

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN EKSPRESI ALEL HLA-CW6 DAN KADAR VITAMIN D 25-OH
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 17 PADA PASIEN PSORIASIS VULGARIS**

***CORRELATION BETWEEN HLA-CW6 ALELLE EXPRESSION AND
25- HYDROXY VITAMIN D LEVELS ON INTERLEUKIN 17 LEVELS IN
PSORIASIS VULGARIS PATIENTS***

TULUS DYAH ANGGRAENI

NIM : C115181006



KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM PASKA SARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

MAKASSAR

2021

**HUBUNGAN EKSPRESI ALEL HLA-CW6 DAN KADAR VITAMIN D 25-OH
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 17 PADA PASIEN PSORIASIS VULGARIS**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

TULUS DYAH ANGGRAENI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN KULIT & KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN THESIS

HUBUNGAN EKSPRESI ALEL HLA CW-6 DAN KADAR VITAMIN D 25-OH TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 17 PADA PASIEN PSORIASIS VULGARIS

Disusun dan diajukan oleh:

TULUS DYAH ANGGRAENI

Nomor Pokok: C115181006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 08 Desember 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Anggota

Dr. dr. Nurelly N Waspodo, Sp.KK,
MH, FINS DV, FAADV
NIDN: 0916126401

Dr. dr. Faridha Ilyas, Sp.KK(K),
FINS DV, FAADV
NIP: 19641231 199103 2 004

Ketua Program Studi

Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K),
FINS DV, FAADV
NIP: 19660213 199603 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. dr. Budi M. Med. Ed, SpM(K),
PhD
NIP: 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Tulus Dyah Anggraeni
No. Stambuk : C115181006
Program Studi : Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 08 Desember 2021

Yang menyatakan,



Tulus Dyah Anggraeni

PRAKATA

Puji dan syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena berkat limpahan rahmat dan ridho-Nya saya dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini, serta sholawat serta salam senantiasa tercurah kepada Nabi besar Muhammad SAW.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan terima kasih atas kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk dapat menuntut ilmu menjadi peserta di Program Pendidikan Dokter di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih yang tiada terhingga kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, juga kepada yang terhormat Ketua Program Studi Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas segala perhatian, arahan serta bimbingan yang telah diberikan selama saya menempuh pendidikan hingga tersusunnya tesis ini.

Kepada yang saya hormati Dr. dr. Nurelly N. Wasposito Sp.KK, MH, FINS DV, FAADV sebagai pembimbing utama pada penelitian saya, saya ucapkan terima kasih banyak atas semua arahan, bantuan, dukungan, bimbingan, doa dan kasih sayang yang telah diberikan, yang saya hormati Dr. dr. Faridha Ilyas, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV sebagai pembimbing anggota, saya ucapkan banyak terima kasih atas semua didikan, arahan, bimbingan, kasih sayang dan doa untuk saya. Kepada yang terhormat Dr. dr. Arifin Seweng, MPH selaku pembimbing statistik/metode penelitian, saya ucapkan terima kasih atas segala bimbingan serta masukannya sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik. Kepada yang terhormat penguji tesis saya, Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV dan Dr. dr. Suryani Tawali, MPH atas segala masukan, bimbingan, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan pembimbing dan penguji tesis ini mendapatkan balasan kebaikan dan keberkahan yang berlipat.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala doa dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan

seluruh tahapan demi tahapan pendidikan ini dengan baik, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal saya dalam memberikan manfaat bagi sesama.

Terima kasih yang terdalam untuk suami saya, Jimmi Diwindang Putra, atas semua pengorbanan, kesabaran, pengertian, dukungan dan doa yang terpanjat, hingga saya mampu menyelesaikan tesis serta pendidikan ini. Kepada orang tua saya, ayahanda Bambang Eko Gunawan, terimakasih telah membesarkan dan memberikan pengorbanan yang luar biasa, walaupun beliau sudah tidak dapat menyaksikan selesainya tesis ini. Kepada orang tua saya, Ibunda Dwi Rini Wulandari serta kedua mertua saya ayahanda Johannes Limbergh Ferendi dan Ibunda Endang Sri Mayang Wulan , semoga Allah senantiasa berikan kesehatan, umur yang panjang, penuh barokah dan kebahagiaan. Kepada Anak-anak saya tersayang Clarissa Azalia Diputri, Raffi Aldevaro Diputra dan Revalina Azzahra Diputri, terimakasih untuk segala bentuk dukungan dan pengertiannya kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya.

Teruntuk teman-teman Program Pendidikan Spesialisasi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan pengertian teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terutama kepada sahabat-sahabat saya di “Infin8”, dr. Rizka Ramadhany Ruray, dr. Andi Putri Dahliana, dr. Nugrah Caesar, dr. Andi Hardianty, dr. Dyah Ayu Nirmalasari, dr. Raja Tina dan dr.Pipim Septiana Bayasari, terima kasih banyak atas semua semangat, bantuan, kerjasama dan kekompakannya selama ini, semoga Allah SWT memberikan kesuksesan di masa depan bagi kita semua.

Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tapi telah membantu saya dalam setiap proses pendidikan ini. Doa terbaik saya panjatkan semoga Allah SWT memberi balasan berlipat untuk setiap dukungan yang telah diberikan.

Makassar, 08 Desember 2021

Tulus Dyah Anggraeni

ABSTRAK

TULUS DYAH ANGGRAENI. *Hubungan Ekspresi Alel HLA CW-6 dan Kadar Vitamin terhadap Kadar Interleukin 17 pada Pasien Psoriasis Vulgaris (dibimbing oleh Nurelly N. Waspodo dan Faridha Ilyas).*

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan ekspresi alel HLA CW-6 dan kadar vitamin D 25-OH terhadap kadar pasien psoriasis vulgaris. Derajat keparahan psoriasis yang dipakai saat ini adalah skor psoriasis Area and Severity Index (PASI).

Penelitian ini menggunakan metode observasional dengan sectional comparative study. Sampel diambil dengan teknik consecutive sampling untuk pasien psoriasis datang ke Poli Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin, dan RS apiliasi Unhas di Makassar. Kasus psoriasis vulgaris sebanyak 33 pasien kontrol sebanyak 33 orang juga. Tahap penelitian yaitu pengambilan data melalui anamnesis, pemeriksaan dermatologis dilanjutkan dengan pengambilan sampel darah, pemeriksaan ekspresi alel HLA CW-6 melalui metode Polymerase Chain Reaction (PCR), pemeriksaan kadar Interleukin-17 dan vitamin D25-OH melalui metode Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Dari 33 pasien psoriasis vulgaris dan 33 orang kontrol ditemukan ekspresi alel HLA CW-6 93,3% pada pasien psoriasis vulgaris sementara 3,0% pada kelompok kontrol. Secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna antara pasien psoriasis dibandingkan kontrol ($p < 0,001$).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kadar IL-17 pasien psoriasis lebih tinggi yaitu mean $(30,23 \pm 7,47)$ pada psoriasis vulgaris derajat ringan, mean $(40,83 \pm 21,01)$ pada psoriasis vulgaris derajat sedang, mean $(46,12 \pm 19,29)$ pada psoriasis vulgaris derajat berat secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol mean $(17,94 \pm 19,24)$; $p < 0,001$). Rerata kadar IL-17 dalam serum pasien psoriasis juga berhubungan secara bermakna pada psoriasis derajat sedang dan berat. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar sitokin IL-17 meningkat dalam serum pasien psoriasis dan berhubungan dengan derajat keparahan penyakit psoriasis vulgaris.

Nilai rerata kadar vitamin D 25-OH pada kelompok Psoriasis Vulgaris derajat ringan (mean $4,86 \pm 0,68$), psoriasis vulgaris derajat sedang (mean $6,85 \pm 3,46$), psoriasis derajat berat (mean $5,29 \pm 1,37$) sedangkan kelompok kontrol (mean $25,08 \pm 20,60$). Sehingga pada keseluruhan kelompok psoriasis vulgaris mempunyai kadar vitamin D 25-OH signifikan lebih rendah terhadap kelompok kontrol, walaupun pada penelitian ini kadar vitamin D 25-OH tidak signifikan berhubungan dengan derajat keparahan penyakit psoriasis vulgaris.

Kata Kunci. Psoriasis Vulgaris, alel HLA-CW6, sitokin IL-17, Vitamin D 25-OH



ABSTRACT

TULUS DYAH ANGGRAENI. *The Correlation between HLA CW-6 Allele Expression and 25-Hydroxy Vitamin D Contents on Interleukin 17 Content in Psoriasis Vulgaris Patients* (supervised by Nurelly N. Waspodo and Faridha Ilyas).

The research aims to investigate the correlation between HLA CW-6 Allele Expression and 25-Hydroxy Vitamin D Contents on IL-17 cytokines Content in psoriasis vulgaris patients

Psoriasis severity was measured using the *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) score. The research used the observational method with the cross-sectional comparative study. Samples were taken using the consecutive sampling technique on the psoriasis vulgaris patients and normal control group (outpatients) coming to Dermatology and Venereology Polyclinics of Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Hasanuddin University Hospital and its affiliated hospitals, Makassar Indonesia. The psoriasis vulgaris cases were as many as 33 patients and controls were as many as 33 patients. The research started from the data collection through the anamnesis, dermatological examination, continued by blood sample collection, HLA CW-6 allele expression examination through the Polymerase Chain Reaction (PCR) method, IL-17 content and 25-hydroxy vitamin D contents through the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method

From 33 psoriasis vulgaris patients and 33 control patients, there is 93.3% of HLA CW-6 allele expression in psoriasis vulgaris patients, while 3% in the control group. Statistically, there is the significant difference between the psoriasis vulgaris patients and control group ($p < 0.001$). In the research, the IL-17 content of the psoriasis patients is higher with the mean of (30.23 ± 7.47) in the mild psoriasis, the mean of (40.83 ± 21.01) in the moderate vulgaris psoriasis the mean of (46.12 ± 19.29) in severe psoriasis vulgaris is significantly compared with the control group with the mean of (17.94 ± 19.24) ; $p < 0.001$). The mean of IL-17 content in the serum of the psoriasis patients is also related significantly to the moderate and severe psoriasis degrees. The research result indicates that IL-17 cytokine content increases in the psoriasis patients' serum and related to psoriasis vulgaris disease severity degree. The mean score of 25-hydroxy vitamin D content in the psoriasis vulgaris group with mild degree is (mean 4.86 ± 0.68), psoriasis vulgaris moderate degree is (mean 6.85 ± 3.46), psoriasis severe degree is (mean 5.29 ± 1.37), whereas, the control group is (mean 25.08 ± 20.60), so that all psoriasis vulgaris groups have significantly lower 25-hydroxy vitamin D content than the control group although in the research 25-hydroxy vitamin D content is not significantly related to the psoriasis vulgaris disease severity degree.

Key words: Psoriasis vulgaris, HLA CW-6 allele, IL-17 cytokine, vitamin D 25-OH



DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| DAFTAR ISI..... | i |
| DAFTAR GAMBAR | iv |
| DAFTAR TABEL..... | v |
| DAFTAR GRAFIK | vi |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | vii |
| DAFTAR SINGKATAN | viii |
| BAB I | 1 |
| PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1. Latar Belakang Masalah | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah | 6 |
| 1.3. Tujuan Penelitian | 7 |
| 1.3.1. Tujuan Umum | 7 |
| 1.3.2. Tujuan Khusus | 7 |
| 1.4. Hipotesis Penelitian | 7 |
| 1.5. Manfaat Penelitian | 8 |
| BAB II | 9 |
| TINJAUAN PUSTAKA | 9 |
| 2.1. Tinjauan Umum Psoriasis Vulgaris | 9 |
| 2.1.1. Definisi | 9 |
| 2.1.2. Epidemiologi | 9 |
| 2.1.3. Etiologi dan Patogenesis.. | 11 |
| 2.1.4. Genetik..... | 16 |
| 2.1.5. Manifestasi Klinis dan Klasifikasi | 20 |
| 2.1.6. Diagnosis | 25 |
| 2.2. Human Leukocyte Antigen-Cw6 | 27 |
| 2.2.1. HLA-Cw6 dan Metode Deteksi Alel HLA-Cw6 | 27 |
| 2.2.2. HLA Cw-6 pada Psoriasis Vulgaris | 28 |
| 2.3. Interleukin-17 dan Peran Interleukin-17 dalam Psoriasis Vulgaris | 31 |
| 2.4. Vitamin D 25-OH..... | 33 |

| | |
|---|----|
| 2.4.1. Definisi..... | 33 |
| 2.4.2. Manfaat Vitamin D dan Peran Vitamin D pada Psoriasis Vulgaris..... | 35 |
| 2.4.3. Pembuatan Vitamin D..... | 37 |
| 2.4.4. Sintesis Vitamin D..... | 38 |
| 2.4.5. Absorpsi, Transportasi dan Metabolisme Vitamin D..... | 39 |
| 2.4.6. Kebutuhan Vitamin D..... | 40 |
| 2.4.7. Sumber vitamin D dari makanan | 40 |
| 2.4.8. Faktor Penyebab Defisiensi Vitamin D | 42 |
| 2.4.9. Toksisitas Vitamin D..... | 43 |
| 2.4.10. Saran Suplementasi Vitamin D..... | 44 |
| 2.5. Kerangka Teori | 45 |
| 2.6. Kerangka Konsep | 46 |
| BAB III..... | 47 |
| METODE PENELITIAN | 47 |
| 3.1. Rancangan Penelitian | 47 |
| 3.2. Waktu dan Lokasi Penelitian | 47 |
| 3.3. Populasi penelitian | 47 |
| 3.4. Sampel Penelitian | 47 |
| 3.4.1. Perkiraan Besar Sampel penelitian | 49 |
| 3.4.2. Kriteria Sampel | 49 |
| 3.5. Cara Penelitian | 49 |
| 3.6. Definisi Operasional | 66 |
| 3.7. Identifikasi Variabel | 69 |
| 3.8. Rencana Manajemen dan Analisa Data | 69 |
| 3.9. Ijin Penelitian dan Ethical Clearance | 70 |
| 3.10. Skema Alur Penelitian | 71 |
| BAB IV | 72 |
| HASIL PENELITIAN | 72 |
| BAB V..... | 85 |
| PEMBAHASAN | 85 |
| BAB VI | 90 |
| KESIMPULAN DAN SARAN | 90 |

DAFTAR PUSTAKA.....92

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 1. Skema keterlibatan faktor genetik, lingkungan, dan imunologi dalam patogenesis psoriasis | 19 |
| Gambar 2. Peran HLA-Cw6 pada patogenesis psoriasis | 21 |
| Gambar 3. Gambaran klinis lesi psoriasis vulgaris | 22 |
| Gambar 4. Tanda Auspitz pada psoriasis vulgaris. A) lesi awal. B) tampak titik perdarahan setelah skuama pada gambar A diangkat | 23 |
| Gambar 5. Geographic tongue pada pasien psoriasis | 24 |
| Gambar 6. Perubahan kuku pada pasien psoriasis. A) Onikolisis distal dan oil drop spotting, B) nail pitting, C) subungual hyperkeratosis, D) onychodystropi | 24 |
| Gambar 7. Penghitungan skor PASI | 25 |
| Gambar 8. Bagan alur diagnosis dan tata laksana psoriasis | 26 |
| Gambar 9. Hasil desain primer alel HLA-Cw6..... | 28 |
| Gambar 10. Pembuatan Vitamin D | 37 |
| Gambar 11. Metabolisme Vitamin D | 38 |
| Gambar 12. Kerangka Teori | 45 |
| Gambar 13. Kerangka Konsep | 46 |
| Gambar 41. Proses Pengenceran sampel kadar IL-17 (ELISA)..... | 59 |
| Gambar 15. Contoh proses ELISA Sandwich..... | 60 |
| Gambar 16. Proses pengenceran pemeriksaan kadar Vitamin D 25-OH..... | 65 |
| Gambar 17. Alur Penelitian | 70 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 1. Distribusi alel HLA pada beberapa populasi etnis..... | 31 |
| Tabel 2. Rekomendasi Harian Kadar Vitamin D (RDA) Berdasarkan Kelompok Umur... | 40 |
| Tabel 3. Batas Kadar Asupan Vitamin D yang Dapat Ditoleransi..... | 43 |
| Tabel 4. Reagen pemeriksaan Vitamin D 25-OH..... | 62 |
| Tabel 5. Pengenceran larutan standar yang disarankan..... | 65 |
| Tabel 6. Variabel dan definisi operasional variabel..... | 66 |
| Tabel 7. Mean Umur menurut Kelompok Psoriasis Vulgaris dan Kontrol | 73 |
| Tabel 8. Mean Umur menurut Derajat Psoriasis Vulgaris | 73 |
| Tabel 9. Sebaran Jenis Kelamin menurut Derajat Psoriasis Vulgaris | 74 |
| Tabel 10. Sebaran Suku menurut Derajat Psoriasis Vulgaris | 75 |
| Tabel 11. Sebaran komorbid / pencetus psoriasis vulgaris menurut derajat psoriasis vulgaris | 75 |
| Tabel 12. Sebaran hasil PCR ekspresi alel HLA-CW6 menurut Kelompok psoriasis vulgaris dan kelompok kontrol..... | 76 |
| Tabel 13. Sebaran hasil PCR ekspresi alel HLA-CW6 menurut derajat psoriasis vulgaris | 76 |
| Tabel 14. Sebaran Hasil alel HLA-CW6 menurut suku pada pasien psoriasis vulgaris | 77 |
| Tabel 15. Perbandingan IL-17 menurut kelompok derajat psoriasis dan kontrol | 77 |
| Tabel 16. Multiple Comparisons IL-17 | 78 |
| Tabel 17. Multiple Comparisons IL-17 dengan comparison interval..... | 78 |
| Tabel 18. Perbandingan Kadar IL-17 pada pasien Psoriasis Vulgaris dengan control..... | 80 |
| Tabel 19. Perbandingan kadar vitamin D 25-OH menurut derajat psoriasis dan kontrol | 81 |
| Tabel 20. Multiple comparisons vitamin D 25-OH | 81 |
| Tabel 21. Multiple comparisons vitamin D 25-OH dengan comparison interval | 82 |
| Tabel 22. Perbandingan Kadar Vitamin D 25-OH psoriasis vulgaris dengan control..... | 83 |
| Tabel 23. Korelasi vitamin D 25-OH dengan IL-17 | 84 |
| Tabel 24. Perbandingan IL-17 dan vitamin D 25-OH menurut hasil HLA-CW6 | 84 |

DAFTAR GRAFIK

| | |
|--|----|
| Grafik 1. Perbandingan kadar IL-17 menurut derajat psoriasis dan control..... | 79 |
| Grafik 2. Perbandingan kadar Vitamin D 25-OH berdasarkan derajat psoriasis vulgaris dan kontrol..... | 83 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|---|-----|
| Lampiran 1. Formulir Penjelasan Sebelum Persetujuan..... | 97 |
| Lampiran 2. Lembaran Informasi Pasien..... | 100 |
| Lampiran 3. Formulir Pernyataan Persetujuan Berpartisipasi Dalam Penelitian | 101 |
| Lampiran 4. Informed Consent..... | 103 |
| Lampiran 5. Rekam Medik | 104 |
| Lampiran 6. Formulir PASI <i>Score</i> | 106 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|--------|---|
| Ab | antibodi |
| Ag | antigen |
| BSA | <i>body surface area</i> |
| CARD | <i>caspase recruitment domain</i> |
| CD | <i>cluster of differentiation</i> |
| DBP | <i>vitamin D binding protein</i> |
| DNA | <i>deoxyribonucleic acid</i> |
| ELISA | <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> |
| FGF | <i>fibroblast growth factor</i> |
| GRP | <i>G-protein-coupled receptor</i> |
| GWAS | <i>genome-wide association studies</i> |
| GSK | <i>glycogen synthase kinase</i> |
| HIV | <i>human immunodeficiency virus</i> |
| HLA | <i>human leukocyte antigen</i> |
| ICOS | <i>inducible costimulator</i> |
| IFN | interferon |
| IL | interleukin |
| ILC | <i>innate lymphoid cells</i> |
| IMT | indeks massa tubuh |
| MHC | <i>major histopatibility complex</i> |
| MMP | <i>matrix metalloproteinase</i> |
| MTs | <i>metallothioneins</i> |
| MTX | <i>methotrexate</i> |
| nAChRs | <i>nicotinic acetylcholine receptors</i> |
| NGF | <i>nerve growth factor</i> |
| NK | <i>natural killer</i> |
| NO | <i>nitric oxide</i> |
| NSAIDs | <i>non-steroidal anti-inflammatory drug</i> |
| OH | <i>hidroxy</i> |
| OR | <i>odds ratio</i> |

| | |
|------|--------------------------------------|
| PASI | <i>psoriasis area severity index</i> |
| PCR | <i>polymerase chain reaction</i> |
| PLE | <i>polymorphic light eruption</i> |
| PPK | panduan praktik klinis |
| PsA | <i>psoriatic arthritis</i> |
| RBC | <i>red blood cells</i> |
| RR | <i>relative risk</i> |
| RS | Rumah Sakit |
| Tc | sel T <i>cytotoxic</i> |
| TCR | <i>T-cell receptor</i> |
| Th | sel T helper |
| TNF | <i>tumor necrosis factor</i> |
| UV | ultraviolet |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Psoriasis adalah penyakit kulit inflamasi kronis residif dengan etiologi kompleks yang melibatkan faktor risiko genetik dan pemicu lingkungan (Dand *et al.*, 2020; Herden *et al.*, 2015), banyak predisposisi genetik psoriasis yang diketahui sehubungan dengan jalur imunitas dan gen yang ditandai dalam kerentanan psoriasis (Herden *et al.*, 2015). Sebuah konsorsium dunia melaporkan bahwa psoriasis mempengaruhi 2% orang di seluruh dunia. (Al-Nuami Y & Warren R.B , 2017; Dand *et al.*, 2020). Psoriasis telah mendapat banyak perhatian dermatologis dari *genome-wide association studies* (GWAS) dari peningkatan sampel dan dijelaskan secara klinis. Enam puluh lima wilayah genom telah dikaitkan dengan risiko psoriasis pada orang Eropa, dengan kontribusi terbesar karena HLA-C * 06: 02, varian dari gen penting yang terlibat dalam imunitas. Penelitian berbasis GWAS baru-baru ini menunjukkan bahwa genetika dapat membantu membedakan subkelompok pasien psoriasis yang ditandai dengan tipe (psoriasis pustular vs. plak), perkembangan penyakit sendi, atau respons terhadap berbagai obat. Ini dapat membantu menginformasikan strategi pengobatan yang disesuaikan di masa depan untuk individu dengan psoriasis. Memang, psoriasis memiliki komponen genetik yang kuat di antara penyakit kompleks, dengan heritabilitas diperkirakan melebihi 60% (Dand *et al.*,2020).

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 hiperproliferasi keratinosit, disertai infiltrasi dan aktivasi sel imun (Harden *et al.*, 2015).

Psoriasis tampaknya sama-sama umum pada pria dan wanita. Psoriasis dapat dimulai pada usia berapa pun, tetapi jarang terjadi sebelum usia 10 tahun. Kemungkinan besar muncul antara usia 15-30 tahun. Kepemilikan antigen leukosit manusia (HLA) kelas I tertentu, terutama HLA-Cw6, dikaitkan dengan onset usia yang lebih dini dan dengan riwayat keluarga yang positif. Penemuan ini mengarahkan Henseler dan Christophers untuk mengajukan bahwa ada dua bentuk psoriasis yang berbeda: tipe I, dengan usia onset sebelum

40 tahun dan terkait HLA, dan tipe II, dengan usia onset setelah 40 tahun, meskipun banyak pasien tidak cocok dalam klasifikasi ini (Gudjonsson et al, 2019).

Hasil studi retrospektif psoriasis di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Juli 2014 - Juni 2019 menunjukkan dari 106 kunjungan pasien baru psoriasis terdiri dari 58 (54.7%) pasien rawat jalan dan 48 (45.3%) rawat inap. Mayoritas pasien ialah laki-laki sebanyak 58 (54.7%) pasien, usia terbanyak 45-65 tahun (42.5%), pekerjaan tersering ibu rumah tangga sebanyak 36 (34%) pasien (Asmarani Y, 2020).

Pada periode Juli 2014 – Juni 2019 terdapat 374 kasus psoriasis (56 kasus rawat jalan pada RS Pendidikan Universitas Hasanuddin dan 318 kasus rawat jalan pada Balai Kesehatan Kulit, Kelamin, dan Kosmetika), sementara kasus rawat inap pada RS Pendidikan Universitas Hasanuddin hanya 4 kasus. Pasien terbanyak adalah laki-laki sebanyak 242 orang (64,7 %). Kelompok usia yang paling banyak adalah kelompok dewasa (26-45 tahun) sebanyak 138 kasus (36,9%). Rerata onset penyakit psoriasis ditemukan pada rerata usia $34,39 \pm 17,62$ tahun (Budiawan S.H, 2019).

Etiologi psoriasis belum diketahui secara pasti, tetapi penyakit ini diduga diakibatkan oleh berbagai faktor, mulai dari faktor lingkungan, genetik, dan imunologik. Faktor lingkungan yang diketahui berperan penting adalah infeksi, obat-obatan, penyalahgunaan alkohol, merokok, diet, *overweight* dan *physical inactivity*, stress psikis, paparan sinar matahari berlebih, serta trauma fisik (Burden AD, 2016).

Faktor genetik diketahui berkaitan dengan gen *major histocompatibility complex* (MHC). *MHC signaling* diketahui berperan sebanyak 40% pada penderita psoriasis herediter. *Signaling* genetik utama untuk psoriasis pada MHC adalah HLA-C*06:02 yang mengkode protein HLA-Cw6. HLA-Cw6 mempresentasikan antigen ke sel T CD8+. Sel T CD8+ yang teraktivasi mengeluarkan perforin yang dapat merusak keratinosit secara langsung serta sel T dapat menstimulus pengeluaran *local soluble factors* yaitu sitokin, kemokin, eikasinoid, dan mediator *innate immunity*. Semua faktor tersebut meningkatkan inflamasi lokal dan menstimulus proliferasi keratinosit (Onsun N et al, 2019).

Psoriasis muncul melalui interaksi kronis antara keratinosit hiperproliferatif dan sel imun yang teraktivasi dan menginfiltrasi (Herden *et al.*, 2015). Pada 1970-an, studi kasus / kontrol psoriasis yang dilakukan dengan serotipe antigen leukosit manusia klasik (HLA) mengungkapkan hubungan dengan HLA-Cw6. Dalam studi awal yang dilakukan di Finlandia, prevalensi HLA-Cw6 adalah 72,7% pada pasien dengan guttate Ps dan 45,9%

dengan Ps vulgaris dibandingkan dengan 7,4% pada donor darah yang sehat. (Al-Nuami Y, Warren R.B , 2017).

Gen pertama yang ditemukan secara signifikan terkait dengan kerentanan psoriasis adalah HLA-Cw6, yang terletak di PSORS1 pada posisi kromosom 6p21.3. HLA-Cw6 ditemukan pada sekitar 20% - hingga lebih dari 50% kasus psoriasis, tergantung pada populasi yang diteliti (Herden *et al.*, 2015) . Gudjonsson et al.,(2011) melaporkan bahwa dari 369 pasien psoriasis vulgaris Islandia (66,9%) positif HLA-Cw6 dan 122 pasien HLA-Cw6 negatif (Lestari S, 2019).

HLA-Cw6 mengkode alel utama histokompatibilitas kompleks I (MHC I). Molekul MHC I hadir di hampir semua sel berinti dan merupakan molekul kunci untuk pengawasan imunitas karena mereka menghadirkan peptida intraseluler ke sistem imunitas. MHC I juga penting untuk priming sel-T CD8+ dan penargetan sel sitolitik berikutnya. Temuan ini mendukung peran penting sel-T dalam patogenesis psoriasis. HLA-Cw6 bukan satu-satunya molekul terkait presentasi antigen yang terkait dengan psoriasis. Sebuah GWAS baru-baru ini juga mengungkapkan peran lokus ERAP1 dan ini diperkaya pada individu yang melakukan mutasi HLA-Cw6. ERAP1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1) berperan dalam pemrosesan peptida untuk dimuat ke MHC kelas I. Karena asosiasi ini, dapat dipostulasikan bahwa psoriasis disebabkan oleh reaksi yang dimediasi sel T terhadap antigen, salah satunya yang paling mudah disajikan di HLA-Cw6 dan melalui pemrosesan oleh mutasi tertentu di ERAP1. Selain itu, telah ditentukan melalui sekuensing yang dalam dari repertoar sel T bahwa infiltrat sel T sangat poliklonal, dan tidak didominasi oleh ekspansi klonal yang berat dari sel T tertentu yang merespons epitop tertentu (Herden *et al.*, 2015) .

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 berikatan dengan antigen, dan berinteraksi dengan reseptor sel T. Human leucocyte antigen-Cw6 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 epidemis dan berikatan dengan alel HLA-Cw6 dimana permukaan keratinositnya mempresentasikan peptida pada sel T CD8 teraktivasi yang sudah mengenal peptida yang dipresentasikan oleh alel HLA-Cw6. 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 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 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).

Sel dendritik sangat banyak jumlahnya pada lesi psoriatik dan menghasilkan banyak tumor necrosis factor alfa (TNF- α). TNF- 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. TNF- 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. IL-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 . IFN- γ menyebabkan proliferasi keratinosit (Gudjonsson et al, 2019).

Kekurangan Vitamin D adalah masalah yang tersebar luas. Vitamin D dapat memiliki efek modulator imun yang penting pada psoriasis. Terdapat sebuah eksplorasi studi di Arab pada 20 penelitian mencakup 2.046 pasien psoriasis dengan atau tanpa artritis dan 6508 kontrol sehat. 14 studi menunjukkan korelasi positif antara kekurangan vitamin D dan psoriasis. Ke-14 penelitian ini mencakup 1.249 pasien psoriatis dengan atau tanpa artritis dan 680 kontrol sehat. Enam studi yang tersisa, termasuk 797 pasien psoriasis dengan atau tanpa arthritis dan 5.828 kontrol yang sehat tidak menggambarkan korelasi positif antara dua variabel yang diteliti Pada studi tersebut terdapat korelasi antara psoriasis dengan defisiensi

vitamin D. Namun, diperlukan studi kasus-kontrol skala besar untuk menilai sejauh mana defisiensi vitamin D berperan dalam psoriasis (Al-Dhubaibi, 2018).

Berdasarkan data epidemiologi terdapat hubungan antara insufisiensi vitamin D dengan penyakit yang dimediasi sistem imun termasuk psoriasis (Roy et al. 2014). Vitamin D merupakan salah satu terapi yang diberikan untuk mengurangi gejala inflamasi yang terjadi pada kulit. Vitamin D berasal dari tiga sumber yakni: nutrisi, sinar UVB matahari dan suplemen. Pada manusia, vitamin D paling banyak berasal dari sinar UVB (Ultraviolet B) matahari lalu di sintesis di kulit dan dalam jumlah sedikit berasal dari makanan. Sumber vitamin D dari makanan dapat berasal dari produk *non-fortified* seperti *fatty fish* (salmon, makarel, sardin, *cod liver oil*) atau beberapa tipe jamur seperti *Shiitake*. Beberapa negara seperti Amerika Serikat dan Kanada memfortifikasi produk makanannya dengan vitamin D untuk mencukupi kebutuhan akan vitamin D (Prietl et al. 2013; Ovesen, et al. 2003).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa Vitamin D menekan produksi IL-2, IL-6, IL-17 dan interferon gamma, yang merupakan mediator peradangan yang poten. Survei juga telah memverifikasi adanya interaksi antara sel T helper (Th17) dan Vitamin D pada pasien psoriasis. Selain itu, Vitamin D meningkatkan aktivitas sel T suppressor dan menghambat pembentukan sel sitotoksik dan Natural Killer Cell. Telah dikemukakan bahwa kombinasi mekanisme penurunan proliferasi sel, peningkatan diferensiasi seluler, dan imunomodulasi dapat menjelaskan efek terapeutik vitamin D topikal dan analognya pada lesi psoriasis (Al-Dhubaibi, 2018).

Definisi kekurangan vitamin D telah banyak diperdebatkan. Sebagian besar setuju bahwa kadar vitamin D 25-OH di bawahnya 20ng / mL merupakan indikasi defisiensi (kekurangan) vitamin D; sedangkan insufisien (tidak cukup) vitamin D didefinisikan sebagai kadar vitamin D 25-OH berkisar dari 20 - 30 ng / mL. (Filoni A,dkk, 2018)

Ada banyak spekulasi dalam evaluasi konsentrasi optimal vitamin D dan ambang batas di mana kekurangan vitamin D. Konsentrasi referensi untuk vitamin D (25-hydroxycholecalciferol) dianggap 30-50 ng / ml (75–125 nmol / l), sedangkan kadar di bawah 20 ng / ml (atau 50 nmol / l) menunjukkan Defisiensi vitamin D. Masalah kekurangan vitamin D tampaknya sangat umum di Eropa dan Amerika Serikat, dan beberapa perkiraan menunjukkan prevalensinya pada populasi umum setinggi 50%. Peran vitamin D dianggap bervariasi, dan beberapa bukti menunjukkan vitamin D menjadi faktor modulator dari aktivitas dalam sel dendritik dan keratinosit, atau proliferasi dalam sel-T. Semua metabolit

vitamin D bekerja melalui VDR, yang diekspresikan di banyak jaringan, termasuk kulit. Terbukti bahwa radiasi ultraviolet memungkinkan pembentukan vitamin D3 (cholecalciferol) di epidermis, dan produk ini selanjutnya diubah menjadi metabolit aktif 25-*hydroxycholecalciferol* dan 1,25-*hydroxycholecalciferol*, yang memiliki pengaruh pada fungsi kulit. Salah satu metabolit ini, 25-*hydroxycholecalciferol*, memanifestasikan aktivitas ganda dalam keratinosit, dengan penghambatan proliferasinya dan peningkatan kematangan. Dengan mempertimbangkan pengaruh tersebut pada keratinosit, defisiensi 25-hidroksikolekalsiferol dapat menjadi faktor risiko pengembangan psoriasis dengan kemungkinan keterlibatan gangguan dalam sistem kekebalan seluler (limfosit T), serta angiogenesis. Dipercaya bahwa psoriasis dapat mengaktifkan lingkaran setan dengan merusak fungsi kulit yang parah dan, kedua, penurunan progresif dalam tingkat turunan vitamin D3 di seluruh tubuh manusia, termasuk kulit (Bergler B, 2016).

Berdasarkan latar belakang genetik (poligenik) adanya perbedaan faktor etnik dan geografikal yang menyebabkan perbedaan persentase terdapatnya alel HLA-Cw6, keterlibatan sitokin IL-17 yang merupakan salah satu sitokin utama dalam kejadian psoriasis, sepengetahuan penulis masih belum adanya penelitian alel HLA-Cw6, IL-17 dan vitamin D 25-OH di Indonesia, serta sulitnya pengobatan karena penyakit yang bersifat kronik residif, untuk mengetahui apakah memang ada korelasi antara Alel HLA CW-6, vitamin D 25-OH terhadap kadar IL-17 pada psoriasis vulgaris. Maka peneliti berminat meneliti perbandingan alel HLA-Cw6 dan Vitamin D 25-OH terhadap kadar IL-17 pada penderita psoriasis vulgaris dengan kontrol di Sulawesi Selatan.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, maka disusun rumusan masalah yang akan diteliti sebagai berikut:

Pertanyaan Penelitian :

1. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi HLA CW-6 dengan Psoriasis Vulgaris
2. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi alel HLA CW-6 dengan kadar IL-17 pada pasien psoriasis vulgaris
3. Apakah terdapat hubungan antara IL-17 dengan derajat psoriasis vulgaris
4. Apakah terdapat hubungan antara kadar Vitamin D 25-OH dengan derajat psoriasis vulgaris

5. Apakah terdapat hubungan antara kadar vitamin D 25-OH dengan kadar IL-17 pada pasien psoriasis vulgaris
6. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi alel HLA CW-6 dengan kadar IL-17 pada pasien psoriasis vulgaris

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi alel HLA CW-6 dan kadar vitamin D 25-OH terhadap kadar IL-17 pada pasien psoriasis vulgaris.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk menilai apakah terdapat hubungan antara ekspresi HLA CW-6 dengan Psoriasis Vulgaris
2. Untuk menilai apakah terdapat hubungan antara ekspresi alel HLA CW-6 dengan kadar IL-17 pada pasien psoriasis vulgaris
3. Untuk menilai apakah terdapat hubungan antara IL-17 dengan derajat psoriasis vulgaris
4. Untuk menilai apakah terdapat hubungan antara kadar Vitamin D 25-OH dengan derajat psoriasis vulgaris
5. Untuk menilai apakah terdapat hubungan antara kadar vitamin D 25-OH dengan kadar IL-17 pada pasien psoriasis vulgaris
6. Untuk menilai apakah terdapat hubungan antara ekspresi alel HLA CW-6 dengan kadar IL-17 pada pasien psoriasis vulgaris

a. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Terdapat hubungan antara ekspresi alel HLA CW-6 dengan derajat psoriasis vulgaris
2. Terdapat hubungan antara kadar vitamin D 25-OH dengan derajat psoriasis vulgaris
3. Terdapat hubungan antara kadar IL-17 dengan derajat Psoriasis vulgaris

b. Manfaat Penelitian

Secara umum penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan mengenai alel HLA Cw-6, kadar IL-17 dan vitamin D 25-OH pada penderita psoriasis vulgaris. Manfaat penelitian ini antara lain sebagai berikut :

1. Meningkatkan pemahaman patomekanisme psoriasis vulgaris yang berkaitan dengan HLA Cw-6 dan IL-17.
2. Memahami korelasi perbandingan alel HLA Cw-6 dan kadar vitamin D 25-OH terhadap kadar IL-17 pada pasien psoriasis vulgaris.
3. Sebagai dasar dan referensi untuk penelitian selanjutnya terkait psoriasis vulgaris.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Umum Psoriasis Vulgaris

2.1.1. Definisi

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 hiperproliferasi keratinosit, disertai infiltrasi dan aktivasi sel imun (Harden et al., 2015). Human leukocyte 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).

Psoriasis adalah penyakit kulit inflamasi kronis umum dengan etiologi kompleks yang melibatkan faktor risiko genetik dan pemicu lingkungan (Dand *et al.*, 2020; Herden *et al.*, 2015), banyak predisposisi genetik psoriasis yang diketahui sehubungan dengan gen imunitas dan jalur yang ditandai dalam kerentanan psoriasis (Herden *et al.*, 2015). Sebuah konsorsium dunia melaporkan bahwa psoriasis mempengaruhi 2% orang di seluruh dunia. (Al-Nuami Y & Warren R.B , 2017; Dand *et al.*, 2020).

Psoriasis merupakan penyakit yang heterogen baik dalam hal morfologi, area yang terkena, perjalanan penyakit, onset usia, durasi, dan faktor presipitasinya.² Psoriasis dibagi menjadi beberapa tipe berdasarkan morfologi penyakit kulitnya. Psoriasis vulgaris merupakan tipe psoriasis yang paling banyak ditemui (90%). Karakteristik khas lesinya yakni berupa plak kemerahan timbul berbatas tegas disertai skuama dengan predileksi di area ekstensor dan *scalp* (Burden AD, 2016).

2.1.2. Epidemiologi

Psoriasis bersifat universal. Namun, prevalensi yang dilaporkan di populasi yang berbeda sangat bervariasi, dari 0,91% di Amerika Serikat hingga 8,5% di Norwegia. Prevalensi psoriasis lebih rendah di Asia, dan dalam pemeriksaan lebih dari 25.000 orang Indian, tidak ada satu kasus pun yang ditemukan. Psoriasis tampaknya sama-sama umum pada pria dan wanita. Psoriasis dapat dimulai pada usia berapa pun, tetapi jarang terjadi sebelum usia 10 tahun. Kemungkinan besar muncul antara usia 15-30 tahun. Kepemilikan

antigen leukosit manusia (HLA) kelas I tertentu, terutama HLA-Cw6, dikaitkan dengan onset usia yang lebih dini dan dengan riwayat keluarga yang positif. Penemuan ini mengarahkan Henseler dan Christophers untuk mengajukan bahwa ada dua bentuk psoriasis yang berbeda: tipe I, dengan usia onset sebelum 40 tahun dan terkait HLA, dan tipe II, dengan usia onset setelah 40 tahun, meskipun banyak pasien tidak cocok dalam klasifikasi ini (Gudjonsson et al, 2019).

Insidensi tahunan psoriasis vulgaris pada orang dewasa dilaporkan sebesar 0,08% sampai 0,23% (Burden AD, 2016). Psoriasis vulgaris lebih banyak terjadi di negara yang jauh dari ekuator dan orang kulit putih. Di Indonesia, kasus psoriasis vulgaris berdasarkan data RSUP Prof. Dr. RD Kandou di Manado periode Januari 2013 sampai dengan Desember 2015 ditemukan sebanyak 188 kasus baru dari total 3573 kasus baru terkait penyakit kulit (5,26%) (Boham MP, 2016). Penelitian terkait psoriasis vulgaris di RSUP dr. Soetomo selama 3 tahun berturut-turut mendapatkan prevalensi psoriasis yakni pada tahun 2016 sebesar 26,87%, tahun 2017 sebesar 37,31%, dan tahun 2018 sebesar 35,82% (Hanani NK, 2020). Penelitian di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2014-2018 mendapatkan insidensi psoriasis vulgaris pada periode tersebut cenderung mengalami peningkatan dengan masing-masing insidensi sebesar 0,94%, 0,62%, 2,1%, 2,07%, dan 2,69% (Shafiyah N, 2019).

Hasil studi retrospektif psoriasis di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Juli 2014 - Juni 2019 menunjukkan dari 106 kunjungan pasien baru psoriasis terdiri dari 58 (54.7%) pasien rawat jalan dan 48 (45.3%) rawat inap. Mayoritas pasien ialah laki-laki sebanyak 58 (54.7%) pasien, usia terbanyak 45-65 tahun (42.5%), pekerjaan tersering ibu rumah tangga sebanyak 36 (34%) pasien (Asmarani Y, 2020).

Pada periode Juli 2014 – Juni 2019 terdapat 374 kasus psoriasis (56 kasus rawat jalan pada RS Pendidikan Universitas Hasanuddin dan 318 kasus rawat jalan pada Balai Kesehatan Kulit, Kelamin, dan Kosmetika), sementara kasus rawat inap pada RS Pendidikan Universitas Hasanuddin hanya 4 kasus. Pasien terbanyak adalah laki-laki sebanyak 242 orang (64,7 %). Kelompok usia yang paling banyak adalah kelompok dewasa (26-45 tahun) sebanyak 138 kasus (36,9%). Rerata onset penyakit psoriasis ditemukan pada rerata usia $34,39 \pm 17,62$ tahun (Budiawan S.H, 2019).

Psoriasis dapat terjadi di semua usia, tetapi seringkali antara usia 15-30 tahun (Gudjonsson et al, 2019). Terdapat dua puncak usia insidensi psoriasis vulgaris, yang

pertama antara usia 16-22 tahun dan yang kedua antara usia 57-62 tahun. Pada 35% pasien, onset penyakit terjadi sebelum usia 20 tahun, sedangkan 58% sebelum usia 30 tahun (Burden AD, 2016). Hal ini berkaitan dengan psoriasis tipe I dan II oleh Henseler dan Christopher, yakni psoriasis tipe I dengan onset usia sebelum 40 tahun dan bersifat hereditas, berhubungan dengan HLA, sedangkan psoriasis tipe II dengan onset usia setelah 40 tahun dan bersifat sporadik, tidak berhubungan dengan HLA (Gudjonsson et al, 2019, Burden AD, 2016). Onset usia terjadinya psoriasis lebih dini pada wanita dibandingkan pria, tetapi prevalensinya pada orang dewasa sama antara pria dan wanita (Burden AD, 2016, Kerkhof PCMvd, 2018).

Psoriasis telah mendapat banyak perhatian dermatologis dari *genome-wide association studies* (GWAS) dari peningkatan sampel dan dijelaskan secara klinis. Enam puluh lima wilayah genom telah dikaitkan dengan risiko psoriasis pada orang Eropa, dengan kontribusi terbesar karena HLA-C * 06: 02, varian dari gen penting yang terlibat dalam imunitas. Penelitian berbasis GWAS baru-baru ini menunjukkan bahwa genetika dapat membantu membedakan subkelompok pasien psoriasis yang ditandai dengan tipe (psoriasis pustular vs. plak), perkembangan penyakit sendi, atau respons terhadap berbagai obat. Ini dapat membantu menginformasikan strategi pengobatan yang disesuaikan di masa depan untuk individu dengan psoriasis. Memang, psoriasis memiliki komponen genetik yang kuat di antara penyakit kompleks, dengan heritabilitas diperkirakan melebihi 60% (Dand *et al.*, 2020).

2.1.3. Etiologi Dan Patogenesis

Penyebab psoriasis belum diketahui secara pasti. Namun, penyakit ini diketahui merupakan akibat dari beberapa faktor, yakni faktor genetik, lingkungan, dan imunologis (Gudjonsson et al, 2019).

Patogenesis psoriasis memiliki komponen genetik yang kuat, dengan tingkat kesesuaian sekitar 70% dan 20% pada kembar monozygot dan dizygotik, masing-masing. Selain itu, penelitian telah menunjukkan riwayat keluarga yang positif pada sekitar 35% pasien. studi berbasis telah menemukan risiko 50% mengembangkan psoriasis pada pasien dengan 2 orang tua yang terkena (Lee EB, et al, 2018). Studi keterkaitan mengidentifikasi setidaknya 9 daerah genom (lokus) yang co-segregated dengan psoriasis (PSORS1-9) pada silsilah multiplex. Namun, sebagian besar temuan ini tidak dapat direplikasi, yang

menggarisbawahi keterbatasan pendekatan keterkaitan untuk analisis kondisi multifaktorial. Pengecualian penting adalah wilayah PSORS1, yang memetakan ke interval kelas I dari major histocompatibility complex (MHC) yang terutama mengkodekan gen yang terlibat dalam presentasi antigen. Wilayah ini juga mengandung kandidat gen corneodesmosin (CDSN), yang mengkode protein desmosomal yang terlibat dalam kohesi dan deskuamasi keratinosit (15). PSORS1 memiliki ukuran efek terbesar dan menyumbang 35-50% dari heritabilitas penyakit yang dijelaskan oleh lokus yang diketahui. Meskipun struktur korelasi kompleks di seluruh MHC karena ketidakseimbangan hubungan yang luas. HLA-C * 06: 02 sekarang dengan yakin dianggap sebagai alel kerentanan kausal yang paling mungkin, karena polimorfisme nukleotida tunggal/*single nucleotide polymorphisms* (SNPs) yang menandai alel ini telah menghasilkan sinyal asosiasi paling signifikan dalam studi kasus-kontrol berikutnya. Studi pemetaan yang baik telah menyarankan adanya sinyal asosiasi tambahan dalam PSORS1, beberapa di antaranya spesifik untuk populasi. Hasil pertalian lain yang berhasil divalidasi adalah lokus PSORS2 dan PSORS4 pada kromosom 17q25 dan 1q21. Gen kerentanan yang paling mungkin dalam PSORS2 adalah CARD14, yang mengkode aktivator faktor nuklir- κ B (NF- κ B) dan menyimpan berbagai variabel yang terkait dengan bentuk psoriasis yang jarang dan umum. PSORS4 mengandung gen late cornified envelope (LCE), yang mengkode protein stratum korneum yang terlibat dalam diferensiasi epidermal terminal. Lokus ini telah terlibat dalam kerentanan psoriasis dalam studi asosiasi genom yang luas dari populasi Eropa dan Cina (Dand *et al.*, 2020).

Adanya pengaruh faktor genetik awalnya diketahui dari penelitian terkait psoriasis dengan jumlah sampel yang besar. Penelitian tersebut melaporkan bahwa insidensi psoriasis lebih tinggi pada orang dengan riwayat keluarga psoriasis dibandingkan yang tidak (Gupta R, 2014; Vasili E, 2012). Penelitian besar berbasis survei yang dilakukan di Jerman memaparkan bahwa risiko seorang anak terkena psoriasis apabila kedua orang tuanya memiliki riwayat psoriasis sebesar 41%. Bila hanya satu orang tua yang terkena psoriasis, maka risikonya sebesar 14%, sedangkan bila hanya saudara kandungnya yang menderita psoriasis, maka risikonya sebesar 6% (Kerkhof PCMvd, 2018). Sebanyak sepertiga pasien psoriasis diperkirakan memiliki kerabat dekat tingkat pertama mengalami psoriasis (Gupta R, 2014).

Genetika psoriasis kompleks dan dikaitkan dengan banyak gen yang berbeda. Sejauh ini, gen yang melibatkan presentasi antigen, perkembangan dan polarisasi reseptor

sel-T, dan jalur faktor nuklir $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) telah diidentifikasi. HLA-Cw6 — Gen yang paling banyak dipelajari yang terlibat dalam psoriasis adalah HLA-Cw6, yang mengkode alel kelas I histokompatibilitas utama (MHC 1) yang mendukung psoriasis sebagai reaksi yang dimediasi sel T terhadap autoantigen.⁶ Dua antigen potensial untuk HLA -Cw6 baru-baru ini telah diidentifikasi: LL-37, peptida antimikroba terkait cathelicidin, dan A disintegrin dan metaloproteinase dengan protein 5 motif trombospondin (ADAMTSL5), ditemukan pada melanosit dan keratinosit.⁷ Persentase pasien psoriasis dengan HLA- Cw6 berkisar dari 10,5% hingga 77,2%, dengan frekuensi yang lebih tinggi pada individu kulit putih dibandingkan pada orang Asia. HLA-Cw6 bermanifestasi sebagai gambaran spesifik pada psoriasis, termasuk onset penyakit sebelum usia 21 tahun. HLA-Cw6 juga lebih kuat terkait dengan psoriasis tipe guttate, keterlibatan area permukaan tubuh yang lebih besar, dan insiden fenomena Köbner yang lebih tinggi. Pasien dengan HLA-Cw6 positif juga melaporkan perburukan psoriasis selama dan setelah infeksi tenggorokan (Lee EB, et al, 2018).

Faktor lingkungan yang diketahui berperan dalam terjadinya psoriasis diantaranya adalah infeksi, obat-obatan, penyalahgunaan alkohol, merokok, diet, *overweight* dan *physical inactivity*, stress psikis, paparan sinar matahari, serta trauma fisik (Burden AD, 2016 ; Naldi L, 2013).

a. Infeksi

Hubungan psoriasis dan infeksi (tonsilitis) pertama dikenali sejak 100 tahun yang lalu. Saat ini telah diketahui secara pasti bahwa psoriasis dapat dipicu oleh infeksi streptokokus, terutama psoriasis guttata juga psoriasis vulgaris (Burden, 2016) . Lesi kulit tampak dalam 2 minggu setelah onset infeksi dan bertahan selama beberapa minggu, seringkali berkembang menjadi psoriasis vulgaris kronis.²² Pada tonsil terjadi ekspansi oligoklonal sel T sebagai respon dari kolonisasi streptokokus, sel T yang sama juga ditemukan pada darah perifer serta kulit pasien psoriasis guttata. Hal tersebut yang mendasari dugaan bahwa psoriasis merupakan penyakit autoimun yang dapat dipicu oleh infeksi streptokokus (Burden, 2016). Infeksi streptokokus juga dapat memperburuk kondisi klinis pasien psoriasis. Mekanisme eksaserbasi tersebut diduga karena adanya reaktivitas silang protein M yang merupakan antigen permukaan streptokokus dengan keratinosit serta dipengaruhi oleh abnormalitas respon imun bawaan pasien (Lee EB, 2018). Tonsilektomi

diketahui efektif pada beberapa pasien dalam memperbaiki kondisi klinis psoriasisnya (Kerkhof PCMvd, 2018).

Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) juga diketahui berhubungan dengan psoriasis (Burden AD, 2016). Prevalensi psoriasis pada pasien HIV tidak lebih tinggi dibandingkan populasi umum (Gudjonsson JE, 2019). Hal tersebut mengindikasikan bahwa infeksi HIV tidak memicu psoriasis, tetapi merupakan *modifying agent*. Infeksi HIV menyebabkan onset baru psoriasis atau eksaserbasi pada pasien yang telah mengalami psoriasis, keparahan penyakit seringkali berhubungan dengan perburukan fungsi imun pasien. Subtipe klinis psoriasis yang seringkali terjadi pada pasien infeksi HIV adalah psoriasis gutata, inversa, dan eritroderma, tetapi mungkin juga subtipe lain. Literatur terbaru menduga bahwa ekspansi sel T memori CD8+ merupakan mekanisme utama terjadinya eksaserbasi pada pasien psoriasis dengan infeksi HIV (Lee EB, 2018).

Infeksi bakteri lain yang menjadi faktor pemicu atau yang memperparah psoriasis adalah infeksi *Staphylococcus aureus* dan *Helicobacter pylori*. Infeksi jamur juga diketahui berhubungan dengan psoriasis, yakni *Malassezia* dan *Candida*. Infeksi virus juga diketahui berhubungan, yakni papillomavirus dan retrovirus (Lee EB, 2018).

b. Obat-obatan

Obat-obatan yang diketahui dapat mencetuskan atau memperburuk klinis psoriasis adalah litium, antimalaria sintetis, inhibitor interferon- γ dan *tumor necrosis factor* (TNF)- α . Obat beta-blocker, *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs), dan inhibitor *angiotensin-converting enzyme* (ACE) diketahui berhubungan dengan psoriasis pada serial kasus, tetapi tidak pada penelitian yang melibatkan populasi lebih banyak. Salah satu terapi psoriasis adalah kortikosteroid, *withdrawal* kortikosteroid dapat menyebabkan efek *rebound* dan perkembangan penyakit menjadi *unstable psoriasis* (Burden AD, 2016).

Psoriasis merupakan efek samping pada kulit yang paling banyak ditemukan pada penggunaan litium. Beberapa literatur menduga bahwa litium memicu psoriasis akibat pengaruhnya pada kanal kalsium intrasel melalui reduksi inositol yang kemudian mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi keratinosit. Litium juga menghambat *glycogen synthase kinase-3* (GSK-3) sehingga menginduksi proliferasi keratinosit. Namun, litium tidak bisa menjadi satu-satunya faktor pemicu, predisposisi genetik tetap diperlukan. Inhibitor TNF- α seperti adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, dan infliximab digunakan pada beberapa penyakit inflamasi, termasuk psoriasis. Terdapat lebih

dari 200 laporan kasus yang mencurigai inhibitor TNF- α merupakan induktor atau eksasebator psoriasis. Mekanismenya masih belum jelas, tetapi diduga berkaitan dengan axis IL-23/Th17 dan disregulasi IFN- α pada supresi TNF (Lee EB, 2018).

c. Penyalahgunaan alkohol

Konsumsi alkohol berlebih diketahui berhubungan dengan psoriasis sedang-berat. Psoriasis tampak lebih banyak (15%) pada pasien dengan *alcoholic liver disease* dan pasien dalam perawatan ketergantungan alkohol. Penyalahgunaan alkohol berhubungan dengan lesi kulit yang lebih berat, peningkatan depresi dan kecemasan, serta berkontribusi dalam meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Terdapat hubungan yang erat terkait penyalahgunaan alkohol dengan merokok (Burden AD, 2016)

d. Merokok

Kebiasaan merokok >20 batang perhari meningkatkan risiko lebih dari dua kali mengalami psoriasis berat.¹ Kebiasaan merokok didapatkan lebih tinggi pada pasien psoriasis terutama wanita dibandingkan populasi normal. Pasien yang merokok memiliki peningkatan risiko menderita psoriasis, memiliki klinis penyakit yang lebih berat, dan dapat berkembang menjadi *psoriatic arthritis* (Burden AD, 2016). Tiga studi kohort besar di Amerika Serikat mendapatkan bahwa terdapat tren peningkatan risiko psoriasis dengan peningkatan jumlah konsumsi rokok atau durasi merokok. Sebaliknya, risiko menurun dengan penambahan waktu sejak berhenti merokok. Salah satu bahan aktif di rokok adalah nikotin. Nikotin mengaktivasi beberapa sub tipe *nicotinic acetylcholine receptors* (nAChRs) yang terdapat pada sistem saraf dan medulla adrenal tetapi juga pada jaringan nonsaraf seperti keratinosit. NACHRs memfasilitasi komunikasi antar sel, adesi keratinosit, dan migrasi epidermis. Komponen lain dari rokok seperti *acrolein*, *benzo(a)pyrene*, atau *hydroquinone* juga menghasilkan efek proinflamasi dan efek ke vaskular (Lee EB, 2018).

e. Diet, *overweight* dan *physical inactivity*

Peningkatan indeks massa tubuh (IMT) dan lingkar pinggang diketahui merupakan salah satu faktor risiko psoriasis. Hal ini telah dibuktikan dari studi kasus kontrol maupun kohort. Penelitian kohort yang besar mendapatkan bahwa risiko psoriasis hampir dua kali lipat pada orang dengan IMT ≥ 35 dibandingkan orang dengan IMT 21-22,9 (Naldi L, 2013).

f. Stress psikis

Sekitar 80% pasien psoriasis melaporkan bahwa stress psikis dapat memicu kekambuhan penyakit. Psoriasis sedang-berat berhubungan dengan peningkatan level

depresi dan kecemasan dibandingkan populasi normal. Depresi didapatkan juga meningkatkan risiko insidensi psoriasis (*relative risk* [RR] 1,59; 95% *confidence interval* [CI] 1,21-2,08). Stress psikis menyebabkan respon inflamasi abnormal pada kulit dan inflamasi tersebut dapat menyebabkan abnormalitas fungsi sistem saraf pusat. Diduga terdapat axis *neuroimmunocutaneous* yang memicu sekaligus mempertahankan kondisi inflamasi pada psoriasis. Stress psikis akut dapat mempengaruhi fungsi sel Langerhans dan fungsi *barrier* kulit. Pasien psoriasis dengan komorbid gangguan psikologis didapatkan mengalami penurunan efektivitas terapi (Burden AD, 2016).

g. Paparan sinar matahari

Sekitar 5-20% pasien psoriasis lesinya dipicu oleh paparan sinar matahari. Beberapa pasien tersebut memiliki riwayat *polymorphic light eruption* (PLE) dengan psoriasis yang nampak sebagai fenomena Koebner dengan lesi PLE (Burden AD, 2016).

h. Trauma fisik

Psoriasis dapat muncul pada area trauma fisik pada kulit atau lesi sebelumnya, dikenal dengan fenomena Koebner. Mekanismenya adalah akibat trauma tersebut maka akan ada penyembuhan luka. Trauma akan menginisiasi aktivasi sistem imun *innate* dan adaptif serta hiperproliferasi keratinosit dan angiogenesis. Sekitar 25% pasien psoriasis melaporkan adanya lesi psoriasis baru pada area trauma (Burden AD, 2016).

2.1.4. Genetik

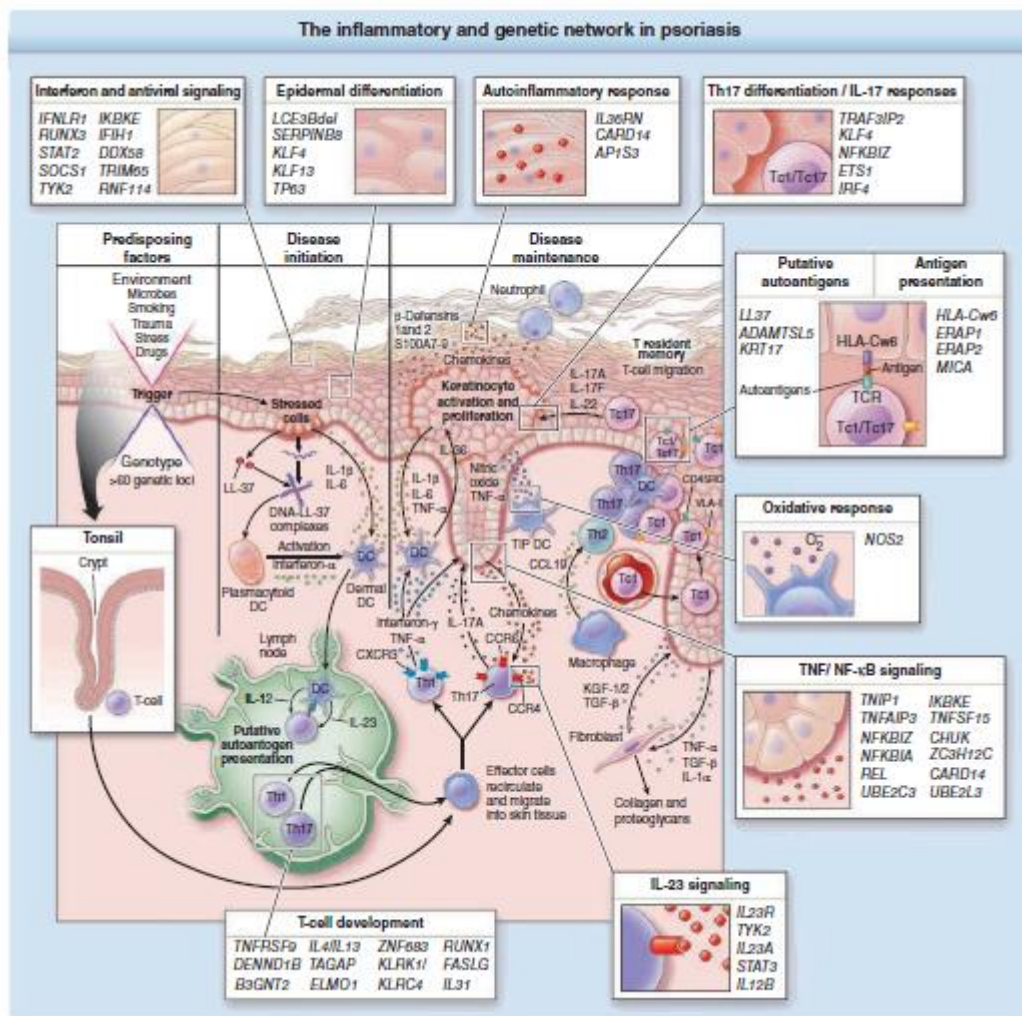
Psoriasis adalah penyakit genetik multifaktorial dimana faktor genetik menjelaskan sekitar 70% kerentanan penyakit. Insiden psoriasis yang lebih tinggi dalam keluarga telah dilaporkan di seluruh dunia. Dalam studi kembar, kembar monozigot memiliki kerentanan terhadap psoriasis yang 2-3 kali lebih tinggi dibandingkan kembar zigotik ganda. Lonnberg dkk. melakukan studi kembar skala besar, termasuk 10.725 pasangan kembar di Denmark; mereka menemukan bahwa sekitar 4% peserta memiliki riwayat psoriasis seumur hidup. Selain itu, tingkat kesesuaian untuk psoriasis adalah 17% pada kembar zigotik ganda dan 33% pada kembar monozigot. Hasil ini menunjukkan agregasi psoriasis dalam keluarga. Studi genetik tahap awal untuk psoriasis dilakukan dengan menggunakan analisis keterkaitan pada psoriasis familial. Dari analisis keterkaitan, sembilan lokus (PSORS1 hingga PSORS9) dikaitkan dengan psoriasis. Dari lokus ini, PSORS1 dikenal sebagai penentu utama kerentanan psoriasis; di wilayah MHC, ini

menjelaskan sekitar 35% -50% dari heritabilitas psoriasis [12], dan dikaitkan dengan psoriasis onset dini. Dengan penelitian terbaru, HLA-Cw6 telah diidentifikasi sebagai alel kerentanan PSORS1, dan kepentingan umum untuk mengidentifikasi alel antigen leukosit manusia (HLA) yang terkait dengan psoriasis telah diakui (Ogawa K, 2020).

Saat ini, latar belakang genetik psoriasis merupakan target utama untuk mengembangkan pengobatan psoriasis. Dengan kemajuan teknologi microarray single nucleotide polymorphism (SNP) dan perluasan database genom berskala besar seperti International HapMap Project dan 1000 Genomes Project, studi asosiasi genome-wide (GWASs) telah dilakukan untuk menyelidiki beberapa sifat dan penyakit. Sejak 2007, banyak GWAS telah menyelidiki psoriasis di Eropa dan Asia Timur; hingga saat ini, lebih dari 80 lokus telah dikaitkan dengan risiko psoriasis (Ogawa K, 2020).

Wilayah MHC yang terletak di 6p21 memberikan risiko genetik yang kuat dari psoriasis. Dalam wilayah MHC, gen HLA kelas I HLA-C memiliki hubungan yang kuat dengan kerentanan terhadap psoriasis. Secara khusus, alel HLA-C * 06: 02, yang merupakan alel risiko pertama yang terdeteksi, diketahui sangat terkait dengan psoriasis baik di Eropa dan Cina. Genotipe HLA langsung secara teknis menantang karena kompleksitas alel polimorfik dan varians struktural. Jadi, metode pengetikan HLA klasik menggunakan primer dan oligonukleotida spesifik urutan. Meskipun metode ini akurat, namun juga relatif mahal; Akibatnya, analisis HLA belum dilakukan secara komprehensif (Ogawa K, 2020).

Psoriasis ditandai dengan inflamasi yang berkelanjutan yang menyebabkan proliferasi keratinosit yang tidak terkontrol serta diferensiasi disfungsional. Histologi plak psoriasis menunjukkan gambaran akantosis (hiperplasia epidermis) yang bertumpang tindih dengan infiltrasi sel inflamasi yang terdiri dari sel dendritik dermis, makrofag, sel T, dan neutrofil. Tampak juga adanya neovaskularisasi. Gangguan respon imun *innate* maupun adaptif berperan dalam perkembangan dan keberlangsungan inflamasi pada psoriasis.²⁶ Aktivasi sistem imun *innate* akibat sinyal bahaya endogen dan sitokin terjadi bersamaan dengan autoinflamasi pada beberapa pasien. Temuan klinis utama pada psoriasis tampak pada lapisan terluar kulit yang terdiri dari keratinosit. Perkembangan plak psoriasis tidak terbatas hanya karena inflamasi lapisan epidermis, tetapi juga karena interaksi keratinosit dengan sel lain (Rendon A, 2019).



Gambar 1. Skema keterlibatan faktor genetik, lingkungan, dan imunologi dalam patogenesis psoriasis (Gudjonsson JE, 2019)

Gambar 2.1 menunjukkan gambaran skematik dari keterkaitan antara faktor genetik, lingkungan, dan imunologis dalam patogenesis psoriasis. Psoriasis dipicu dan dipertahankan oleh interaksi antara faktor internal yaitu kerentanan genetik dan eksternal yaitu faktor lingkungan disertai keterlibatan sistem imun yang juga memegang peranan penting. Faktor genetik berperan dalam proses signaling IFN dan antivirus, respon epidermis, signaling IL-23, respon sel terhadap IL-17 dan TNF melalui NF-κB dan signaling intraselular lain, respon autoinflamasi, respon oksidatif, presentasi antigen, dan perkembangan sel T. Faktor eksternal yang berperan diantaranya faktor trauma (fenomena Koebner), infeksi streptokokus, merokok, stress, dan obat-obatan (Gudjonsson JE, 2019).

Paparan eksternal tersebut dapat melukai keratinosit. Keratinosit yang terluka akan mengeluarkan sinyal bahaya berupa asam nukleat, protein S100, katelisinidin, β-defensin,

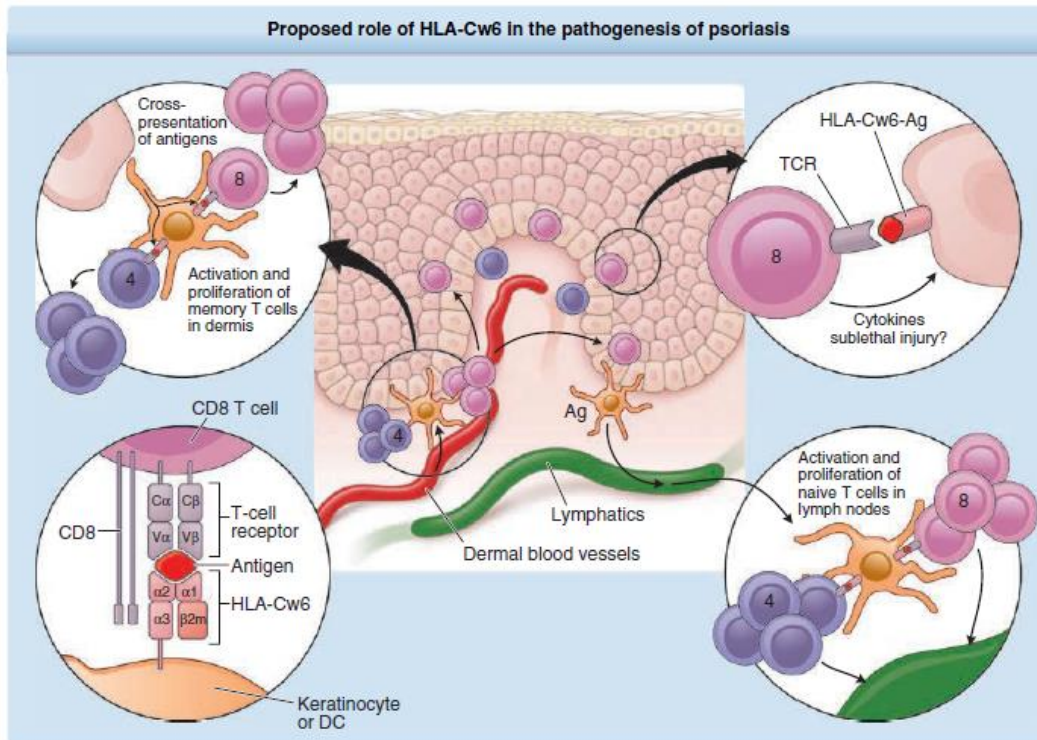
produk mikrobiologi seperti lipopolisakarida bakteri, dan sitokin proinflamasi yaitu IL-1, IL-36, dan IL-8. Sinyal bahaya ini dapat mengaktivasi sel dendritik. Sel dendritik yang teraktivasi mensekresikan IL-12 dan IL-23 yang mempengaruhi polarisasi dan diferensiasi sel T1 –Th1 dan T *cytotoxic* (Tc)1 serta sel T17 – Th17 dan Tc17. Sel tersebut selanjutnya bermigrasi ke kulit yang terluka dan mengeluarkan mediator proinflamasi. Sel T1 dan T17 yang teraktivasi mensekresikan mediator proinflamasi diantaranya IFN- γ , TNF- α , IL-22, dan IL-17 yang bekerja secara sinergis dalam mengamplifikasi respon keratinosit (Gudjonsson JE, 2019).

Keratinosit akan teraktivasi dan berproliferasi serta meningkatkan produksi mediator inflamasi yaitu IL-1, IL-36, dan kemokin dalam jumlah besar, diantaranya IL-8 (CXCL8), CXCL9, dan CXCL10. Keratinosit juga terus mengeluarkan sinyal bahaya yang sifatnya kemotaktik. Respon inflamasi yang teramplifikasi ini selanjutnya menyebabkan kemotaksis dan rekrutmen sel inflamasi lain, seperti makrofag, sel dendritik, neutrofil, dan sel T lain yang secara sinergis bekerja untuk mempertahankan proses penyakit. Keratinosit yang terluka juga memproduksi *growth factors* seperti TGF- α , *amphiregulin* (AREG), *fibroblast growth factor* (FGF), dan *nerve growth factor* (NGF) untuk mempertahankan integritas struktural sel. Aspek utama dari proses ini adalah adanya peran antigen spesifik dalam menginisiasi juga mempertahankan psoriasis serta mekanisme dari hiperplasia keratinosit pada psoriasis. Variasi genetik juga mempengaruhi proses ini sebagaimana disebutkan di awal (Gudjonsson JE, 2019).

Major histopatibility complex memegang peranan penting terkait faktor kerentanan genetik psoriasis. Faktor genetik pada MHC terutama adalah HLA C*0602 yang mengkode protein HLA Cw-6. HLA Cw-6 mempresentasikan antigen ke sel T CD8+ yaitu pada MHC kelas I. Peran HLA Cw-6 pada patogenesis psoriasis dapat dilihat pada gambar 2.2.

Antigen (Ag) yang berikatan dengan HLA Cw-6 berinteraksi dengan T-cell receptor (TCR). HLA Cw-6 berperan dalam mempresentasikan protein pada permukaan sel dendritik sehingga dapat mengaktivasi dan menyebabkan proliferasi sel T CD8+ *antigen specific*. Proses ini bergantung pada sel T CD4+ yang berperan dalam presentasi silang antigen intrasel. Sel T CD8+ yang teraktivasi selanjutnya akan bermigrasi ke epidermis. Sel T ini mengekspresikan perforin sehingga secara langsung dapat merusak keratinosit. Sel T CD8+ yang teraktivasi juga memicu pengeluaran *local soluble factors* yaitu sitokin, kemokin, eukasinoid, dan mediator sistem imun *innate*. Faktor-faktor tersebut selanjutnya

akan meningkatkan respon inflamasi lokal dan menstimulasi proliferasi keratinosit (Gudjonsson JE, 2019).



Gambar 2. Peran HLA Cw-6 pada patogenesis psoriasis (Gudjonsson JE, 2019).

HLA Cw-6 berada di regio kromosom 6p21.33. Regio kromosom ini juga terdiri dari gen HLA C- lain, HLA B-, HLA A-, dan HLA DR-. Keempat kelompok gen ini ditemukan baik pada ras Eropa maupun Cina. HLA B- dan HLA C- berfungsi untuk mempresentasikan antigen ke sel T CD8+. HLA C- juga merupakan ligand untuk *killer Ig-like receptors* (KIRs) pada sel *natural killer* (NK).¹ Alel HLA Cw-12 erat kaitannya dengan HLA Cw-6. Keduanya memiliki sekuens yang sama pada domain *alpha-2*, *peptide binding pockets* A, D, E dan 3 introns (Onsun N, 2019)

2.1.5. Manifestasi Klinis dan Klasifikasi

Keluhan utama pasien psoriasis adalah adanya lesi kulit disertai rasa gatal. Rasa gatal ini dapat mempengaruhi kualitas hidup, yakni terutama mengganggu kualitas tidur pasien.² Manifestasi klinis psoriasis vulgaris berupa lesi khas yakni lesi plak kemerahan timbul berbatas tegas disertai skuama pada permukaannya. Gambaran lesi dapat dilihat pada gambar 3. Plak psoriasis seringkali dikelilingi oleh *clear peripheral zones* yang disebut halo atau cincin Woronoff sebagaimana gambar 4. Ukuran lesi bervariasi mulai dari *pinpoint*

papules sampai plak luas yang menutupi beberapa area tubuh. Lapisan kulit di bawah skuama tampak mengkilap kemerahan. Bila skuama diangkat, akan tampak bintik perdarahan akibat trauma kapiler yang berdilatasi (tanda Auspitz) seperti pada gambar 5 (Gudjonsson JE, 2019).

Distribusi lesi psoriasis vulgaris cenderung simetris, seperti tampak pada gambar 3E. Namun, tidak menutup kemungkinan lesi terjadi secara unilateral. Istilah fenomena Koebner didefinisikan sebagai perkembangan kulit normal menjadi lesi psoriasis akibat trauma pada kulit tersebut. Fenomena ini biasanya terjadi 7-14 hari setelah trauma, dan sekitar 25-75% mengalaminya. Gambaran fenomena Koebner dapat dilihat pada gambar 6. Predileksi psoriasis vulgaris adalah pada area ekstensor ekstremitas terutama siku dan lutut, area *scalp*, regio lumbosakral bawah, bokong, dan genitalia sebagaimana pada gambar 3. Predileksi lain yaitu pada area sekitar umbilikus, dan lipatan paha (Gudjonsson JE, 2019).



Gambar 3. Gambaran klinis lesi psoriasis vulgaris (Gudjonsson JE, 2019).



Gambar 4. Tanda Auspitz pada psoriasis vulgaris. A) lesi awal. B) tampak titik perdarahan setelah skuama pada gambar A diangkat (Gudjonsson JE, 2019).

Warna khas lesi psoriasis tampak kemerahan seringkali disebut dengan warna *salmon pink*. Warna khas ini merupakan karakteristik penting untuk mendiagnosis lesi psoriasis terutama di *scalp*, telapak tangan, dan telapak kaki. Pada orang kulit putih, warna merahnya sedikit berkurang tampak seperti warna magenta pink. Pada orang kulit hitam, warna khasnya seringkali tidak terlihat. Plak psoriasis yang telah sembuh seringkali meninggalkan bekas luka berupa hipopigmentasi atau hiperpigmentasi paska inflamasi, atau hanya tampak kemerahan saja. Psoriasis vulgaris juga dapat menyerang organ lain selain kulit, diantaranya adalah sendi, lidah, dan kuku. Manifestasi psoriasis pada persendian ditemukan pada sekitar 40% pasien, dikenal juga dengan *psoriatic arthritis*. *Geographic tongue* atau *benign migratory glossitis* atau *glossitis area migrans* merupakan penyakit inflamasi idopatik berupa hilangnya *filiform papillae*. Tampakannya klinisnya berupa *patch* eritema asimtomatik dengan tepi serpiginosa, menyerupai peta sebagaimana pada gambar 2.7. Lesi ini bersifat *migratory*, dapat berpindah-pindah di lidah. Gambaran histologinya sama dengan psoriasis yaitu terdapat akantosis, parakeratosis focal, *clubbing of the rete ridges*, dan infiltrasi neutrofil. *Geographic tongue* seringkali ditemukan pada pasien psoriasis, tetapi bisa juga dialami oleh pasien nonpsoriasis (Gudjonsson JE, 2019).



Gambar 5. *Geographic tongue* pada pasien psoriasis (Burden AD, 2016)

Perubahan pada kuku ditemukan pada sekitar 40% pasien psoriasis. Keterlibatan kuku berkaitan dengan bertambahnya usia, durasi penyakit, dan adanya *psoriatic arthritis* (PsA).¹ Perubahan kuku pada pasien psoriasis dapat dilihat di gambar 2.8.



Gambar 6. Perubahan kuku pada pasien psoriasis. A) Onikolisis distal dan oil drop spotting, B) nail pitting, C) subungual hyperkeratosis, D) onychodystrophy (Gudjonsson JE, 2019).

Perubahan-perubahan yang ditemukan pada kuku diantaranya adalah sebagai berikut: (Gudjonsson JE, 2019).

- *Pitting nail* yaitu berupa cekungan pada kuku berukuran 0,5-2 mm.
- *Onychodystrophy* atau deformitas pada *nail plate*, diantaranya berupa *leukonychia*, *crumbling nail*, dan bintik merah pada lunula.
- *Oil spots* atau *salmon patches* yakni berupa diskolorisasi merah kekuningan dan translusen di bawah *nail plate* seringkali meluas ke arah distal akibat hiperplasia, parakeratosis, perubahan mikrovaskular, dan terperangkapnya neutrofil di *nail bed*.
- *Splinter hemorrhage*, akibat perdarahan kapiler di bawah *suprapapillary plate* yang tipis pada *psoriatic nail bed*.
- *Subungual hyperkeratosis*, akibat dari hiperkeratosis *nail bed* dan seringkali disertai onikolisis.
- *Anonychia* adalah kehilangan *nail plate* secara total.

Tingkat keparahan penyakit setiap pasien berbeda-beda. Terdapat beberapa alat yang digunakan untuk menentukan klinis pasien psoriasis. Sampai saat ini alat skoring terbaik yang telah tervalidasi adalah *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) (Oji V, 2015). Skor PASI terdiri dari tiga komponen yaitu *thickness*, *scaling*, dan *erythema* dari setiap regio (kepala, ekstremitas atas, batang tubuh, dan ekstremitas bawah), masing-masing memiliki skor 0-4. Total dari *thickness*, *scaling*, dan *erythema* pada setiap regio dikalikan dengan area yang terlibat kemudian dikalikan konstanta untuk setiap regio. Kemudian seluruh total skor dijumlahkan, nilainya berkisar antara 0-72 (Burden AD, 2016). Klasifikasi keparahan psoriasis berdasarkan skor PASI dibagi menjadi 3, yakni ringan, sedang, dan berat. Kategori derajat ringan bila total skor PASI < 7, derajat sedang bila skor PASI 7-15, dan derajat berat bila skor PASI >15 (Llamas-Velasco et al., 2017). Sedangkan Penghitungan skor PASI dapat dilihat pada gambar 7.

Klasifikasi keparahan psoriasis vulgaris juga dapat ditentukan berdasarkan total presentase area tubuh / *body surface area* (BSA) yang terkena. Klasifikasi dibagi menjadi 3 yakni ringan, sedang, dan berat. Berdasarkan Panduan Praktik Klinis (PPK) bagi Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin 2017 psoriasis vulgaris ringan yakni bila total BSA < 3%, sedang bila total BSA 3-10%, dan berat bila total BSA > 10% (Widaty S, 2017).

| | Thickness 0-4 | Scaling 0-4 | Erythema 0-4 | × Area 0-6 | Total |
|-------------|------------------|----------------|--------------------|-----------------------------|----------------------|
| Head | a | b | c | d (a + b + c) | × 0.1 = A |
| Upper limbs | e | f | g | h (e + f + g) | × 0.2 = B |
| Trunk | i | j | k | l (i + j + k) | × 0.3 = C |
| Lower limbs | m | n | o | p (m + n + o) | × 0.4 = D |
| | | | | | PASI = A + B + C + D |
| Severity | 0 = none | Area | 0 = no involvement | Axillae = upper limb | |
| | 1 = mild | | 1 = 0 <10% | Neck/buttocks = trunk | |
| | 2 = moderate | | 2 = 10 <30% | Genito-femoral = lower limb | |
| | 3 = severe | | 3 = 30 <50% | | |
| | 4 = very severe | | 4 = 50 <70% | | |
| | | | 5 = 70 <90% | | |
| | | | 6 = 90 <100% | | |

Gambar 7. Penghitungan skor PASI (Burden AD, 2016).

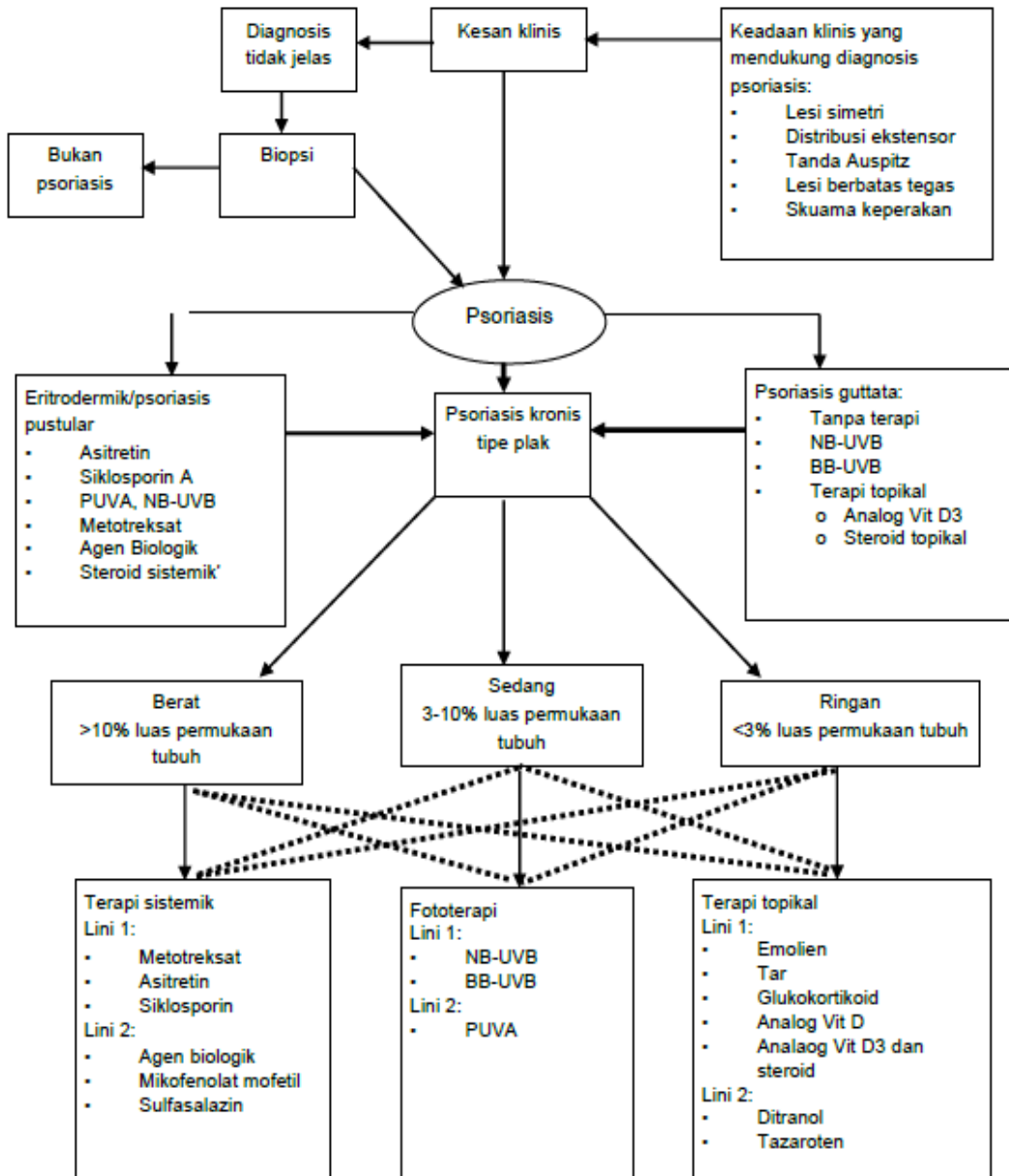
2.1.6. Diagnosis

Diagnosis psoriasis vulgaris ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis, mulai dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pasien seringkali mengeluhkan adanya bercak merah bersisik terutama pada daerah ekstensor dan kulit kepala. Keluhan disertai rasa gatal (Widaty S, 2017). Riwayat keluarga dengan psoriasis dapat dijumpai (Brandon A, 2019). Pengobatan menyembuhkan sementara kemudian dapat muncul kembali. Dapat pula dijumpai keluhan berupa nyeri sendi, *patch* merah menyerupai peta pada lidah, serta perubahan pada kuku. Faktor-faktor yang dapat mencetuskan atau memperburuk penyakit juga harus ditanyakan, seperti infeksi, obat-obatan, stress, merokok, trauma fisik, dan paparan sinar matahari (urden AD,2016;Widaty S, 2017).

Pemeriksaan fisik yang harus dilakukan meliputi pemeriksaan terhadap lesi pada kulit serta kemungkinan manifestasi ekstrakutan. Lesi khas psoriasis vulgaris berupa plak eritematosa berbatas tegas dengan skuama berwarna keperakan dengan predileksi di ekstensor ekstremitas terutama siku dan lutut, area *scalp*, regio lumbosakral bawah, bokong, dan genitalia. Lesi seringkali ditemukan secara simetris (Gudjonsson JE, 2019; Widaty S, 2017). Diagnosis juga dapat didukung dengan ditemukannya tanda Auspitz atau fenomena Koebner. Apabila diagnosis secara klinis masih meragukan, maka dapat dilakukan pemeriksaan biopsi kulit atau kuku (Widaty S, 2017; Brandon A, 2019)

Pemeriksaan histopatologi jarang diperlukan, tetapi sangat berguna dalam mendiagnosis kasus yang sulit atau tidak khas. Pada transisi dari tepi sampai pusat lesi tampak adanya penebalan epidermis yang progresif disertai elongasi *rete ridges*,

peningkatan dilatasi dan lekukan pembuluh darah, serta peningkatan infiltrasi sel neutrofil (abses Munro). Tampak juga adanya transisi dari stratum korneum yang renggang atau jarang menjadi padat dengan hilangnya lapisan granular pada pusat lesi (Gudjonsson JE, 2019; Burden AD, 2016).



Gambar 8. Bagan alur diagnosis dan tata laksana psoriasis (Widaty S, 2017)

Diagnosis banding utama psoriasis vulgaris diantaranya adalah *discoide/nummular eczema*, *tinea korporis*, serta *cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)*. Diagnosis lain yang juga harus dipertimbangkan adalah *pityriasis rubra pilaris*, *dermatitis seboroik* terutama untuk

lesi area *scalp*, liken planus, dan liken simpleks kronik (Gudjonsson JE, 2019; Burden AD, 2016).

2.2. Human Leukocyte Antigen Cw-6

2.2.1 HLA Cw-6 dan Metode Deteksi Alel HLA Cw-6

Sistem antigen leukosit manusia / Human Leukocyte Antigen (HLA) adalah lokus gen yang mengkodekan protein dinding sel yang bertanggung jawab untuk pengaturan sistem kekebalan manusia. Human leucocyte antigen-Cw6 adalah varian kelas satu dari MHC (major histocompatibiy complex) yang terkait dengan onset awal psoriasis vulgaris dan terutama merespons dengan ekspresi sel T CD-8 +. Psoriasis tipe I terjadi pada pasien sebelum usia 40 tahun, sering terjadi kembali, terjadi dalam keluarga, memiliki presentasi klinis yang lebih parah dan terutama terkait dengan HLA-Cw6 (Lestari S et al, 2019).

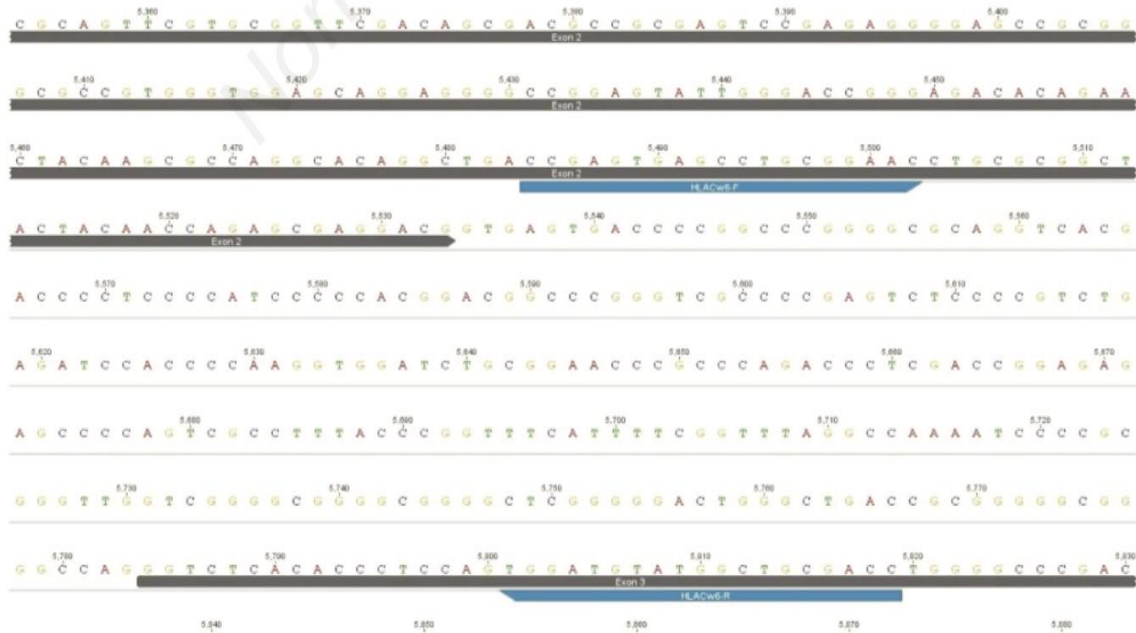
HLA Cw-6 berada di regio kromosom 6p21.33. Regio kromosom ini juga terdiri dari gen HLA C- lain, HLA B-, HLA A-, dan HLA DR-. Keempat kelompok gen ini ditemukan baik pada ras Eropa maupun Cina. HLA B- dan HLA C- berfungsi untuk mempresentasikan antigen ke sel T CD8+. HLA C- juga merupakan ligand untuk *killer Ig-like receptors* (KIRS) pada sel *natural killer* (NK). Alel HLA Cw-12 erat kaitannya dengan HLA Cw-6. Keduanya memiliki sekuens yang sama pada domain *alpha-2, peptide binding pockets* A, D, E dan 3 introns (Onsun N, 2019)

HLA Cw-6 merupakan salah satu alel yang terdapat pada regio kromosom 6p21.33. HLA C- diketahui terdapat dalam MHC kelas I yang berfungsi untuk mempresentasikan antigen ke sel T CD8+. Deteksi alel HLA Cw-6 dengan menggunakan pemeriksaan PCR. Dimana urutan basa nukleutidanya adalah (Lestari S, 2019) :

| HLA Allele | Primer Name | Nucleotide Sequence | Size of PCR product |
|---------------------|-------------|---------------------------|---------------------|
| Cw*0601,0602, CL10v | HLA-Cw6-F | 5'-CCGAGTGAACCTGCGGAAA-3' | 336 bp |
| | HLA-Cw6-R | 5'-GGTCGCAGCCATACATCCA-3' | |

Program PCR nya yakni: 94°C: 180 detik diikuti dengan 30 siklus dari (94°C: 10 detik → 66°C: 10 detik → 72°C: 20 detik). Setelah proses amplifikasi PCR maka didapatkan alel HLA Cw-6. Isolasi DNA dilakukan dengan menggunakan kit Geneaid Cat dari Vivantis GF-1 Blood / Cultured Cell DNA Geneaid Cat. Tidak ada kit GB100. Sintesis primer dilakukan oleh Integrated DNA Technologies (IDT) Singapura. Reagen untuk PCR adalah

KAPATaq Extra Hot Start (Kat. No. KK3606). Urutan gen HLA-C (NG_029422.2) dan posisi perlekatan HLA-Cw6,. Primer HLA-Cw6-F menempel dari 5.484 ke basa nukleotida 5.502. Primer HLACw6-R menempel dari 5.801 ke 5,5819 basa nukleotida. Amplifikasi menggunakan pasangan primer ini untuk menghasilkan produk PCR 336 bp (Lestari S, 2019).



Gambar 9. Hasil desain primer alel HLA-Cw6. (Lestari S, 2019)

2.2.2 HLA Cw-6 pada Psoriasis Vulgaris

Psoriasis muncul melalui interaksi kronis antara keratinosit hiperproliferatif dan sel imun yang teraktivasi dan menginfiltrasi (Herden *et al.*, 2015). Pada 1970-an, studi kasus / kontrol psoriasis yang dilakukan dengan serotipe antigen leukosit manusia klasik (HLA) mengungkapkan hubungan dengan HLA-Cw6. Dalam studi awal yang dilakukan di Finlandia, prevalensi HLA-Cw6 adalah 72,7% pada pasien dengan guttate Ps dan 45,9% dengan Ps vulgaris dibandingkan dengan 7,4% pada donor darah yang sehat. Karena itu adalah asosiasi psoriasis pertama, itu disebut lokus kerentanan Ps 1 (PSORS1). HLA-Cw6 adalah anggota keluarga gen HLA kelas 1. Infiltrasi epidermal sel T CD8 + yang didominasi oligoklonal, dan sel T CD4 + di dermis, adalah ciri yang mencolok dari lesi Psoriasis kronis. Hal ini menunjukkan bahwa sel T ini merespons antigen spesifik yang disajikan oleh alel HLA kelas 1 (Al-Nuami Y, Warren R.B , 2017).

HLA-Cw6 dan CARD14 adalah faktor genetik terkait dengan psoriasis. Banyak faktor yang berkontribusi pada timbulnya dan eksaserbasi psoriasis. Faktor risiko genetik termasuk HLA-Cw6 dan mutasi pada perekrutan caspase domain anggota *family* gen 14, CARD14 (Lee EB, et al, 2018). Sebuah studi di antara populasi Cina melaporkan bahwa individu yang positif HLA-Cw6 memiliki risiko 8,33 x lebih besar terkena psoriasis dibandingkan dengan individu yang negatif HLA-Cw6 (Lestari S, 2019).

Gen pertama yang ditemukan secara signifikan terkait dengan kerentanan psoriasis adalah HLA-Cw6, yang terletak di PSORS1 pada posisi kromosom 6p21.3. HLA-Cw6 ditemukan pada sekitar 20% - hingga lebih dari 50% kasus psoriasis, tergantung pada populasi yang diteliti. HLA-Cw6 mengkode alel utama histokompatibilitas kompleks I (MHCI). Molekul MHCI hadir di hampir semua sel berinti dan merupakan molekul kunci untuk pengawasan imunitas karena mereka menghadirkan peptida intraseluler ke sistem imunitas. MHC I juga penting untuk priming sel-T CD8+ dan penargetan sel sitolitik berikutnya. Temuan ini mendukung peran penting sel-T dalam patogenesis psoriasis. HLA-Cw6 bukan satu-satunya molekul terkait presentasi antigen yang terkait dengan psoriasis. Sebuah GWAS baru-baru ini juga mengungkapkan peran lokus ERAP1 dan ini diperkaya pada individu yang melakukan mutasi HLA-Cw6. ERAP1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1) berperan dalam pemrosesan peptida untuk dimuat ke MHC kelas I. Karena asosiasi ini, dapat dipostulasikan bahwa psoriasis disebabkan oleh reaksi yang dimediasi sel T terhadap antigen, salah satunya yang paling mudah disajikan di HLA-Cw6 dan melalui pemrosesan oleh mutasi tertentu di ERAP1. Selain itu, telah ditentukan melalui sekuensing yang dalam dari repertoar sel T bahwa infiltrat sel T sangat poliklonal, dan tidak didominasi oleh ekspansi klonal yang berat dari sel T tertentu yang merespons epitop tertentu (Herden *et al.*, 2015).

HLA Cw-6 diketahui berkaitan erat dengan faktor risiko genetik pada patogenesis psoriasis (Gudjonsson JE, 2019). Frekuensi alel HLA Cw-6 pada populasi dunia sangat bervariasi, tetapi secara umum ditemukan lebih banyak pada populasi kulit putih dibandingkan orang Asia. Alel ini berkaitan dengan psoriasis tipe I. Stress, obesitas, dan faringitis akibat infeksi streptokokus seringkali ditemukan pada pasien dengan alel HLA Cw-6. Predileksi psoriasis pada pasien yang memiliki alel ini seringkali pada lengan, tungkai, dan batang tubuh, serta seringkali ditemukan fenomena Koebner. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa pasien dengan HLA Cw-6 lebih responsif terhadap terapi

dengan *methotrexate* (MTX) dan ustekinumab. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa HLA Cw-6 berkaitan dengan remisi psoriasis dalam kehamilan, serta berkaitan dengan komorbiditas berupa fotosensitivitas dan aterosklerosis (Chen L, 2018).

Penelitian Mabuchi dkk pada Populasi Jepang mendapatkan bahwa HLA Cw-6 berkaitan dengan psoriasis tipe I (*early-onset*), sedangkan HLA Cw-12 berkaitan dengan psoriasis tipe II (*late-onset*) (Mabuchi T, 2014).

Faktor risiko genetik psoriasis vulgaris dipengaruhi oleh banyak gen sebagaimana dijelaskan pada bab 2. Selain alel HLA Cw-6 dan Cw-12, terdapat beberapa alel HLA lain yang diketahui juga berhubungan dengan psoriasis vulgaris. Penelitian pada Populasi Mumbai mendapatkan bahwa frekuensi alel HLA Cw-1, HLA Cw-2, dan HLA Cw-6 meningkat secara signifikan pada pasien psoriasis vulgaris ($p = 0,0107$; $p = 0,0002$; $p = 0,0086$), sedangkan frekuensi alel HLA Cw-15 didapatkan menurun secara signifikan ($p = 0,490$) (Shankarkumar, 2012). Penelitian lain pada Populasi Jepang menunjukkan bahwa alel HLA-A2, HLA DQB1, dan HLA Cw-6 berkaitan dengan peningkatan faktor risiko psoriasis vulgaris dengan hubungan terkuat terletak pada alel HLA-A2 (*odds ratio* [OR] = 4,61, $p = 1,2 \times 10^{-10}$) (Hirata J, 2018). Perbedaan tersebut menunjukkan perbedaan faktor risiko genetik pada setiap etnis. Distribusi HLA yang berkaitan dengan psoriasis pada populasi etnis yang berbeda dapat dilihat pada gambar berikut.

| S. No. | Population | Sample size | Alleles associated | Alleles protective | Reference |
|--------|--------------------|-------------|----------------------|--------------------|------------------------|
| 1. | Korean | 84 | HLA Cw*0602, | HLA Cw*1401, | Kim TG et al. |
| 2. | Turkish | 100 | HLA Cw7, Cw6, | HLA Cw2, Cw4, | Kundakçi N et al. |
| 3. | Chinese Hans | 166 | HLA Cw*0602, | HLA Cw*0304, | Zhang XJ et al. |
| 4. | Northeastern Thais | 140 | HLA Cw*01, Cw*0602, | HLA Cw*04 | Choonhakarn C et al. |
| 5. | Croatian | - | HLA-Cw*0602 | - | Kastelan M et al. |
| 6. | Brazilian | 92 | HLA Cw*06, Cw*12, | - | Biral AC et al. |
| 7. | Saudi | 25 | HLA - Cw*06, Cw*07 | - | Abanmi A et al. |
| 8. | Swedish | - | HLA - Cw*0602 | - | Holm SJ et al. |
| 9. | Canadian | - | HLA - Cw*0602 | - | Rahman P et al. |
| 10. | Finnish | 124 | HLA Cw06, | - | Ikaheimo I et al. |
| 11. | Japanese | - | HLA Cw06, Cw11, | - | Nakagawa H et al. |
| 12. | Northern Polish | 78 | HLA - Cw*06 | - | Szczerkowska-DA et al. |
| 13. | Indian (North) | 38 | HLA - Cw*0602 | - | Rani R et al. |
| 14. | Caucasian | 29 | HLA Cw*0602, Cw07, | - | Mallon E et al. |
| 15. | Kuwait | 305 | HLA Cw01 | - | Nanda A et al. |
| 16. | Israeli Jewish | 28 | HLA - Cw06, Cw07 | - | Roitberg-TA et al. |
| 17. | Western India | 84 | HLA Cw*0202, Cw*0604 | HLA Cw*1502 | Present study |

Tabel 1. Distribusi alel HLA pada beberapa populasi etnis (Shankarkumar, 2012).

2.3. Interleukin-17 dan Peran Interleukin-17 dalam Psoriasis Vulgaris

Interleukin 17 (keluarga IL17) adalah keluarga sitokin pro-inflamasi, diproduksi oleh sekelompok sel T helper yang dikenal sebagai sel T helper 17 (Th17) sebagai respons terhadap stimulasi mereka dengan IL-23. Sitokin adalah protein yang secara biologis aktif dalam regulasi pertumbuhan, fungsi dan diferensiasi sel dan membantu mengarahkan respons imun dan inflamasi. IL-17 yang aktif secara biologis berinteraksi dengan reseptor permukaan sel tipe I IL-17R. Pada gilirannya, setidaknya ada tiga varian IL-17R yang disebut sebagai IL17RA, IL17RB, dan IL17RC. Setelah mengikat reseptor, IL-17 mengaktifkan beberapa kaskade pensinyalan yang, pada gilirannya, mengarah pada induksi kemokin. Bertindak sebagai kemoatraktan, kemokin ini merekrut sel kekebalan, seperti monosit dan neutrofil ke tempat peradangan. Biasanya, peristiwa pensinyalan yang disebutkan di atas mengikuti invasi tubuh oleh patogen. Mempromosikan peradangan, IL-17 bekerja bersama dengan faktor nekrosis tumor dan interleukin-1. Selain itu, aktivasi pensinyalan IL-17 sering diamati dalam patogenesis berbagai gangguan autoimun, seperti psoriasis. Semua anggota famili IL-17 memiliki struktur protein yang serupa. Urutan protein mereka mengandung empat residu sistein yang sangat terkonservasi. Residu sistein yang dilestarikan ini sangat penting untuk bentuk 3 dimensi yang tepat dari seluruh molekul protein. Sebagai referensi, anggota famili IL-17 tidak menunjukkan homologi sekuens yang signifikan dengan sitokin lain. Di antara anggota keluarga IL-17, IL-17F isoform 1 dan 2 (ML-1) memiliki homologi urutan tertinggi dengan IL-17A (55 dan 40%, masing-masing). (Gudjonsson, 2019).

Peran IL-17 yang paling menonjol adalah keterlibatannya dalam memicu dan memediasi respons proinflamasi. IL-17 umumnya dikaitkan dengan respons alergi. IL-17 menginduksi produksi banyak sitokin lain (seperti IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-1 β , TGF- β , TNF- α), kemokin (termasuk IL-8, GRO- α , dan MCP-1), dan prostaglandin (misalnya, PGE2) dari banyak jenis sel (fibroblas, sel endotel, sel epitel, keratinosit, dan makrofag). IL-17 bekerja dengan IL-22 (diproduksi terutama oleh sel T helper 22 pada manusia, tetapi oleh sel T helper 17 pada tikus) untuk menginduksi ekspresi peptida antimikroba oleh keratinosit. Pelepasan sitokin menyebabkan banyak fungsi, seperti renovasi saluran napas, karakteristik respons IL-17. Ekspresi kemokin yang meningkat menarik sel lain termasuk neutrofil tetapi tidak eosinofil. Fungsi IL-17 juga penting untuk subset dari sel CD4 + T yang disebut sel T helper 17 (Th17). Sebagai hasil dari peran ini, keluarga IL-17 telah dikaitkan dengan banyak

penyakit terkait kekebalan / autoimun termasuk rheumatoid arthritis, asma, lupus, penolakan allograft, kekebalan anti tumor dan psoriasis baru-baru ini, [10] multiple sclerosis., [11] dan perdarahan intraserebral (Gudjonsson, 2019; (Madona V, 2015).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sitokin lokal dan sistemik bersama-sama berperan dalam patogenesis psoriasis. Sekalipun beberapa penelitian telah mengidentifikasi ekspresi kadar IL-17 yang lebih tinggi pada lesi kulit psoriasis, baru sedikit penelitian yang mempertimbangkan kadarnya di dalam serum. Penelitian sebelumnya menduga, bahwa sel Th1 melalui produksi *Tumor Necrosis Factor (TNF)- α* memperantarai penyakit ini. Peran pasti dari TNF- α dalam patomekanisme psoriasis masih belum jelas sepenuhnya, namun terapi anti TNF- α yang efektif terhadap psoriasis menunjukkan, bahwa sitokin tersebut berperan dalam penyakit, kadar sitokin IL-17 dalam serum meningkat pada pasien psoriasis dibandingkan dengan kontrol. Asal sitokin yang bersirkulasi dalam darah pasien psoriasis belum dapat dijelaskan dengan pasti. Sel Th17 yang diidentifikasi pada sekitar tahun 2000an dan penemuannya mendorong para peneliti untuk menemukan perbedaan antara sel tersebut dengan sel Th1 sebelumnya. Gaffen (2008) melaporkan bahwa Th1 mengekspresikan kadar yang lebih tinggi dari reseptor CXCR3, sementara sel Th17 mengekspresikan reseptor IL-23R, yang memperantarai proliferasinya, juga CCR6 dan CCL20 oleh keratinosit dan sel endotel. Semua molekul tersebut telah dilaporkan berperan dalam proses inflamasi pada psoriasis (Gudjonsson, 2019; (Madona V, 2015).

Sitokin IL-23 menginduksi diferensiasi menjadi sel Th17. Sel Th17 kemudian memproduksi sitokin IL-17. Pada beberapa penelitian kadar sitokin tersebut dalam serum meningkat secara bermakna dan berkorelasi bermakna dengan skor PASI. Hal tersebut membuktikan, bahwa Th17 dan sitokinnya berperan dalam patogenesis psoriasis. Arican dkk. (2005) pada penelitiannya melaporkan tidak terdapat perbedaan kadar IL-17 dalam serum yang signifikan antara penderita psoriasis vulgaris dengan kontrol, namun terdapat hubungan antara kadar IL-17 dalam serum dengan skor PASI (Madona V, 2015).

Lesi kulit psoriasis vulgaris mengandung infiltrat inflamasi yang terdiri dari sel dendritik, makrofag, dan sel T pada dermis serta neutrofil dan sel T pada epidermis. Sel dendritik dan sel T memegang peran utama dalam patofisiologi psoriasis. Axis utamanya adalah produksi IL-23 dan IL-12 oleh sel dendritik dermis. Kedua IL tersebut selanjutnya

mengaktivasi sel Th1, Th17, dan Th22 yang memproduksi IL-17, IFN- γ , TNF, dan IL-22 (Dudakov JA, 2015).

Sitokin IL-17 berperan penting dalam menciptakan lingkungan inflamasi dan kemotaktik, meningkatkan IL-6, IL-8 dan ekspresi ICAM-1 oleh keratinosit, meningkatkan infiltrasi limfosit dalam epidermis. Pada saat yang sama sitokin IL-17 menginduksi penarikan yang lebih terhadap netrofil melalui induksi ekspresi kemokin. Sitokin IL-17 dalam serum terlibat dalam patogenesis penyakit psoriasis dan berperan dalam keparahan penyakit. Penelitian lebih jauh diperlukan untuk mencari penyebab pasti dan peran dari berbagai sitokin proinflamasi lain dalam patogenesis penyakit psoriasis (Madona V, 2015).

Sel dendritik di dermis dipengaruhi oleh HLA-Cw6 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).

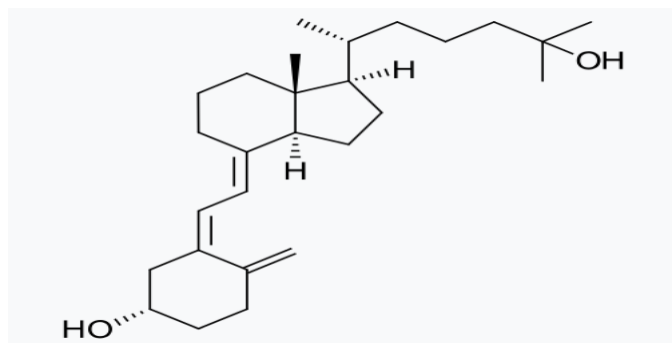
Sel dendritik sangat banyak jumlahnya pada lesi psoriatik dan menghasilkan banyak tumor necrosis factor alfa (TNF- α). TNF- α ini mempunyai fungsi pro-inflamatori multipel termasuk dalam peningkatan regulasi ekspresi MHC kelas I, yang merangsang presentasi self-Ag kepada sel T CD8+ dan mengaktivasi sel 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. TNF- 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. IL-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 . IFN- γ menyebabkan proliferasi keratinosit (Gudjonsson et al, 2019).

2.4. Vitamin D 25-OH

2.4.1. Definisi

Vitamin D merupakan *secosteroid* yang dibentuk di kulit melalui proses fotosintesis oleh sinar matahari. Struktur vitamin D diturunkan dari senyawa steroid yang memiliki empat

cincin senyawa *cyclo-pentano-perhydrophenanthrene* (cincin A,B,C,D). Cincin A, C dan D merupakan struktur cincin yang utuh, sedangkan struktur cincin B tidak utuh lagi. Dikenal sebagai *secosteroid* karena cincin B telah lepas ikatan karbon-karbonnya. Vitamin D secara biologik bersifat *inert* dan menjalani dua (2) kali proses hidroksilasi berturut-turut di hati dan di ginjal sehingga terbentuk metabolit aktif . Vitamin D diyakini disintesis dari paparan sinar matahari. Sedangkan paparan UVB membantu keratinosit di epidermis untuk mensintesis pro vitamin D₃, kemudian diubah menjadi Vitamin D aktif yang dikenal sebagai 25 Hidroksivitamin D dan 1,25 dihidroksivitamin D. Vitamin D 25-OH juga dikenal dengan nama kalsidiol, Kalsifediol (INN), 25-hidroksikolekalsiferol, atau 25-hidroksivitamin D (disingkat 25(OH)D), dihasilkan di hati lewat proses hidroksilasi vitamin D₃ (kolekalsiferol) oleh enzim kolekalsiferol 25-hidroksilase. Kalsifediol pertama kali diisolasi oleh Michael F. Holick, dan dokter di berbagai belahan dunia memakai metabolit ini untuk menentukan kadar vitamin D pada pasien. Dengan asupan vitamin D₃s sehari-hari yang normal, konversi vitamin tersebut menjadi kalsifediol memakan waktu sekitar 7 hari. Vitamin D memiliki banyak fungsi biologis seperti multipikasi dan diferensiasi keratinosit, menjaga siklus folikel rambut, dan menekan tumor. Studi telah menetapkan bahwa Vitamin D juga menunjukkan efek fotoprotektif, anti-inflamasi dan penyembuhan luka (Al-Dhubaibi, 2018).



Gambar. Rumus Kimia Vitamin D 25-OH

Vitamin D adalah vitamin yang larut dalam minyak yang terlibat dalam metabolisme tulang, penyerapan kalsium dan homeostasis fosfor dan memiliki banyak fungsi fisiologis dan metabolisme. Kekurangan vitamin D sekarang menjadi masalah di seluruh dunia dan diakui sebagai pandemi yang mempengaruhi kesehatan global. Kekurangan vitamin D dapat disebabkan oleh kurangnya atau tidak adanya paparan sinar matahari; malabsorpsi; katabolisme dipercepat dari obat-obatan tertentu; dan jumlah minimal Vitamin D dalam ASI. Obat anti kejang seperti fenobarbital, fenitoin, dan primidon; obat anti tuberkulosis seperti

rifampisin; obat penurun kolesterol seperti kolestiramin dan kolestipol dapat mempercepat katabolisme Vitamin D (Al-Dhubaibi, 2018).

2.4.2. Manfaat Vitamin D dan Peran Vitamin D pada Psoriasis Vulgaris

Vitamin D bersama vitamin A dan vitamin C mempunyai manfaat utama dalam membantu pembentukan dan pemeliharaan tulang, hormon-hormon paratiroid dan kalsitonin, protein kolagen, serta mineral-mineral kalsium, fosfor, magnesium dan fluor. Vitamin D bermanfaat khususnya dalam hal membantu pengerasan tulang dengan cara mengatur agar kalsium dan fosfor tersedia di dalam darah untuk diendapkan pada proses pengerasan tulang. Hal ini dilakukan dengan cara-cara sebagai berikut: 1) Kalsitriol meningkatkan absorpsi aktif vitamin D di dalam saluran cerna dengan cara merangsang sintesis protein pengikat-kalsium dan protein pengikat-fosfor pada mukosa usus halus, 2) Kalsitriol bersama hormon paratiroid merangsang pelepasan kalsium dari permukaan tulang ke dalam darah, 3) Kalsitriol merangsang reabsorpsi kalsium dan fosfor didalam ginjal.

Vitamin D memiliki beberapa fungsi penting dan memiliki peran penting dalam kesehatan manusia. Sejumlah penelitian menunjukkan kejadian defisiensi vitamin D yang tinggi pada pria dan wanita usia lanjut, remaja, dan anak-anak. Kadar Vitamin D dalam serum terus berubah, setelah musim panas mencapai maksimum sedangkan setelah musim dingin mencapai minimum. Vitamin D diyakini disintesis dari paparan sinar matahari. Sedangkan paparan UVB membantu keratinosit di epidermis untuk mensintesis pro vitamin D₃, kemudian diubah menjadi Vitamin D aktif yang dikenal sebagai 25 Hidroksivitamin D dan 1,25 dihidroksivitamin D. Vitamin D memiliki banyak fungsi biologis seperti multiplikasi dan diferensiasi keratinosit, menjaga siklus folikel rambut, dan menekan tumor. Studi telah menetapkan bahwa Vitamin D juga menunjukkan efek fotoprotektif, anti-inflamasi dan penyembuhan luka (Al-Dhubaibi, 2018).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa Vitamin D menekan produksi IL-2, IL-6, IL-17 dan interferon gamma, yang merupakan mediator peradangan yang poten. Survei juga telah memverifikasi adanya interaksi antara sel T helper (Th17) dan Vitamin D pada pasien psoriasis. Selain itu, Vitamin D meningkatkan aktivitas sel T suppressor dan menghambat pembentukan sel sitotoksik dan Natural Killer Cell. Telah dikemukakan bahwa kombinasi mekanisme penurunan proliferasi sel, peningkatan diferensiasi seluler, dan

imunomodulasi dapat menjelaskan efek terapeutik vitamin D topikal dan analognya pada lesi psoriasis (Al-Dhubaibi, 2018).

Definisi kekurangan vitamin D telah banyak diperdebatkan. Sebagian besar setuju bahwa kadar vitamin D 25-OH di bawahnya 20ng / mL merupakan indikasi defisiensi (kekurangan) vitamin D; sedangkan insufisien (tidak cukup) vitamin D didefinisikan sebagai kadar vitamin D 25-OH berkisar dari 20 - 30 ng / mL. (Filoni A,dkk, 2018)

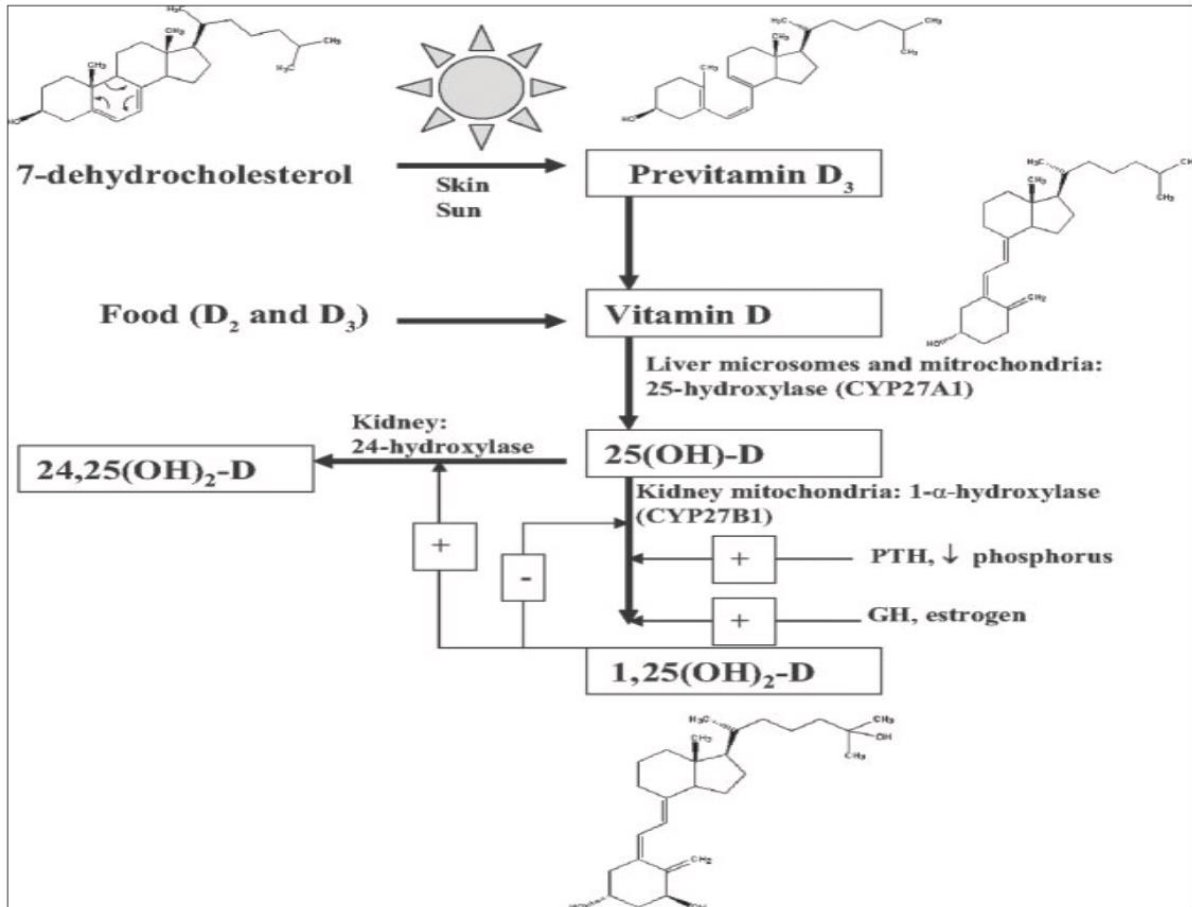
Ada banyak spekulasi dalam evaluasi konsentrasi optimal vitamin D dan ambang batas di mana kekurangan vitamin D. Konsentrasi referensi untuk vitamin D (25-hydroxycholecalciferol) dianggap 30-50 ng / ml (75–125 nmol / l), sedangkan kadar di bawah 20 ng / ml (atau 50 nmol / l) menunjukkan Defisiensi vitamin D. Referensi lain menyebutkan konsentrasi vitamin D 25-OH < 10 ng (defisiensi), 10-<30 ng/mL (insufisiensi), 30-100 ng/mL (sufisiensi) dan >100 ng/mL (toksisitas). Masalah kekurangan vitamin D tampaknya sangat umum di Eropa dan Amerika Serikat, dan beberapa perkiraan menunjukkan prevalensinya pada populasi umum setinggi 50%. Peran vitamin D dianggap bervariasi, dan beberapa bukti menunjukkan vitamin D menjadi faktor modulator dari aktivitas dalam sel dendritik dan keratinosit, atau proliferasi dalam sel-T. Semua metabolit vitamin D bekerja melalui VDR, yang diekspresikan di banyak jaringan, termasuk kulit. Terbukti bahwa radiasi ultraviolet memungkinkan pembentukan vitamin D3 (cholecalciferol) di epidermis, dan produk ini selanjutnya diubah menjadi metabolit aktif 25-*hydroxycholecalciferol* dan 1,25-*hydroxycholecalciferol*, yang memiliki pengaruh pada fungsi kulit. Salah satu metabolit ini, 25-*hydroxycholecalciferol*, memanifestasikan aktivitas ganda dalam keratinosit, dengan penghambatan proliferasinya dan peningkatan kematangan. Dengan mempertimbangkan pengaruh tersebut pada keratinosit, defisiensi 25-hidroksikolekalsiferol dapat menjadi faktor risiko pengembangan psoriasis dengan kemungkinan keterlibatan gangguan dalam sistem kekebalan seluler (limfosit T), serta angiogenesis. Dipercaya bahwa psoriasis dapat mengaktifkan lingkaran setan dengan kerusakan fungsi kulit yang parah dan, kedua, penurunan progresif dalam tingkat turunan vitamin D3 di seluruh tubuh manusia, termasuk kulit (Bergler B, 2016).

Kadar vitamin D 25-OH dianjurkan berkisar antara 30–100 ng/mL untuk menghindari gangguan kesehatan. Kadar 25 (OH) D di dalam darah antara 40–60 ng/mL atau 100–150 nmol/L dianggap paling bagus. Oleh banyak pakar defisiensi vitamin D diberikan batasan sebagai kadar 25 (OH) D di bawah kadar 20 ng/mL atau 50 nmol/L. Kadar

25 (OH) D berhubungan terbalik dengan kadar hormon paratiroid yaitu sampai berkadar antara 30–40 ng/ mL (75–100 nmol/L), dalam kadar tersebut pengaruh hormon paratiroid sampai di titik yang terendah. Pengangkutan kalsium meningkat sebesar 45-65% bila kadar 25 (OH) D dan berkisar antara 20–32 ng/ mL (50-80 nmol/L). Kadar 25 (OH) D dengan rentang antara 21–29 ng/mL (52–72 nmol/L) yang dapat disebut sebagai ketidak-cukupan relatif vitamin D dan kadar >30 ng/mL dapat disebut cukup/berkadar normal. Keracunan vitamin D terjadi bila kadar 25(OH) D >150 ng/mL (374 nmol/L)(Pusparini, 2014).

2.4.3. Pembuatan Vitamin D

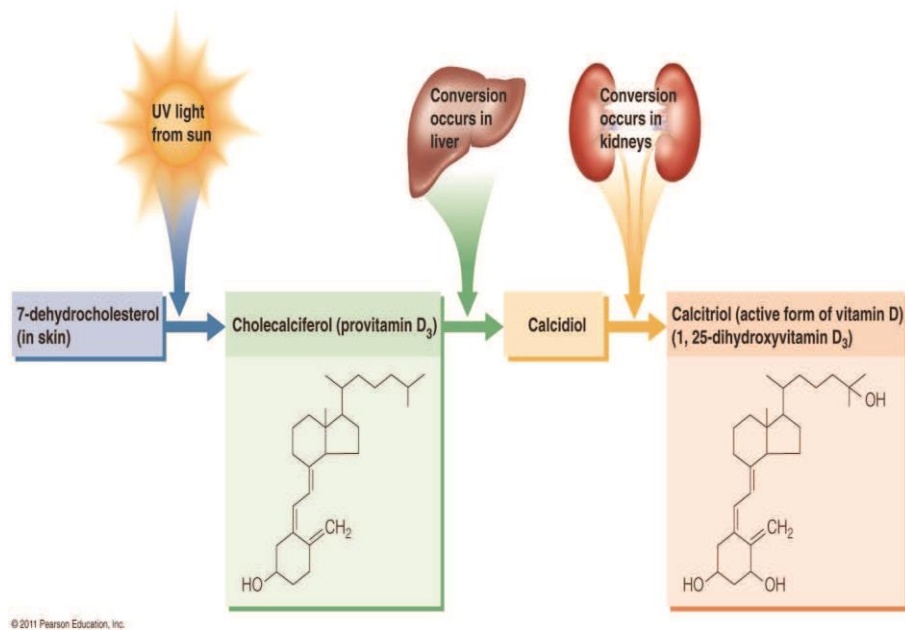
Ada dua sumber vitamin D yaitu lewat pembuatan di kulit dan dampak asupan makanan. Sebagian besar vitamin D dalam edaran darah dibuat di kulit yang terpajan radiasi ultraviolet B dan hanya 10% yang berasal dari makanan. Pembuatan vitamin D di kulit merupakan sumber utama prohormon vitamin D di sebagian besar manusia. Pembuatan vitamin D dapat dilihat di Gambar 1. Tujuh-dehidrokolesterol (provitamin D) merupakan senyawa tertentu dengan susunan empat (4) buah cincin yang ditemukan di keratinosit dan fibroblast kulit di lapisan lipid dua lapis dari membran plasma. Kepekatan tertinggi dari 7-dehidrokolesterol ditemukan di *stratum basale* dan *stratum spinosum* epidermis, sehingga tempat ini merupakan tempat yang berkemampuan terbesar untuk membuat previtamin D. Paparan terhadap sinar UV-B dengan panjang gelombang 290-315 nm akan mengawali pembuatan vitamin D dengan pembentukan ikatan ganda di cincin B sampai terbuka dan menjadi previtamin D yang tidak kaku lagi. Previtamin D mengalami isomerisasi menjadi vitamin D, dipindahkan ke ruang ekstraselular dan kapiler kulit, selanjutnya dengan vitamin D *Binding Protein* (DBP). Ikatan ini menyebabkan perubahan previtamin D menjadi vitamin D yang sangat berhasil-guna dengan menjaga keseimbangan antara previtamin D dan vitamin D. Kompleks DBP dengan vitamin D yang diangkut ke hati, akan mengalami hidroksilasi posisi 25 menjadi 25 (OH) D (kalsitriol) dengan bantuan enzim CYP27A1. Kemudian 25 (OH) D dilepaskan ke edaran darah dan diangkut ke ginjal dan mengalami hidroksilasi di posisi 1 α menjadi 1,25 (OH)₂D dan 24,25 (OH)₂D dengan bantuan enzim mitokondria yang lain yaitu enzim CYP27B2. 1,25 (OH)₂D merupakan bentuk aktif vitamin D yang dirangsang hormon paratiroid dan dihambat oleh kadar kalsium dan fosfat yang tinggi, sedangkan 24,25 (OH)₂D berfungsi terbatas. Reseptor 1,25 (OH)₂D terdapat di lebih dari 30 jaringan (Pusparini, 2014).



Gambar 10. Pembuatan Vitamin D (Pusparini, 2014)

2.4.4. Sintesis Vitamin D

Prekursor vitamin D hadir dalam fraksi sterol dalam jaringan hewan (di bawah kulit) dalam bentuk 7-dehidrokolesterol dan tumbuh-tumbuhan dalam bentuk ergosterol. Keduanya membutuhkan radiasi sinar ultraviolet untuk mengubahnya ke dalam bentuk provitamin D₃ (kolekalsiferol) dan D₂ (ergokalsiferol). Kedua provitamin membutuhkan konversi menjadi bentuk aktifnya melalui penambahan dua gugus hidroksil. Gugus hidroksil pertama ditambahkan di dalam hati pada posisi 25 sehingga membentuk vitamin D 25-OH. Gugus hidroksil kedua ditambahkan dalam ginjal sehingga membentuk vitamin D 1,25-2(OH). Provitamin D berasal dari hewan membentuk 1,25 dihidroksikolekalsiferol, dikenal sebagai kalsitriol, sedangkan yang berasal dari tumbuh-tumbuhan membentuk 1,25 dihidroksi ergokalsiferol, dikenal sebagai erkalsitriol. Kedua bentuk vitamin D efektif untuk manusia. Bentuk tumbuh-tumbuhan terutama digunakan sebagai bahan tambahan makanan (Bose S, 2013).



Gambar 11. Metabolisme Vitamin D

2.4.5. Absorpsi, Transportasi dan Metabolisme Vitamin D

Vitamin D diabsorpsi dalam usus halus bersama lipida dengan bantuan cairan empedu. Vitamin D dari bagian atas usus halus diangkut oleh *D-plasma binding protein (DBP)* ke tempat-tempat penyimpanan di hati, kulit, otak, tulang, dan jaringan lain. Absorpsi vitamin D pada orang tua kurang efisien bila kandungan kalsium makanan rendah. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh gangguan ginjal dalam memetabolisme vitamin D (Bose S, 2013).

Vitamin D₃ (kolekalsiferol) dibentuk di dalam kulit oleh sinar ultraviolet dari 7-dehidrokolesterol. Sinar matahari juga dapat mengubah provitamin D₃ menjadi bahan yang tidak aktif. Banyaknya provitamin D dan bahan tidak aktif yang dibentuk bergantung pada intensitas radiasi ultraviolet. Faktor lain yang berpengaruh terhadap pembentukan provitamin D₃ adalah pigmentasi, penggunaan alas penahan matahari (*sunscreen*) dan lama waktu penyingkapan terhadap matahari. Vitamin D₃ di dalam hati diubah menjadi bentuk yang lebih aktif 25-hidroksi kolekalsiferol [25(OH)D₃] yang lima kali lebih aktif daripada vitamin D₃. Bentuk [25(OH)D₃] adalah bentuk vitamin D yang paling banyak di dalam darah dan banyaknya bergantung pada konsumsi dan penyingkapan tubuh terhadap matahari. Kemudian, [25(OH)D₃] dibentuk lagi menjadi kasitriol atau 1,25-dihidroksi kolekalsiferol [1.25 (OH)₂D₃], bentuk aktif ini dibuat oleh ginjal. Kalsitriol pada usus halus

meningkatkan absorpsi kalsium dan fosfor dan pada tulang meningkatkan mobilisasinya (Bose S, 2013).

2.4.6. Kebutuhan Vitamin D

Meskipun Satuan Internasional masih digunakan untuk mengukur vitamin D, terminologi yang dianjurkan adalah mikrogram (μg) vitamin D3. Vitamin D2 (ergokalsiferol) dan D3 (kolekalsiferol) mempunyai tingkat aktivitas biologis yang sama dan biasanya disebut sebagai vitamin D3. Angka kecukupan gizi yang dianjurkan untuk berbagai golongan umur dan jenis kelamin:

| Umur | Jenis Kelamin | | Hamil | Menyusui |
|-------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Laki-laki | Perempuan | | |
| 0-12 bulan* | 400 IU (10 μg) | 400 IU (10 μg) | | |
| 1-13 tahun | 600 IU (15 μg) | 600 IU (15 μg) | | |
| 14-18 tahun | 600 IU (15 μg) | 600 IU (15 μg) | 600 IU (15 μg) | 600 IU (15 μg) |
| 19-50 tahun | 600 IU (15 μg) | 600 IU (15 μg) | 600 IU (15 μg) | 600 IU (15 μg) |
| 51-70 tahun | 600 IU (15 μg) | 600 IU (15 μg) | | |
| >70 tahun | 800 IU (20 μg) | 800 IU (20 μg) | | |

* *Adequate Intake (AI)*

Tabel 2. Rekomendasi Harian Kadar Vitamin D (RDA) Berdasarkan Kelompok Umur (Mohamed, 2015)

2.4.7. Sumber vitamin D dari sinar matahari dan makanan

Sumber vitamin D yang berasal dari makanan dibedakan menjadi beberapa jenis antara lain yang berasal dari: sumber asli, vitamin D air susu ibu, makanan yang diperkuat dan suplemen. Sumber vitamin D yang berasal makanan antara lain: ikan yang berminyak seperti salmon, kembung (*mackerell*), sardin, minyak hati ikan kod, hati dan kuning telur. Walaupun air susu ibu merupakan sumber gizi terbaik untuk bayi, tetapi kandungan vitamin D di dalamnya tidak dapat memenuhi asupan yang disarankan. Kandungan vitamin D dalam ASI berkisar 22 IU/L (kisaran: 15-50 IU/L) di ibu yang mempunyai kandungan terkait yang cukup. Dengan perkiraan rerata konsumsi ASI 750 mL/hari, ASI khusus tanpa pajanan sinar

matahari hanya akan memberikan 11-38 IU/hari vitamin D. Jumlah tersebut masih jauh dari asupan per hari untuk bayi yaitu sebanyak 200 IU/L (Pusparini, 2014).

Berdasarkan data epidemiologi terdapat hubungan antara insufisiensi vitamin D dengan penyakit yang dimediasi sistem imun (Roy et al. 2014). Vitamin D merupakan salah satu terapi yang diberikan untuk mengurangi gejala inflamasi yang terjadi pada kulit. Vitamin D berasal dari tiga sumber yakni: nutrisi, sinar UVB matahari dan suplemen. Pada manusia, vitamin D paling banyak berasal dari sinar UVB (Ultraviolet B) matahari lalu di sintesis di kulit dan dalam jumlah sedikit berasal dari makanan. Sumber vitamin D dari makanan dapat berasal dari produk *non-fortified* seperti *fatty fish* (salmon, makarel, sardin, *cod liver oil*) atau beberapa tipe jamur seperti *Shiitake*. Beberapa negara seperti Amerika Serikat dan Kanada memfortifikasi produk makanannya dengan vitamin D untuk mencukupi kebutuhan akan vitamin D (Prietl et al. 2013; Ovesen, et al. 2003). Provitamin D berasal dari 7 dehidrokolesterol yakni suatu zat perantara dalam sintesis kolesterol yang menumpuk di kulit dan apabila terpajan matahari akan mengalami reaksi nonenzimatis. Provitamin D terbagi menjadi vitamin D2 (*ergokalsiferol*) yang berasal dari makanan dan vitamin D3 (*cholecalciferol*) yang berasal dari paparan sinar matahari yang dalam waktu beberapa jam akan diserap ke dalam aliran darah (Murray et al. 2012).

Kedua sumber vitamin D, baik yang berasal dari makanan maupun dari paparan sinar matahari berpengaruh terhadap kadar vitamin D di dalam tubuh. Paparan prekursor 7-*dehydrocholesterol* pada lapisan basal dan suprabasal epidermis terhadap sinar ultraviolet B (UVB) dengan panjang gelombang 290-315 nm dibutuhkan dalam pembentukan provitamin D3. Oleh karena itu lokasi geografi, musim, jumlah paparan sinar UVB pada kulit mempengaruhi kadar produksi vitamin D3 pada kulit (Mosaad et al. 2017).

Pada saat kulit terpapar sinar UVB matahari, vitamin D3 (*cholecalciferol*) disintesis dari 7-*dihydrocholesterol*. *Cholecalciferol* merupakan produk inaktif yang secara biologi dan cepat berikatan terhadap protein pengikat vitamin D ataupun albumin yang selanjutnya memasuki sirkulasi dan mengalami hidroksilasi di hati. Vitamin D2 dan D3 dimetabolisme di hati untuk mengubah 25-OHD (kalsidiol atau kalsifidiol) oleh sitokrom P450 (CYP2R1 dan CYP27A1), selanjutnya di sel tubulus proksimal ginjal 1α -hidroksil 25OHD berubah menjadi bentuk aktif $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (kalsitriol) oleh CYP27B1. (Collota et al. 2017 ; Prietl et al. 2013 & Mosaad et al.2017). Pada tahun 2011, IOM (*Institute of Medicine*) menyatakan angka kebutuhan vitamin D adalah 400 IU pada bayi dibawah satu tahun, 600 IU untuk anak-

anak diatas 1 tahun dan dewasa sampai 70 tahun dan 800 IU untuk usia diatas 71 tahun (Pramyothina & Holick, 2012). *Endocrine Society's Clinical Guidline* menyatakan bahwa defisiensi pada vitamin D terjadi pada kadar < 20 ng/ml, insufisiensi 21-29 ng/ml dan sufisiensi pada 30-85 ng/ml. Defisiensi vitamin D dapat menimbulkan efek patologis pada berbagai sistem organ di tubuh seperti penyakit autoimun dan psoriasis merupakan salah satu penyakit autoimun yang berkaitan dengan vitamin D (Collota *et al.* 2017 & Holick, 2011).

Colombo *et al.* (2012) menyatakan bahwa hasil analisis terkait perbedaan jenis kelamin dijumpai bahwa onset pertama kali psoriasis banyak terjadi pada jenis kelamin perempuan namun tingkat keparahan penyakit banyak terjadi pada laki-laki. Hal ini disebabkan oleh perbedaan struktur dan fisiologi kulit diantara kedua jenis kelamin tersebut

2.4.8. Faktor Penyebab Defisiensi Vitamin D

Defisiensi vitamin D dapat disebabkan oleh bermacam-macam faktor. Penyebab defisiensi vitamin D antara lain penurunan pembuatannya, asupannya, cadangannya, dapat karena pemberian ASI khusus, malabsorpsi dan pembuatan atau peningkatan degradasi 25-(OH)D. Dari kelima faktor tersebut yang terkait penurunan pembuatan vitamin D merupakan yang paling berpengaruh terhadap kejadian defisiensi vitamin D. Penyebab penurunan pembuatan vitamin D dapat dibedakan menjadi beberapa hal, antara lain: warna kulit yang gelap, penggunaan tabir surya, cara berpakaian yang tertutup dan berlingung di tempat teduh (*shade*). Di samping itu penurunan pembuatan vitamin D juga dapat disebabkan oleh faktor geografi seperti: musim, letak garis lintang, cemaran udara, kabut/awan dan kelembaban (Pusparini, 2014).

Warna kulit merupakan faktor yang berperan untuk pembentukan vitamin D secara alami. Makin gelap warna kulit seseorang, makin lama waktu yang diperlukan untuk membentuk vitamin D dibandingkan dengan mereka yang warna kulitnya lebih cerah untuk mendapat respons yang sama. Cara berpakaian juga merupakan hal yang penting pada pembentukan vitamin D. Terdapat perbedaan pembuatan vitamin D yang berbeda bermakna antara pajanan UV-B di seluruh bagian tubuh dibandingkan dengan yang hanya di muka, tangan dan lengan. Paling sedikit 20% dari seluruh tubuh orang terpajan UV-B untuk mendapatkan peningkatan kadar vitamin D dalam darah. Cara berpakaian tradisional perempuan dan anak di Saudi Arabia menutup aurat merupakan faktor berkebahayaan besar

terhadap kejadian defisiensi vitamin D. Penggunaan tabir surya akan menyerap UV-B dan UV-A, sehingga mencegah dan menghambat UV-B masuk ke kulit. Penggunaan tabir surya dengan 8 *Sun Protector Factor* (SPF) akan mengurangi kemampuan pembentukan vitamin D 95%, sedangkan SPF 15 dapat berkurang 98%. Orang dewasa yang menggunakan tabir surya dua (2) mg/cm², akan menyebabkan penurunan pembuatan vitamin D sebanyak 95% (Pusparini, 2014).

2.4.9. Toksisitas Vitamin D

Toksisitas vitamin D dapat menyebabkan gejala non-spesifik seperti anoreksia, kehilangan berat badan, polyuria, dan *heart arrhythmias*. Selain itu, juga dapat menyebabkan meningkatnya kadar kalsium dalam darah (hiperkalsemia atau hipervitaminosis D) yang dapat menyebabkan kalsifikasi vaskuler dan jaringan, membahayakan jantung, pembuluh darah, dan ginjal. Sebuah penelitian menyebutkan bahwa penggunaan jangka panjang suplemen kalsium (1000mg/hari) disertai vitamin D (400IU) pada wanita postmenopausal akan meningkatkan 17% risiko terkena batu ginjal. Kadar 25(OH)D dengan konsentrasi sebesar >500 nmol/L (>200 ng/mL) dapat berpotensi menjadi toksik (Ross C, 2011).

Asupan vitamin D dari makanan yang cukup tinggi menyebabkan toksisitas. Biasanya toksisitas banyak terjadi dari asupan tinggi suplemen vitamin D. Asupan dalam jangka panjang yang melebihi *Upper Intake Levels (ULs)* meningkatkan risiko merugikan bagi kesehatan. Kadar Asupan yang dapat ditoleransi dapat dijelaskan seperti berikut:

| Umur | Jenis Kelamin | | Hamil | Menyusui |
|------------|------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| | Laki-laki | Perempuan | | |
| 0-6 bulan | 1000 IU (25 µg) | 1000 IU (25 µg) | | |
| 7-12 bulan | 1500 IU (38 µg) | 1500 IU (38 µg) | | |
| 1-3 tahun | 2500 IU (63 µg) | 2500 IU (63 µg) | | |
| 4-8 tahun | 3000 IU (75 µg) | 3000 IU (75 µg) | | |
| ≥9 tahun | 4000 IU (100 µg) | 4000 IU (100 µg) | 4000 IU (100 µg) | 4000 IU (100 µg) |

Tabel 3. Batas Kadar Asupan Vitamin D yang Dapat Ditoleransi (Ross C, 2011)

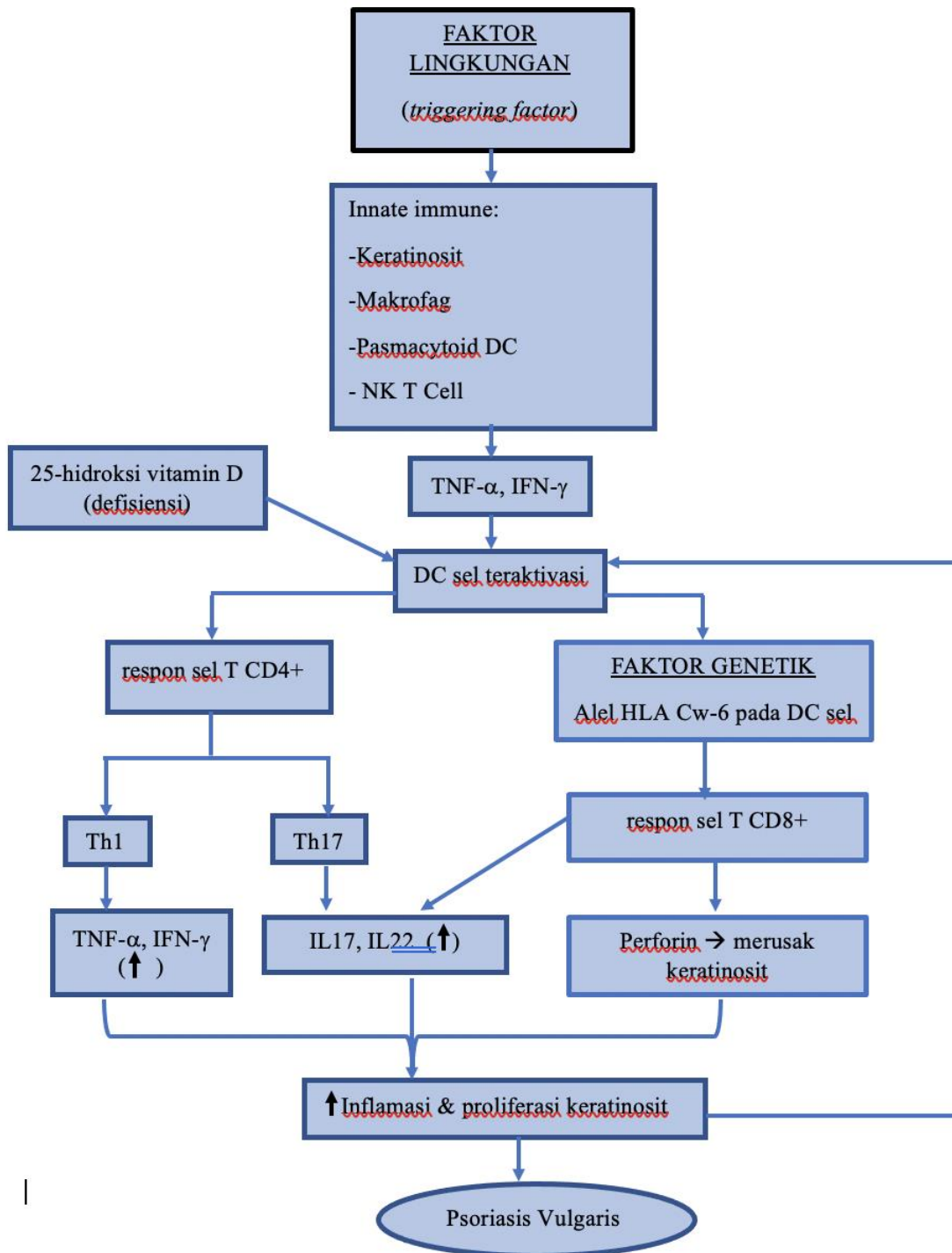
2.4.10. Saran Suplementasi Vitamin D

Pengobatan defisiensi vitamin D adalah dengan suplementasi lewat rongga mulut atau di dalam otot, bergantung beratnya derajat defisiensinya. Penelitian intervensi menunjukkan, pada pemberian vitamin D lewat rongga mulut kadarnya akan memperlihatkan penurunan pada hari ke tujuh puluh. *The Institute of medicine* (IOM) pada tahun 2011 menyarankan anak balita (*infant*) harus segera mendapat suplementasi vitamin D 400 IU per hari pada tahun pertama kehidupannya. Individu berusia antara 1–70 tahun harus menerima suplementasi 600 IU per hari dan yang lanjut usia > 70 tahun harus mendapat suplementasi 800 IU per hari. Pemberian 100 IU vitamin D per hari dapat meningkatkan kadar 25 (OH) D sebesar 0,6–1 ng/mL. Dosis yang disarankan IOM akan meningkatkan kadar 25 (OH) D sampai 20 ng/ mL tetapi tidak akan dapat mencapai kadar > 30 ng/ mL *The Endocrine Society* menyarankan bagi bayi yang berusia < 1 tahun mendapat suplementasi 400-1000 IU/hari, anak dan dewasa muda berusia antara 1–18 tahun mendapatkan antara 600–1000 IU/hari dan dewasa > 18 tahun mendapatkan antara 1500–2000 IU/hari untuk mencegah defisiensi vitamin D. Hal yang paling harus diperhatikan dari suplementasi vitamin D sebagai sumber utama vitamin D adalah pajanan sinar matahari atau ultraviolet B (Pusparini, 2014).

Vitamin D bekerja dengan mengikat reseptor vitamin D. Vitamin D₃ bertindak untuk mengatur pertumbuhan sel, diferensiasi, dan fungsi kekebalan, serta metabolisme kalsium dan fosfor. Vitamin D telah terbukti menghambat proliferasi keratinosit dalam kultur dan memodulasi diferensiasi epidermal. Lebih lanjut, vitamin D menghambat produksi beberapa sitokin proinflamasi oleh klon sel T psoriasis, termasuk IL-2 dan IFN- γ . Analog vitamin D yang telah digunakan untuk pengobatan penyakit kulit adalah kalsipotrien, (kalsipotriol), tacalcitol, dan maxacalcitol. Dalam studi jangka pendek, kortikosteroid topikal ampuh ditemukan lebih unggul dari kalsipotrien. Jika dibandingkan dengan antralin kontak pendek atau tar batubara 15%, kalsipotrien adalah agen yang lebih efektif. Kemanjuran kalsipotrien tidak berkurang dengan pengobatan jangka panjang. Kalsipotrien yang dioleskan dua kali sehari lebih efektif daripada penggunaan sekali sehari. Hiperkalsemia adalah satu-satunya masalah utama dengan penggunaan sediaan vitamin D topikal. Jika jumlah yang digunakan tidak melebihi 100 g / minggu yang direkomendasikan, kalsipotrien dapat digunakan dengan tingkat keamanan yang tinggi. Analog vitamin D sering digunakan dalam kombinasi dengan atau dalam rotasi dengan kortikosteroid topikal dalam

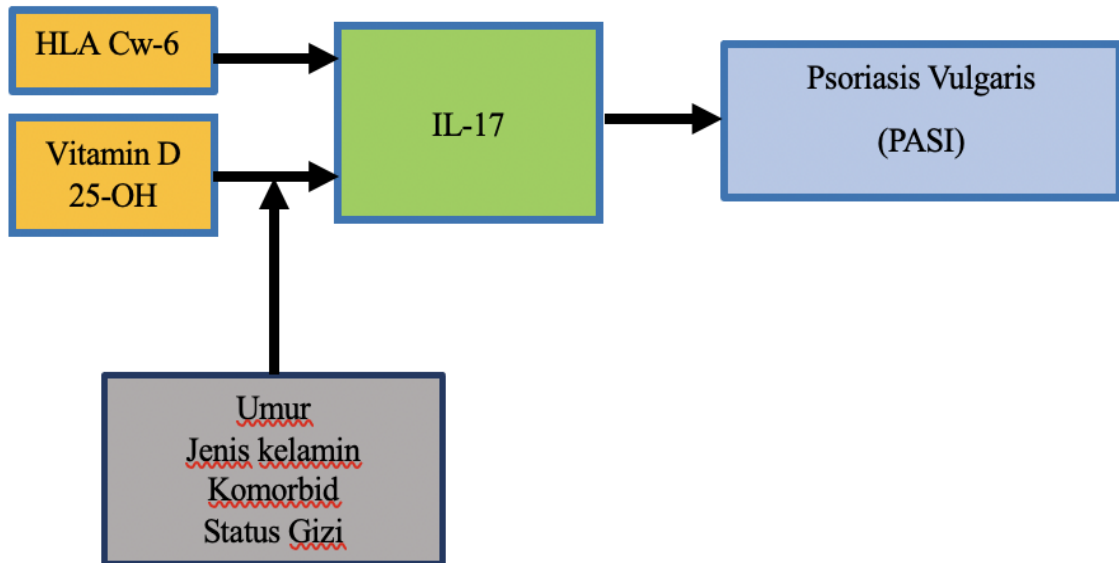
upaya untuk memaksimalkan efektivitas terapeutik sambil meminimalkan atrofi kulit terkait steroid (Gudjonsson et al, 2019).

2.5. Kerangka Teori







Gambar 12. Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Keterangan :

-  : Variabel bebas
-  : Variabel antara
-  : Variabel terikat
-  : Variabel perancu

Gambar 13. Kerangka Konsep