkatkan proliferasi, tetapi juga berkontribusi pada diferensiasi abnormal dan resistensi apoptosis. Sejalan dengan pemahaman molekuler ini, JAK inhibitor (JAKi) muncul sebagai terapi target baru yang menjanjikan. JAKi bekerja dengan menghambat fosforilasi JAK sehingga memutus sinyal sitokin ke inti sel. Obat seperti tofacitinib dan deucravacitinib (TYK2 inhibitor) telah menunjukkan perbaikan klinik signifikan dengan profil keamanan yang kompetitif dibanding terapi biologik konvensional. Namun, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk menilai efikasi jangka panjang dan keamanan penggunaan JAKi. Pemahaman mendalam mengenai patogenesis, ekspresi JAK-STAT, serta korelasinya dengan derajat histopatologik sangat penting untuk mendukung diagnosis, menilai prognosis, dan mengarahkan terapi.

Kata kunci: Psoriasis, Jalur pensinyalan JAK-STAT, JAK inhibitor, Histopatologik

PENDAHULUAN

Psoriasis adalah penyakit peradangan kulit yang bersifat kronis, yang dapat terjadi pada siapa saja dari usia anak-anak hingga lanjut usia. Menurut WHO (*World Health Organization*) tahun 2016 Psoriasis memengaruhi sekitar 100 juta orang di seluruh dunia, dan penyakit ini tidak menular. Psoriasis ditandai dengan ruam merah yang menebal, bersisik, dan terasa gatal serta dapat disertai dengan nyeri dan bengkak pada sendi dan kuku.¹ Psoriasis mempunyai prevalensi regional bervariasi antara 0,14% dan 1,99%. Jenis yang paling umum adalah psoriasis plak (vulgaris) dengan jumlah sekitar 90% dari seluruh kasus psoriasis, yang ditandai dengan lesi eritematosa dan bersisik, dengan tempat predileksi permukaan ekstensor dan kulit kepala.²

Menurut *Indonesian clinical practice guidelines* prevalensi Psoriasis sebesar 2% dari populasi dunia. Akan tetapi untuk di Amerika Serikat dan Kanada prevalensinya masing-masing sebesar 4,6% dan 4,7%. Hal ini sangat berbeda dengan frekuensi Psoriasis pada orang Afrika, Afrika-Amerika, Norwegia atau Asia, yang memiliki angka berkisar 0,4% dan 0,7%. Dari *Global Psoriasis Atlas* (yang berfokus pada epidemiologinya) menyatakan bahwa angka insiden bervariasi dari 30 per 100.000 orang/tahun di Taiwan hingga 321 per 100.000 orang/tahun di Italia.³ Suatu studi berbasis populasi (*population based*) mencatat bahwa 73% individu yang terkena memiliki derajat ringan hingga sedang, sementara 27% memiliki derajat berat. Di Eropa, tingkat prevalensi keseluruhan pada anak-anak ditemukan sekitar 0,7%, dengan peningkatan dari 0,37%–0,55% pada usia 0 hingga 9 tahun menjadi 1,01%–1,37% pada usia 10–19 tahun. Psoriasis plak merupakan bentuk penyakit yang paling sering terjadi pada anak-anak, diikuti oleh Psoriasis gutata.³

Studi retrospektif yang dilakukan di Departemen Dermatologi, Pusat Perawatan Tersier, India, mengonfirmasi bahwa terdapat diagnosis Psoriasis pada 276 pasien melalui biopsi kulit dari April 2015 sampai April 2016. Studi ini juga memberikan data persentase gambaran histopatologi yang ditemukan pada pasien tersebut, jenis yang terbanyak di antaranya hiperkeratosis (85%), parakeratosis (72%), dan akantosis (81%). Psoriasis menyumbang 1,3% (276 pasien) dari total pasien rawat jalan dermatologi. Dari 276 kasus Psoriasis, 152 (55,1%) adalah laki-laki, 124 (44,9%) adalah perempuan dengan rasio laki-laki terhadap perempuan 1,22:1 dan rasio laki-laki terhadap perempuan pada anak-anak adalah 1:1. Studi tersebut menekankan bahwa meskipun diagnosis Psoriasis sering kali bersifat klinik, pemeriksaan histopatologi juga penting untuk konfirmasi, terutama pada kasus yang tidak jelas.⁴

Tahun 2018 sebanyak 6 rumah sakit pendidikan di Indonesia melaporkan 177 kasus baru dan 4.230 kasus lesi eritematosa psoriasis di klinik dermatologi rawat jalan. Jumlah kunjungan rumah sakit pasien psoriasis antar kota bervariasi, dengan wilayah perkotaan yang memiliki jumlah kasus baru tertinggi.⁵ Berdasarkan data yang diambil dari Arsip pemeriksaan histopatologi di Departemen Patologi Anatomi FKUI-RSCM, tahun 2023 terdapat 30 kasus psoriasis (yang terdiagnosis) dan di tahun 2024 terdapat 12 kasus psoriasis (terkonfirmasi).

Etiologi Psoriasis tidak diketahui pasti, tetapi dugaan kuat bahwa terdapat pengaruh

komponen genetik dan komponen heretabilitas yang tinggi. Selain itu terdapat juga faktor eksternal yang dapat memengaruhi terjadinya Psoriasis antara lain faktor yang dapat berinteraksi langsung dengan kulit maupun sistemik, dapat memicu Psoriasis pada individu dengan predisposisi genetik.

Saat ini telah ditemukan jalur pensinyalan *Janus kinase-signal transducer and activator of transcription* (JAK-STAT) dan tatalaksana Psoriasis yaitu *JAK inhibitor* (JAKi). JAK-STAT merupakan salah satu jalur pensinyalan yang juga berhubungan dengan psoriasis. Dengan cara mengatur proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis sel. Jalur ini sangat penting dalam mengatur respons kekebalan tubuh melalui interaksinya dengan reseptor sitokin dan faktor transkripsi. Dalam jalur JAK-STAT pada Psoriasis, JAKi muncul sebagai kelompok terapi yang menjanjikan. JAKi menghambat fosforilasi enzim JAK, sehingga mengganggu pensinyalan sitokin ke inti sel dan menghentikan jalur inflamasi. Keunggulan JAKi dibandingkan dengan imunosupresan klasik adalah kemampuannya yang secara selektif memblokir pensinyalan kelompok sitokin tertentu, yang berpotensi mengurangi efek samping yang tidak diinginkan.⁶

Berdasarkan fakta-fakta yang telah dipaparkan di atas maka dibuatlah tinjauan pustaka ini untuk mempelajari lebih dalam mengenai peranan JAK-STAT terhadap terjadinya Psoriasis.

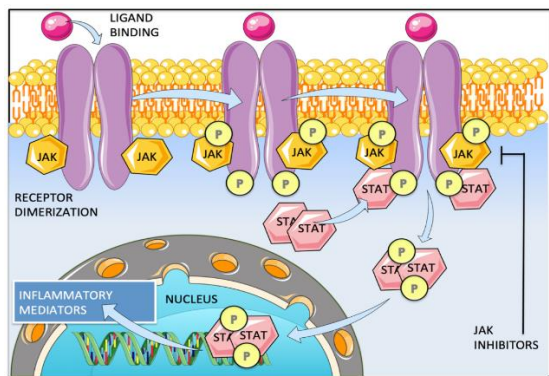
JALUR PENSINYALAN JAK-STAT

Jalur pensinyalan *Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription* (JAK-STAT) merupakan sistem transduksi sinyal esensial dalam regulasi fungsi seluler, termasuk respons imun, diferensiasi, proliferasi, dan apoptosis. Disregulasi jalur ini sering menjadi inti patogenesis berbagai penyakit inflamasi kulit, menjadikannya target strategis untuk terapi baru dalam dermatologi. Jalur JAK-STAT merupakan kaskade pensinyalan intraseluler dan ekspresi gen di dalam nukleus. Terdiri dari empat anggota JAK, yaitu JAK1, JAK2, JAK3 dan tirosin kinase 2 (TYK2) dan tujuh protein STAT (STAT1-STAT4, STAT5a, STAT5b, dan STAT6).⁷ JAK1, JAK2 dan TYK2 diekspresikan dalam berbagai jenis sel, sementara JAK3 terutama diekspresikan dalam sel hematopoietik.^{8,9} Mekanisme kerja dari jalur pensinyalan JAK-STAT, antara lain:

A. Aktivasi reseptor: Ketika sitokin pro-inflamasi berikatan dengan reseptornya, reseptor tersebut mengalami dimerisasi, yang membawa enzim JAK yang terikat pada domain intraseluler menjadi berdekatan.

- B. Fosforilasi JAK: Kedekatan ini memicu *cross-phosphorylation* antar-JAK, mengaktifkan aktivitas kinase mereka. JAK yang aktif kemudian memfosforilasi residu tirosin spesifik pada reseptor sitokin.
- C. Transduksi sinyal: Protein STAT direkrut ke tempat fosforilasi pada reseptor akan difosforilasi oleh JAK. STAT yang terfosforilasi akan berdimerisasi dan bermigrasi ke nukleus.
- D. Transkripsi gen: Di dalam nukleus, dimer STAT berikatan dengan sekuens DNA spesifik, mengaktifkan transkripsi gen yang terkait dengan inflamasi dan proliferasi seluler. Aktivitas ini merupakan gerbang masuk yang krusial untuk banyak signal sitokin yang berperan dalam penyakit kulit, termasuk Interleukin (IL) seperti IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, IL-23, dan Interferon (IFN).⁹

Berikut adalah gambar skematis yang menggambarkan peran jalur sinyal JAK-STAT dalam patogenesis psoriasis (Gambar 1).



Gambar 1. Jalur pensinyalan JAK/STAT.¹⁰

Fungsi masing-masing JAK secara umum belum sepenuhnya dipahami. JAK1 berhubungan dengan interferon (IFN) dan reseptor IL-6 dan IL-10, serta dengan reseptor yang mengandung rantai c umum atau subunit gp130. JAK2 berhubungan dengan reseptor IL-3 dan reseptor mirip hormon, misalnya reseptor untuk eritropoietin, hormon pertumbuhan, dan prolaktin; reseptor-reseptor ini bergantung pada homodimer JAK2 untuk transduksi sinyal intraseluler. Dimer JAK2 dan TYK2 berhubungan dengan reseptor INF, IL-12, dan IL-23. JAK3 terbatas pada sel hematopoietik dan berikatan dengan JAK1 secara eksklusif pada reseptor yang mengandung rantai c, yang meliputi reseptor IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, dan IL-21. Salah satu contoh akibat disregulasi pensinyalan JAK terlihat pada berbagai penyakit autoimun.⁸

PSORIASIS DAN FAKTOR-FAKTOR PENYEBAB

Psoriasis merupakan kelainan kulit poligenik yang dimediasi imun. Berbagai faktor pemicu lingkungan misalnya trauma, infeksi dan pengobatan, dapat memicu penyakit pada individu yang memiliki predisposisi. Lesi khasnya berupa plak eritematosa berbatas tegas dengan skuama kasar berwarna putih keperakan, dan plak tersebut dapat bersifat lokal atau tersebar luas. Secara histologik, dapat ditemukan perubahan berupa hiperkeratosis, parakeratosis, akantosis epidermis, pembuluh darah yang berkelok-kelok dan melebar, serta infiltrat sel inflamasi yang sebagian besar terdiri dari limfosit serta PMN.³ Psoriasis juga merupakan proses penyakit sistemik yang menyebabkan 20%–30% akan mengalami artritis psoriasis. Selain itu, pada pasien dengan Psoriasis sedang hingga berat, terdapat peningkatan risiko relatif untuk sindrom metabolik, penyakit kardiovaskular aterosklerotik dan depresi.³ Respons inflamasi Psoriasis didorong oleh sel T, terutama sel T helper (Th)17, dan dimediasi oleh berbagai sitokin, terutama faktor nekrosis tumor (TNF), interleukin (IL)-17, dan IL-23. Psoriasis dapat diklasifikasikan menjadi ringan, sedang, dan berat menurut *Psoriasis Area Severity Index* (PASI). Penyakit ringan seringkali dapat dikontrol dengan pengobatan topikal, sedangkan penyakit sedang hingga berat juga memerlukan pengobatan sistemik atau fototerapi.⁸

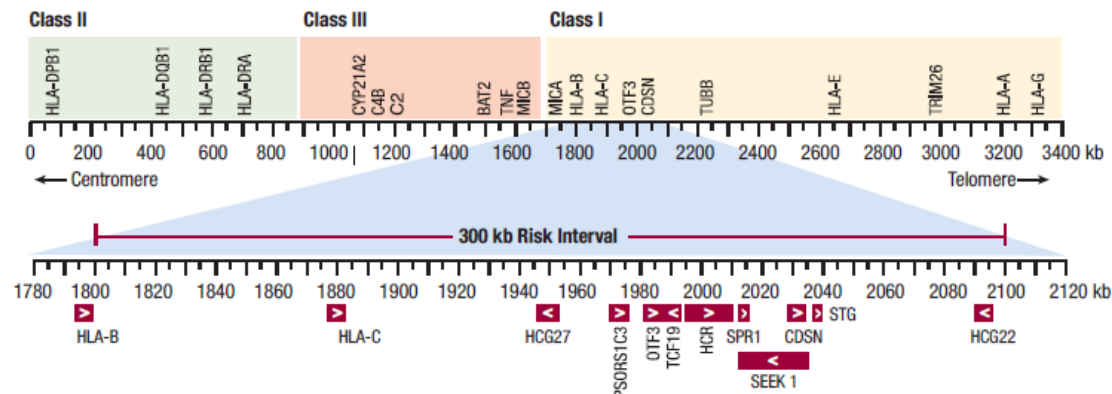
Penyebab pasti psoriasis belum sepenuhnya dipahami. Namun, penelitian menunjukkan bahwa penyakit ini kemungkinan besar merupakan kombinasi dari faktor lingkungan dan genetik. Faktor genetik telah diidentifikasi terkait dengan peningkatan risiko berkembangnya psoriasis, terutama gen yang terlibat dalam pertumbuhan sel kulit dan sistem kekebalan tubuh. Faktor genetik ini berkontribusi pada disfungsi sistem kekebalan tubuh dan proliferasi sel kulit yang tidak normal. Selain faktor genetik, beberapa pemicu lingkungan dapat berkontribusi pada perkembangan atau perburukan Psoriasis, termasuk infeksi (terutama infeksi streptokokus), obat-obatan tertentu (seperti lithium, obat antimalaria, dan *beta-blocker*), trauma kulit (misalnya luka atau luka bakar), serta stres. Faktor gaya hidup seperti obesitas dan merokok juga terkait dengan peningkatan risiko.¹¹

Predisposisi genetik terkait dengan Psoriasis telah lama diketahui dan adanya riwayat keluarga dengan Psoriasis pada pasien yang juga memiliki psoriasis cukup sering ditemukan. Angka prevalensi pada kerabat tingkat pertama tercatat sekitar 7,8% hingga

17,6%. Pada kembar monozygot kesesuaian mencapai 64% hingga 70%, sedangkan pada kembar dizygot hanya 14% hingga 23%. Analisis pola pewarisan menggunakan metode rekonstruksi model poligenik Lombruso dan Hellgren memperkirakan bahwa, jika kedua orang tua terkena Psoriasis, maka risiko anak untuk terkena meningkat menjadi 41%, dibandingkan dengan 14% jika hanya satu

orang tua yang terkena, atau 2% bila tidak ada orang tua yang terkena. Angka-angka ini konsisten dengan sifat poligenik penyakit ini. Estimasi heritabilitas Psoriasis adalah sekitar 60 hingga 90%.¹²

Adapun analisis keterkaitan genetik telah mengidentifikasi setidaknya sembilan lokus (*PSORS1–PSORS9*) yang terkait dengan psoriasis.¹³



Gambar 2. Peta kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) dan *psoriasis susceptibility 1* (*PSORS1*).¹²

Meskipun banyak studi tentang hubungan keluarga (*linkage studies*) telah dilakukan, namun hanya 1 lokus yang secara konsisten direplikasi, yaitu lokus *psoriasis susceptibility 1* (*PSORS1*). Lokus tersebut terletak di dalam MHC pada kromosom 6p21.¹² *PSORS1* menunjukkan kerentanan genetik terkuat, berkontribusi sekitar 35–50% kasus Psoriasis familial. Lokus ini terletak pada kromosom 6p dalam kompleks histokompatibilitas mayor, dengan *HLA-Cw6* sebagai alel yang paling erat terkait (Gambar 2).¹³

Berikutnya lokus kerentanan sekunder yang paling sering direplikasi adalah *PSORS2* (17q24-q25), dengan empat studi independen yang memberikan bukti konfirmasi ($p < 0,001$) atas laporan asli tersebut. Telah dilaporkan juga bahwa Psoriasis memengaruhi ekspresi dari *SLC9A3R1*, *NAT*, dan gen regulator seperti *RAPTOR*, meskipun temuan-temuan lain belum dapat mengonfirmasi temuan-temuan ini. Lokus lain yang menunjukkan bukti pengulangan (*reproducibility*) termasuk *PSORS4* (1q21.3), *PSORS5* (3q21-q22), *PSORS6* (19p13), dan *PSORS9* (4q28-q31). *PSORS4* berada di dalam *epidermal differentiation complex* (EDC), lokasi yang berisi setidaknya 58 gen yang terlibat dalam diferensiasi epidermis, termasuk gen *loricrin*, *involukrin*, *filaggrin*, *small proline-rich region*, *S100*, dan *late cornified envelope genes*. Lokus *PSORS5* (3q21) pada awalnya dikaitkan dengan psoriasis pada keluarga di Swedia,

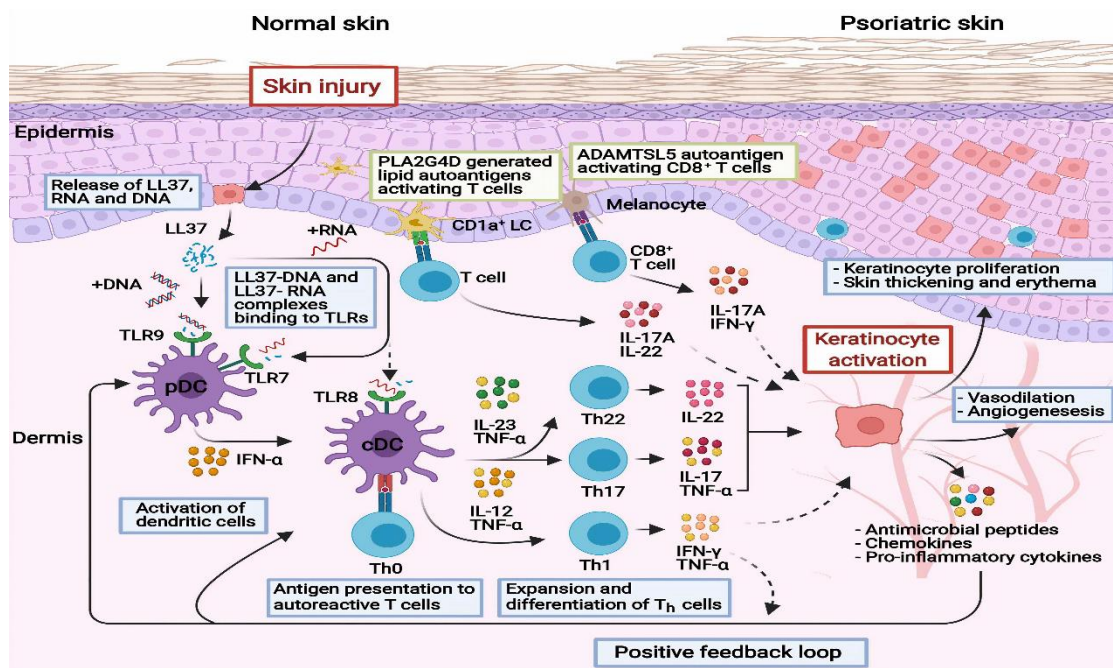
bukti replikasi didasarkan pada dua studi asosiasi. Lokus *PSORS9* tumpang tindih dengan gen kerentanan yang sudah diketahui untuk penyakit Crohn (*NOD2/CARD15*) dan telah diimplikasikan dalam artritis psoriatik. Lokus *PSORS9* awalnya diidentifikasi pada populasi Cina, tetapi juga memberikan beberapa bukti keterkaitan dalam empat pemindaian keterkaitan seluruh genom lainnya yang melibatkan populasi yang sebagian besar adalah Kaukasia.¹²

PATOGENESIS PSORIASIS

Patogenesis psoriasis dimediasi oleh sel T yang bergantung pada interaksi antara sistem imun bawaan dan adaptif, yang mempunyai peranan penting pada sel dendritik (DC) dan keratinosit. Peradangan psoriasis ditandai oleh fase inisiasi, diikuti oleh peradangan kronis yang melalui *positive feedback loop*. Walaupun peristiwa imun yang memicu kaskade inflamasi pada patogenesis psoriasis masih belum jelas, autoantigen dinyatakan sebagai patomekanisme inisiasinya. Autoantigen yang paling banyak dipelajari adalah peptida antimikroba cathelicidin, juga dikenal sebagai LL-37, yang diproduksi oleh sel imun dan keratinosit sebagai respons terhadap cedera kulit. LL-37 membentuk kompleks dengan DNA atau RNA sendiri yang mengaktifkan sel dendritik plasmositoid (pDC) melalui *Toll-like-receptor-9* (TLR-9) dan TLR-7. Sel dendritik konvensional (cDC) kemudian

diaktifasi oleh interferon (IFN)- α yang dihasilkan oleh pDC. Selain itu, RNA-LL37 dapat secara langsung mengaktifkan cDC melalui TLR8. Selanjutnya, cDC yang teraktivasi menstimulasi dan mendorong perluasan sel T autoreaktif melalui antigen dan sekresi sitokin, seperti faktor nekrosis tumor (TNF)- α , interleukin (IL)-12 dan IL-23. Diferensiasi sel T naif menjadi sel T helper 17 (Th17) bergantung pada sekresi IL-23 bersama dengan TGF β dan IL-6, sedangkan diferensiasi menjadi Th1 bergantung pada IL-12. Sel Th yang teraktivasi mensekresi sitokin; sel Th17 mensekresi IL-17, IL-22 dan TNF- α , sedangkan sel Th1 mensekresi IFN- γ dan TNF- α . Sitokin-sitokin ini bersama-sama menstimulasi keratinosit untuk berproliferasi dan menghasilkan sitokin inflamasi (misalnya, IL-1, IL-6, TNF- α), kemokin (misalnya, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5), dan antimikroba (misalnya, S100A7/8/9, human β -defensin 2, LL-37), yang merekrut dan selanjutnya menstimulasi sel-sel imun,

sehingga memperparah peradangan psoriasis. Lingkaran umpan balik positif antara sel T dan keratinosit ini mendorong fase pemeliharaan peradangan psoriasis. Autoantigen lain yang diduga berperan dalam pathogenesis ini yaitu protein melanositik ADAMTS-like protein 5 (ADAMTSL5) telah dilaporkan sebagai autoantigen terhadap sel T CD8+ autoreaktif epidermal pada pasien dengan gen risiko HLA-Cw6. Selain itu, fosfolipase A2 sitoplasma, PLA2G4D (fosfolipase A2 grup IVD), telah dihipotesiskan menghasilkan autoantigen neo-lipid non-peptida untuk pengenalan DC yang mengekspresikan CD1a terhadap sel T autoreaktif. Meskipun model inisiasi dan patogenesis yang diusulkan telah ditunjukkan dalam studi in-vitro, model tersebut masih bersifat hipotetis. Model tersebut tidak dapat langsung dikaitkan dengan klinis. Misalnya, terapi yang menargetkan IFN- α , IFN- γ , IL-22 gagal menunjukkan efikasi klinis pada pasien psoriasis (Gambar 3).²



Gambar 3. Konsep terkini patogenesis Psoriasis.²

Diketahui juga bahwa Psoriasis sering kambuh di lokasi tubuh yang sebelumnya terpengaruh setelah penghentian pengobatan. Penyebab munculnya memori penyakit ini masih belum diketahui, tetapi baik sel T memori yang tinggal di jaringan maupun sel punca epitel telah diusulkan sebagai calon sel yang bertanggung jawab atas fenomena ini. Hipotesis bahwa memori penyakit berkembang ketika lesi menjadi kronis telah menyebabkan spekulasi bahwa intervensi awal dan intensif dapat menghindari fenomena ini.³

Jalur pensinyalan JAK-STAT berperan penting dalam patogenesis Psoriasis, yang ditandai oleh hiperproliferasi keratinosit, yang menyebabkan penebalan epidermis dan pembentukan plak khas psoriasis dan disregulasi imun.⁷ Sitokin seperti IL-6, IL-12, IL-23, IL-22, dan IL-9 mengaktifkan jalur pensinyalan JAK-STAT. Aktivasi ini memicu transduksi sinyal dari membran sel ke nukleus, kemudian mengubah ekspresi gen yang mengatur inflamasi dan proliferasi sel.^{7,14} Andres et al. (tahun 2019) dalam penelitiannya

melaporkan bahwa jalur pensinyalan yang berbeda dapat terintegrasi dan mengarah pada regulasi aktivitas transkripsi STAT3. STAT3 secara khusus berperan dalam diferensiasi abnormal serta resistensi apoptosis pada keratinosit.¹⁵

JAK1 diekspresikan secara luas di jaringan dan dapat memfosforilasi semua STAT. JAK1 memiliki peran pro-inflamasi dalam patogenesis psoriasis terutama psoriasis vulgaris yang terkait dengan aktivasi STAT3. STAT3 terutama diaktifkan oleh JAK1, JAK2, dan TYK2. STAT3 terlibat dalam induksi dan diferensiasi sel Th-17 melalui aktivasi pasangan JAK2/TYK2 yang dipicu oleh IL-23. STAT3 juga dikaitkan dengan diferensiasi sel Th17 dan proliferasi keratinosit melalui sinyal JAK1/JAK2 atau JAK1/TYK2 yang dipicu oleh IL-6. IL-17 mengaktifkan STAT3 secara tidak langsung melalui proses yang memicu produksi IL-19 dan IL-36 oleh keratinosit yang mengarah pada hiperplasia epidermis. STAT3 diidentifikasi sebagai mediator sel utama yang dimediasi oleh IL-6. Aktivasi STAT3 terjadi tidak hanya di hilir semua anggota keluarga sitokin IL-6, tetapi juga oleh sejumlah besar sitokin lain, faktor pertumbuhan, dan onkogen, termasuk sitokin yang berperan dalam psoriasis vulgaris seperti IL-21, IL-22, IL-23, dan IL-26 dan IL-29. STAT3 juga memainkan peran dalam ekspansi Th-17 yang berperan dalam patogenesis psoriasis vulgaris. Patogenesis psoriasis didominasi oleh aktivasi Jalur IL-23/Th17. IL-23 adalah sitokin kunci yang mendorong diferensiasi sel *T helper* 17 (Th17), yang memproduksi IL-17. Reseptor IL-23 mentransduksi sinyal hampir secara eksklusif melalui pasangan JAK2 dan Tyk2, yang kemudian mengaktifkan faktor transkripsi STAT3.¹⁶

Dimulai dari peningkatan sinyal IL-23 pada sel imun dan keratinosit menyebabkan fosforilasi dan aktivasi STAT3 yang berlebihan. Kemudian transkripsi gen inflamasi menyebabkan STAT3 yang aktif berpindah ke inti sel dan menginduksi ekspresi gen pro-inflamasi, termasuk sitokin lebih lanjut (seperti IL-17, IL-22, IL-6) dan kemokin. Hiperproliferasi keratinosit merupakan produk akhir dari kaskade ini adalah IL-17 dan IL-22 yang bekerja pada keratinosit, menyebabkan hiperproliferasi epidermis yang masif, yang secara histopatologis bermanifestasi sebagai *acanthosis* (penebalan epidermis) yang karakteristik pada plak psoriasis.¹⁵

Studi Farag. et al. tahun 2021 menyimpulkan bahwa JAK1 memiliki efek pro-inflamasi dalam patogenesis psoriasis, yang dapat dimediasi melalui peningkatan ekspresi STAT3. Ditemukan adanya korelasi positif signifikan antara skor H-imunohistokimia JAK1

lesional epidermal dan STAT3 lesional epidermal pada pasien psoriasis ($r=0.44$, $P=0.03$). Penemuan ini mendukung pengamatan bahwa JAK teraktivasi memfosforilasi residu tirosin pada reseptor, yang menciptakan situs penambatan (*docking sites*) bagi STAT laten. STAT kemudian difosforilasi oleh JAK, dan STAT teraktivasi pindah ke nukleus untuk mendorong transkripsi atau induksi gen yang menunjukkan bahwa JAK1 dan STAT3 memiliki peran sinergis pada peradangan dalam patogenesis dan perkembangan psoriasis.¹⁷

KLASIFIKASI PSORIASIS

1. Klasifikasi Psoriasis Berdasarkan Kategori Utama

Secara garis besar, psoriasis dibagi menjadi dua kategori utama, yaitu:

1.1. Psoriasis kulit (*cutaneous psoriasis*):

Manifestasi psoriasis yang hanya memengaruhi kulit. Bentuk-bentuk psoriasis kulit:

- A. Psoriasis vulgaris/psoriasis plak (*plaque psoriasis*): Psoriasis vulgaris merupakan bentuk psoriasis yang paling umum (Gambar 4). Lesi khas pada psoriasis vulgaris adalah plak eritematosa, bersisik, dan berbatas tegas. Lesi awal berupa papul eritematosa yang secara bertahap membesar menjadi plak merah terang (sering disebut "*salmon pink*"). Bentuk plak dan jumlah sisik bervariasi, namun sebagian besar lesi tertutup sisik putih keperakan. Jika permukaan lesi dikerok perlahan, sisik akan rontok menyerupai lilin yang diparut (fenomena lilin), suatu tanda adanya parakeratosis dan hiperkeratosis pada epidermis. Bila penggerokan dilanjutkan lebih dalam, akan tampak lapisan halus dan basah, dan muncul titik perdarahan kecil menyerupai tusukan jarum pada membrane eritematosa, yang dikenal sebagai tanda Auspitz. Distribusi lesi sering ditemukan simetris pada area ekstensor seperti siku, lutut, dan kulit kepala.
- B. Psoriasis inversus (*inverse psoriasis*): Psoriasis inversus (juga disebut psoriasis intertriginosa atau fleksural) ditandai dengan bercak merah gelap yang halus, lembap, tanpa sisik, dan muncul pada lipatan atau area gesekan, seperti lipatan paha, aksila, lipatan submamariae, area anogenital, umbilikus, dan retroaurikular. Umumnya pasien dengan psoriasis inversus juga memiliki lesi psoriasis plak khas di area tubuh lain.
- C. Psoriasis eritroderma (*erythrodermic psoriasis*): Psoriasis eritroderma adalah varian psoriasis yang jarang namun

berat, ditandai dengan eritema luas ($\geq 90\%$ luas permukaan tubuh), edema, pruritus, skuama, lesi eksudatif, serta deskuamasi difus atau di telapak tangan/kaki. Kondisi ini hampir selalu disertai gejala sistemik seperti menggigil, demam, dehidrasi, limfadenopati, gangguan gastrointestinal, jarang gagal jantung output tinggi, dan kakeksia. Karena gangguan fungsi barier kulit, pasien psoriasis eritoderma berisiko tinggi mengalami infeksi sistemik berat dan sepsis, yang dapat mengancam jiwa. Perjalanan penyakit ini panjang dan mudah kambuh.

- D. Psoriasis pustular (*pustular psoriasis*): Psoriasis pustularis ditandai dengan pustula steril berwarna putih, yang dapat menyebar luas atau terbatas. Gambaran khasnya berupa erupsi pustula superfisial di atas dasar eritematosa. Psoriasis pustularis dibagi menjadi dua, yaitu psoriasis pustularis generalisata (GPP) dan psoriasis pustularis lokal. Jenis lokal meliputi *palmoplantar pustulosis* (PPP) dan *acrodermatitis continua of Hallopeau* (ACH).
- E. Psoriasis guttata (*guttate psoriasis*): Psoriasis guttata lebih sering ditemukan pada anak-anak dan remaja dibandingkan orang dewasa, serta biasanya dipicu oleh infeksi streptokokus. Pasien secara klasik menunjukkan banyak papul dan plak kecil berbentuk tetesan air (*drop-like*) berdiameter 0,3–0,5 cm yang disertai sisik. Tingkat gatal bervariasi. Sekitar sepertiga kasus psoriasis guttata berkembang menjadi psoriasis plak kronis di kemudian hari.¹⁸



Gambar 4. Psoriasis plak kronis yang terletak di lokasi yang khas. Perhatikan lesi simetri lesi yang jelas.¹²

1.2. Psoriasis sistemik (*systemic psoriasis*): Tipe ini melibatkan komorbiditas atau penyakit lain di luar kulit yang terkait dengan psoriasis. Psoriasis sistemik merujuk pada kondisi yang tidak hanya memengaruhi kulit, tetapi juga memiliki keterkaitan dengan berbagai komorbiditas atau penyakit inflamasi lainnya di organ-organ tubuh lain. Secara spesifik dikatakan bahwa psoriasis adalah penyakit inflamasi multisistem kronis yang dapat disertai oleh kondisi berikut:

- A. Arthritis psoriatik (*psoriatic arthritis*): Ini adalah bentuk arthritis inflamasi kronis yang sering terjadi pada pasien psoriasis. Kondisi ini dapat memengaruhi persendian, ligamen, dan tendon, menyebabkan nyeri, kekakuan, pembengkakan, dan kerusakan sendi.
- B. Psoriasis dengan sindrom metabolik (*metabolic syndrome*): Psoriasis sedang hingga berat sering berkaitan dengan gangguan metabolik, khususnya sindrom metabolik (MetS). MetS mencakup berbagai kelainan metabolik yang saling berhubungan, termasuk obesitas, resistensi insulin, disglisemia, dislipidemia aterogenik, dan hipertensi.
- C. Psoriasis dengan penyakit kardiovaskular (*cardiovascular disease*): Psoriasis merupakan faktor risiko independen pada penyakit kardiovaskular, termasuk hipertensi, hiperlipidemia, kejadian kardiovaskular mayor, dan infark miokard.
- D. Psoriasis dengan nefropati (*nephropathy*): Selain lesi kulit, pasien psoriasis juga dapat mengalami kerusakan ginjal atau penyakit ginjal terkait imunitas. Psoriasis dianggap sebagai faktor risiko independen penyakit ginjal kronis dan penyakit ginjal tahap akhir.
- E. Psoriasis dengan penyakit usus (*bowel disease*): Pasien dengan penyakit radang usus (*inflammatory bowel disease/IBD*), termasuk penyakit Crohn dan kolitis ulseratif, memiliki kesamaan kerentanan genetik dan peradangan yang dimediasi imun dengan psoriasis. Terdapat hubungan dua arah yang signifikan antara psoriasis dan IBD.
- F. Psoriasis dengan penyakit otak (*brain diseases*): Psoriasis memiliki dampak emosional dan psikososial yang luas. Pasien psoriasis dapat disertai depresi/mania, multiple sclerosis, atau gejala kejiwaan lain, serta mengalami penurunan kualitas hidup yang signifikan dengan beban psikologis berupa

- kecemasan, depresi, hingga pikiran dan perilaku bunuh diri.
- G. Psoriasis dengan penyakit paru: Penyakit paru interstitial atau penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dapat ditemukan pada beberapa pasien psoriasis.
 - H. Psoriasis dengan penyakit hati: Psoriasis sering disertai penyakit hati berlemak non-alkoholik, fibrosis hati, atau gangguan fungsi hati.
 - I. Psoriasis dengan uveitis: Uveitis merupakan manifestasi oftalmologis berupa peradangan pada iris, badan siliar, dan koroid. Ditandai dengan kemerahan konjungtiva, nyeri mata, penglihatan kabur, dan gejala seperti melihat "benang melayang". Risiko uveitis, baik yang sudah ada maupun yang baru muncul, meningkat secara signifikan pada pasien psoriasis.
 - J. Psoriasis dengan lupus eritematosus: Kasus psoriasis yang disertai lupus eritematosus jarang ditemukan. Pasien dengan lupus eritematosus seropositif dapat berkaitan dengan psoriasis atau dipicu oleh obat-obatan terapi psoriasis.
 - K. Psoriasis dengan malignansi: Psoriasis juga dikaitkan dengan peningkatan risiko, meskipun rendah, terhadap tumor ganas pada kulit maupun organ dalam.¹⁸

2. Klasifikasi Berdasarkan Tingkat Keparahan dan Kombinasi

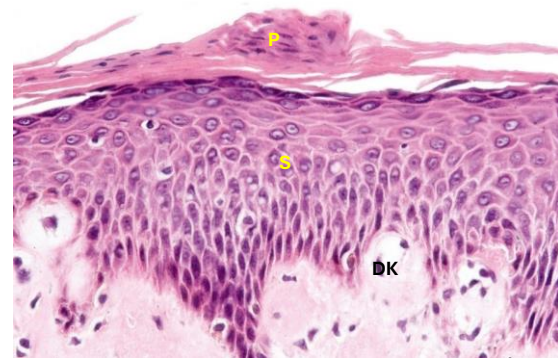
Klasifikasi tingkat keparahan psoriasis terdiri dari ringan (*mild*), sedang (*moderate*), dan berat (*severe*). Klasifikasi ini ditentukan melalui kombinasi tiga penilaian:

- A. Luas permukaan tubuh (BSA - *Body surface area*): Persentase area tubuh yang terkena psoriasis.
- B. Indeks area dan tingkat keparahan psoriasis (PASI - *Psoriasis area and severity index*): Indeks ini menggabungkan tingkat keparahan (eritema, indurasi, dan deskuamasi) serta persentase luas area yang terkena.
- C. Penilaian global investigator (IGA - *Investigator's global assessment*): Penilaian umum yang dilakukan oleh dokter untuk mengukur tingkat keparahan penyakit.¹⁸

GAMBARAN HISTOPATOLOGIK PSORIASIS

Pada biopsi lesi awal (Gambar 5), gambaran histopatologi terutama terdiri dari perubahan pada dermis. Evolusi plak psoriatik

pada awalnya ditandai dengan terbentuknya kapiler yang berliku-liku, melebar, dan sering mengalami kongesti pada dermis papiler superfisial, disertai edema dan infiltrat sel mononuklear perivaskular. Perubahan vaskular ini umum ditemukan pada semua bentuk psoriasis dan bahkan dapat terlihat pada biopsi lesi yang tampak telah sembuh secara klinis setelah terapi. Selanjutnya, limfosit bermigrasi ke epidermis bawah yang menjadi spongiotik. Setelah itu, epidermis bagian atas menunjukkan vakuolisasi fokal dan akhirnya kehilangan lapisan sel granular, yang menghasilkan pembentukan gundukan parakeratotik. Migrasi neutrofil dari kapiler pada dermis papiler melalui celah membran basal epidermis menuju stratum korneum menyempurnakan proses ini. Setelah itu, terjadi hiperplasia psoriasiform pada epidermis yang terkena.

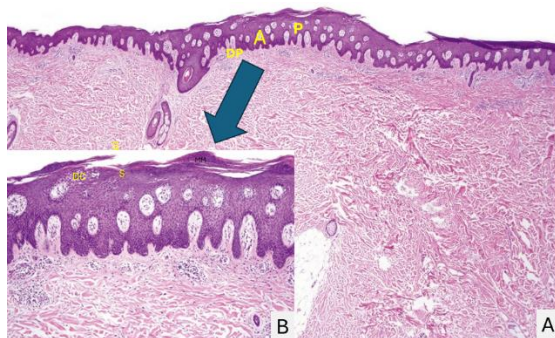


Gambar 5. Perkembangan psoriasis (*evolving psoriasis*): Pada tahap awal, terdapat dilatasi kapiler, dengan spongiosis, seperti yang ditunjukkan pada bidang ini. Sebuah tonjolan parakeratosis kecil juga ditunjukkan.¹³

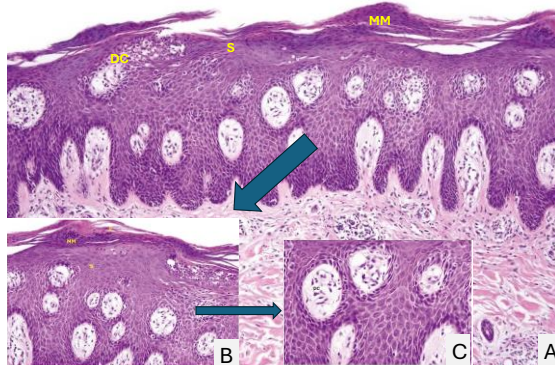
1. Plak psoriasis plak klasik

Lesi plak psoriatik pada psoriasis plak klasik (Gambar 6) memperlihatkan akantosis yang nyata dan khas pada tonjolan epidermis (*epidermal ridges*), yang memanjang secara merata dan berbentuk *club-shaped* pada dasarnya, bergantian dengan papila edematosa panjang yang ujungnya juga berbentuk *club-shaped*. Fusi antar tonjolan yang berdekatan sering ditemukan pada lesi yang sudah lanjut. Lempeng suprapapilar biasanya menipis dan permukaan epidermis ditutupi oleh parakeratosis konfluens yang disertai penurunan atau hilangnya lapisan sel granular. Lapisan suprabasal bawah dari epidermis sering kali tampak sedang aktif membelah. Kapiler besar yang berliku-liku hadir di dermis papiler, dan terdapat sedikit infiltrasi limfosit perivaskular pada dermis subpapiler.¹³

Lesi pada telapak tangan (palmar) dan telapak kaki (plantar) kadang menimbulkan kesulitan diagnostik karena spongiosis dapat terlihat jelas, dan sesekali dapat ditemukan vesikulasi.¹³



Gambar 6. (A) Psoriasis plak: Pandangan pemindaian menunjukkan parakeratosis yang luas, akantosis reguler, papila epidermis berbentuk gada (*club-shaped dermal papillae* (DP)), dan fusi papila. (B) Tampilan lebih dekat menunjukkan parakeratosis dengan agregat neutrofil (*Munro microabscess* (MM)). Terdapat dilatasi dan tortuositas yang jelas pada kapiler di dalam papil dermis. Spongiosis (S) juga terlihat.¹³



Gambar 7. A. Psoriasis plak: Tampilan lebih dekat. B. *Munro microabscess* (MM), degenerasi spongiform (S), dan parakeratosis (P). C. Kapiler yang berliku dan melebar.¹³

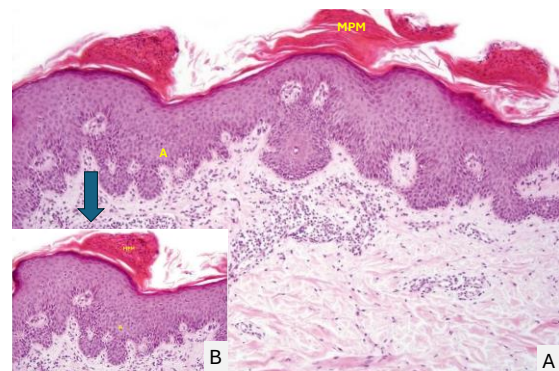
Ciri diagnostik pada lesi aktif (Gambar 7) mencakup “mikroabses Munro” dan “pustula spongiform Kogoj”. Mikroabses Munro merupakan akumulasi sel polimorf di dalam stratum korneum yang mengalami parakeratosis. Pustula spongiform Kogoj terlihat di bawah lapisan keratin dan terdiri dari kumpulan kecil neutrofil serta sesekali limfosit yang bercampur dengan sel-sel epidermis pada area spongiosis.¹³

2. Psoriasis gutata

Pada psoriasis gutata (Gambar 8), secara histologi memiliki gambaran yang tumpang tindih dengan penyakit yang sedang

berkembang. Parakeratosis yang disertai hilangnya atau berkurangnya lapisan sel granular terbatas pada fokus-fokus kecil dengan latar belakang ortokeratosis. Neutrofil tampak berada di atas lapisan parakeratosis tersebut. Akantosis jauh lebih ringan dibandingkan dengan penyakit plak yang sudah mapan.

Neutrofil dan limfosit umumnya ditemukan pada dermis papiler superficial, dan spongiosis ringan sering kali merupakan gambaran khas, terutama bila diperiksa pada biopsi lesi dini.¹³



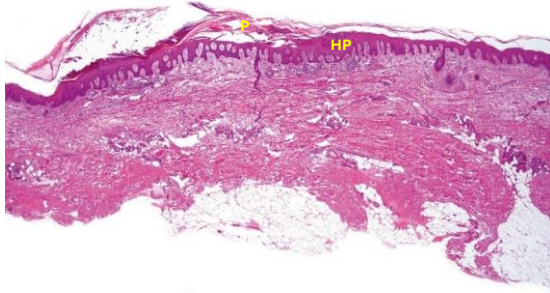
Gambar 8. A. Psoriasis gutata: Tonjolan multiple diskret parakeratotik (*multiple discrete parakeratotic mounds* (MPM)) merupakan ciri khasnya. Hiperplasia tidak berkembang sebaik pada *psoriasis plaque*. B. Psoriasis gutata: Tampilan dekat.¹³

3. Psoriasis pustular generalisata

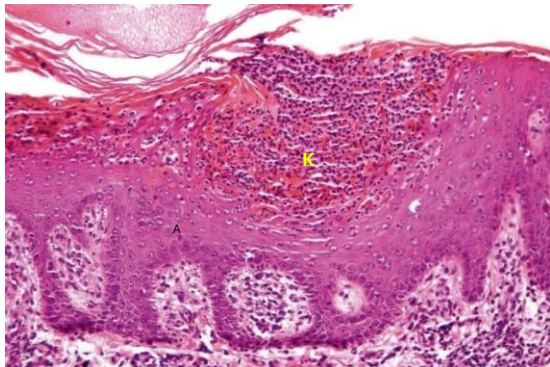
Pada psoriasis pustular generalisata (Gambar 9) dan tiga variannya, gambaran histologis sedikit berbeda, di mana pustula spongiform muncul sebagai makropustula dan menjadi lesi yang khas.

Seiring bertambah besarnya pustula spongiform, sel-sel epidermis mengalami kematian sehingga terbentuk kavitas sentral. Pada tepinya, masih tersisa lapisan tipis sel-sel epidermis. Pada akhirnya, terjadi migrasi neutrofil ke dalam lapisan tanduk (*stratum korneum*) sehingga gambaran histologis menyerupai abses Munro berukuran besar (Gambar 10).

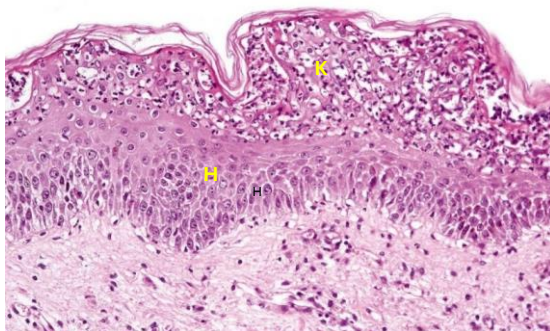
Walaupun gambaran epidermis dan dermis dapat menyerupai psoriasis vulgaris, khususnya bila pustula berkembang di atas dasar lesi plak, namun lebih sering ciri-cirinya jauh kurang berkembang. Karena itu, sering kali tidak ditemukan hiperplasia epidermis atau hanya minimal. Meski demikian, kapiler yang berliku-liku dan melebar biasanya tampak, disertai infiltrat limfositik atau campuran limfosit dan neutrofil.¹³



Gambar 9. Psoriasis pustular: Tampak makropustula. Hiperplasia psoriasiform (HP) tipikal dengan parakeratosis (P) terlihat pada epidermis yang berdekatan.¹³



Gambar 10. Psoriasis pustular: Tampilan dekat.¹³



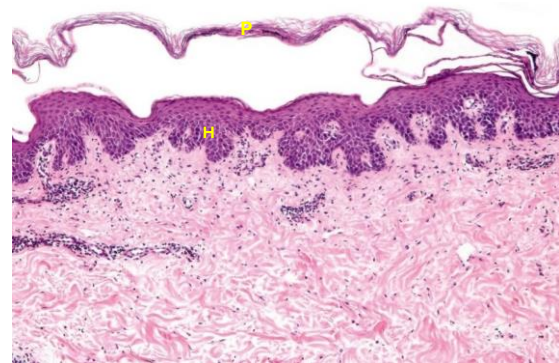
Gambar 11. Psoriasis pustular: Pada pasien ini, lesi berkembang secara dramatis meskipun tidak ada penyakit plak yang signifikan. Hanya terdapat hiperplasia ringan pada epidermis yang mendasarinya.¹³

Pada lesi pustular palmar/plantar (Gambar 11), perubahan awal berupa spongirosis dengan eksositoses limfosit pada epidermis bagian bawah. Seiring perkembangan lesi, neutrofil menginfiltrasi epidermis dan terbentuk makropustula.¹³

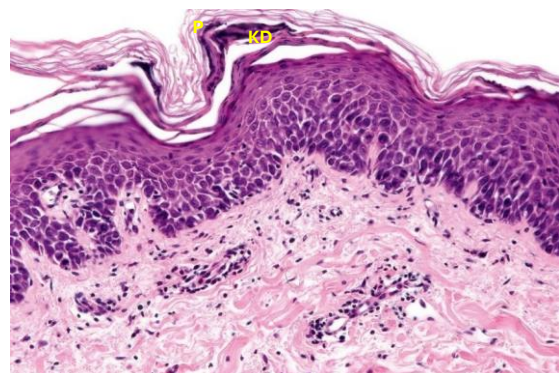
4. Psoriasis eritroderma

Pada psoriasis eritroderma (Gambar 12), gambaran histologis bervariasi, tetapi pada sebagian besar kasus diagnosis positif dapat ditegakkan. Gambaran yang paling sering ditemukan

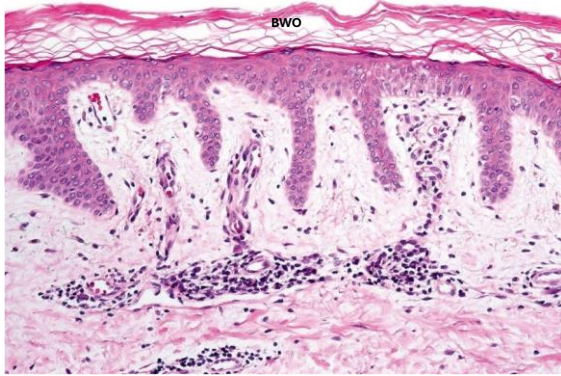
menyerupai psoriasis gutata yang sedang berkembang (Gambar 13), yakni hiperplasia epidermis ringan, berkurangnya atau hilangnya lapisan granular secara fokal, serta spongirosis ringan. Parakeratosis biasanya terbatas pada perubahan ringan di atas epitel yang mengalami hiperplasia, dan neutrofil dapat ditemukan dengan jumlah yang bervariasi. Pada dermis papiler yang edematous, terdapat infiltrat limfohistiostik disertai pembuluh darah yang dilatasi, berliku-liku, dan berputar. Eritrosit yang terekstrasvasasi merupakan temuan yang konstan. Lebih jarang, gambaran menyerupai psoriasis vulgaris, dan kadang-kadang tampak tumpang tindih dengan perubahan pada psoriasis yang mengalami regresi (Gambar 14).¹³



Gambar 12. Psoriasis eritroderma: Hanya terdapat parakeratosis (P) yang sangat fokal dengan neutrofil yang tersebar. Hiperplasia (H) epidermis hanya sedikit.¹³



Gambar 13. Psoriasis eritroderma: Tampilan dekat parakeratosis (P) dan neutrophil karyorrhectic debris (KD).¹³



Gambar 14. Psoriasis yang mengalami penyembuhan: *Basket-weave orthokeratin (BWO)* yang baru terbentuk baru terlihat berada dibawah parakeratosis residual fokal.¹³

PERKEMBANGAN TERAPI PSORIASIS DENGAN JAK INHIBITOR

Obat *JAK Inhibitor* atau JAKi merupakan obat oral baru yang secara khusus menargetkan berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan yang terlibat dalam patogenesis penyakit autoimun. Berbeda dengan obat biologis (bDMARDs), *JAK inhibitor* adalah obat sintetik yang ditargetkan (tsDMARDs) karena kemampuannya menghambat molekul pensinyalan sel intraseluler tertentu. Seiring dengan kemajuan, beberapa inhibitor JAK generasi baru sedang dievaluasi untuk mencapai potensi yang lebih tinggi dan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan pendahulunya.

Mengingat peran sentral jalur pensinyalan JAK-STAT dalam peradangan psoriasis, *JAK inhibitor* (JAKi) muncul sebagai kelas terapi yang menjanjikan. JAKi bekerja dengan mencegah fosforilasi enzim JAK, sehingga mengganggu pensinyalan sitokin ke nukleus sel dan menghentikan jalur peradangan. Keunggulan JAKi dibandingkan dengan imunosupresan klasik adalah kemampuannya untuk secara selektif memblokir pensinyalan kelompok sitokin tertentu, yang berpotensi mengurangi efek samping yang tidak diinginkan.

Sejumlah JAKi telah diteliti untuk pengobatan Psoriasis. Contohnya termasuk deucravacitinib, brepocitinib, dan ropsacitinib, yang merupakan inhibitor Tyrosine Kinase 2 (TYK2). Selain itu, tofacitinib telah digunakan untuk mengobati arthritis psoriasis. Berdasarkan analisis bukti terkini, JAKi yang diberikan secara oral telah menunjukkan kemampuan untuk memperbaiki gejala klinis pada pasien psoriasis, dengan tofacitinib dan filgotinib memberikan respons yang baik. Sebagai contoh, sebuah studi menunjukkan bahwa deucravacitinib menghasilkan respons PASI75 (Psoriasis Area and Severity Index) yang lebih baik dibandingkan dengan

apremilast oral dan plasebo. Namun, meskipun JAKi menunjukkan profil keamanan yang memuaskan dalam pengobatan psoriasis, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan jangka panjangnya secara komprehensif.⁹

JAK inhibitor bekerja dengan mencegah fosforilasi JAK pada jalur pensinyalan JAK-STAT, sehingga secara efektif memblokir sinyal sitokin yang memicu inflamasi dan proliferasi keratinosit. Beberapa contoh obat *JAK inhibitor* pada pengobatan psoriasis, antara lain:

1. Tofacitinib (penghambat JAK1/JAK3) telah menunjukkan efektivitas dalam mengobati psoriasis, tetapi memiliki sifat *pan-JAK inhibition* (kurang selektif).
2. Deucravacitinib (penghambat Tyk2 yang sangat selektif) adalah obat yang lebih baru dan menargetkan Tyk2. Menghambat Tyk2 secara efektif memblokir sinyal IL-23 dan IL-12, yang merupakan pusat kaskade psoriasis. Sifatnya yang sangat selektif berpotensi menawarkan efikasi tinggi dengan profil keamanan yang lebih baik dibandingkan JAKi generasi pertama, karena menghindari penghambatan jalur JAK-STAT yang penting untuk respons imun *housekeeping* (terutama JAK3).¹⁰

Efikasi terapi *JAK inhibitor* kini telah terbukti dalam pengobatan berbagai penyakit autoimun dan peradangan. *United State FDA* (USFDA) telah menyetujui beberapa *JAK inhibitor* untuk penyakit seperti dermatitis atopik, psoriasis, alopecia areata, arthritis psoriatik (PsA), *ankylosing spondylitis*, *arthritis rheumatoid*, dan *inflammatory bowel disease*. Uji klinis juga sedang berlangsung untuk kondisi lain seperti vitiligo dan lupus.

Keunggulan *JAK inhibitor* adalah pemberiannya melalui rute oral, kerjanya yang cepat, dan efektivitasnya pada pasien yang tidak responsif terhadap bDMARDs, memberikan harapan baru bagi pasien dengan penyakit yang parah dan tidak responsif. Meskipun demikian, obat ini juga memiliki batasan terkait efek samping dan harus digunakan secara tepat. Wang et al. (tahun 2025) mengevaluasi efikasi dan keamanan dari penggunaan *JAK inhibitor* sebagai agen terapi baru dalam pengobatan Psoriasis. Penelitiannya menganalisis bukti *Randomized Clinical Trial* (RCT) selama 2014-2022 yang terdiri dari 16 studi RCT dengan 4936 pasien dan disimpulkan bahwa *JAK inhibitor* secara oral dapat memperbaiki gejala klinis pada pasien psoriasis.¹⁹

RINGKASAN

Psoriasis adalah penyakit inflamasi kulit kronis ditandai lesi eritematosa skuamosa

dan sering berhubungan dengan komorbiditas sistemik. Patogenesisnya didominasi oleh aktivasi sumbu IL-23/Th17, yang menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL-17, IL-22, dan TNF- α sehingga memicu hiperproliferasi dan diferensiasi abnormal keratinosit. Salah satu jalur penting yang mengatur proses ini adalah jalur pensinyalan Janus Kinase–Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK-STAT). Aktivasi JAK memfosforilasi STAT, yang selanjutnya meningkatkan ekspresi gen inflamasi dan proliferasi epidermis. Ekspresi berlebih JAK-STAT terbukti berperan dalam histopatologi psoriasis melalui peningkatan akantosis, parakeratosis, serta pembentukan mikroabses Munro dan pustula spongiform Kogoj.

Pemahaman mengenai peran jalur JAK-STAT telah membuka peluang pengembangan terapi target molekuler, yaitu JAK inhibitor (JAKi), seperti tofacitinib, filgotinib, dan deucravacitinib, yang bekerja dengan menghambat fosforilasi JAK dan memutus sinyal inflamasi. Terapi ini terbukti memberikan perbaikan klinis signifikan dengan profil keamanan yang baik dibandingkan terapi biologik konvensional. Secara klinis, JAKi memberi peluang perbaikan prognosis jangka pendek–menengah. Namun, penggunaan imunohistokimia JAK-STAT sebagai penanda prognostik atau prediktor respons terapi belum dapat diterapkan rutin karena bukti yang ada masih terbatas dan belum konklusif.

Secara keseluruhan, pemahaman mengenai patogenesis, gambaran histopatologi, dan peran jalur JAK-STAT masih harus diteliti lebih lanjut untuk mendukung diagnosis, menilai prognosis, dan mengarahkan pengembangan terapi yang lebih spesifik pada psoriasis.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global report on psoriasis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2025 Sept 6]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/204417>.
2. Ben Abdallah H, Johansen C, Iversen L. Key signaling pathways in psoriasis: Recent insights from antipsoriatic therapeutics. *Psoriasis* (Auckl). 2021;11:83–97.
3. Bologna JL. *Dermatology - E-Book: 2-Volume Set*. 5th ed. Chantilly: Elsevier; 2024. p. 139-63.
4. Y G Anupama, Patil SB. A retrospective clinicohistopathological study of psoriasis. *IP Indian J Clin Exp Dermatol*. 2020;6:222–6.
5. Novianto E, Budianti W, Fitri E, Wiryadi B, Soebaryo R, Puspongoro E, et al. Indonesian clinical practice guidelines for systemic and biologic agents for adults with plaque psoriasis. *J Gen - Proced Dermatol Venereol Indones*. 2021;5:152–70.
6. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. JAK inhibitor: Introduction. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2023;89:688–90.
7. Misra R, et al. JAK/STAT Pathway in psoriasis and psoriatic arthritis: Insights into inflammation and tissue remodeling. *Dermia*. 2025;5:1-12.
8. Kvist-Hansen A, Hansen PR, Skov L. Systemic treatment of psoriasis with JAK inhibitors: A review. *Dermatol Ther*. 2020;10:29–42.
9. Miot HA, Criado PR, De Castro CCS, Ianhez M, Talhari C, Ramos PM. JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2023;98:656–77.
10. Furtunescu AR, Georgescu SR, Tampa M, Matei C. Inhibition of the JAK-STAT pathway in the treatment of psoriasis: A review of the literature. *Int J Mol Sci*. 2024;25:4681.
11. Chakith M. R. S, Pradeep S, Gangadhar M, Maheshwari N. C, Pasha S, Kollur SP, et al. Advancements in understanding and treating psoriasis: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *PeerJ*. 2025;13:e19325.
12. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. *Fitzpatrick's dermatology*. 9th ed. New York, N.Y: McGraw-Hill Education LLC; 2019.
13. Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, MacKee PH, Billings SD, editors. *McKee's pathology of the skin: with clinical correlations*. Fifth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p. 201-40.
14. Dragotto M, D'Onghia M, Trovato E, Tognetti L, Rubegni P, Calabrese L. Therapeutic potential of targeting the JAK/STAT pathway in psoriasis: Focus on TYK2 inhibition. *J Clin Med*. 2024;13:3091.
15. Sawitri S, Fadila A, Wiratama PA, Listiawan MY, Indramaya DM, Damayanti D. The correlation between histopathology severity score, expression of JAK1 and expression of STAT3 in psoriasis vulgaris. *J Pak Assoc Dermatol* [Internet]. 2023; 33. Available from: <https://www.jpapd.com.pk/index.php/jpad/article/view/2107>.
16. Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: From bench

- to clinic. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6:402.
17. Farag AGA, Samaka R, Elshafey EN, Shehata WA, El Sherbiny EG, Hammam MA. Immunohistochemical study of janus kinase 1/signal transducer and activator of transcription 3 in psoriasis vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019 July;Volume 12:497–508.
18. Yan BX, Chen XY, Ye LR, Chen JQ, Zheng M, Man XY. Cutaneous and systemic psoriasis: Classifications and classification for the distinction. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:649408.
19. Wang J, Ma T, Sun X, Liu L, Hong S, Cha H, et al. Efficacy and safety of janus kinase inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: An analysis of evidence from 2014 to 2022. *Heliyon*. 2025;11:e42084.