

## Perbandingan Efektivitas Terapi Asiklovir dibandingkan dengan Plasebo pada Pitiriasis Rosea: Sebuah Laporan Kasus Berbasis Bukti

Arlha Aporia Debinta, Christa Desire Gracia, Wresti Indriatmi

Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,  
 Rumah Sakit Umum Pusat dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia  
 Alamat Korespondensi: arlha.debinta@gmail.com

### Abstrak

Pitiriasis rosea merupakan kelainan kulit eritroskuamosa swasirna yang diduga disebabkan oleh *human herpesvirus* 6 dan 7. Etiologi dan patomekanisme penyakit yang belum diketahui dengan pasti menimbulkan tantangan dalam tata laksana penyakit ini. Pengobatan yang dianjurkan beragam, mulai dari simptomatik, antivirus, antibiotik, hingga fototerapi, namun, belum terdapat pedoman tatalaksana yang baku. Tujuan dari tinjauan sistematis ini adalah untuk membandingkan asiklovir dibandingkan plasebo dalam regresi lesi pitiriasis rosea. Metode penelitian menggunakan penelusuran artikel di tiga *database* yaitu PubMed, Cochrane dan Scopus. Hasil penelusuran ditemukan 29 artikel, kemudian terpilih satu meta-analisis dari uji klinis yang sesuai berdasarkan validitas, kepentingan, dan aplikabilitas. Meta-analisis tersebut menunjukkan bahwa asiklovir unggul terhadap plasebo dalam regresi lesi pitiriasis rosea di hari ke-7. Kesimpulan dari penelusuran ini menunjukkan bahwa asiklovir lebih efektif dalam mengobati lesi pitiriasis rosea dibandingkan dengan plasebo.

**Kata Kunci:** asiklovir, pitiriasis rosea, terapi

### *Comparison between Acyclovir and Placebo in the Treatment of Pityriasis Rosea: An Evidence-Based Case Report*

#### Abstract

*Pityriasis rosea is a self-limiting papulosquamous disorder eruption related most likely to human herpes virus 6 and 7. Etiology and pathomechanism of this disease is poorly understood, causing a challenge in treatment. Recommended therapy includes supportive treatment, antiviral, antibiotics, or phototherapy, although there are still few established guidelines of this disease. The aim of this systematic study is to compare the effectiveness of acyclovir therapy compared to placebo in the treatment of pityriasis rosea. A comprehensive search was performed on reviewing articles from three databases namely PubMed, Cochrane, and Scopus. We identified 29 articles which includes a meta-analysis of randomized clinical trials. The articles were then sorted according to validity, importance, and applicability. The metaanalysis showed acyclovir is more effective than placebo in regression of lesions by day 7. Conclusion showed that acyclovir is more effective in treating pityriasis rosea lesion compared to placebo.*

**Keywords:** acyclovir, pityriasis rosea, therapy

#### Pendahuluan

Pitiriasis rosea merupakan penyakit eritroskuamosa yang swasirna dan tidak mengancam nyawa.<sup>1</sup> Pitiriasis rosea memiliki beberapa manifestasi klinis, yaitu tipe klasik dan atipikal.<sup>2</sup> Lesi klasik dimulai dengan *herald patch* pada batang tubuh yang bertahan dalam 2-4 hari pada anak, dilanjutkan dengan erupsi sekunder

pada bagian ekstremitas.<sup>3</sup> Tipe atipikal dapat terjadi secara unilateral, lokal, atau inversa yang mencakup 20% kasus, dan hanya terdapat sedikit laporan kasus mengenai tipe ini.<sup>4</sup> Meskipun kejadiannya cukup sering, mudah untuk didiagnosis, dan memerlukan waktu untuk penyembuhan tanpa pengobatan kurang lebih dalam 3 – 8 minggu, dapat terjadi lesi atipik, persisten, luas, dan relaps pada penyakit ini.<sup>5</sup>

#### How to Cite:

Debinta A. A., Gracia C. D, Indriatmi W. Perbandingan Efektivitas Terapi Asiklovir dibandingkan dengan Plasebo pada Pitiriasis Rosea: Sebuah Laporan Kasus Berbasis Bukti. J Kdkt Meditek, 2022; 28(3), 306–312. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/2396/version/2388> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v28i3.2396>

Beberapa penelitian menduga penyebab dari pitiriasis rosea adalah *human herpesvirus* (HHV) 6 dan 7 dan reaktivasinya.<sup>6</sup> Sementara itu, terdapat pula kejadian pitiriasis rosea pascaimunisasi influenza dan BCG.<sup>6,7</sup>

Sampai saat ini, etiologi dan patomekanisme penyakit ini belum diketahui secara pasti. Hal tersebut menimbulkan tantangan dalam penatalaksanaan penyakit ini.<sup>8,9</sup> Beberapa sumber mengatakan bahwa penanganan pitiriasis rosea hanya membutuhkan obat simtomatik, namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa penanganan menggunakan asiklovir, eritromisin, dan fototerapi dapat menyebabkan regresi pada lesi.<sup>10</sup> Tidak adanya panduan yang jelas mengenai tata laksana pitiriasis rosea menyebabkan perlunya dilakukan telaah lebih lanjut mengenai terapi yang dapat diberikan.<sup>5,11</sup>

### Skenario Kasus

Seorang laki-laki berusia 19 tahun datang dengan keluhan muncul ruam-ruam kulit kemerahan berbentuk oval bersisik halus di sekujur punggung, lengan atas, dan tungkai atas yang timbul serentak 2 hari yang lalu. Keluhan kulitnya diawali oleh sebuah ruam bulat di dada yang berwarna kemerahan dan bersisik sebesar koin yang muncul satu minggu sebelumnya. Keluhan tidak terlalu gatal, tidak nyeri, dan tidak disertai demam. Sebelum mengalami keluhan kulit, pasien mengalami batuk pilek. Dokter menjelaskan ke pasien bahwa penyakit yang dialaminya saat ini berhubungan dengan virus dan untuk penyembuhannya tidak diperlukan obat antivirus, melainkan dapat sembuh sendiri dalam beberapa minggu, sehingga pasien mempertanyakan pengobatan dokter tersebut.

### Metodologi

Penelusuran kepustakaan dilakukan mulai tanggal 20 Februari 2020 pada 3 basis data jurnal, yaitu *Pubmed*, *Cochrane* dan *Scopus*. Penelusuran dilakukan menggunakan kata kunci yang sesuai dengan pertanyaan klinis yang mencakup populasi, indikator, perbandingan, dan hasil. Kata kunci yang digunakan adalah “*pityriasis rosea*”, “*acyclovir*”, dan “*therapy*” dengan menggunakan *Medical*

*Subject Heading* (MeSH) terms. Strategi pencarian artikel ditampilkan pada Tabel 1.

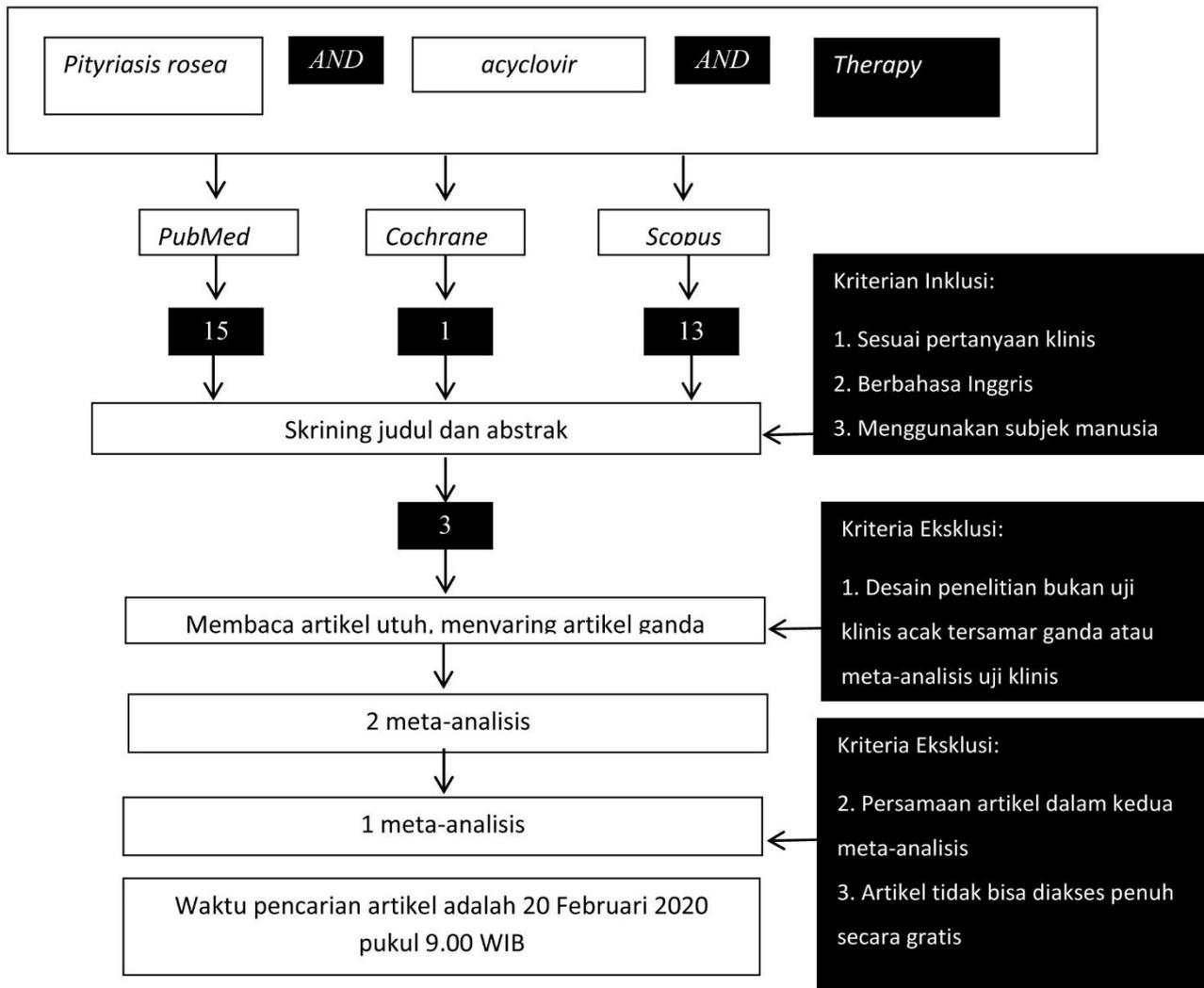
Kriteria inklusi adalah artikel yang sesuai dengan pertanyaan klinis, berbahasa Inggris, dan menggunakan subjek penelitian manusia. Kriteria eksklusi yang digunakan adalah artikel yang tidak menggunakan desain studi uji klinis acak tersamar ganda atau meta-analisis uji klinis, artikel ganda, serta artikel yang tidak bisa diakses secara gratis. Telaah kritis artikel-artikel yang ditemukan akan dilakukan oleh kedua peneliti. Alat yang digunakan untuk menelaah artikel berasal dari *Centre of Evidence-Based Medicine* (CEBM), *University of Oxford*.<sup>12</sup>

Tabel 1. Sumber dan Strategi Pencarian Artikel

Database	Strategi Pencarian
PubMed	(pityriasis rosea [Title/Abstract] OR pityriasis rosea[MeSH Terms]) AND (acyclovir [Title/Abstract] OR acyclovir[MeSH Terms]) AND (therapy[Title/Abstract] OR therapy[MeSH Terms])
Cochrane	<i>Pityriasis rosea AND acyclovir (MeSH descriptor: [Therapy])</i>
Scopus	<i>Pityriasis rosea AND acyclovir AND therapy</i>

### Hasil

Dari ketiga basis data tersebut, ditemukan 29 artikel yang sesuai dengan kata kunci. Setelah penyaringan artikel sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini, terdapat tiga artikel yang sesuai dengan pertanyaan klinis, yang terdiri atas 2 meta-analisis dan 1 uji klinis acak tersamar ganda. Artikel meta-analisis dari studi uji klinis acak tersamar ganda dipilih karena memiliki *level of evidence* tertinggi. Satu artikel uji klinis acak tersamar ganda sudah termasuk dalam artikel meta-analisis, sehingga telaah kritis artikel dilakukan pada dua artikel meta-analisis. Telaah lebih lanjut membuktikan terdapat persamaan artikel yang ditelaah oleh kedua meta-analisis tersebut. Oleh sebab itu, artikel yang digunakan adalah satu artikel meta-analisis yang mencakup seluruh artikel yang sama. Proses penelusuran artikel ditampilkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur PRISMA untuk Strategi Penelusuran dan Pemilihan Artikel

## Hasil Telaah Kritis

Berdasarkan hasil penelusuran artikel, ditemukan satu artikel yang sesuai oleh Rodriguez-Zuniga et al.<sup>13</sup> Dalam meta-analisis tersebut, terdapat 2 uji klinis yang dapat diambil karena memenuhi pertanyaan klinis penelitian. Artikel tersebut adalah artikel yang ditulis oleh Ganguly (2014) dan Drago (2006).<sup>14,15</sup> Kedua artikel tersebut menggunakan pembandingan plasebo, di mana keduanya menggunakan vitamin C dengan dosis yang sama. Selain itu, luaran yang dinilai menggunakan kriteria penyembuhan atau pengurangan lesi yang sama dan dinilai di waktu yang serupa, yaitu hari ke-7 dan ke-14. Meta-analisis tersebut telah melakukan analisis subgrup untuk artikel yang menggunakan komparator plasebo, serta analisis dilakukan berdasarkan

waktu penilaian lesi di hari ke-7 dan ke-14 (Tabel 2).

Studi oleh Ganguly (2014), menggunakan analisis *intention-to-treat*.<sup>14</sup> Terdapat 60 subjek dengan kriteria inklusi semua pasien yang datang ke klinik, dengan minimal dua karakteristik yaitu: *herald patch*, sebaran lesi yang sesuai dengan distribusi khas. Kriteria eksklusi termasuk pasien yang mengonsumsi obat oral atau memiliki penyakit sistemik dan sedang dalam pengobatan. Studi ini melakukan randomisasi, pada kelompok perlakuan (30 subjek) diberikan asiklovir oral dengan dosis 5x800 mg untuk 7 hari (dewasa) atau 4x20 mg untuk 7 hari (anak-anak). Pada kelompok kontrol (30 subjek) diberikan vitamin C dosis 5x100 mg untuk 7 hari dan 4x50 mg untuk 7 hari (anak-anak). Lima puluh tiga koma tiga persen pasien menunjukkan regresi komplisit pada hari ke-7, dan 86,66% pada hari ke-14, dibandingkan dengan

kelompok plasebo 10% untuk hari ke-7 dan 33,33% untuk hari ke-14.

Tabel 2. Karakteristik Literatur

Penulis	N	Desain studi	Karakteristik pasien	Pembanding	Dosis asiklovir	Teknik diagnosis	Follow up	End point	Rerata Usia
Rodriguez-Zuniga et al. (2018) <sup>13</sup>	147	RCT <i>single center</i>	Kriteria inklusi: Semua pasien ke klinik dengan minimal dua karakteristik yaitu: Herald patch, sebaran lesi yang sesuai dengan distribusi khas. Kriteria eksklusi: Pasien yang mengonsumsi obat oral atau memiliki penyakit sistemik dan dalam pengobatan	Vitamin C Dosis: 5x100 mg untuk 7 hari  Anak-anak: 4x50 mg untuk 7 hari	Asiklovir oral Dewasa: 5x800mg untuk 7 hari  Anak-anak: 4x20 mg/kg/dosis	Temuan klinis pada pemeriksaan fisik	Hari ke 7 dan ke 14 setelah kunjungan pertama	Lesi kulit dinilai berdasarkan: - Regresi: eritema telah berkurang atau menghilang di seluruh lesi meninggalkan skuama atau pigmentasi - Regresi parsial: Eritema berkurang pada lebih dari atau sama dengan 50% lesi - Tidak ada perubahan: eritema berkurang pada kurang dari 50% lesi	tidak dilaporkan
Ganguly (2014) <sup>14</sup>	33	RCT <i>single center</i> tidak		Vitamin C	5x800 mg		Hari ke 7 dan ke 14 setelah kunjungan pertama		27.4 tahun
Drago (2006) <sup>15</sup>	49	random <i>single center</i>		Vitamin C	5x800 mg				tidak dilaporkan

Studi oleh Drago (2006) juga melakukan analisis *intention-to-treat*.<sup>15,16</sup> Terdapat 87 subjek dengan desain studi uji klinis. Kriteria inklusi termasuk pasien yang datang ke poliklinik dengan diagnosis pitiriasis rosea tanpa membedakan usia dan jenis kelamin. Kriteria eksklusi terdiri atas pasien dengan terapi sistemik yaitu eritromisin atau kortikosteroid. Terdapat kelompok perlakuan (42 subjek) dan kontrol (45 subjek). Pasien dialokasikan secara bergantian untuk kelompok kontrol atau perlakuan. Pada kelompok perlakuan diberikan asiklovir oral 5x800 mg untuk 7 hari, sementara pada kelompok kontrol diberikan vitamin C 5x100 mg setiap hari selama 7 hari. Kelemahan studi ini adalah tidak melakukan randomisasi dan alokasi subjek ke kelompok kontrol atau perlakuan.

Berdasarkan telaah sistematis yang telah dilakukan, didapatkan artikel oleh Rodriguez-Zuniga et al, dengan judul "*Effectiveness of acyclovir in the treatment of pityriasis rosea. A systematic review and meta-analysis*" yang memiliki validitas, kepentingan, dan penerapan yang baik.<sup>13</sup> Telaah ini dapat diaplikasikan dalam praktik klinis sehari-hari. Analisis heterogenitas, pada studi ini menunjukkan  $I^2=0,0\%$ , yang berarti tidak adanya heterogenitas (Tabel 3).

Pada Tabel 4, ditunjukkan bahwa total risiko relatif untuk remisi lesi pitiriasis rosea di hari ke-7 menggunakan asiklovir dari studi meta-analisis oleh Rodriguez-Zuniga et al. adalah sebesar 5,73 (CI 95% = 2,36 – 13,88,  $I^2:70,9\%$ ).<sup>13</sup> Pengamatan di hari ke-14 pada penelitian tersebut menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna antara asiklovir dan plasebo. Pada hari ke-7, penelitian meta-analisis menunjukkan asiklovir unggul dibandingkan plasebo dan efek terapinya besar (NNT=5). Studi ini dapat diaplikasikan pada pasien di Indonesia (Tabel 4). Obat asiklovir tersedia di Indonesia dengan harga terjangkau dan dilaporkan dalam studi minimal efek samping. Di Indonesia, umumnya pitiriasis rosea terjadi pada usia antara 15-49 tahun.<sup>17</sup> Pada studi yang dimuat dalam telaah sistematis oleh Rodriguez-Zuniga et al., mencakup pasien dengan rentang usia yang luas.<sup>13</sup>

Artikel terpilih merupakan artikel meta-analisis dari studi uji klinis acak tersamar ganda yang homogen, sehingga menunjukkan *level of evidence* (LoE) 1A berdasarkan CEBM. Studi yang terpilih konsisten merupakan studi *level 1*, sehingga *grade of recommendation* artikel ini adalah A (Tabel 4).

Tabel 3. Validitas artikel oleh Rodriguez-Zuniga et al. (2018)<sup>13</sup>

Pertanyaan	Hasil Telaah Kritis
<b>Question</b> – Does the systematic review address a focused question (PICO)?	Ya
P: Pasien pityriasis rosea I: Asiklovir C: Plasebo O: Perbaikan klinis	
and use it to direct the search and select articles for inclusion?	Ya
Penelusuran artikel menggunakan kriteria seleksi sebagai berikut:	
1. Pityriasis rosea [MeSH Terms]; 2. Acyclovir [MeSH Terms] 3. Clinical trial [Mesh Terms] 4. 1 AND 2 AND 3	
Kriteria inklusi:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Desain penelitian uji klinis</li> <li>Desain <i>blinded</i> atau <i>open-labelled</i></li> <li>Menelaah efikasi asiklovir untuk pitiriasis rosea</li> <li>Studi <i>2-arm</i></li> </ul>	
Kriteria eksklusi:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Studi dengan data tidak lengkap</li> <li>Studi yang sama</li> </ul>	
<b>Find</b> – Did the search find all relevant evidence	Tidak
Penelusuran artikel dilakukan pada Pubmed, COCHRANE, SCOPUS, SCIENCEDIRECT, BIREME, LILACS, clinicaltrials.gov (tahun 1978 – November 2016), Embase (Januari 1990–Oktober 2016). Untuk mencari artikel yang menilai efikasi pemberian asiklovir pada pitiriasis rosea. Tidak ada pembatasan artikel berdasarkan ras, letak geografik, bahasa, dan tipe publikasi. Strategi pencarian meliputi <i>MeSH terms</i> . Artikel ini menilai 7 penelitian yang terdiri dari 6 RCT dan 1 uji klinis dengan total 324 pasien. Dari 7 artikel tersebut, terdapat artikel menilai efikasi pemberian asiklovir pada pitiriasis rosea. Namun, peneliti tidak mencari artikel atau penelitian yang tidak dipublikasi.	
<b>Appraise</b> – The studies been critically appraised	Ya
Peneliti menggunakan kriteria <i>Cochrane Handbook v.5.10</i> untuk menilai kualitas penelitian dengan hasil 6 penelitian memiliki kualitas baik dan 1 penelitian memiliki kualitas sedang. Telaah kritis dilakukan oleh 2 orang. Peneliti ketiga dilibatkan apabila terdapat perbedaan pendapat.	
<b>Include</b> – Did they only include high quality studies	Tidak
Peneliti memasukan satu artikel dengan kualitas sedang.	
<b>Total up</b> – Have the results been totaled of with appropriate summary tables and plots	Ya
Artikel ini melaporkan rangkuman dari setiap penelitian dalam bentuk <i>Forest Plot</i> untuk mengukur <i>effect size</i> menggunakan <i>combined relative risk</i> dengan interval kepercayaan 95%.	
<b>Heterogeneity</b> – and heterogeneity between studies assessed and explained?	Ya
Heterogenitas dinilai dengan nilai <b>p=0,851</b> dianggap tidak signifikan untuk heterogenitas.	

Tabel 4. *Importance, Applicability dan Level of Evidence* artikel yang ditelaah

Penulis	Follow-up	Importance					Applicability			LoE	Grade of recommendation
		RR (CI 95%)	PEER (%)	EER (%)	ARR (%)	NNT	Dapat di-aplikasikan ke pasien	Memasukka semua hasil klinis	Efek samping		
Rodriguez-Zuniga et al. (2018) <sup>13</sup>	Hari ke-7	5,73 (2,36 – 13,88)	5	28,65	23,65	5	Ya	Ya	Ya	1A	A

LoE: Level of Evidence, RR: Relative Risk, PEER: Patient Expected Event Rate, EER: Experimental Event Rate, ARR: Absolute Risk Ratio

## Pembahasan

Artikel meta-analisis yang ditelaah telah menjawab “Ya” pada 5 dari 7 pertanyaan dalam

telaah validitas studi, sehingga artikel ini dianggap sah. Artikel dengan kualitas sedang yang diikutsertakan dalam studi ini merupakan artikel uji klinis yang tidak melakukan randomisasi,

sehingga kualitasnya dianggap kurang baik dibandingkan artikel lainnya yang merupakan uji klinis acak tersamar ganda. Hasil dari meta-analisis ini terlihat homogen karena telah dilakukan analisis subgrup untuk perbandingan efektivitas terapi asiklovir dengan plasebo dan berdasarkan hari pengamatan, yaitu hari ke-7 dan ke-14.

Hasil *importance* artikel ini dapat dilihat dari nilai risiko relatif total dari perbandingan efektivitas asiklovir dengan plasebo di hari ke-7 yaitu sebesar 5,73, yang menunjukkan bahwa pasien pitiriasis rosea yang mendapatkan asiklovir memiliki kemungkinan 5,73 kali lebih besar untuk regresi lesi dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan plasebo, dalam hal ini adalah vitamin C. Efek terapi yang besar ditunjukkan dengan nilai NNT pada penelitian ini, yaitu bernilai 5, menandakan bahwa hanya perlu 5 orang yang diberikan terapi ini untuk mendapatkan 1 manfaat baik dari pemberian asiklovir di hari ke-7. Pengamatan di hari ke-7 dianggap lebih penting karena berdasarkan perjalanan penyakit pitiriasis rosea, penyembuhan belum terjadi di hari ke-7, sehingga efek yang terjadi kemungkinan besar disebabkan oleh efek asiklovir.<sup>11,18</sup>

Dalam epidemiologi penyakitnya, kejadian pitiriasis rosea tidak berbeda antar suku dan tempat tinggal, sehingga penelitian yang dilakukan dalam uji klinis Drago (2006), dan Ganguly (2014). yang dilakukan di Italia dan India, dapat pula diterapkan di Indonesia.<sup>16-19</sup> Penilaian efektivitas dari studi-studi tersebut juga sangat mudah untuk dilakukan, yaitu melalui penilaian regresi lesi dari pemeriksaan fisik, yang dapat dilakukan oleh dokter Indonesia dengan peralatan sederhana dan tersedia di seluruh tingkat fasilitas kesehatan di Indonesia. Meskipun demikian, perlu dilakukan pencatatan yang baik mengenai perkembangan ataupun penyembuhan lesi dan edukasi mengenai kepatuhan pasien untuk kontrol setelah pemberian obat sehingga dapat membantu dokter untuk menilai perbaikan lesi dan efektivitas pemberian asiklovir pada penyakit ini. Asiklovir oral sudah tersedia secara umum hingga ke fasilitas kesehatan primer dengan harga terjangkau, selain itu, efek samping obat ini juga minimal, sehingga penelitian ini dapat diterapkan dengan baik pada situasi kondisi klinis sehari-hari di Indonesia.

Meskipun meta-analisis ini merupakan LoE dengan tingkat tertinggi yaitu 1A, studi dari Drago (2006) merupakan studi uji klinis yang tidak melakukan randomisasi pada subjek penelitiannya.<sup>15</sup> Hal ini juga mendapatkan perhatian pada artikel meta-analisis ini dengan melakukan analisis bias dan menunjukkan bahwa

studi tersebut memiliki bias randomisasi dan seleksi. Sehingga, untuk membandingkan efektivitas asiklovir dan plasebo yang lebih akurat, perlu dilakukan uji klinis acak tersamar ganda lain agar mendapatkan kualitas penelitian yang lebih baik.<sup>19,20</sup>

## Simpulan

Telaah kritis yang dilakukan dapat memperjelas dasar pemberian terapi asiklovir karena lebih efektif dalam mengobati lesi pitiriasis rosea pada hari ke-7, dengan harga yang terjangkau dan efek samping minimal. Meskipun demikian, perlu dilakukan penelitian uji klinis acak tersamar ganda dengan sampel lebih besar, dan lebih lanjut untuk menilai efektivitas kedua hal tersebut pada jangka waktu setelah hari ke-7, karena hasil yang ditemukan dalam meta-analisis tersebut dinilai tidak bermakna. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui etiologi dan mekanisme terjadinya pitiriasis rosea untuk penanganan yang terarah sesuai etiopatogenesis penyakit ini.

## Daftar Pustaka

1. Clark MGJ. Pityriasis rosea. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, editor. Fitzpatrick dermatology. 9th ed. Chicago. McGraw-Hill Education. 2019. p. 518–26.
2. Urbina F, Anupam DES. Clinical variants of pityriasis rosea. *World J Pediatr*. 2017;7:203.
3. Wang L, Xue YN, Li ZW, Zhang W, Ji XP, Fan Z, et al. Efficacy and safety of indigo naturalis in combination with narrow-band ultraviolet B for treatment of pityriasis rosea: a meta-analysis. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6816981>
4. Chuah SY, Chia HY, Tan HH. Recurrent and persistent pityriasis rosea: an atypical case presentation. *Singapore Med J*. 2014;55:6–8.
5. Leung, Alexander KC, Joseph M Lam, Kin Fon Leong KLH. Pityriasis rosea: an updated review. *Curr Pediatr Rev*. 2021;17:201–11.
6. Oh CW, Yoon J, Kim CY. Pityriasis rosea-like rash secondary to intravesical bacillus calmette-guerin immunotherapy. *Ann Dermatol*. 2012;24:360–2.
7. Papakostas D, Stavropoulos P, Papafragkaki D, Grigoraki E, Avgerinou G, Antoniou C. An atypical case of pityriasis rosea gigantea after influenza vaccination. *Case Rep Dermatol*.

- 2014;6:119–23.
8. Contreras-Ruiz J, Peternel S, Gutiérrez CJ, Culav-Koscak I, Reveiz L, Silbermann-Reynoso M de L. Interventions for pityriasis rosea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019(10):CD005068.
  9. Sankararaman S, Velayuthan S. Multiple recurrences in pityriasis rosea - A case report with review of the literature. *Indian J Dermatol*. 2014;59:316.
  10. Lim SH, Kim SM, Oh BH, Ko JH, Lee YW, Choe YB, et al. Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for treating pityriasis rosea. *Ann Dermatol*. 2009;21:230–6.
  11. Villalon-Gomez JM. Pityriasis rosea: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2018;1:38–44.
  12. Centre of Evidence-Based Medicine. Therapy study [Internet]. University of Oxford. [cited 2020 Feb 20]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/critical-appraisal-tools>
  13. Rodriguez-zuniga M, Torres N, Garcia-perdomo H, Rodriguez M. Effectiveness of acyclovir in the treatment of pityriasis rosea. A systematic review and meta-analysis. *An Bras Dermatol*. 2018;7:686–95.
  14. Ganguly S. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy of oral acyclovir in the treatment of pityriasis rosea. *J Clin Diagnostic Res*. 2014;8:1–4.
  15. Drago F, Vecchio F, Rebora A. Use of high-dose acyclovir in pityriasis rosea. *Am Acad Dermatology*. 2006;6:82–5.
  16. Drago F, Ciccarese G, Rebora A, Broccolo F, Parodi A. Pityriasis rosea: a comprehensive classification. *Dermatology*. 2016;232:431–7.
  17. Djuanda A, Tristianawati W. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. 7th ed. Menaldi S, editor. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016. 225–227 p.
  18. Mahajan K, Relhan V, Relhan AK, Garg VK. Pityriasis rosea : an update on etiopathogenesis and management of difficult aspects. *Indian J Dermatol*. 2016;61:375–84.
  19. Chhabra N, Prabha N, Sandeep KSG. Pityriasis rosea: clinical profile from Central India. *Indian J Dermatol*. 2018;9:414–7.
  20. West J, Ogston S, Foerster J. Safety and efficacy of methotrexate in psoriasis: a meta-analysis of published trials. *PLoS One*. 2016;11:1–14.