

**PENGARUH PEMBERIAN *EXOSOME HYPOXIA*
MESENCHYMAL STEM CELLS (EH-MSC) TERHADAP
EKSPRESI *FORKHEAD BOX PROTEIN P3 (FOXP3)*
DAN KERATIN-10 (K10)**

**(Studi Eksperimental *In Vivo* Pada Tikus Wistar model *Psoriasis-like*
yang diinduksi IMQ)**

Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Siti Lia Nurhasanah

MBK. 2424010526

**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 *FORKHEAD BOX
PROTEIN P3 (FOXP3)* DAN *KERATIN-10 (K10)***

**(Studi Eksperimental *In Vivo* Pada Tikus Wistar model *Psoriasis-like*
yang diinduksi IMQ)**

Disusun oleh:

Siti Lia Nurhasanah


MBK. 2424010526

Telah dipertahankan didepan Tim Penguji
Jumat, 13 Februari 2026
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II



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


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

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 *FORKHEAD BOX PROTEIN P3 (FOXP3)* DAN KERATIN-10 (K10).

(Studi Eksperimental *In Vivo* Pada Tikus Wistar model *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, FINS DV, FAADV	Penguji I	
2.	Dr. dr. Chodidjah, M.Kes, PAK (K)	Penguji II	
3.	Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes	Penguji III	
4.	Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B	Pembimbing I	
5.	Dr. dr. Sri Priyantini Mulyani, Sp.A	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 : Siti Lia Nurhasanah
Tempat / tanggal lahir : Bekasi/ 02 Agustus 1987
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Dharma Bhakti : Lulus tahun 1999
2. MTSN 1 Setu Bekasi : Lulus tahun 2002
3. SMA PGRI Tambun : Lulus tahun 2005
4. S1 Fakultas Kedokteran Univ.YARSI : Lulus tahun 2010
5. Profesi Dokter : Lulus tahun 2013
6. Magister Ilmu Biomedik FK Unissula : 2024 - Sekarang

C. Riwayat Keluarga

1. Nama Suami : Ryco Pradhana Candra
2. Nama Anak :
 1. Rafardhan Fathan Candra
 2. Annaila Alesha Candra
 3. Athaya Trisha Candra

KATA PENGANTAR

Puji syukur terpanjatkan kepada Allah SWT atas segala karunia dan ridhonya, sehingga penulis fapat menyelesaikan tesis dengan judul **“Pengaruh pemberian *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells (EH-MSC)* terhadap Ekspresi *Forkhead Box Protein P3 (FOXP3)* Dan *Keratin-10 (K10)* (Studi eksperimental *In Vivo* Pada Tikus Wistar model *Psoriasis-like* yang diinduksi IMQ)”**

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, sekaligus sebagai dosen pembimbing pertama atas bimbingan, arahan dan waktu yang telah diluangkan kepada penulis untuk berdiskusi.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Dr.dr.Joko Wahyu Wibowo, M.Kes, sekaligus selaku penguji III yang telah memberikan banyak saran saran dalam penyelesaian tesis.
4. Dr. dr. Sri Priyantini Mulyani, Sp.A, selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan masukan dan saran serta menyempatkan waktu kesibukannya saat bimbingan tesis.

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), sebagai Sekertaris Program Studi Magister Ilmu Biomedik dan sekaligus penguji II yang telah memberikan banyak saran 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 progam Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
9. Suami, anak-anak, 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, Februari 2026
Penulis

(Siti Lia Nurhasanah)



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR SINGKATAN.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
ABSTRAK.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Originalitas Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	7
1.5.2 Manfaat Praktis.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1. Psoriasis.....	9
2.1.1. Definisi.....	9
2.1.2. Mekanisme dan Cara Kerja Psoriasis.....	10
2.1.3. Faktor Genetik Psoriasis.....	11
2.2. FOXP3.....	12
2.2.1. Definisi.....	12
2.2.2. Peran FOXP3 pada Psoriasis.....	13
2.3. Keratin 10 (K10).....	14

2.3.1.	Definisi.....	14
2.3.2.	Peran K10 pada Psoriasis	15
2.4.	<i>Exosome Mesenchymal Stem Cells</i>	17
2.4.1.	Kandungan <i>Exosome Mesenchymal Stem Cells</i>	17
2.4.2.	Metode Isolasi <i>Exosome Mesenchymal Stem Cells</i>	19
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS		22
3.1.	Kerangka Teori.....	22
3.2.	Kerangka Konsep.....	26
3.3.	Hipotesis	26
BAB IV METODE PENELITIAN.....		27
4.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	27
4.2.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	28
4.2.1.	Variabel penelitian	28
4.2.2.	Definisi Operasional	28
4.3.	Subyek Penelitian dan Sampel Penelitian	30
4.3.1.	Subyek penelitian	30
4.3.2.	Sampel Penelitian.....	30
4.4.	Besar Sampel	31
4.5.	Alat dan Bahan	31
4.5.1.	Alat Penelitian.....	31
4.5.2.	Bahan Penelitian	32
4.6.	Metode Penelitian	32
4.6.1.	Persetujuan Etik (<i>Ethical clearance</i>)	32
4.6.2.	Pembuatan psoriasis dan pemberian perlakuan pada subjek percobaan	33
4.6.3.	Metode Validasi	34
4.6.4.	Terminasi dan pengambilan jaringan	35
4.6.5.	Ekstraksi RNA dan sintesis cDNA.....	35
4.6.6.	Analisis FOXP3 dan K10 dengan RT-PCR.....	36
4.7.	Tempat dan Waktu Penelitian	37
4.8.	Alur Penelitian	38

4.9. Analisa Data.....	39
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	40
5.1 Hasil Penelitian.....	40
5.1.1 Hasil Validasi EH-MSK	40
5.1.2 Hasil Validasi Psoriasis	42
5.1.3 Ekspresi FOXP3	45
5.1.4 Ekspresi K10	48
5.2 Pembahasan Hasil Penelitian.....	51
5.3 Keterbatasan Penelitian.....	56
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	59
6.1 Kesimpulan	59
6.2 Saran	59
DAFTAR PUSTAKA.....	61
LAMPIRAN.....	68

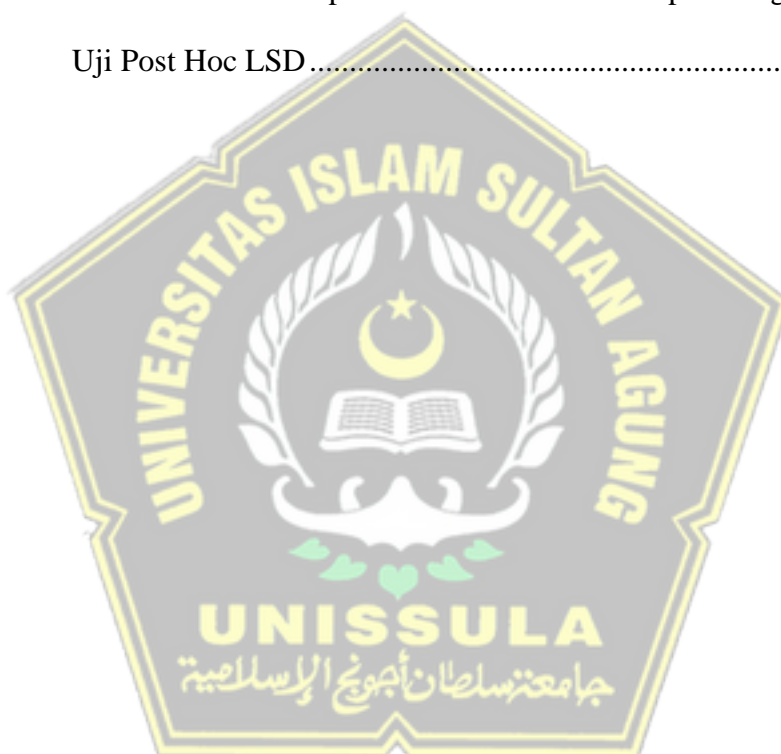


DAFTAR SINGKATAN

FOXP3	: <i>Forkhead Box Protein P3</i>
K10	: <i>Keratin-10</i>
Th	: <i>T-helper</i>
Treg	: <i>Regulatory T regulator</i>
EH-MSC	: <i>Exosome hypoxia mesenchymal stem cell</i>
hPMSC	: <i>Human Placenta-derived Mesenchymal Stem Cells</i>
hUC-MSC	: <i>Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell</i>
mRNA	: <i>messenger Ribo Nucleic Acid</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor alfa</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-gamma.</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
NFAT	: <i>Nuclear Factor of Activated T</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor kappa B</i>
JAK- STAT	: <i>Janus kinase–signal transducer and activator of transcription</i>
EH-MSC	: <i>Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells</i>
IMQ	: <i>Imiquimod</i>
IPEX	: <i>Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked</i>
miRNA	: <i>MicroRNA</i>
PEG	: <i>Polyethylene Glycol</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TCR	: <i>T Cell Receptor</i>
TLR	: <i>Toll-like Receptor</i>
MYD88	: <i>Myeloid Differentiation Primary Response 88</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
CTLA4	: <i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian.....	5
Tabel 5.1. Data Hasil Analisis Ekspresi FOXP3	45
Tabel 5.2. Perbedaan rerata ekspresi FOXP3 antar dua kelompok dengan Uji Post Hoc LSD	47
Tabel 5.3. Data Hasil Analisis Ekspresi K10	48
Tabel 5.4. Perbedaan rerata ekspresi K10 antar dua kelompok dengan Uji Post Hoc LSD	50



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Patogenesis Psoriasis	10
Gambar 2.2.	Skema proses patofisiologi seluler dan molekuler yang mendasari patologi penyakit	13
Gambar 2.3.	Ekspresi dan fungsi keratin pada epidermis kulit normal atau epidermis kulit yang terluka/psoriatik.....	15
Gambar 3.1.	Kerangka Teori	25
Gambar 3.2.	Kerangka Konsep	26
Gambar 4.1.	Skema Rancangan Penelitian.....	27
Gambar 4.2	Alur Penelitian.....	38
Gambar 5.1.	Validasi MSCs.....	40
Gambar 5.2.	Kemampuan MSCs berdiferensiasi	41
Gambar 5.3.	Hasil Analisis Kadar Exosome menggunakan marker CD63 dan CD9.....	42
Gambar 5.4.	Validasi Tikus Sehat.....	43
Gambar 5.5.	Hasil Makroskopis dan Mikroskopis kulit Tikus Psoriasis dengan Pewanaan HW dan Pembesaran 100	44
Gambar 5.6.	Grafik ekspresi FOXP3	47
Gambar 5.7.	Grafik ekspresi K10.....	50

ABSTRAK

Latar Belakang: Psoriasis merupakan penyakit inflamasi kronik autoimun yang ditandai oleh disregulasi imun dan gangguan diferensiasi epidermis. Forkhead Box Protein P3 (FOXP3) berperan dalam fungsi sel T regulator, sedangkan Keratin-10 (K10) merupakan marker diferensiasi keratinosit yang mengalami perubahan patologis pada psoriasis. *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (EH-MSC) memiliki potensi imunomodulator dan regeneratif, namun pengaruhnya terhadap ekspresi FOXP3 dan K10 pada model psoriasis masih terbatas.

Metode: Penelitian ini merupakan studi eksperimental *in vivo* dengan desain *randomized post-test only control group*. Tikus Wistar jantan diinduksi psoriasis menggunakan imiquimod (IMQ) dan dibagi menjadi lima kelompok: kontrol sehat, kontrol IMQ, terapi metotreksat, serta dua kelompok EH-MSC dosis 100 μ l dan 200 μ l. Ekspresi FOXP3 dan K10 pada jaringan kulit dianalisis menggunakan metode PCR. Analisis statistik dilakukan dengan *One-Way ANOVA* dilanjutkan uji Post Hoc LSD, dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna ekspresi FOXP3 antar kelompok (ANOVA $p < 0,001$). Pemberian EH-MSC adanya pengaruh ekspresi FOXP3 secara signifikan dibandingkan kelompok IMQ, dengan nilai tertinggi pada dosis 200 μ l ($1,84 \pm 0,29$ pg/mL). Ekspresi K10 juga menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok (ANOVA $p < 0,001$). Kelompok IMQ menunjukkan adanya pengaruh ekspresi K10 tertinggi ($3,86 \pm 0,67$ pg/mL), sedangkan pemberian EH-MSC mempengaruhi ekspresi K10 secara signifikan dan bersifat *dose-dependent*, dengan dosis 200 μ l menghasilkan nilai yang tidak berbeda bermakna dengan kontrol sehat ($p = 0,345$).

Kesimpulan: Pemberian EH-MSC meningkatkan ekspresi FOXP3 dan menurunkan ekspresi K10 secara signifikan pada model psoriasis, yang mencerminkan efek imunomodulator serta normalisasi diferensiasi keratinosit.

Kata kunci: psoriasis, FOXP3, Keratin-10, EH-MSC.

UNISSULA
جامعة سلطان أبوبوع الإسلامية

ABSTRACT

Background: Psoriasis is a chronic autoimmune inflammatory skin disease characterized by immune dysregulation and impaired epidermal differentiation. Forkhead Box Protein P3 (FOXP3) plays a critical role in regulatory T cell function, while Keratin-10 (K10) is a marker of keratinocyte differentiation that is pathologically altered in psoriasis. Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells (EH-MSCs) possess immunomodulatory and regenerative properties; however, their effects on FOXP3 and K10 expression in psoriasis remain limited.

Methods: This in vivo experimental study employed a randomized post-test only control group design. Male Wistar rats were induced with psoriasis-like lesions using imiquimod (IMQ) and divided into five groups: healthy control, IMQ control, methotrexate-treated group, and two EH-MSC treatment groups (100 μ L and 200 μ L). FOXP3 and K10 expression in skin tissue were analyzed using PCR. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Post Hoc LSD, with $p < 0.05$ considered statistically significant.

Results: FOXP3 expression differed significantly among groups (ANOVA $p < 0.001$). EH-MSC administration significantly increased FOXP3 expression compared with the IMQ group, with the highest level observed in the 200 μ L dose group (1.84 ± 0.29 pg/mL). K10 expression also showed significant differences among groups (ANOVA $p < 0.001$). The IMQ group exhibited the highest K10 expression (3.86 ± 0.67 pg/mL), while EH-MSC treatment significantly reduced K10 expression in a dose-dependent manner. The 200 μ L EH-MSC group demonstrated K10 levels not significantly different from the healthy control ($p = 0.345$).

Conclusion: EH-MSCs significantly increase FOXP3 expression and decrease K10 expression in a psoriasis model, indicating immunomodulatory effects and normalization of epidermal differentiation.

Keywords: psoriasis, FOXP3, keratin-10, EH-MSCs.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Psoriasis merupakan penyakit kulit inflamasi kronik yang bersifat autoimun, ditandai oleh lesi eritematosa, penebalan kulit, dan sisik perak yang sering menyebabkan gatal dan nyeri, serta menurunkan kualitas hidup pasien secara signifikan.¹ Penyakit ini juga disertai gangguan psikis seperti depresi dan stres kronis akibat tampilan lesi yang mencolok dan rasa tidak nyaman.² Secara global, psoriasis memengaruhi sekitar 2-3% populasi dunia, dengan lebih dari 125 juta orang terdampak.^{3, 4}

Patofisiologi psoriasis terjadi akibat ketidakseimbangan antara respon imun pro-inflamasi dan mekanisme regulasi imun yang melibatkan interaksi kompleks antara sel T helper 17 (Th17), sel T regulator (Treg), serta sel keratinosit.⁶ Aktivasi jalur Th17/IL-23 menyebabkan peningkatan sitokin IL-17, IL-22, dan TNF- α yang memicu hiperproliferasi keratinosit dan disfungsi diferensiasi epidermis.⁷ Terapi psoriasis saat ini masih bersifat simptomatik dan belum sepenuhnya efektif. *Metotreksat* (MTX) merupakan terapi sistemik yang paling sering digunakan, namun memiliki keterbatasan berupa efek toksik hepatic, nefrotoksisitas, mielosupresi, serta resistensi akibat variasi genetik pada gen FOXP3, ABCC1, dan ABCG2.⁸ Terapi biologik seperti anti-IL-17 atau anti-TNF- α memang memberikan perbaikan klinis yang cepat, tetapi penggunaannya jangka panjang mahal dan dapat menimbulkan risiko infeksi oportunistik. Oleh karena itu, dibutuhkan

pendekatan terapi yang lebih aman, efektif, dan mampu menekan akar imunopatogenesis psoriasis.

Pendekatan potensial yang dapat digunakan adalah Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells (EH-MSC). Exosome yang dihasilkan MSC di bawah kondisi hipoksia diketahui memiliki aktivitas imunomodulator yang lebih tinggi melalui peningkatan ekspresi miRNA anti-inflamasi dan IL-10, yang mampu menekan aktivasi Th17/Th1 serta memperbaiki diferensiasi keratinosit. Beberapa penelitian pra-klinis menunjukkan bahwa MSC-Exo dapat menurunkan ketebalan epidermis, skor klinis psoriasis, serta menekan ekspresi sitokin pro-inflamasi (TNF- α , IL-17A, IL-23) dan jalur pensinyalan seperti STAT3, NF- κ B, serta JAK/STAT.⁹

Penelitian ini menetapkan FOXP3 dan K10 sebagai marker utama untuk menilai efek imunomodulator dan diferensiasi epidermal dari EH-MSC.¹⁰ FOXP3 adalah faktor transkripsi yang menentukan fungsi dan stabilitas sel T regulator (Treg), yang berperan penting dalam menekan respon imun berlebihan pada psoriasis.¹¹ Disfungsi atau penurunan ekspresi FOXP3 telah dikaitkan dengan peningkatan aktivitas Th17/IL-17 dan peradangan kronis kulit. Secara fisiologis, Keratin 10 (K10) merupakan marker diferensiasi epidermal normal yang diekspresikan pada lapisan suprabasal kulit. Pada psoriasis, ekspresi K10 meningkat akibat proliferasi berlebih dan hilangnya diferensiasi fisiologis keratinosit. Beberapa studi menunjukkan bahwa terapi berbasis Exosome MSC dapat menormalkan kembali ekspresi K10 dengan menekan inflamasi dan mengembalikan homeostasis epidermal.^{12, 13} Selain

itu, pemulihan FOXP3 dan K10 tidak hanya mencerminkan perbaikan imunologis dan diferensiasi seluler, tetapi juga berhubungan langsung dengan restorasi struktur dan fungsi kulit. Pada kondisi psoriasis, kulit mengalami penebalan epidermis, hilangnya stratifikasi normal, dan gangguan skin barrier akibat proliferasi keratinosit yang tidak terkontrol. Perubahan ini membuat kulit lebih rentan terhadap inflamasi, kehilangan kelembapan, serta penetrasi mikroba atau iritan. Dengan meningkatkan regulasi Treg melalui FOXP3 dan memulihkan diferensiasi keratinosit melalui penurunan K10, pemberian EH- MSC berpotensi membantu mengembalikan integritas epidermal sehingga struktur kulit kembali menyerupai keadaan fisiologis dan mampu menjalankan fungsi protektifnya secara optimal.⁴³

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini penting dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (EH- MSC) terhadap ekspresi FOXP3 dan K10 pada model tikus Wistar *psoriasis-like* yang diinduksi *Imiquimod* (IMQ). Kajian ini diharapkan dapat memberikan manfaat penelitian baru bagi pengembangan terapi berbasis Exosome sel punca yang lebih aman dan efektif untuk psoriasis.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells* terhadap Ekspresi FOXP3 dan K10 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 FOXP3 dan K10 pada Tikus Wistar *Psoriasis-like* yang diinduksi IMQ.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Penelitian ini bertujuan mengukur Ekspresi FOXP3 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 mengukur Ekspresi K10 antar kelompok *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells* dosis 100 µl/ekor dan 200 µl/ekor dibandingkan kelompok kontrol.

1.3.2.3. Penelitian ini bertujuan membedakan ekspresi FOXP3 & K10 antar kelompok

1.4. Originalitas Penelitian

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian

No	Peneliti, Tahun	Judul	Metode	Hasil
1.	Membrive-Jiménez C., Vieira-Maroun S., Márquez-Pete N., Cura Y., Pérez-Ramírez C., Tercedor-Sánchez J., Jiménez-Morales A., & Ramírez-Tortosa M. D. C. (2023). ⁹	<i>ABCC1, ABCG2 and FOXP3: Predictive Biomarkers of Toxicity from Methotrexate Treatment in Patients Diagnosed with Moderate-to-Severe Psoriasis</i>	Studi kohort pada pasien psoriasis sedang-berat yang mendapat terapi metotreksat. Dilakukan analisis genetik untuk mengevaluasi ekspresi ABCC1, ABCG2, dan FOXP3 sebagai biomarker prediktif terhadap toksisitas obat.	Ditemukan bahwa variasi genetik pada ABCC1, ABCG2, dan FOXP3 berhubungan dengan peningkatan risiko toksisitas akibat terapi metotreksat. Biomarker ini berpotensi digunakan untuk memprediksi efek samping pada pasien psoriasis sedang-berat.
2.	Elango T., Sun J., Zhu C., Zhou F., Zhang Y., Sun L., Yang S., & Zhang X. (2018). ¹⁰	<i>Mutational analysis of epidermal and hyperproliferative type I keratins in mild and moderate psoriasis vulgaris patients: a possible role in the pathogenesis of psoriasis along with disease severity</i>	Studi analisis mutasi gen keratin tipe I (epidermal dan hiperproliferatif) pada pasien psoriasis vulgaris derajat ringan-sedang, menggunakan sequencing DNA	Ditemukan mutasi pada gen keratin tipe I yang berhubungan dengan patogenesis psoriasis. Mutasi ini mungkin berkontribusi terhadap keparahan penyakit dengan memengaruhi proliferasi keratinosit dan

				struktur epidermis.
3.	XiaoJuan Lu1, Hao Wang, Hongwei Wang, Fan Xie, Cuibao Jiang, Danpeng Shen, Hongpeng Zhang, Jie Yang and Youshu Lin, 2022. ¹¹	<i>Indirubin combined with umbilical cord mesenchymal stem cells to relieve psoriasis-like skin lesions in BALB/c mice</i>	Eksperimental <i>in vivo</i> .	Baik hUC- MSC maupun indirubin dapat secara efektif mengurangi lesi mirip psoriasis pada tikus BALB/c, dan pemberian gabungan obat ini memberikan efek terbaik.
4.	Dehghani P, Varshosaz J, Mirian M, Minaiyan M, Kazemi M, Bodaghi M.2024. ¹²	<i>Keratinocyte Exosomes for Topical Delivery of Tofacitinib in Treatment of Psoriasis: an In Vitro/ In Vivo Study in Animal Model of Psoriasis</i>	Uji <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i>	Exosome yang membungkus TFC menunjukkan sitotoksitas yang lebih rendah dalam uji MTT, penekanan ekspresi gen TNF-a, IL-23, IL-6, dan IL-15 yang lebih tinggi dalam PCR waktu nyata dan efek terapeutik yang lebih baik pada model hewan dibandingkan dengan TFC bebas.
5.	Kaur, M., Sharma, S., Kukreja, S., Kaur, J., &	<i>Study of oxidative stress in patients of psoriasis</i>	Studi observasional dengan analisis	Pasien psoriasis menunjukkan peningkatan

Bassi, R. 2016. ¹³	biomarker stres oksidatif pada pasien psoriasis	stres oksidatif, ditandai dengan kadar MDA yang lebih tinggi dan aktivitas antioksidan yang menurun dibanding kontrol
----------------------------------	---	---

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 FOXP3 dan K10 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 FOXP3 dan K10 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 Hasil penelitian ini dapat menjadi tambahan landasan teori bagi penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan peran

exosome hypoxia mesenchymal stem cell terhadap FOXP3 dan K10 pada Tikus model Psoriasis 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.



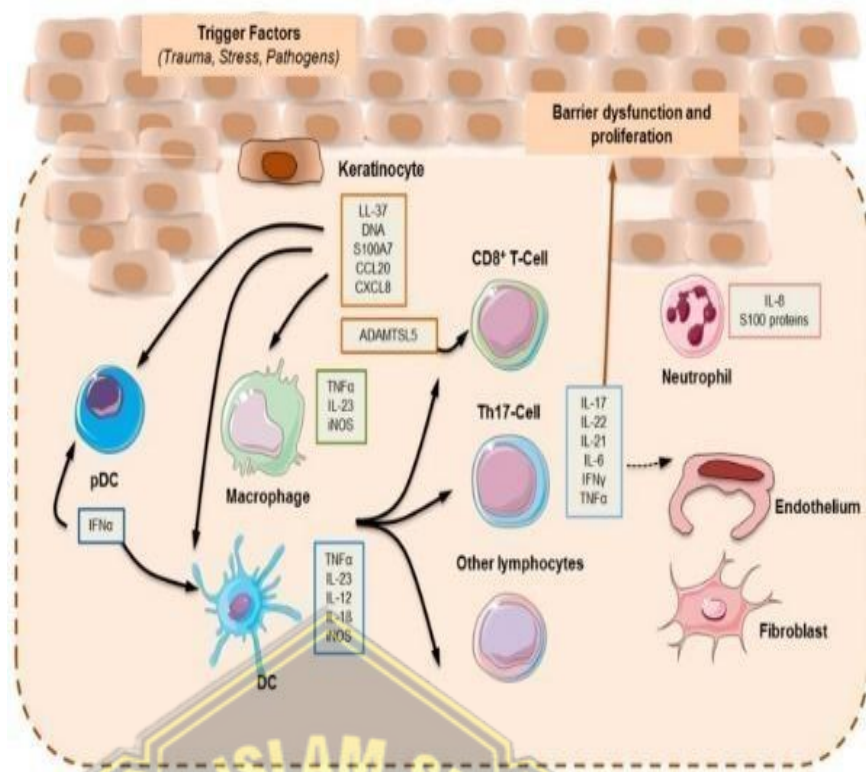
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Psoriasis

2.1.1. Definisi

Psoriasis adalah penyakit kulit inflamasi kronis dengan predisposisi genetik yang kuat dan sifat patogenik autoimun. Psoriasis ditandai dengan adanya plak berwarna merah yang berbatas tegas dengan sisik putih keperakan dan cenderung tersebar simetris ke seluruh tubuh. Gambaran klinis secara histologis didapatkan hiperplasia dramatis epidermis (acanthosis) dengan hilangnya lapisan granular, perpanjangan reguler rete ridges (papillomatosis), penebalan lapisan kornea (hiperkeratosis), dan diferensiasi keratinosit inkomplit dengan retensi nukleus di stratum corneum (parakeratosis). Infiltrat inflamasi sebagian besar terdiri dari makrofag, berbagai jenis sel dendritik, dan sel T dalam dermis, serta neutrofil dan beberapa sel T dalam epidermis. Kemerahan pada lesi disebabkan oleh peningkatan vaskularisasi peningkatan jumlah kapiler yang melebar dan berliku di papilla dermal.¹⁴



Gambar 2.1. Patogenesis Psoriasis.¹⁴

Temuan klinis utama pada psoriasis terlihat pada lapisan kulit terluar, yang terdiri dari keratinosit. Namun, perkembangan plak psoriasis tidak terbatas pada peradangan di lapisan epidermis, tetapi dibentuk oleh interaksi keratinosit dengan berbagai jenis sel (sel imun bawaan dan adaptif, pembuluh darah) yang mencakup lapisan dermal kulit. Patogenesis psoriasis dapat dikonseptualisasikan menjadi fase inisiasi yang mungkin dipicu oleh trauma (fenomena Koebner), infeksi, atau obat-obatan dan fase pemeliharaan yang ditandai dengan perkembangan klinis kronis.¹⁴

2.1.2 Mekanisme dan Cara Kerja Psoriasis

Psoriasis berkembang melalui mekanisme imunologis yang kompleks, diawali oleh aktivasi sel dendritik yang memicu diferensiasi sel T efektor, khususnya Th1, Th17, dan Th22. Sel-sel T

tersebut kemudian menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL-17, IL-23, dan TNF- α yang berperan dalam meningkatkan proliferasi serta menghambat diferensiasi normal keratinosit, sehingga terbentuk lingkaran inflamasi yang berkelanjutan antara sel imun dan keratinosit. Proses ini diperkuat oleh faktor genetik, terutama kerentanan pada lokus PSORS, yang memfasilitasi respons imun abnormal. Selain itu, perubahan epigenetik meliputi alterasi metilasi DNA, modifikasi histon, dan disregulasi microRNA/lncRNA turut mengatur ekspresi gen yang berperan dalam aktivasi imun dan proliferasi keratinosit. Dengan demikian, patogenesis psoriasis merupakan hasil interaksi dinamis antara jalur imun, keratinosit, faktor genetik, serta regulasi epigenetik yang secara kolektif mempertahankan inflamasi kronis pada kulit.⁴²

2.1.3 Faktor Genetik Psoriasis

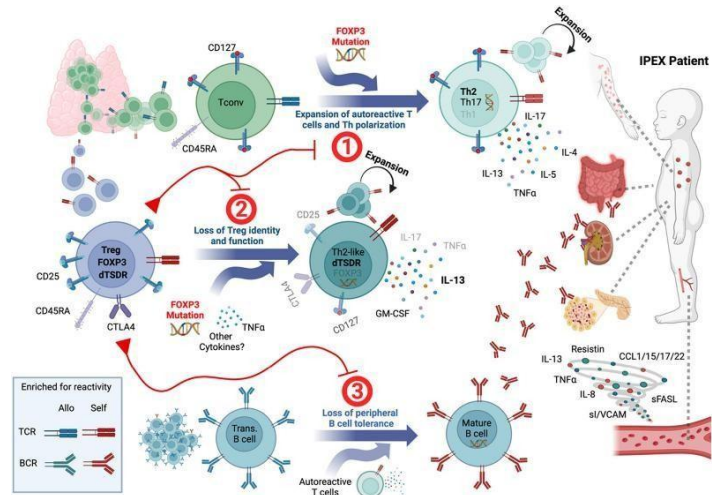
Faktor genetik memiliki peran penting dalam meningkatkan kerentanan individu terhadap psoriasis. Lokus utama yang terkait dengan predisposisi penyakit ini adalah PSORS, khususnya PSORS1 pada kromosom 6p21, dengan alel HLA-C*06:02 sebagai penanda genetik terkuat yang berhubungan dengan onset penyakit lebih dini dan fenotipe klinis yang lebih berat. Selain itu, variasi pada gen-gen yang berperan dalam regulasi imun dan diferensiasi keratinosit seperti IL12B, IL23R, TNFAIP3, serta penghapusan gen LCE3B/LCE3C diketahui turut memperkuat aktivasi jalur imun, terutama sumbu IL-

23/Th17. Kombinasi polimorfisme ini meningkatkan kecenderungan terjadinya respons imun yang hiperaktif, sehingga membentuk dasar terjadinya inflamasi kronis dan patogenesis psoriasis.⁴²

2.2. FOXP3

2.2.1. Definisi

Forkhead box P3 (FOXP3) adalah sebuah transcription factor kunci yang secara esensial mengendalikan perkembangan, stabilitas, dan fungsi *sel T regulator* (Treg), yaitu subset sel T CD4+ yang berperan menjaga toleransi imun dan mencegah autoimunitas. FOXP3 bertindak sebagai master regulator identitas Treg dengan mengontrol ekspresi gen-gen supresif melalui mekanisme epigenetik dan interaksi protein kompleks. FOXP3 tidak hanya menginduksi program transkripsi khas Treg, tetapi juga menekan program efektor sel T konvensional, sehingga memastikan fungsi imun tetap berada dalam kondisi seimbang. Mutasi atau disfungsi FOXP3 menyebabkan kegagalan pembentukan Treg fungsional dan menghasilkan penyakit autoimun berat seperti sindrom IPEX (*Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked*), yang menegaskan bahwa FOXP3 memiliki peranan sentral dalam homeostasis sistem imun adaptif.¹⁵



Gambar 2.2. Skema proses patofisiologi seluler dan molekuler yang mendasari patologi penyakit.²⁹

Mutasi pada gen FOXP3 mengakibatkan hilangnya fungsi dan identitas sel T regulator (Treg), yang normalnya berperan dalam menjaga toleransi imun terhadap antigen diri. Kehilangan fungsi Treg ini menyebabkan ekspansi sel T konvensional (Tconv) yang bersifat autoreaktif serta peningkatan diferensiasi ke arah sel efektor Th1, Th2, dan Th17, disertai produksi berlebih sitokin inflamasi seperti IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, dan TNF- α . Selain itu, defek FOXP3 juga menimbulkan hilangnya toleransi B sel perifer, yang berujung pada pembentukan autoantibodi terhadap berbagai jaringan tubuh. Akibatnya, pasien IPEX mengalami kerusakan multi-organ, termasuk pada kulit, usus, pankreas, dan ginjal, dengan manifestasi klinis berupa inflamasi sistemik dan autoimunitas berat sejak usia dini.²⁹

2.2.2. Peran FOXP3 pada Psoriasis

FOXP3 sebagai penanda utama Treg berfungsi menekan aktivasi berlebihan dari sel T efektor melalui penghambatan jalur sinyal proinflamasi, salah satunya dengan menekan transkripsi sitokin seperti IL-2, IL-17, dan IFN- γ . Pada psoriasis, ekspresi FOXP3

mengalami gangguan, sehingga fungsi Treg untuk mengendalikan respons imun melemah. Akibatnya, terjadi dominasi sel Th17 dan Th1 yang menghasilkan sitokin proinflamasi utama (IL-17A, IL-22, TNF- α , dan IFN- γ), yang berperan dalam hiperproliferasi keratinosit dan peradangan kronis kulit. Selain itu, FOXP3 juga diketahui berinteraksi dengan faktor transkripsi lain, seperti NFAT dan NF- κ B, untuk mengendalikan keseimbangan imun. Disfungsi pada regulasi ini memperparah ketidakseimbangan antara Treg dan sel efektor, yang pada akhirnya memicu progresivitas lesi psoriatik. Dengan memahami peran FOXP3 dalam jalur molekuler ini, berbagai pendekatan terapi baru diarahkan untuk memulihkan fungsi FOXP3+ Treg sebagai strategi pengendalian psoriasis.¹⁶

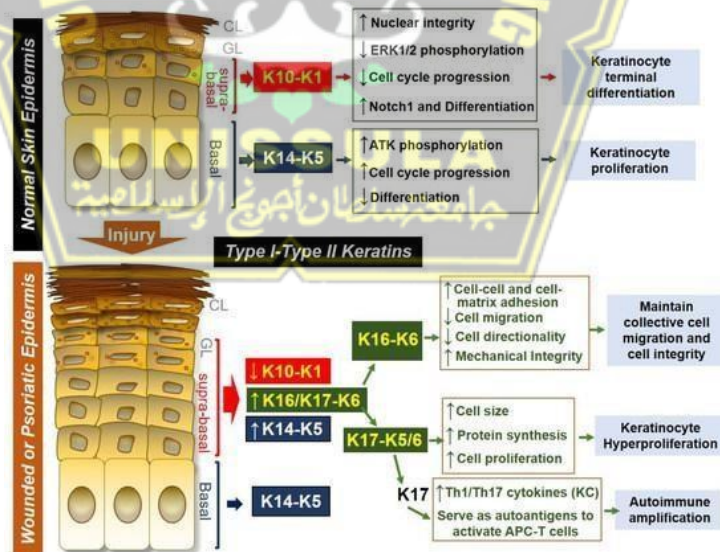
2.3. Keratin 10 (K10)

2.3.1. Definisi

Keratin 10 (K10) adalah protein intermediate filament tipe I yang terutama diekspresikan pada keratinosit suprabasal di epidermis normal, berperan penting dalam diferensiasi keratinosit serta menjaga integritas struktural kulit. K10 berfungsi sebagai penanda diferensiasi epidermal, di mana ekspresinya meningkat saat keratinosit berpindah dari lapisan basal menuju lapisan suprabasal. Gangguan atau mutasi pada K10 dapat menyebabkan kelainan kulit, termasuk epidermolytic ichthyosis, serta dikaitkan dengan disregulasi diferensiasi pada kondisi inflamasi kronis seperti psoriasis.¹⁷

2.3.2. Peran K10 pada Psoriasis

Keratin 10 (K10) berperan penting dalam patogenesis psoriasis karena mutasi dan perubahan ekspresi pada gen keratin tipe I, termasuk K10, dapat memengaruhi diferensiasi serta homeostasis epidermis. Pada pasien psoriasis vulgaris ringan hingga sedang, ditemukan adanya variasi genetik pada K10 yang berhubungan dengan peningkatan proliferasi keratinosit dan gangguan diferensiasi epidermal. Kondisi ini berkontribusi terhadap pembentukan plak psoriatik yang ditandai dengan hiperproliferasi dan ketidakmampuan sel kulit untuk mencapai maturasi normal. Oleh karena itu, K10 tidak hanya berfungsi sebagai marker diferensiasi keratinosit tetapi juga berpotensi menjadi faktor yang memperburuk keparahan psoriasis melalui interaksi dengan jalur molekuler inflamasi dan genetik.¹⁸



Gambar 2.3. Ekspresi dan fungsi keratin pada epidermis kulit normal atau epidermis kulit yang terluka/psoriatik.³⁰

Pada epidermis kulit normal, keratinosit basal mengekspresikan pasangan keratin tipe I dan tipe II KRT14 (K14)-KRT5 (K5), yang diperlukan untuk mempertahankan proliferasi keratinosit dengan meningkatkan fosforilasi AKT, mendorong perkembangan siklus sel, dan menghambat diferensiasi spontan keratinosit. Sebaliknya, sel-sel yang terletak di lapisan epidermis suprabasal mengekspresikan K10-K1 sebagai pasangan keratin dominan, dan pasangan keratin ini mendorong diferensiasi terminal keratinosit dengan menurunkan fosforilasi ERK1/2, menghambat perkembangan siklus sel, dan meningkatkan ekspresi Notch1 sambil mempertahankan integritas inti sel yang berdiferensiasi. Selama cedera kulit atau psoriasis, keratinosit suprabasal menurunkan regulasi K10-K1, meningkatkan regulasi K14-K5, dan secara kuat menginduksi ekspresi K16/K17-K6. Pasangan keratin K16-K6 berfungsi untuk mempertahankan migrasi dan integritas sel kolektif dengan meningkatkan kontak sel-ke-sel dan sel-matriks, mengurangi migrasi dan arah sel sekaligus mempertahankan integritas mekanis. K17 dapat berpasangan dengan K6 atau K5 untuk mendorong hiperproliferasi keratinosit dengan meningkatkan ukuran sel dan sintesis protein. K17 juga dapat menginduksi produksi sitokin Th1/Th17 dari keratinosit, dan peptida K17 juga dapat berfungsi sebagai autoantigen untuk mendorong aktivasi sel penyaji antigen (APC)- T, yang menyebabkan amplifikasi autoimun selama patogenesis psoriasis.³⁰

2.4. *Exosome Mesenchymal Stem Cells*

Exosome merupakan vesikel lipid berlapis ganda berbentuk sferis dengan ukuran diameter berkisar antara 30 hingga 150 nm. Vesikel ini mengandung berbagai biomolekul yang tersusun secara selektif, meliputi glikoprotein membran, lipid, protein spesifik sel, serta beberapa jenis asam nukleat. Sementara itu, sel punca mesenkimal (*Mesenchymal Stem Cells / MSC*) merupakan sel stroma multipotensial yang mampu berdiferensiasi ke berbagai garis keturunan sel dan memiliki sifat imunomodulator serta antiinflamasi yang luas. Baik MSC maupun *Exosome* yang dihasilkannya berperan penting dalam mengatur respons inflamasi dan memperbaiki jaringan pada kondisi psoriasis.¹⁹

2.4.1. *Kandungan Exosome Mesenchymal Stem Cells*

Exosome yang berasal dari *Mesenchymal Stem Cells* (EH-MSCs) mengandung berbagai molekul bioaktif yang memiliki potensi terapeutik signifikan terhadap psoriasis. Komponen utama *Exosome* MSC yang berkontribusi dalam mekanisme terapeutik tersebut antara lain:

a. MikroRNA (miRNA)

Exosome MSC mengandung sejumlah miRNA yang diketahui memiliki peran penting dalam patogenesis psoriasis. MikroRNA merupakan molekul RNA *non-koding* berukuran kecil yang berfungsi dalam proses pembungkaman RNA (RNA *silencing*) dan pengaturan ekspresi gen pascatranskripsi. Molekul ini berperan dalam mengendalikan disfungsi imun yang menjadi

salah satu karakteristik utama psoriasis.²⁰

b. Protein dan Enzim

Exosome Mesenchymal Stem Cells mengandung protein dan enzim, termasuk FOXP3, yang berperan dalam regulasi berbagai proses biologis seperti respon imun. Selain itu, Exosome yang membawa miRNA terenkapsulasi juga dapat meningkatkan polarisasi makrofag tipe M2, yang berfungsi dalam proses antiinflamasi. Di sisi lain, keratin 10 (K10) memiliki peranan penting dalam patogenesis psoriasis, karena mutasi dan perubahan ekspresi pada gen keratin tipe I, termasuk K10, dapat mengganggu diferensiasi dan homeostasis epidermis.²⁰

c. Lipid

Komponen lipid yang terkandung dalam Exosome MSC juga berkontribusi dalam mengatur respons seluler serta mempertahankan integritas membran sel. Fosfolipid sebagai komponen utama lipid Exosome memiliki fungsi penting dalam komunikasi antar sel, khususnya pada proses biologis yang berkaitan dengan psoriasis.²¹

d. Sitokin dan Faktor Pertumbuhan

Exosome yang mengandung FOXP3 juga berpotensi mempengaruhi berbagai mekanisme biologis, termasuk modulasi sistem imun dan regenerasi jaringan. Selain itu, Keratin 10 (K10) turut berperan dalam keseimbangan epidermal melalui

mekanisme regulasi ekspresi gen dan diferensiasi sel kulit.

2.4.2. Metode Isolasi *Exosome Mesenchymal Stem Cells*

Isolasi *Exosome* dari *Mesenchymal Stem Cells* (MSC) merupakan tahap penting untuk meneliti fungsi biologis dan potensi terapinya. Terdapat beberapa metode isolasi yang dikembangkan guna memperoleh *Exosome* dengan tingkat kemurnian dan integritas yang optimal. Metode-metode tersebut antara lain:

a. Ultracentrifugasi Diferensial

Metode ultracentrifugasi diferensial merupakan teknik yang paling umum digunakan untuk memisahkan *Exosome*. Prosedur ini melibatkan beberapa tahap sentrifugasi dengan kecepatan bertingkat untuk menghilangkan sel, debris seluler, serta partikel berukuran lebih besar. Tahapan dimulai dengan sentrifugasi kecepatan rendah untuk memisahkan sel dan debris besar, diikuti dengan sentrifugasi menengah guna mengendapkan mikrovesikel. Supernatan kemudian disentrifugasi pada kecepatan sangat tinggi (100.000-120.000 x g) untuk mengendapkan *Exosome*. Hasil endapan (*pellet*) dicuci dan disentrifugasi ulang untuk meningkatkan kemurnian *Exosome* yang diperoleh.

b. Ultrafiltrasi

Metode ultrafiltrasi memanfaatkan membran dengan ukuran pori tertentu untuk memisahkan *Exosome* berdasarkan ukuran partikel. Media kultur difiltrasi melalui membran tersebut

sehingga partikel berukuran besar dan molekul kecil dapat dihilangkan, sementara *Exosome* tertahan pada membran. Teknik ini sering digunakan sebagai tahap lanjutan setelah ultrasentrifugasi, dengan tujuan memperbaiki kemurnian hasil isolasi.

c. Kromatografi Afinitas

Metode kromatografi afinitas didasarkan pada interaksi spesifik antara molekul di permukaan *Exosome* dengan ligan yang terikat pada matriks kromatografi. Umumnya, antibodi spesifik terhadap penanda permukaan *Exosome* seperti CD63, CD81, dan CD9 digunakan. Media kultur dilewatkan melalui kolom kromatografi yang mengandung ligan tersebut, sehingga *Exosome* dengan penanda permukaan yang sesuai akan terikat dan kemudian dapat dielusi untuk dikumpulkan.

d. Presipitasi Polimer

Metode ini menggunakan polimer seperti *polyethylene glycol* (PEG) untuk menginduksi presipitasi *Exosome* dari media kultur. Polimer ditambahkan ke dalam media dan diinkubasi, kemudian campuran disentrifugasi dengan kecepatan rendah untuk mengendapkan *Exosome*. Teknik ini tergolong cepat dan sederhana, namun tingkat kemurniannya relatif lebih rendah dibandingkan metode isolasi lainnya.

e. Isolasi Berdasarkan Densitas

Metode ini menggunakan gradien densitas, seperti *gradien sucrose* atau *iodixanol*, untuk memisahkan *exosome* berdasarkan densitas.



BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori

Model IMQ dan inisiasi peradangan, *Imiquimod* (IMQ) adalah agonis TLR7/8 yang sering digunakan untuk menginduksi model psoriasis pada hewan karena kemampuannya mengaktifkan dendritik dan memicu respons imun lokal mirip manusia.^{23, 24} Psoriasis merupakan penyakit inflamasi kronis yang ditandai oleh hiperproliferasi keratinosit serta aktivasi berlebihan sistem imun, khususnya poros Th1 dan Th17. Model psoriasis yang diinduksi imiquimod (IMQ) banyak digunakan karena secara konsisten menghasilkan pola inflamasi yang menyerupai psoriasis manusia, termasuk peningkatan ekspresi TLR pada keratinosit dan stimulasi jalur inflamasi seperti NF- κ B, MAPK, dan JAK-STAT. Aktivasi jalur-jalur ini memicu produksi sitokin proinflamasi yang memperkuat kondisi hiperproliferatif epidermis.²⁵

Peran Th17 / Th1 dan poros IL-23/Th17. Sinyal dari sel dendritik yang teraktivasi mengaktifkan poros IL-23–Th17 sehingga meningkatkan populasi sel Th17 yang mensekresi IL-17, IL-22 dan sitokin lain yang menjadi pendorong utama peradangan pada psoriasis.^{26, 27} Sel Th1 juga berkontribusi pada profil peradangan kombinasi respons Th17 dan Th1 mengintensifkan aktivasi jalur pensinyalan intraseluler di keratinosit yang mendukung hiperproliferasi.^{28, 29}

Jalur pensinyalan intraseluler (NF- κ B, MAPK, JAK/STAT). Cytokine yang dihasilkan oleh Th17/Th1 mengaktifkan beberapa jalur pensinyalan inti

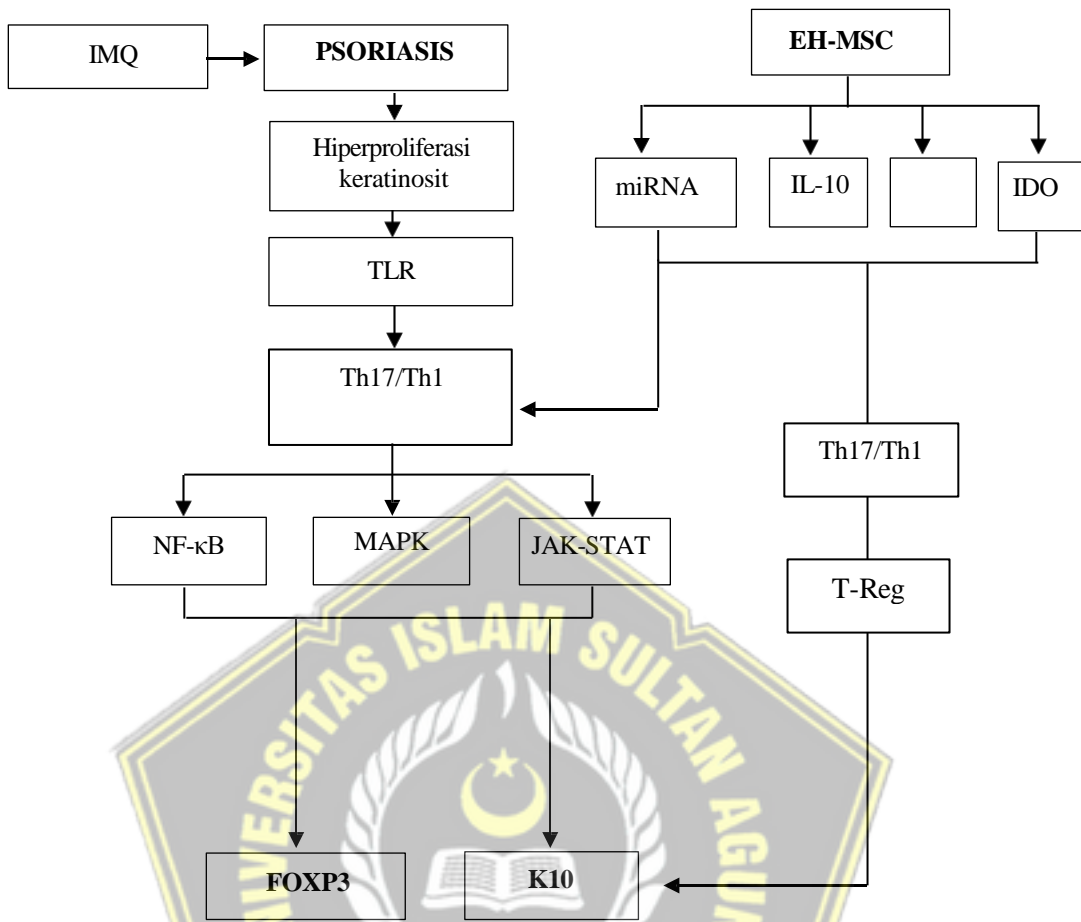
di keratinosit, termasuk NF- κ B, MAPK dan JAK/STAT, yang bersama-sama mengatur ekspresi gen pro-inflamasi, proliferasi sel, dan resistensi terhadap apoptosis.^{30, 31} Aktivasi berulang dari jalur-jalur ini menjelaskan perubahan fenotip kulit pada psoriasis yaitu epidermal hyperplasia dan hilangnya diferensiasi epidermal normal.^{29, 32}

Dampak pada FOXP3 (Treg) dan K10 (diferensiasi epidermal). Pada psoriasis terdapat gangguan jumlah dan fungsi sel regulator CD4⁺ FOXP3⁺ (Treg) sehingga kontrol *tolerance perifer* menurun dan peradangan kronis terus berlanjut, beberapa penelitian melaporkan disfungsi atau perubahan fenotip Treg pada lesi psoriatik.^{33, 34} Diferensiasi epidermal juga terganggu, tercermin pada perubahan pola keratin (peningkatan ekspresi keratin 10 pada lapisan suprabasal) sehingga K10 marker diferensiasi epidermal normal berubah pada kulit psoriatik.^{35, 36}

Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cell (EH-MSC) melepaskan berbagai mediator seperti IL-10, PGE₂,IDO, TGF- β , HGF, dan miRNA yang bekerja sinergis menekan inflamasi dengan cara menghambat IL-17 dan IFN- γ , mereduksi aktivasi NF- κ B melalui jalur cAMP-PKA, serta mendegradasi triptofan untuk menekan proliferasi sel T proinflamasi. miRNA MSC turut mengatur ulang ekspresi gen inflamasi pada keratinosit dan sel imun. Kombinasi mediator ini memperkuat aktivitas Treg dan melemahkan respons Th17/Th1, sehingga mengarah pada normalisasi fungsi epidermis. Peningkatan FOXP3 menandakan aktivasi Treg yang lebih kuat, sementara berkurangnya sinyal inflamasi memungkinkan keratinosit kembali

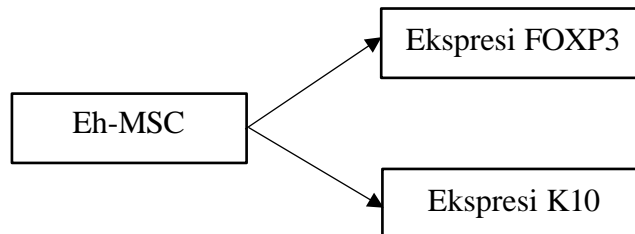
berdiferensiasi secara fisiologis, ditunjukkan oleh menurunnya ekspresi Keratin-10 (K10). Berbagai studi melaporkan bahwa terapi berbasis MSC dapat memulihkan ekspresi K10 dan mengurangi hiperproliferasi keratinosit, sehingga memperbaiki struktur dan fungsi kulit pada psoriasis.).^{37-40, 45,46}





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 FOXP3 dan K10 Pada Tikus Wistar *Psoriasis Like* yang diinduksi IMQ.

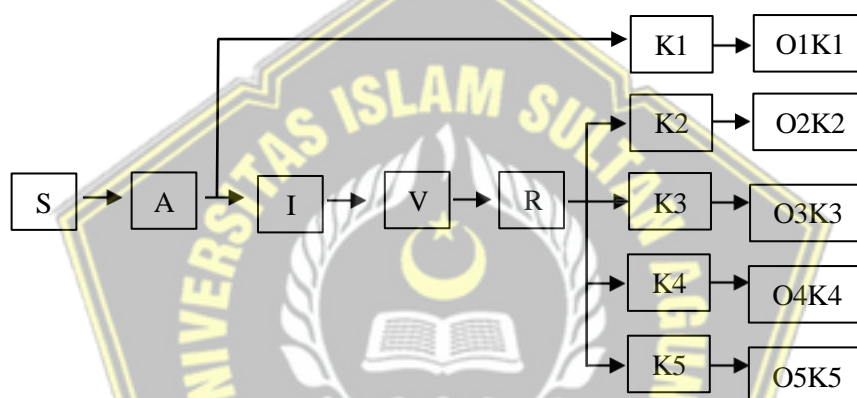


BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini merupakan eksperimen *in vivo* dengan desain *Randomized Post-Test Only Control Group Design*. Penelitian dilakukan dengan membagi subjek ke dalam lima kelompok perlakuan sesuai dengan skema rancangan penelitian yang telah ditetapkan.



Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

S = Sampel

A = Aklimatisasi hewan coba

I = Induksi *Imiquimod* (IMQ)

V = Validasi

R = Randomisasi hewan coba

Kelompok 1 = Tikus sehat, tidak diberi perlakuan

Kelompok 2 = Tikus diinduksi IMQ dengan diberi NaCl 0,9%

Kelompok 3 = Tikus diinduksi IMQ dengan diberi Mtx 50mg/KgBB

Kelompok 4 = Tikus diinduksi IMQ dengan diberi *Exosome Hypoxia* MSC
100 µl/ekor

Kelompok 5 = Tikus diinduksi IMQ dengan diberi *Exosome Hypoxia* MSC
200 µl/ekor

O1K1 = Observasi Ekspresi FOXP3 dan K10 kelompok K1

O2K2 = Observasi Ekspresi FOXP3 dan K10 kelompok K2

O3K3 = Observasi Ekspresi FOXP3 dan K10 kelompok K3

O4K4 = Observasi Ekspresi FOXP3 dan K10 kelompok K4

O5K5 = Observasi Ekspresi FOXP3 dan K10 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 FOXP3 dan K10
- c. Variabel Prakondisi penelitian ini adalah pemberian IMQ secara topikal.

4.2.2. Definisi Operasional

- a. Injeksi *exosome hypoxia MSC* (EH-*MSC*)

EH-*MSC* yang digunakan pada penelitian ini diperoleh dari kultur *mesenchymal stem cell* (*MSC*) yang diinduksi dalam kondisi hipoksia dan kemudian diisolasi menggunakan metode *Tangential Flow Filtration* (*TFF*). Media kultur disaring dengan filter 100 kDa dan 500 kDa, kemudian dilakukan validasi menggunakan flow cytometry dengan penanda CD81, CD63, dan CD9 untuk memastikan karakteristik *exosome*. *Exosome* yang telah tervalidasi disimpan dalam tabung 2,5 mL pada suhu 2–8 °C hingga waktu penggunaan. Pada tahap perlakuan, EH-*MSC* diinjeksikan secara intradermal pada daerah punggung kulit mencit sesuai protokol penelitian. Kelompok perlakuan terdiri dari K4 yang menerima EH-*MSC* dosis 100 µL dan K5 yang menerima dosis 200 µL.

Skala: Ordinal

b. Ekspresi FOXP3

FOXP3 (*Forkhead box P3*) adalah faktor transkripsi utama yang sangat penting dalam mengatur perkembangan serta fungsi sel T regulator (Treg), yaitu subpopulasi sel T yang berperan menjaga keseimbangan sistem imun. Faktor transkripsi FOXP3 dapat meningkatkan regulasi yang signifikan pada lesi kulit psoriasis. Pada Tikus yang diinduksi oleh IMQ, pemberian *exosome hypoxia* MSC dapat meningkatkan ekspresi FOXP3 pada tikus yang diinduksi psoriasis. Diukur menggunakan teknik PCR (*Polymerase chain reaction*) dari kulit tikus setelah perlakuan dengan *exosome hypoxia* MSC pada hari ke-16.

Skala: Rasio

c. Ekspresi K10

Keratin 10 (K10) berperan penting dalam patogenesis psoriasis karena mutasi dan perubahan ekspresi pada gen keratin tipe I, termasuk K10, dapat memengaruhi diferensiasi serta homeostasis epidermis. Pemberian *exosome hypoxia* MSC dapat menurunkan Ekspresi K10 pada tikus 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-16.

Skala: Rasio

4.3. Subyek Penelitian dan Sampel Penelitian

4.3.1. Subyek penelitian

Penelitian ini menggunakan hewan uji berupa tikus Wistar berumur 6-8 minggu dengan bobot berkisar antara 200–250 gram. Pemilihan tikus dilakukan setelah mendapatkan persetujuan dan dinyatakan layak oleh dokter hewan dari *Laboratorium Stem Cell and Cancer Research* (SCCR) Indonesia. Tikus dipelihara di laboratorium dengan sistem ventilasi memadai dan suhu ruangan berkisar antara 20-28°C. Selama pemeliharaan, hewan percobaan memperoleh pakan dan minum secara *ad libitum* (tanpa pembatasan).

4.3.2. Sampel Penelitian

4.3.2.1. Kriteria inklusi

Tikus Wistar, jenis kelamin jantan, usia 6-8 minggu, berat badan 200-250 g, dalam keadaan sehat dan tidak memiliki kelainan anatomi.

4.3.2.2. Kriteria eksklusi

Tikus Wistar yang telah diberikan IMQ namun tidak menunjukkan gejala psoriasis dikeluarkan dari kelompok sampel.

4.4. Besar Sampel

Penentuan jumlah sampel dilakukan berdasarkan **rumus Federer**, yaitu:

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

Keterangan:

n = jumlah ulangan (jumlah hewan percobaan per kelompok perlakuan)

t = jumlah perlakuan

Dengan $t = 5$ perlakuan, maka:

$$(n-1)(5-1) \geq 15 \Rightarrow 4(n-1) \geq 15 \Rightarrow n-1 \geq 3.75 \Rightarrow n \geq 4.75$$

Sehingga diperoleh jumlah minimal **lima ekor tikus per kelompok perlakuan**. Untuk mengantisipasi kemungkinan mortalitas, setiap kelompok ditambah satu ekor tikus sehingga total menjadi enam ekor per perlakuan. Selain itu, ditambahkan dua ekor tikus sebagai **sampel validasi**, sehingga total keseluruhan adalah **34 ekor tikus**.

4.5. Alat dan Bahan

4.5.1. Alat Penelitian

Peralatan yang digunakan meliputi *biosafety cabinet* (BSC), mikropipet, inkubator CO₂, peralatan bedah, serta labu kultur 25T. Selain itu, ruang hipoksia dimanfaatkan untuk menciptakan kondisi rendah oksigen yang dibutuhkan dalam proses kultur hipoksia, dengan kadar oksigen diukur menggunakan alat pengukur oksigen.

Alat tambahan berupa penyeka steril digunakan dalam proses injeksi EH-MSCs, sedangkan IMQ dipakai untuk menginduksi gejala menyerupai psoriasis. Instrumen analisis ekspresi gen FOXP3 dan

K10 juga digunakan dalam penelitian ini.

4.5.2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan untuk kultur sel meliputi:

- a. Tali pusar tikus
- b. NaCl 0,9%
- c. DMEM
- d. FBS
- e. PBS
- f. Fungizone
- g. Penstrep.

Proses perlakuan dan pengobatan terhadap hewan uji meliputi:

- a. Alkohol 70%
- b. PBS
- c. Xylazine
- d. Ketamine
- e. Gel berbasis air

4.6. Metode Penelitian

4.6.1. Persetujuan Etik (*Ethical clearance*)

Sebelum pelaksanaan penelitian, protokol penelitian disetujui oleh pembimbing dan penguji, kemudian diajukan ke Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang untuk mendapatkan *ethical clearance*.

4.6.2. Pembuatan psoriasis dan pemberian perlakuan pada subjek percobaan

- a. Setelah proses adaptasi selama 7 hari, tikus dianestesi menggunakan kombinasi xylazine (20 mg/kgBB) dan ketamine (60 mg/kgBB).
- b. Rambut tikus dicukur pada area punggung.
- c. Tikus kelompok K1 tidak diberikan perlakuan.
- d. Tikus kelompok K2-K5 diberikan IMQ 5% setiap hari selama 7 hari.
- e. Pada hari ke-15 dilakukan validasi kondisi.
- f. Injeksi intradermal dilakukan pada punggung tikus dengan rincian:
 - 1) K2: NaCl
 - 2) K3: Metotreksat (Mtx) 50mg/KgBB diberikan setiap hari selama 7 hari
 - 3) K4: *Exosome Hypoxia* MSC dosis 100 μ L/ekor diberikan pada hari ke-1 dan ke-3
 - 4) K5: *Exosome Hypoxia* MSC dosis 200 μ L/ekor diberikan pada hari ke-1 dan ke-3
- g. Pemeriksaan sampel dilakukan pada hari ke-22.
- h. Jaringan homogen disimpan pada suhu -80°C hingga tahap analisis gen FOXP3 dan K10 menggunakan metode PCR.

4.6.3. Metode Validasi

- a. Validasi dilakukan secara makroskopis dan mikroskopis.
 - 1) Makroskopis: dinyatakan positif apabila area kulit yang dicukur tidak menunjukkan kemerahan atau iritasi. Permukaan tampak rata, halus, dan tidak terlihat lesi dengan ukuran yang terukur secara visual.
 - 2) Mikroskopis: menggunakan pewarnaan Hematoksinilin-Eosin (HE) kulit dinyatakan normal bila tampak struktur epidermis dengan ketebalan teratur, stratum korneum tipis-kompak, tanpa hiperkeratosis (penebalan stratum korneum), akantosis (penebalan lapisan spinosum), atau infiltrasi sel radang di dermis. Tidak tampak gambaran khas psoriasis seperti penebalan epidermis, parakeratosis, pemanjangan rete ridge, serta akumulasi sel radang.⁴⁴
- b. Proses pembuatan preparat histologis meliputi:
 - 1) Pengambilan sampel kulit dari masing-masing kelompok, kemudian diawetkan menggunakan Neutral Buffer Formalin (NBF) 10%.
 - 2) Dehidrasi jaringan dilakukan dengan alkohol bertingkat (70–96%).
 - 3) Klarifikasi jaringan menggunakan toluol, dilanjutkan dengan infiltrasi parafin pada suhu 56°C.
 - 4) Jaringan dipotong menggunakan mikrotom setebal 6 µm, ditempel pada kaca objek berlapis Mayer Albumin, dan

dipanaskan agar menempel sempurna.

- 5) Parafin dihilangkan (deparafinisasi) dengan xylol, kemudian dilakukan pewarnaan HE.
- 6) Setelah pewarnaan, jaringan didehidrasi kembali menggunakan alkohol bertingkat dan dilakukan clearing dengan xylol.
- 7) Preparat ditetaskan balsam Kanada, ditutup dengan kaca penutup, diberi label, dan selanjutnya siap untuk dilakukan pembacaan mikroskopis guna mengevaluasi struktur histologis kulit sesuai parameter penelitian.

4.6.4. Terminasi dan pengambilan jaringan

Tikus dimatikan menggunakan koktail anestesi letal yang terdiri dari *Ketamine* 60 mg/kgBB dan *xylazine* 20 mg/kgBB dalam total volume 10 mL. Setelah hewan mati, jaringan kulit diambil dan diawetkan dalam RNA later pada suhu -80°C menggunakan *cryotube* bebas RNAase.

4.6.5. Ekstraksi RNA dan sintesis cDNA

- a. Sampel kulit dimasukkan ke dalam tabung berisi 300 μL RNA later dan disimpan pada suhu -20°C .
- b. Sebanyak 50 mg sampel kulit dihomogenisasi dalam 1 mL Trizol, diinkubasi 5 menit pada suhu ruang.
- c. Ditambahkan 0,2 mL kloroform, diinkubasi 2-3 menit, lalu

- disentrifugasi 15 menit (12.000 x g, 4°C).
- d. Lapisan atas (*aqueous phase*) yang mengandung RNA dipisahkan, kemudian ditambahkan 0,5 mL isopropanol untuk presipitasi RNA.
 - e. Setelah inkubasi 10 menit dan sentrifugasi ulang, supernatan dibuang, lalu pellet dicuci dengan 1 mL etanol 75%.
 - f. RNA dikeringkan dan dilarutkan dalam 50 μ L *nuclease-free water* (NFW).
 - g. Konsentrasi RNA diukur menggunakan *uDrop microplate reader*.
 - h. RNA (0,1 μ g) kemudian didenaturasi (65°C, 5 menit), ditambahkan 4x DN Master Mix dan 5x RT Master Mix, lalu diinkubasi menggunakan *thermal cycler* pada 37°C (15 menit), 50°C (5 menit), dan 98°C (5 menit).
 - i. Produk cDNA disimpan pada suhu -20°C.

4.6.6. Analisis FOXP3 dan K10 dengan RT-PCR

Ekspresi gen FOXP3 dan K10 dianalisis menggunakan *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (qRT-PCR).

Campuran reaksi terdiri dari:

- a. 1 μ L cDNA
- b. 10 μ L 2x SensiFAST SYBR No-ROX Mix
- c. 0,8 μ L primer forward
- d. 0,8 μ L primer reverse
- e. 7,4 μ L NFW

Primer FOXP3 yang digunakan:

- a. Forward AGT GGC AGG GAA GGA GTG TCA G
- b. Reverse AGG CTG GAT AAC GGC AGA GGA G

Primer K10 yang digunakan :

- a. Forward CCT GCA AAT AAC CCT CAA TTG CTT
- b. Reverse ATC ACT CTG GTT TTA TTA GTA TTG CTC CC

Reaksi qPCR dilakukan dengan siklus:

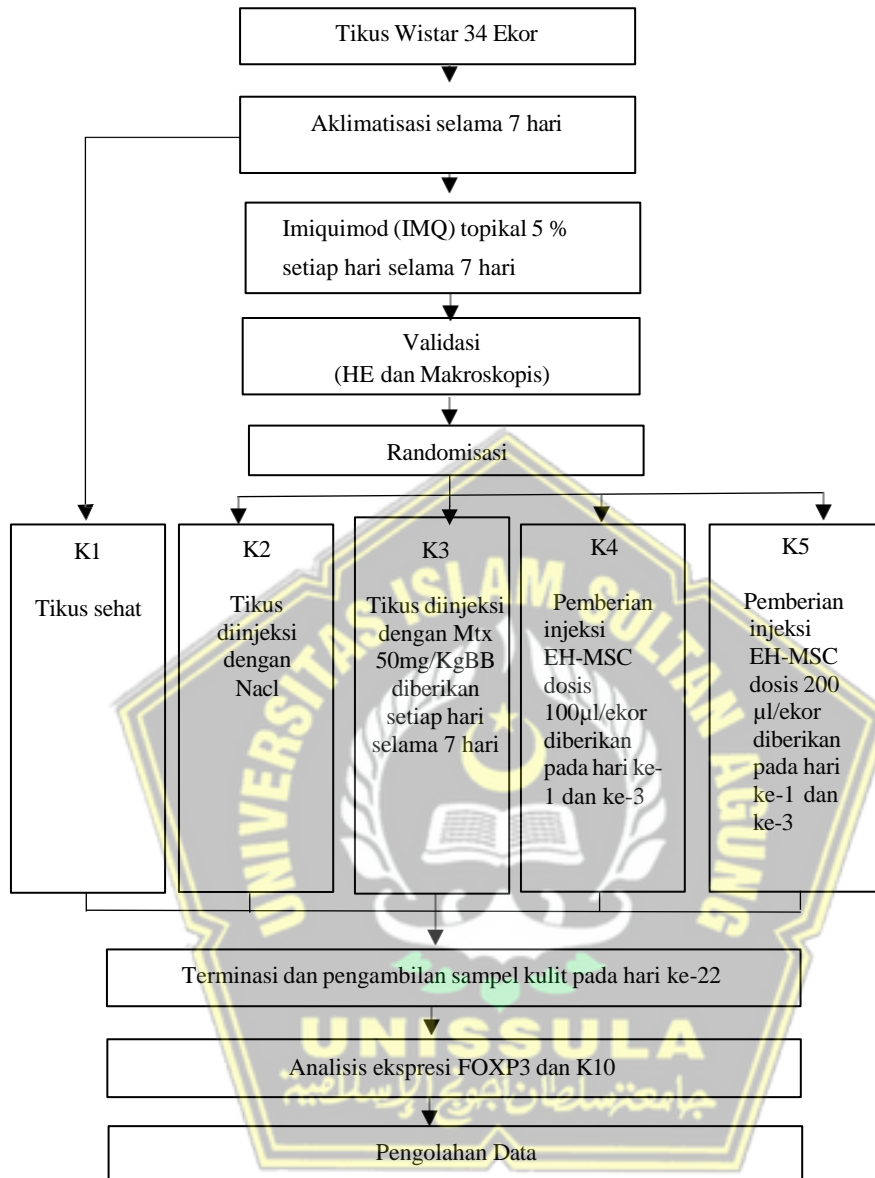
- a. 95°C selama 2 menit,
- b. 95°C selama 5 detik,
- c. 56°C selama 20 detik, sebanyak 40 siklus.

Hasil dianalisis menggunakan *software EcoStudy*, dengan pembacaan probe pada panjang gelombang 520 nm.

4.7. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada Bulan November Tahun 2025 di laboratorium *Animal Model Research Center*, SCCR Indonesia.

4.8. Alur Penelitian



Gambar 4.2. Alur Penelitian

4.9. Analisa Data

Dilakukan melalui beberapa tahapan pengujian statistik. Uji Shapiro Wilk digunakan untuk menilai normalitas distribusi data, sedangkan Uji Levene diterapkan guna menguji homogenitas varians antar kelompok. Hasil uji menunjukkan bahwa data berdistribusi normal ($p > 0,05$) dan memiliki varians yang homogen ($p > 0,05$), maka analisis dilanjutkan menggunakan uji One-Way ANOVA untuk menentukan adanya perbedaan rerata antar kelompok. Uji ANOVA menghasilkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$), maka dilakukan uji lanjut Post Hoc LSD untuk mengidentifikasi kelompok yang berbeda secara signifikan. Data berdistribusi normal ($p > 0,05$) namun tidak menunjukkan homogenitas varians ($p < 0,05$), maka uji One-Way ANOVA tetap digunakan, dengan uji lanjut Post Hoc Tamhane sebagai alternatif. Nilai $p < 0,05$ diinterpretasikan sebagai adanya perbedaan signifikan antar kelompok penelitian. Sementara itu, hasil uji Shapiro Wilk menunjukkan bahwa data tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$), maka digunakan uji non-parametrik Kruskal–Wallis. Ditemukan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antar kelompok, analisis dilanjutkan dengan uji Mann Whitney U untuk mengetahui perbedaan antar pasangan kelompok. Nilai $p < 0,05$ menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik.

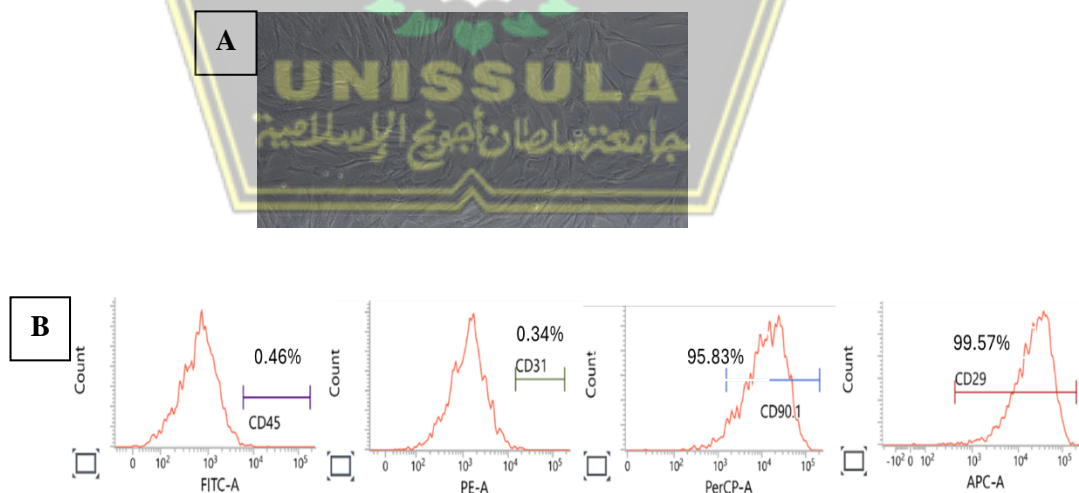
BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil Penelitian

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

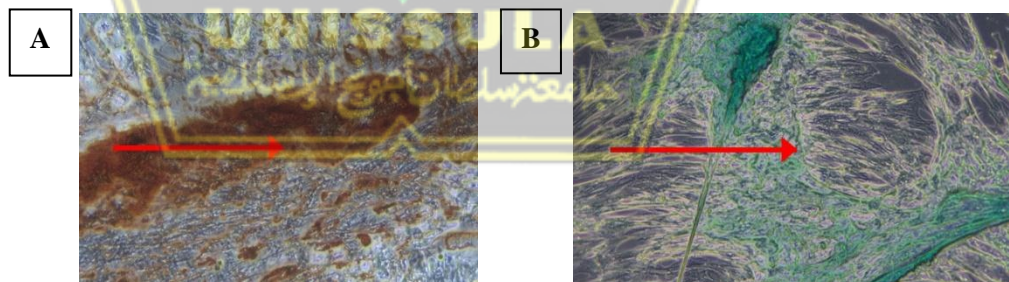
Mesenchymal stem cell diisolasi di Laboratorium SCCR Indonesia di Semarang, menggunakan sumber berupa tali pusat tikus pada usia berusia 21 hari kehamilan. Setelah proses isolasi, sel-sel tersebut dikultur dalam *Flask* kultur yang berisi media DMEM. Setelah mencapai pasase kelima, analisis morfologi sel dilakukan menggunakan mikroskop inverted. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa sel MSC memiliki morfologi fibroblast-like dengan bentuk spindle memanjang, tersusun saling sejajar, serta melekat (*adherent*) pada permukaan flask kultur. (Gambar 5.1A).



Gambar 5.1. Validasi MSCs. (A) morfologi MSC berbentuk fibroblas-like pada pembesaran 100x. (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 (99,57%) dan CD90 (95,83%), dan hanya sedikit mengekspresikan CD45 (0,46%) dan CD31 (0,34%) (Gambar 5.1B). Hal ini menunjukkan bahwa sel yang dikultur dari tali pusar memiliki karakteristik MSC.

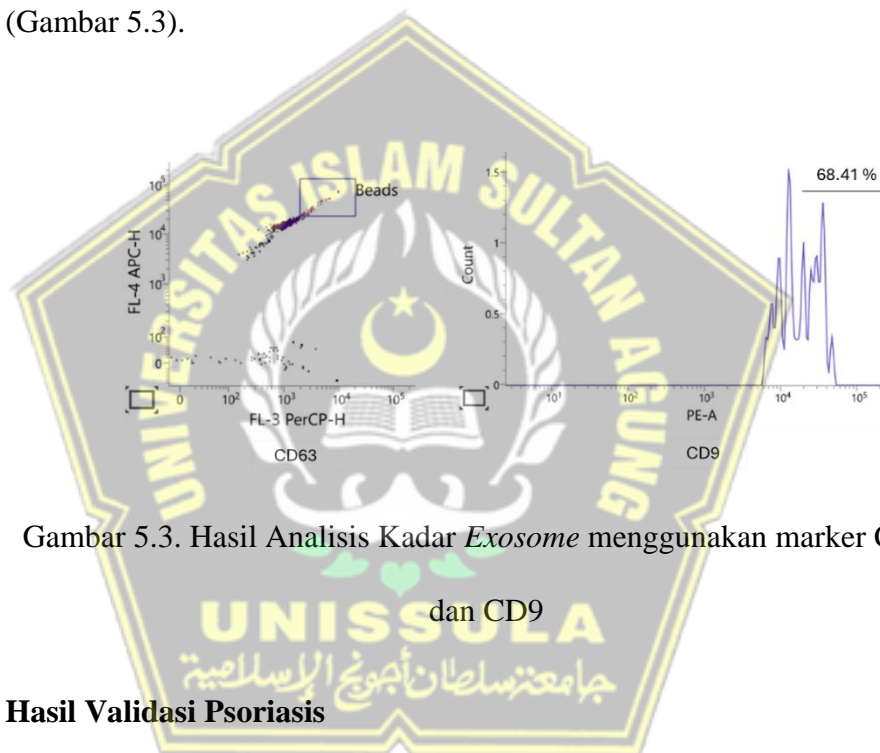
Penelitian ini juga memastikan kapasitas MSC dalam diferensiasi menjadi berbagai jenis sel dewasa seperti sel osteosit dan sel kondrosit yaitu dengan cara memberi medium spesifik menginduksi diferensiasi, baik menjadi osteosit maupun kondrosit. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa MSC mampu mengalami diferensiasi menjadi osteosit dan kondrosit yang terlihat oleh Alizarin-red staining dan Alician Blue Staining. (Gambar 5.2 A dan B).



Gambar 5.2. (A) 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).

Setelah tervalidasi, MSC kemudian diinkubasi dalam kondisi

hipoksia dengan kadar oksigen 5% selama 24 jam menggunakan box hipoksia. Setelah itu, medium kultur MSC yang mengandung sekretom MSC dikumpulkan dan difiltrasi menggunakan metode TFF dengan ukuran 100-500 kDa sehingga dapat diperoleh EH-MSC. Setelah diisolasi kadar *exosome* dianalisis menggunakan metode *flowcytometry* dan didapatkan bahwa kadar *exosome* yang didapatkan sebesar 10 ug/5 mL (Gambar 5.3).

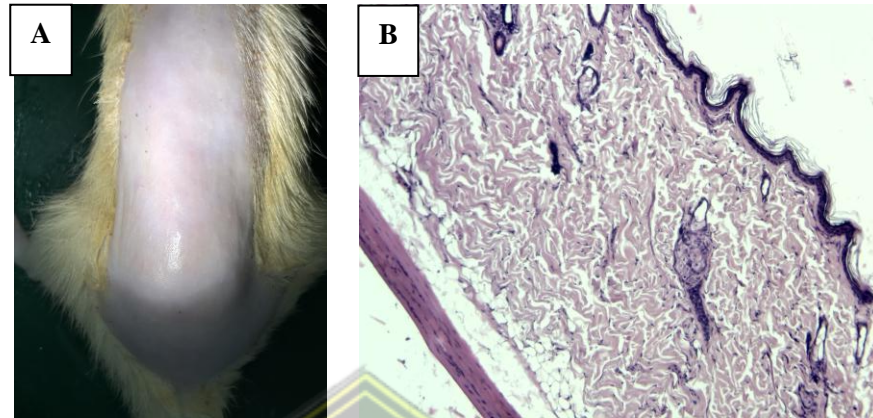


Gambar 5.3. Hasil Analisis Kadar *Exosome* menggunakan marker CD63 dan CD9

5.1.2. Hasil Validasi Psoriasis

Validasi pembentukan model psoriasis pada tikus dilakukan secara visual dengan membandingkan kondisi permukaan kulit pada tikus sehat dan tikus yang diinduksi IMQ. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa tikus sehat memiliki permukaan kulit tampak halus, tanpa lesi atau sisik, sedangkan tikus yang diinduksi IMQ kulit tampak menebal, bersisik, dan kemerahan. Terdapat skuamosa lesi menunjukkan karakteristik plak psoriatik dengan batas tegas, sebagaimana terlihat dalam Gambar 5.4. dan

5.5



Makroskopis Tikus Sehat

Mikroskopis Tikus Sehat

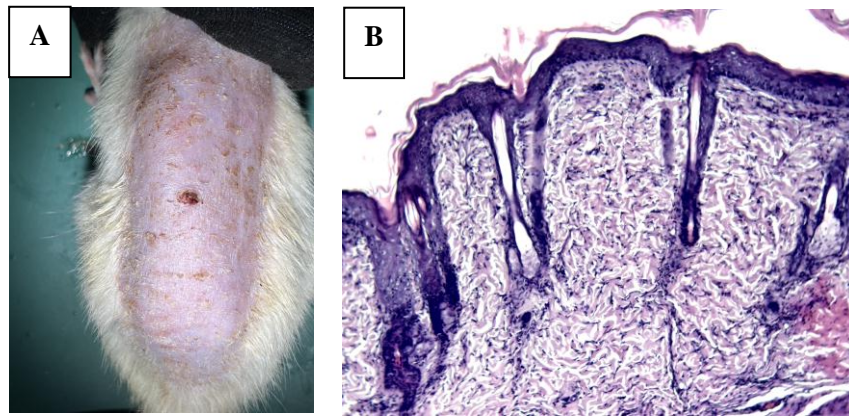
Gambar 5.4. Validasi Makroskopis dan Mikroskopis kulit Tikus Sehat dengan pewarnaan HE dan pembesaran 100

(A) Makroskopik tikus sehat

permukaan kulit tampak halus, tanpa lesi atau sisik

(B) Mikroskopis tikus sehat

Epidermis: Lapisan tipis dengan struktur berlapis normal, menunjukkan diferensiasi keratinosit yang baik, Dermis: Jaringan ikat padat dengan kolagen terorganisir, tanpa infiltrasi sel inflamasi. Tidak tampak hiperplasia, parakeratosis, atau spongiosis. Tidak ada elongasi rete ridges atau pembuluh darah superfisial yang menonjol.



Makroskopis Tikus Psoriasis

Mikroskopis Tikus Psoriais

Gambar 5.5. Validasi Makroskopis dan Mikroskopis kulit Tikus Psoriasis dengan pewarnaan HE dan pembesaran 100

(A) Makroskopik tikus Psoriais

Kulit tampak menebal, bersisik, dan kemerahan. Lesi menunjukkan karakteristik plak psoriatik dengan batas yang tegas dan permukaan skuamosa.

(B) Mikroskopis tikus Psoriasis,

Penebalan epidermis (akantosis) jelas, dengan rete ridge yang memanjang dan mendalam. Hiperkeratosis (penebalan stratum korneum) terlihat nyata. Parakeratosis (retensi inti sel pada lapisan stratum korneum) dapat diamati, menandakan turnover epidermis yang cepat. Dermis menunjukkan adanya infiltrasi sel radang mononuklear di daerah papiler, sesuai dengan respon inflamasi.

Setelah tikus tervalidasi mengalami Psoriasis, tikus yang tanpa induksi imq digunakan sebagai kontrol sehat (K1), sedangkan tikus yang mengalami Psoriasis akibat induksi imq dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan secara acak yaitu K2 (tikus Psoriasis dengan injeksi NaCl

dengan dosis 100 uL secara intradermal), K3 (tikus Psoriasis dengan injeksi Mtx 50mg secara intradermal), K4 dan K5 (tikus Psoriasis dengan injeksi EH-MSK dengan dosis masing-masing 100 µl dan 200 µl secara intradermal).

Injeksi EH-MSK diberikan pada hari ke-1 dan ke-3 setelah tikus dinyatakan mengalami psoriasis, dan pengambilan sampel jaringan dilakukan pada hari ke-22 setelah injeksi. Jaringan kulit kemudian dihomogenisasi menggunakan RIPA buffer yang telah ditambahkan inhibitor proteinase untuk menghambat kerusakan protein. Setelah jaringan terhomogenisasi menjadi suspensi, proses sentrifugasi dilakukan, dan supernatan dikumpulkan untuk analisis ekspresi FOXP3 dan K10 menggunakan metode PCR.

5.1.3. Ekspresi FOXP3

Tabel 5.1. Data Hasil Analisis Ekspresi FOXP3

Variabel	Kelompok					Sig. (p)
	K1 Normal N = 6	K2 Kel (-) N = 6	K3 Kel (+) N = 6	K4 100 µl N = 6	K5 200 µl N = 6	
Ekspresi FOXP3						
Mean ± SD	1,03±0,29	0,65±0,33	1,26±0,19	1,44±0,52	1,84±0,29	
Shapiro Wilk	*0,26	*0,11	*0,32	*0,29	*0,51	
Lavene test						0,76
One Way Anova						**<0,001

Keterangan : *Normal p>0.05 **Signifikan p<0.05

Data ekspresi FOXP3 dari lima kelompok (K1 hingga K5) menunjukkan variasi yang signifikan dalam konsentrasi. Kelompok K5 memiliki ekspresi FOXP3 tertinggi, yaitu $1,84 \pm 0,29$ pg/mL, diikuti oleh K4 dengan $1,44 \pm 0,52$ pg/mL, dan K3 dengan $1,26 \pm 0,19$ pg/mL. Kelompok K1 memiliki ekspresi yang lebih rendah sebesar $1,03 \pm 0,29$ pg/mL, sementara ekspresi terendah ditemukan pada K2 dengan $0,65 \pm 0,33$ pg/mL.

Analisis distribusi data menggunakan uji Shapiro-Wilk menunjukkan bahwa distribusi data pada setiap kelompok adalah normal ($p > 0,05$). Selanjutnya, uji homogenitas varians menggunakan Levene test mengonfirmasi bahwa data ekspresi FOXP3 pada kelima kelompok memiliki varians yang homogen ($p > 0,05$).

Analisis perbedaan ekspresi FOXP3 antar kelompok dilakukan menggunakan One-Way ANOVA, yang menghasilkan nilai signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Hasil ini menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok-kelompok tersebut. Dengan kata lain, perlakuan atau kondisi pada setiap kelompok memberikan pengaruh yang signifikan terhadap ekspresi FOXP3.

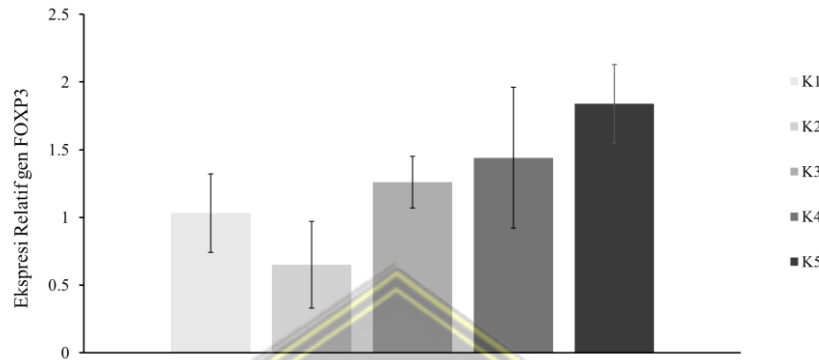
Tabel 5.2. Perbedaan rerata ekspresi FOXP3 antar dua kelompok dengan Uji Post Hoc LSD

Kelompok	Kelompok Perbandingan	Signifikansi
K1	K2	0,062
	K3	0,262
	K4	0,048*
	K5	<0,001*
K2	K1	0,062
	K3	0,005*
	K4	<0,001*
	K5	<0,001*
K3	K1	0,262
	K2	0,005*
	K4	0,362
	K5	0,007*
K4	K1	0,048*
	K2	<0,001*
	K3	0,362
	K5	0,054
K5	K1	<0,001*
	K2	<0,001*
	K3	0,007*
	K4	0,054

Keterangan : *Uji Post Hoc LSD dengan nilai $p < 0.05$

Berdasarkan data ekspresi FOXP3 yang memiliki beda nyata setelah uji uji parametrik One Way ANOVA. Selanjutnya, untuk mengevaluasi hubungan antar kelompok, dilakukan uji post hoc LSD, karena data bersifat normal dan homogen. Data hasil uji post hoc LSD tersebut ditampilkan dalam Tabel 5.2. Hasil uji post hoc LSD pada Tabel 5.2 menunjukkan bahwa kelompok K1 berbeda signifikan dengan K4 ($p = 0,048$) dan K5 ($p < 0,001$), namun tidak berbeda signifikan dengan K2 ($p = 0,062$) dan K3 ($p = 0,262$). Kelompok K2 menunjukkan perbedaan signifikan dengan K3 ($p = 0,005$), K4 ($p < 0,001$), dan K5 ($p < 0,001$). Pada kelompok K3, perbedaan signifikan hanya ditemukan terhadap K5 (p

= 0,007), sedangkan K4 dan K5 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p = 0,054$).



Gambar 5.6. Grafik Ekspresi FOXP3.

Terdapat pola peningkatan ekspresi FOXP3 secara *dose dependent manner*, di mana pemberian dosis yang lebih tinggi menghasilkan kenaikan ekspresi FOXP3 yang lebih besar, dengan dosis tertinggi menunjukkan peningkatan yang paling nyata dibandingkan kelompok dosis rendah dan kontrol.

5.1.4 Ekspresi K10

Tabel 5.3. Data Hasil Analisis Ekspresi K10

Variabel	Kelompok					Sig.(p)
	K1 Normal N=6	K2 Kel (-) N=6	K3 Kel (+) N=6	K4 100 µl N=6	K5 200 µl N=6	
Ekspresi K10						
Mean±	1,04±0,29	3,86±0,67	3,36±0,58	2,15±0,45	1,35±0,71	
SD						
Shapiro Wilk	0,36	0,15	0,42	0,25	0,98	
Lavene test						0,70
One Way Anova						<0,001

Keterangan : *Normal $p > 0.05$ **Signifikan $p < 0.05$

Data ekspresi K10 dari lima kelompok (K1 hingga K5) menunjukkan variasi yang signifikan dalam konsentrasi. Kelompok K2 memiliki ekspresi K10 tertinggi, yaitu $3,86 \pm 0,67$ pg/mL, diikuti oleh K3 dengan $3,36 \pm 0,58$ pg/mL, dan K4 dengan $2,15 \pm 0,45$ pg/mL. Kelompok K5 memiliki ekspresi yang lebih rendah sebesar $1,35 \pm 0,71$ pg/mL, sementara ekspresi terendah ditemukan pada K1 dengan $1,04 \pm 0,29$ pg/mL.

Analisis distribusi data menggunakan uji Shapiro-Wilk menunjukkan bahwa distribusi data pada setiap kelompok adalah normal ($p > 0,05$). Selanjutnya, uji homogenitas varians menggunakan Levene test mengonfirmasi bahwa data ekspresi K10 pada kelima kelompok memiliki varians yang homogen ($p > 0,05$).

Analisis perbedaan ekspresi K10 antar kelompok dilakukan menggunakan One-Way ANOVA, yang menghasilkan nilai signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Hasil ini menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok-kelompok tersebut. Dengan kata lain, perlakuan atau kondisi pada setiap kelompok memberikan pengaruh yang signifikan terhadap ekspresi K10.

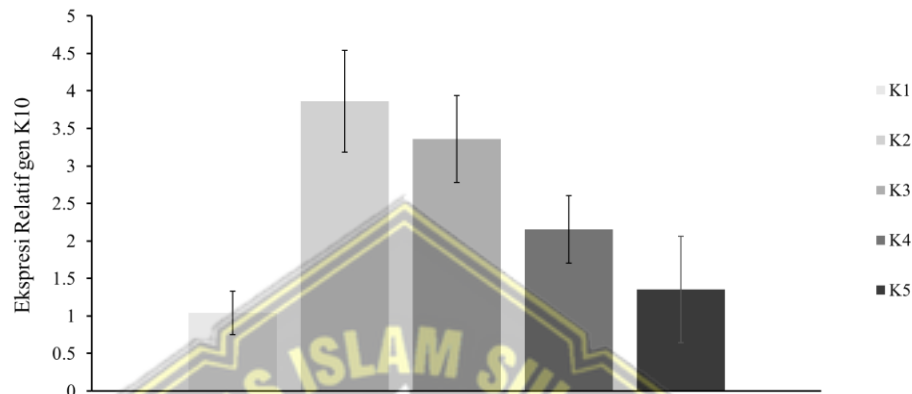
Tabel 5.4. Perbedaan rerata ekspresi K10 antar dua kelompok dengan Uji Post Hoc LSD

Kelompok	Kelompok Perbandingan	Signifikansi
K1	K2	<0,001*
	K3	<0,001*
	K4	0,002*
	K5	0,345
K2	K1	<0,001*
	K3	0,135
	K4	<0,001*
	K5	<0,001*
K3	K1	<0,001*
	K2	0,135
	K4	<0,001*
	K5	<0,001*
K4	K1	0,002*
	K2	<0,001*
	K3	<0,001*
	K5	0,022*
K5	K1	0,345
	K2	<0,001*
	K3	<0,001*
	K4	0,022*

Keterangan : *Uji Post Hoc LSD dengan nilai $p < 0.05$

Berdasarkan data ekspresi K10 yang memiliki beda nyata setelah uji uji parametrik One Way ANOVA. Selanjutnya, untuk mengevaluasi hubungan antar kelompok, dilakukan uji post hoc LSD, karena data bersifat normal dan homogen. Data hasil uji post hoc LSD tersebut ditampilkan dalam Tabel 5.4. Berdasarkan hasil analisis, menunjukkan bahwa kelompok K1 berbeda signifikan dengan K2, K3, dan K4 ($p < 0,05$), namun tidak berbeda signifikan dengan K5 ($p = 0,345$). Kelompok K2 menunjukkan perbedaan signifikan dengan K4 dan K5 ($p < 0,05$), tetapi tidak berbeda signifikan dengan K3 ($p = 0,135$). Pada kelompok K3, perbedaan signifikan ditemukan terhadap K4 dan K5 ($p < 0,05$). Sementara

itu, kelompok K4 juga menunjukkan perbedaan signifikan dengan K5 ($p = 0,022$).



Gambar 5.7. Grafik Ekspresi K10.

Grafik K10 menunjukkan pola dose-dependent, di mana peningkatan dosis EH-MSC berpengaruh terhadap penurunan ekspresi K10, dengan dosis tertinggi memberikan efek paling signifikan.

5.2. Pembahasan Hasil Penelitian

Exosome merupakan vesikel lipid berlapis ganda berukuran 30–150 nm yang mengandung protein, lipid, dan asam nukleat. Sel punca mesenkimal (MSC) adalah sel multipotensial dengan sifat imunomodulator dan antiinflamasi. MSC dan *exosome* yang dihasilkannya berperan dalam regulasi inflamasi serta perbaikan jaringan pada psoriasis.¹⁹ *Exosome* MSC mengandung miRNA, protein, dan enzim yang berperan dalam regulasi ekspresi gen dan respon imun pada psoriasis. miRNA dalam *exosome* berkontribusi terhadap pengendalian disfungsi

imun serta meningkatkan polarisasi makrofag M2 yang bersifat antiinflamasi. Selain itu, keratin 10 (K10) berperan penting dalam patogenesis psoriasis karena perubahan ekspresinya dapat mengganggu diferensiasi dan homeostasis epidermis.²⁰

FOXP3 merupakan faktor transkripsi utama yang menandai regulatory T cells (Tregs) dan berperan penting dalam menjaga keseimbangan imun serta menekan reaksi inflamasi yang berlebihan. Defisiensi atau disregulasi Treg dan FOXP3 telah diidentifikasi sebagai bagian dari mekanisme patogenik psoriasis, karena menurunnya FOXP3 berkorelasi dengan gangguan fungsi Treg yang gagal menekan aktivasi sel T pro-inflamasi di kulit lesi psoriatik. Beberapa miRNA tertentu seperti miR-210 dapat menarget ekspresi FOXP3 secara negatif dalam psoriasis, sehingga menurunkan fungsi suppressive Treg dan memperburuk inflamasi kulit.³⁴ Selain itu, Keratin 10 (K10) adalah marker diferensiasi keratinosit yang menandai tahap terminal diferensiasi epidermis. Pada psoriasis, diferensiasi keratinosit terganggu sehingga ekspresi K10 sering meningkat atau tidak sesuai dengan epidermis normal akibat proliferasi sel yang berlebihan serta disregulasi siklus pertumbuhan kulit.⁴⁷

Model psoriasis pada penelitian ini dibentuk melalui induksi Imiquimod (IMQ) 5% secara topikal selama 7 hari. IMQ sebagai agonis Toll-like receptor 7/8 (TLR7/8) mengaktivasi sel dendritik dan memicu respons imun melalui poros IL-23/Th17, sehingga meningkatkan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-17, IL-22, dan TNF- α .^{23,24} Aktivasi jalur ini

menyebabkan hiperproliferasi keratinosit dan gangguan diferensiasi epidermis yang ditandai dengan akantosis, hiperkeratosis, dan parakeratosis.²⁵

Kelompok K1 merupakan kontrol sehat yang tidak diinduksi IMQ, sehingga menunjukkan struktur kulit normal tanpa inflamasi.

Kelompok K2 diinduksi IMQ namun hanya diberikan NaCl 0,9%, sehingga berfungsi sebagai kontrol psoriasis. Pada K2 tampak gambaran klinis dan histopatologis khas psoriasis, disertai penurunan ekspresi FOXP3 dan peningkatan ekspresi K10 sebagai akibat aktivasi inflamasi berkelanjutan.^{26,27}

Perbedaan antara K1 dan K2 menegaskan bahwa induksi IMQ berhasil membentuk model psoriasis-like yang valid sebagai dasar evaluasi terapi pada kelompok perlakuan.

Pada penelitian ini, pemberian EH-MSc dengan dosis 100 µl dan 200 µl pada tikus model psoriasis bertujuan untuk mengevaluasi pengaruhnya terhadap ekspresi FOXP3 dan K10 serta hubungan kedua parameter ini dengan regulasi imun dan diferensiasi epidermis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis 200 µl EH-MSc mampu meningkatkan ekspresi FOXP3 dan menurunkan ekspresi K10. Sementara itu, dosis 100 µl menunjukkan peningkatan ekspresi Foxp3, meskipun belum optimal, ditunjukkan dari uji statistik dosis ini tetap memberikan efek imunomodulator dan perbaikan diferensiasi keratinosit. Pemberian EH-MSc menekan inflamasi melalui peningkatan FOXP3 dan fungsi

Treg, sehingga menurunkan stimulus inflamasi pada keratinosit. Kondisi ini menyebabkan penurunan ekspresi K10 yang bersifat patologis dan mengarah pada pemulihan homeostasis epidermis.

Peningkatan ekspresi FOXP3 dibandingkan dengan kelompok 2 pada tikus psoriasis yang diberi EH-MSC dosis 100 μ l dan 200 μ l, terutama pada dosis 200 μ l, menunjukkan aktivasi mekanisme regulasi imun yang berperan dalam pengendalian inflamasi kulit. FOXP3 merupakan faktor transkripsi utama *Regulatory T cells* (Treg) yang menekan aktivasi sel T pro-inflamasi seperti Th17 dan Th1, yang berperan dominan dalam patogenesis psoriasis. Penurunan FOXP3 pada lesi psoriasis diketahui berkaitan dengan berkurangnya fungsi Treg dan peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti IL-17 dan TNF- α . Peningkatan FOXP3 setelah pemberian EH-MSC mengindikasikan bahwa eksosom mampu memulihkan keseimbangan imun melalui peningkatan fungsi Treg, sejalan dengan laporan bahwa MSC-derived *exosome* mengandung miRNA dan protein imunomodulator yang menstabilkan ekspresi FOXP3. Efek ini lebih optimal pada dosis 200 μ g, yang menunjukkan bahwa peningkatan dosis memberikan muatan bioaktif yang lebih besar untuk modulasi sistem imun.^{35,48,49}

Selain efek imunomodulator, pemberian EH-MSC juga menurunkan ekspresi Keratin 10 (K10), terutama pada dosis 200 μ l. K10 merupakan marker diferensiasi terminal keratinosit suprabasal yang pada psoriasis sering meningkat akibat hiperproliferasi keratinosit dan

gangguan diferensiasi epidermis. Psoriasis ditandai oleh pergeseran ekspresi dari keratin diferensiasi (K1/K10) menuju keratin stres (K6/K16/K17), yang mencerminkan kegagalan maturasi epidermis. Penurunan ekspresi K10 setelah pemberian EH-MSC menunjukkan perbaikan diferensiasi dan homeostasis epidermis, yang kemungkinan dipengaruhi oleh penurunan inflamasi melalui peningkatan FOXP3 dan aktivitas Treg, sehingga menciptakan lingkungan mikro kulit yang mendukung diferensiasi keratinosit normal.^{36,50}

Dosis 200 μ l EH-MSC menunjukkan efek yang lebih kuat dibandingkan dosis 100 μ l baik pada ekspresi FOXP3 maupun K10, yang menegaskan bahwa efek EH-MSC bersifat dose-dependent. Dosis yang lebih tinggi kemungkinan membawa lebih banyak eksosomal miRNA dan protein imunoregulator, yang secara sinergis menekan jalur inflamasi psoriatik (IL-23/IL-17 axis) sekaligus memperbaiki diferensiasi keratinosit. *Exosome* MSC dosis tinggi lebih efektif dalam menurunkan inflamasi dan mempercepat regenerasi jaringan kulit pada model penyakit inflamasi kronis.^{51,52}

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa EH-MSC dosis 100 μ l dan 200 μ l meningkatkan ekspresi FOXP3 dan menurunkan K10, dengan dosis 200 μ l memberikan efek paling optimal. Peningkatan FOXP3 berkontribusi pada penguatan regulasi imun melalui aktivasi Treg, sedangkan penurunan K10 mencerminkan perbaikan diferensiasi dan homeostasis epidermis. Kombinasi kedua efek ini

mendukung potensi EH-MSK sebagai pendekatan terapeutik yang menargetkan baik aspek imunologis maupun struktural pada psoriasis-like.

5.2 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan dalam interpretasi hasil dan pengembangan penelitian selanjutnya, antara lain:

1. Model Hewan Eksperimental

Penelitian ini menggunakan model tikus Wistar dengan induksi Imiquimod (IMQ) untuk meniru kondisi psoriasis pada manusia. Meskipun model IMQ secara luas digunakan karena kemiripan imunopatogenesisnya dengan psoriasis manusia (aktivasi poros IL-23/Th17), model ini tetap tidak sepenuhnya merepresentasikan kompleksitas penyakit psoriasis kronik pada manusia, terutama terkait faktor genetik, lingkungan, dan perjalanan penyakit jangka panjang.

2. Parameter yang Terbatas pada Marker Molekuler

Evaluasi efek EH-MSK hanya difokuskan pada ekspresi FOXP3 dan K10 sebagai marker imunoregulator dan diferensiasi epidermal. Penelitian ini belum menilai sitokin proinflamasi utama seperti IL-17, IL-23, TNF- α , maupun jalur pensinyalan spesifik seperti NF- κ B, MAPK, dan JAK/STAT secara langsung, sehingga mekanisme molekuler detail belum dapat dijelaskan secara menyeluruh.

3. Tidak Dilakukan Evaluasi Protein Secara Kuantitatif

Pemeriksaan dilakukan menggunakan metode PCR untuk menilai ekspresi mRNA. Penelitian ini belum melakukan konfirmasi pada tingkat protein (misalnya dengan Western blot atau imunohistokimia kuantitatif), sehingga belum dapat dipastikan sepenuhnya bahwa perubahan ekspresi gen berbanding lurus dengan perubahan ekspresi protein fungsional.

4. Durasi Pengamatan Relatif Singkat

Penelitian ini menggunakan desain post-test only tanpa evaluasi jangka panjang. Oleh karena itu, efek keberlanjutan (sustained effect) atau kemungkinan kekambuhan inflamasi setelah terapi EH-MSC belum dapat dievaluasi.

5. Karakterisasi Exosome Terbatas

Meskipun telah dilakukan validasi menggunakan marker CD63 dan CD9, penelitian ini belum melakukan karakterisasi lanjutan seperti analisis ukuran partikel (NTA), morfologi (TEM), maupun profiling miRNA spesifik yang terkandung dalam EH-MSC yang mungkin berperan dalam modulasi FOXP3 dan K10.

6. Belum Dilakukan Uji Toksisitas dan Keamanan Sistemik

Penelitian ini berfokus pada efektivitas biologis EH-MSC tanpa mengevaluasi parameter toksisitas sistemik atau efek terhadap organ lain, sehingga aspek keamanan jangka panjang belum dapat disimpulkan.

7. Variasi Biologis Individu Hewan Coba

Meskipun telah dilakukan randomisasi, variasi respons biologis antar hewan tetap dapat memengaruhi hasil penelitian, terutama pada parameter imunologis yang bersifat dinamis.

Dengan mempertimbangkan keterbatasan tersebut, penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan evaluasi multi-parameter inflamasi, konfirmasi ekspresi protein, pengamatan jangka panjang, serta studi translasi klinis guna memperkuat potensi EH-MSC sebagai terapi inovatif pada psoriasis.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Hasil penelitian tentang pengaruh injeksi EH-MSC secara intradermal terhadap peningkatan ekspresi FOXP3 dan K10 pada tikus jantan galur Wistar model psoriasis menunjukkan hal-hal berikut:

- a. Terdapat pengaruh pemberian (*Exosome hypoxia mesenchymal stem cell*) EH-MSC dosis 100 μ l/ekor dan 200 μ l/ekor terhadap ekspresi FOXP3. Ekspresi FOXP3 pada kelompok tikus model psoriasis yang diberi *exosome* 100 μ l/ekor dan 200 μ l/ekor menunjukkan perbedaan dibandingkan dengan kelompok kontrol, yang mencerminkan adanya modulasi respons imun.
- b. Terdapat pengaruh pemberian (*Exosome hypoxia mesenchymal stem cell*) EH-MSC dosis 100 μ l/ekor dan 200 μ l/ekor terhadap ekspresi Keratin 10 (K10) pada tikus model psoriasis dibandingkan dengan kelompok kontrol. Ekspresi Keratin 10 (K10) pada kelompok yang diberi *exosome* 100 μ l/ekor dan 200 μ l/ekor menunjukkan perbedaan yang mengarah pada perbaikan proses diferensiasi keratinosit.

6.2. Saran

- a. Penelitian selanjutnya disarankan untuk mengukur ekspresi sitokin antiinflamasi dan proinflamasi lain, seperti IL-10, IL-17, dan TNF- α ,

serta mengevaluasi hubungannya dengan ekspresi FOXP3 dan K10 setelah pemberian EH-MSC pada model psoriasis-like.

- b. Melakukan penelitian translasi berupa uji klinis fase awal pada manusia perlu dipertimbangkan untuk mengevaluasi keamanan, dosis optimal, serta potensi terapeutik EH-MSC sebagai terapi berbasis *exosome* pada penyakit psoriasis.



DAFTAR PUSTAKA

1. 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. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10752035/>
2. 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>
3. Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, Wu D, Alicandro G, McGonagle D, Guo C, Dellavalle R, Grada A, Wong P, La Vecchia C, Tam LS, Cooper KD, Naghavi M. The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights From the Global Burden of Disease 2019 Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 16;8:743180. doi: 10.3389/fmed.2021.743180. PMID: 34977058; PMCID: PMC8716585. <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.743180/full>
4. Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, Wu D, Alicandro G, McGonagle D, Guo C, Dellavalle R, Grada A, Wong P, La Vecchia C, Tam LS, Cooper KD, Naghavi M. The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights From the Global Burden of Disease 2019 Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 16;8:743180. doi: 10.3389/fmed.2021.743180. PMID: 34977058; PMCID: PMC8716585. <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.743180/full>
5. Putri, N., Fitri, E. W., & Kurniawan, R. (2025). Karakteristik Pasien Psoriasis di RSPUR Kota Banda Aceh Periode 2021–2023. *Akademisi Masa Depan: Jurnal Penelitian Multidisiplin Ilmiah dan Lanjutan*, 3(1), 203–212. <https://doi.org/10.61579/future.v3i1.371>
6. 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>
7. Zhang, B.; Lai, R.C.; Sim, W.K.; Choo, A.B.H.; Lane, E.B.; Lim, S.K. Topical Application of Mesenchymal Stem Cell Exosomes Alleviates the Imiquimod Induced Psoriasis-Like Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22,

720. <https://doi.org/10.3390/ijms22020720>

8. 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>
9. Membrive-Jiménez, C.; Vieira-Maroun, S.; Márquez-Pete, N.; Cura, Y.; Pérez-Ramírez, C.; Tercedor-Sánchez, J.; Jiménez-Morales, A.; Ramírez-Tortosa, M.d.C. ABCG1, ABCG2 and FOXP3: Predictive Biomarkers of Toxicity from Methotrexate Treatment in Patients Diagnosed with Moderate-to-Severe Psoriasis. *Biomedicines* 2023, 11, 2567.
10. Elango T, Sun J, Zhu C, Zhou F, Zhang Y, Sun L, Yang S, Zhang X. Mutational analysis of epidermal and hyperproliferative type I keratins in mild and moderate psoriasis vulgaris patients: a possible role in the pathogenesis of psoriasis along with disease severity. *Hum Genomics*. 2018 May 21;12(1):27. doi: 10.1186/s40246-018-0158-2. PMID: 29784039; PMCID: PMC5963134. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5963134/>
11. Indirubin combined with umbilical cord mesenchymal stem cells to relieve psoriasis-like skin lesions in BALB/c mice, ORIGINAL RESEARCH article, *Front. Immunol.*, 16 November 2022 Sec. Inflammation Volume 13 – 2022 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1033498>
12. 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/>
13. Kaur, M., Sharma, S., Kukreja, S., Kaur, J., & Bassi, R. (2016). Study of oxidative stress in patients of psoriasis. *International Journal of Research in Dermatology*, 2(4), 95–98. <https://doi.org/10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20164007>
14. 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/>
15. Deng, G., Song, X. dan Greene, MI (2020), FoxP3 dalam biologi sel T reg : perspektif molekuler dan struktural. *Clin Exp Immunol*, 199: 255-262. <https://doi.org/10.1111/cei.13357>

16. Kanda, N.; Hoashi, T.; Saeki, H. Defek Sel T Regulatori pada Psoriasis dan Pendekatan Terapi. *J. Clin. Med.* 2021 , 10 , 3880. <https://doi.org/10.3390/jcm10173880>
17. Zhang, X.; Yin, M.; Zhang, L.-j. Keratin 6, 16, dan 17—Molekul Alarmin Penghalang Kritis pada Luka Kulit dan Psoriasis. *Sel* 2019 , 8 , 807. <https://doi.org/10.3390/cells8080807>
18. Elango T, Sun J, Zhu C, Zhou F, Zhang Y, Sun L, Yang S, Zhang X. Mutational analysis of epidermal and hyperproliferative type I keratins in mild and moderate psoriasis vulgaris patients: a possible role in the pathogenesis of psoriasis along with disease severity. *Hum Genomics.* 2018 May 21;12(1):27. doi: 10.1186/s40246-018-0158-2. PMID: 29784039; PMCID: PMC5963134. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5963134/>
19. Dairov, A.; Sekenova, A.; Alimbek, S.; Nurkina, A.; Shakhatbayev, M.; Kumasheva, V.; Kuanysh, S.; Adish, Z.; Issabekova, A.; Ogay, V. Psoriasis: Fleksibilitas Sel Induk Mesenkim dan Terapi Exosome. *Biomolekul* 2024 , 14 , 1351. <https://doi.org/10.3390/biom14111351>
20. Timis TL, Orasan RI. Understanding psoriasis: Role of miRNAs. *Biomed Rep.* 2018 Nov;9(5):367-374. doi: 10.3892/br.2018.1146. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30402223; PMCID: PMC6200992. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6200992/>
21. Marco Iuliano et.al, Extracellular vesicles in psoriasis: from pathogenesis to possible roles in therapy, Volume 15 – 2024 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1360618>
22. González-Cubero E, González-Fernández ML, Gutiérrez-Velasco L, Navarro-Ramírez E, Villar-Suárez V. Isolation and characterization of exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *J Anat.* 2021 May;238(5):1203-1217. doi: 10.1111/joa.13365. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33372709;PMCID: PMC8053584. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8053584/>
23. Ye J, Wang Y, Liu X, Li L, Opejin A, Hsueh EC, Luo H, Wang T, Hawiger D, Peng G. TLR7 Signaling Regulates Th17 Cells and Autoimmunity: Novel Potential for Autoimmune Therapy. *J Immunol.* 2017 Aug 1;199(3):941-954. doi: 10.4049/jimmunol.1601890. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28652396; PMCID: PMC5542577.
24. Sarkar D, Pramanik A, Saha J, Das D, Mahanti K, Mahato M, Mondal P, Bhattacharyya S. Amelioration of imiquimod induced psoriasis through

reduction in IL-17A and Th17 population by dihydromyricetin involves regulation of ROR γ t pathway. *Int Immunopharmacol.* 2025 Apr 24;153:114492. doi: 10.1016/j.intimp.2025.114492. Epub 2025 Mar 19. PMID: 40112600.

25. Cuesta-Gomez, N.; Medina-Ruiz, L.; Graham, G.J.; Campbell, J.D.M. IL-6 and TGF- β -Secreting Adoptively-Transferred Murine Mesenchymal Stromal Cells Accelerate Healing of Psoriasis-like Skin Inflammation and Upregulate IL-17A and TGF- β . *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 10132. <https://doi.org/10.3390/ijms241210132>
26. Wu M, Dai C, Zeng F. Cellular Mechanisms of Psoriasis Pathogenesis: A Systemic Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023 Sep 14;16:2503-2515. doi: 10.2147/CCID.S420850. PMID: 37727872; PMCID: PMC10506593.
27. Armstrong, A.W., Blauvelt, A., Callis Duffin, K. et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers* 11, 45. 2025. <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00630-5>
28. Li B, Huang L, Lv P, Li X, Liu G, Chen Y, Wang Z, Qian X, Shen Y, Li Y, Fang W. The role of Th17 cells in psoriasis. *Immunol Res.* 2020 Oct;68(5):296-309. doi: 10.1007/s12026-020-09149-1. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32827097.
29. Maeda S, Hayami Y, Naniwa T, Ueda R. The Th17/IL-23 Axis and Natural Immunity in Psoriatic Arthritis. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:539683. doi: 10.1155/2012/539683. Epub 2012 Apr 1. PMID: 22545055; PMCID: PMC3321531.
30. Zhou, X., Chen, Y., Cui, L. et al. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis* 13, 81 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04523-3>
31. 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.
32. Li, HJ., Wu, NL., Lee, GA. et al. The Therapeutic Potential and Molecular Mechanism of Isoflavone Extract against Psoriasis. *Sci Rep* 8, 6335. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24726-z>
33. Lee YG, Jung Y, Choi HK, Lee JI, Lim TG, Lee J. Natural Product-Derived Compounds Targeting Keratinocytes and Molecular Pathways in Psoriasis Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2024 May 31;25(11):6068. doi: 10.3390/ijms25116068. PMID: 38892253; PMCID: PMC11172960.

34. Kanda N, Hoashi T, Saeki H. The Defect in Regulatory T Cells in Psoriasis and Therapeutic Approaches. *J Clin Med.* 2021 Aug 29;10(17):3880. doi: 10.3390/jcm10173880. PMID: 34501328; PMCID: PMC8432197.
35. L. Nussbaum, Y.L. Chen, G.S. Ogg, Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment, *British Journal of Dermatology*, Volume 184, Issue 1, 1 January 2021, Pages 14–24, <https://doi.org/10.1111/bjd.19380>
36. Mommers JM, van Rossum MM, van Erp PE, van De Kerkhof PC. Changes in keratin 6 and keratin 10 (co-)expression in lesional and symptomless skin of spreading psoriasis. *Dermatology.* 2000;201(1):15-20. doi: 10.1159/000018422. PMID: 10971053.
37. Bernerd F, Magnaldo T, Darmon M. Delayed onset of epidermal differentiation in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1992 Jun;98(6):902-10. doi: 10.1111/1523-1747.ep12460344. PMID: 1375620.
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 Oct 24;14(11):1351. doi: 10.3390/biom14111351. PMID: 39595528; PMCID: PMC11591958.
39. Barbetta C, Bonomi F, Lepri G, Furst DE, Randone SB, Guiducci S. Mesenchymal Stem-Cell-Derived Exosomes and MicroRNAs: Advancing Cell-Free Therapy in Systemic Sclerosis. *Cells.* 2025 Jul 3;14(13):1018. doi: 10.3390/cells14131018. PMID: 40643538; PMCID: PMC12249468.
40. Van Griensven M, Balmayor ER. Extracellular vesicles are key players in mesenchymal stem cells' dual potential to regenerate and modulate the immune system. *Adv Drug Deliv Rev.* 2024 Apr;207:115203. doi: 10.1016/j.addr.2024.115203. Epub 2024 Feb 9. PMID: 38342242.
41. 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.
42. Dopytalska, K.; Ciechanowicz, P.; Wiszniewski, K.; Szymańska, E.; Walecka, I. Peran Faktor Epigenetik pada Psoriasis. *Int. J.Mol. Sains.* 2021 , 22 , 9294. <https://doi.org/10.3390/ijms22179294>
43. Orsmond A, Bereza-Malcolm L, Lynch T, March L, Xue M. Skin Barrier Dysregulation in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 7;22(19):10841. doi:

10.3390/ijms221910841. PMID: 34639182; PMCID: PMC8509518.

44. Xiuting Li, Yik Weng Yew, Keertana Vinod Ram, Hazel H. Oon, Steven Tien Guan Thng, U.S. Dinish, Malini Olivo. Structural and functional imaging of psoriasis for severity assessment and quantitative monitoring of treatment response using high-resolution optoacoustic imaging, *Photoacoustics*, Volume 38,2024, 100611, ISSN 2213-5979, <https://doi.org/10.1016/j.pacs.2024.100611>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213597924000284>)
45. Ye, YM., Zhao, YX., Xiang, LR. et al. The Immunomodulatory mechanism and research progress of mesenchymal stem cells in the treatment of allergic rhinitis. *Stem Cell Res Ther* 16, 188 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04333-2>
46. Weidong Zhu1 , Chang Qi1 , Chenxi Shi1 , Hongli Yang1 , Feng Shi2,* , Yayun Ding1. Indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) Mediates the Suppression of T Cells by IFN- γ Primed Mesenchymal Stromal Cells in the Treatment of Psoriasis-Like Inflammation. *Front. Biosci. (Landmark Ed)* 2024; 29(12): 411 <https://doi.org/10.31083/j.fbl2912411>
47. Gao L, Dou J, Zhang B, Zeng J, Cheng Q, Lei L, Tan L, Zeng Q, Ding S, Guo A, Cheng H, Yang C, Luo Z, Lu J. Ozone therapy promotes the differentiation of basal keratinocytes via increasing Tp63-mediated transcription of KRT10 to improve psoriasis. *J Cell Mol Med.* 2020 Apr;24(8):4819-4829. doi: 10.1111/jcmm.15160. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32168425; PMCID: PMC7176851.
48. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015 Sep 5;386(9997):983-94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7. Epub 2015 May 27. PMID: 26025581.
49. Wei B, Wei M, Huang H, Fan T, Zhang Z, Song X. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: A Promising Therapeutic Strategy for Age-Related Diseases. *Cell Prolif.* 2025 May;58(5):e13795. doi: 10.1111/cpr.13795. Epub 2024 Dec 20. PMID: 39704104; PMCID: PMC12099225.
50. Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, Girolomoni G. The Interplay Between Keratinocytes and Immune Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. *Front Immunol.* 2018 Jul 6;9:1549. doi: 10.3389/fimmu.2018.01549. PMID: 30034395; PMCID: PMC6043636.
51. Li J, Huang Y, Sun H, Yang L. Mechanism of mesenchymal stem cells and exosomes in the treatment of age-related diseases. *Front Immunol.* 2023 May 18;14:1181308. doi: 10.3389/fimmu.2023.1181308. PMID: 37275920; PMCID: PMC10232739.

52. Saleem M, Shahzad KA, Marryum M, Singh S, Zhou Q, Du S, Wang S, Shao C, Shaikh II. Exosome-based therapies for inflammatory disorders: a review of recent advances. *Stem Cell Res Ther.* 2024 Dec 18;15(1):477. doi: 10.1186/s13287-024-04107-2. PMID: 39695750; PMCID: PMC11657721.
53. van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol.* 2009;182(9):5836–5845.
54. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496
55. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227–255.
56. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, et al. IL-23 and IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: potential therapeutic targets. *J Invest Dermatol.* 2012;132(1):1–8.
57. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018). *J Extracell Vesicles.* 2018;7(1):1535750.
58. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013;200(4):373–383.
59. Lai RC, Yeo RWY, Tan KH, Lim SK. Exosomes for drug delivery – a novel application for the mesenchymal stem cell. *Biotechnol Adv.* 2013;31(5):543–551.
60. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. *Methods.* 2001;25(4):402–408.
61. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science.* 2020;367(6478):eaau6977.