

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Psoriasis adalah penyakit kulit inflamasi yang bersifat kronik residif, dimediasi oleh sistem imun, dan ditandai dengan adanya hiperplasia epidermal.<sup>1</sup> Gambaran lesi berupa plak eritem berbatas tegas, ditutupi skuama tebal berlapis berwarna putih keperakan, disertai fenomena tetesan lilin dan tanda *Auspitz* yang positif.<sup>2</sup> Psoriasis vulgaris atau psoriasis tipe plak adalah bentuk klinis psoriasis yang paling sering ditemukan, diperkirakan lebih dari 80% penderita psoriasis menderita psoriasis tipe plak.<sup>1</sup>

Al Qassimi, *et al.* (United Arab Emirates, 2020) melaporkan prevalensi psoriasis di dunia meningkat dalam 27 tahun terakhir, dari 758 kasus per 100.000 pada 1990 menjadi 812 per 100.000 pada 2017. Tingkat psoriasis tertinggi terlihat di Amerika, dimana prevalensi meningkat dari 1.326 kasus per 100.000 pada tahun 1990 menjadi 1.437 pada tahun 2017.<sup>3</sup> Berdasarkan data nasional, prevalensi psoriasis di Indonesia belum diketahui dengan pasti. Prevalensi psoriasis vulgaris rata-rata di rawat jalan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Soetomo Surabaya, antara Januari 2016-Desember 2018 adalah 0,19%, dengan tren peningkatan prevalensi dari tahun 2016 hingga 2018.<sup>4</sup> Selain itu, prevalensi psoriasis di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar adalah 0,603% pada 2017 dan 0,708% pada 2018, dengan total 142 pasien menderita psoriasis, 73 pasien (51,4%) pada 2017, dan 69 pasien (48,6%) pada 2018.<sup>5</sup> Berdasarkan data

rekam medik di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2020-2021 menunjukkan prevalensi psoriasis sebesar 1,1%-2,4% (non publikasi).

Penyakit psoriasis dapat memengaruhi kondisi sistemik, seperti artritis psoriasis, penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, obesitas, *inflammatory bowel disease*, dan *non-alcoholic fatty liver disease*. Peningkatan risiko komorbiditas ini dikaitkan dengan imunopatogenesis psoriasis.<sup>6</sup> Studi retrospektif oleh Feldman, *et al.* (Amerika, 2017) menyatakan kondisi komorbiditas menyebabkan biaya pengobatan yang tinggi. Pasien psoriasis dengan komorbid, lebih mungkin memerlukan perawatan pada kondisi emergensi, rawat inap, kunjungan rawat jalan yang lebih sering, sehingga membutuhkan biaya yang lebih besar daripada pasien psoriasis tanpa komorbid.<sup>7</sup>

Pasien dengan lesi psoriasis pada bagian tubuh yang terlihat dapat menimbulkan gangguan *body image*, sehingga memengaruhi aspek psikososial seperti penampilan, hambatan seksual, pengaruh terhadap dukungan sosial, aktivitas olahraga yang berkurang, citra diri yang negatif, serta dapat menurunkan kualitas hidup.<sup>8,9</sup> Kowalewska *et al.* (Polandia, 2021) dan Nayak *et al.* (India, 2018), melakukan penelitian untuk melihat pengaruh derajat keparahan penyakit pada kualitas hidup pasien psoriasis. Kedua penelitian ini menunjukkan nilai rata-rata *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) adalah 10,8 dan 13,01.<sup>10,11</sup> Skor DLQI lebih dari 10 menunjukkan efek yang besar pengaruhnya terhadap kehidupan pasien.<sup>11</sup>

Psoriasis juga dikenal sebagai penyakit yang resisten terhadap pengobatan. Selain itu, lesi di beberapa area tubuh seperti telapak tangan, telapak kaki, area

intertriginosa, kulit kepala, dan kuku lebih sulit untuk diobati.<sup>12</sup> Terapi pada psoriasis bertujuan untuk menurunkan tingkat keparahan penyakit dengan menghambat proses peradangan, secara prinsip terdiri dari terapi topikal, fototerapi, dan sistemik, dengan berbagai jenis pilihan obat. Terapi psoriasis bersifat jangka panjang sehingga diperlukan obat-obatan dengan efek samping yang minimal.<sup>1,13</sup>

Terapi topikal pada psoriasis yang digunakan berupa kortikosteroid, analog vitamin D, tazaroten, dan penghambat kalsineurin. Pemberian obat-obat topikal harus mempertimbangkan derajat keparahan penyakit pada setiap pasien. Lesi kulit psoriasis dengan ketebalan skuama yang bervariasi, serta dapat memengaruhi variabilitas dalam penetrasi obat dan penyerapan sistemik.<sup>14</sup> Glukokortikoid topikal merupakan terapi lini pertama pada psoriasis derajat ringan-sedang, dapat digunakan pada daerah lipatan dan genitalia. Penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan atrofi kulit, telangiektasis, striae, takifilaksis, dan supresi adrenal.<sup>15</sup>

Klobetasol propionat 0,05% termasuk dalam golongan glukokortikoid topikal yang superpoten. Mekanisme aksi sebagai antiinflamasi dengan cara berikatan dengan reseptor glukokortikoid, lalu menghambat banyak transkripsi gen yang bergantung pada *activator protein* (AP-1) dan *nuclear factor kappa-B* (NF- $\kappa$ B), termasuk interleukin (IL)-1 dan *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ . Selain itu, obat ini juga berperan sebagai antiproliferasi melalui penghambatan sintesis *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan mitosis pada keratinosit sehingga ukuran dan proliferasi keratinosit berkurang.<sup>1,16</sup>

Pemberian analog vitamin D topikal memiliki efek samping yaitu iritasi pada tempat pengolesan dan hiperkalsemi. Analog vitamin D sering digunakan

dalam kombinasi dengan kortikosteroid topikal untuk memaksimalkan efektivitas terapeutik dan meminimalkan atrofi kulit akibat penggunaan kortikosteroid. Penggunaan tazaroten topikal juga dapat menyebabkan iritasi lokal. Efikasi obat ini dapat ditingkatkan melalui kombinasi dengan kortikosteroid potensi sedang-tinggi atau fototerapi ultraviolet B (UVB).<sup>1</sup>

Terapi topikal yang umum digunakan saat ini memiliki berbagai efek samping, sehingga dibutuhkan kandungan agen terapi topikal yang dapat ditoleransi lebih baik dengan mekanisme aksi yang berbeda.<sup>14</sup> Selain itu, pemberian terapi topikal yang sudah ada saat ini, tidak diindikasikan untuk penggunaan jangka panjang, serta disarankan adanya kombinasi dan rotasi pengobatan.<sup>1</sup> Berdasarkan uraian di atas, dibutuhkan modalitas terapi topikal yang lebih aman dan efektif untuk psoriasis. Dalam usaha mengembangkan pilihan terapi baru untuk psoriasis, pemanfaatan tanaman obat menjadi salah satu pilihan menarik. Tumbuhan yang mengandung komponen fitokimia yang kuat, saat ini secara luas mulai dieksplorasi di berbagai belahan dunia. Alam Indonesia kaya akan keanekaragaman hayati, sehingga dapat menjadi ladang untuk bahan baku penelitian.<sup>17</sup>

Fitokimia, terutama polifenol, dapat digunakan untuk mengobati psoriasis.<sup>18</sup>

Polifenol dikenal sebagai senyawa multifungsi yang dapat berperan sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan antiproliferasi melalui modulasi beberapa jalur pensinyalan.<sup>19</sup> Flavonoid adalah kelas utama dari polifenol, lebih dari 4000 flavonoid telah diisolasi dari berbagai tanaman.<sup>20</sup> Flavonoid terdiri atas beberapa sub kelas, antara lain flavonol, flavon, *anthocyanidins*, dan isoflavon.<sup>21</sup>



Kuersetin merupakan salah satu komponen dalam sub kelas flavonol yang banyak ditemukan pada tumbuhan dan sudah dikenal luas memiliki aktivitas antara lain sebagai imunomodulator, anti-alergi, antioksidan, antiinflamasi, antivirus, dan neuroproteksi.<sup>22-26</sup> Mekanisme kerja kuersetin sebagai antiinflamasi salah satunya pada jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B.<sup>27</sup> *Nuclear factor kappa-B* adalah faktor transkripsi penting dalam regulasi ekspresi gen terkait fungsi-fungsi biologis seperti respon imun, inflamasi, pertumbuhan dan proliferasi sel, serta pertahanan sel terhadap stres akibat paparan sinar ultraviolet, iradiasi, oksidan, kerusakan DNA, dll.<sup>23</sup>

Imunopatogenesis psoriasis bersifat kompleks, melibatkan perubahan pada sistem imun alami dan didapat. Saat terjadi kerusakan sel keratinosit, maka dihasilkan peptida antimikroba berupa DNA LL-37 yang menstimulasi sel dendritik plasmasitoid di dermis sehingga menghasilkan *interferon- $\alpha$*  (IFN- $\alpha$ ). Selain itu, kerusakan sel keratinosit juga menghasilkan sitokin IL-1 $\beta$  dan IL-6. Secara simultan, IFN- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6 akan merangsang sel dendritik mengeluarkan IL-23. Interleukin-23 akan menginduksi sel *T helper* (Th)-17 untuk pembentukan IL-17 melalui jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B yaitu *inhibitor of NF- $\kappa$ B* (I $\kappa$ B) kinase, translokasi nuklear, dan *DNA binding*. Selanjutnya, IL-17 menyebabkan terjadinya inflamasi di epidermis, aktivasi dan hiperproliferasi keratinosit, sehingga timbul manifestasi klinis berupa plak eritema disertai skuama tebal berlapis.<sup>1</sup>

Interleukin-17 memiliki reseptor IL-17RA di keratinosit. Setelah kedua komponen ini berikatan, keratinosit akan tersensitasi untuk mengekspresikan *regenerating islet-derived protein 3-alpha* (REG3A). Selanjutnya, protein REG3A

memberikan *feedback* pada keratinosit untuk menghambat terminasi diferensiasi dan meningkatkan proliferasi sel melalui ikatan dengan *exostosin like 3* (EXTL 3), diikuti aktivasi *phosphatidylinositol 3 kinase* (PI3K).<sup>28,57</sup> Interleukin-17 juga mampu meningkatkan produksi faktor proinflamasi seperti peptida antimikrobal (AMPs), faktor angiogenik, dan kemokin seperti *CC-chemokine ligand* (CCL)20 yang akan menarik sel Th 17 dan sel dendritik. Patogenesis tersebut menimbulkan kelainan yang dapat diamati secara histopatologi sebagai kelainan dasar pada psoriasis yaitu akantosis, perubahan endotel vaskuler dermis seperti angiogenesis dan dilatasi vaskuler, serta infiltrasi sel radang terutama oleh limfosit T.<sup>29</sup>

Kuersetin bekerja pada pensinyalan NF- $\kappa$ B melalui 3 mekanisme kerja. Pertama, kuersetin mengikat I $\kappa$ B kinase sehingga NF- $\kappa$ B tetap inaktif. Kedua, kuersetin mencegah influks NF- $\kappa$ B aktif ke dalam inti sel. Ketiga, kuersetin bekerja di dalam inti sel dengan cara mencegah NF- $\kappa$ B berikatan dengan DNA (inhibisi *DNA binding*). Dengan demikian, IL-17 tidak terbentuk melalui pensinyalan ini.<sup>26</sup>

Vijayalakshmi (India, 2012) telah melakukan penelitian kuersetin sebagai antiinflamasi pada psoriasis, menggunakan hewan coba mencit Swiss albino jantan. Ekstrak metanol dan flavonoid kuersetin terisolasi dari rimpang *Smilax china* digunakan untuk aktivitas anti psoriasis. Konsentrasi kuersetin yang digunakan yaitu 0,025% dan 0,05%. Hasilnya, flavonoid kuersetin menunjukkan penurunan

gambaran ortokeratosis dan perubahan ketebalan epidermis pada pewarnaan hematoksilin & eosin (H&E).<sup>30</sup>

Chen, *et al.* (China, 2017) melakukan penelitian menggunakan kuersetin untuk mengobati psoriasis pada hewan coba mencit jantan galur BALB/c yang

diinduksi krim imiquimod (IMQ) 5%. Krim ini dioleskan sebanyak 62,5 mg/hari selama 7 hari pada area punggung yang telah dicukur. Pada penelitian ini, kuersetin yang diberikan dalam bentuk sediaan oral dan dinilai efeknya terhadap sitokin pada serum. Hasilnya, kadar sitokin TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-17 menurun pada serum.<sup>31</sup>

Indonesia merupakan negara yang kaya akan tanaman obat, salah satu diantara tanaman obat tersebut adalah tanaman singkong atau ketela pohon atau ubi kayu (*Manihot esculenta*). Tanaman singkong berasal dari Brazil, tetapi sekarang sudah tersebar hampir di seluruh dunia. Indonesia termasuk salah satu negara penghasil singkong utama dunia. Daun singkong diketahui mempunyai kandungan senyawa kimia berupa flavonoid, triterpenoid, tanin, dan saponin yang memiliki peran sebagai antiinflamasi dan antibakteri.<sup>32</sup> Kuersetin merupakan contoh dari flavonoid golongan flavonol yang terkandung di dalam daun singkong, dan diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi. Pada penelitian ini, digunakan senyawa kuersetin murni yang berasal dari daun singkong, diperoleh dari Laboratorium Biota Sumatera Universitas Andalas. Peneliti menggunakan senyawa kuersetin murni untuk mengetahui pengaruh kuersetin murni tanpa adanya keterlibatan kandungan senyawa flavonoid lain yang juga terdapat pada tumbuhan. Senyawa kuersetin murni yang tersedia saat ini hanya kuersetin yang berasal dari daun singkong.

Psoriasis dapat dimodelkan pada mencit dengan aplikasi topikal krim IMQ 5%. Imiquimod merupakan agonis *toll-like receptor* (TLR)-7 dan TLR-8, terbukti menginduksi sitokin proinflamasi melalui aktivasi faktor transkripsi sentral yaitu NF-kB. Efek IMQ telah terbukti dimediasi oleh perekrutan kulit dan aktivasi sel

dendritik plasmasitoid, merupakan bagian unik dari sel dendritik yang diketahui sebagai sumber utama IFN tipe I yang diproduksi secara lokal, termasuk IFN- $\alpha$ .<sup>33</sup>

Horvath, *et al* (Hungaria, 2019) melakukan penelitian untuk menjadikan mencit dengan lesi psoriasis menggunakan IMQ yang dioleskan pada punggung selama 4 hari. Pada penelitian ini sudah tampak tanda klinis psoriasis berupa penebalan kulit, eritema, dan skuama pada hari ketiga, yang terus meningkat derajat keparahannya hingga hari akhir penelitian. Penelitian juga menunjukkan hasil pemeriksaan histopatologi yang terbentuk pada pengolesan IMQ selama 4 hari berupa hiperproliferasi keratinosit, hiperkeratosis, parakeratosis, dan mikroabses Munro.<sup>34</sup> Penelitian Horvath, *et al* (Hungaria, 2019) ini menjadi acuan peneliti untuk menginduksi mencit menjadi psoriasis selama 4 hari. Kemudian, dikarenakan induksi psoriasis menggunakan IMQ ini bersifat sementara, maka pada penelitian tetap dioleskan IMQ selama 7 hari, mengikuti metode penelitian sebelumnya.<sup>31,34</sup>

Peranan kuersetin mampu menekan proses inflamasi sehingga penggunaan kuersetin dapat memberikan manfaat untuk pengobatan psoriasis dengan patogenesis yang didasari oleh reaksi inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian krim kuersetin 0,025% dan 0,05% terhadap ekspresi interleukin-17 jaringan psoriasis pada hewan coba mencit galur BALB/c. Kuersetin yang berasal dari daun singkong telah memiliki *certificate of analysis* (COA), didapatkan dari Laboratorium Biota Sumatera, kemudian dijadikan krim kuersetin 0,025% dan 0,05% di Fakultas Farmasi Universitas Andalas.



## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah krim kuersetin berpengaruh terhadap ekspresi interleukin-17 jaringan psoriasis pada hewan coba mencit galur BALB/c?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian krim kuersetin terhadap ekspresi interleukin-17 jaringan psoriasis pada hewan coba mencit galur BALB/c.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui pengaruh pemberian krim kuersetin 0,025% dan 0,05% dibandingkan dengan kontrol negatif terhadap ekspresi interleukin-17 jaringan psoriasis pada hewan coba mencit galur BALB/c.

1.3.2.2 Mengetahui pengaruh pemberian krim kuersetin 0,025% dan 0,05% dibandingkan dengan klobetasol propionat 0,05% terhadap ekspresi interleukin-17 jaringan psoriasis pada hewan coba mencit galur BALB/c.

1.3.2.3 Mengetahui pengaruh pemberian krim kuersetin 0,025% dibandingkan dengan krim kuersetin 0,05% terhadap ekspresi interleukin-17 jaringan psoriasis pada hewan coba mencit galur BALB/c.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Penelitian di Bidang Ilmu Pengetahuan

1.4.1.1 Menambah pengetahuan tentang peranan krim kuersetin 0,025% dan 0,05% terhadap ekspresi interleukin-17 jaringan psoriasis.

1.4.1.2 Apabila terbukti berpengaruh terhadap ekspresi interleukin-17 jaringan psoriasis, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai penelitian dasar dalam

melakukan penelitian lanjutan dan intervensi (uji klinis) dengan pemberian krim kuersetin 0,025% dan 0,05%.

