

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Psoriasis adalah suatu penyakit inflamasi kronis pada kulit, dengan dasar genetik, yang ditandai dengan perubahan yang kompleks pada pertumbuhan dan diferensiasi epidermal sehingga menyebabkan *turnover* sel-sel epidermis lebih cepat. Psoriasis berhubungan dengan kelainan biokimia, vaskular, dan imunologis (terutama berkaitan dengan sel limfosit T dan berbagai sitokin). Penyebab pasti psoriasis hingga saat ini masih belum diketahui, namun penyakit ini mempunyai predisposisi genetik yang bergabung dengan faktor risiko seperti trauma, infeksi, obat-obatan, merokok dan stres psikologis.¹⁻⁴

Psoriasis vulgaris merupakan bentuk yang paling sering ditemukan, yaitu sekitar 80-90% kasus psoriasis. Psoriasis dikenal memiliki perjalanan penyakit yang menahun, dengan interval gejala yang tidak dapat diprediksi.¹ Hal ini dapat menimbulkan dampak psikologis pada pasien karena dapat menurunkan kualitas hidup dan mempengaruhi hubungan sosial pasien.⁵ *National Psoriasis Foundation* menemukan hampir 75% pasien psoriasis mengalami efek negatif sedang sampai berat pada kualitas hidupnya, dengan adanya gangguan pada aktivitas sehari-hari, dan laporan oleh Krueger dkk. di Amerika Serikat (1998) menyatakan adanya percobaan bunuh diri pada 20% pasien dengan psoriasis.⁶

Prevalensi psoriasis diperkirakan sekitar 2% dari populasi di dunia.⁷ Insiden psoriasis diperkirakan sekitar 2-4% pada populasi negara Barat. Prevalensi lebih tinggi ditemukan pada ras Kaukasia.⁵ Prevalensi psoriasis di RS DR. Cipto

Mangunkusumo Jakarta adalah sebesar 2,6% selama tahun 1997-2001.⁸ Angka prevalensi psoriasis vulgaris di RSUP DR. M. Djamil Padang, selama tahun 2012-2014 berkisar 1,8-2,8% (non publikasi).

Kulit merupakan target stres oksidatif akibat reaktif oksigen spesies (ROS) yang berasal dari lingkungan dan dari dalam kulit. Reaktif oksigen spesies dihasilkan selama metabolisme normal sebagai suatu bagian dari fungsi seluler yang normal dan biasanya tidak menyebabkan kerusakan yang besar karena adanya mekanisme intrasel yang mengurangi efek yang merusak dari oksidan tersebut. Antioksidan dapat mengurangi efek yang merusak dari ROS dan dapat mengurangi efek yang dapat menyebabkan toksisitas pada epidermis dan organ lain.^{9,10} Namun demikian, peningkatan radikal bebas dapat mengganggu mekanisme pertahanan tubuh terhadap stres oksidatif sehingga dapat menyebabkan munculnya penyakit kulit, salah satunya psoriasis.¹⁰ Stres oksidatif dianggap sebagai salah satu faktor etiopatologi untuk muncul dan/ eksaserbasi dari psoriasis.¹¹

Pada psoriasis, terjadi peningkatan stres oksidatif, baik akibat paparan sinar ultraviolet (UV), maupun peningkatan inflamasi akibat pengeluaran sitokin proinflamasi seperti leukosit polimorfonuklear (PMN), yang akan memicu terbentuknya hidrogen peroksida.¹² Peningkatan hidrogen peroksida ini akan memicu pengeluaran enzim *heme* oksigenase-1 (HO-1) sebagai respon biologis melawan stres oksidatif.¹³⁻¹⁵ Peningkatan enzim HO-1 menyebabkan terjadinya katalisis bilirubin dari *heme*. Bilirubin sebagai antioksidan intrinsik akan melawan ROS/stres oksidatif, melalui proses oksidasi dengan memecah rantai oksigen pada ROS, dan menghasilkan metabolit biopirin yang dieksresikan melalui urin.^{13,16}

Saat ini banyak penelitian difokuskan pada stres oksidatif sebagai faktor penting dalam patogenesis psoriasis, dan beberapa penelitian yang telah dilakukan bertujuan untuk mengetahui *marker* stres oksidatif yang terjadi pada psoriasis.¹¹ Salah satu marker stres oksidatif yang baru-baru ini diteliti yaitu kadar biopirin urin pada pasien psoriasis vulgaris dibandingkan dengan kontrol sehat, yang dilakukan oleh Bakry dkk. di Mesir (2016). Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya peningkatan biopirin urin pada pasien psoriasis yang berbanding lurus dengan peningkatan skor *Psoriasis Area Severity Index* (PASI).¹⁷

Bakry dkk. di Mesir (2016) juga menyimpulkan bahwa pemeriksaan biopirin urin dapat menjadi pemeriksaan non invasif untuk mengontrol respon terapi sistemik dan terapi biologis pada psoriasis. Biopirin memiliki sifat hidrofilik, sehingga biopirin segera dikeluarkan setelah diproduksi melalui urin. Oleh karena itu, kadar biopirin pada urin sangat sensitif dalam merefleksikan stres oksidatif yang terjadi dibandingkan sampel biopirin dari darah. Biopirin juga ditemukan meningkat seiring peningkatan usia sampel yang diteliti pada penelitian tersebut, namun tidak disebutkan apakah terdapat perbedaan kadar biopirin urin berdasarkan jenis kelamin.¹⁷ Penelitian ini berbeda dengan Ito dkk. di Jepang (2010) yang menemukan tidak adanya hubungan yang signifikan antara kadar biopirin urin dengan usia pasien sampel yang diteliti pada pasien asma.^{17,18}

Biopirin merupakan metabolit hidrofilik yang dihasilkan oleh bilirubin yang bereaksi dengan reaktif oksigen spesies (ROS). Biopirin ini diekskresikan melalui urin, sehingga kadar biopirin yang ditemukan pada urin dianggap dapat merefleksikan besarnya stres oksidatif yang terjadi.¹⁷ Penelitian mengenai kadar biopirin sebagai marker stres oksidatif juga telah dilakukan pada penyakit

dermatitis atopik. Penelitian yang dilakukan oleh Chiba dkk. di Jepang (2014), menemukan adanya peningkatan kadar biopirin urin pada pasien dermatitis atopik dibandingkan dengan kontrol sehat, dan ditemukan pula adanya korelasi antara kadar biopirin dengan derajat keparahan dermatitis atopik.¹⁹ Penelitian mengenai biopirin juga telah banyak dilakukan pada penyakit inflamasi lain seperti sepsis, asma, penyakit jantung iskemik, stres paska pembedahan, dan stres psikologis, dimana terjadi peningkatan biopirin urin seiring derajat berat atau ringannya stres fisik atau stres psikologis yang terjadi.²⁰

Stres psikososial berhubungan dengan tingkat stres oksidatif, dengan mempengaruhi faktor hormonal dan imunologis. Stres psikososial meningkatkan stres oksidatif melalui aktivasi *Nuclear Factor kappa Beta* (NF- κ B), suatu mediator inflamasi. Pada studi *cross sectional* yang dilakukan oleh Hapuarachchi dkk. di Australia (2003), stres psikologis berhubungan dengan peningkatan C-reaktif protein dan kadar homosistein. Kadar homosistein yang meningkat, berhubungan dengan peningkatan ROS yang dihasilkan.²¹ Pada penelitian yang dilakukan oleh Miyashita dkk. di Jepang (2006) pada tikus uji coba yang terpapar stres, ditemukan peningkatan kadar kortison dan peningkatan biopirin urin.²²

Inflamasi kronis dapat memicu terjadinya stres oksidatif karena sel-sel yang mengalami inflamasi menghasilkan radikal bebas dan mediator seperti metabolit asam arakidonat, sitokin dan kemokin, yang menghasilkan reaktif spesies. Membran plasma pada keratinosit lesi psoriasis mengalami peningkatan asam arakidonat, yang merupakan substansi untuk sintesis malondialdehida, produk akhir lipid peroksidase. Peningkatan ROS ini kemudian menyebabkan bilirubin teroksidasi dan mengeluarkan biopirin.¹⁷ Peningkatan biopirin dapat ditemukan

pada penyakit seperti infeksi, autoimun, keganasan, dan juga pada orang normal dengan obesitas, merokok, dan aktivitas olahraga yang berlebihan.^{20,23,24} Pengeluaran biopirin dapat dipengaruhi oleh gangguan ginjal dan gangguan hepar.¹⁷

Bilirubin disintesis dari heme melalui enzim heme oksigenase, yang dihasilkan sebagai respon terhadap stres oksidatif seperti paparan ultraviolet A, hidrogen peroksida (H₂O₂), paparan terhadap logam berat, endotoksin, pengeluaran sitokin inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF), interleukin 1 (IL-1), dan interleukin 6 (IL-6). Bilirubin aktif dihasilkan selama kondisi stres untuk menetralkan pembentukan oksidan.²³

Bilirubin merupakan antioksidan fisiologis yang dapat memecah rantai oksigen dan peroksid radikal seperti halnya α -tokoferol. Bilirubin dalam sirkulasi berperan sebagai “*suicide antioxidants*”, yang kemudian dikatabolisme menjadi biopirin dan diekskresikan melalui urin. Pada penelitian yang dilakukan Ihara dkk. di Jepang (2007), ditemukan adanya peningkatan kadar biopirin pada pasien dengan hiperbilirubinemia tidak terkonjugasi, yang diduga sebagai respon terhadap stres oksidatif, namun juga sebagai peningkatan bilirubin pada pasien hiperbilirubinemia.²⁰ Kadar bilirubin menurun secara signifikan pada pasien yang merokok, diduga akibat peningkatan produksi radikal karbon dan oksigen. Pada penelitian tersebut ditemukan adanya kemungkinan peranan bilirubin direk dan indirek sebagai antioksidan.²⁵

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kozaki dkk. di Jepang (1998), kadar biopirin urin meningkat setelah operasi besar, dan kadar biopirin lebih tinggi dibanding pasien yang mengalami operasi minor. Tingkat kenaikan biopirin pada

urin berhubungan dengan lama operasi dan volume kehilangan darah yang terjadi.²³

Penelitian yang dilakukan oleh Ihara dkk. di Jepang (2007) menemukan bahwa sampel yang terbaik untuk pengambilan urin untuk pemeriksaan biopirin adalah urin pertama di pagi hari.²⁶ Pada penelitian ini pengambilan kadar urin pagi hari tidak dapat dilakukan, mengingat sampel yang diambil pada penelitian tidak boleh melebihi 1 jam di suhu ruangan. Nilai biopirin berdasarkan penelitian pada kontrol sehat mempunyai rentang nilai yaitu 1.5 -5.2 nmol/mg kreatinin pada penelitian di negara Mesir.^{17,24} Pada penelitian lain, kontrol sehat yang didapatkan berbeda antara 1 penelitian dengan penelitian yang lain, sehingga dapat disimpulkan banyak faktor yang menyebabkan perubahan kadar normal biopirin seperti faktor lingkungan, diet, dan lainnya.

Hingga saat ini belum terdapat penelitian yang meneliti mengenai kadar biopirin urin dihubungkan dengan derajat keparahan psoriasis di Indonesia. Selain itu, masih sedikit penelitian mengenai kadar biopirin sebagai *marker* stres oksidatif pada penyakit kulit. Berdasarkan hal tersebut, penulis ingin mengetahui hubungan kadar biopirin pada pasien psoriasis vulgaris berdasarkan derajat keparahan yang dinilai dengan skor *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) dengan sampel urin sewaktu.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan masalah penelitian yaitu:

1. Berapakah kadar rerata biopirin urin pada pasien psoriasis vulgaris di RSUP DR. M. Djamil Padang.
2. Bagaimana hubungan kadar rerata biopirin urin dengan derajat keparahan psoriasis vulgaris.

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan rerata kadar biopirin urin pada pasien psoriasis vulgaris berdasarkan derajat keparahan penyakit.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui rerata kadar biopirin urin pada pasien psoriasis vulgaris berdasarkan derajat keparahan di RSUP DR. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui hubungan kadar biopirin urin dengan derajat keparahan psoriasis vulgaris.



1.4 Manfaat penelitian

1. Untuk kepentingan ilmu pengetahuan:
 - Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan kadar biopirin urin dengan derajat keparahan psoriasis vulgaris.

2. Untuk kepentingan praktisi:

- Menambah ilmu pengetahuan mengenai faktor stres oksidatif yang berperan dalam proses inflamasi psoriasis vulgaris.
- Dapat menjadi pertimbangan sebagai prosedur tetap dalam menentukan stres oksidatif pada penyakit inflamasi khususnya psoriasis.

3. Untuk kepentingan masyarakat:

- Menginformasikan kepada pasien mengenai peran stres oksidatif dalam perkembangan penyakit psoriasis (derajat keparahan psoriasis) yang dapat digambarkan melalui pemeriksaan biopirin urin yang tidak invasif.

