

PENGGUNAAN ESTER ASAM FUMARAT ORAL DALAM PENGOBATAN KASUS DERMATOLOGI

Elina Rahma¹, Dwi Indria Anggraini²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung

²Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, Rumah
Sakit Dr. H. Abdoel Moeloek – Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Ester asam fumarat oral (FAE) merupakan senyawa yang menarik dalam bidang dermatologi. FAE bekerja pada sel kulit dan jaringan sitokin. Sejauh ini hanya campuran *dimethylfumarate* (DMF) dan *monoethylfumarate* (MEF) yang telah mendapatkan persetujuan untuk perawatan oral psoriasis jenis plak sedang hingga parah.

Metode: Artikel disusun menggunakan metode *literature review*, melibatkan 34 literatur bersumber dari buku dan jurnal.

Pembahasan: Dimetilfumarat tampaknya menjadi komponen aktif utama. Penting untuk menekankan perbedaan antara asam fumarat dan ester asam fumarat. Formulasi asam fumarat tersedia sebagai suplemen kesehatan dan sering dipasarkan sebagai obat alternatif alami untuk mengobati psoriasis, namun buruk diserap oleh usus dan diekskresikan melalui urin tanpa memiliki efek terapi. Meskipun mode aksi FAE dan mekanisme kerja dalam terapi psoriasis masih belum jelas, bukti menunjukkan bahwa itu tidak ada hubungannya dengan siklus Krebs dan senyawa aktif utama DMF. Ada bukti bahwa FAE tidak hanya efektif dan aman pada psoriasis tetapi juga penyakit non-infeksi granulomatosa seperti *granuloma annulare*, *necrobiosis lipoidica*, dan sarkoidosis. Penelitian *in vitro* dan hewan menunjukkan beberapa aktivitas dalam melanoma ganas juga.

Simpulan: Ester asam fumarat oral (FAE) banyak digunakan dalam beberapa kasus dermatologi

Kata kunci: asam fumarat, dermatologi, psoriasis, sarkoidosis

USE OF ORAL FUMARIC ACID ESTERS IN TREATMENT OF DERMATOLOGY CASES

ABSTRACT

Introduction: Oral fumaric acid (FAE) esters are interesting compounds in the field of dermatology. FAE works on skin cells and cytokine tissue. So far only a mixture of *dimethylfumarate* (DMF) and *monoethylfumarate* (MEF) have been approved for oral treatment of moderate to severe plaque psoriasis.

Method: The article was prepared using the literature review method, involving 34 literature sourced from books and journals.

Discussion: Dimethylfumarat seems to be a major active component. It is important to emphasize the difference between fumaric acid and fumaric acid esters. Fumaric acid formulation is available as a health supplement and is often marketed as a natural

alternative medicine to treat psoriasis, but it is poorly absorbed by the intestine and excreted through urine without having a therapeutic effect. Although the mode of action of FAE and its mechanism of action in psoriasis therapy is still unclear, the evidence shows that it has nothing to do with the Krebs cycle and the main active compound DMF. There is evidence that FAE is not only effective and safe in psoriasis but also non-infectious granulomatous diseases such as granulomas annulare, necrobiosis lipoidica, and sarcoidosis. In vitro and animal studies show some activity in malignant melanoma as well.

Conclusion: Oral fumaric acid (FAE) esters are widely used in some dermatology cases

Keywords: fumaric acid, dermatology, psoriasis, sarcoidosis

1. PENDAHULUAN

Ester asam fumarat oral (FAE) adalah molekul asam dikarbonat sederhana yang menunjukkan efek modulasi kekebalan tubuh pada sistem sel-T.^[1] Schweckendiek, seorang ahli kimia Jerman, pertama kali mengusulkan FAE menjadi pengobatan oral untuk psoriasis vulgaris pada tahun 1959 setelah sejumlah percobaan sendiri dan dilaporkan perbaikan positif dari lesi psoriasisnya sendiri. Setelah dikembangkannya beberapa formulasi asam fumarat, campuran yang terdiri dari FAE yang berbeda dengan *dimethyl fumarate* (DMF) dan garam monoetilfumarat (MEF) menunjukkan efikasi dan bioavailabilitas yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan asam fumarat itu sendiri.^[2,3]

Awal tahun 1980-an dilakukan studi observasi awal di Swiss dan Belanda. Hasil penelitian ini membantu menunjukkan kemanjuran dan keamanan profil fumarat. Pada akhirnya membuka jalan untuk persetujuan campuran DMF dengan *calcium*, *magnesium*, dan *zinc monoethyl ester* garam dalam pengobatan psoriasis.^[4] FAE disetujui di Jerman pada tahun 1994 dengan nama merek Fumaderm® untuk digunakan dalam kasus psoriasis vulgaris berat. Sejak persetujuan resminya, Fumaderm® telah menjadi obat pilihan untuk perawatan sistemik psoriasis di Jerman, terhitung sekitar 66% dari pasien yang diresepkan untuk manajemen psoriasis sistemik.^[5]

Psoriasis adalah penyakit kronis, tidak menular, menyakitkan, menodai dan melumpuhkan yang tidak ada obatnya dan memiliki dampak negatif yang besar pada kualitas hidup pasien. Ini dapat terjadi pada semua usia, dan paling sering terjadi pada kelompok usia

50-69 tahun. Prevalensi psoriasis yang dilaporkan di negara-negara berkisar antara 0,09% dan 11,4%, membuat psoriasis menjadi masalah global yang serius. Pengobatan psoriasis masih didasarkan pada pengendalian gejala. Terapi topikal dan sistemik serta fototerapi yang digunakan dalam terapi. Dalam praktiknya, kombinasi metode ini sering digunakan. Kebutuhan untuk perawatan biasanya seumur hidup dan ditujukan untuk remisi. Sejauh ini, tidak ada terapi yang akan memberi harapan untuk penyembuhan psoriasis yang lengkap.^[6]

Penyakit granulomatosa non-infeksi pada kulit merupakan kelompok luas dari kondisi inflamasi reaktif. Sebagai kelompok, mereka relatif sulit untuk di diagnosis dan dibedakan baik secara klinis maupun histologis. Banyak dari gangguan ini memiliki hubungan yang signifikan dengan penyakit sistemik yang berdampak pada prognosis pasien. Pengobatan untuk penyakit ini juga pengendalian gejala saja sama seperti terapi pada psoriasis. Kondisi granulomatosa non-infeksi contohnya, *granuloma annulare*, *necrobiosis lipidica* yang diinduksi oleh *rheumatoid nodulosis*, sarkoidosis, dan masih banyak penyakit kulit yang lain.^[7] Dalam tulisan ini, akan menjelaskan penelitian terbaru dalam penatalaksanaan kasus-kasus dermatologi yang menggunakan FAE.

2. METODE

Metode dalam penulisan tinjauan pustaka ini menggunakan *literature review* menggunakan *literature searching*. Hasil *literature searching*, didapatkan 34 sumber pustaka yang berasal dari Google, PubMed, MeSH, dan SCOPUS. Kriteria inklusi yang



masuk dalam tinjauan ini yaitu pustaka yang berkisar tahun terbit 2011 hingga 2020. Pencarian pustaka menggunakan kata kunci yang berhubungan dengan ester asam fumarate oral meliputi farmakodinamik, farmakokinetik, berhubungan dengan kasus dermatologi, dll.

3. PEMBAHASAN

FAE adalah senyawa kimia yang berasal dari asam fumarat dan zat antara dari siklus asam sitrat yang digunakan untuk mengatur keasaman. Bentuk ester asam fumarat, seperti dimetil fumarat (DMF), *monomethylfumarate* (MMF), dan *monoethylfumarate* (MEF), dikembangkan karena bioavailabilitas oral yang buruk dan penyerapan asam fumarat. Sebuah percobaan yang dilakukan pada tahun 1989 menunjukkan bahwa monoterapi MEF tidak memiliki efek yang lebih baik terhadap plasebo bila dibandingkan dengan monoterapi DMF.^[3]

Tablet salut enterik yang mengandung DMF di absorpsi di usus halus dan dimetabolime dengan cepat menjadi MEF dan tersaponifikasi parsial dalam usus secara basa. Setelah metabolisme DMF di usus, MEF diserap, didistribusikan ke seluruh tubuh, dan mudah terdeteksi dalam plasma.^[8] Kadar DMF dan asam fumarat plasma tidak mudah terdeteksi.^[9] Meskipun DMF tidak terdeteksi *in vivo* dan sebelumnya diyakini sepenuhnya dimetabolime di usus, hasil studi analisis sampel urin menunjukkan bahwa sebagian besar DMF lolos saat hidrolisis dalam lumen dan sebagai gantinya memasuki sirkulasi di mana akan menghabiskan *intraseluler glutathione* (GSH) dalam sel-sel kekebalan tubuh. Hal ini mungkin terkait dengan pelepasan sitokin anti-inflamasi dan induksi apoptosis.^[10] Studi terbaru lebih lanjut bertentangan dengan gagasan metabolisme DMF lengkap dalam usus dan lebih mengarah bahwa DMF dapat memasuki sirkulasi pra-sistemik sebelum dipecah menjadi MMF. Kurangnya DMF dalam plasma mungkin karena waktu paruh yang singkat dan pengirimannya oleh vena portal ke hati di mana ia mengalami metabolisme *first-pass* oleh hati. Temuan ini berkorelasi

lebih baik dengan peningkatan efektivitas DMF dalam sejumlah tes *in vitro* dari pada MMF metabolit yang disarankan.^[9]

Dimetilfumarat telah diusulkan sebagai komponen aktif utama yang memberikan efek terapeutik pada pasien psoriasis. Meskipun telah ada peningkatan jumlah pengetahuan yang diperoleh mengenai sifat farmakokinetik FAE, studi lebih lanjut harus dilakukan untuk mendapatkan penjelasan tentang metabolisme, penyerapan, dan lama efek FAE.^[11]

Psoriasis adalah kondisi kulit hiperplastik kronis yang ditandai oleh proliferasi keratinosit yang terlalu banyak sehingga menimbulkan plak eritematosa, pruritus, dan bersisik di seluruh tubuh. Ini dikenal sebagai kondisi kompleks yang dihasilkan dari kombinasi rumit pemicu genetik, epigenetik, dan lingkungan. Meskipun patogenesis definitif dari diagnosis ini sebagian besar sulit dipahami, telah dipostulatkan bahwa kondisi ini adalah hasil dari disfungsi imunologis. FAE telah berteori untuk memperbaiki psoriasis melalui sejumlah mekanisme.^[12]

Subset Th1 dari sel *T helper* CD4⁺ pada awalnya dianggap sebagai pemeran utama dalam patogenesis psoriasis; Namun, selama dua dekade terakhir, banyak kemajuan telah dibuat mengenai pemahaman etiologi penyakit. Hal ini menyebabkan identifikasi berbagai subset sel imun *T helper* CD4⁺ yang berkontribusi pada manifestasi psoriasis. Saat ini, secara umum diterima bahwa sel-sel Th17 dan himpunan sel *T helper* lainnya memainkan peran penting dalam menyebarkan respon inflamasi pada psoriasis.^[13] Transmigrasi sel Th17 dan Th1 ke dalam kulit menghasilkan proliferasi keratinosit, perekrutan neutrofil, dan peningkatan generasi pembuluh kecil.^[14] Perawatan konvensional diberikan dengan tujuan mengendalikan gejala dan meningkatkan kualitas hidup. Selain *Methotrexate*, siklosporin, dan acitretin, beberapa negara di luar Amerika Serikat telah mulai menggunakan FAE sebagai pengobatan sistemik untuk psoriasis.^[15]

Mekanisme aksi FAE dan efek spesifiknya pada jalur pensinyalan intraseluler tidak sepenuhnya dipahami.



FAE mengandung campuran DMF dan MMF. DMF, komponen paling aktif dari FAE, adalah *prodrug* yang selanjutnya dimetabolisme menjadi MMF, metabolit bioaktif *in vivo*, dan *S-(1,2-dimethoxycarbonyl) glutathione*.^[11] DMF telah terbukti efektif dalam pengelolaan pasien dengan psoriasis melalui pengaruhnya yang potensial pada jalur transduksi sinyal pro-inflamasi dan pengurangan *subset* sel T lesional yang menormalkan hiperproliferasi epidermal keratinosit.^[16]

Seperti pemahaman tentang patogenesis psoriasis telah terbentuk selama beberapa dekade terakhir, sejumlah postulat mengenai mekanisme aksi FAE telah diusulkan. Teori sebelumnya menunjukkan bahwa FAE dapat bertindak dengan secara langsung menghambat proliferasi keratinosit, mengurangi produksi kemokin yang terlibat dalam perekrutan neutrofil dan aktivasi limfosit T, dan memodulasi sistem kekebalan dengan memengaruhi ekspresi molekul adhesi dan penggulangan leukosit.^[17] Selain itu, DMF dapat memainkan peran dalam mengurangi ekspresi endotel reseptor faktor pertumbuhan endotel 2 vaskular (VEGFR2) dan selanjutnya menghambat proliferasi dan kelangsungan hidup sel endotel.^[10,18]

Studi yang lebih baru telah bergeser ke gagasan bahwa DMF dapat meningkatkan kadar GSH intraseluler yang lebih lanjut sehingga menghambat masuknya *nuclear factor-kappa B* (NFkB) ke dalam nukleus, di mana ia biasanya bertindak dalam produksi sitokin pro dan antiinflamasi, proliferasi sel, dan apoptosis; hal ini dipercaya secara efektif menghasilkan pengurangan jalur transduksi sinyal proinflamasi.^[19] Selain itu, FAE telah dicatat untuk memberikan efek sitoprotektif pada sistem saraf dan menghambat produksi interleukin-12 dan interleukin-23 oleh sel-sel dendritik selama episode inflamasi.^[20,21]

Pasien yang dipertimbangkan untuk diberikan FAE harus secara resmi didiagnosis dengan psoriasis sedang sampai parah yang refrakter terhadap bentuk-bentuk lain dari perawatan konvensional. FAE direkomendasikan

untuk mereka yang berusia di atas 18 tahun. Meskipun FAE telah efektif dalam pengobatan satu set kecil kasus anak-anak, mereka harus digunakan dengan hati-hati pada pasien di bawah usia 18 tahun karena keterbatasan data dan kurangnya uji coba terkontrol secara acak mengenai kelompok usia ini.^[22] FAE tidak boleh digunakan pada pasien dengan penyakit gastrointestinal yang signifikan seperti gastritis kronis atau tukak lambung atau duodenum yang aktif atau penyakit hati atau ginjal yang parah. Kontraindikasi lain termasuk keganasan atau riwayat keganasan, dan leukopenia atau kelainan hematologis lainnya. Meskipun belum ada bukti bahwa FAE adalah teratogenik, obat ini harus dihindari pada wanita hamil atau menyusui karena data yang terbatas.^[23]

3.1 Psoriasis Plak

Meskipun ada data yang terbatas dari uji klinis terkontrol mengenai kemanjuran FAE dalam mengobati psoriasis, studi yang tersedia menunjukkan bahwa setelah 12-16 minggu pengobatan, 50% pasien mencapai pengurangan setidaknya 75% pada *baseline* berdasarkan skor *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI).^[24] Percobaan acak, *double-blind*, terkontrol plasebo pertama dilakukan di mana total 39 pasien yang hidup dengan psoriasis antara usia 20 dan 73 secara acak dibagi ke dalam kelompok perlakuan. Setelah 16 minggu pengobatan, kelompok yang diberikan kombinasi MEF dan DMF menunjukkan pengurangan rata-rata luas permukaan tubuh 14% (21% pada awal menjadi 6,7%). Peningkatan secara statistik signifikan jika dibandingkan dengan kelompok yang diberi tablet *octylhydrogen fumarate* atau plasebo. Dari 39 pasien yang awalnya terdaftar, 5 subjek mundur dari penelitian karena efek samping yang tidak diinginkan atau memburuknya gejala. Hasil penelitian menunjukkan manfaat pengobatan kombinasi dengan DMF dan MEF pada pasien dengan psoriasis dan memberikan dukungan awal untuk penggunaan FAE sebagai opsi pengobatan alternatif yang potensial.^[5]



Sebuah studi multisenter skala besar dengan psoriasis parah dilakukan, di mana penekanan ditempatkan pada penyesuaian dosis individu fumarat. Kelompok ini menunjukkan pengurangan rata-rata skor PASI 80% setelah 16 minggu perawatan yang dipantau dengan FAE. Studi ini mengungkapkan bahwa pengobatan FAE sistemik dapat digunakan sebagai pengobatan psoriasis yang efektif pada sekelompok besar orang. Efek samping yang dialami oleh 69% sampel, termasuk keluhan gastrointestinal, kemerahan dan peningkatan pruritus. Dosis maksimal enam tablet FAE digunakan oleh 46% pasien, di mana 17% mampu mengurangi dosis sambil mempertahankan efek terapeutik. Sebaliknya, 6% pasien mampu mencapai respon klinis yang memuaskan dengan hanya satu tablet setiap hari. Meskipun pedoman yang direkomendasikan mengenai pengobatan dengan FAE, penelitian ini menunjukkan pentingnya dosis individu. Setiap respon pasien harus dipantau secara hati-hati dan perawatannya disesuaikan dengan tepat untuk mengoptimalkan respon terhadap terapi FAE.^[25]

3.2 Psoriasis Kuku

Telah ada satu kasus psoriasis kuku yang berhasil ditatalaksana dengan FAE. Psoriasis kuku secara tradisional diobati dengan senyawa topikal dan sistemik. Peningkatan besar pada onikolisis kuku terlihat dalam waktu 10 bulan pengobatan pada pasien dengan rejimen FAE dengan dosis meningkat secara bertahap.^[23]

3.3 Granuloma Annulare

FAE dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan berbagai penyakit kulit granulomatosa tidak menular. Fumarate telah menunjukkan efektivitas dalam membersihkan lesi granulomatosa tidak menular dalam dua studi retrospektif skala kecil. FAE mengakibatkan lesi memudar, pipih, dan / atau memperbaiki penampilan lesi kulit granulomatosa. Sebagian besar pasien dengan penyakit granulomatosa telah menunjukkan peningkatan terapi dengan monoterapi

FAE. Ester asam fumarat oral dapat dianggap sebagai opsi perawatan yang mungkin untuk sebagian besar kondisi kulit granulomatosa tidak menular tanpa efek samping yang parah.^[26]

3.4 Sarkoidosis

Sarkoidosis adalah suatu kondisi yang ditandai oleh granuloma non-kandung yang dapat bermanifestasi di paru-paru, kelenjar getah bening, mata, atau kulit. Beberapa dapat diterapi secara konvensional menggunakan kortikosteroid dan klorokuin. FAE telah dilaporkan sebagai pilihan pengobatan yang efektif dalam kasus-kasus yang refrakter terhadap sejumlah perawatan tradisional. Dalam sebuah studi kasus yang dipublikasikan, tiga pasien yang didiagnosis dengan sarkoidosis kutaneus yang resisten terhadap pengobatan konvensional ditempatkan pada peningkatan dosis fumarat. FAE diberikan sesuai dengan dosis standar dan penjadwalan pada pasien. Ketiga pasien mencapai remisi lengkap setelah 4-12 bulan pengobatan dan melanjutkan dosis pemeliharaan yang disesuaikan untuk mencegah kekambuhan.^[27]

3.5 Necrobiosis Lipoidica

Necrobiosis lipoidica (NL) merupakan penyakit langka yang sering dikaitkan dengan diabetes mellitus. Belum ada pengobatan yang terbukti efektif untuk menatalaksana kasus ini ini. Biasanya, gejala dikurangi dengan kortikosteroid topikal dan sejumlah obat yang berbeda dengan keberhasilan yang berbeda-beda. Kemanjuran FAE telah dievaluasi dalam studi yang tidak terkontrol pada sekelompok kecil pasien dengan *necrobiosis lipoidica*. FAE menunjukkan peningkatan klinis positif yang signifikan secara statistik pada sebagian besar pasien yang diobati tanpa adanya efek samping yang tidak terduga. Studi pendahuluan ini menunjukkan bahwa FAE mungkin aman dan menguntungkan pada pasien yang menderita *necrobiosis lipoidica*.^[28]

3.6 Cutaneous Lupus Erythematosus

Hasil dari studi percontohan prospektif, label terbuka, fase II menunjukkan FAE sebagai pilihan

pengobatan yang efektif untuk *Cutaneous Lupus Erythematosus* (CLE). Sepuluh pasien yang didiagnosis dengan *discoid lupus erythematosus* (DLE) dan satu pasien yang didiagnosis dengan *subacute cutaneous lupus erythematosus* (SCLE) dengan lesi DLE tunggal dimasukkan dalam penelitian ini. Respon terhadap pengobatan diukur menggunakan *Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (RCLASI), yang diukur pada awal penelitian, 12 minggu, 24 minggu, dan 28 minggu setelah periode *follow-up*. Total skor aktivitas RCLASI menurun dari rata-rata 15,5 menjadi 9,9 pada 12 minggu dan tetap relatif menurun dengan skor 10,1 pada 24 minggu. Secara keseluruhan, penggunaan FAE off-label mengakibatkan berkurangnya aktivitas lesi kulit pada 7 pasien (1 pasien SCLE dan 6 pasien dengan resistensi terapi kronis DLE) dari 11 pasien. Efek samping yang dilaporkan termasuk kram perut, sakit kepala, diare, takikardia, dan kemerahan. Dengan konfirmasi lebih lanjut melalui uji coba terkontrol secara acak, FAE mungkin merupakan pengobatan yang aman dan efektif pada mereka dengan CLE yang sulit disembuhkan.^[29,30]

3.7 Alopecia Areata

Tujuh dari tiga belas pasien dengan alopecia areata resisten terhadap pengobatan konvensional selama setidaknya 6 bulan menunjukkan hasil positif dengan terapi FAE. Tiga pasien mengalami remisi yang hampir sempurna, satu pasien menunjukkan remisi fokal, sementara dua pasien menunjukkan perbaikan moderat dengan pertumbuhan kembali rambut tipis yang difus. Empat dari pasien dalam kohort tidak menerima manfaat terapi. FAE dapat bertindak dengan memodulasi proses pro-inflamasi pada pasien yang alopecia areata disebabkan oleh etiologi di mana proses ini dapat diatur.^[31]

3.8 Melanoma

Studi pengujian praklinis pada model hewan telah menunjukkan efek antiproliferatif dan antiapoptosis DMF dan kemampuan untuk mengurangi

proliferasi melanoma di lokasi primer dan metastasis ke kelenjar getah bening. Efek ini terlihat pada tikus dengan xenotransplantasi imunodefisiensi. Potensi DMF sebagai agen antimetastatik dalam pengobatan melanoma ganas. Studi ini menyimpulkan bahwa DMF bekerja dengan menghambat masuknya NFκB ke dalam sel dan invasi berikutnya dan metastasis sel melanoma.^[32] Dalam penelitian berikutnya, sel melanoma yang disuntikkan secara intradermal menunjukkan metastasis tertunda ke nodus sentinel ketika diobati dengan dacarbazine (DTIC) dan DMF. Kombinasi terapi ini juga mengurangi kepadatan pembuluh getah bening pada tumor primer ketika dievaluasi dengan PCR *real-time* dan imunohistokimia. Secara *in vitro*, DTIC dan DMF mampu mengganggu migrasi sel melanoma. Pengurangan ekspresi mRNA dan konsentrasi protein CXCL2 dan CXCL1, kemokin pro-migrasi, diamati secara *in vivo*.^[10]

Efek samping yang dialami akibat pengobatan dengan FAE relatif umum namun ringan. Efek samping yang paling umum diamati termasuk masalah gastrointestinal (termasuk nyeri lambung dan kerongkongan), diare, pembilasan, mual, dan kram perut.^[30] Efek samping ini, terutama efek gastrointestinal, sering dilaporkan pada awal pengobatan antara minggu 4 dan 12. Kemerahan cenderung dialami ½ hingga 2 jam setelah meminum tablet dan akan bertahan hingga ½ jam. Pada sebagian besar pasien yang mengalami respon yang merugikan, efek samping menghilang atau berkurang setelah mengurangi atau menghentikan pengobatan FAE.^[3,30]

Selain itu, beberapa pasien telah mengalami perubahan hematologis dengan FAE termasuk: leukopenia sementara, limfopenia, dan eosinofilia.^[33] Sejumlah pasien juga mengalami peningkatan enzim hati, trigliserida, kolesterol, proteinuria, dan serum kalium dan kreatinin. Fungsi organ menjadi normal dalam 3 bulan setelah penghentian pengobatan pada pasien yang mengalami gagal ginjal dan tes fungsi hati yang abnormal. Limfopenia dan leukopenia normal dalam 6 bulan.^[34]

Pasien di bawah terapi FAE harus dimonitor untuk fluktuasi nilai laboratorium. Parameter berikut harus diikuti: kreatinin serum, nitrogen urea darah, *alanin aminotransferase*, *aspartat aminotransferase*, dan *gammaglutamyl transferase* bersama dengan tes urine rutin dan jumlah darah termasuk sel darah putih. Nilai-nilai ini harus diambil sebelum memulai terapi untuk menetapkan profil dasar pasien. Setelah dimulainya terapi dengan FAE, nilai laboratorium harus dievaluasi ulang setiap bulan selama 6 bulan pertama. Jika parameter laboratorium tetap stabil selama 6 bulan pertama, penilaian ulang dapat diperpanjang hingga setiap 8 minggu.^[10,34]

4. SIMPULAN

Meskipun FAE saat ini masih banyak negara yang tidak menyetujui atau masih kontroversi untuk pengobatan psoriasis, penelitian dan investigasi lebih lanjut memungkinkan obat ini masih dapat digunakan sebagai pilihan perawatan. Sejak penemuan ini sekitar 50 tahun yang lalu, turunan FAE telah berhasil mengobati sejumlah penyakit kulit yang dimediasi autoimun seperti psoriasis, *necrobiosis lipoidica*, penyakit granulomatosa, sarkoidosis, lupus erytematosus, dan *alopecia areata*. Meskipun efek samping mungkin dialami cukup sering, dosis yang tepat dapat meningkatkan tolerabilitas. Efek samping yang umum termasuk ketidaknyamanan pencernaan, kemerahan, mual, muntah, dan diare. Perubahan hematologis minor seperti limfopenia, leukopenia, dan eosinofilia juga tidak umum dialami. Beberapa pasien dapat mengalami peningkatan enzim hati, trigliserida, kolesterol, proteinuria, dan serum kalium dan kreatinin. Dengan manajemen dan pemantauan yang tepat, sebagian besar pasien dapat melanjutkan terapi dengan fluktuasi minor pada nilai-nilai ini. Beberapa penelitian telah memberikan wawasan tentang keamanan dan kemanjuran fumarat baik dalam perawatan jangka pendek maupun jangka panjang dari sejumlah kondisi dermatologis. Hasil uji klinis yang sedang berlangsung dan masa depan akan

memberikan wawasan lebih lanjut tentang opsi pengobatan alternatif ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Müller S, Schultes D, Wilsmann-Theis D. *Management of plaque psoriasis in adults*. *Hautarzt*. 2020;71(3):227–43.
2. Balak DM. *Fumaric acid esters in the management of psoriasis*. *Psoriasis Targets Ther*. 2015;5:9–23.
3. Landeck L, Asadullah K, Amasuno A, Pau-Charles I, Mrowietz U. *Dimethyl fumarate (DMF) vs. monoethyl fumarate (MEF) salts for the treatment of plaque psoriasis: a review of clinical data*. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(6):475–83.
4. Gibson T, Lambert C, Dinges J. *Fumaric acid esters*. In: *Bioactive carboxylic compound classes: pharmaceuticals and agrochemicals*. first ed. KGaA Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co; 2016. p. 209–19.
5. Mrowietz U, Barker J, Boehncke WH, Iversen L, Kirby B, Naldi L, et al. *Clinical use of dimethyl fumarate in moderate-to-severe plaque-type psoriasis: a European expert consensus*. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(Suppl. 3):3–14.
6. Boehncke W-H, Schon MP. *Psoriasis*. *Lancet*. 2015 Sep;386(9997):983–94.
7. Schmitt A, Volz A. *Non-infectious granulomatous dermatoses*. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2019 May;17(5):518–33.
8. Brück J, Dringen R, Amasuno A, Pau-Charles I, Ghoreschi K. *A review of the mechanisms of action of dimethylfumarate in the treatment of psoriasis*. *Exp Dermatol*. 2018;27(6):611–24.
9. Emre S. *Review of the use of fumaric acid esters in dermatology*. *J Turk Acad Dermatol*. 2016;10(4):16104r1.
10. Yamauchi PS. *Biologic and Systemic Agents in Dermatology*. Los Angeles: Springer



- International Publishing; 2018. 199–208 p.
11. Ruggieri S, Tortorella C, Gasperini C. *Pharmacology and clinical efficacy of dimethyl fumarate (BG-12) for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10(1):229–38.
 12. Deng Y, Chang C, Lu Q. *The inflammatory response in psoriasis: a comprehensive review*. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50:377–89.
 13. Diani M, Altomare G, Reali E. *Helper cell subsets in clinical manifestations of psoriasis*. *J Immunol Res*. 2016;1(1):1–7.
 14. McCormick T, Ayala-Fontanez N, Soler D. *Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases*. *Psoriasis Targets Ther*. 2016;6:7–32.
 15. Boehncke W-H, Schön M. *Psoriasis*. *Lancet*. 2015;386:983–94.
 16. Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, Girolomoni G. *The interplay between keratinocytes and immune cells in the pathogenesis of psoriasis*. *Front Immunol*. 2018;9(1549):1–7.
 17. Harjunpää H, Asens ML, Guenther C, Fagerholm SC. *Cell adhesion molecules and their roles and regulation in the immune and tumor microenvironment*. *Front Immunol*. 2019;10(1078):1–24.
 18. Meissner M, Doll M, Hrgovic I, Reichenbach G, König V, Hailemariam-Jahn T, et al. *Suppression of VEGFR2 expression in human endothelial cells by dimethylfumarate treatment: Evidence for anti-angiogenic action*. *J Invest Dermatol*. 2011;131(6):1356–64.
 19. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. *NF- κ B signaling in inflammation*. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2(March):e17023.
 20. Geisel J, Bruck J, Glocova I. *Sulforaphane protects from T cell-mediated autoimmune disease by inhibition of IL-23 and IL-12 in dendritic cells*. *J Immunol*. 2014;192:3530–9.
 21. Wang Q, Chuikov S, Taitano S, Wu Q, Rastogi A, Tuck SJ, et al. *Dimethyl fumarate protects neural stem/progenitor cells and neurons from oxidative damage through Nrf2-ERK1/2 MAPK pathway*. *Int J Mol Sci*. 2015;16(6):13885–907.
 22. Steinz K, Gerdes S, Domm S, Mrowietz U. *Systemic treatment with fumaric acid esters in six paediatric patients with psoriasis in a psoriasis centre*. *Dermatol*. 2014;229:199–204.
 23. Reszke R, Szepletowski JC. *A safety evaluation of dimethyl fumarate in moderate-to-severe psoriasis*. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Mar 4;1:1–8.
 24. Atwan A, Ingram JR, Abbott R, Kelson MJ, Pickles T, Bauer A, et al. *Oral fumaric acid esters for psoriasis: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments*. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):873–81.
 25. Weisenseel P, Reich K, Griemberg W, Merten K. *Efficacy and safety of fumaric acid esters in combination with phototherapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (FAST)*. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2017;15:180–6.
 26. Lukács J, Schliemann S, Elsner P. *Treatment of generalized granuloma annulare – a systematic review*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(8):1467–80.
 27. Zouboulis CC, Lippert U, Karagiannidis I. *Multi-organ sarcoidosis treatment with fumaric acid esters: A case report and review of the literature*. *Dermatology*. 2014;228(3):202–6.
 28. Peckruhn M, Tittelbach J, Elsner P. *Update: Therapie der Necrobiosis lipidica*. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2017;15(2):151–7.
 29. Kuhn A, Landmann A,



- Patsinakidis N, Ruland V, Nozinic S. *Fumaric acid ester treatment in cutaneous lupus erythematosus (CLE): a prospective, open-label, phase II pilot study*. *Lupus*. 2016;25:1357–64.
30. Blake SC, Daniel BS. *Cutaneous lupus erythematosus: A review of the literature*. *Int J Women's Dermatology*. 2019;5(5):320–9.
31. Niculescu L, Heppt M V, Varga R, Steckmeier S, Wolff H, Tietze JK. *Retrospective analysis of the application of fumaric acid esters in 13 patients with alopecia areata*. *Eur J Dermatology*. 2018 May 1;28(3):376–7.
32. Kang KY, Hwang YH, Lee SJ, Jang HY, Hong SG, Mun SK, et al. *Verification of the Functional Antioxidant Activity and Antimelanogenic Properties of Extracts of Poria cocos Mycelium Fermented with Freeze-Dried Plum Powder*. *Int J Biomater*. 2019;2019:1–8.
33. Dickel H, Bruckner T, Altmeyer P. *Long-term real-life safety profile and effectiveness of fumaric acid esters in psoriasis patients: a single-centre, retrospective, observational study*. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(10):1710–27.
34. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al. *Guidelines Of Care For The Management Of Psoriasis With Systemic Non-Biological Therapies*. *J Am Acad Dermatol*. 2020;1:1–93.