

## BAB I

### PENDAHULUAN

Psoriasis merupakan suatu penyakit inflamasi kronis pada kulit yang diperantarai oleh sistem imun yang ditandai peradangan kulit dan hiperplasia epidermis dengan lesi khas berupa plak eritem berbatas tegas dengan skuama putih kasar berlapis.<sup>1,2</sup> Psoriasis tipe plak merupakan varian yang paling umum ditemukan.<sup>1</sup>

Insiden psoriasis cukup tinggi saat ini. Psoriasis mengenai 3% dari populasi di Amerika Serikat dan 125 juta orang di seluruh dunia.<sup>2,3</sup> Insiden psoriasis sama antara pria dengan wanita dan lebih sering mempengaruhi orang dewasa daripada anak-anak.<sup>2</sup> Penelitian oleh Parisi R tahun 2019 menyatakan insiden psoriasis pada dewasa di Taiwan 0,03%, Italia 0,32%, Eropa 3,46%, Eropa tengah 5,32%, Amerika Utara 3,60%, dan Latin Selatan 2,96%.<sup>4</sup> Belum diketahui secara pasti insiden psoriasis di Indonesia. Insiden psoriasis di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Nusa Tenggara Barat pada Januari 2016 hingga Desember 2020 adalah 16,42%.<sup>5</sup> Studi Budianti dkk, pada tahun 2014-2017 menunjukkan insiden psoriasis menempati urutan ketiga terbanyak dibandingkan penyakit autoimun dan autoinflamasi kulit lain di RSCM.<sup>6</sup> Insiden psoriasis di Poliklinik Kulit dan Kelamin di RSUP M. Djamil Padang sebanyak 3% pada tahun 2020, 2,9% pada tahun 2021 dan 10,6 persen pada tahun 2022 dari total kunjungan pasien baru (nonpublikasi).

Psoriasis merupakan penyakit dengan perjalanan klinis yang panjang sehingga sangat berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien. Rata-rata *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) pasien psoriasis oleh Nayak PB dkk di

India tahun 2018 adalah 13,01 dan Affandi AM dkk di Malaysia mendapatkan rata-rata 8,5 dan 33,1% pasien yang diteliti mempunyai DLQI lebih dari 10 (berpengaruh besar terhadap kehidupan).<sup>7,8</sup>

Masalah lain penyakit psoriasis adalah komorbiditas yang cukup tinggi. Peradangan kronis pada psoriasis dapat menyebabkan peradangan vaskular dan sistemik, aterosklerosis dan trombosis. Peningkatan resiko penyakit kardiovaskuler dan prevalensi sindrom metabolik sering ditemukan.<sup>9</sup> Terdapat 25- 50% pasien psoriasis memiliki komorbiditas seperti obesitas, dislipidemia, *irritable bowel syndrome* dan penyakit kardiovaskuler lainnya.<sup>10</sup> Penelitian oleh Hajiebrahimi di Swedia menyatakan risiko hipertensi 58%, hiperkolesterolemia 33%, dan diabetes melitus 21% pada pasien psoriasis.<sup>11</sup> Penelitian oleh Feldman SR dkk di Amerika Serikat menyatakan insiden hipertensi 39,7%, hiperlipidemia 38,7%, diabetes mellitus 15,5% dan obesitas 6,6% pada pasien psoriasis.<sup>12</sup>

Biaya pengobatan yang tinggi juga menjadi permasalahan pada psoriasis. Biaya yang dikeluarkan untuk pengobatan psoriasis menjadi beban ekonomi yang cukup besar karena psoriasis membutuhkan pengobatan seumur hidup. Perkiraan biaya pengobatan psoriasis menghabiskan biaya US\$35 miliar pertahun.<sup>13</sup>

Pengobatan psoriasis yang tersedia saat ini di Indonesia juga tidak memberikan hasil yang memuaskan. Pilihan pengobatan oral yang sering digunakan saat ini pada psoriasis vulgaris adalah metotreksat (MTX).<sup>2</sup> Metotreksat merupakan asam 4-amino-N<sup>10</sup> methyl pteroylglutamat. Secara struktur MTX sangat menyerupai asam folat, yang merupakan substrat alamiah untuk enzim dihidrofolat reduktase. Mekanisme aksi MTX, yaitu sebagai antiproliferasi yang diperantarai oleh jalur yang dipengaruhi folat dan

antiinflamasi yang disebabkan oleh peningkatan kadar *aminoimidazole carboxamide ribonucleoside* (AICAR). Pada akhirnya, multiplikasi DNA akan dihambat di beberapa tempat.<sup>14</sup> Pengobatan jangka panjang metotreksat dikaitkan dengan hepatotoksitas, gangguan pada saluran pencernaan, toksisitas hematologi, toksisitas ginjal dan alopesia.<sup>15</sup>

Selain MTX, pengobatan lain seperti apremilast, asitretin, siklosporin dan agen biologik juga digunakan pada psoriasis.<sup>2</sup> Berbagai efek samping ditemukan pada pasien setelah mendapat pengobatan. Penggunaan asitretin dikaitkan dengan toksisitas tulang dan hepatotoksitas. Hiperlipidemia dan potensi teratogenisitas terjadi 2-3 tahun setelah obat dihentikan. Apremilast oral berpotensi terjadinya gangguan psikiatri. Siklosporin oral jangka panjang dikaitkan dengan toksisitas ginjal, hipertensi, kanker kulit non-melanoma.<sup>3</sup>

Obat dengan bahan dasar alam diharapkan dapat membantu permasalahan pengobatan psoriasis yang saat ini menjadi perhatian dalam pencarian terapi baru karena bahan alam mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi dalam pengobatan di bidang dermatologi dan venereologi.<sup>16</sup>

Salah satu ekstrak tumbuhan yang dapat digunakan untuk pengobatan psoriasis adalah kuersetin. Kuersetin merupakan flavonol tanaman yang diklasifikasikan sebagai flavonoid polifenol yang mengandung antioksidan kuat yang ditemukan dalam berbagai macam buah-buahan (paprika, pepaya, jambu mete), sayuran (daun bawang, daun singkong, kembang kol, wortel, brokoli), biji-bijian dan teh.<sup>17,18</sup>

Salah satu tanaman yang mengandung kuersetin adalah daun singkong (*Manihot esculante Crantz*).<sup>19,20</sup> Singkong merupakan tanaman pangan tahunan di

daerah tropis yang tumbuh dan beradaptasi dengan baik menghadapi perubahan iklim. Saat ini daun singkong dibudidayakan Laboratorium Biota Sumatera Barat menjadi ekstrak kuersetin murni dan telah memiliki *certifikat of analysis* (COA).

Beberapa penelitian sebelumnya menemukan manfaat kuersetin sebagai anti-inflamasi dan antikanker.<sup>17,18</sup> Hou DD dkk di China tahun 2009 melakukan penelitian pada tikus dengan lesi kulit mirip dermatitis atopik, terjadi penurunan ekspresi CCL17, CCL22, IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  setelah pemberian kuersetin topikal 1% selama 14 hari.<sup>21</sup> Studi oleh Yousuf M dkk mengenai ekspresi protein sel kanker di payudara dan paru-paru mengungkapkan bahwa pengobatan kuersetin menurunkan ekspresi Cyclin-dependent kinase 6 (CDK6) yang berperan pada perkembangan sel kanker. Kuersetin juga menurunkan viabilitas dan potensi pembentukan koloni sel kanker tersebut.<sup>22</sup>

Pada psoriasis, kuersetin selain sebagai antioksidan, juga dapat menurunkan regulasi ekspresi *Nuclear Inducing Kinase* (NIK) dan *Nuclear Factor-kappa B* (NF- $\kappa$ B) termasuk *Inhibitory- $\kappa$ B Kinase* (IKK) yang berperan penting untuk terjadinya psoriasis. NF- $\kappa$ B dapat meningkatkan aktivasi sitokin *T helper* (Th17), yaitu interleukin 17 (IL-17), IL-21, dan IL-22.<sup>18,19</sup> Interleukin 17 bekerja sebagai sitokin proinflamasi yang menyebabkan hiperproliferasi keratinosit, aktivasi IL-21 menyebabkan penebalan epidermis dan aktivasi IL-22 dapat menurunkan regulasi gen yang terkait dengan diferensiasi keratinosit sehingga menyebabkan perubahan pada epidermis. Setelah pemberian kuersetin diharapkan terjadi penurunan ekspresi IL-17 sehingga tidak terjadi hiperproliferasi keratinosit.<sup>23,24</sup>

Satu studi oleh Chen dkk di China tahun 2016 membahas efek pemberian

kuersetin oral dengan kemurnian 97% yang diperoleh dari *Shanghai Aladdin Biological Technology* dengan dosis 30, 60 dan 120 mg/kg pada tikus yang diinduksi imiquimod, menunjukkan skor *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) yang berkurang signifikan dengan dosis kuersetin 120 mg/kgBB, menunjukkan penurunan kadar serum *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, dan IL-17 sehingga memperkuat efek anti-inflamasi dan mengurangi penumpukan mediator inflamasi pada jaringan kulit yang dihasilkan oleh imiquimod pada tikus melalui jalur regulasi NF- $\kappa$ B.<sup>25</sup>

Satu penelitian oleh Kim dkk menilai efikasi kuersetin mengontrol psoriasis melalui jalur HaCaT yang diaktifkan oleh TNF- $\alpha$  dan IL-17A, yang merupakan model kulit psoriasis *in vitro*. Ekspresi sitokin inflamasi seperti IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6 berkurang masing-masing sebesar 49,1 $\pm$ 7,14 %, 42,8 $\pm$ 8,16 %, dan 34,5 $\pm$ 2,52%. Tingkat ekspresi *messenger RNA* (mRNA) dari IL-8 dan *Chemokine ligand* (CCL)20 kemokin yang menarik sel imun seperti sel Th17 dan sel dendritik ke tempat reaksi inflamasi, juga berkurang sebesar 38,4 $\pm$ 5,83% dan 52,9 $\pm$ 4,59%.<sup>26</sup>

Penelitian efektivitas kuersetin pada psoriasis hingga saat ini masih dilakukan. Hewan coba dapat dijadikan model pada penelitian psoriasis. Lesi seperti psoriasis dimodelkan pada mencit yang diinduksi dengan krim imiquimod (IMQ) 5%. Mencit menerima dosis topikal harian 62,5 mg krim IMQ 5% pada bagian punggung yang telah dicukur seluas 3 cm  $\times$  2,5 cm selama 7 hari berturut-turut.<sup>17</sup> Imiquimod dapat meningkatkan aktivasi Th17 dan sel dendritik yang berperan pada psoriasis.<sup>27</sup> Kulit punggung tikus yang telah diaplikasikan IMQ menyebabkan terjadinya eritema dan sisik setelah tiga hari. Pada hari ke 7, dari

hasil pemeriksaan histologis tampak perubahan kulit seperti kulit psoriatik manusia : hiperplasia epidermal, akantosis, dan inflamasi.<sup>28,29</sup>

Mencit yang digunakan pada model psoriasis adalah mencit BALB/c. Penelitian pada mencit BALB/c menggunakan imiquimod untuk menginduksi lesi psoriasis dilakukan oleh Saka R dkk, di India tahun 2020 untuk menilai efikasi betakaroten dan Zhou dkk di China tahun 2020 untuk menilai efikasi luteolin.<sup>30,31</sup>

Efek antiinflamasi kuersetin diharapkan mampu menekan proses inflamasi pada psoriasis sehingga penggunaan kuersetin oral dapat memberikan manfaat untuk pengobatan sebagai terapi adjuvant psoriasis vulgaris. Penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian kuersetin oral dengan dosis 30 mg/kgBB, 60 mg/kgBB, 120 mg/kgBB dan 240 mg/kgBB terhadap kadar interleukin-17 jaringan pada hewan coba psoriasis mencit galur BALB/c. Pemilihan dosis berdasarkan penelitian sebelumnya yang menilai efek kuersetin dengan dosis 30 mg/kgBB, 60 mg/kgBB dan 120 mg/kgBB. Penurunan PASI yang signifikan terjadi setelah pemberian kuersetin dengan dosis 120 mg/kgBB. Dosis letal pada mencit adalah 1600 mg/kgBB sehingga pemberian dosis 30 mg/kgBB, 60 mg/kgBB, 120 mg/kgBB dan 240 mg/kgBB diharapkan aman pada penelitian ini.<sup>32</sup>

Kuersetin oral yang akan diberikan dalam cairan suspensi 0,5% sodium karboksimetil selulosa yang diperoleh dari Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Kuersetin mempunyai kelarutan yang buruk dan penyerapan oral yang rendah sehingga diperlukan pelarut seperti sodium karboksimetil selulosa yang merupakan biopolimer larut air anionik turunan selulosa dengan hidrofilitas, bioadhesif, sensitivitas pH, non-toksitas, dan kemampuan membentuk gel adalah

yang biasa digunakan dalam penghantaran obat dan penelitian biomedis lainnya.<sup>33,34</sup>

## **1.1 Rumusan Masalah**

Apakah kuersetin oral berpengaruh terhadap ekspresi IL-17 jaringan pada hewan coba mencit psoriasis ?

## **1.2 Tujuan Penelitian**

### **1.2.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian kuersetin oral dengan berbagai dosis terhadap ekspresi IL-17 jaringan pada hewan coba mencit psoriasis.

### **1.2.2 Tujuan Khusus**

- 1.2.2.1 Mengetahui pengaruh pemberian kuersetin oral dosis 30 mg/kg BB terhadap ekspresi IL-17 jaringan hewan coba mencit psoriasis.
- 1.2.2.2 Mengetahui pengaruh pemberian kuersetin oral dosis 60 mg/kg BB terhadap ekspresi IL-17 jaringan hewan coba mencit psoriasis.
- 1.2.2.3 Mengetahui pengaruh pemberian kuersetin oral dosis 120 mg/kg BB terhadap ekspresi IL-17 jaringan hewan coba mencit psoriasis.
- 1.2.2.4 Mengetahui pengaruh pemberian kuersetin oral dosis 240 mg/kg BB terhadap ekspresi IL-17 jaringan hewan coba mencit psoriasis.

## **1.3 Manfaat Penelitian**

### **1.3.1 Manfaat penelitian di bidang ilmu pengetahuan**

- 1.3.1.1 Menambah pengetahuan tentang peranan kuersetin oral terhadap penurunan ekspresi IL-17 jaringan.
- 1.3.1.2 Apabila terbukti berpengaruh terhadap ekspresi IL-17 jaringan, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai penelitian dasar dalam melakukan penelitian lanjutan dan dibandingkan dengan pemberian terapi standar

pada psoriasis.

### **1.3.2 Manfaat untuk praktisi kesehatan**

1.3.2.1 Apabila terbukti, penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk penelitian lanjutan perbandingan dengan terapi standar, uji toksisitas kuersertin oral dan sebagai terapi adjuvant pada psoriasis.

