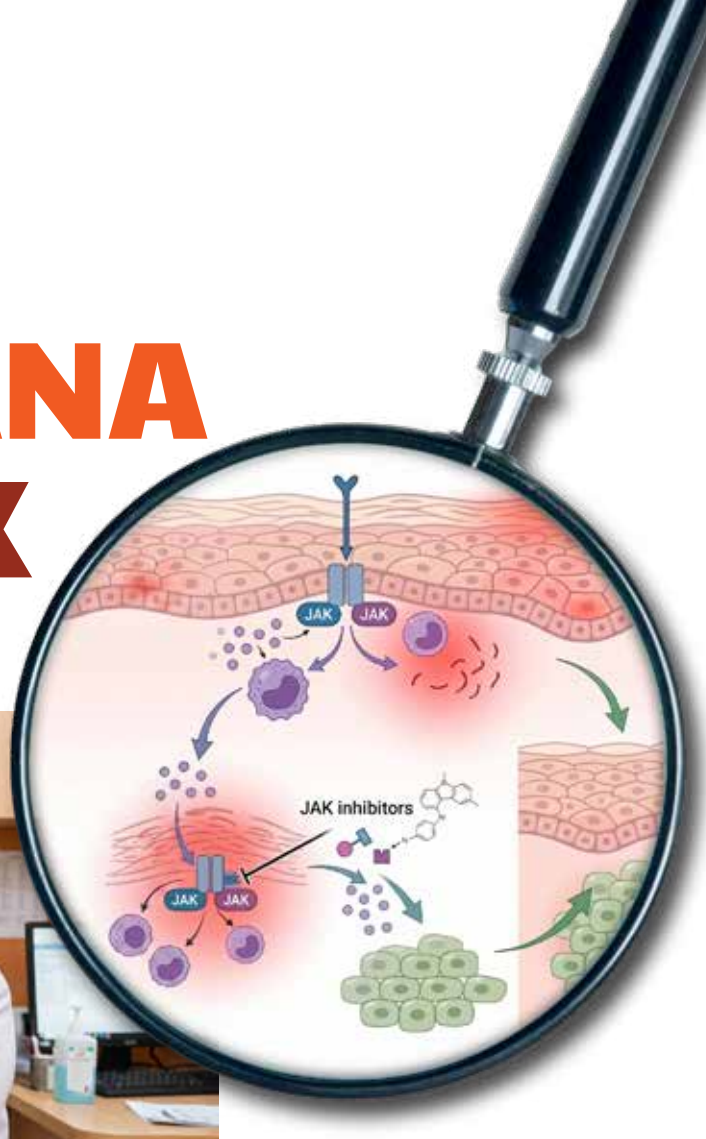
Peran JAK Inhibitor DALAM TATA LAKSANA DERMATITIS ATOPIK

dr. Catharina Sagita Moniaga, Sp.DVE, MKes, PhD





Dermatitis atopik (DA), atau eksim, adalah penyakit inflamasi kulit kronis-residif, ditandai oleh disregulasi imun, disfungsi sawar kulit, dan gambaran klinis yang heterogen. DA dapat digolongkan menjadi bentuk intrinsik dan ekstrinsik serta memiliki beberapa endotipe berdasarkan status mutasi filaggrin, ras, dan usia awitan[1]. Secara epidemiologi, DA merupakan penyakit kulit inflamasi kronis tersering di dunia, mempengaruhi sekitar 13% anak dan 7% dewasa[2].

Secara klinis, DA ditandai oleh lesi eksematosa yang gatal dengan pola distribusi khas sesuai usia, disertai kekeringan kulit yang dominan. Pruritus merupakan gejala paling mengganggu pasien, yaitu sekitar 85% pasien DA sedang-berat melaporkan gatal setiap hari, dan 42% di antaranya mengalami gatal selama 18 jam atau lebih per hari[2]. Inflamasi kronis dapat menimbulkan likenifikasi serta meningkatkan risiko infeksi kulit berulang, terutama kolonisasi *Staphylococcus aureus* dan infeksi virus herpes[1]. Lebih dari 40% anak dan 60% dewasa dengan DA melaporkan nyeri kulit, sedangkan gangguan tidur dilaporkan pada 47–80% anak dan 33–87% dewasa akibat siklus gatal-garuk, terutama pada malam hari[2]. DA juga membawa beban psikologis seperti kecemasan, depresi, rendahnya percaya diri, dan isolasi sosial, baik pada pasien maupun pengasuhnya[1,2].

Patogenesis DA bersifat multifaktorial, melibatkan interaksi antara predisposisi genetik (misalnya mutasi gen filaggrin), disfungsi sawar epidermis, dan disregulasi respons imun tipe 2. Kerusakan sawar kulit memicu keratinosit melepaskan alarmin *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), Interleukin (IL)-25, dan IL-33 yang mengaktifkan sel limfoid tipe 2 dan sel dendritik, sehingga terjadi polarisasi sel T helper 2 (Th2). Pada fase akut, sitokin Th2 utama antara lain IL-4, IL-5, IL-13, dan IL-31, mendominasi dan menimbulkan disfungsi sawar, inflamasi, serta pruritus. Sedangkan pada fase kronis sitokin Th1, Th17, dan Th22 turut berperan dalam pembentukan lesi likenifikasi[1].

Hampir seluruh sitokin kunci tersebut menghantarkan sinyalnya melalui jalur *Janus kinase*–signal *transducer and activator of transcription* (JAK-STAT) [1,3]. Famili JAK terdiri atas empat anggota, yaitu JAK1, JAK2, JAK3, dan tyrosine kinase 2 (TYK2), yang berikatan dengan domain intraseluler reseptor sitokin. Pengikatan sitokin memicu dimerisasi reseptor dan fosforilasi JAK, lalu memfosforilasi protein STAT, dan kemudian STAT terfosforilasi berdimerisasi dan bertranslokasi ke nukleus untuk mengatur transkripsi gen target. Sebagai contoh, IL-4 menghantarkan sinyal melalui JAK1/JAK3 pada reseptor tipe I, atau melalui JAK1/TYK2 bersama IL-13 pada reseptor tipe II, sedangkan IL-31 dan TSLP menghantarkan sinyal melalui kombinasi JAK1/JAK2[3]. Di luar peran inflamasinya, jalur JAK-STAT, khususnya STAT3, juga mengatur ekspresi protein sawar kulit seperti filaggrin dan lorikrin, serta memodulasi saraf perifer penghantar sinyal gatal. Oleh karena itu, hiperaktivasi JAK berkontribusi terhadap disfungsi sawar maupun pruritus kronis pada DA[1,3], dan mendasari penghambatan JAK sebagai strategi terapeutik yang dapat memutus banyak jalur sitokin patogenik melalui satu molekul.

Tata laksana DA menganut pendekatan bertahap. Terapi dasar untuk seluruh derajat keparahan adalah edukasi, penghindaran faktor pencetus, dan pelembap, dilanjutkan dengan anti-inflamasi topikal berupa kortikosteroid topikal atau inhibitor kalsineurin topikal[2]. Seiring perkembangan ilmu, pilihan topikal nonsteroid turut berkembang, meliputi inhibitor fosfodiesterase-4 (crisaborol, roflumilast), agonis reseptor aril hidrokarbon (tapinarof), serta JAK inhibitor topikal seperti ruksolitinib dan delgositinib[4].

Meski demikian, terapi yang ideal bagi DA sedang-berat tetap menjadi tantangan[3]. Imunosupresan sistemik konvensional, seperti siklosporin, azatioprin, metotreksat, dan mikofenolat mofetil, memiliki onset kerja yang relatif lambat (kecuali siklosporin), efikasi yang bervariasi antarindividu, pemantauan laboratorium ketat, serta risiko toksisitas organ pada penggunaan jangka panjang. Kortikosteroid sistemik tidak direkomendasikan untuk pemakaian rutin karena risiko *rebound flare* dan efek metabolik-endokrin yang bermakna[5,6]. Agen biologik seperti dupilumab (anti-reseptor IL-4 dan IL-13) memberikan perbaikan kulit bersih pada kurang dari separuh pasien setelah 16 minggu monoterapi sehingga kurang ideal untuk mengatasi flare akut, dan injeksi berkala yang dapat menurunkan kepatuhan pasien[1,6]. Beban biaya penderita DA juga menjadi hambatan, dengan sebagian sediaan topikal dan sistemik generasi baru berharga sangat tinggi[2]. Berbagai keterbatasan inilah yang mendorong pengembangan alternatif terapi sistemik bertarget yang bekerja lebih cepat dan luas, termasuk golongan JAK inhibitor, di samping perluasan golongan agen biologik lain[6,7].

Hampir seluruh sitokin utama pada patogenesis DA menghantarkan sinyal melalui JAK1, dan umumnya berpasangan dengan JAK2, JAK3, atau TYK2. Dengan demikian inhibisi JAK1, dengan atau tanpa JAK2, dipandang sebagai strategi yang ideal. Secara topikal, ruksolitinib (inhibitor JAK1/JAK2) telah disetujui untuk DA ringan-sedang pada usia ≥12 tahun dan terbukti superior dalam memperbaiki *Eczema Area and Severity Index* serta menurunkan pruritus secara bermakna dalam 12 jam pertama aplikasi, dengan tolerabilitas kulit yang baik[1,3]. Delgositinib (pan-JAK) merupakan alternatif topikal di Jepang[3,4].

Secara oral, tiga JAK inhibitor telah mendapat persetujuan luas untuk DA sedang-berat, yaitu abrocitinib dan upadacitinib (keduanya selektif JAK1) serta baricitinib (JAK1/JAK2)[1,3,6,7]. Pedoman JAAD 2024 memberikan rekomendasi kuat terhadap penggunaan ketiganya sebagai terapi sistemik lini lanjut, sejajar dengan dupilumab dan tralokinumab[5]. Pada uji klinis *head-to-head*, upadacitinib dan abrocitinib dosis tinggi mencapai EASI-75 lebih cepat dan pada proporsi pasien yang lebih besar dibanding dupilumab, disertai perbaikan pruritus bermakna sejak minggu pertama terapi sehingga menjadi suatu keunggulan yang relevan secara klinis[1,6,7]. Baricitinib, meski belum disetujui di Amerika Serikat, telah disetujui di Eropa dan Jepang untuk DA sedang-berat pada dewasa maupun anak usia ≥2 tahun, dengan efikasi yang konsisten hingga 52–68 minggu terapi[1,6,7]. Baricitinib menunjukkan aksi awal cepat, yaitu 1 hari setelah dosis pertama, untuk meredakan gejala gatal dan gangguan tidur secara bermakna, dengan atau tanpa kortikosteroid topikal pada DA sedang-berat.[8]

Dari segi keamanan, efek samping tersering JAK inhibitor bersifat ringan-sedang, meliputi jerawat, nasofaringitis, sakit kepala, infeksi saluran napas atas, mual, serta peningkatan risiko infeksi herpes tergantung dosis[1,3,6]. *Black box warning* terkait risiko kejadian kardiovaskular mayor, keganasan, tromboemboli vena, dan mortalitas yang diperkirakan dari studi pada populasi artritis reumatoid berisiko tinggi, tetap diberlakukan meskipun data uji klinis pada populasi DA belum menunjukkan peningkatan bermakna kejadian tersebut[2,3,6]. Selain itu pemantauan JAK inhibitor meliputi skrining infeksi laten, profil lipid, hitung darah lengkap, serta fungsi hati dan ginjal. Berdasarkan uraian di atas, JAK inhibitor, baik dalam bentuk topikal maupun oral, kini menjadi bagian penting dari algoritme tata laksana DA sedang-berat sebagai terapi bertarget yang bekerja lebih cepat dan melengkapi pilihan biologik yang telah ada, meskipun memerlukan pemantauan keamanan dan mempertimbangkan profil risiko individual pasien[2,6]. Selain itu, pemahaman mengenai peran sentral jalur JAK-STAT dalam patogenesis jangka panjang tetap diperlukan untuk mengoptimalkan pemanfaatannya dalam praktik klinis sehari-hari. **MD**

Daftar Pustaka

1. Huang IH, Chung WH, Wu PC, Chen CB. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: an updated review. Front Immunol. 2022;13:1068260.
2. Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. Ann Allergy Asthma Immunol. 2024;132(3):274-312.
3. Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(4):927-940.
4. Gallagher K, Halperin-Goldstein S, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis update. Ann Allergy Asthma Immunol. 2025;135(5):498-510.
5. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. J Am Acad Dermatol. 2024;90(2):e43-e56.
6. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Barbarot S, Bieber T, et al. European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: living update. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025;39(9):1537-1566.
7. Müller S, Maintz L, Bieber T. Treatment of atopic dermatitis: recently approved drugs and advanced clinical development programs. Allergy. 2024;79(6):1501-1515.
8. Buhl T, Rosmarin D, Serra-Baldrich E, Fernandez-Penas P, Igarashi A, Konstantinou MP, et al. Itch and sleep improvements with baricitinib in patients with atopic dermatitis: A post hoc analysis of 3 phase 3 studies. Dermatol Ther (Heidelb). 2021;11:971-982