

**PENGARUH PEMBERIAN EXOSOME HYPOXIA
MESENCHYMAL STEM CELLS (EH-MSC)
TERHADAP EKSPRESI SIGNAL TRANSDUCER AND
ACTIVATOR OF TRANSCRIPTION 3 (STAT3) DAN
VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
(VEGF)**

**(Studi Eksperimental *in Vivo* Pada Tikus Wistar *Psoriasis Like*
yang diinduksi IMQ)**

Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Ndarumas Vany Karlina Ningsih

MBK. 2424010488

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG 2026**

HALAMAN PENGESAHAN TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN *EXOSOME HYPOXIA MESENCHYMAL
STEM CELLS (EH-MSC)* TERHADAP EKSPRESI *SIGNAL
TRANSDUCER AND ACTIVATOR OF TRANSCRIPTION 3 (STAT3)*
DAN VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)
(Studi Eksperimental *In Vivo* Pada Tikus Wistar model *Psoriasis-like*
yang diinduksi IMQ)**

Disusun oleh:

Ndarumas Vany Karlina Ningsih

MBK.2424010488

Telah dipertahankan didepan Tim Penguji

Jumat, 13 Februari 2026

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II


Dr. dr. Sri Priyanti Mulyani, Sp.A
NIK. 210.105.097


Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B
NIK. 210.113.160

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung



Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes
NIK. 210.198.046

LEMBAR PENGESAHAN DEWAN PENGUJI

**Laporan Tesis Dengan Judul “PENGARUH PEMBERIAN EXOSOME
HYPOXIA MESENCHYMAL STEM CELLS (EH-MSC) TERHADAP
EKSPRESI SIGNAL TRANSDUCER AND ACTIVATOR OF
TRANSCRIPTION 3 (STAT3) DAN VASCULAR ENDOTHELIAL
GROWTH FACTOR (VEGF)**

**(Studi Eksperimental *in Vivo* Pada Tikus Wistar *Psoriasis Like* yang
diinduksi IMQ)” ini telah dipertahankan di depan Penguji Sidang Akhir pada:**

Hari : Jumat

Tanggal : 13 Februari 2026

NO.	NAMA	JABATAN	TANDA TANGAN
1.	Prof.Dr.dr. Prasetyowati Subchan, Sp.DVE., Subsp.DKE, FINSDV, FAADV	Ketua Dewan Penguji I	
2.	Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes	Penguji II	
3.	Dr. dr. Chodidjah, M.Kes, PAK (K)	Penguji III	
4.	Dr. dr. Sri Priyantini Mulyani, Sp.A	Pembimbing I	
5.	Dr.dr. Eko Setiawan Sp.B	Pembimbing II	

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/ tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.



RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr Ndarumas Vany Karlina Ningsih
Tempat / tanggal lahir : Purwokerto, 8 Desember 1988
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. TK Lebdosari Semarang : Lulus tahun 1995
2. SD Lebdosari Semarang : Lulus tahun 2001
3. SMP N 1 Semarang : Lulus tahun 2004
4. SMA N 1 Semarang : Lulus tahun 2007
5. S1 Fakultas Kedokteran UMS : Lulus tahun 2012
6. Profesi Dokter FK UMS : Lulus tahun 2014
7. Magister Ilmu Biomedik FK Unissula : 2024 - Sekarang

C. Riwayat Keluarga

1. Nama Suami : dr Banu Widagdo Sp.An
2. Nama Anak : -

KATA PENGANTAR

Puji syukur terpanjatkan kepada Allah SWT atas segala karunia dan ridho-NYA, sehingga tesis dengan judul “Pengaruh pemberian *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (EH-MSC) terhadap *Signal Transducer And Activator Of Transcription 3* (STAT3) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) (Studi eksperimental In Vivo Pada Tikus Wistar *Psoriasis Like* yang diinduksi IMQ)” ini dapat penulis selesaikan.

Proposal Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik di program studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa hormat dan menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya, kepada:

1. Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Prof. Dr. H. Gunarto, SH, MH
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Dr.dr. Eko Setiawan, Sp.B dan sekaligus sebagai dosen pembimbing kedua atas keluangan waktu dan bimbingannya.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Dr.dr.Joko Wahyu Wibowo, M.Kes dan sekaligus sebagai penguji III yang telah memberikan banyak saran saran dalam penyelesaian tesis.

4. Dr. dr. Sri Priyantini, Sp.A atas bimbingan, arahan dan waktu yang telah diluangkan kepada penulis untuk berdiskusi selama menjadi dosen pembimbing pertama.
5. Prof.Dr.dr.Prasetyowati Subchan, Sp.DVE, Subsp.DKE, FINS DV, FAADV, selaku penguji I yang banyak memberikan masukan dalam pelaksanaan penulisan tesis.
6. Dr.dr.Chodidjah, M.Kes, PAK (K), selaku penguji II yang telah memberikan banyak saran dalam penyelesaian tesis.
7. Seluruh Dosen Program Studi Magister Ilmu Biomedik, yang telah memberikan arahan dan bimbingan untuk mendalami ilmu Biomedik.
8. Segenap staf administrasi program Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
9. Kedua orang tua dan seluruh keluarga saya yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu atas segala dukungan dan doanya.
10. Kepada semua pihak yang telah membantu yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Dengan keterbatasan pengalaman, ilmu maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan dan pengembangan lanjut agar benar benar bermanfaat. Oleh sebab itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar tesis ini lebih sempurna serta sebagai masukan bagi penulis untuk penelitian dan penulisan karya ilmiah di masa yang akan datang.

Akhir kata, penulis berharap tesis ini memberikan manfaat bagi kita semua terutama untuk pengembangan ilmu pengetahuan yang ramah lingkungan.

Semarang, ...2026
Penulis,

(Ndarumas Vany Karlina Ningsih)



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN DEWAN PENGUJI.....	iii
PERNYATAAN.....	i
RIWAYAT HIDUP	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
ABSTRAK.....	xiii
<i>ABSTRACT</i>	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan umum.....	5
1.3.2. Tujuan khusus.....	5
1.4. Originalitas Penelitian.....	6
1.5. Manfaat penelitian	10
1.5.1. Manfaat Teoritis	10
1.5.2. Manfaat Praktis	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	11
2.1. Psoriasis	11
2.1.1. Definisi.....	11
2.1.2. Etiologi Psoriasis	11
2.2. Histologi Kulit	13
2.3. <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3)</i>	14

2.4.	<i>Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)</i>	15
2.5.	Hipoksia	16
2.6.	<i>Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cell (EH-MSC)</i>	17
2.6.1.	Definisi.....	17
2.6.2.	Kandungan <i>Exosome</i> MSC	17
2.6.3.	Metode Isolasi <i>Exosome</i> MSC	18
2.7.	Efek <i>Exosome Hypoxia MSC</i> terhadap Ekspresi STAT3 dan VEGF pada Psoriasis yang di induksi IMQ	18
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS		20
3.1.	Kerangka Teori.....	20
3.2.	Kerangka Konsep.....	24
3.3.	Hipotesis	24
BAB IV METODE PENELITIAN		25
4.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	25
4.2.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	26
4.2.1.	Variabel Penelitian	26
4.2.2.	Definisi Operasional	26
4.3.	Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian.....	28
4.3.1.	Subyek penelitian.....	28
4.3.2.	Sampel penelitian.....	28
4.4.	Besar Sampel	28
4.5.	Alat dan Bahan.....	29
4.5.1.	Alat Penelitian.....	29
4.5.2.	Bahan Penelitian	29
4.6.	Cara Penelitian.....	30
4.6.1.	<i>Ethical Clearance</i>	30
4.6.2.	Pembuatan psoriasis dan pemberian perlakuan pada subjek percobaan	30
4.6.3.	Metode Validasi.....	31
4.6.4.	Terminasi dan pengambilan jaringan	33
4.6.5.	Ekstraksi RNA dan sintesis cDNA	34

4.6.6. Pembacaan STAT3 dan VEGF dengan <i>Real Time-Polymerase Chain Reaction</i> (RT-PCR)	35
4.7. Alur Penelitian	37
4.8. Analisa Data.....	38
4.9. Tempat dan Waktu Penelitian	38
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	39
5.1. Hasil Penelitian	39
5.1.1. Hasil Validasi EH-MSC (<i>Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cell</i>).....	39
5.1.2. Hasil Validasi Psoriasis	42
5.1.3. Ekspresi STAT3.....	44
5.1.4. Ekspresi VEGF	46
5.2. Pembahasan Hasil Penelitian	49
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	54
6.1. Kesimpulan.....	54
6.2. Saran	54
DAFTAR PUSTAKA.....	55
LAMPIRAN.....	61

DAFTAR SINGKATAN

EH-MSC	: <i>Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cell</i>
IMQ	: <i>Imiquimod</i>
JAK	: <i>Janus kinase</i>
LIF	: <i>Leukemia Inhibitory Factor</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
miRNA	: <i>microRNA</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RT-PCR	: <i>Real Time-Polymerase Chain Reaction</i>
STAT3	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>



DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian.....	6
Tabel 5.1. Data Hasil Analisis Ekspresi STAT3.....	44
Tabel 5.2. Perbedaan rerata ekspresi STAT3 antar dua kelompok dengan Uji Post Hoc Tamhane.....	45
Tabel 5.3. Data Hasil Analisis Ekspresi VEGF.....	46
Tabel 5.4. Perbedaan rerata ekspresi VEGF antar dua kelompok dengan Uji Post Hoc Tamhane.....	47



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Pandangan komprehensif jalur transmisi intraseluler pada psoriasis.....	12
Gambar 2.2.	peran sentral jalur pensinyalan STAT3 dalam patogenesis psoriasis melalui interaksi kompleks antara sel imun dan keratinosit (KCs).	14
Gambar 2.3.	Angiogenesis pada psoriasis.....	16
Gambar 3.1.	Kerangka Teori	23
Gambar 3.2.	Kerangka Konsep	24
Gambar 4.1.	Alur Rancangan Penelitian.....	25
Gambar 4.2.	Alur Penelitian.....	37
Gambar 5.1.	Validasi MSC.....	40
Gambar 5.2.	Kemampuan MSCs berdiferensiasi menjadi osteosit pada pewarna Alizarin-red staining (ditunjukkan dengan panah merah, perbesaran 200x dan (B) kondrosit pada pewarnaan Alician Blue Staining (ditunjukkan dengan panah hitam, perbesaran 100x).	41
Gambar 5.3.	Hasil Analisis Kadar <i>Exosome</i> menggunakan marker CD63	42
Gambar 5.4.	Validasi Tikus Sehat	43
Gambar 5.5.	Validasi Tikus Model Psoriasis	43
Gambar 5.6.	Grafik ekspresi STAT3	46
Gambar 5.7.	Grafik Ekspresi VEGF	48

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	61
Lampiran 2. Statistik Ekspresi STAT3 dan VEGF	62
Lampiran 3. Surat Ijin Penelitian	66
Lampiran 4. Surat Keterangan Penelitian	67
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian.....	70
Lampiran 6. Hasil Penelitian Makroskopis.....	72



ABSTRAK

Latar Belakang: Psoriasis merupakan penyakit autoimun inflamasi kronis yang ditandai oleh plak eritematosa berbatas tegas dengan sisik putih keperakan yang tersebar simetris serta sering disertai komorbiditas, sehingga meningkatkan beban kesehatan, biaya pengobatan, dan menurunkan kualitas hidup pasien. Penelitian menunjukkan bahwa *Signal Transducer and Activator of Transcription 3* (STAT3) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) memiliki peran penting dalam patogenesis psoriasis melalui pengaturan inflamasi dan angiogenesis. *Exosome* dari sel punca mesenkim yang dikultur dalam kondisi hipoksia (*Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells*, EH-MSCs) diketahui mengandung berbagai molekul bioaktif yang berpotensi memodulasi jalur STAT3 dan VEGF. Namun, penelitian mengenai pengaruh EH-MSCs terhadap ekspresi STAT3 dan VEGF pada model psoriasis masih terbatas.

Metode: Studi eksperimental *in vivo* secara Randomized Post Test only Control Group Design. Penelitian ini menggunakan model tikus wistar jantan yang diinduksi psoriasis oleh IMQ. Tikus dibagi menjadi lima kelompok perlakuan, termasuk kelompok kontrol sehat, kontrol IMQ, terapi Mtx, serta dua dosis injeksi EH-MSCs (100 µl/ekor dan 200 µl/ekor). Analisis ekspresi STAT3 dan VEGF dilakukan menggunakan metode PCR pada sampel kulit tikus. ANOVA satu arah dengan pengujian hubungan antar kelompok, dilakukan uji Post Hoc LSD diterapkan dalam pemeriksaan statistik perbedaan antar kelompok perlakuan.

Hasil: Dibandingkan dengan kelompok kontrol, ekspresi STAT3 menunjukkan perbedaan yang bermakna pada kelompok K4 ($1,35 \pm 0,51$) dan K5 ($0,91 \pm 0,42$). Selain itu, ekspresi VEGF juga menunjukkan perbedaan bermakna pada kelompok K4 ($1,00 \pm 0,32$) dan K5 ($0,97 \pm 0,40$). Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *exosome hypoxia mesenchymal stem cell* (EH-MSC) dosis 100 µl dan 200 µl berpengaruh signifikan terhadap ekspresi STAT3 dan VEGF pada model tikus psoriasis.

Kesimpulan: Terdapat pengaruh pemberian (*Exosome hypoxia mesenchymal stem cell*) EH-MSC dosis 100 µl dan 200 µl terhadap ekspresi STAT3 dan VEGF pada tikus model psoriasis dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kata Kunci: psoriasis, STAT3, VEGF dan EH-MSCs

ABSTRACT

Background: Psoriasis is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by sharply demarcated erythematous plaques with symmetrical silvery-white scales. It is often accompanied by comorbidities, increasing the health burden, treatment costs, and reducing patients' quality of life. Research shows that Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) play a crucial role in the pathogenesis of psoriasis by regulating inflammation and angiogenesis. Exosomes from mesenchymal stem cells cultured under hypoxic conditions (Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells, EH-MSCs) are known to contain various bioactive molecules that have the potential to modulate the STAT3 and VEGF pathways. However, research on the effect of EH-MSCs on STAT3 and VEGF expression in psoriasis models is still limited.

Methods: An in vivo experimental study using a randomized post-test only control group design. This study used a male Wistar rat model induced by IMQ psoriasis. The rats were divided into five treatment groups, including healthy control, IMQ control, Mtx therapy, and two doses of EH-MSCs injection (100 µl and 200 µl). STAT3 and VEGF expression analysis was performed using PCR on rat skin samples. One-way ANOVA with inter-group correlation testing, and LSD post-hoc test were applied to statistically examine differences between treatment groups.

Results: Compared with the control group, STAT3 expression analysis in K4 ($1,35 \pm 0,51$) dan K5 ($0,91 \pm 0,42$) significantly. On the other hand, VEGF expression in K4 ($1,00 \pm 0,32$) dan K5 ($0,97 \pm 0,40$) significantly. Overall, the results of this study there is an effect of administering (Exosome hypoxia mesenchymal stem cell) EH-MSC at a dose of 100 µl and 200 µl on STAT3 and VEGF expression in psoriasis model mice.

Conclusion: There is an effect of administering (Exosome hypoxia mesenchymal stem cell) EH-MSC at a dose of 100 µl and 200 µl on STAT3 and VEGF expression in psoriasis model mice compared to the control group.

Key Words: psoriasis, STAT3, VEGF and EH-MSCs

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Psoriasis adalah penyakit autoimun berupa inflamasi kronis. Psoriasis ditandai dengan adanya plak berwarna merah yang berbatas tegas dengan sisik putih keperakan dan cenderung tersebar simetris ke seluruh tubuh.¹ Psoriasis adalah penyakit kulit kronis yang sering disertai komorbiditas seperti penyakit jantung, diabetes, dan depresi. Komorbiditas ini meningkatkan kebutuhan layanan kesehatan dan biaya pengobatan, serta mengurangi produktivitas kerja pasien.² Penyebab psoriasis bersifat kompleks dan utamanya disebabkan oleh respons imun abnormal pada kulit yang dimodifikasi oleh kerentanan genetik dan berbagai rangsangan lingkungan (misalnya, trauma kulit, infeksi, dan pengobatan). Peristiwa inflamasi yang merugikan yang terkait dengan penyakit psoriasis tidak terbatas pada kulit dan menyebabkan peningkatan jumlah kondisi komorbiditas, termasuk penyakit kardiometabolik, stroke, sindrom metabolik (obesitas, hipertensi, dislipidemia, dan diabetes), penyakit ginjal kronis, penyakit gastrointestinal, gangguan suasana hati, dan keganasan. Komorbiditas terkait penyakit ini sebagian merupakan penyebab peningkatan mortalitas yang terlihat pada pasien psoriasis dan memiliki implikasi substansial pada manajemen penyakit.⁶ Penggunaan IMQ pada pasien dengan psoriasis mempercepat munculnya lesi psoriasis, baik di tempat penggunaan atau di tempat yang tidak terpengaruh. IMQ, ligan

reseptor Toll-like 7, memiliki aktivasi imun yang kuat pada makrofag, monosit dan sel dendritik plasmacytoid (pDCs). Secara klinis, penggunaan IMQ jangka panjang dapat memperburuk gejala psoriasis pada pasien dengan psoriasis, dan kerusakan terjadi di daerah yang diobati atau bahkan bagian kulit yang jauh yang belum pernah terpengaruh sebelumnya (Fanti, Dika, Vaccari, Miscial, & Varotti, 2006 ; Wu, Siller, & Strutton, 2004). Karena alasan ini, penggunaan IMQ untuk menginduksi psoriasis pada tikus menjadi model hewan psoriasis yang efektif.⁷

Insidensi psoriasis ada di seluruh dunia dan mempengaruhi pria dan wanita dari berbagai usia dan etnis. Sekitar 3% populasi global menderita psoriasis. Di Amerika Serikat, ada 150.000 kasus baru, sementara data di Indonesia belum jelas. Di sebuah rumah sakit di Jakarta, angka kejadian mencapai 2,6% antara 1997 dan 2001.⁵

Pendekatan terapi dibagi berdasarkan keparahan penyakit, mulai dari terapi topikal untuk psoriasis ringan hingga fototerapi dan terapi sistemik untuk kasus sedang hingga berat. Terapi modern menggunakan biologik yang menargetkan jalur imunologi. Individualisasi terapi penting dengan mempertimbangkan keparahan, risiko komorbiditas, dan respons terhadap terapi sebelumnya.⁸ Terapi yang ada, seperti *metotreksat* (MTX), kortikosteroid topikal, fototerapi, dan agen biologis, belum memberikan hasil yang memuaskan. *Metotreksat* (MTX), sering menimbulkan efek samping serius, termasuk hepatotoksisitas, nefrotoksisitas, mielosupresi, dan gangguan gastrointestinal, terutama pada terapi jangka panjang. Selain itu,

efek terapi sering bersifat sementara, dengan kemungkinan kambuh (*relaps*) setelah penghentian pengobatan, serta munculnya resistensi atau penurunan respons terhadap terapi biologis. Berdasarkan hal tersebut, *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (EH-MSCs) memiliki sifat imunomodulator, antiinflamasi, dan regeneratif, serta dapat menekan sel T proinflamasi dan meningkatkan sel T regulator. *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (EH-MSCs) dapat memperbaiki masalah pada sel kulit tanpa risiko tumor. Oleh karena itu, EH-MSCs dipilih sebagai alternatif terapi inovatif untuk mengatasi keterbatasan pengobatan psoriasis konvensional.³⁸⁻³⁹ *Exosome* yang berasal dari *Mesenchymal Stem Cells* (MSC-Exo atau E-MSC) muncul sebagai kandidat terapeutik menjanjikan karena mampu menyalurkan molekul bioaktif (miRNA, protein, lipid) yang memodulasi respon imun, proliferasi sel, dan proses regeneratif tanpa beberapa risiko yang terkait dengan transplantasi sel utuh. Bukti pra-klinis menunjukkan bahwa *exosome* MSC dapat memperbaiki penyembuhan luka kulit, mengurangi peradangan, serta memperbaiki arsitektur dermal pada model hewan penyakit kulit inflamasi.⁴ *Exosome* berperan penting dalam komunikasi sel dan terlibat dalam proses patologis dan fisiologis. Disfungsi autofagi dan stres oksidatif dikaitkan dengan penyakit inflamasi yang dimediasi imun seperti psoriasis.⁹ Sel Punca Mesenkimal (MSC) adalah sel stroma nonhematopoietik multipotensi yang ditemukan di berbagai jaringan tubuh seperti sumsum tulang, jaringan adiposa, periosteum, jeli Wharton, tali pusat, darah, plasenta, cairan ketuban, dan kulit. Perilaku biologis MSC

terutama bergantung pada interaksinya dengan lingkungan mikro tempat mereka ditemukan, yang kualitasnya sangat memengaruhi sifat regeneratif dan imunomodulatori sel-sel ini. Beberapa penelitian mengonfirmasi interaksi antara MSC dan lingkungan mikro inflamasi dalam patogenesis psoriasis, yang menunjukkan MSC sebagai faktor penting yang mendorong perkembangan psoriasis.¹⁰ *Exosome* bertujuan untuk memperbaiki kerusakan kulit akibat psoriasis melalui mekanisme regeneratif dan antiinflamasi. Pada penelitian *Huang et al. (2025)*, *exosome* yang berasal dari berbagai jenis *Mesenchymal Stem Cells* mampu menekan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-17A serta menghambat hiperproliferasi keratinosit, sehingga menurunkan ketebalan epidermis dan memperbaiki struktur kulit. Sementara itu, penelitian *Dehghani et al. (2024)* menunjukkan bahwa *exosome* dari keratinosit dapat berperan sebagai pembawa obat tofacitinib untuk meningkatkan penetrasi topikal dan menekan aktivitas jalur JAK/STAT3, yang akhirnya menurunkan inflamasi dan memperbaiki lesi kulit psoriatik. Secara keseluruhan, *exosome* ditujukan untuk memulihkan fungsi dan struktur kulit dengan mengurangi peradangan, menormalkan proliferasi sel, serta mempercepat proses regenerasi epidermis.

Jalur STAT3 adalah salah satu jalur penting dalam perkembangan psoriasis. Aktivasi STAT3 oleh sitokin seperti IL-6, IL-22, dan IL-23 mendorong proliferasi keratinosit dan pembentukan fenotip psoriatik, menjadikannya kunci dalam patogenesis psoriasis. STAT3 terlibat dalam ekspresi gen terkait inflamasi dan keratinosit.^{3, 11,30} *Vascular Endothelial*

Growth Factor (VEGF) penting dalam pembentukan pembuluh darah pada lesi psoriatik. Tingkat VEGF meningkat pada psoriasis dan berkaitan dengan keparahan lesi. Penghambatan VEGF dapat memperbaiki kondisi psoriatik, menjadikannya target molekuler untuk terapi. Ekspresi VEGF yang tinggi menyebabkan peradangan di kulit.^{12, 17,34} Penelitian lain melaporkan Efek terapeutik MSC pada psoriasis.¹³ Namun demikian, penelitian mengenai pengaruh EH-MSC terhadap Ekspresi STAT3 dan VEGF masih sangat terbatas sehingga masih perlu untuk dilakukan kajian.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells* terhadap Ekspresi *Signal Transducer and Activator of Transcription 3* (STAT3) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) Pada Tikus Wistar *Psoriasis Like* yang diinduksi IMQ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Tujuan umum yang ingin dicapai penelitian ini adalah mengetahui pengaruh *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells* terhadap Ekspresi STAT3 dan VEGF yang diinduksi IMQ Pada Tikus Wistar *psoriasis like*.

1.3.2. Tujuan khusus

1.3.2.1. Penelitian ini bertujuan membuktikan pengaruh Ekspresi STAT3 antar kelompok yang diberikan *Exosome Hypoxia*

Mesenchymal Stem Cells dosis 100 µl/ekor dan 200 µl/ekor dibandingkan kelompok kontrol.

1.3.2.2. Penelitian ini bertujuan membuktikan pengaruh Ekspresi VEGF antar kelompok *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells* dosis 100 µl/ekor dan 200 µl/ekor dibandingkan kelompok kontrol.

1.4. Originalitas Penelitian

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian

No	Peneliti, Tahun	Judul	Metode	Hasil
1.	Cai, Z., Zeng, Y., Liu, Z., Zhu, R., & Wang, W. (2023). ³⁰	<i>Curcumin Alleviates Epidermal Psoriasis-Like Dermatitis and IL-6/STAT3 Pathway of Mice.</i>	Model psoriasis-like pada tikus (induksi imiquimod), dengan pembagian kelompok kontrol, model, dan dua dosis curcumin (50 & 100 mg/kg). Penilaian melalui PASI, histologi (H&E), ELISA, qPCR, Western blot, imunohistokimia.	Curcumin secara bermakna mengurangi skor PASI dan memperbaiki lesi kulit pada tikus; menurunkan ekspresi protein dan mRNA TNF-α dan IL-6; menekan fosforilasi STAT3 dan menurunkan ekspresi downstream (Cyclin D1, Bcl-2, Pim1).
2.	Lian, P., Li, L., Lu, R., dkk. (2025). ³¹	<i>S1PR3-driven positive feedback loop sustains STAT3 activation and</i>	-Analisis ekspresi gen dan protein (qPCR,	- S1PR3 menuangkan lebih tinggi pada lesi

No	Peneliti, Tahun	Judul	Metode	Hasil
		<i>keratinocyte hyperproliferation in psoriasis</i>	Western blot, immunofluoresensi, immunohistokimia) pada jaringan kulit normal vs psoriasis. - Manipulasi genetik (knockdown/overekspresi S1PR3, STAT3) pada sel keratinosit (HaCaT). - Model tikus psoriasis (induksi imiquimod, IMQ) dengan intervensi inhibitor S1PR3/Src. - Uji interaksi promotor (ChIP-qPCR) untuk mendeteksi ikatan STAT3 pada promotor S1PR3.	psoriasis dan berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit. - Aktivasi S1PR3 menstimulasi Src → STAT3 fosforilasi dan aktivasi transkripsi. - STAT3 aktif meningkatkan ekspresi S1PR3 → membentuk loop umpan balik positif. - Inhibisi S1PR3 menurunkan aktivasi STAT3, proliferasi keratinosit, serta peradangan kulit pada model tikus. - S1PR3 berpotensi sebagai target terapi baru untuk psoriasis.
3.	Kim HR, et al. 2023. ³²	<i>Adipose-derived stem cell exosomes alleviate psoriasis: (Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology / DovePress)</i>	Studi in vivo IMQ pada mice + studi in vitro pada keratinosit; pemberian <i>exosome</i> dari adipose-	ADSC-Exo menekan respon inflamasi dan stres oksidatif pada kulit psoriasiform; memperbaiki

No	Peneliti, Tahun	Judul	Metode	Hasil
			derived MSC (ADSC-Exo); analisis inflamasi, oksidatif, autophagy marker, serta respon keratinosit.	marker autophagy pada keratinosit.
4.	Dehghani P, Varshosaz J, Mirian M, Minaiyan M, Kazemi M, Bodaghi M (2024). ³³	<i>Keratinocyte Exosomes for Topical Delivery of Tofacitinib in Treatment of Psoriasis: an In Vitro/ In Vivo Study in Animal Model of Psoriasis</i>	Penelitian in vitro dan in vivo. <i>Exosome</i> dari keratinosit diisolasi dan dimuati dengan obat tofacitinib. Dilakukan karakterisasi fisikokimia (ukuran partikel, zeta potential, efisiensi pemuatan obat, pelepasan obat) serta uji efektivitas pada model tikus psoriasis yang diinduksi imiquimod.	<i>Exosome</i> berhasil mengantarkan tofacitinib secara efektif melalui kulit. Formulasi meningkatkan penetrasi kulit, menurunkan peradangan, dan memperbaiki gambaran histopatologi kulit dibandingkan obat bebas atau formulasi konvensional. Menunjukkan potensi tinggi sebagai sistem penghantaran topikal baru untuk terapi psoriasis.
5.	Wang X, Sun J, Hu J, 2015. ³⁴	<i>IMQ Induced K14-VEGF Mouse: A Stable and Long-Term Mouse Model of Psoriasis-Like Inflammation</i>	Penelitian eksperimental menggunakan tikus transgenik K14-VEGF dan tikus wild-type.	Model tikus K14-VEGF yang diinduksi IMQ menghasilkan inflamasi kulit mirip psoriasis yang lebih

No	Peneliti, Tahun	Judul	Metode	Hasil
			Tikus diberi aplikasi topikal imiquimod (IMQ) pada kuping setiap hari selama 14 hari. Evaluasi dilakukan melalui pengukuran ketebalan kuping, penilaian klinis (eritema, skala, penebalan), pemeriksaan histologi (H&E), serta analisis ekspresi mRNA sitokin inflamasi (IL-17, IL-23, TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-1 β , IL-19) dan imunohistokimia (CCR6+, CD11c+).	berat, stabil, dan bertahan lebih lama dibandingkan model IMQ pada tikus wild-type. Ekspresi sitokin IL-17/IL-23 tetap tinggi hingga hari ke-14, menunjukkan aktivasi berkelanjutan jalur Th17. Model ini dianggap lebih sesuai untuk studi jangka panjang mengenai psoriasis dan uji terapi antipsoriatik.

Berdasarkan kajian beberapa penelitian terdahulu, ditemukan bahwa telah dilakukan penelitian mengenai terapi psoriasis, namun demikian belum ada penelitian yang mengkaji pengaruh pemberian *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells* terhadap Ekspresi STAT3 dan VEGF pada Tikus Wistar *Psoriasis Like* yang diinduksi IMQ sehingga penelitian ini layak untuk dilakukan.

1.5. Manfaat penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Manfaat yang ingin didapat dari penelitian ini adalah memberikan bukti ilmiah peran *exosome hypoxia mesenchymal stem cell* terhadap Ekspresi STAT3 dan VEGF pada Tikus Wistar *Psoriasis Like* yang diinduksi IMQ.

1.5.2. Manfaat Praktis

1.5.2.1. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk alternatif terapi lanjutan

1.5.2.2. Hasil penelitian ini dapat menjadi tambahan landasan teori bagi penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan peran *exosome hypoxia mesenchymal stem cell* terhadap Ekspresi STAT3 dan VEGF pada Tikus Wistar *Psoriasis Like* yang diinduksi IMQ.

1.5.2.3. Hasil penelitian ini dapat memberikan pengetahuan yang berguna bagi masyarakat mengenai kegunaan *Exosome Hypoxia MSC* untuk perlindungan kulit.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Psoriasis

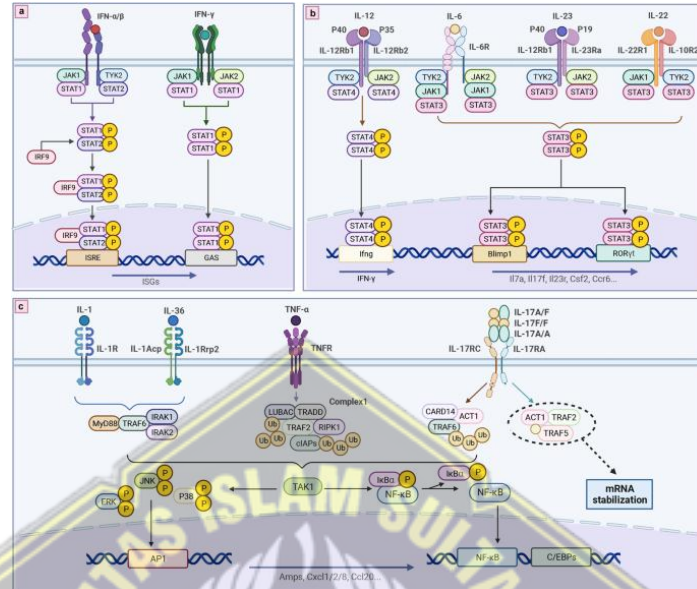
2.1.1. Definisi

Psoriasis adalah penyakit inflamasi kronis autoimun, ditandai dengan proliferasi keratinosit berlebihan, disfungsi diferensiasi epidermis, infiltrasi sel imun, dan vaskularisasi kulit yang meningkat. Gejalanya termasuk plak kulit bersisik, eritema, dan hiperplasia epidermis. Imiquimod-(IMQ) induced psoriasis-like model pada tikus, terutama strain, sering digunakan sebagai model eksperimental karena kemampuan IMQ untuk merangsang rute IL-23/IL-17 dan menghasilkan gambaran lesi kulit yang mirip psoriasis manusia.

2.1.2. Etiologi Psoriasis

Etiologi psoriasis melibatkan interaksi faktor genetik, lingkungan, dan sistem imun. Jalur IL-23/IL-17/Th17 sangat penting, serta STAT3 sebagai transkriptor yang diaktifkan oleh IL-6, IL-22 dan sinyal inflamasi lainnya. Aktivasi STAT3 dalam keratinosit dan sel imun memicu proliferasi, ekspresi sitokin proinflamasi, dan feedback loop yang memperkuat inflamasi. Selain itu, angiogenesis (termasuk VEGF) juga dianggap kontribusi pada

progresi psoriasis karena suplai vaskular yang meningkat mendukung proliferasi jaringan dan infiltrasi sel imun.



Gambar 2.1. Pandangan komprehensif jalur transmisi intraseluler pada psoriasis.³⁵

Pada panel (a), ditunjukkan jalur interferon (IFN- α/β dan IFN- γ) yang mengaktivasi kompleks JAK1/TYK2 dan JAK1/JAK2, menstimulasi fosforilasi STAT1/STAT2 atau STAT1 homodimer, yang selanjutnya menginduksi ekspresi gen interferon-stimulated (ISGs) melalui elemen pengikat ISRE dan GAS. Panel (b) memperlihatkan sitokin IL-12, IL-23, IL-6, dan IL-22 yang bekerja melalui aktivasi JAK2/TYK2 dan fosforilasi STAT3/STAT4, memicu ekspresi faktor transkripsi ROR γ t dan Blimp1, yang berperan penting dalam diferensiasi sel Th1 dan Th17 serta sekresi sitokin proinflamasi (seperti IL-17, IL-22, dan IFN- γ). Panel (c) menampilkan jalur IL-1, IL-36, TNF- α , dan IL-17, yang mengaktivasi adaptor MyD88, TRAF, serta kompleks TAK1,

memicu aktivasi NF- κ B dan AP-1, sehingga meningkatkan transkripsi gen inflamasi (misalnya AMPs, CXCL1/2/8, dan CCL20).³

2.2. Histologi Kulit

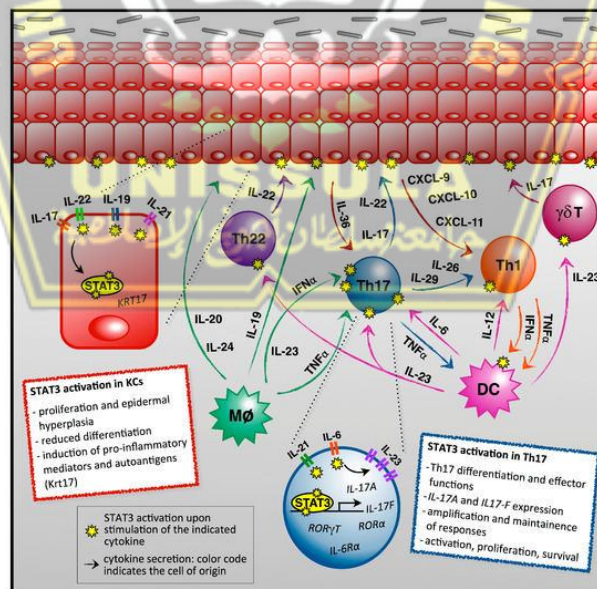
Kulit terdiri dari tiga lapisan utama dengan struktur histologis yang berbeda, epidermis, dermis, dan hipodermis. Epidermis adalah lapisan terluar yang avaskular, tersusun dari epitel skuamosa berlapis dengan beberapa strata-stratum corneum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basale, pada kulit tebal juga terdapat stratum lucidum dan terutama mengandung keratinosit serta sel pigmen (melanosit), sel imun (Langerhans), dan sel sensori (Merkel).⁴⁰

Di bawahnya, dermis memuat dua zona papiler yang lebih dangkal dengan jaringan ikat longgar, fibroblas, pembuluh darah, dan saraf; serta retikular yang lebih dalam dengan jaringan ikat padat kolagen dan elastin yang memberikan kekuatan dan elastisitas. Lapisan terdalam, hipodermis, terutama tersusun dari jaringan adiposa yang berfungsi sebagai bantalan dan isolator termal.⁴⁰

Struktur molekuler seperti membran basal memisahkan epidermis dari dermis, dan setiap komponen seluler serta matriks ekstraseluler berkontribusi terhadap fungsi protektif dan mekanik kulit, seiring penuaan, terjadi perubahan histologis seperti penipisan dermis, perubahan pada stratum epidermis, serta pengurangan jumlah sel penting yang memengaruhi integritas jaringan.⁴⁰

2.3. *Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3)*

STAT3 adalah faktor transkripsi yang diaktifkan oleh fosforilasi, misalnya dari sinyal IL-6, IL-23, IL-22, dan sitokin proinflamasi lainnya. Setelah diaktifkan, STAT3 bergerak ke nucleus dan meningkatkan ekspresi gen-gen proinflamasi dan proliferasi. Pada model IMQ psoriasis, beberapa studi menunjukkan bahwa penekanan STAT3 spesifik, misalnya melalui knockout atau inhibitor, mengurangi hiperplasia epidermis, infiltrasi sel imun, dan ekspresi IL-17. Penelitian p38 α deficiency ameliorates psoriasis development by downregulating STAT3-mediated keratinocyte proliferation and cytokine production menunjukkan bahwa p38 α dalam keratinosit memperkuat aktivitas STAT3, dan penghapusan p38 α menurunkan aktivasi STAT3 serta memperbaiki gejala psoriasis.¹⁹

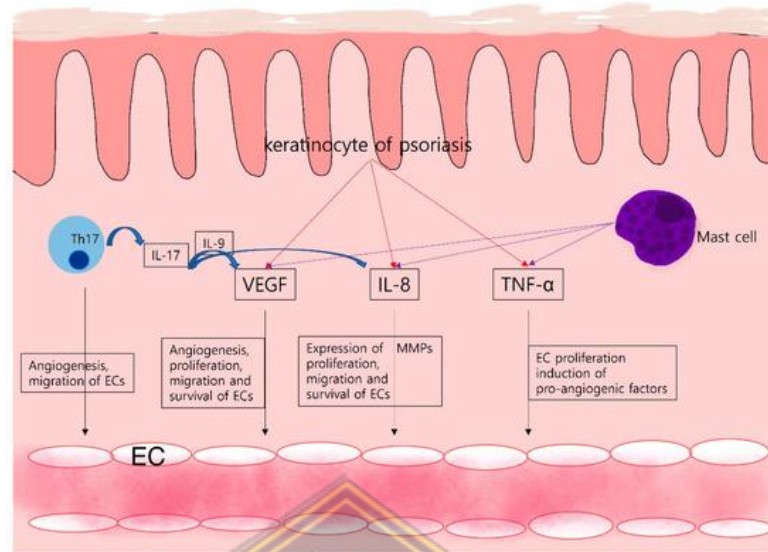


Gambar 2.2. peran sentral jalur pensinyalan STAT3 dalam patogenesis psoriasis melalui interaksi kompleks antara sel imun dan keratinosit (KCs).³⁶

Aktivasi STAT3 pada KCs, yang distimulasi oleh sitokin seperti IL-17 dan IL-22, menyebabkan proliferasi berlebih, hiperplasia epidermal, serta peningkatan ekspresi keratin 17 (KRT17) yang berperan sebagai autoantigen. Di sisi lain, aktivasi STAT3 pada sel Th17 berperan penting dalam diferensiasi dan fungsi efektor, memicu produksi IL-17A, IL-17F, dan IL-22 yang memperkuat respon inflamasi. Sel dendritik (DC) menghasilkan IL-23 yang mempertahankan aktivasi Th17, sementara Th1, Th22, dan makrofag turut berkontribusi melalui sekresi TNF- α , IFN- γ , dan IL-20 family cytokines. Interaksi silang antara berbagai sel dan sitokin ini menciptakan lingkaran umpan balik positif yang dimediasi STAT3, yang mempertahankan peradangan kronik dan gangguan diferensiasi epidermis khas psoriasis.³⁶

2.4. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

VEGF adalah faktor angiogenik utama yang merangsang pembentukan pembuluh darah baru. Dalam psoriasis, VEGF diekspresikan lebih tinggi di kulit lesi dibanding jaringan normal, terutama oleh keratinosit dan sel endotel, mendukung vaskularisasi kulit yang memperparah kondisi. Misalnya, studi *Imiquimod Increases Cutaneous VEGF Expression in Imiquimod-induced Psoriatic Mouse Model* melaporkan bahwa ekspresi VEGF di kulit meningkat signifikan pada tikus yang diinduksi IMQ dibanding kontrol. Angiogenesis juga dapat berkontribusi terhadap infiltrasi sel imun dan proliferasi keratinosit dengan meningkatkan suplai oksigen dan nutrisi.²⁰



Gambar 2.3. Angiogenesis pada psoriasis³⁷

Sel Th17 pada psoriasis memicu angiogenesis melalui produksi IL-17. Selain mendorong angiogenesis, ekspresi faktor angiogenik lain seperti VEGF dan IL-8 juga diregulasi oleh IL-17. Keratinosit, sel imun seperti sel mast, mensekresi berbagai faktor proangiogenik dan sitokin yang mengaktifkan dan mempertahankan kondisi inflamasi kulit pada psoriasis.³⁷

2.5. Hipoksia

Hipoksia kondisi oksigen rendah dalam jaringan dikenal sebagai stimulus kuat untuk aktivasi sejumlah jalur seluler, termasuk STAT3 dan produksi VEGF, untuk meningkatkan angiogenesis dan adaptasi seluler. Hipoksia juga dapat memperburuk respon inflamasi melalui pelepasan HIF-1 α , yang memicu VEGF, dan melalui modulasi STAT3. Hipoxia MSC (yaitu MSC yang dibudidayakan dalam kondisi oksigen rendah) sering digunakan agar *exosome* mereka memuat molekul adaptif/lebih efektif dalam merangsang angiogenesis atau efek terapeutik lainnya.

2.6. *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cell (EH-MSC)*

2.6.1. Definisi

Exosome adalah vesikel ekstraseluler kecil (~30-150 nm) yang dilepaskan oleh hampir semua jenis sel, termasuk MSC (Mesenchymal Stem Cells). *Exosome* membawa berbagai molekul aktif (protein, mRNA, miRNA, lncRNA, lipid) yang dapat memodulasi sel sasaran. “Hypoxia MSC *exosomes*” berarti *exosome* yang dihasilkan dari MSC yang dibudidayakan atau diberi perlakuan hipoksia, sehingga komposisi muatan mereka bisa berbeda (misalnya lebih banyak faktor proangiogenik, miRNA tertentu yang merespons stres oksigen rendah, proteom adaptif dsb.).

2.6.2. Kandungan *Exosome* MSC

Komposisi *exosome* MSC yang telah dibudidayakan dalam kondisi hipoksia meliputi Protein angiogenik seperti VEGF dan VEGF-R (reseptor) meningkat pada jaringan sasaran dalam beberapa model. Contoh: *exosome* dari hypoxia-treated human adipose MSC meningkatkan ekspresi VEGF/VEGF-R dalam model fat grafting.²¹ Muatan miRNA yang mengatur jalur angiogenesis dan stress oksidatif, seperti miR-126, yang pada studi pada sel endothelial membantu meningkatkan ekspresi VEGF dan jalur PI3K/Akt.²²

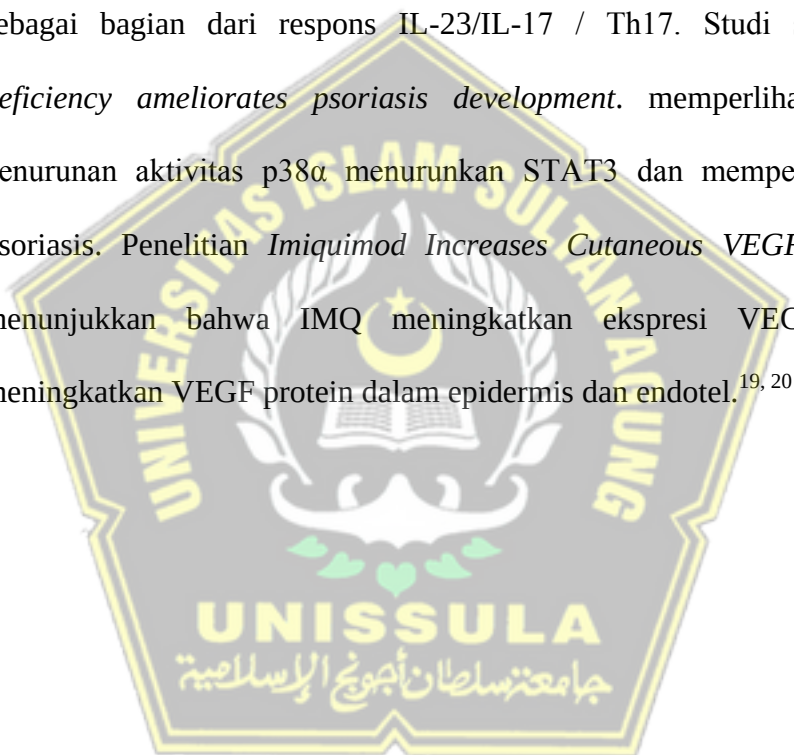
2.6.3. Metode Isolasi *Exosome* MSC

Metode umum isolasi *exosome* MSC meliputi Kultur MSC di bawah kondisi hipoksia (misalnya 1-5 % O₂) atau stimulasi stres seperti TNF- α , kemudian pengambilan media kondisioner. Ultracentrifugasi diferensial untuk memisahkan vesikel berskala *exosome* (spin langkah bertahap, sering disertai dengan filtrasi dan/atau pengendapan garam). Validasi ukuran & morfologi menggunakan nanoparticle tracking analysis (NTA), electron microscopy (TEM), dan marker *exosome* seperti CD9, CD63, CD81 melalui Western blot / flow cytometry.

2.7. Efek *Exosome Hypoxia* MSC terhadap Ekspresi STAT3 dan VEGF pada Psoriasis yang di induksi IMQ

Efek *exosome* MSC (termasuk yang dihasilkan di bawah hipoksia) terhadap psoriasis, khususnya pada model IMQ, masih terbatas. Penelitian pada model psoriasis menghasilkan data tentang penekanan STAT3 melalui jalur inflamasi / inhibitor atau genetik, tetapi belum banyak yang menggabungkan pemberian *exosome* MSC hipoksia dan pengukuran kedua STAT3 & VEGF secara kuantitatif. Salah satu penelitian terkait *exosome* hipoksia: *Exosomes Derived from Hypoxia-Treated Human Adipose Mesenchymal Stem Cells Enhance Angiogenesis Through the PKA Signaling Pathway* menunjukkan bahwa *exosome* dari hAD-MSC di bawah hipoksia meningkatkan ekspresi VEGF pada HUVECs (endotel) dan meningkatkan angiogenesis. Penelitian lain: *Exosomes from hypoxia-treated*

human ADSCs enhance angiogenesis through VEGF/VEGF-R dalam model fat grafting pada tikus BALB/c meningkatkan VEGF dan reseptor VEGF-R. Belum ada penelitian yang secara langsung melaporkan efek EH-MSC terhadap STAT3 & VEGF bersamaan dalam model psoriasis di induksi IMQ.²³ Model IMQ dapat menyebabkan peningkatan ekspresi STAT3 terfosforilasi (p-STAT3) dalam kulit, terutama keratinosit dan sel imun, sebagai bagian dari respons IL-23/IL-17 / Th17. Studi seperti *p38α deficiency ameliorates psoriasis development*, memperlihatkan bahwa penurunan aktivitas p38α menurunkan STAT3 dan memperbaiki gejala psoriasis. Penelitian *Imiquimod Increases Cutaneous VEGF Expression* menunjukkan bahwa IMQ meningkatkan ekspresi VEGF di kulit meningkatkan VEGF protein dalam epidermis dan endotel.^{19, 20}



BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori

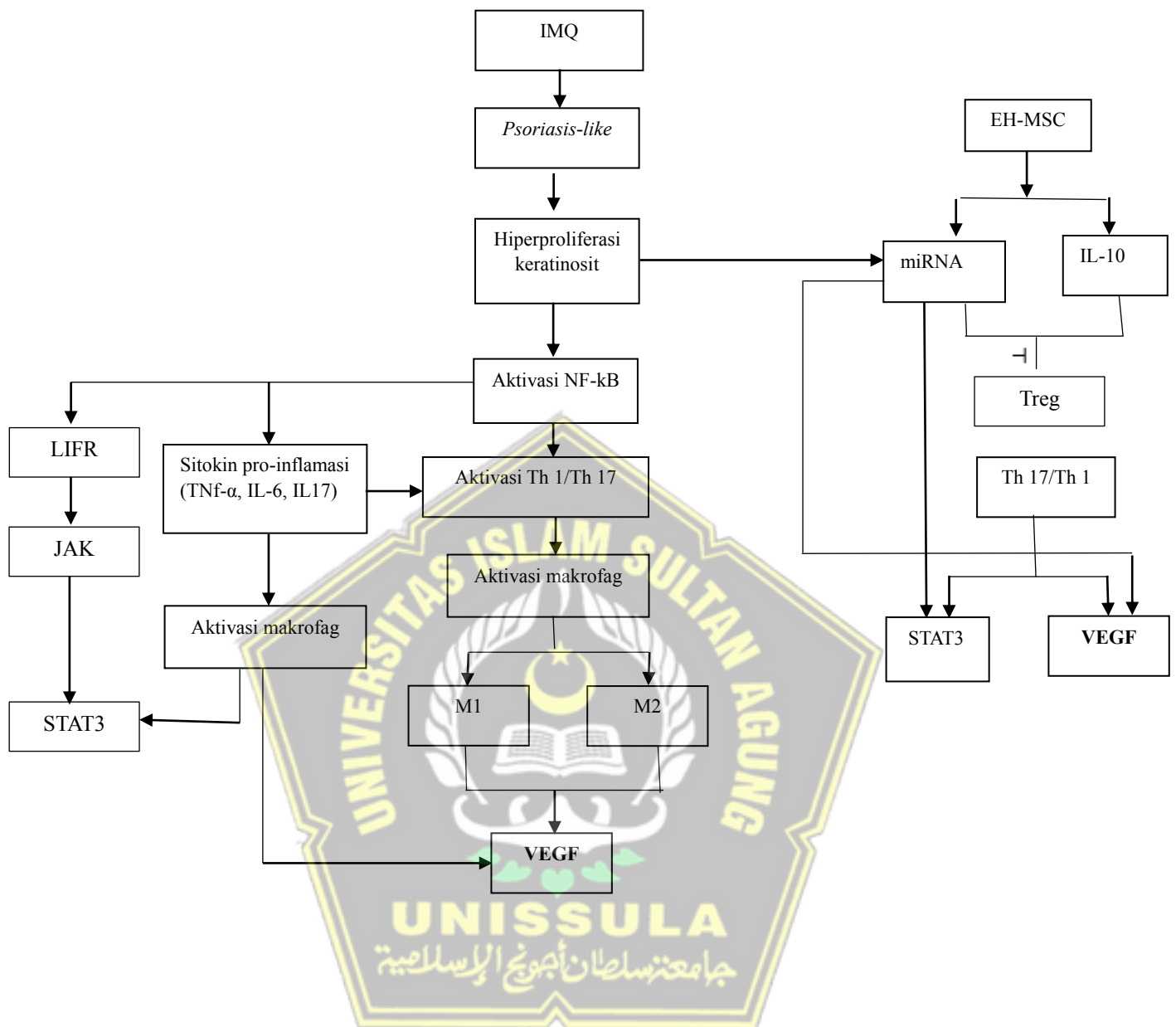
Validasi makroskopis dilakukan melalui observasi klinis permukaan kulit yang menunjukkan karakteristik psoriasis-like, meliputi eritema, penebalan kulit, dan deskuamasi (skuama). Perubahan ini mencerminkan proses inflamasi kronis dan hiperproliferasi keratinosit akibat aktivasi sistem imun. Pada model induksi imiquimod (IMQ), lesi kulit tampak kemerahan dengan permukaan bersisik dan batas lesi yang jelas, menyerupai manifestasi klinis psoriasis pada manusia. Secara histopatologis, psoriasis ditandai oleh akantosis (penebalan epidermis), hiperkeratosis, parakeratosis, serta pemanjangan rete ridge. Infiltrasi sel inflamasi ditemukan pada epidermis dan dermis, terutama limfosit T dan makrofag, yang berperan dalam mempertahankan inflamasi. Aktivasi jalur molekuler seperti NF- κ B dan STAT3 berkontribusi terhadap peningkatan proliferasi keratinosit dan gangguan diferensiasi sel epidermal, yang dapat dikonfirmasi melalui pemeriksaan mikroskop cahaya dan analisis imunohistokimia. Psoriasis merupakan penyakit kulit kronis yang ditandai oleh hiperproliferasi keratinosit, peradangan epidermal, dan aktivasi sistem imun adaptif, terutama oleh sel Th17 dan Th1. Penyakit ini bersifat autoimun, di mana terjadi disregulasi respon imun yang menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-17, IL-22, TNF- α , dan IFN- γ , sehingga mempercepat siklus regenerasi kulit. Model psoriasis yang umum

digunakan dalam penelitian adalah IMQ (imiquimod) karena dapat meniru manifestasi klinis dan imunologis psoriasis manusia. IMQ mengaktifasi reseptor TLR7/TLR8 yang memicu respons imun melalui peningkatan aktivitas NF- κ B dan produksi sitokin proinflamasi, yang pada akhirnya menyebabkan hiperproliferasi keratinosit dan pembentukan plak psoriatik.²⁴ Pemberian EH-MSC berperan dalam modulasi respon imun melalui sekresi miRNA dan IL-10, yang meningkatkan populasi Treg dan menekan aktivitas Th17/Th1. Kondisi imunoregulatorif ini mendorong pergeseran polarisasi makrofag dari M1 ke M2 (anti-inflamasi). Makrofag M2 selanjutnya berkontribusi terhadap resolusi inflamasi dan proses perbaikan jaringan melalui peningkatan ekspresi VEGF, yang berperan dalam angiogenesis dan regenerasi jaringan kulit.

Selain itu, terapi berbasis *Exosome-derived Human Mesenchymal Stem Cells* (EH-MSCs) dikembangkan karena terapi konvensional seperti metotreksat, siklosporin, dan biologik masih memiliki keterbatasan, antara lain efek samping sistemik, risiko immunosupresi, dan kekambuhan setelah penghentian obat. EH-MSC memiliki kemampuan imunomodulator melalui sekresi miRNA dan sitokin antiinflamasi (seperti IL-10) yang dapat meningkatkan aktivitas *regulatory T cells* (Treg). Aktivasi Treg menekan sel Th17/Th1 yang berperan penting dalam patogenesis psoriasis, sehingga menghambat hiperproliferasi keratinosit. Selain itu, EH-MSC juga menekan aktivasi jalur NF- κ B dan JAK/STAT, yang diketahui berperan dalam inflamasi kronis dan proliferasi sel epidermal.²⁵⁻²⁶

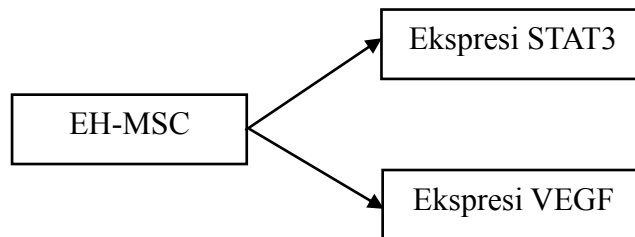
Dalam penelitian ini, STAT3 dan VEGF sebagai marker utama karena keduanya mewakili dua mekanisme penting dalam patogenesis psoriasis, yaitu inflamasi dan angiogenesis. Aktivasi STAT3 berperan dalam proliferasi keratinosit serta regulasi ekspresi IL-6 dan IL-23, yang memperkuat diferensiasi Th17. Sementara itu, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) merupakan mediator kunci pembentukan pembuluh darah baru yang meningkatkan infiltrasi sel imun ke jaringan kulit dan memperburuk inflamasi. Dengan demikian, penurunan ekspresi STAT3 dan VEGF setelah pemberian EH-MSC dapat menjadi indikator efektivitas terapi dalam menekan kedua proses tersebut secara bersamaan.^{24,27,30}





Gambar 3.1. Kerangka Teori

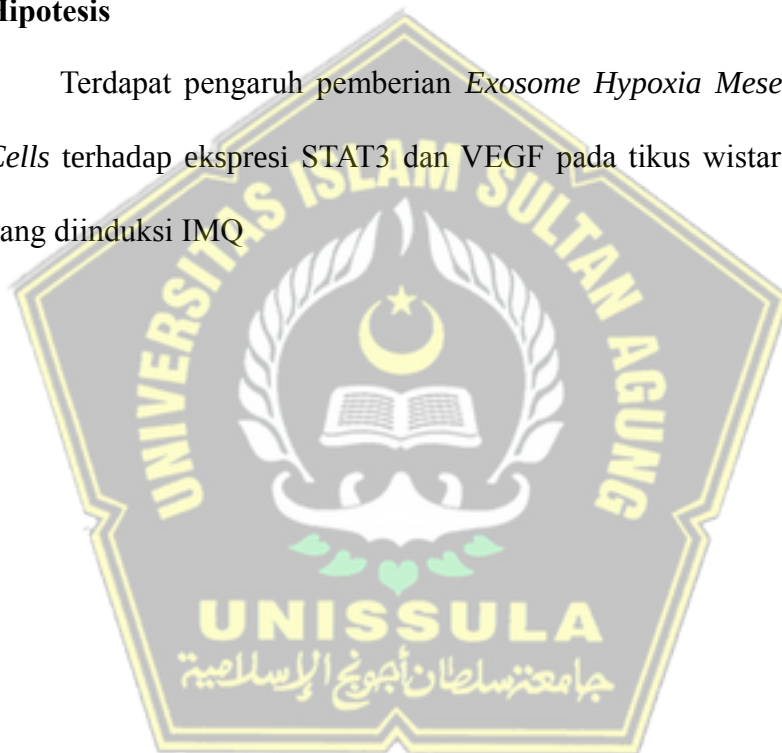
3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Kerangka Konsep

3.3. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells* terhadap ekspresi STAT3 dan VEGF pada tikus wistar *psoriasis like* yang diinduksi IMQ

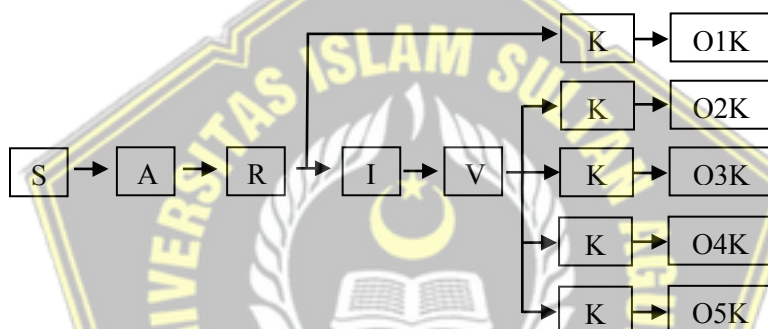


BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian pada penelitian ini adalah eksperimental in vivo secara *Randomized Post Test only Control Group Design*. Rancangan penelitian menggunakan 5 perlakuan dengan skema penelitian sebagai berikut :



Gambar 4.1. Alur Rancangan Penelitian

Keterangan :

- S : Sampel
- A : Aklimatisasi
- R : Randomisasi
- I : Induksi IMQ (*Imoquimod*)
- V : Validasi
- K1 : Tikus sehat, tanpa diberi perlakuan.
- K2 : Tikus diinduksi IMQ dengan diberi NaCl 0,9%
- K3 : Tikus diinduksi IMQ dengan diberi Mtx 50mg/KgBB
- K4 : Tikus diinduksi IMQ dengan diberi *Exosome Hypoxia* MSC 100 µl/ekor
- K5 : Tikus diinduksi IMQ dengan diberi *Exosome Hypoxia* MSC 200 µl/ekor
- O1K1 : Observasi ekspresi STAT3 dan VEGF kelompok K1
- O2K2 : Observasi ekspresi STAT3 dan VEGF kelompok K2
- O3K3 : Observasi ekspresi STAT3 dan VEGF kelompok K3
- O4K4 : Observasi ekspresi STAT3 dan VEGF kelompok K4
- O5K5 : Observasi ekspresi STAT3 dan VEGF kelompok K5

4.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.2.1. Variabel Penelitian

- a. Variabel Bebas penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Exosome Hypoxia* MSC
- b. Variabel Tergantung penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah Ekspresi STAT3 dan VEGF
- c. Variabel Prakondisi penelitian ini adalah pemberian IMQ secara topikal, validasi HE dilihat perubahan histopatologi kulit dan dilihat dari sel keratinosit, limfosit, neutrofil dan makrofag.

4.2.2. Definisi Operasional

- a. EH-MSC

Exosome dari *mesenchymal stem cell* (MSC) adalah vesikel ekstraseluler yang mengandung berbagai molekul bioaktif seperti miRNA, protein, dan lipida yang berkontribusi pada regenerasi jaringan, anti-inflamasi, dan modulasi imun. Kelebihan EH-MSC (*Exosomes-Mesenchymal Stem Cells*) terletak pada ukurannya yang sangat kecil sehingga bisa menembus blood-brain barrier, sifatnya sebagai terapi bebas sel yang menjanjikan untuk regenerasi jaringan (tulang, rawan, tendon), imunomodulator (mengatur imun), antiinflamasi, serta efektivitasnya dalam perbaikan neurologis (misalnya pada stroke) melalui pengiriman molekul aktif. Keunggulan lainnya termasuk menghindari isu etika sel punca embrionik, potensi penyimpanan jangka panjang (jika dibekukan kering), dan kemampuan

memicu angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru). Pada tahap perlakuan, EH-MSC diinjeksikan secara intradermal pada daerah punggung kulit mencit sesuai protokol penelitian. Injeksi *exosome* terbagi dalam beberapa kelompok yaitu kelompok K4 diberikan EH-MSC dosis 100 µl dan kelompok K5 diberikan EH-MSC dosis 200 µl.

Skala : Ordinal

b. Ekspresi STAT3

Ekspresi STAT3 adalah ekspresi STAT3 yang diproduksi oleh jaringan kulit pada sampel penelitian. STAT3 pada tikus wistar yang telah diinduksi oleh IMQ. Diukur menggunakan teknik PCR (*Polymerase chain reaction*) dari sampel kulit tikus setelah perlakuan dengan *exosome hypoxia* MSC pada hari ke-22.

Skala: rasio

c. Ekspresi VEGF

Ekspresi VEGF adalah konsentrasi yang diproduksi oleh jaringan kulit pada sampel penelitian. VEGF pada tikus wistar yang telah diinduksi oleh IMQ. Diukur menggunakan teknik PCR (*Polymerase chain reaction*) dari sampel kulit tikus setelah perlakuan dengan *exosome hypoxia* MSC pada hari ke-22.

Skala: rasio

4.3. Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian

4.3.1. Subyek penelitian

Tikus Wistar berusia 6-8 minggu dengan berat 200-250 gram dipilih untuk penelitian ini setelah dianggap layak oleh dokter hewan dari Laboratorium *Stem Cell and Cancer Research* (SCCR) Indonesia. Tikus dipelihara di lab berventilasi cukup dan suhu ruangan 20-28°C dengan makanan dan minuman diberikan secara *ad libitum*.

4.3.2. Sampel penelitian

4.3.2.1 Kriteria inklusi

- a. Tikus Wistar
- b. Jenis kelamin jantan
- c. Usia 6-8 minggu
- d. Berat badan 200-250 g
- e. Tidak memiliki kelainan anatomis

4.3.2.2 Kriteria Eksklusi

Tikus wistar yang di berikan IMQ tidak mengalami psoriasis.

4.4. Besar Sampel

Penelitian ini menggunakan 5 perlakuan dan besaran sampel dihitung menggunakan rumus Federer sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 (n - 1) (t - 1) &\geq 15 \\
 (n - 1) (5 - 1) &\geq 15 \\
 4 (n - 1) &\geq 15 \\
 4n - 4 &\geq 15 \\
 4n &\geq 19 \\
 n &\geq 4,75 \rightarrow 5 \text{ (pembulatan)}
 \end{aligned}$$

Berdasarkan perhitungan tersebut, penelitian menggunakan lima ekor sampel per perlakuan. Untuk menghadapi risiko mortalitas pada tikus, setiap kelompok ditambah sampel sebanyak satu ekor dari jumlah hitungan menjadi total enam ekor per perlakuan. Ditambahkan 2 tikus untuk sampel validasi sehingga total tikus 34 ekor.

4.5. Alat dan Bahan

4.5.1. Alat Penelitian

Peralatan kultur sel, termasuk Biosafety Cabinet (BSC), mikropipet, inkubator CO₂, peralatan bedah, dan labu 25T, dipergunakan pada saat ini. Ruang hipoksia dipergunakan menciptakan kondisi yang diperlukan untuk kultur hipoksia. Konsentrasi oksigen di ruang hipoksia diukur menggunakan pengukur oksigen. Selain itu, penyeka steril dipergunakan pada riset ini guna injeksi EH-MSCs dan IMQ dipergunakan dalam menginduksi gejala mirip psoriasis. Instrumen guna menganalisis ekspresi STAT3 dan VEGF.

4.5.2. Bahan Penelitian

Bahan kultur yang dipergunakan pada riset ini antara lain tali pusar tikus, NaCl 0,9%, DMEM, FBS, PBS, fungizone, dan

penstrep. Sedangkan alkohol 70%, PBS, Xylazine, ketamine, dan gel berbasis dasar air menjadi bahan yang dipergunakan dalam proses pengobatan.

4.6. Cara Penelitian

4.6.1. *Ethical Clearance*

Setelah mendapatkan persetujuan dari pembimbing dan penguji *Ethical clearance* penelitian diajukan ke Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung Semarang.

4.6.2. Pembuatan psoriasis dan pemberian perlakuan pada subjek percobaan

- a. Setelah satu minggu adaptasi, tikus diberikan kombinasi *xylazine* (20 mg/kgbb) dan *ketamine* (60 mg/kgbb) untuk menginduksi anestesi.
- b. Mencukur rambut pada tikus
- c. Tikus kelompok K1 tidak di berikan treatment apapun.
- d. Tikus kelompok K2 sampai dengan K5 diberikan IMQ 5% setiap hari selama 7 hari.
- e. Hari ke-15 dilakukan validasi
- f. Dilakukan injeksi intradermal pada punggung tikus. Injeksi NaCL dilakukan pada K2, injeksi Mtx 50mg/KgBB diberikan setiap hari selama 7 hari pada K3, injeksi *Exosome Hypoxia* MSC dosis 100µl/ekor diberikan pada hari ke-1 dan ke-3 pada

K4, dan injeksi *Exosome Hypoxia* MSC dosis 200µl/ekor diberikan pada hari ke-1 dan ke-3 pada K5.

- g. Hari ke-22 dilakukan pemeriksaan sampel
- h. Jaringan yang telah dihomogenisasi disimpan dalam -80°C hingga proses analisis.
- i. Periksa ekspresi STAT3 dan VEGF menggunakan PCR sesuai protokol pabrik.

4.6.3. Metode Validasi

- a. Validasi secara makroskopis dinyatakan positif jika daerah yang dicukur tidak menunjukkan kemerahan dan iritasi pada kulit
- b. Validasi mikroskopis dengan pewarnaan *Hematoksilin-Eosin* (HE) dimana dinyatakan mengalami psoriasis pada hasil pengamatan ditemukan penebalan epidermis (akantosis), parakeratosis, hilangnya lapisan granulosum, serta infiltrasi sel-sel inflamasi pada dermis superficial. Untuk melakukan validasi mikroskopis dilakukan langkah-langkah sebagai berikut:
 - 1. Sampel kulit diperoleh dari masing-masing kelompok dan digunakan untuk membuat potongan histologis menggunakan pewarnaan HE dan teknik parafin. Sampel kulit tikus diperoleh dari masing-masing kelompok dan diawetkan dalam larutan NBF 10% atau *Neutral Buffer Formalin*
 - 2. Sampel kulit dibersihkan dari sisa larutan fiksatif dengan membilasnya menggunakan alkohol 70%

3. Sampel ditandai dan ditempatkan dalam keranjang tisu setelah difiksasi dalam larutan BNF 10
4. Alkohol absolut dan alkohol bergradasi 70, 80%, 90%, dan 96% digunakan untuk mendehidrasi sampel jaringan
5. Sampel dimasukkan ke dalam toluol selama satu jam, atau hingga menjadi bening atau transparan
6. Sampel kemudian diinfiltrasi menggunakan parafin dalam oven bersuhu 560°C. Caranya dengan memasukkannya ke dalam kombinasi toluol dan parafin dengan perbandingan 3:1, 1:1, dan 1:3 masing-masing selama 30 menit. Masing-masing selama tiga puluh menit, sampel kulit direndam dalam parafin murni I, parafin murni II, dan parafin murni III
7. Kemudian sampel ditanam (*embedding*) dalam parafin dan *blocking* ditunggu hingga paraffin mengeras
8. Dengan menggunakan mikrotom, potong blok jaringan menjadi irisan berukuran 6µm. Kemudian letakkan potongan-potongan tersebut di atas permukaan kaca yang telah dilapisi perekat *Mayer Albumin*, ditetesi sedikit air suling, dan dipanaskan di atas *hot plate* hingga menempel sempurna
9. Sebelum pewarnaan jaringan, parafin dihilangkan (*deparaffinisasi*) dengan *xylol* selama sehari penuh
10. Pewarna HE digunakan untuk pewarnaan. Kertas kering digunakan untuk menyerap kandungan *xylol*, yang kemudian

secara bertahap ditambahkan ke air sulingan dan larutan alkohol dengan persentase yang semakin rendah (96%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, dan 30%), masing-masing, untuk durasi 1- 2 menit

11. Setelah jaringan diwarnai selama 5–10 detik dengan hematoksilin, jaringan dibilas lagi selama 10 menit dengan air mengalir
12. Selama 3-5 menit, preparat direndam dalam alkohol masing-masing 30%, 40%, 50%, 60%, dan 70%
13. Selanjutnya jaringan diwarnai dengan pewarnaan eosin selama 2 menit. Kemudian dikeringkan dengan kertas saring dan dimasukkan ke dalam larutan alkohol bertingkat (70%, 80%, 90%, dan 96%) masing-masing selama 3-5 menit
14. Setelah 15 menit *clearing* xylol, balsam Kanada diteteskan ke dalam sediaan histologi
15. Memasang *slide* jaringan dengan kaca penutup, memberi label, dan memasukkannya ke dalam kotak sediaan melengkapi prosedur ini.

4.6.4. Terminasi dan pengambilan jaringan

- a. Sebelum mengeluarkan organnya, matikan tikus dengan dosis koktail yang mematikan. *Ketamine* 60 mg/kgBB dan *Xylazine* 20 mg/kgBB diperlukan untuk membuat 10 mL *cocktail*

- b. Organ kulit diambil dari bangkai tikus dan diawetkan dalam RNA *later* pada suhu -80°C dalam *cryotube* bebas RNAase.

4.6.5. Ekstraksi RNA dan sintesis cDNA

- a. Sampel kulit dimasukan ke dalam tube berisi 300 uL RNA *later*, kemudian disimpan dalam suhu -20°C .
- b. Sampel kulit sebanyak 50 mg lalu dimasukan ke dalam tube berisi 1 mL Trizol, kemudian dilakukan proses homogenisasi menggunakan ultrasonikator serta diinkubasi di suhu ruang selama 5 menit.
- c. Sampel ditambahkan dengan 0.2 mL kloroform dan pada suhu ruang sampel di inkubasi selama 2-3 menit.
- d. Setelah itu sampel disentrifugasi selama 15 menit pada suhu 4°C dengan kecepatan $12.000 \times g$.
- e. Sampel membentuk tiga lapis larutan, sisi bawah berwarna merah muda berisi protein, sisi tengah berwarna putih asap berisi DNA dan sisi atas berwarna bening berisi RNA (*aqueous phase*). Pisahkan *aquoeus phase* di sisi atas ke tube yang berbeda.
- f. Sampel *aqueous phase* kemudian ditambahkan 0.5 mL isopropanol, kemudian diresuspensi, di inkubasi selama 10 menit dan disentrifugasi dengan kecepatan $12000 \times g$ pada suhu 4°C selama 10 menit.
- g. Supernatant kemudian dibuang dan pellet ditambahkan dengan

1 mL 75% ethanol lalu diresuspensi, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 7500 x g di suhu 4°C selama 5 menit.

- h. Supernatant kemudian dibuang dan pellet RNA ditambahkan dengan 50 uL *nuclease-free water* (NFW).
- i. Konsentrasi sampel RNA kemudian dikuantifikasi menggunakan *uDrop microplate reader*.
- j. Sampel RNA sebanyak 0.1 ug dalam 1 uL kemudian ditambahkan 5 uL NFW dan dilakukan proses denaturasi dengan inkubasi di suhu 65 °C selama 5 menit menggunakan *thermal cycler*.
- k. Selama 5 menit dengan memanfaatkan *thermal cycler* sampel RNA kemudian diinkubasi dengan suhu 37°C lalu ditambahkan 2 uL 4x DN *Master Mix*.
- l. Selanjutnya ditambahkan 2 µL 5x RT *Master Mix*, dan *thermal cycler* dimanfaatkan guna menginkubasi campuran pada suhu 37°C selama 15 menit, 50°C selama 5 menit, dan 98°C selama 5 menit.

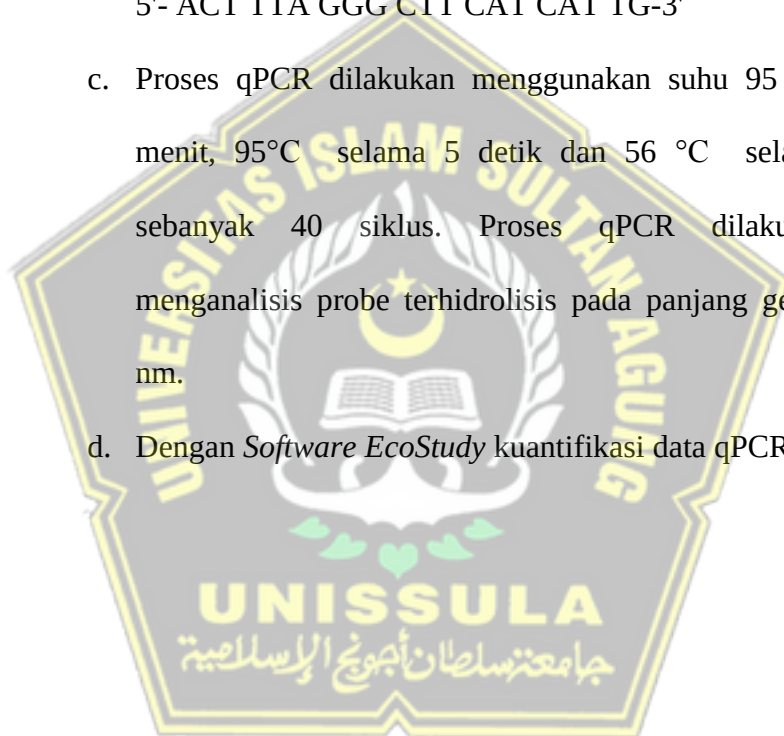
- m. Sampel cDNA kemudian disimpan pada suhu -20 °C.

4.6.6. Pembacaan STAT3 dan VEGF dengan *Real Time-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR)

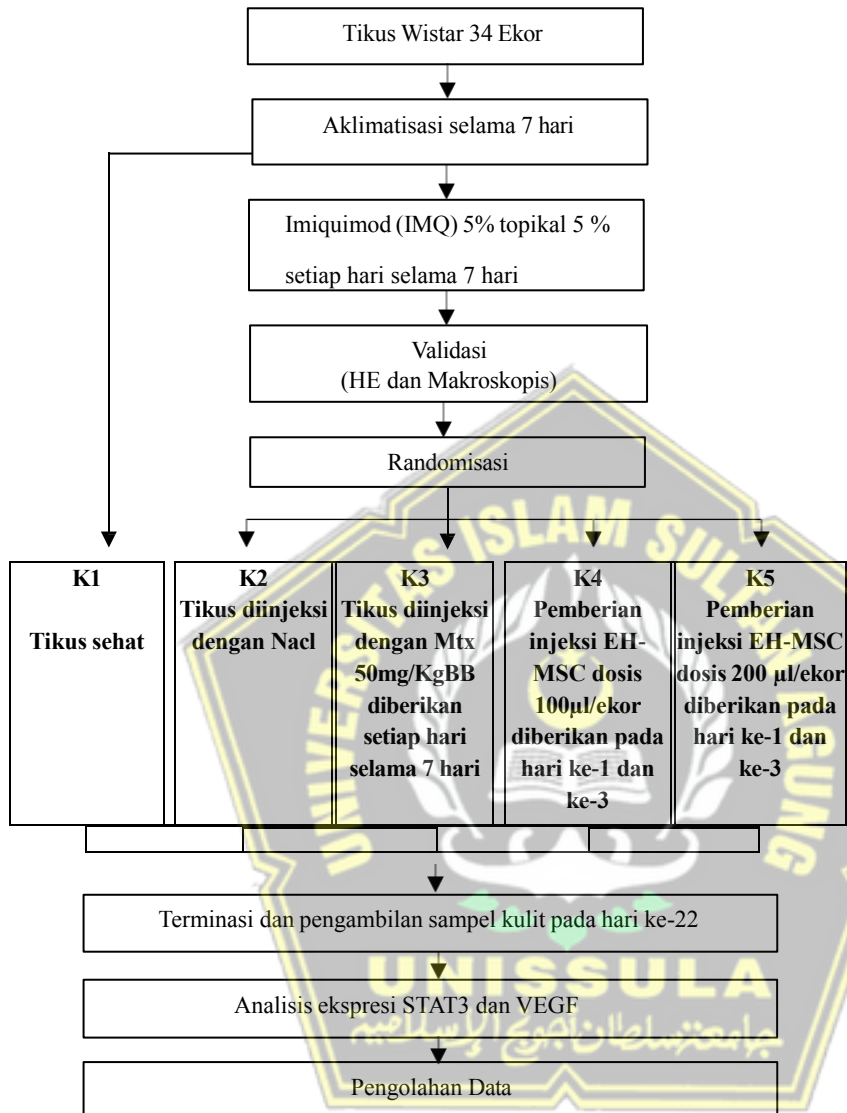
- a. Dengan menggunakan *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (qRT-PCR), ekspresi STAT3 dan VEGF dianalisis.
- b. Lalu proses mencampuran 1 µL cDNA sampel, 2x SensiFAST

SYBR No-ROX Mix sebanyak 10 μ L, *forward primer* sebanyak 0.8 μ L, *reverse primer* sebanyak 0.8 μ L dan NFW 7.4 sebanyak μ L. Primer STAT3 yang digunakan Forward 5'- TTC TTT GAG TTC GGT GGG GTC -3' Reverse 5'- TGC ATA TTT GTT TGG GGC AGG -3' dan Primer VEGF yang digunakan Forward 5'- GCC CAT GAA GTG GTG AAG TT -3' Reverse 5'- ACT TTA GGG CTT CAT CAT TG-3'

- c. Proses qPCR dilakukan menggunakan suhu 95 °C selama 2 menit, 95°C selama 5 detik dan 56 °C selama 20 detik sebanyak 40 siklus. Proses qPCR dilakukan dengan menganalisis probe terhidrolisis pada panjang gelombang 520 nm.
- d. Dengan *Software EcoStudy* kuantifikasi data qPCR dilakukan.



4.7. Alur Penelitian



Gambar 4.2. Alur Penelitian

4.8. Analisa Data

Selanjutnya, Analisis data dilakukan melalui beberapa tahapan uji statistik. Uji *Shapiro–Wilk* digunakan untuk menentukan normalitas distribusi data, sedangkan *Levene’s Test* digunakan untuk menilai homogenitas varians antar kelompok.

Data berdistribusi normal ($p > 0,05$) dan memiliki varians yang homogen ($p > 0,05$), maka dilakukan uji One-Way ANOVA untuk mengetahui adanya perbedaan rerata antar kelompok. Jika hasil uji ANOVA menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$), maka dilanjutkan dengan uji Post Hoc LSD untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan.

Jika data berdistribusi normal ($p > 0,05$) namun tidak homogen ($p < 0,05$), maka tetap digunakan uji One-Way ANOVA, tetapi uji lanjut yang diterapkan adalah Post Hoc Tamhane. Nilai $p < 0,05$ menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok penelitian.

Hasil uji Shapiro–Wilk menunjukkan bahwa data tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$), maka digunakan uji non-parametrik Kruskal–Wallis. Jika terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antar kelompok, maka dilanjutkan dengan uji Mann–Whitney U test sebagai uji perbandingan antar pasangan kelompok. Nilai $p < 0,05$ dianggap menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik.

4.9. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2025 di laboratorium SCCR Semarang.

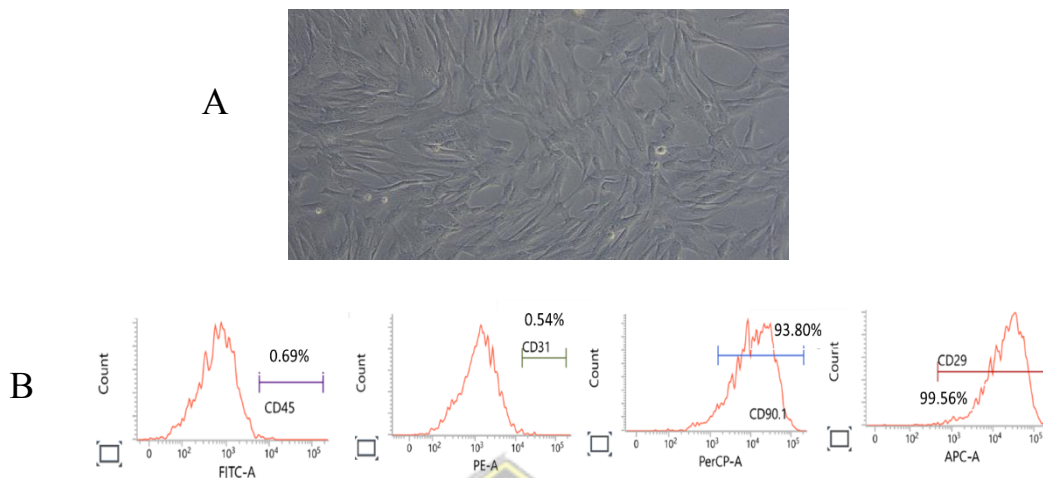
BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil Penelitian

5.1.1. Hasil Validasi EH-MSC (*Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cell*)

Mesenchymal stem cell diperoleh melalui proses isolasi yang dilakukan di Laboratorium SCCR Indonesia, Semarang, dengan menggunakan tali pusat tikus pada usia kehamilan 21 hari sebagai sumber sel. Sel hasil isolasi kemudian dikultur dalam flask kultur yang mengandung medium *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM). Setelah mencapai pasase kelima, dilakukan evaluasi morfologi sel. Hasil pengamatan mikroskopis menunjukkan bahwa sel memiliki bentuk menyerupai spindle dan menunjukkan sifat melekat (*adherent*) pada permukaan flask, yang merupakan karakteristik khas *mesenchymal stem cell* (Gambar 5.1A).

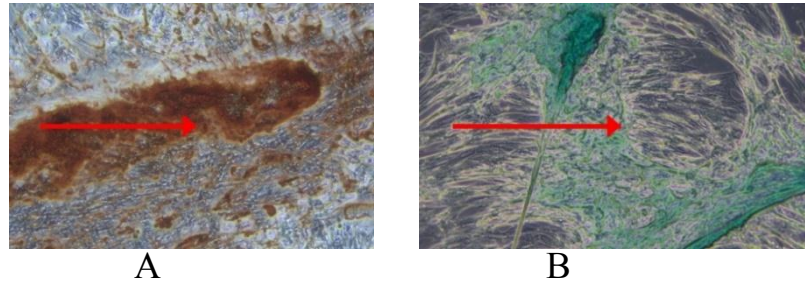


Gambar 5.1. Validasi MSC. (A) morfologi MSC berbentuk fibroblas-like. (B) Analisis flow cytometry terhadap ekspresi CD45, CD31, CD90, dan CD29.

Analisis identitas sel menggunakan *surface marker* MSC menggunakan metode *flow cytometry* menunjukkan bahwa sel yang dikultur secara kuat mengekspresikan CD29 (99,56%) dan CD90(93,80%), dan hanya sedikit mengekspresikan CD45 (0,69%) dan CD31 (0,54%) (Gambar 5.1B). Hal ini menunjukkan bahwa sel yang dikultur dari tali pusar memiliki karakteristik MSC.

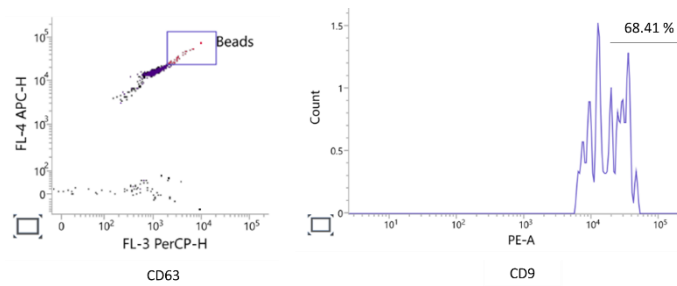
Penelitian ini juga mengonfirmasi kemampuan sel punca mesenkim (MSC) untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel dewasa, khususnya osteosit dan kondrosit, melalui pemberian medium induksi yang spesifik. Proses diferensiasi dilakukan dengan mengondisikan MSC dalam medium yang sesuai untuk masing-masing jalur diferensiasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa MSC berhasil berdiferensiasi menjadi osteosit dan kondrosit, yang dibuktikan melalui pewarnaan Alizarin Red

untuk diferensiasi osteogenik serta pewarnaan Alizarin Blue untuk diferensiasi kondrogenik. (Gambar 5.2 A dan B).



Gambar 5.2. Kemampuan MSCs berdiferensiasi menjadi osteosit pada pewarna Alizarin-red staining (ditunjukkan dengan panah merah, perbesaran 200x dan (B) kondrosit pada pewarna Alizarin Blue Staining (ditunjukkan dengan panah hitam, perbesaran 100x).

Setelah tahap validasi, MSC diinkubasi pada kondisi hipoksia dengan konsentrasi oksigen sebesar 5% selama 24 jam menggunakan kotak hipoksia. Selanjutnya, medium kultur MSC yang mengandung sekretom dikumpulkan dan diproses melalui filtrasi menggunakan metode *tangential flow filtration* (TFF) dengan rentang ukuran molekul 100–500 kDa untuk memperoleh *exosome* hipoksia MSC (EH-MS). Kadar *exosome* hasil isolasi kemudian dianalisis menggunakan metode *flow cytometry*, yang menunjukkan bahwa konsentrasi *exosome* yang diperoleh sebesar 10 µg/5 uL (Gambar 5.3).



Gambar 5.3. Hasil Analisis Kadar *Exosome* menggunakan marker CD63 dan CD9

5.1.2. Hasil Validasi Psoriasis

Validasi keberhasilan pembentukan model psoriasis pada tikus dilakukan melalui observasi visual dengan membandingkan kondisi permukaan kulit antara kelompok kontrol sehat dan kelompok tikus yang diinduksi imiquimod (IMQ). Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada tikus kontrol sehat, permukaan kulit tampak halus dan normal tanpa adanya lesi maupun sisik. Sebaliknya, pada tikus yang mendapatkan induksi IMQ, permukaan kulit menunjukkan perubahan morfologis berupa penebalan kulit, kemerahan (eritema), serta pembentukan sisik, sebagaimana ditunjukkan pada gambar 5.4.

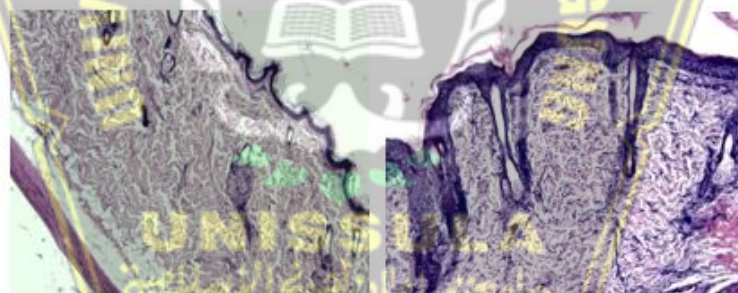


A. Sehat

B. Psoriasis

Gambar 5.4. Validasi Tikus Sehat

(A) tikus kontrol sehat, permukaan kulit tampak halus dan normal tanpa adanya lesi maupun sisik, sedangkan tikus yang dipapar imiquimod (IMQ) kulit terlihat mengalami penebalan kulit, kemerahan (eritema), serta pembentukan sisik (B)



A Sehat

B. Psoriasis

Gambar 5.5. Validasi Tikus Model Psoriasis

5.1.3. Ekspresi STAT3

Tabel 5.1. Data Hasil Analisis Ekspresi STAT3

Variabel	Kelompok					P
	K1	K2	K3	K4	K5	
	(pg/mL) Rerata±SD	(pg/mL) Rerata±SD	(pg/mL) Rerata±SD	(pg/mL) Rerata±SD	(pg/mL) Rerata±SD	
STAT3	1,09±0,47	4,37±1,48	2,17±0,84	1,35±0,51	0,91±0,42	
Shapiro Wilk	0,81	0,41	0,46	0,45	0,08	
Lavene test						0,021
One Way Anova						0,000

Data ekspresi STAT3 dari lima kelompok (K1 hingga K5) menunjukkan variasi yang signifikan dalam konsentrasi. Kelompok K2 memiliki ekspresi STAT3 tertinggi, yaitu $4,37 \pm 1,48$ pg/mL, diikuti oleh K3 dengan $2,17 \pm 0,84$ pg/mL, dan K4 dengan $1,35 \pm 0,51$ pg/mL. Kelompok K1 memiliki kadar yang lebih rendah sebesar $1,09 \pm 0,47$ pg/mL, sementara kadar terendah ditemukan pada K5 dengan $0,91 \pm 0,42$ pg/mL.

Hasil uji normalitas menggunakan metode Shapiro–Wilk menunjukkan bahwa data ekspresi STAT3 pada seluruh kelompok berdistribusi normal, yang ditunjukkan oleh nilai $p > 0,05$. Sementara itu, uji homogenitas varians menggunakan uji Levene menunjukkan bahwa varians data antar kelompok tidak homogen ($p < 0,05$). Berdasarkan hasil tersebut, analisis selanjutnya untuk menilai perbedaan ekspresi STAT3 antar kelompok dilakukan menggunakan uji One-Way ANOVA. Hasil analisis menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$), yang

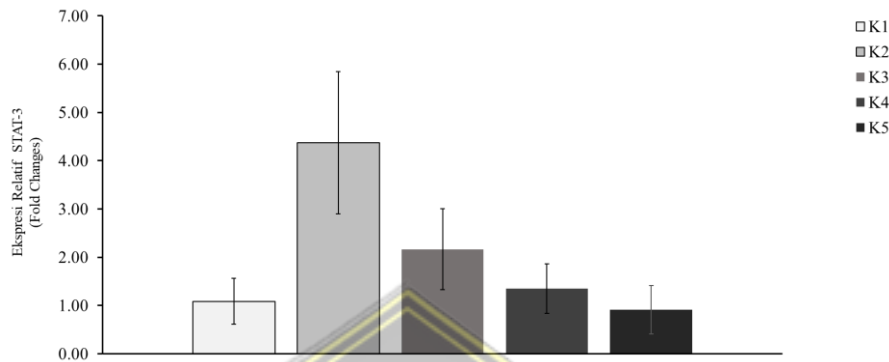
mengindikasikan adanya perbedaan bermakna pada tingkat ekspresi STAT3 di antara kelompok perlakuan.

Tabel 5.2. Perbedaan rerata ekspresi STAT3 antar dua kelompok dengan Uji Post Hoc Tamhane

Kelompok	Kelompok Perbandingan	Signifikansi
K1	K2	0,020
	K3	0,228
	K4	0,991
	K5	0,999
K2	K3	0,124
	K4	0,029
	K5	0,017
K3	K4	0,540
	K5	0,119
K4	K5	0,765

Berdasarkan hasil analisis ekspresi STAT3 yang menunjukkan perbedaan bermakna setelah dilakukan uji parametrik One-Way ANOVA, analisis dilanjutkan dengan uji Post Hoc Tamhane untuk mengevaluasi perbedaan antar kelompok, mengingat data berdistribusi normal namun memiliki varians yang tidak homogen. Hasil uji Post Hoc Tamhane tersebut disajikan dalam Tabel 5.2. Hasil analisis menunjukkan bahwa kelompok K1 berbeda signifikan dengan kelompok K2 ($p = 0,020$), namun tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok K3 ($p = 0,228$), K4 ($p = 0,991$), maupun K5 ($p = 0,999$). Pada kelompok K2, terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok K4 ($p = 0,029$) dan K5 ($p = 0,017$), sedangkan perbedaan antara K2 dan K3 tidak signifikan ($p = 0,124$). Selanjutnya, kelompok K3 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan baik dengan K4 ($p = 0,540$) maupun K5

($p = 0,119$). Sementara itu, perbandingan antara kelompok K4 dan K5 juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p = 0,765$).



Gambar 5.6. Grafik ekspresi STAT3

5.1.4. Ekspresi VEGF

Tabel 5.3. Data Hasil Analisis Ekspresi VEGF

Variabel	Kelompok					P
	K1	K2	K3	K4	K5	
	(pg/mL)	(pg/mL)	(pg/mL)	(pg/mL)	(pg/mL)	
VEGF	Rerata±SD	Rerata±SD	Rerata±SD	Rerata±SD	Rerata±SD	
	1,08±0,43	2,36±0,71	1,73±0,64	1,00±0,32	0,97±0,40	
Shapiro Wilk	0,58	0,10	0,20	0,79	0,69	
Lavene test						0,039
One Way Anova						0,000

Data ekspresi VEGF yang diperoleh dari lima kelompok (K1 hingga K5) menunjukkan variasi yang signifikan dalam konsentrasinya. Kelompok K2 memiliki ekspresi VEGF tertinggi, yaitu $2,36 \pm 0,71$ pg/mL, diikuti oleh K3 dengan $1,73 \pm 0,64$ pg/mL, dan K1 dengan $1,08 \pm 0,43$ pg/mL. Kelompok K4 memiliki kadar yang lebih rendah, yaitu $1,00 \pm 0,32$ pg/mL, sedangkan ekspresi

VEGF terendah ditemukan pada kelompok K5 dengan $0,97 \pm 0,40$ pg/mL

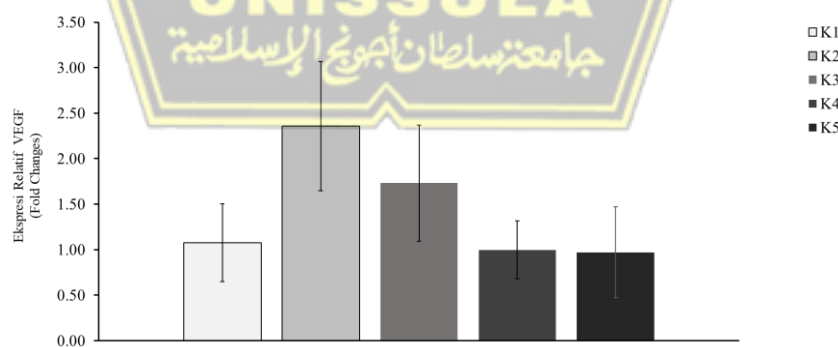
Hasil uji normalitas menggunakan metode Shapiro–Wilk menunjukkan bahwa data ekspresi VEGF pada seluruh kelompok berdistribusi normal, yang ditunjukkan oleh nilai $p > 0,05$. Sementara itu, uji homogenitas varians menggunakan uji Levene menunjukkan bahwa varians data antar kelompok tidak homogen ($p < 0,05$). Berdasarkan hasil tersebut, analisis selanjutnya untuk menilai perbedaan ekspresi VEGF antar kelompok dilakukan menggunakan uji One-Way ANOVA. Hasil analisis menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$), yang mengindikasikan adanya perbedaan bermakna pada tingkat ekspresi VEGF di antara kelompok perlakuan.

Tabel 5.4. Perbedaan rerata ekspresi VEGF antar dua kelompok dengan Uji Post Hoc Tamhane

Kelompok	Kelompok Perbandingan	Signifikansi
K1	K2	0,048
	K3	0,495
	K4	1,000
	K5	1,000
K2	K3	0,767
	K4	0,036
	K5	0,031
K3	K4	0,321
	K5	0,311
K4	K5	1,000

Berdasarkan hasil analisis ekspresi VEGF yang menunjukkan perbedaan bermakna setelah dilakukan uji parametrik One-Way ANOVA, analisis selanjutnya dilakukan menggunakan uji Post Hoc

Tamhane untuk mengevaluasi perbedaan antar kelompok, mengingat data berdistribusi normal namun memiliki varians yang tidak homogen. Hasil uji Post Hoc Tamhane tersebut disajikan dalam Tabel 5.4. Hasil analisis menunjukkan bahwa kelompok K1 berbeda signifikan dengan kelompok K2 ($p = 0,048$), namun tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok K3 ($p = 0,495$), K4 ($p = 1,000$), maupun K5 ($p = 1,000$). Pada kelompok K2, terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok K4 ($p = 0,036$) dan K5 ($p = 0,031$), sedangkan perbedaan antara K2 dan K3 tidak signifikan ($p = 0,767$). Selanjutnya, kelompok K3 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan baik dengan kelompok K4 ($p = 0,321$) maupun K5 ($p = 0,311$). Sementara itu, perbandingan antara kelompok K4 dan K5 juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p = 1,000$).



Gambar 5.7. Grafik Ekspresi VEGF

5.2. Pembahasan Hasil Penelitian

Exosome merupakan vesikel ekstraseluler berukuran kecil yang disekresikan oleh berbagai jenis sel dan berfungsi sebagai sarana transportasi molekul bioaktif, termasuk protein, lipid, dan microRNA (miRNA), menuju sel target. Dalam patogenesis psoriasis, *exosome* memegang peranan penting dalam memediasi komunikasi antar sel imun, keratinosit, dan fibroblas. Interaksi ini berkontribusi terhadap peningkatan respons inflamasi, proliferasi keratinosit yang berlebihan, serta perubahan struktur matriks ekstraseluler (ECM) dan dinamika sitoskeleton, yang secara keseluruhan mendukung terbentuknya lesi psoriatik.

MicroRNA merupakan molekul RNA non-koding berukuran kecil yang berperan dalam pengaturan ekspresi gen secara post-transkripsional. Pada psoriasis, sejumlah miRNA yang terkandung dalam *exosome* telah terbukti terlibat dalam regulasi jalur inflamasi, seperti NF- κ B, serta proses proliferasi keratinosit dan aktivasi sel imun. Selain itu, miRNA eksosomal juga berperan dalam proses remodelling matriks ekstraseluler, sehingga memperkuat lingkungan mikro inflamasi dan mempertahankan respons imun kronis yang menjadi ciri khas penyakit psoriasis.^{21,22,41,42}

Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) merupakan faktor transkripsi sentral yang diaktivasi oleh sitokin proinflamasi dominan pada psoriasis, seperti IL-17 dan IL-23, dan berperan penting dalam mendorong proliferasi keratinosit, diferensiasi sel T helper 17 (Th17), serta peningkatan produksi sitokin inflamasi yang berkontribusi terhadap

pembentukan lesi psoriatik. Aktivasi STAT3 yang persisten memperkuat kondisi inflamasi kronis pada kulit psoriasis secara molekuler. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa miRNA yang dimuat dalam *exosome* mampu mengatur jalur STAT3 secara post-transcriptional, salah satunya miR-124-3p yang terbukti menekan aktivasi STAT3 pada keratinosit terstimulasi IL-17A, sehingga menurunkan respon inflamasi dan memperbaiki manifestasi psoriasis pada model eksperimental. Temuan ini menegaskan peran STAT3 sebagai mediator utama antara sinyal sitokin dan proliferasi sel dalam psoriasis serta menunjukkan potensi *exosome* sebagai strategi terapeutik berbasis modulasi jalur STAT3.^{43,44}

Vascular endothelial growth factor (VEGF) merupakan regulator utama angiogenesis yang diekspresikan secara berlebihan pada lesi psoriasis, sehingga mendorong proliferasi vaskular dermal, proliferasi keratinosit, serta peningkatan inflamasi. VEGF juga dapat dimuat dalam *exosome mesenchymal stem cell* (MSC), dengan kandungan yang dipengaruhi oleh sumber dan kondisi kultur sel, sehingga berpotensi memodulasi jalur angiogenesis dan respons inflamasi pada jaringan target dalam psoriasis.^{45,46}

Pada penelitian ini, pemberian EH-MSC dengan dosis 100 µl dan 200 µl pada tikus model psoriasis bertujuan untuk mengevaluasi pengaruhnya terhadap ekspresi STAT3 dan VEGF serta keterkaitannya dengan proses inflamasi dan angiogenesis pada psoriasis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian EH-MSC dosis 100 µl dan pemberian dosis 200 µl juga

menunjukkan kecenderungan penurunan ekspresi kedua parameter tersebut dibanding kelompok kontrol. Namun tidak ada perbedaan bermakna pada peningkatan dosis. Temuan ini mengindikasikan bahwa EH-MSC memiliki efek modulasi terhadap jalur inflamasi dan angiogenesis pada psoriasis.

STAT3 merupakan faktor transkripsi kunci yang diaktifkan oleh sitokin pro-inflamasi seperti IL-17 dan IL-23, yang mendorong proliferasi keratinosit, diferensiasi sel T helper 17, dan produksi sitokin inflamasi lainnya. Aktivasi STAT3 yang berlebihan berkontribusi pada fenotipe inflamasi kronis yang terlihat pada lesi psoriatik. Penurunan ekspresi STAT3 oleh EH-MSC menunjukkan bahwa muatan *exosome*, termasuk miRNA spesifik seperti miR-124-3p, mampu menghambat jalur STAT3 secara post-transcriptional, sehingga menekan respon inflamasi berlebih dan memperbaiki kondisi jaringan kulit yang terinflamasi.⁴³

VEGF adalah mediator utama angiogenesis yang turut meningkat pada psoriasis, mendorong proliferasi vaskular dermal serta meningkatkan suplai darah ke area inflamasi dan memperkuat pembentukan lesi psoriatik. Penurunan ekspresi VEGF yang diamati pada kelompok perlakuan menunjukkan bahwa EH-MSC juga memiliki efek modulasi pada jalur angiogenik patologis. *Exosome* MSC diketahui membawa berbagai faktor bioaktif yang dapat mempengaruhi respons angiogenik melalui regulasi faktor pertumbuhan dan pensinyalan seluler.⁴⁷

Penurunan STAT3 berkontribusi terhadap berkurangnya proliferasi sel imun dan keratinosit serta penurunan sitokin pro-inflamasi, sementara

penurunan VEGF dapat menghambat pembentukan pembuluh darah abnormal yang memperparah inflamasi. Interaksi antara regulasi STAT3 dan penurunan VEGF ini menunjukkan bahwa EH-MSC bekerja melalui mekanisme ganda yang memodulasi respons imun dan angiogenesis secara simultan.^{43,47,48}

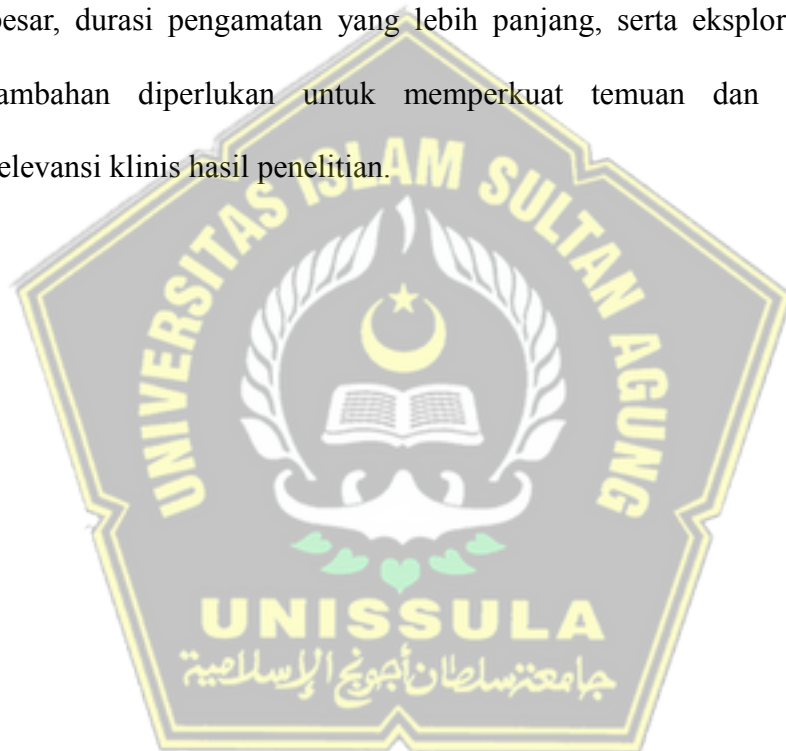
Dengan demikian, dosis 100 μ l dan 200 μ l EH-MSC memiliki efektifitas yang sama dalam menurunkan ekspresi STAT3 dan VEGF, yang secara langsung berhubungan dengan penurunan aktivitas jalur inflamasi dan angiogenesis pada psoriasis. Penurunan kedua parameter ini membantu memperbaiki lingkungan mikro jaringan kulit yang terinflamasi, menurunkan proliferasi sel abnormal, serta memperbaiki pola vaskular, yang merupakan dasar penting dalam pengembangan terapi berbasis EH-MSC untuk psoriasis.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Model psoriasis yang digunakan adalah model hewan dengan induksi imiquimod (IMQ), yang meskipun menyerupai gambaran klinis psoriasis pada manusia, tidak sepenuhnya merepresentasikan kompleksitas patogenesis psoriasis pada manusia. Penelitian ini berfokus pada parameter molekuler tertentu seperti jalur NF- κ B, STAT3, dan ekspresi VEGF, sehingga faktor imunologis lain yang juga berperan dalam psoriasis mungkin belum sepenuhnya teridentifikasi.

Durasi pengamatan penelitian relatif terbatas sehingga efek jangka panjang terapi EH-MSC terhadap perbaikan jaringan dan stabilitas respon

imun belum dapat dievaluasi secara menyeluruh. Jumlah sampel yang digunakan terbatas sehingga dapat memengaruhi kekuatan statistik dan generalisasi hasil penelitian. Selain itu, penelitian ini belum mengevaluasi secara mendalam mekanisme molekuler spesifik miRNA yang terlibat dalam modulasi respon imun.

Oleh karena itu, penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar, durasi pengamatan yang lebih panjang, serta eksplorasi biomarker tambahan diperlukan untuk memperkuat temuan dan meningkatkan relevansi klinis hasil penelitian.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Hasil penelitian mengenai pengaruh injeksi EH-MSC secara intradermal terhadap ekspresi STAT3 dan VEGF pada tikus jantan galur Wistar model psoriasis menunjukkan bahwa:

- a. Terdapat pengaruh pemberian (*Exosome hypoxia mesenchymal stem cell*) EH-MSC dosis 100 µl dan 200 µl terhadap ekspresi STAT3 pada tikus model psoriasis dibandingkan dengan kelompok kontrol.
- b. Terdapat pengaruh pemberian (*Exosome hypoxia mesenchymal stem cell*) EH-MSC dosis 100 µl dan 200 µl terhadap ekspresi VEGF pada tikus model psoriasis dibandingkan dengan kelompok kontrol.

6.2. Saran

- a. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat mengevaluasi ekspresi mediator inflamasi dan angiogenik lain yang berhubungan dengan jalur STAT3 dan VEGF pada psoriasis, seperti IL-17, IL-23, TNF- α , serta faktor angiogenesis lain setelah pemberian EH-MSC.
- b. Diperlukan penelitian lanjutan untuk menilai efektivitas jangka panjang dan keamanan EH-MSC pada model psoriasis yang lebih luas sebagai dasar pengembangan uji klinis fase awal pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. Clin Med (Lond). 2021 May;21(3):170-173. doi: 10.7861/clinmed.2021-0257. PMID: 34001566; PMCID: PMC8140694. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8140694/>
2. Wu JJ, Suryavanshi M, Davidson D, Patel V, Jain A, Seigel L. Economic Burden of Comorbidities in Patients with Psoriasis in the USA. Dermatol Ther (Heidelb). 2023 Jan;13(1):207-219. doi: 10.1007/s13555-022-00832-9. Epub 2022 Nov 19. PMID: 36402940; PMCID: PMC9823180. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9823180/>
3. Calautti E, Avalle L, Poli V. Psoriasis: A STAT3-Centric View. Int J Mol Sci. 2018 Jan 6;19(1):171. doi: 10.3390/ijms19010171. PMID: 29316631; PMCID: PMC5796120.
4. Quiñones-Vico MI, Sanabria-de la Torre R, Sánchez-Díaz M, Sierra-Sánchez Á, Montero-Vílchez T, Fernández-González A, Arias-Santiago S. The Role of Exosomes Derived From Mesenchymal Stromal Cells in Dermatology. Front Cell Dev Biol. 2021 Apr 7;9:647012. doi: 10.3389/fcell.2021.647012. PMID: 33898436; PMCID: PMC8058372.
5. Caroline Astrid, Ismiralda Oke Putranti, Kurniasih Dwi Purwanti, PERBEDAAN TINGKAT KEPARAHAN PSORIASIS PADA PASIEN PSORIASIS DENGAN DAN TANPA FOKAL INFEKSI, Mandala of Health a Scientific Journal Vol.11, No.2, September 2018, Hal. 80-94 ISSN : 0216-3098 e-ISSN : 2615-6954 DOI: 10.20884/1.mandala.2018.11.2.944
6. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep;140(3):645-653. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.004. PMID: 28887948; PMCID: PMC5600287. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28887948/>
7. Tingting Luo, Yang Ma, Wei Wei, Murine models of psoriasis and its applications in drug development, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, Volume 101, 2020, 106657, ISSN 1056-8719, <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2019.106657>.
8. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci. 2019 Mar 23;20(6):1475. doi: 10.3390/ijms20061475. PMID: 30909615; PMCID: PMC6471628. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6471628/>
9. Kim HR, Lee SY, You GE, Kim HO, Park CW, Chung BY. Adipose-Derived Stem Cell Exosomes Alleviate Psoriasis Serum Exosomes-Induced

Inflammation by Regulating Autophagy and Redox Status in Keratinocytes. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023 Dec 23;16:3699-3711. doi: 10.2147/CCID.S439760. PMID: 38152151; PMCID: PMC10752035.

10. Diotallevi F, Di Vincenzo M, Martina E, Radi G, Lariccia V, Offidani A, Orciani M, Campanati A. Mesenchymal Stem Cells and Psoriasis: Systematic Review. Int J Mol Sci. 2022 Dec 1;23(23):15080. doi: 10.3390/ijms232315080. PMID: 36499401; PMCID: PMC9740222.
11. Ravipati A, Nolan S, Alphonse M, Dikeman D, Youn C, Wang Y, Orlando N, Patrick G, Lee S, Ortines RV, Liu H, Miller RJ, Dillen CA, Marchitto M, Cai SS, Miller LS, Archer NK. IL-6R/Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Signaling in Keratinocytes rather than in T Cells Induces Psoriasis-Like Dermatitis in Mice. J Invest Dermatol. 2022 Apr;142(4):1126-1135.e4. doi: 10.1016/j.jid.2021.09.012. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34626614; PMCID: PMC8957489.
12. Marina ME, Roman II, Constantin AM, Miha CM, Tătaru AD. VEGF involvement in psoriasis. Clujul Med. 2015;88(3):247-52. doi: 10.15386/cjmed-494. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26609252; PMCID: PMC4632878.
13. Quiñones-Vico MI, Sanabria-de la Torre R, Sánchez-Díaz M, Sierra-Sánchez Á, Montero-Vilchez T, Fernández-González A, Arias-Santiago S. The Role of Exosomes Derived From Mesenchymal Stromal Cells in Dermatology. Front Cell Dev Biol. 2021 Apr 7;9:647012. doi: 10.3389/fcell.2021.647012. PMID: 33898436; PMCID: PMC8058372.
14. Liu, S., Liu, D., Shen, R. et al. Discovery of a novel ROR γ antagonist with skin-restricted exposure for topical treatment of mild to moderate psoriasis. Sci Rep 11, 9132 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88492-1>
15. Luting Yang, Xueli Fan, Tingting Cui, Erle Dang, Gang Wang, Nrf2 Promotes Keratinocyte Proliferation in Psoriasis through Up-Regulation of Keratin 6, Keratin 16, and Keratin 17, Journal of Investigative Dermatology, Volume 137, Issue 10, 2017, Pages 2168-2176, ISSN 0022-202X, <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.05.015>.
16. Engel-Andreasen, N., Hallas, J., Jensen, P., Egeberg, A. and Reilev, M. (2024), Biologics Used for Psoriasis: A Drug Utilization Study Based on Two Nationwide Danish Data Sources. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 33: e70050. <https://doi.org/10.1002/pds.70050>
17. Indrawati D, Anggraeni S, Yunita I, Kurniawati Nur Huda B. Peran Faktor Pertumbuhan Endotel Vaskular (VEGF) sebagai Terapi Potensial untuk Psoriasis Vulgaris: Tinjauan Pustaka. J Pak Assoc Dermatol [Internet]. 12

Oktober 2023 [dikutip 10 Oktober 2025];33(4):1594-601. Tersedia di:
<https://www.jpapad.com.pk/index.php/jpapad/article/view/2314>

18. Zheng T, Deng J, Wen J, Xiao S, Huang H, Shang J, Zhang L, Chen H, Li J, Wang Y, Ouyang S, Yang M, Otsu K, Liu X, Huang G. p38 α deficiency ameliorates psoriasis development by downregulating STAT3-mediated keratinocyte proliferation and cytokine production. *Commun Biol*. 2024 Aug 15;7(1):999. doi: 10.1038/s42003-024-06700-w. PMID: 39147860; PMCID: PMC11327308.
19. Wu HH, Xie WL, Zhao YK, Liu JH, Luo DQ. Imiquimod Increases Cutaneous VEGF Expression in Imiquimod-induced Psoriatic Mouse Model. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(3):275-9. doi: 10.2174/1570161114666160106151837. PMID: 26733387.
20. Han Y, Ren J, Bai Y, Pei X, Han Y. Exosomes from hypoxia-treated human adipose-derived mesenchymal stem cells enhance angiogenesis through VEGF/VEGF-R. *Int J Biochem Cell Biol*. 2019 Apr;109:59-68. doi: 10.1016/j.biocel.2019.01.017. Epub 2019 Jan 30. Erratum in: *Int J Biochem Cell Biol*. 2020 Sep;126:105805. doi: 10.1016/j.biocel.2020.105805. PMID: 30710751.
21. Pan Q, Wang Y, Lan Q, Wu W, Li Z, Ma X, Yu L. Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Hypoxia/Reoxygenation-Injured ECs via Transferring MicroRNA-126. *Stem Cells Int*. 2019 Jun 2;2019:2831756. doi: 10.1155/2019/2831756. PMID: 31281371; PMCID: PMC6589209.
22. Xue C, Shen Y, Li X, Li B, Zhao S, Gu J, Chen Y, Ma B, Wei J, Han Q, Zhao RC. Exosomes Derived from Hypoxia-Treated Human Adipose Mesenchymal Stem Cells Enhance Angiogenesis Through the PKA Signaling Pathway. *Stem Cells Dev*. 2018 Apr 1;27(7):456-465. doi: 10.1089/scd.2017.0296. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29415626.
23. Guo J, Zhang H, Lin W, Lu L, Su J, Chen X. Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Nov 27;8(1):437. doi: 10.1038/s41392-023-01655-6. Erratum in: *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Jan 22;9(1):25. doi: 10.1038/s41392-023-01733-9. PMID: 38008779; PMCID: PMC10679229.
24. Wang X, Sun J, Hu J. IMQ Induced K14-VEGF Mouse: A Stable and Long-Term Mouse Model of Psoriasis-Like Inflammation. *PLoS One*. 2015 Dec 21;10(12):e0145498. doi: 10.1371/journal.pone.0145498. PMID: 26691862; PMCID: PMC4687059. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4687059/>
25. Yuli Zhang, Jianjun Yan, Zhengjun Li, Juan Zheng, Qing Sun. Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Alleviate

- Psoriasis-like Skin Inflammation. 13 January 2022. Journal of Interferon & Cytokine Research Vol. 42, No. 1. <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/>
26. Srivastava, Ankit et al. MicroRNA-146a suppresses IL-17-mediated skin inflammation and is genetically associated with psoriasis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 139, Issue 2, 550 – 561. [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(16\)30855-7/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(16)30855-7/fulltext)
27. He GH, Ma YX, Dong M, Chen S, Wang YC, Gao X, Wu B, Wang J, Wang JH. Mesenchymal stem cell-derived exosomes inhibit the VEGF-A expression in human retinal vascular endothelial cells induced by high glucose. Int J Ophthalmol. 2021 Dec 18;14(12):1820-1827. doi: 10.18240/ijo.2021.12.03. PMID: 34926194; PMCID: PMC8640780. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8640780/>
28. Xia T, Zhang M, Lei W, Yang R, Fu S, Fan Z, Yang Y, Zhang T. Advances in the role of STAT3 in macrophage polarization. Front Immunol. 2023 Apr 4;14:1160719. doi: 10.3389/fimmu.2023.1160719. PMID: 37081874; PMCID: PMC10110879.
29. Zhang B, Lai RC, Sim WK, Choo ABH, Lane EB, Lim SK. Topical Application of Mesenchymal Stem Cell Exosomes Alleviates the Imiquimod Induced Psoriasis-Like Inflammation. Int J Mol Sci. 2021 Jan 13;22(2):720. doi: 10.3390/ijms22020720. PMID: 33450859; PMCID: PMC7828312.
30. Cai, Z., Zeng, Y., Liu, Z., Zhu, R., & Wang, W. (2023). Curcumin Alleviates Epidermal Psoriasis-Like Dermatitis and IL-6/STAT3 Pathway of Mice. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 16, 2399–2408. <https://doi.org/10.2147/CCID.S423922>
31. Lian, P., Li, L., Lu, R. et al. S1PR3-driven positive feedback loop sustains STAT3 activation and keratinocyte hyperproliferation in psoriasis. Cell Death Dis 16, 31 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07358-w>
32. Huang, Y.-C.; Chang, C.-Y.; Huang, C.-J. Effectiveness of Exosomes from Different Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Psoriasis: A Murine Study and Meta-Analysis of Experimental Studies. Biomedicines 2025, 13, 2093. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13092093>
33. Dehghani P, Varshosaz J, Mirian M, Minaiyan M, Kazemi M, Bodaghi M. Keratinocyte Exosomes for Topical Delivery of Tofacitinib in Treatment of Psoriasis: an In Vitro/ In Vivo Study in Animal Model of Psoriasis. Pharm Res. 2024 Feb;41(2):263-279. doi: 10.1007/s11095-023-03648-0. Epub 2024 Jan 23. PMID: 38263341; PMCID: PMC10879239. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10879239/>

34. Wang X, Sun J, Hu J (2015) Tikus K14-VEGF yang Diinduksi IMQ: Model Tikus Inflamasi Mirip Psoriasis yang Stabil dan Jangka Panjang. PLOS ONE 10(12): e0145498. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145498>
35. Guo, J., Zhang, H., Lin, W. dkk. Jalur pensinyalan dan terapi target untuk psoriasis. Sig Transduct Target Ther 8 , 437 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01655-6>
36. Calautti, E.; Avalle, L.; Poli, V. Psoriasis: Pandangan Berpusat pada STAT3. Int. J.Mol. Sains. 2018 , 19 , 171. <https://doi.org/10.3390/ijms19010171>
37. Lee, HJ; Hong, YJ; Kim, M. Angiogenesis pada Gangguan Kulit Inflamasi Kronis. Int. J. Mol. Sci. 2021 , 22 , 12035. <https://doi.org/10.3390/ijms222112035>
38. Dairov, A.; Sekenova, A.; Alimbek, S.; Nurkina, A.; Shakhatbayev, M.; Kumasheva, V.; Kuanysh, S.; Adish, Z.; Issabekova, A.; Ogay, V. Psoriasis: The Versatility of Mesenchymal Stem Cell and Exosome Therapies. Biomolecules 2024, 14, 1351. <https://doi.org/10.3390/biom14111351>
39. Hanoodi M, Mittal M. Metotreksat. [Diperbarui 11 Desember 2024]. Dalam: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Januari 2025. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556114/>
40. Seliem, A. O., Mahmoud, A. A. E., Ezzat, K. M., & Abd Allah, E. G. (2024). An Overview on Histology of the skin. The International Journal of Multiphysics, 18(3), 2932–2938.
41. Guzmán-Martín, CA, Jiménez-Ortega, RF, Ortega-Springall, M. et al. miR-16-5p, miR-21-5p, dan miR-155-5p dalam vesikel yang beredar sebagai biomarker psoriasis. Sci Rep 15 , 6971 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91532-9>
42. Park, Y.J., Kim, D.C., Lee, S.J. et al. Keratinocyte-derived circulating microRNAs in extracellular vesicles: a novel biomarker of psoriasis severity and potential therapeutic target. J Transl Med 22, 235 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05030-z>
43. Zhou J, Bian H, Wu N. Protein inhibitor of activated STAT3 (PIAS3) attenuates psoriasis and associated inflammation. J Dermatol. 2023; 50: 1262–1271. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16874>
44. Liu, Simin, Gong, Jian, [Retracted] miR-124-3p Delivered Using Exosomes Attenuates the Keratinocyte Response to IL-17A Stimulation in Psoriasis, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 6264474, 11 pages, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/6264474>

45. Chen, Y.; Tai, Z.; Zhu, C.; Yu, Q.; Zhu, Q.; Chen, Z. Vascular Endothelial Growth Factor A VEGFA Inhibition: An Effective Treatment Strategy for Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 59. <https://doi.org/10.3390/ijms25010059>
46. R. Siriphanit, W. Thanasarnaksorn, S. Boonpethkaew, et al., “ Exosome-Based Therapy: A Comparative Study of Adipose- and Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes in Psoriatic Mouse Model,” *Experimental Dermatology* 34, no. 11 (2025): e70176, <https://doi.org/10.1111/exd.70176>.
47. Canavese M, Altruda F, Ruzicka T, Schaubert J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of psoriasis--a possible target for novel therapies? *J Dermatol Sci.* 2010 Jun;58(3):171-6. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.03.023. Epub 2010 Apr 9. PMID: 20430590.
48. Zhang Ri , Wei Yujia , Wang Tingmei , Nie Xiaoqi , Shi Zeqi , Deng Yunhua , Li Dong. Exosomal miRNAs in autoimmune skin diseases. *Frontiers in Immunology.* Volume 14 – 2023. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1307455>. 10.3389/fimmu.2023.1307455. ISSN=1664-3224

