



Hubungan Kadar IL-23 Serum dan Skor Psoriasis Area Severity Index (PASI)

YF Rahmat Sugianto, Lewie Suryaatmadja, ES Indrayanti

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

Latar belakang: Psoriasis adalah penyakit peradangan kronik residif dengan gambaran klinis plak eritematosa bersisik. Psoriasis mempengaruhi kualitas hidup penderitanya. Derajat keparahan psoriasis diukur dengan skor *Psoriasis Area Severity Index* (PASI), suatu metode yang relatif bersifat subyektif. Penelitian terbaru melaporkan kemungkinan peran IL-23 dalam patogenesis psoriasis. IL-23 menstimulasi proliferasi sel Th17 yang berperan pada kronisitas psoriasis. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi kadar IL-23 serum dan skor PASI pada penderita psoriasis.

Metode: Penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross-sectional*. Dua puluh enam penderita psoriasis dimasukkan dalam penelitian. Kadar IL-23 serum diukur menggunakan metode ELISA. Skor PASI diukur oleh tiga pengamat secara terpisah.

Hasil: Didapatkan peningkatan kadar IL-23 serum pada 23 penderita. Analisis statistik mendapatkan korelasi bermakna antara umur penderita dan lama sakit ($r=0,731$), lama sakit dan kadar IL-23 serum ($r=0,455$), kadar IL-23 serum dengan skor PASI ($r=0,992$) serta kadar IL-23 serum dengan stratifikasi skor PASI ($r=0,746$).

Simpulan: Kadar IL-23 serum meningkat pada penderita psoriasis. Makin lama penderita sakit makin tinggi pula kadar IL-23. Kadar IL-23 berkorelasi dengan keparahan penyakit. Hasil ini menunjukkan bahwa IL-23 berpotensi menjadi sasaran terapi yang baru bagi penderita psoriasis.

Kata kunci: psoriasis, kadar IL-23 serum, skor PASI

The correlation between IL-23 serum level and Psoriasis Area Severity Index (PASI) score

Abstract

Background: Psoriasis is a chronic inflammatory disease characterized by scaly erythematous patches. Psoriasis adversely affects its patients' quality of life. Its severity is measured by Psoriasis Area Severity Index Score (PASI), a relatively subjective tool. Recent studies proposed the possible important role of IL-23 in the pathogenesis of psoriasis. IL-23 promotes the proliferation of Th17 cells which is influential in psoriasis chronicity. The objective of the study was to determine the correlation of serum IL-23 level and PASI score in psoriatic patients.

Methods: Observational-analytic study with cross-sectional design. Twenty six psoriatic patients were included. Serum IL-23 levels were measured by ELISA. PASI scores were assessed by three observers.

Results: Serum IL-23 levels were elevated in 23 patients. Statistical analysis found significant correlation between age and duration of illness ($r=0.731$), duration of illness and IL-23 level ($r=0.455$), and serum IL-23 level with PASI score and stratified PASI score ($r=0.992$ and 0.746 , respectively).

Conclusion: IL-23 is overexpressed in psoriatic patients and correlated with disease severity. The duration of illness is parallel with increased serum IL-23 level. These results indicate that IL-23 may be an important new therapeutic target for psoriasis.

Key words: psoriasis, serum IL-23 level, PASI score

PENDAHULUAN

Psoriasis adalah penyakit peradangan kronik yang ditandai oleh hiperproliferasi dan peradangan epidermis dengan gambaran klinis berupa plak eritematosa bersisik.^{1,2} Winta RD dkk melaporkan di RSUP Dr. Kariadi terdapat 198 kasus (0,97%) psoriasis selama rentang waktu 5 tahun (2003–2007).³ Psoriasis

mempengaruhi kualitas hidup penderita. Pengobatannya belum memuaskan, serta mengakibatkan beban sosial dan ekonomi.^{4,5} Berbagai penelitian selama beberapa dekade terakhir telah menambah pengetahuan mengenai patogenesis psoriasis, dengan tujuan akhir untuk mendapatkan terapi yang lebih efektif atau benar-benar dapat menyembuhkan psoriasis.⁶⁻⁹ Selama sepuluh tahun

terakhir, pengetahuan tentang patogenesis psoriasis mengalami banyak kemajuan. Dahulu psoriasis dianggap sebagai gangguan hiperproliferasi keratinosit disertai diferensiasi abnormal epidermis, akan tetapi setelah diketahui pentingnya sitokin dalam imunopatogenesis psoriasis, pengetahuan kita tentang peran utama sel T sebagai penyebab penyakit ini semakin bertambah.⁹⁻¹¹

Psoriasis merupakan contoh penyakit di mana sitokin dan kemokin berperan penting. Gangguan pengaturan sitokin dan kemokin menyebabkan perubahan jaringan yang kompleks pada lesi psoriasis.¹² Hipotesis terbaru yang sedang dipelajari menyangkut patogenesis psoriasis adalah bahwa psoriasis merupakan penyakit otoinflamasi yang diperantarai oleh sel Th17 (satu tipe sel Th yang baru ditemukan). Hipotesis ini menjelaskan bahwa IL-23 yang diproduksi oleh sel dendritik teraktivasi adalah molekul pendahulu yang berperan penting untuk memicu terbentuknya lesi psoriasis. Sitokin ini akan menstimulasi sel Th17 untuk memproduksi IL-17A, IL-17F, IL-6, TNF- α dan IL-22. Sitokin yang dihasilkan oleh sel Th17 ini kemudian berperan penting pada langkah selanjutnya dalam patogenesis psoriasis, termasuk aktivasi dan proliferasi keratinosit dan sel endotel. Sebuah penelitian melaporkan bahwa IL-23 juga dapat menstimulasi proliferasi keratinosit secara tak langsung, melalui perantaraan IL-19 dan IL-24. Mekanisme yang mendasari bagaimana IL-23 menstimulasi produksi IL-19 dan IL-24, yang kemudian menstimulasi proliferasi keratinosit masih perlu diteliti lebih lanjut. Data terbaru dari berbagai penelitian menyatakan bahwa sitokin yang diproduksi oleh Th17 di atas meningkat pada lesi psoriasis dan berperan penting pada terbentuknya lingkungan proinflamasi dan kemotaktik yang menjadi ciri khas psoriasis. Simpulan yang dapat diambil dari data berbagai penelitian terakhir tentang psoriasis adalah bahwa IL-23 merupakan sitokin pengatur utama (*master regulator*) pada patogenesis psoriasis.^{13,14}

Manifestasi klinis psoriasis ditandai adanya papul atau plak eritema berbagai ukuran, batas tegas dan ditutupi skuama tebal warna putih keperakan.¹⁵ Predileksi lesi pada kulit kepala, permukaan ekstensor tungkai dan lengan, lutut, siku, umbilikus, regio sakral serta pada kuku.^{15,16} Pada kuku biasanya ditemukan *pitting nail*, *oil spot*, onikolisis, debris subungual dan deformitas kuku.¹⁷ Lesi kulit biasanya simetris dan dapat disertai gejala subyektif seperti gatal serta rasa terbakar.^{17,18} Lesi dapat timbul pada tempat trauma seperti garukan, lokasi *sunburn* atau pembedahan. Keadaan ini disebut fenomena Koebner atau isomorfik.¹⁶

Pada skuama berlapis dibuktikan dengan adanya fenomena tetesan lilin, yaitu menggores skuama pada lesi dengan skapel/kuku sehingga tampak garis putih merata dan kusut. Tanda Auspitz merupakan gambaran khas lesi psoriasis, dilakukan dengan pengelupasan

skuama lesi hiperkeratotik dalam dan didapatkan gambaran bintik pendarahan kecil yang disebabkan 'pemenggalan' papila dermis dan pelebaran serta berkelok-keloknya pembuluh darah. Tanda Auspitz ini lebih mempunyai nilai diagnostik. Bentuk klinis psoriasis dapat berupa: psoriasis vulgaris, gutata, plak kecil, inversa, eritrodermik, pustulosa, sebopsoriasis, psoriasis popok, psoriasis linier.¹⁹

Penilaian keparahan psoriasis yang akurat sangat penting dalam klinik dan penelitian. Salah satu alat ukur untuk menilai keparahan lesi psoriasis adalah PASI (*Psoriasis Area Severity Index*). Penilaian PASI pertama kali dirumuskan oleh Fredricksson dan Pettersson dan merupakan metode yang paling banyak dipakai untuk mengukur keparahan psoriasis dalam uji klinis. Metode ini praktis dan cepat, namun memiliki variabilitas intradan antar-pengamat yang tinggi. Skor PASI berkisar antara 0,0-72,0 dengan peningkatan sebesar 0,1 unit.^{20,21} Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi kadar IL-23 serum dan skor PASI pada penderita psoriasis.

METODE

Rancangan penelitian adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel penelitian adalah penderita psoriasis yang berobat ke Instalasi Rawat Jalan (IRJA) Kulit dan Kelamin di RSUP Dr. Kariadi Semarang, dengan periode pengumpulan sampel antara 1 Januari 2009 hingga 31 Mei 2009. Kriteria inklusi yang dipergunakan adalah: subyek berusia ≥ 14 tahun dan memenuhi diagnosis psoriasis gutata atau psoriasis vulgaris secara klinis. Kriteria eksklusi yang dipergunakan adalah: sedang menderita penyakit infeksi (disingkirkan melalui anamnesis saat pemilihan sampel dan pengukuran hitung leukosit darah), sedang menderita penyakit inflamasi lain selain psoriasis (disingkirkan melalui anamnesis saat pemilihan sampel), dan mendapatkan pengobatan sistemik immunosupresan, penghambat beta, penghambat ACE, anti malaria, atau litium kurang dari 2 minggu sebelum penelitian dan atau immunosupresan topikal di kulit kurang dari 1 minggu sebelum penelitian (disingkirkan melalui anamnesis saat pemilihan sampel). Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*, dan besar sampel dihitung menggunakan rumus besar sampel untuk uji korelasi.

Variabel yang diteliti adalah derajat keparahan psoriasis (skor PASI dari 0-72), kadar IL-23 serum, jenis kelamin, umur, jenis psoriasis dan lama sakit. Sampel penelitian menjalani wawancara oleh peneliti menggunakan kuesioner yang telah dipersiapkan sebelumnya untuk mendapatkan data demografik. Diagnosis psoriasis dan penentuan tipe klinisnya dilakukan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan dermatologik. Penilaian keparahan psoriasis menggunakan skor PASI dilakukan oleh tiga pengamat

secara terpisah dalam satu hari yang sama. Sampel darah diambil sebanyak 1 mL dari vena mediana cubiti, lalu dimasukkan ke dalam tabung *vacuntainer* dan dibawa ke Laboratorium GAKY Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang. Sampel darah disentrifugasi untuk memisahkan sel darah dengan plasma darah. Plasma disimpan dalam *deep freezer* (-700°C) dan bila telah terkumpul semua sampel plasma maka dilakukan pengukuran kadar IL-23. Pemeriksaan IL-23 dilakukan sesuai dengan metoda yang tercantum dalam *kit Human IL-23 ELISA* produksi *Bender Medsystems GmbH, Wina, Austria*.

Data yang terkumpul diperiksa, diberi kode dan dimasukkan ke dalam komputer. Data tentang karakteristik sampel penelitian, meliputi umur, jenis kelamin, jenis psoriasis, dan lama sakit diuji normalitas distribusinya dengan uji *Shapiro-Wilk*. Jika data-data tersebut terdistribusi normal maka dilakukan analisis uji beda kadar IL-23 serum berdasarkan umur, jenis kelamin, jenis psoriasis dan lama sakit menggunakan uji parametrik, bila distribusinya tidak normal maka dilakukan analisis dengan uji non-parametrik. Data skor PASI dari ketiga pengamat diukur kesesuaian antar pengamatnya dengan menggunakan koefisien Kappa. Data kadar IL-23 dan skor PASI dinilai normalitas distribusi datanya dengan uji *Shapiro Wilk*. Uji korelasi dilakukan menggunakan uji *Rank Spearman*. Korelasi kadar IL-23 serum dan skor PASI dianggap bermakna apabila koefisien korelasi (*r*) mendekati 1. Uji statistik dilakukan dengan program *Statistical Programs for Social Science* (SPSS) versi 15.0 (SPSS Inc., USA). Penelitian ini telah mendapat *ethical clearance* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan RS Dr. Kariadi Semarang dengan no. 72/EC/FK/RSDK/2009.

HASIL

Selama periode pengumpulan sampel didapatkan 26 subyek penderita psoriasis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan rentang usia 19-70 tahun (rerata + simpang baku = 44,19 ± 13,691). Semua subyek penelitian telah menandatangani lembar *informed consent*. Karakteristik sampel penelitian berdasarkan jenis kelamin (Tabel 1), jenis psoriasis (Tabel 2), skor PASI dan kadar IL-23 serum (Tabel 3) adalah sebagai berikut:

Jenis kelamin	Frekuensi	Persentase (%)
Laki-laki	14	53,8
Perempuan	12	46,2
Total	26	100

Jenis psoriasis	Frekuensi	Persentase (%)
Psoriasis gutata	2	7,7
Psoriasis vulgaris	24	92,3
Total	26	100

Lama sakit subyek penelitian bervariasi, dengan rentang 0,5 hingga 12 tahun (rerata ± simpang baku = 5,16 ± 3,79). Pada penelitian ini skor PASI dihitung oleh tiga pengamat secara terpisah dalam hari yang sama. Hasil penilaian kesesuaian skor PASI antar pengamat menggunakan koefisien Kappa adalah 0,918 (>0,8), sehingga kesesuaiannya sangat bermakna.²² Skor PASI pada sampel penelitian yang dikumpulkan pada periode kedua ini berkisar dari 6,3 hingga 49,5. Berdasarkan skor PASI, didapatkan 3 (11,5%) subyek penelitian yang menderita psoriasis ringan (skor PASI <8), 4 (15,4%) subyek yang menderita psoriasis sedang (skor PASI 8-12), dan 19 (73,1%) subyek yang menderita psoriasis berat (skor PASI > 12). Kadar IL-23 serum pada subyek penelitian berkisar dari 26,267 pg/mL hingga 982,92 pg/mL (kadar normal: 32 ± 33 pg/mL). Hanya ada tiga subyek dengan kadar IL-23 serum dalam batas normal. Analisis statistik mendapatkan korelasi bermakna antara umur penderita dan lama sakit (koefisien korelasi [*r*] = 0,713), lama sakit dan kadar IL-23 serum (*r*=0,455), lama sakit dan keparahan psoriasis (*r*=0,460) dan antara kadar IL-23 serum dengan skor PASI maupun stratifikasi skor PASI (*r* masing-masing = 0,992 dan 0,746).

PEMBAHASAN

Subyek penelitian terdiri dari 14 laki-laki dan 12 perempuan, hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa insidensi psoriasis seimbang antara pria dan wanita.¹⁹ Hampir seluruh subyek penelitian (92,3%) menderita psoriasis vulgaris, sehingga sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa psoriasis vulgaris adalah bentuk klinis psoriasis yang paling sering ditemukan.^{19,23} Lama sakit subyek penelitian bervariasi, namun sebagian besar subyek menderita psoriasis lebih dari 1 tahun sehingga sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa psoriasis adalah penyakit kronik-residif dengan berbagai macam kemungkinan faktor pencetus.¹⁹ Analisis korelasi umur penderita dan lama sakit menunjukkan korelasi yang bermakna, sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin tua umur penderita maka semakin lama pula psoriasis yang dideritanya. Uji korelasi juga mendapatkan korelasi bermakna antara lama sakit dengan kadar IL-23 serum, sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin kronik psoriasisnya maka

TABEL 3
Data kadar IL-23 serum dan skor PASI subyek penelitian

No.	Usia (tahun)	Lama sakit (tahun)	Skor PASI pengamat 1	Skor PASI pengamat 2	Skor PASI pengamat 3	Kadar IL-23 serum (pg/mL)
1	34	2	10,4	12,9	12	114,75
2	58	1	15,9	13,2	13,8	231,11
3	45	5	44	49,5	47,6	982,92
4	51	5	7,1	6,7	6,5	26,26
5	49	8	27,6	25,6	26,4	433,49
6	59	12	26,7	22,8	27	433,49
7	27	0,8	10,6	11,9	9,7	114,75
8	60	2	7,4	6,5	6,3	26,267
9	65	10	16,5	13,8	15,1	231,11
10	55	10	12,1	9	10,4	114,75
11	47	6	13,2	15	13,2	173,05
12	60	7	22,2	21,1	18,6	317,94
13	70	8	33,8	34,2	34,5	433,49
14	48	6	38,5	38,2	36,5	462,35
15	35	2	20,8	18,9	19	289,02
16	40	5	38,7	43,5	40,2	606,69
17	32	2	15,9	13,2	18,9	231,11
18	37	3	7	8,6	6,4	26,267
19	50	10	10,7	12,1	10,9	114,75
20	19	3	30,7	28,5	27,9	548,95
21	39	5	22,8	23,7	25,2	317,94
22	51	8	30,7	28,5	27,9	433,49
23	26	0,8	14,1	12,5	12,4	173,05
24	37	4	15,1	15,1	15,1	202,10
25	21	0,6	16,5	16,5	14,4	114,75
26	34	0,6	9,3	9,6	10,5	85,449

semakin tinggi pula kadar IL-23 serumnya. Uji korelasi antara lama sakit dengan keparahan psoriasis berdasarkan stratifikasi skor PASI juga mendapatkan korelasi bermakna, sehingga dapat disimpulkan bahwa makin kronik psoriasisnya maka makin berat pula derajat keparahan psoriasisnya.

Psoriasis adalah penyakit inflamasi kulit yang kompleks dan diduga diperantarai oleh sel Th1. Perkembangan terakhir melalui penelitian imunologi seluler menunjukkan bahwa satu jenis sel Th yang baru, yaitu Th17, berperan penting pada patogenesis psoriasis. Sitokin yang berperan penting dalam pembentukan,

proliferasi, dan kelangsungan hidup sel Th17 adalah IL-23. Jika psoriasis memang benar-benar suatu penyakit yang diperantarai oleh sel Th17, bukan sel Th1, maka sitokin tadi akan menjadi sasaran yang menarik untuk terapi di masa mendatang bagi penderita psoriasis.²³

IL-23 diproduksi oleh sel dendritik dan makrofag yang teraktivasi. IL-23 menstimulasi proliferasi sel T naif menjadi sel Th17. Sel Th17 ini berbeda dari sel Th1 dan Th2 karena mensekresi serangkaian sitokin proinflamasi yang spesifik, yaitu IL-17A, IL-17F, IL-6, TNF- α dan IL-22. Sitokin sel Th17 tadi akan meningkatkan proliferasi epidermis dan keratinosit, menimbulkan

inflamasi dan neovaskularisasi. IL-23 juga dapat meningkatkan produksi IL-19 dan IL-24 yang meningkatkan proliferasi keratinosit, kesemuanya akan menentukan keparahan psoriasis.^{14,24} IL-23 berperan penting pada respon imun terhadap infeksi akut serta penyakit inflamasi, terutama inflamasi otoimun. Kadar IL-23 pada orang normal yang diukur menggunakan metode ELISA adalah 32 ± 33 pg/mL.²⁵

Pada penelitian ini didapatkan bahwa 23 dari 26 sampel penelitian (88,5%) pada periode pengumpulan sampel kedua memiliki kadar IL-23 serum di atas kadar normal. Fakta ini sesuai dengan penelitian oleh Lee dkk (2004) dan Priskin G dkk (2006) yang menemukan peningkatan ekspresi IL-23 pada kulit penderita psoriasis.^{26,27} Hal menarik yang perlu diteliti lebih lanjut adalah apakah ada korelasi antara kadar IL-23 serum dan kadar IL-23 pada lesi kulit penderita psoriasis. Uji korelasi antara kadar IL-23 serum dan skor PASI pada penderita psoriasis mendapatkan korelasi yang kuat dengan koefisien korelasi (r) = 0,992. Uji korelasi antara kadar IL-23 serum dan stratifikasi skor PASI (psoriasis ringan/sedang/berat) juga menemukan korelasi yang kuat dengan $r = 0,746$. Fakta ini mirip dengan penelitian Arican O dkk (2005) yang menunjukkan bahwa peningkatan kadar IFN- γ , IL-12 dan IL-18 pada serum penderita psoriasis berkorelasi dengan keparahannya.²⁸

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa pada penderita psoriasis didapatkan peningkatan kadar IL-23 serum dan terdapat korelasi antara peningkatan kadar IL-23 serum dengan derajat keparahan yang dihitung menggunakan skor PASI. Semakin tua usia penderita makin lama pula ia telah menderita psoriasis. Semakin lama menderita psoriasis makin tinggi pula kadar IL-23 serumnya. Semakin lama menderita psoriasis, semakin berat pula derajat keparahannya. IL-23 dapat menjadi sasaran terapi psoriasis yang penting di masa depan.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menetapkan apakah kadar IL-23 serum dapat digunakan sebagai petanda keparahan psoriasis dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar dan menyingkirkan kemungkinan faktor perancu berupa infeksi akut dengan melakukan perhitungan kadar protein C-reaktif (CRP) pada subyek penelitian dan analisis sitogenetik untuk menentukan tipe HLA subyek penelitian. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menetapkan apakah ada korelasi antara kadar IL-23 serum dan kadar IL-23 pada lesi kulit penderita psoriasis. Perlu dilakukan perbandingan dengan sitokin-sitokin lainnya yang berperan dalam patogenesis psoriasis untuk mengetahui rangkaian panel sitokin mana yang dapat digunakan untuk mengukur keparahan psoriasis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Prinz JC. The role of T cells in Psoriasis. *European Academy of Dermatology and Venereology* 2003; 17:257-70.
2. Dogra A, Sachdeva S. Biologic Therapy in Psoriasis. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2006; 72:256-65.
3. Winta RD, Mulistyarini S, Budiastuti A, Indrayanti S. Psoriasis di RSUD Dr. Kariadi Semarang. Kumpulan naskah karya ilmiah kongres nasional XI PERDOSKI Palembang 2008.
4. Smith CH, Anstey CV, Barker JNWN, Burden AN, Chalmers RJG, Chandler D, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153: 486-97.
5. Greaves MW, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. In: Wood AJJ, editor. *Drug therapy*. *N Engl J Med* 1995; 332: 581-8.
6. Grove T, Mulfinger L. The pathogenesis of psoriasis: biochemical aspects. *J Young Invest [serial online]* 2001 [last update 31 Oktober 2005]; 4(1). Available in: URL: <http://www.jyi.org/volumes/volume4/issue1/articles/grove.html>
7. Nickoloff BJ, von den Driesch P, Raychaudhuri SP, Boehncke W-H, Morhenn VB, Farber EM, Holick MF, Schröder JM. Is psoriasis a T-cell disease? *Exp Dermatol* 2000; 9: 359-75.
8. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1098-107.
9. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 1-23.
10. Gottlieb Ab. Psoriasis: imunopathology and imunomodulation. *Dermatol Clin* 2001; 19:649-57.
11. Nickoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999; 135:1104-9.
12. Schon MP, Henning Boenckhe W. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352:1899-912.
13. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201(2):233-40.
14. Blauvelt A. New concepts in the pathogenesis and treatment of psoriasis: key roles for IL-23, IL-17A, and TGF- β 1. *Expert Rev Dermatol* 2007; 2(1):69-78.
15. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythematous-Papulo-Squamosa Disease. In: *Dermatology*. 2nd, completely. Revised. Berlin: Springer-Verlag, 2000: 585-608.
16. Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. UK: Blackwell Publishing Co, 2004: 35.1-35.50.
17. Habif TP. *Clinical Dermatology. A color guide to diagnosis and therapy*, 4th ed. London: Mosby, 2004: 209-39.
18. Berger TG, Odom RB, James WD. Psoriasis. In: *Andrew's Diseases of The Skin*, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 218-34.
19. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller A, Leffell DJ et al, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 2008. p.169-93
20. Wiryadi BE. Evaluasi Psoriasis. *Media Dermato-venerologica Indosiana, Jakarta*: 1997; 24/4:203-09.
21. Langley RG, Ellis CN. Evaluating Psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(4):563-9.
22. Anonim. Cohen's Kappa. Tersedia on-line pada laman: <http://www.wikipedia.org>

23. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis – recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S94–100.
24. Bettelli E, Kuchroo VK. IL-12- and IL-23-induced T helper cell subsets: birds of the same feather flock together. *J Exp Med* 2005;201:(2):169–171.
25. Anonim. Product Information and Manual, Human IL-23 ELISA BMS 2023/2 and BMS 2023/2-TEN. Bender MedSystems GmbH, Viena, Austria. Available on line at: <http://www.BenderMedSystems.com>
26. Lee E, Trepicchio W, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased Expression of Interleukin 23 p19 and p40 in Lesional Skin of Patients with Psoriasis Vulgaris. *J Exp Med* 2004;199:(1):125–30.
27. Piskin G, Regien MR, Steenland S, Bos JD and Teunissen BM. In Vitro and In Situ Expression of IL-23 by Keratinocytes in Healthy Skin and Psoriasis Lesions: Enhanced Expression in Psoriatic Skin. *Journal of Immunology* 2006;176:1908–1915.
28. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum Levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in Patients With Active Psoriasis and Correlation With Disease Severity. *Mediators of Inflammation* 2005;5:273–9.