

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Psoriasis merupakan penyakit kulit yang menimbulkan masalah yang besar dalam bidang kesehatan karena penyakit ini bersifat kronik dan residif, dapat mengganggu aktivitas kehidupan sehari-hari yang mengakibatkan angka kesakitan yang tinggi (Wu *et al.*, 2011). Psoriasis adalah suatu penyakit kulit autoimun, inflamatori kronik, yang dimediasi oleh sel T (Bahcetepe *et al.*, 2013; Harden *et al.*, 2015). Sampai saat ini etiologi penyakit tidak diketahui dengan pasti. Penyakit ini menghasilkan plak eritem yang ditutupi skuama tebal berwarna keperakan (Eskicirak *et al.*, 2006; Bahcetepe *et al.*, 2013; Harden *et al.*, 2015). Secara kosmetik penyakit ini sangat mengganggu pasien (Eskicirak *et al.*, 2006) sehingga terjadi penurunan kualitas hidup (Eskicirak *et al.*, 2006; Wu *et al.*, 2011), dan mempengaruhi sistem kesehatan dan sosial (Wu *et al.*, 2011).

Penyakit psoriasis predominan mengenai kulit dan prevalensi di dunia bervariasi, sesuai dengan faktor etnik, lokasi geografikal dan lingkungan (Christophers *et al.*, 2003; Bowcock *et al.*, 2004; Mazlim *et al.*, 2012; Shankarkumar, 2012). Penyakit ini mengenai 2-3% dari populasi dunia (Gaspari, 2006; Harden *et al.*, 2015), dan lebih banyak dijumpai pada orang Amerika, Canada, dan Eropa (Harden *et al.*, 2015). Prevalensi psoriasis pada Kaukasian 2-5% (Fan *et al.*, 2008; Amr *et al.*, 2010), pada Asian 0,1-0,3% dari populasinya menderita psoriasis (Zhang, 2009), sedangkan pada orang Turki prevalensinya 1,3% (Bahcetepe *et al.*, 2013). Di

Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP DR. M. Djamil Padang, tahun 2014 ditemukan pasien baru psoriasis 21 orang dan pasien lama 48 orang dengan total kunjungan pasien di Poliklinik 2442 (prevalensi 2,8%). Tahun 2015 ditemukan pasien baru psoriasis 29 orang dan pasien lama 57 orang dengan total kunjungan pasien di Poliklinik 2932 (prevalensi 2,9%). Tahun 2016 ditemukan pasien baru psoriasis 24 orang dan pasien lama 72 orang dengan total kunjungan pasien di Poliklinik 2667 orang (prevalensi 3,6%), sehingga terdapat peningkatan prevalensi psoriasis dari tahun ketahun. Prevalensi ini lebih tinggi dari prevalensi Asian.

Pemahaman etiopatogenesis berdasarkan konsep imunologik diharapkan dapat memberi kontribusi dalam pemecahan sebagian masalah. Dengan membuktikan keterlibatan berbagai komponen imunologi pada patogenesis diharapkan dapat digunakan untuk memantau respons terapi pada pasien psoriasis vulgaris (Griffiths *et al.*, 1996). Sampai saat ini aspek imunologik dan molekuler penyakit psoriasis masih menjadi fokus penelitian (Yin *et al.*, 2008).

Sistem imun berperan sebagai faktor predisposisi, sedangkan faktor lingkungan berperan sebagai faktor presipitasi yaitu trauma, infeksi, hormonal, obat-obatan, paparan sinar matahari, alkohol, asap rokok, stres psikologis, dan lain-lain. Sulit dijelaskan faktor apa yang paling dominan berperan pada etiopatogenesis penyakit ini (Łuszczek *et al.*, 2003).

Psoriasis merupakan penyakit autoimun yang dimediasi oleh sel T, ditandai dengan hiperproliferasi keratinosit, dan dikaitkan dengan adanya gen HLA (*human leukocyte antigen*) tertentu (alel HLA-Cw6) (Shankarkumar, 2012). Psoriasis disebabkan oleh interaksi antara hiperproliferatif keratinosit, disertai infiltrasi dan

aktivasi sel imun (Harden *et al.*, 2015). Sampai sekarang pengobatan penyakit ini masih menjadi masalah karena belum ada obat yang betul-betul efektif menyembuhkan penyakit tersebut. Hal ini disebabkan karena belum terungkap secara tuntas semua faktor yang terlibat dan berperan pada etiopatogenesis penyakit ini (Christophers *et al.*, 2003).

Human leucocyte antigen-Cw6 adalah varian dari (MHC) kelas I, berhubungan dengan psoriasis vulgaris onset dini dan terutama memberi respons pada ekspresi sel T CD-8+ (Sabat dan Wolk, 2015). Henseler dan Christopher (1985) secara klinik membagi psoriasis menjadi 2 tipe yaitu tipe I atau psoriasis onset awal (umur onset ≤ 40 tahun) dan tipe II atau onset lambat (umur onset >40 tahun). Psoriasis tipe I mengenai usia sebelum 40 tahun, sering rekurens, ditemukan dengan riwayat keluarga, gambaran klinik yang lebih berat dan berkaitan dengan terutama alel HLA-Cw6 (Bahcetepe *et al.*, 2013). Pada orang Kaukasian yang membawa alel tersebut akan mempunyai risiko 10x lipat untuk menderita psoriasis.

Regio MHC mengandung gen risiko untuk psoriasis, terutama HLA-Cw6 (skore LoD $>3,7$) (Elias *et al.*, 2003). Alel lain yang ditemukan yaitu alel HLA-DR7, -B13, -B57. Psoriasis tipe II mempunyai onset lambat, tidak ada riwayat keluarga, gambaran klinik lebih ringan, dan berkaitan dengan alel HLA-Cw2 dan -B27, dan berkaitan sedikit dengan alel HLA-Cw6. Selain itu dilaporkan juga, pada psoriasis ditemukan alel HLA-Cw7 dan -Cw11, alel ini juga termasuk ke dalam sistem MHC kelas I (Bahcetepe *et al.*, 2013).

Pada tahun 2005 di *United Kingdom* dilakukan penelitian menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR) resolusi tinggi dengan *sequence-specific primer*.

Hasil penelitian didapatkan hubungan yang kuat antara alel HLA-Cw*0602 dengan psoriasis plak yang kronik (Bachelez, 2005). *Bahcetepe et al.*, 2013 melakukan penelitian dengan menggunakan metode molekular dan serologikal pada populasi, ras dan etnik yang berbeda untuk mendapatkan gen HLA. *Shankarkumar* (2012), melaporkan bahwa terdapat perbedaan hasil antara pasien psoriasis dan gen HLA pada perbedaan ras, dan latar belakang etnik (*Bahcetepe et al.*, 2013).

Human leucocyte antigen-Cw6 atau HLA-Cw7 berikatan dengan antigen, dan berinteraksi dengan reseptor sel T. *Human leucocyte antigen-Cw6* aktif atau HLA-Cw7 aktif ini akan mengekspresikan peptida pada permukaan sel dendritik, sehingga terjadi aktivasi dan ekspansi sel T CD8+ spesifik-antigen. Selanjutnya sel T CD8+ bermigrasi ke epidermis dan berikatan dengan alel HLA-Cw6 atau HLA-Cw7 dimana permukaan keratinositnya mempresentasikan peptida pada sel T CD8 teraktivasi yang sudah mengenal peptida yang dipresentasikan oleh alel HLA-Cw6 atau HLA-Cw7. Sel T CD8 teraktivasi ini merangsang pelepasan IL-17, IL-22 dan IFN- γ yang menyebabkan terjadi peningkatan inflamasi lokal dan merangsang proliferasi keratinosit. Keratinosit ini melepaskan faktor-faktor pertumbuhan seperti TGF- α dan AREG (*amphiregulin*), sehingga menyebabkan inflamasi dan proliferasi keratinosit. Sel T CD8+ memberikan respons terhadap antigen pada HLA-Cw6 atau HLA-Cw7 yang berada pada keratinosit sehingga bekerja sebagai sel efektor utama dalam mempertahankan proses patogenik (*Shankarkumar et al.*, 2011; *Shankarkumar et al.*, 2012).

Sel dendritik di dermis dipengaruhi oleh HLA-Cw6 atau HLA-Cw7 sehingga dapat memproses antigen dan menghasilkan IL-23. Selanjutnya IL-23 ini merangsang

subset sel T menghasilkan IL-17. Pada psoriasis, IL-23 bekerja sebagai regulator IL-17. Sel T CD8⁺ di epidermis psoriatik menghasilkan IL-17, yang secara normal sel ini tidak dijumpai pada epidermis normal. Pada lesi psoriatik, sel T CD4⁺ ditemukan terutama di dermis bagian atas dan sel T CD8⁺ terutama di epidermis. (Elder *et al.*, 2010).

Pada lesi psoriatik terdapat peningkatan kadar sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh limfosit Th1 yaitu IFN- γ . Sitokin yang bertanggungjawab terhadap aktivasi limfosit T ini masih belum diketahui. Beberapa hipotesis menyatakan bahwa aktivasi limfosit T diperantarai oleh keratinosit dan sel *Langerhans* (Bachelez, 2005). Terlibatnya limfosit T, sel *Langerhans* dan berbagai macam sitokin semakin memperkuat bahwa psoriasis merupakan suatu penyakit imunologis (Shaker *et al.*, 2006).

Dendritic cells sangat banyak jumlahnya pada lesi psoriatik dan menghasilkan banyak *tumor necrosis factor* (TNF)- α . *Tumor necrosis factor*- α ini mempunyai fungsi pro-inflamatori multipel termasuk dalam peningkatan regulasi ekspresi MHC kelas I, yang merangsang presentasi *self-Ag* kepada sel T CD8⁺ dan mengaktivasi sel T (Elder *et al.*, 2010).

Sel Th1 CD4⁺ menghasilkan IFN- γ yang kemudian merangsang sel dendritik menghasilkan IL-23. Sel dendritik menghasilkan TNF- α dan merangsang DC kembali untuk menghasilkan IL-23. *Tumor necrosis factor*- α ini akan merangsang keratinosit untuk menghasilkan IL-18 dan IL-18 ini akan merangsang DC menghasilkan IL-23. Selanjutnya IL-23 ini merangsang sel Th-17/ sel Th-22 menghasilkan IL-17 dan IL-22. Interleukin-17 dan IL-22 ini menyebabkan proliferasi keratinosit. Sel dendritik di

dermis menghasilkan IL-12 yang akan merangsang DC dan sel Th-1 CD4+ untuk menghasilkan IFN- γ . Interferon- γ menyebabkan proliferasi keratinosit (Gudjonsson, Elder, 2012).

Berdasarkan latar belakang genetik (poligenik) adanya perbedaan faktor etnik dan geografikal yang menyebabkan perbedaan persentase terdapatnya alel HLA-Cw6 dan alel HLA-Cw7, keterlibatan sitokin IL-23 yang merupakan sitokin utama dalam kejadian psoriasis, masih belum adanya penelitian alel HLA-Cw6 dan alel HLA-Cw7 di Indonesia, serta sulitnya pengobatan karena penyakit yang bersifat kronik residif, maka peneliti berminat meneliti hubungan alel HLA-Cw6 dan alel HLA-Cw7 dengan psoriasis vulgaris melalui kadar IL-23.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang, maka disusunlah rumusan masalah yang akan diteliti sebagai berikut:

1. Apakah ada perbedaan alel HLA-Cw6 yang terdapat pada psoriasis vulgaris dengan non-psoriasis vulgaris?
2. Apakah ada perbedaan alel HLA-Cw7 yang terdapat pada psoriasis vulgaris dengan non-psoriasis vulgaris?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar IL-23 antara psoriasis vulgaris dengan non-psoriasis vulgaris?
4. Apakah ada hubungan antara alel HLA-Cw6 dengan kadar IL-23 pada psoriasis vulgaris?

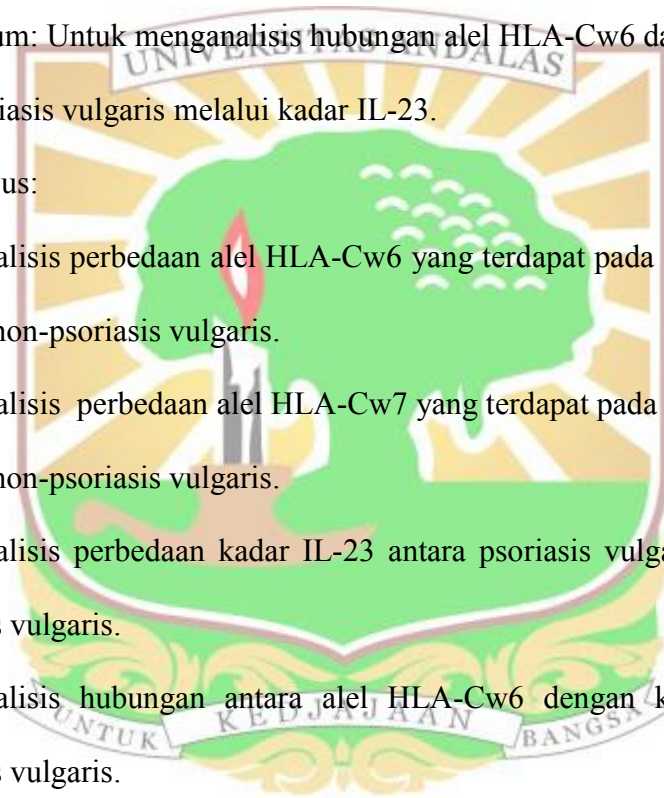
5. Apakah ada hubungan antara alel HLA-Cw7 dengan kadar IL-23 pada psoriasis vulgaris?
6. Alel manakah yang paling berhubungan dalam menimbulkan lesi psoriasis vulgaris melalui kadar IL-23?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan Umum: Untuk menganalisis hubungan alel HLA-Cw6 dan alel HLA-Cw7 dengan psoriasis vulgaris melalui kadar IL-23.

Tujuan khusus:

1. Menganalisis perbedaan alel HLA-Cw6 yang terdapat pada psoriasis vulgaris dengan non-psoriasis vulgaris.
2. Menganalisis perbedaan alel HLA-Cw7 yang terdapat pada psoriasis vulgaris dengan non-psoriasis vulgaris.
3. Menganalisis perbedaan kadar IL-23 antara psoriasis vulgaris dengan non-psoriasis vulgaris.
4. Menganalisis hubungan antara alel HLA-Cw6 dengan kadar IL-23 pada psoriasis vulgaris.
5. Menganalisis hubungan antara alel HLA-Cw7 dengan kadar IL-23 pada psoriasis vulgaris.
6. Menganalisis alel yang paling berhubungan dalam menimbulkan lesi psoriasis vulgaris melalui kadar IL-23.



1.4. Manfaat Penelitian

Dengan dilaksanakan penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat baik:

1.4.1 Manfaat Ilmu Pengetahuan

1. Memberikan penjelasan etiopatogenesis psoriasis vulgaris akibat adanya alel HLA-Cw6 atau alel HLA-Cw7.
2. Menjelaskan peranan IL-23 dalam menimbulkan psoriasis vulgaris akibat adanya alel HLA-Cw6 atau alel HLA-Cw7.

1.4.2 Manfaat Untuk Klinisi

1. Dengan terdapatnya alel HLA-Cw6 atau alel HLA-Cw7 pada pasien psoriasis vulgaris, sebagai faktor risiko maka pada keluarganya dapat dilakukan pendidikan proteksi untuk mencegah terjadinya psoriasis vulgaris misalnya tidak merokok, stres fisik dan emosional, paparan ultra violet, trauma, konsumsi alkohol, infeksi, obat-obatan, dan hormonal.
2. Kemungkinan dapat dilakukan rekayasa gen untuk mencegah timbulnya psoriasis.
3. Penelitian ini dapat menjadi dasar pemberian terapi biologik dengan anti IL-23.

