

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Psoriasis merupakan salah satu penyakit kulit yang kompleks dan bersifat sistemik, serta masih menjadi masalah di bidang dermatologi hingga saat ini. Hal ini terlihat dari perjalanan penyakit yang bersifat kronis atau berlangsung lama (Lebwohl MG and Armstrong AW, 2016), penurunan kualitas hidup, dampak terhadap ekonomi, efektivitas terapi yang masih tergolong rendah (Damiani G and Bragazzi NL, 2021), serta insiden yang masih cukup tinggi (Al Qassimi S *et al.*, 2020).

Berdasarkan laporan dari *International Federation of Psoriasis Associations* (IFPA) pada tahun 2015, angka kejadian psoriasis diseluruh dunia dilaporkan mencapai sekitar 125 juta kasus (IFPA, 2015). Psoriasis dinyatakan sebagai salah satu masalah penyakit tidak menular (PTM) yang membutuhkan perhatian. Masih banyak orang di dunia yang mengalami psoriasis akibat diagnosis yang salah atau tertunda, pilihan pengobatan yang tidak memadai, efek samping yang ditimbulkan, kurangnya akses ke fasilitas layanan kesehatan, serta diskriminasi atas stigma sosial yang ada (WHO, 2016).

Psoriasis merupakan penyakit kulit yang dapat ditemui di hampir seluruh dunia, dapat dialami oleh orang dewasa maupun anak-anak. Persentase kasus psoriasis berkisar 2-3% dari jumlah populasi di seluruh dunia, sebanyak 0,91-8,5% pada orang dewasa dan sekitar 0,1-2,1% pada anak-anak (Damiani G *et al.*, 2021). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Al Qassimi, *et al.*, pada tahun 2020, prevalensi kasus psoriasis mengalami peningkatan dari 758 menjadi 811 kasus per 100.000 penduduk (AlQassimi *et al.*, 2020).

Insiden psoriasis di Indonesia lebih rendah dibanding insiden di negara Eropa atau Amerika. Laporan lain tentang prevalensi psoriasis di Indonesia adalah 0,6% pada 2017 dan 0,7% pada 2018 di RSUP Sanglah Denpasar (Segar D dkk., 2019). Data dari Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr M. Djamil Padang pada tahun 2000–2005 didapatkan prevalensi psoriasis sebesar 1,6% sampai 2,6%. Prevalensi psoriasis pada tahun 2015-2016 masing-masing adalah 2,9% dan 3,6%. Data pada tahun 2020-2021 didapatkan prevalensi psoriasis sebesar 1,1-2,4%. Data terbaru pada tahun 2022 didapatkan jumlah pasien baru psoriasis sebanyak 74 orang. Berdasarkan kelompok usia, kasus paling banyak yaitu 47,3% berasal dari kelompok usia 25-44 tahun dan 29,73% dari kelompok usia 45-64 tahun, dan paling sedikit 6,8% berasal dari kelompok usia 5-14 tahun. Berdasarkan jenis kelamin, sebanyak 44,6% berjenis kelamin laki-laki dan 55,4% kasus berjenis kelamin perempuan (Data Pasien Poli Kulit RSUP Dr M Djamil Padang).

Dalam beberapa tahun terakhir, psoriasis dilaporkan tidak hanya mengenai kulit, namun juga bersifat sistemik. Patogenesis psoriasis yang dipicu oleh sitokin proinflamasi dihubungkan dengan peningkatan risiko komorbiditas seperti kondisi psoriatik artritis, penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, obesitas, penyakit radang usus, serta penyakit *non alcoholic fatty liver disease (NAFLD)* (Korman 2020). Sekitar 75% pasien memiliki satu kondisi komorbid, sementara sebagian besarnya memiliki lebih dari satu komorbid (Lebwohl *et al.*, 2016).

Hal lain yang menjadi kendala dalam penanganan penyakit psoriasis adalah masalah biaya. Pengobatan psoriasis membutuhkan biaya perawatan yang besar. Pengeluaran biaya kondisi medis yang terkait dengan psoriasis diperkirakan mencapai 5.460 triliun rupiah. Sebuah studi tinjauan sistematis di Amerika Serikat melaporkan

biaya langsung dan tidak langsung tahunan untuk psoriasis ditahun 2013 yaitu 1.680 triliun rupiah (Brezinski and Armstrong, 2015).

Masalah lain yang dapat timbul dan berhubungan dengan psoriasis adalah penurunan kualitas hidup pasien. Lesi psoriasis pada area tubuh yang terlihat akan menimbulkan gangguan *body image* serta citra diri yang negatif sehingga dapat menyebabkan stres yang berlangsung lama. Stres kronis yang terjadi pada pasien psoriasis dikaitkan juga dengan gangguan mental (Ferreira *et al.*, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Sarkar *et al* pada tahun 2016, menyatakan bahwa kondisi psoriasis berdampak terhadap *Health-Related Quality of Life* (HRQOL) sehingga menyebabkan keterbatasan dalam aktivitas sehari-hari, pekerjaan, gangguan fungsi seksual serta gangguan pada faktor psikososial. Berbagai faktor yang dikaitkan dengan kualitas hidup yang rendah yaitu sifat penyakit yang kronik residif, ketakutan akan *breakout*, dan perasaan putus asa tidak bisa sembuh. Hal ini akan berdampak terhadap kesuksesan pengobatan psoriasis (Sarkar *et al.*, 2016).

Sampai saat ini pengobatan psoriasis masih menjadi tantangan. Pengobatan ditentukan berdasarkan keparahannya yang dibagi menjadi psoriasis ringan, sedang atau berat. Terapi topikal diberikan untuk semua psoriasis, tetapi terapi sistemik hanya diberikan untuk psoriasis derajat sedang dan berat. Pilihan terapi topikal yang ada saat ini, yaitu kortikosteroid, analog vitamin D, tar, asam salisilat dan tazarotene (Gudjonsson JE, 2019). Namun ada beberapa hal yang membatasi pemakaian jangka panjang dari pengobatan tersebut, diantaranya efek samping pemakaian, harga obat serta efektifitas obat yang masih rendah (Thappa and Malathi, 2017).

Terapi topikal yang paling sering dipakai saat ini adalah kortikosteroid potensi sedang sampai kuat. Pada beberapa penelitian betametason dan klobetasol merupakan terapi topikal yang dapat digunakan dalam bentuk tunggal maupun kombinasi dengan

obat topikal lainnya (Hoegsberg T *et al.*, 2021 ; Reddy Kudamala *et al.*, 2019 ; Mori *et al.*, 2016). Efektifitas kortikosteroid topikal ini lebih baik dibandingkan obat topikal lainnya, namun efek samping yang ditimbulkan oleh obat ini menyebabkan keterbatasan penggunaan obat jangka panjang. Efek samping akibat pemakaian kortikosteroid topikal yang paling sering menyebabkan kegagalan terapi adalah munculnya striae yang terjadi karena efek anti mitotik dari kortikosteroid. Semakin lama penggunaan kortikosteroid makin besar kemungkinan terjadinya striae. Efek samping lain yang mungkin terjadi akibat penggunaan kortikosteroid adalah rosacea, akne, purpura dan takifilaksis (Gabros S, 2023).

Pengobatan topikal lainnya yang memiliki efektivitas yang baik seperti kortikosteroid adalah obat kalsineurin topikal, tetapi harga obat ini cukup mahal. (Torsekar R, 2017 ; Thaci D *et al.*, 2020). Modalitas terapi lainnya adalah dengan menggunakan fototerapi *ultraviolet* (UV), yaitu UVB atau psoralen UVA (PUVA) (Vieyra-Garcia and Wolf, 2021). Fototerapi termasuk terapi psoriasis yang nyaman digunakan dan tidak memiliki efek samping yang berat namun dapat menyebabkan eritema, kulit terbakar, *photoaging*, dan lain-lain (Zhang and Wu, 2018).

Terapi sistemik yang memberikan efek spesifik pada penyakit psoriasis adalah terapi agen biologis seperti penghambat *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α), yaitu obat etanercept dan adalimumab, serta penghambat Interleukin-12 (IL-12) dan Interleukin-23 (IL-23), yaitu obat ustekinumab. Terapi sistemik ini memiliki toksisitas untuk pemakaian jangka lama, dan bukti keamanan pemakaian obat ini masih sedikit (Sarma, 2017). Obat ini memiliki beberapa kelebihan, berupa memiliki efek kerja yang lebih spesifik; interaksi obat lebih sedikit; dan kepatuhan pasien terhadap pengobatan lebih tinggi dibandingkan dengan jenis terapi topikal dan foto terapi,

tetapi obat ini memiliki harga yang sangat mahal, sehingga tidak disarankan untuk pemakaian jangka lama (Wu *et al.*, 2019).

Oleh karena beberapa masalah diatas, dibutuhkan modalitas terapi yang efektif dengan efek samping yang minimal. Melalui beberapa penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya, salah satu pengobatan yang bermanfaat untuk penyembuhan psoriasis yaitu pemberian probiotik (Navarro-Lopez *et al.*, 2019 ; Lu, 2017). Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang apabila dikonsumsi dengan jumlah yang cukup dapat memberikan manfaat kesehatan. Probiotik memiliki efek antiinflamasi, antioksidan dan mampu memodulasi sistem imun. Sehingga probiotik dapat dijadikan sebagai alternatif terapi untuk psoriasis yang merupakan penyakit kronis yang didasari oleh proses inflamasi (Cristofori F, 2020).

Inflamasi yang terjadi pada psoriasis dimediasi oleh sistem imun, yang ditandai dengan peningkatan sitokin inflamasi seperti IL-17, IL-22, IL-1, IL-6, IL-23, TNF- α , IFN- γ . Psoriasis diawali oleh interaksi antara faktor genetik dan lingkungan yang memicu sel keratinosit menghasilkan *danger signal* dan selanjutnya akan mengaktifkan sel dendritik. Sel dendritik yang telah teraktivasi kemudian bermigrasi ke kelenjar getah bening sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) dengan menghasilkan sitokin IL-12 dan IL-23 sehingga akan merangsang polarisasi dan ekspansi sel *T naive* menjadi sel Th1 dan sel Th17. Kedua sel T ini melakukan *skin homing* dan selanjutnya akan menghasilkan sitokin seperti IL-17, IL-22, TNF- α , IFN- γ yang merangsang proliferasi keratinosit sehingga secara klinis terlihat penebalan kulit disertai sisik putih kasar yang merupakan lesi khas psoriasis (Gudjonsson JE, 2019). IL-17 juga dianggap mempunyai peranan yang sangat penting dalam patogenesis psoriasis yang bekerja pada keratinosit sel endotel dan sel imun untuk merangsang hiperplasia epidermis dan inflamasi pada lesi psoriasis. IL-17 *pathway*

diduga juga dapat memodulasi respons imun yang dihubungkan dengan kejadian komorbiditas sistemik pada psoriasis (Mosca *et al.*, 2021; von Stebut *et al.*, 2020) Hal ini akan terjadi secara berulang sehingga psoriasis akan berlangsung kronik. Selain itu keratinosit tersebut juga akan menghasilkan *nitric oxide* (NO) yang akan menambah keparahan lesi psoriasis (Gudjonsson JE, 2019).

Berbeda dengan IL-17 sebagai sitokin proinflamasi, IL-10 juga diketahui berperan pada patogenesis psoriasis sebagai penghambat pembentukan limfosit Th1 yang bersifat *antigen-induced* dimana Th1 akan memproduksi sitokin IFN- γ dan IL-2, serta sekresi TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-12, G-CSF, dan GM-CSF, selain itu IL-10 akan meningkatkan kemampuan sel Treg (Kutwin *et al.*, 2021).

Pemberian probiotik secara oral telah terbukti bermanfaat untuk perbaikan lesi psoriasis (Atabati *et al.*, 2020; Deng *et al.*, 2021) Telah dibuktikan bahwa mikrobiota gastrointestinal dapat memodulasi sistem imun sistemik dan memengaruhi hemostasis kulit karena adanya interaksi dengan kulit melalui *gastrointestinal-skin axis*. Metabolit mikrobial yang diproduksi oleh probiotik akan meningkatkan sitokin IL-10 sehingga akan menstimulasi akumulasi sel T regulator (Treg) dan selanjutnya Treg akan menghasilkan IL-10 yang dapat mengurangi inflamasi (Kaji *et al.*, 2018). Sitokin IL-10 sangat penting dalam mengatur respons imun dan modulasi sistem imun yang berlebihan sehingga dapat menghambat reaksi inflamasi yang berlebihan dalam penyakit–penyakit dengan mekanisme dasar inflamasi (Kaji *et al.*, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Savino F, *et al.*, pada tahun 2018, menunjukkan adanya peningkatan FOXP3 setelah pemberian probiotik *Lactobacillus reuteri* DSM17938. Ekspresi FOXP3 berfungsi untuk pengendalian sekaligus sebagai marker sel Treg. Apabila terjadi penurunan pada FOXP3 akan memicu autoimun karena menurunnya pengendalian dari sel Treg. Selain itu, terjadi peningkatan yang

signifikan dari sitokin IL-10 yang menginisiasi diferensiasi limfosit menjadi sel Treg (Savino *et al.*, 2018). Penelitian lain yang dilakukan oleh Kaji R, *et al.*, pada tahun 2018, terdapat peningkatan sitokin proinflamasi IL-10 yang signifikan setelah pemberian probiotik *L. casei* strain Shirota melalui ligan TLR-2, TLR-4, dan TLR-9 (Kaji R, *et al.*, 2018).

Mekanisme kerja lain probiotik sebagai antiinflamasi adalah melalui kemampuannya menghasilkan *Short Chain Fatty Acid* (SCFAs) terutama butirat. Asam butirat ini dapat bekerja sebagai antiinflamasi melalui penghambatan produksi sitokin; pertumbuhan sel; dan migrasi sel serta juga menginaktivasi *Nuclear Factor kappa-Beta* (NF- κ B) *signaling pathway* dan menghambat enzim histon deasetilase. Penghambatan enzim ini akan menyebabkan induksi proliferasi sel Treg yang bekerja untuk menyeimbangkan sistem imun sehingga lesi psoriasis dapat ditekan (Xiao *et al.*, 2023).

Penelitian tentang efek pemberian probiotik topikal untuk psoriasis sampai saat ini belum banyak dilakukan, sehingga dibutuhkan penelitian untuk menemukan potensi probiotik sebagai alternatif obat topikal untuk psoriasis (França, 2021). Penelitian oleh Deng Y pada tahun 2021, menemukan terjadinya penurunan kadar sitokin melalui jalur NF- κ B setelah pemberian probiotik *Bifideobacterium animalis* dan *L. paracasei* secara *in vitro* (Deng *et al.*, 2021; Mazziotta *et al.*, 2023). Penelitian lain dengan pemberian *L. sakei* topikal 5% sebanyak 50 mg/cm² pada hewan coba psoriasis, ditemukan penurunan kadar IL-19, IL-17 dan IL-23. Hal ini dikarenakan kandungan probiotik (asam organik, asam amino, fenol, derivat imidazol dan alkohol) yang mempunyai efek antiinflamasi (Rather *et al.*, 2018).

Diantara berbagai macam bakteri asam laktat pada probiotik, strain yang mempunyai kemampuan kuat dalam menghambat inflamasi dan proliferasi sel pada

psoriasis dengan uji *in vitro* adalah *Bifidobacterium animalis*, *L. paracasei*, *L. plantarum* dan *B. dentium* (Deng *et al.*, 2021; Mazziotta *et al.*, 2023). *L. plantarum* sangat efektif sebagai antioksidan, antiinflamasi dan proliferasi sel. Efektivitas penggunaan *L. plantarum* sebagai antioksidan dan antiinflamasi dibuktikan dengan penelitian yang dilakukan Han Kyoung, *et al.*, pada tahun 2020, probiotik *L. plantarum* memiliki efek terbaik dalam mencegah penghambatan β -carotene sebagai antioksidan, dan dalam penurunan produksi NO dan *induced Nitric Oxide Synthase* (iNOS) serta TNF- α sebagai sitokin proinflamasi (Han *et al.*, 2020).

Salah satu sumber probiotik dengan kandungan bakteri asam laktat (BAL) utama *Lactobacillus* adalah madu. Salah satu madu yang tinggi kandungan probiotik adalah madu galo-galo (Fatma dkk., 2022). Madu galo-galo ini termasuk madu yang dihasilkan oleh lebah tanpa sengat yang umum ditemukan di negara tropiks termasuk Indonesia. Berbagai penelitian tentang kandungan BAL dalam madu galo-galo menemukan bahwa strain *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* adalah strain utama yang ditemukan dalam madu galo-galo yang dihasilkan dari lebah tanpa sengat (Sodré *et al.*, 2023)

Terdapat lebih kurang 46 spesies lebah ini yang tersebar di seluruh wilayah Indonesia. Penelitian tentang kandungan BAL dari madu galo-galo Sumatera Barat ditemukan dari 6 tipe madu galo-galo yang diteliti (*Tetragonula sarawakensis*, *T. testaceitarsis*, *T. minangkabau*, *T. binghami*, *Geniotrigona thoracica* dan *Heterotrigona itama*) semuanya mengandung *L. plantarum* (Herwina *et al.*, 2021; Melia *et al.*, 2022). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Sri Melia, *et al.*, pada tahun 2022, Terutama isolat *T. binghami* secara spesifik memiliki kecocokan 100% dengan strain *L. plantarum* SN13T berdasarkan identifikasi molekuler dengan gen 16S rRNA. Strain bakteri ini juga terdapat pada daun pisang yang dapat

meningkatkan pertumbuhan mikroba usus dan meningkatkan fungsi hati apabila dikonsumsi secara oral. *Lactobacillus plantarum* SN13T merupakan BAL yang sangat efektif sebagai probiotik karena dapat menurunkan pH atau meningkatkan keasaman secara signifikan, hal ini dibuktikan dengan peningkatan 6% jumlah *L. plantarum* SN13T dapat menurunkan pH mencapai 4,78 (Melia *et al.*, 2022).

Sepanjang pengetahuan penulis belum ada penelitian menggunakan probiotik dari madu secara topikal untuk pengobatan psoriasis. Untuk itu penulis ingin melakukan penelitian ini sebagai upaya mencari alternatif obat topikal baru untuk psoriasis. Untuk menilai efektifitas terapi obat baru sebagai langkah awal dapat dilakukan pada hewan coba. Meskipun psoriasis tidak dapat muncul secara natural pada hewan, namun berbagai metode dapat digunakan untuk menginduksi psoriasis pada hewan coba. Antara lain dengan cara transgenik, *knock out*, xenotransplantasi, rekonstruksi imunologi, induksi dengan obat atau mutasi spontan pada hewan pengerat. Induksi dengan obat dapat dilakukan dengan pemberian imiquimod atau injeksi IL-23 intra dermal (Singh *et al.*, 2019).

Pemberian imiquimod merupakan metode yang umum dilakukan pada hewan coba psoriasis karena relatif mudah untuk dilakukan dibandingkan metode lainnya. Imiquimod krim 5% yang dioleskan sebanyak 62,5 mg/hari pada punggung hewan coba (*Mus musculus Balb/c*) selama 4-7 hari berturut-turut dapat memicu lesi psoriasis berupa terbentuknya plak kemerahan disertai skuama yang secara histopatologi ditandai dengan terjadinya parakeratosis, hiperkeratosis, akantosis, inflamasi, abses munro dan terjadinya peningkatan sitokin penanda psoriasis. Imiquimod adalah suatu ligan *Toll Like Receptor* (TLR) 7 dan 8 yang terdapat pada sel dendrit. Ligan ini dapat mengaktifkan sel dendrit untuk memicu munculnya lesi psoriasis (Rather *et al.*, 2018).

Pemberian probiotik secara topikal sering menggunakan bentuk sediaan gel dan krim (Puebla-Barragan and Reid, 2021). Pembuatan dengan menggunakan gel lebih direkomendasikan daripada penggunaan dengan krim karena pada pembuatan krim sebagian besar menggunakan bahan paraben. Pada beberapa penelitian didapatkan bahwa penambahan paraben dapat menurunkan viabilitas mikroorganisme sebanyak 95% dalam 2 minggu dan 99,5% dalam 4 minggu, dengan demikian penggunaan gel lebih direkomendasikan sebagai vehikulum probiotik (Bergfeld *et al.*, 2018 ; Peters Rita *et al.*, 2018).

Berdasarkan pemaparan diatas, peneliti tertarik untuk menganalisis efek pemberian probiotik *L. plantarum* dari madu galo-galo spesies *T. binghami* terhadap ekspresi IL-17, IL-10, NF- κ β , dan FOXP3 pada kulit lesi hewan coba psoriasis (Rather *et al.*, 2018).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada pengaruh pemberian probiotik *L. plantarum* dari madu galo-galo secara topikal terhadap ekspresi IL-17 kulit *Mus musculus Balb/c* model psoriasis?
2. Apakah ada pengaruh pemberian probiotik *L. plantarum* dari madu galo-galo secara topikal terhadap ekspresi IL-10 kulit *Mus musculus Balb/c* model psoriasis?
3. Apakah ada pengaruh pemberian probiotik *L. plantarum* dari madu galo-galo secara topikal terhadap ekspresi NF- κ β kulit *Mus musculus Balb/c* model psoriasis?

4. Apakah ada pengaruh pemberian probiotik *L. plantarum* dari madu galo-galo secara topikal terhadap ekspresi FOXP3 kulit *Mus musculus Balb/c* model psoriasis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian probiotik *L. plantarum* SN13T dari madu galo-galo secara topikal terhadap ekspresi IL-17, IL-10, NF- κ B, dan FOXP3 pada kulit mencit (*Mus musculus Balb/c*) dengan psoriasis.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan pengaruh pemberian probiotik *L. plantarum* dari madu galo-galo secara topikal terhadap ekspresi IL-17 kulit *Mus musculus Balb/c* model psoriasis.
2. Membuktikan pengaruh pemberian probiotik *L. plantarum* dari madu galo-galo secara topikal terhadap ekspresi IL-10 kulit *Mus musculus Balb/c* model psoriasis.
3. Membuktikan pengaruh pemberian probiotik *L. plantarum* dari madu galo-galo secara topikal terhadap ekspresi NF- κ B kulit *Mus musculus Balb/c* model psoriasis.
4. Membuktikan pengaruh pemberian probiotik *L. plantarum* dari madu galo-galo secara topikal terhadap ekspresi FOXP3 kulit *Mus musculus Balb/c* model psoriasis.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat yang positif dalam pendidikan dan praktisi.

1. Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan mengembangkan konsep mengenai pengaruh *L. plantarum* dari madu galo-galo beserta mekanisme kerjanya.

2. Praktisi

Penelitian ini diharapkan dapat menjadikan probiotik *L. plantarum* dari madu galo-galo sebagai pilihan lain untuk terapi ajuvan psoriasis.

