

**PENGARUH PEMBERIAN *EXOSOME HYPOXIA*
MESENCHYMAL STEM CELLS (EH-MSC) TERHADAP
EKSPRESI *SUPEROXIDE DISMUTASE* (SOD)
DAN FILAGGRIN
(Studi Eksperimental *in Vivo* Pada Tikus Wistar *Psoriasis Like*
yang diinduksi IMQ)**

Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Sylvienia

MBK. 2424010527

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

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN *EXOSOME HYPOXIA*
MESENCHYMAL STEM CELLS (EH-MSC) TERHADAP
EKSPRESI *SUPEROXIDE DISMUTASE* (SOD)**

DAN FILAGGRIN

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

Disusun oleh:

Sylvienia

MBK. 2424010527

Telah dipertahankan didepan Tim Penguji

Jumat, 13 Februari 2026

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

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

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

Mengetahui,

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



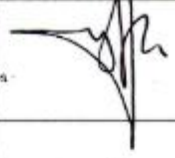
Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes
NIK. 210.198.046

LEMBAR PENGESAHAN DEWAN PENGUJI

Laporan Tesis Dengan Judul “PENGARUH PEMBERIAN *EXOSOME HYPOXIA MESENCHYMAL STEM CELLS* (EH-MSC) TERHADAP EKSPRESI *SUPEROXIDE DISMUTASE* (SOD) DAN *FILAGGRIN*” (Studi Eksperimental *in Vivo* Pada Tikus Wistar *Psoriasis Like* yang diinduksi IMQ) ini telah dipertahankan di depan Penguji Sidang Akhir pada:

Hari : Jumat

Tanggal : 13 Februari 2026

NO.	NAMA	JABATAN	TANDA TANGAN
1.	Prof. Dr. dr. Prasetyowati Subchan, Sp.DVE, Subsp.DKE, 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. Sri Priyantini, Sp.A	Pembimbing I	
5.	Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B	Pembimbing II	

PERNYATAAN

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

Semarang, Februari 2026



(Sylvienia)

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Sylvienia
Tempat / tanggal lahir : Bogor, 9 Mei 1987
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. TK Al-Irsyad : Lulus tahun 1993
2. SD Duta Indah : Lulus tahun 1999
3. SMP Angkasa : Lulus tahun 2002
4. SMAN 67 Halim : Lulus tahun 2005
5. S1 Fakultas Kedokteran YARSI : Lulus tahun 2011
6. Profesi Dokter : Lulus tahun 2013
7. Magister Ilmu Biomedik FK Unissula : 2024 - Sekarang

C. Riwayat Keluarga

1. Nama Ayah : Rusdi Djawas, BE
2. Nama Ibu : Khaeriah Ali Marta
3. Nama Suami : dr. Hendi Octary
4. Nama Anak : 1. Nayla Sakinah
2. Abdurrahman Razan

KATA PENGANTAR

Puji syukur terpanjatkan kepada Allah SWT atas segala karunia dan ridho-NYA, sehingga proposal tesis dengan judul “PENGARUH PEMBERIAN *EXOSOME HYPOXIA MESENCHYMAL STEM CELLS* (EH-MSC) TERHADAP EKSPRESI *SUPEROXIDE DISMUTASE* (SOD) DAN *FILAGGRIN* (STUDI EKSPERIMENTAL IN VIVO PADA TIKUS WISTAR *PSORIASIS LIKE* YANG DIINDUKSI IMQ)” ini dapat penulis selesaikan.

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

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

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

pembimbing satu.

5. Prof. Dr.dr. Prasetyowati Subchan, Sp.DVE, Subsp.DKE, FINS DV, FAADV, penguji I yang banyak memberikan masukan dalam pelaksanaan penulisan tesis.
6. Dr. dr. Chodidjah, M.Kes, PAK (K), sekretaris program studi ilmu biomedik, sekaligus sebagai 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. 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 proposal 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,

(Sylvienia)



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN DEWAN PENGUJI	iii
PERNYATAAN.....	iv
RIWAYAT HIDUP.....	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
ABSTRAK.....	xvii
ABSTRACT.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	6
1.5. Originalitas Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1. Psoriasis.....	11
2.1.1. Definisi	11
2.1.2. Histologi Kulit	12
2.2. <i>Superoxide Dismutase</i> (SOD)	13
2.2.1. Definisi	13

2.2.2. Peran SOD pada Psoriasis	15
2.3. Filaggrin	15
2.3.1. Definisi	15
2.3.2. Peran Filaggrin pada Psoriasis.....	16
2.4. <i>Exosome Mesenchymal Stem Cells</i> (E-Msc).....	16
2.4.1. Definisi	16
2.4.2. Kandungan Exosome MSC.....	17
2.4.3. Metode Isolasi <i>Exosome</i> MSC	18
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS	22
3.1. Kerangka Teori	22
3.2. Kerangka Konsep	25
3.3. Hipotesis	25
BAB IV METODE PENELITIAN	26
4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	26
4.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	27
4.2.1. Variabel Penelitian	27
4.2.2. Definisi Operasional	27
4.3. Subyek Penelitian dan Sampel Penelitian.....	29
4.3.1. Subyek Penelitian	29
4.3.2. Sampel Penelitian.....	29
4.4. Besar Sampel	30
4.5. Alat dan Bahan	30
4.5.1. Alat Penelitian.....	30
4.5.2. Bahan Penelitian	31
4.6. Cara Penelitian.....	31
4.6.1. <i>Ethical clearance</i>	31
4.6.2. Pembuatan psoriasis dan pemberian perlakuan pada subjek percobaan.....	31
4.6.3. Metode Validasi.....	32
4.6.4. Terminasi dan pengambilan jaringan.....	35
4.6.5. Ekstraksi RNA dan sintesis cDNA	35

4.6.6. Pembacaan SOD dan Filaggrin dengan <i>Real-Time Reverse Transcription PCR</i> (RT-PCR)	37
4.7. Alur Penelitian	39
4.8. Analisa Data	40
4.9. Tempat dan Waktu Penelitian.....	41
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	42
5.1. Hasil Penelitian	42
5.1.1. Hasil Validasi EH-MSC (<i>Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cell</i>)	42
5.1.2. Hasil Validasi Psoriasis	45
5.1.3. Ekspresi SOD	47
5.1.4. Ekspresi Filaggrin.....	50
5.2. Pembahasan Hasil Penelitian.....	52
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	58
6.1. Kesimpulan	58
6.2. Saran.....	58
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN.....	65

DAFTAR SINGKATAN

BSC	: Biosafety Cabinet
Cu, Zn-SOD	: tembaga-seng superoksida dismutase
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle medium
DMEM	: <i>Dulbecco modified eagle medium</i>
DNA	: Deoxy Ribonucleat Acid
EcSOD	: <i>Extracellular Superoxide Dismutase</i>
EH MSC	: <i>Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem cell</i>
Cell FBS	: Fetal Bovine Serum
FLG	: Filaggrin
H ₂ O ₂	: Hidrogen Peroksida
HLA-Cw6	: Human Leukocyte Antigen-Cw6
IFN-γ	: Interferon gamma
IL	: Interleukin
IMQ	: Imiquimod
kDa	: kilo Dalton
LOS	: Mutation Loss of Function
miRNA	: Micro Ribonucleat Acid
Mn- SOD	: Mangan Superoxide Dismutase
MSC	: Mesenchymal Stem Cell
Nacl	: Natrium Klorida
NFκB	: Nuclear Factor kappa B
O ₂ ⁻	: Superoksida
OVOL 1	: Ovo-like transcription represor 1
PASI	: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PASI	: Psoriasis Area and Severity Index
PBS	: Phosphate Buffer Saline
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PEG	: Polyethylene Glycol

PGE-2	: Prostaglandin E-
ROS	: Reactive Oxygen Species
SC	: Stratum corneum
SCCR	: <i>Stem Cell and Cancer Research</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor beta</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor alfa</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian	7
Tabel 5.1. Tabel Konsentrasi <i>Exosome</i>	44
Tabel 5.2. Data Hasil Analisis Ekspresi SOD	47
Tabel 5.3. Perbedaan rerata ekspresi SOD antar dua kelompok dengan Uji Post Hoc LSD.....	48
Tabel 5.4. Data Hasil Analisis Ekspresi Filaggrin.....	50
Tabel 5.5. Perbedaan rerata ekspresi Filaggrin antar dua kelompok dengan Uji Post Hoc LSD.....	51



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Gambaran umum patogenesis molekuler soriasis dan terapi yang ditargetkan.	11
Gambar 2.2. Mekanisme SOD dalam mendetoksifikasi produksi radikal bebas superoksida melalui produksi H ₂ O ₂ . Lebih lanjut, radikal bebas superoksida, H ₂ O ₂ , dan radikal bebas NO menjalankan beberapa fungsi pensinyalan.	14
Gambar 3.1. Kerangka Teori.....	24
Gambar 3.2. Kerangka Konsep.....	25
Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian	26
Gambar 4.2. Alur Penelitian	39
Gambar 5.1. Validasi MSC.....	42
Gambar 5.2. Kemampuan MSCs berdiferensiasi menjadi osteosit pada pewarna Alizarin-red staining (ditunjukkan dengan panah merah, perbesaran 200x dan (B) kondrosit pada pewarnaan Alizarin Blue Staining (ditunjukkan dengan panah hitam, perbesaran 100x).....	43
Gambar 5.3. Hasil Analisis Kadar <i>Exosome</i> menggunakan marker CD63 dan CD9.....	44
Gambar 5.4. Validasi Tikus Model Psoriasis.....	46
Gambar 5.5. Grafik ekspresi SOD.....	49
Gambar 5.6. Grafik ekspresi Filaggrin.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	65
Lampiran 2. Statistik Ekspresi SOD dan Filaggrin.....	66
Lampiran 3. Surat Ijin Penelitian	70
Lampiran 4. Surat Keterangan Penelitian	71
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian.....	74



ABSTRAK

Latar Belakang: Psoriasis merupakan penyakit autoimun inflamasi kronis ditandai plak eritematosa berbatas tegas disertai sisik putih keperakan, yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Superoxide dismutase (SOD) dan filaggrin diketahui berperan penting dalam patogenesis psoriasis. SOD berfungsi menekan stres oksidatif menetralkan *Reactive Oxygen Species* (ROS), sedangkan filaggrin berperan dalam diferensiasi keratinosit dan menjaga integritas sawar kulit. Penurunan ekspresi kedua protein tersebut memperberat inflamasi dan kerusakan sawar epidermis. *Exosome hypoxia mesenchymal stem cells* (EH-MSCs) mengandung molekul bioaktif berpotensi meningkatkan aktivitas antioksidan dan memperbaiki sawar kulit, namun penelitian mengenai pengaruhnya terhadap ekspresi SOD dan filaggrin pada psoriasis masih terbatas.

Metode : Penelitian ini studi eksperimental *in vivo* dengan desain *Randomized post-test only control group*. Model psoriasis diinduksi pada tikus Wistar jantan menggunakan imiquimod (IMQ). Hewan coba dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kontrol sehat, kontrol NaCl, terapi metotreksat, serta kelompok injeksi EH-MSCs dosis 100 µl/ekor dan 200 µl/ekor. Ekspresi SOD dan filaggrin dianalisis menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Analisis statistik dilakukan menggunakan *One-Way ANOVA* dan uji lanjut *Post Hoc LSD*.

Hasil : Penelitian menunjukkan bahwa ekspresi SOD tertinggi terdapat pada kelompok EH-MSC dosis 200 µl/ekor ($1,60 \pm 0,41$) dan 100 µl/ekor ($1,55 \pm 0,53$), dengan perbedaan bermakna antar kelompok ($p = 0,000$). Ekspresi filaggrin juga tertinggi dibandingkan dengan kontrol EH-MSC dosis 100 µl/ekor ($1,52 \pm 0,32$) dan 200 µl/ekor ($1,44 \pm 0,39$), dengan perbedaan bermakna secara statistik ($p = 0,002$).

Kesimpulan : Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian EH-MSCs, terutama dosis 200 µl/ekor, secara signifikan meningkatkan ekspresi SOD dan filaggrin pada tikus model psoriasis.

Kata Kunci: psoriasis, SOD, FILAGGRIN dan EH-MSCs

ABSTRACT

Background : Psoriasis is chronic inflammatory autoimmune disease characterized by well-demarcated erythematous plaques with silvery scales, leading to substantial impairment quality of life. Oxidative stress and epidermal barrier dysfunction are central to psoriasis pathophysiology. Superoxide dismutase (SOD) functions major antioxidant by scavenging reactive oxygen species (ROS), whereas filaggrin is critical for keratinocyte differentiation and maintenance of epidermal barrier integrity. Downregulation of these molecules exacerbates oxidative injury, barrier disruption, and persistent cutaneous inflammation. Exosomes derived from hypoxia-conditioned mesenchymal stem cells (EH-MSCs) contain bioactive cargos with potent antioxidative and barrier-restorative properties; however, their therapeutic effects on SOD and filaggrin expression in psoriasis remain poorly defined.

Methods : In vivo experimental study employed randomized post-test only control group design. Psoriasis-like dermatitis induced in male Wistar rats using imiquimod (IMQ). Animals allocated into five groups: healthy control, NaCl control, methotrexate-treated group, and EH-MSCs-treated groups receiving 100 μ L/rat and 200 μ L/rat. Cutaneous expression of SOD and filaggrin quantified using polymerase chain reaction (PCR). Statistical analysis performed one-way analysis of variance (ANOVA) followed by post hoc least significant difference (LSD) testing.

Results : EH-MSCs administration significantly upregulated SOD expression, with the highest levels observed in 200 μ L/rat group (1.60 ± 0.41) and 100 μ L/rat group (1.55 ± 0.53) ($p < 0.001$). Filaggrin expression significantly increased, particularly in 100 μ L/rat (1.52 ± 0.32) and 200 μ L/rat groups (1.44 ± 0.39) ($p = 0.002$).

Conclusion : EH-MSCs therapy, particularly at dose of 200 μ L/rat, enhances antioxidant defense and epidermal barrier-associated protein expression in an experimental psoriasis model.

Keywords: psoriasis, SOD, FILAGGRIN and EH-MSCs

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Psoriasis adalah penyakit autoimun dan inflamasi yang sering muncul dan ditandai dengan merah, plak yang meradang, dan makula, yang muncul sebagai akibat dari peningkatan proliferasi dan diferensiasi yang buruk dari sel-sel epidermis penghasil keratin. Plak ini sering disertai dengan sisik keperakan. Lesi yang sangat meradang muncul sebagai akibat dari sinyal yang rusak yang diproduksi oleh sistem kekebalan untuk meningkatkan tingkat mitosis sel penghasil keratin hingga sepuluh kali lipat. Terapi psoriasis terdiri dua tipe yaitu pengobatan sistemik dan pengobatan topikal dimana pengobatan sistemik lebih banyak memberikan efek samping. Terapi Non Farmakologi penyakit kronik seperti psoriasis tidak dapat sembuh total, pengobatan secara farmakologi dilakukan untuk mengurangi gejala (rasa gatal, kemerahan) yang timbul akibat psoriasis. Pada penanganan topikal dibagi menjadi dua kelompok yaitu lini pertama yang meliputi keratolitik, kortikosteroid topikal dan analog vitamin D dan pengobatan topikal lini kedua yang meliputi antralin, monografi anthralin. Terapi sistemik Acitretin (Soriatane), Siklosporin dan Fototerapi UVB.⁷ Meskipun terapi sistemik seperti *Methotrexate* (MTX) telah lama digunakan untuk psoriasis sedang hingga berat, efektivitasnya tidak selalu memuaskan dan dibatasi oleh potensi efek samping serius termasuk mual, sariawan, kelelahan, supresi sumsum tulang, kerusakan hati dan ginjal, dan risiko

toksisitas jangka panjang seperti hepatitis atau fibrosis hati, karena itu ada kebutuhan mendesak untuk strategi terapeutik alternatif yang lebih aman dan efektif. Atas dasar tersebut, penggunaan EH-MSCs dipilih karena potensi reparatif dan imunomodulator dari sel punca mesenkimal diharapkan dapat mengurangi inflamasi serta memodulasi sel pigmen tanpa beban toksisitas dari terapi klasik, sekaligus membuka peluang baru bagi pengobatan psoriasis yang belum terselesaikan secara optimal.³⁷⁻³⁸

Prevalensi psoriasis di berbagai negara berkisar antara 0,09% hingga 11,4%, menjadikannya masalah global yang serius. Insidens di Asia rendah, yaitu 0,4%, dan di Indonesia, prevalensi psoriasis vulgaris mencapai 2,39%. Di Sulawesi Tengah, RSUD Anutapura Palu mencatat 65 kasus pada 2015 dan 62 kasus pada 2016. Tidak ada perbedaan insidens antara pria dan wanita. Meskipun psoriasis vulgaris tidak menyebabkan kematian, penyakit ini memiliki angka kesakitan tinggi, dapat muncul di berbagai bagian tubuh, berlangsung lama, dan mempengaruhi kualitas hidup serta kesehatan mental penderitanya.⁵

Exosome adalah vesikel kecil terikat membran yang disekresikan oleh sel, telah menarik perhatian dalam beberapa tahun terakhir karena potensi aplikasinya. berkisar antara 30-100 nm dan berfungsi sebagai mekanisme komunikasi antar sel. *Exosome* membawa berbagai molekul bioaktif, termasuk protein, lipid, dan asam nukleat (seperti RNA), yang dapat mempengaruhi sel penerima dan berperan dalam proses-proses biologis seperti peradangan, imunologi, dan regenerasi sel.⁸ *Mesenchymal*

stem cells (MSCs) adalah sel punca multipoten yang mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel jaringan ikat, seperti tulang, tulang rawan, dan lemak, serta memiliki kemampuan penting dalam mengatur respons imun. MSCs dapat menekan aktivitas sel imun yang berlebihan dan mengeluarkan molekul antiinflamasi untuk menjaga keseimbangan sistem kekebalan tubuh. Manfaat sebagai imunomodulator dan regeneratifnya, MSCs berpotensi besar digunakan sebagai terapi pada berbagai penyakit autoimun, inflamasi kronis, dan gangguan imunologis.⁹

Superoksida dismutase (SOD) adalah golongan enzim yang membatasi sistem enzim gugus oksidan biologis dalam tubuh, yang secara efektif dapat merespons stres oksidatif seluler, metabolisme lipid, inflamasi, dan oksidasi. Studi yang dipublikasikan telah menunjukkan bahwa enzim SOD dapat menjaga keseimbangan dinamis antara produksi dan pembuangan oksidan biologis dalam tubuh serta mencegah efek toksik radikal bebas, dan telah terbukti efektif dalam studi antitumor, antiradiasi, dan antipenuaan.¹¹ Filaggrin adalah protein kaya histidin dengan berat molekul 37 kDa yang diekspresikan dalam granula keratohyalin stratum granulosum. Pada stratum korneum (SC) sehat, filaggrin berikatan dengan filamen intermediet keratin 1 dan 10, sehingga berperan penting dalam menjaga integritas struktural sel. Filaggrin merupakan protein terkait filamen keratin yang sangat melimpah dan memiliki peran penting pada lapisan terluar epidermis. Filaggrin penting untuk menjaga penghalang epidermis, hidrasi juga sebagai penanda diferensiasi terminal epidermis.⁴ Usulan penggunaan *Superoxide Dismutase*

(SOD) dan Filaggrin sebagai marker dalam penelitian ini didasarkan pada perannya yang merepresentasikan dua aspek penting patogenesis psoriasis, yaitu gangguan diferensiasi kulit dan stres oksidatif. Filaggrin merupakan protein utama dalam pembentukan skin barrier yang berperan dalam agregasi keratin dan menjaga hidrasi kulit, ekspresinya terbukti menurun pada kulit psoriatik sehingga menjadi indikator gangguan maturasi keratinosit. SOD merupakan enzim antioksidan yang berfungsi menetralkan radikal superoksida, dengan kadar dan aktivitas yang dilaporkan menurun signifikan pada pasien psoriasis, menunjukkan adanya peningkatan stres oksidatif. Penggunaan Filaggrin dan SOD sebagai marker dapat memberikan gambaran komprehensif mengenai efektivitas EH-MSC dalam memperbaiki integritas kulit dan menekan stres oksidatif pada psoriasis.^{3,23,34} Penelitian lain melaporkan Efek terapeutik MSC pada psoriasis.¹⁴ Penelitian mengenai pengaruh EH-MSC terhadap Ekspresi SOD dan Filaggrin masih sangat terbatas sehingga masih perlu untuk dilakukan kajian.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells* terhadap Ekspresi SOD dan Filaggrin 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 pemberian *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells* terhadap Ekspresi SOD dan Filaggrin pada Tikus Wistar model *Psoriasis Like* yang diinduksi IMQ.

1.3.2. Tujuan Khusus

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

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

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

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

1.4.2. Manfaat Praktis

1.4.2.1. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk alternatif terapi lanjutan.

1.4.2.2. Hasil penelitian ini dapat menjadi tambahan landasan teori bagi penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan peran *exosome hypoxia mesenchymal stem cell* terhadap Ekspresi SOD dan Filaggrin Pada Tikus Wistar *Psoriasis Like* yang diinduksi IMQ.

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



1.5. Originalitas Penelitian

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian

No	Peneliti, Tahun	Judul	Metode	Hasil
1	Kaur, M., Sharma, S., Kukreja, S., Kaur, J., & Bassi, R. 2016. ¹⁵	<i>Study of oxidative stress in patients of psoriasis</i>	Studi observasional dengan analisis biomarker stres oksidatif pada pasien psoriasis	Pasien psoriasis menunjukkan peningkatan stres oksidatif, ditandai dengan kadar MDA yang lebih tinggi dan aktivitas antioksidan yang menurun dibanding kontrol
2	Jiang, M., Fang, H., Shao, S., Dang, E., Zhang, J., Qiao, P., Cao, T., Li, B., Shen, S., Shen, H., Jin, L., & Wang, G. (2021). ¹⁶	<i>Small Extracellular Vesicles Containing miR-381-3p from Keratinocytes Promote T Helper Type 1 and T Helper Type 17 Polarization in Psoriasis</i>	Penelitian eksperimental: isolasi small extracellular vesicles (sEVs) dari keratinosit pasien psoriasis, analisis miRNA (miR-381-3p), uji in vitro pada sel T untuk melihat diferensiasi Th1/Th17.	sEVs dari keratinosit yang mengandung miR-381-3p meningkatkan polarisasi Th1 dan Th17; berperan penting dalam memperparah inflamasi psoriasis.
3	Hye Ran Kim et al., 2024. ¹⁷	<i>Exosomes released by environmental pollutant-stimulated Keratinocytes/PBMCs can trigger psoriatic inflammation in recipient cells via the AhR signaling pathway</i>	Eksperimen in vitro	Eksosom dari sel keratinosit/PBMC yang dirangsang oleh BaP/TCDD meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi dan mengaktifkan jalur AhR pada sel penerima. Eksosom dari PBMC pasien

No	Peneliti, Tahun	Judul	Metode	Hasil
				psoriasis yang dirangsang BaP menyebabkan peningkatan ekspresi IL-6, IL-17A, IL-22, IL-23, dan IFN-γ serta distribusi sel Th1/Th17 pada PBMC sehat. Reaksi ini dimediasi melalui jalur sinyal AhR, p65NF-κB, p38MAPK, dan ERK. Menunjukkan bahwa eksosom berperan penting dalam komunikasi antar sel dan dapat memperparah inflamasi psoriatik akibat paparan polutan lingkungan.
4	Hemida, A. S., Hammam, M. A., Swilam, A. A., dkk. (2024). ¹⁸	<i>Evaluation of immunohistochemical expression of OVOL1 and filaggrin and their clinical relevance in psoriasis</i>	Studi imunohistokimia pada jaringan kulit pasien psoriasis untuk mengevaluasi ekspresi OVOL1 dan filaggrin, dikaitkan dengan parameter klinis	Ekspresi OVOL1 dan filaggrin ditemukan menurun secara signifikan pada lesi psoriasis dibandingkan kulit normal; penurunan ini berhubungan dengan tingkat keparahan klinis psoriasis
5	Engel-Andreasen, N. P., Hallas, J., Jensen, P.,	<i>Biologics Used for Psoriasis: A Drug Utilization Study</i>	Studi berbasis data populasi	Studi menemukan peningkatan signifikan

No	Peneliti, Tahun	Judul	Metode	Hasil
	Egeberg, A., & Reilev, M. (2025). ³⁴	<i>Based on Two Nationwide Danish Data Sources</i>	menggunakan dua sumber data nasional Denmark (registri resep & registri pasien) untuk menganalisis penggunaan obat biologik pada pasien psoriasis.	penggunaan biologik untuk psoriasis dari waktu ke waktu. Perbedaan pola penggunaan terlihat antar jenis biologik, dengan kecenderungan pergeseran ke agen yang lebih baru. Faktor demografis dan klinis turut memengaruhi pilihan terapi.
6	Xiao S, Liu X, Wang X, Lv H, Zhao J, Guo X, Xian F, Ji Y, Zhang G (2020). ³⁶	<i>Plasma MicroRNA Expression Profiles in Psoriasis</i>	Penelitian ini menggunakan pendekatan microarray untuk menganalisis profil ekspresi microRNA (miRNA) dalam plasma pasien psoriasis dibandingkan dengan individu sehat. Validasi dilakukan dengan quantitative real-time PCR (qRT-PCR) pada sampel plasma tambahan.	Ditemukan beberapa miRNA yang diekspresikan secara berbeda pada pasien psoriasis, termasuk peningkatan ekspresi miR-223, miR-142-3p, dan penurunan miR-125b. Perubahan ini berhubungan dengan regulasi jalur imun seperti NF-κB, TLR, dan diferensiasi sel T, menunjukkan bahwa miRNA plasma dapat berperan sebagai biomarker potensial untuk diagnosis atau pemantauan aktivitas penyakit psoriasis.

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 SOD dan Filaggrin Pada Tikus Wistar *Psoriasis Like* yang diinduksi IMQ sehingga penelitian ini relevan untuk dilakukan.



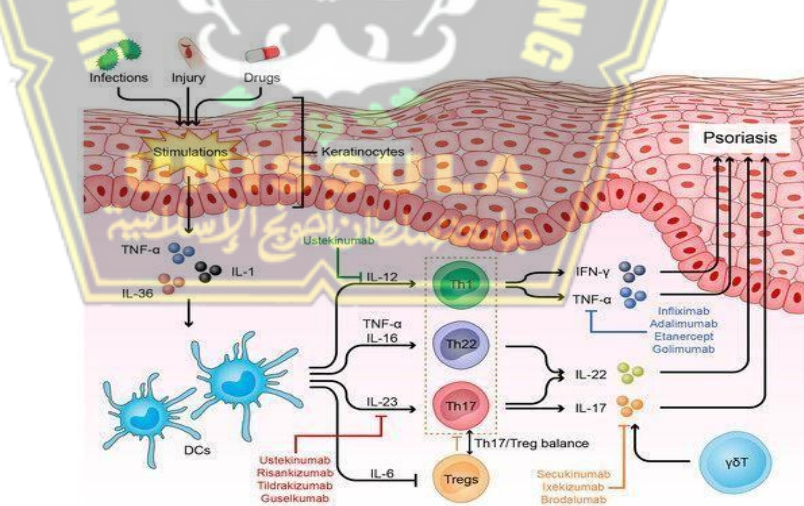
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Psoriasis

2.1.1. Definisi

Psoriasis adalah penyakit autoimun inflamasi kronis yang mempengaruhi kulit, ditandai dengan peradangan dan pertumbuhan sel kulit yang berlebihan dan terutama terjadi pada individu dengan kecenderungan genetik yang kuat. WHO mengakui psoriasis sebagai “penyakit kronis, tidak menular, menyakitkan, menyebabkan cacat dan melumpuhkan yang tidak dapat disembuhkan dan berdampak negatif besar pada kualitas hidup pasien” karena beban emosional, sosial, dan ekonomi yang sangat besar dari penyakit ini.¹⁹



Gambar 2.1. Gambaran umum patogenesis molekuler soriasis dan terapi yang ditargetkan.¹⁹

Psoriasis diasumsikan sebagai penyakit yang dimediasi imun, karena para peneliti mengidentifikasi sel-sel T sitotoksik di sekitar kapiler, epidermis, dan dermis dari lesi psoriasis. Selanjutnya,

karakterisasi populasi sel-T spesifik dilakukan berdasarkan profil sitokin sekretorinya. Mereka menemukan bahwa sel-sel Th1 mensekresikan IFN γ dan TNF- α dan bahwa sel-sel Th2 mensekresikan IL-4, IL-5, dan IL-13, dengan demikian mendefinisikan psoriasis sebagai penyakit Th1. Penyakit predominate lainnya menunjukkan bahwa IFN γ dan IL-12 dapat menjadi pendorong utama penyakit ini. Data ini mendukung pada akhir tahun 1990-an penemuan sitokin yang terkait dengan IL-12, khususnya IL-23, yang terdiri dari subunit p19 spesifik dan subunit p40 umum yang dibagi dengan IL-12. Pada awal tahun 2000-an, ditunjukkan bahwa IL-23 menstimulasi produksi IL-17A oleh subpopulasi sel T yang negatif terhadap IFN γ dan IL-4, sehingga memperkenalkan sel Th17 ke dalam klasifikasi Th1-Th2 konvensional pada penyakit autoimun. Kemajuan dalam decoding sirkuit sitokin dan jalur molekuler dan seluler yang terlibat dalam psoriasis menyebabkan pengembangan agen terapeutik bertarget yang sangat efektif.¹⁹

2.1.2. Histologi Kulit

Kulit merupakan organ terbesar tubuh yang tersusun atas tiga lapisan utama, yaitu epidermis, dermis, dan subkutis, yang masing-masing memiliki struktur dan fungsi khas. Epidermis terdiri dari epitel skuamosa berlapis dengan keratinosit sebagai sel dominan yang mengalami diferensiasi bertahap dari stratum basale hingga

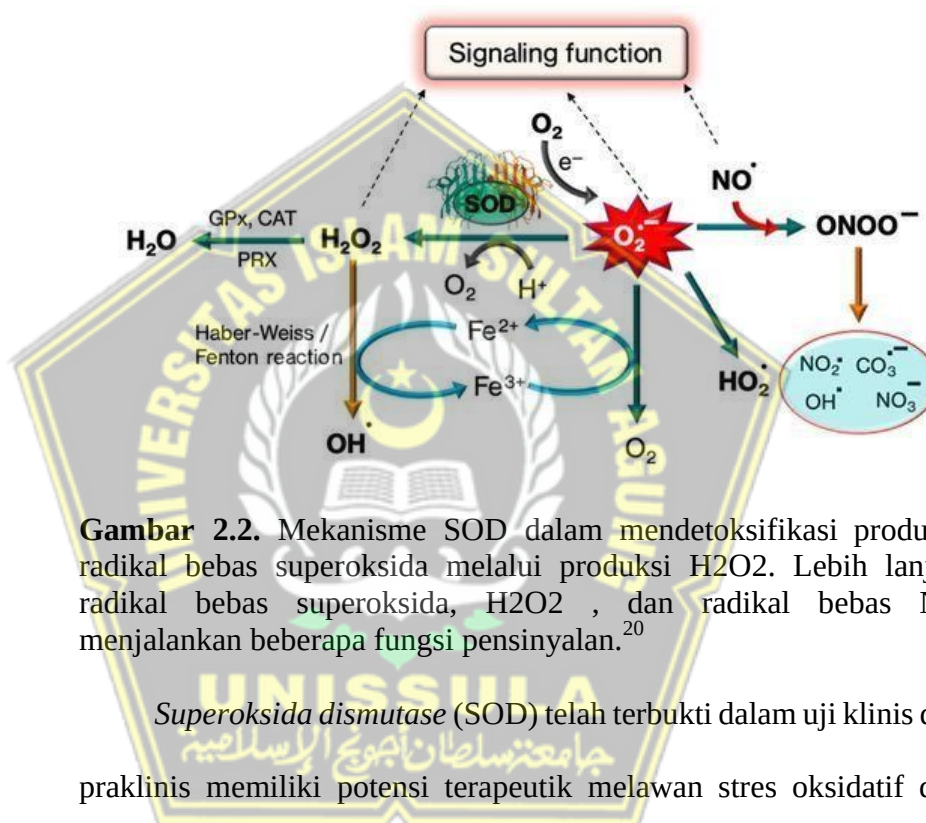
stratum korneum. Di dalamnya terdapat juga melanosit, sel Langerhans, dan sel Merkel yang berperan dalam pigmentasi, imunologi, serta mekanoresepsi. Dermis berada di bawah epidermis dan tersusun atas jaringan ikat padat yang mengandung kolagen, elastin, fibroblas, pembuluh darah, serta struktur tambahan seperti folikel rambut dan kelenjar keringat, yang berfungsi memberikan kekuatan, elastisitas, dan dukungan nutrisi. Lapisan terdalam, yaitu subkutis, tersusun dari jaringan adiposa yang berperan dalam isolasi termal, penyimpanan energi, dan bantalan mekanis. Ketiga lapisan ini bekerja secara terintegrasi untuk menjaga homeostasis kulit dan melindungi tubuh dari berbagai tekanan lingkungan.³⁹

2.2. *Superoxide Dismutase* (SOD)

2.2.1. Definisi

Superoxide Dismutase (SOD) adalah metalloenzim yang sangat signifikan dan telah terdokumentasikan hadir di seluruh domain kehidupan. SOD memainkan peran penting dalam mekanisme pertahanan seluler terhadap stres oksidatif. Sebagai garis pertahanan pertama terhadap kerusakan oksidatif yang diinduksi ROS pada sistem biologis, SOD sangat penting untuk menjaga homeostasis oksidatif, saat ini ada tiga bentuk SOD yang berbeda yang ditemukan dalam sel mamalia termasuk superoksida dismutase ekstraseluler (EcSOD, SOD3), mangan superoksida dismutase (Mn-SOD, SOD2), dan tembaga-seng superoksida dismutase (Cu, Zn-SOD, SOD1).

Reduksi dan oksidasi bergantian dari situs aktif tembaga, Cu,Zn-SOD mengkatalisis dismutasi dua langkah yang sangat cepat dari radikal superoksida berbahaya ($O_2^{\cdot -}$) menjadi molekul oksigen dan hidrogen peroksida. Representasi skematis dari dismutasi ($O_2^{\cdot -}$) oleh SOD disediakan pada gambar berikut.²⁰



Gambar 2.2. Mekanisme SOD dalam mendetoksifikasi produksi radikal bebas superoksida melalui produksi H_2O_2 . Lebih lanjut, radikal bebas superoksida, H_2O_2 , dan radikal bebas NO menjalankan beberapa fungsi pensinyalan.²⁰

Superoksida dismutase (SOD) telah terbukti dalam uji klinis dan praklinis memiliki potensi terapeutik melawan stres oksidatif dan penyakit yang diinduksi stres oksidatif dalam sejumlah studi ilmiah yang dilakukan dalam beberapa tahun terakhir. Terdapat korelasi yang kuat dengan kinase, sehingga diperlukan eksplorasi situs target baru dan pengenalan teknik formulasi baru seperti modulasi gen, nanoformulasi, dan kimia klik. SOD memiliki banyak potensi di bidang medis karena sifat antioksidannya.²⁰

2.2.2. Peran SOD pada Psoriasis

Psoriasis berhubungan erat dengan ketidakseimbangan redoks yang ditandai oleh peningkatan stres oksidatif dan penurunan kapasitas antioksidan endogen, termasuk *superoxide dismutase* (SOD). SOD berperan penting dalam mengkatalisis dismutasi radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen, sehingga melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Pada psoriasis, aktivitas SOD ditemukan menurun, yang menyebabkan akumulasi radikal bebas serta memperburuk peradangan kronis pada kulit. Penurunan fungsi SOD ini berkontribusi pada kerusakan lipid, protein, dan DNA, serta memperkuat jalur inflamasi yang melibatkan sitokin proinflamasi. Dengan demikian, modulasi aktivitas SOD melalui terapi farmakologis atau strategi antioksidan menjadi penting untuk mengembalikan keseimbangan redoks dan menekan progresivitas penyakit psoriasis.²¹

2.3. Filaggrin

2.3.1. Definisi

Filaggrin adalah protein struktural kunci dalam stratum korneum (lapisan terluar kulit) yang berfungsi untuk membentuk dan menjaga fungsi sawar kulit yang sehat. Protein ini disintesis sebagai prekursor raksasa, kemudian dipecah menjadi unit-unit filaggrin yang mengikat filamen keratin, membentuk matriks sel yang padat dan tidak larut. Mutasi pada gen filaggrin (FLG) adalah faktor risiko

genetik signifikan untuk dermatitis atopik dan kondisi alergi lainnya, karena menyebabkan gangguan sawar kulit yang mengarah pada peningkatan paparan alergen dan peradangan.²²

2.3.2. Peran Filaggrin pada Psoriasis

Filaggrin berperan penting dalam diferensiasi terminal keratinosit, pembentukan sawar epidermis, hidrasi, dan modulasi respons inflamasi. Peningkatan ekspresi Filaggrin terdeteksi setelah pengobatan psoriasis, diikuti oleh penurunan regulasi faktor proinflamasi, perbaikan sawar kulit, dan remisi. Secara keseluruhan, penurunan Filaggrin pada lesi psoriasis dapat menunjukkan keterlibatannya dalam patogenesis psoriasis.^{4,23}

2.4. *Exosome Mesenchymal Stem Cells (E-Msc)*

2.4.1. Definisi

Exosome merupakan vesikel ekstraseluler bermembran lipid dwilapis yang berbentuk sferis dengan ukuran diameter antara 30 hingga 150 nm. Vesikel ini mengandung berbagai biomolekul penting, seperti glikoprotein membran, lipid, protein spesifik sel, serta beberapa jenis asam nukleat, yang mencerminkan asal seluler pembentuknya. Sel punca mesenkimal (*mesenchymal stem cells*, MSC) adalah sel stroma multipoten yang memiliki kemampuan imunomodulatori dan antiinflamasi yang luas. Dalam konteks psoriasis, MSC dan *exosome* yang dihasilkannya diketahui berperan

dalam mengatur respons inflamasi serta mendukung proses perbaikan jaringan, sehingga berpotensi memberikan manfaat terapeutik pada penyakit ini.²⁴

2.4.2. Kandungan Exosome MSC

Exosome dari *mesenchymal stem cells* (EH-MSCs) mengandung berbagai molekul bioaktif yang memiliki potensi besar dalam terapi psoriasis. Berikut adalah beberapa komponen utama dari *exosome* MSC yang berkontribusi dalam mengatasi psoriasis :

a. miRNA (*MicroRNA*)

Exosome yang berasal dari *mesenchymal stem cell* (MSC) mengandung berbagai mikroRNA (miRNA) yang telah dilaporkan berperan penting dalam patogenesis psoriasis. MikroRNA merupakan molekul RNA non-coding berukuran kecil yang berfungsi dalam regulasi ekspresi gen pada tingkat pascatranskripsi melalui mekanisme pembungkaman RNA. Melalui mekanisme regulatif tersebut, miRNA berkontribusi dalam pemeliharaan homeostasis imun dan terlibat dalam terjadinya disregulasi imun yang mendasari proses inflamasi pada psoriasis.

b. Protein dan Enzim

Exosome yang mengandung SOD berpotensi dalam mengatur berbagai proses biologis, termasuk respons imun, dan regenerasi jaringan. *Exosome MSC Exosome-encapsulated*

miRNAs dapat meningkatkan polarisasi M2 makrofag. Filaggrin adalah protein struktural kunci dalam stratum korneum (lapisan terluar kulit) yang berfungsi untuk membentuk dan menjaga fungsi sawar kulit yang sehat.

c. Lipida

Komponen lipida dalam *exosome* MSC juga memainkan peran dalam memodulasi respon seluler dan menjaga integritas membran sel. Komponen lipid dalam *exosome* MSC, khususnya fosfolipid, berperan penting dalam berkomunikasi antar sel pada psoriasis.²⁶

d. *Cytokine dan Growth Factors*

Exosome yang mengandung SOD berpotensi dalam mengatur berbagai proses biologis, termasuk respons imun, dan regenerasi jaringan. Filaggrin berperan penting dalam diferensiasi terminal keratinosit, pembentukan sawar epidermis, hidrasi, dan modulasi respons inflamasi.

2.4.3. Metode Isolasi *Exosome* MSC

Exosome yang dilepaskan oleh mesenchymal stem cell (MSC) ke dalam medium kultur merupakan komponen penting dalam studi mekanisme biologis dan pemanfaatannya sebagai agen terapeutik. Untuk dapat mengevaluasi peran fungsional *exosome* secara akurat, diperlukan teknik isolasi yang mampu mempertahankan karakteristik fisik dan biologisnya. Seiring dengan berkembangnya penelitian di

bidang ini, berbagai metode isolasi telah diperkenalkan dengan tujuan memperoleh *exosome* yang memiliki tingkat kemurnian dan stabilitas yang optimal. Metode tersebut digunakan sesuai dengan kebutuhan dan tujuan spesifik penelitian, dan beberapa di antaranya telah digunakan secara luas. Berikut adalah beberapa metode yang umum digunakan:

a. Ultrasentrifugasi Diferensial

Metode ini adalah yang paling umum digunakan untuk isolasi *exosome*. Proses ini melibatkan beberapa tahap sentrifugasi pada kecepatan yang berbeda untuk menghilangkan sel, debris seluler, dan partikel-partikel yang lebih besar. Pertama, medium kultur disentrifugasi pada kecepatan rendah untuk menghilangkan sel-sel dan debris besar. Supernatan kemudian disentrifugasi pada kecepatan lebih tinggi untuk mengendapkan mikrovesikel dan partikel yang lebih besar dari *exosome*. Akhirnya, supernatan disentrifugasi pada kecepatan sangat tinggi (100,000-120,000 x g) untuk mengendapkan *exosome*. *Pellet exosome* kemudian dicuci dan disentrifugasi ulang untuk meningkatkan kemurnian.²⁷

b. Ultrafiltrasi

Metode ultrafiltrasi memanfaatkan membran filter dengan ukuran pori tertentu untuk memisahkan *exosome* berdasarkan ukuran partikel. Medium kultur difiltrasi melalui membran tersebut guna menghilangkan partikel berukuran lebih besar

maupun molekul kecil, sedangkan *exosome* tertahan pada membran. Dalam praktik penelitian, ultrafiltrasi sering digunakan sebagai tahap lanjutan setelah proses ultracentrifugasi untuk meningkatkan tingkat kemurnian *exosome* yang diperoleh.²⁷

c. Kromatografi Afinitas

Metode ini memanfaatkan interaksi spesifik antara molekul di permukaan *exosome* dengan ligan yang terikat pada matriks kromatografi. Antibodi yang spesifik terhadap marker permukaan *exosome* seperti CD63, CD81, dan CD9 sering digunakan. Medium kultur dilewatkan melalui kolom yang mengandung ligan ini, sehingga *exosome* yang mengandung marker permukaan yang sesuai akan terperangkap dan kemudian dielusi.²⁷

d. Presipitasi Polimer

Metode presipitasi polimer merupakan salah satu teknik isolasi *exosome* yang menggunakan polimer, seperti polyethylene glycol (PEG), untuk memicu pengendapan *exosome* dari medium kultur. Pada metode ini, polimer ditambahkan ke dalam medium kultur dan dibiarkan selama periode inkubasi tertentu, kemudian dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan rendah untuk memperoleh endapan *exosome*. Metode ini dikenal relatif cepat dan sederhana dalam pelaksanaannya, namun tingkat kemurnian *exosome* yang dihasilkan cenderung lebih rendah

apabila dibandingkan dengan metode isolasi lainnya.²⁷

e. Isolasi Berdasarkan Densitas

Metode ini melibatkan penggunaan gradien densitas, seperti *gradien sucrose* atau *iodixanol*, untuk memisahkan *exosome* berdasarkan densitas mereka. Medium kultur ditempatkan pada gradien densitas dan disentrifugasi pada kecepatan tinggi. *Exosome* akan terpisah pada lapisan yang sesuai dengan densitas mereka, yang kemudian dapat diambil secara terpisah.²⁷



BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

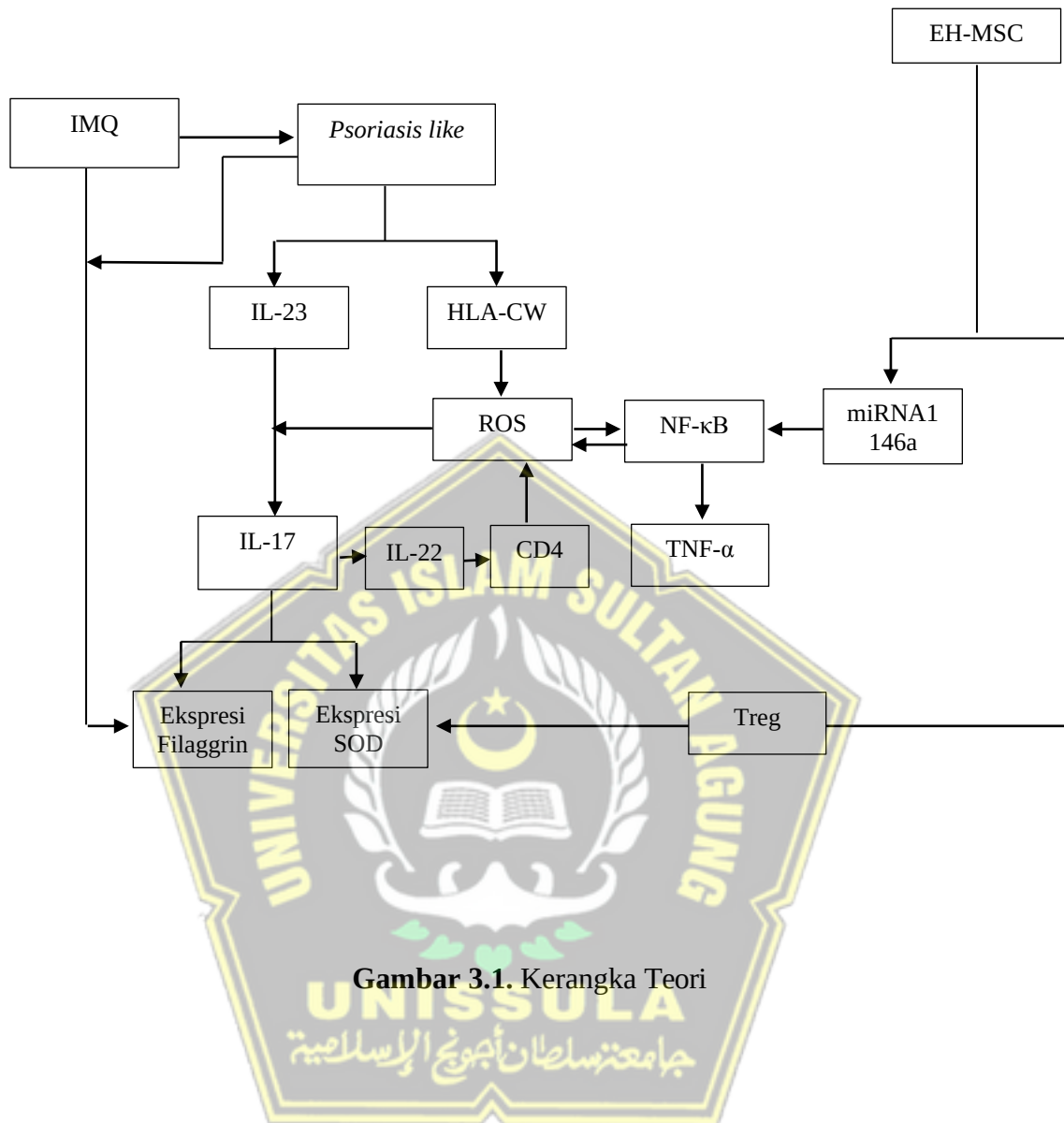
3.1. Kerangka Teori

Psoriasis merupakan penyakit kulit kronis yang bersifat autoimun dan ditandai dengan hiperproliferasi keratinosit serta peradangan pada lapisan epidermis dan dermis. Penyakit ini terjadi akibat interaksi kompleks antara faktor genetik HLA-CW, imunologis, dan lingkungan. Pada model hewan, pemberian *Imiquimod* (IMQ) dapat menstimulasi keratinosit dan sel dendrit untuk menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL-23, yang kemudian memicu aktivasi sel T CD4⁺ menuju fenotipe Th17 dan Th22. Sel-sel ini memproduksi IL-17 dan IL-22, yang berperan penting dalam mempercepat proliferasi keratinosit dan menghambat diferensiasi normal epidermis. Selain itu, stres oksidatif melalui pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) memperburuk kerusakan jaringan dengan mengaktifkan jalur transkripsi NF- κ B dan produksi TNF- α , yang memperkuat respon inflamasi khas pada psoriasis.^{30,31}

Peningkatan ROS dan sitokin proinflamasi memperparah kondisi psoriasis melalui umpan balik positif antara sel imun dan keratinosit. Jalur NF- κ B yang aktif meningkatkan ekspresi TNF- α , memperburuk inflamasi dan gangguan diferensiasi kulit. Pada sisi lain, terapi berbasis *Exosome Hypoxia-Mesenchymal Stem Cell* (EH-MSC) memiliki potensi *imunomodulator* yang dapat menekan jalur inflamasi ini. *Exosome Hypoxia-Mesenchymal Stem Cell* (EH-MSC) dapat meningkatkan ekspresi miRNA-

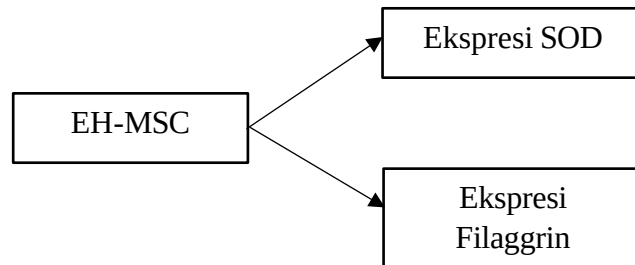
yang berperan sebagai pengatur negatif NF- κ B, sehingga menurunkan produksi TNF- α dan mengembalikan keseimbangan imun melalui peningkatan aktivitas sel T regulator (Treg). Mekanisme ini diharapkan dapat menurunkan kadar ROS, menekan respon IL-17/IL-22, serta memulihkan fungsi keratinosit dan protein pelindung kulit.^{32,33}

Penggunaan ekspresi *Superoxide Dismutase* (SOD) dan ekspresi Filaggrin diusulkan sebagai marker dalam penelitian ini karena keduanya merepresentasikan dua aspek utama patogenesis psoriasis, yakni gangguan diferensiasi epidermis dan peningkatan stres oksidatif. Ekspresi Filaggrin merupakan protein utama dalam pembentukan skin barrier yang berperan dalam agregasi keratin dan menjaga hidrasi kulit, ekspresinya terbukti menurun pada kulit psoriatik sehingga menjadi indikator gangguan maturasi keratinosit. Gen filaggrin sendiri berlokasi pada kromosom 1q21.3. Di sisi lain, ekspresi SOD adalah enzim antioksidan penting yang menetralkan radikal superoksida, kadar dan aktivitasnya menurun secara signifikan pada pasien psoriasis, menunjukkan adanya stres oksidatif berlebih. Dengan demikian, penggunaan ekspresi Filaggrin dan SOD sebagai marker dapat memberikan gambaran komprehensif mengenai efektivitas EH-MSC dalam memperbaiki integritas kulit dan menekan stres oksidatif pada psoriasis. Gen SOD berlokasi pada kromosom 21q22.11.^{3,23,34}



Gambar 3.1. Kerangka Teori

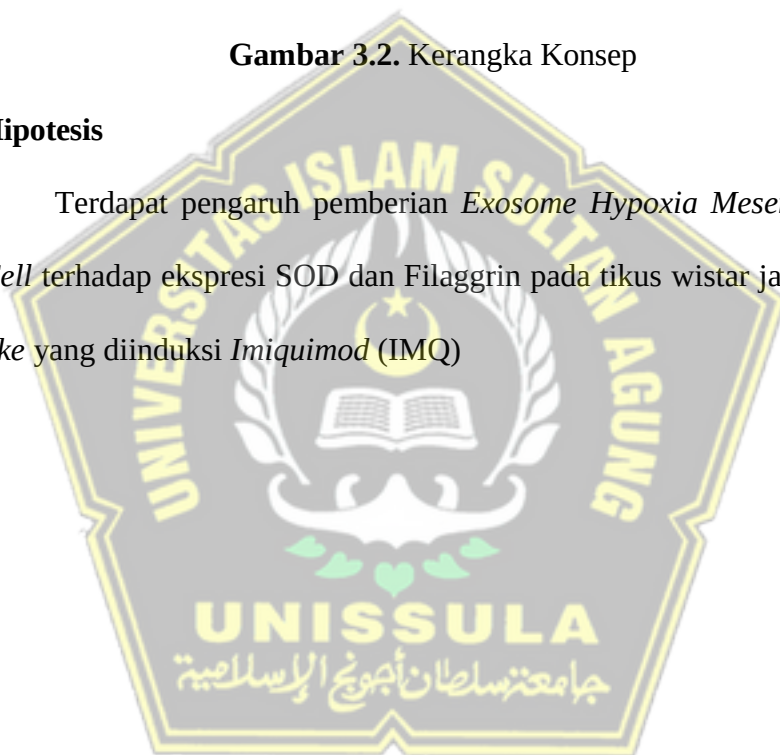
3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Kerangka Konsep

3.3. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian *Exosome Hypoxia Mesenchymal Stem Cell* terhadap ekspresi SOD dan Filaggrin pada tikus wistar jantan *psoriasis like* yang diinduksi *Imiquimod* (IMQ)

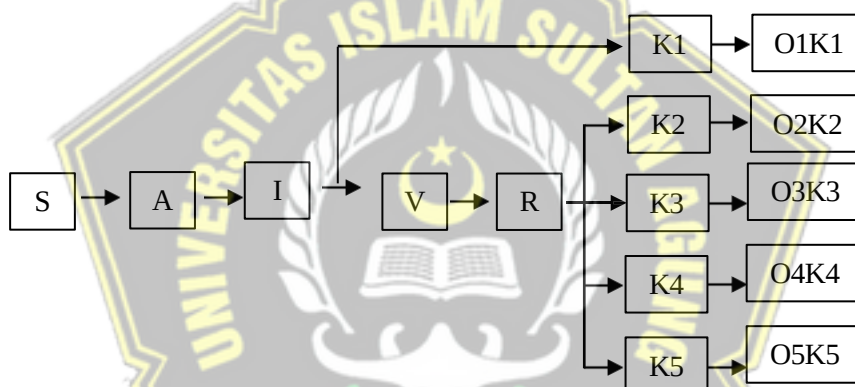


BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

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



Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

- S = Sampel
- A = Aklimatisasi hewan coba
- I = Induksi *Imiquimod* (IMQ)
- V = Validasi
- R = Randomisasi hewan coba
- K1 = Tikus sehat, tidak diberi perlakuan
- K2 = Tikus diinduksi IMQ dengan diberi NaCl 0,9%
- K3 = Tikus diinduksi IMQ dengan diberi Mtx 50mg/KgBB
- K4 = Tikus diinduksi IMQ dengan diberi *Exosome Hypoxia* MSC 100 μ l/ekor
- K5 = Tikus diinduksi IMQ dengan diberi *Exosome Hypoxia* MSC 200 μ l/ekor
- O1K1 = Observasi Ekspresi SOD dan Filaggrin kelompok K1
- O2K2 = Observasi Ekspresi SOD dan Filaggrin kelompok K2
- O3K3 = Observasi Ekspresi SOD dan Filaggrin kelompok K3

O4K4 = Observasi Ekspresi SOD dan Filaggrin kelompok K4
 O5K5 = Observasi Ekspresi SOD dan Filaggrin 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 SOD dan Filaggrin
- c. Variabel Prakondisi penelitian ini adalah pemberian IMQ secara topikal. validasi HE dilihat perubahan histopatologi kulit dan dilihat dari sel keratinosit, limfosit, neutrofil dan makrofag

4.2.2. Definisi Operasional

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

Exosome dari *mesenchymal stem cell* (*MSC*) adalah vesikel ekstraseluler yang mengandung berbagai molekul bioaktif seperti miRNA, protein, dan lipida yang berkontribusi pada regenerasi jaringan, anti-inflamasi, dan modulasi imun. *Exosome MSC* diisolasi dengan metode *Tangential Flow Filtration* (TFF). Media kultur disaring menggunakan filter 100 kDa dan 500 kDa. Validasi dilakukan dengan *flow cytometry* menggunakan penanda CD81, CD63, dan CD9. *Exosome Hypoxia MSC* yang tervalidasi disimpan di tabung 2,5 mL pada suhu 2-8 °C. Injeksi *exosome* terbagi dalam beberapa kelompok yaitu kelompok K4 diberikan

EH-MSD dosiaas 100 µl dan kelompok K5 diberikan E-MSD dosis 200 µl.

Skala: Ordinal

b. Ekspresi SOD

SOD (*Superoxide Dismutase*) adalah enzim antioksidan alami dalam tubuh yang melawan stres oksidatif dengan menetralkan radikal bebas superoksida, dan memiliki potensi terapeutik untuk kondisi seperti psoriasis. Faktor transkripsi SOD dapat menurunkan regulasi yang signifikan pada lesi kulit psoriasis. Pada Tikus model psoriasis yang diinduksi oleh IMQ, pemberian *exosome hypoxia* MSC dapat meningkatkan Ekspresi SOD pada tikus wistar jantan 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 Filaggrin

Filaggrin berperan penting dalam diferensiasi terminal keratinosit, pembentukan sawar epidermis, hidrasi, dan modulasi respons inflamasi. Peningkatan ekspresi Filaggrin terdeteksi setelah pengobatan psoriasis, diikuti oleh penurunan regulasi faktor proinflamasi, perbaikan sawar kulit, dan remisi. Pemberian *exosome hypoxia* MSC dapat meningkatkan Ekspresi Filaggrin

pada tikus wistar jantan 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

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

4.3.2. Sampel Penelitian

4.3.2.1. Kriteria inklusi

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

4.3.2.2. Kriteria eksklusi

Tikus Wistar yang di berikan IMQ tidak mengalami

psoriasis.

4.4. Besar Sampel

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

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

$$(n - 1) (5 - 1) \geq 15$$

$$4 (n - 1) \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75 = 5 \text{ (pembulatan)}$$

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

4.5. Alat dan Bahan

4.5.1. Alat Penelitian

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi sarana kultur sel, yaitu *Biosafety Cabinet* (BSC), mikropipet, inkubator CO₂ , peralatan bedah, dan labu kultur 25T. Ruang hipoksia digunakan untuk menciptakan kondisi hipoksia yang diperlukan dalam proses kultur sel. Konsentrasi oksigen di dalam ruang hipoksia dipantau menggunakan alat pengukur oksigen. Penyeka steril digunakan dalam prosedur injeksi exosome hypoxia-derived

mesenchymal stem cells (EH-MSCs), sedangkan imiquimod (IMQ) digunakan sebagai agen untuk menginduksi kondisi menyerupai psoriasis pada hewan percobaan. Selain itu, digunakan instrumen laboratorium untuk analisis ekspresi superoxide dismutase (SOD) dan filaggrin.

4.5.2. Bahan Penelitian

Bahan kultur yang dipergunakan pada riset ini antara lain tali pusar tikus, NaCl 0,9%, DMEM, FBS, PBS, fungizone, dan penstrep. Sedangkan alkohol 70%, PBS, Xylazine, ketamine, dan gel berbahan dasar air menjadi bahan yang dipergunakan dalam proses pengobatan.

4.6. Cara Penelitian

4.6.1. *Ethical clearance*

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

4.6.2. Pembuatan psoriasis dan pemberian perlakuan pada subjek percobaan

- a. Setelah masa adaptasi selama tujuh hari, tikus Wistar dianestesi menggunakan kombinasi xylazine dengan dosis 20 mg/kgBB dan ketamine dengan dosis 60 mg/kgBB.
- b. Rambut pada bagian punggung tikus Wistar dicukur untuk mempersiapkan area aplikasi perlakuan.

- c. Tikus pada kelompok K1 tidak diberikan perlakuan. Tikus pada kelompok K2 hingga K5 diberikan imiquimod (IMQ) krim 5% setiap hari selama tujuh hari.
- d. Hari ke-15 dilakukan validasi kondisi menggunakan metode validasi makroskopis dan mikroskopis
- e. Setelah induksi psoriasis, seluruh tikus dilakukan injeksi intradermal pada area punggung. Tikus pada kelompok K2 diberikan injeksi NaCl sebagai kontrol. Pada kelompok K3 diberikan injeksi metotreksat (MTX) dengan dosis 50 mg/kgBB setiap hari selama tujuh hari. Sementara itu, kelompok K4 mendapatkan injeksi *exosome hypoxia* MSC dengan dosis 100 µl/ekor yang diberikan pada hari ke-1 dan ke-3, dan kelompok K5 mendapatkan injeksi *exosome hypoxia* MSC dengan dosis 200 µl/ekor pada hari ke-1 dan ke-3. Hari ke-22 dilakukan pemeriksaan sampel
- f. Jaringan yang telah dihomogenisasi disimpan dalam -80°C hingga proses analisis.
- g. Periksa ekspresi SOD dan Filaggrin menggunakan PCR sesuai protokol pabrik.

4.6.3. Metode Validasi

- a. Validasi secara makroskopis dinyatakan positif jika daerah yang dicukur tidak menunjukkan kemerahan dan iritasi pada kulit.
- b. Validasi mikroskopis dengan pewarnaan *Hematoksilin-Eosin*

(HE) dinyatakan mengalami psoriasis apabila pada hasil pengamatan ditemukan penebalan epidermis (akantosis), parakeratosis, hilangnya lapisan granulosum, serta infiltrasi sel-sel inflamasi pada dermis superficial. Untuk melakukan validasi mikroskopis dilakukan langkah- langkah sebagai berikut:

1. Sampel kulit diperoleh dari masing-masing kelompok dan digunakan untuk membuat potongan histologis menggunakan pewarnaan HE dan teknik paraffin Sampel kulit tikus diperoleh dari masing-masing kelompok dan diawetkan dalam larutan NBF 10% atau *Neutral Buffer Formalin*
2. Sampel kulit dibersihkan dari sisa larutan fiksatif dengan membilasnya menggunakan alkohol 70%
3. Sampel ditandai dan ditempatkan dalam keranjang tissu setelah difiksasi dalam larutan BNF 10
4. Alkohol absolut dan alkohol bergradasi 70, 80%, 90%, dan 96% digunakan untuk mendehidrasi sampel jaringan
5. Sampel dimasukkan ke dalam toluol selama satu jam, atau hingga menjadi bening atau transparan
6. Sampel kemudian diinfiltrasi menggunakan parafin dalam oven bersuhu 560°C. Caranya dengan memasukkannya kedalam kombinasi toluol dan parafin dengan perbandingan 3:1, 1:1, dan 1:3 masing-masing selama 30 menit. Masing-masing selama tiga puluh menit, sampel kulit direndam dalam

parafin murni I, parafin murni II, dan parafin murni III

7. Kemudian sampel ditanam (*embedding*) dalam parafin dan *blocking* ditunggu hingga paraffin mengeras
8. Dengan menggunakan mikrotom, potong blok jaringan menjadi irisan berukuran 6µm. Kemudian letakkan potongan-potongan tersebut di atas permukaan kaca yang telah dilapisi perekat *Mayer Albumin*, ditetesi sedikit air suling, dan dipanaskan di atas *hot plate* hingga menempel sempurna
9. Sebelum pewarnaan jaringan, parafin dihilangkan (*deparaffinisasi*) dengan *xylol* selama sehari penuh
10. Pewarna HE digunakan untuk pewarnaan. Kertas kering digunakan untuk menyerap kandungan *xylol*, yang kemudian secara bertahap ditambahkan ke air sulingan dan larutan alkohol dengan persentase yang semakin rendah (96%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, dan 30%), masing-masing, untuk durasi 1- 2 menit
11. Setelah jaringan diwarnai selama 5–10 detik dengan hematoksilin, jaringan dibilas lagi selama 10 menit dengan air mengalir
12. Selama 3-5 menit, preparata direndam dalam alkohol masing-masing 30%, 40%, 50%, 60%, dan 70%
13. Selanjutnya jaringan diwarnai dengan pewarnaan eosin selama 2 menit. Kemudian dikeringkan dengan kertas saring dan dimasukkan ke dalam larutan alkohol bertingkat (70%, 80%,

90%, dan 96%) masing-masing selama 3-5 menit

14. Setelah 15 menit *clearing xylol*, balsam Kanada diteteskan ke dalam sediaan histologi

15. Memasang *slide* jaringan dengan kaca penutup, memberi label, dan memasukkannya ke dalam kotak sediaan melengkapi prosedur ini.

4.6.4. Terminasi dan pengambilan jaringan

- a. Sebelum mengeluarkan organnya, matikan tikus dengan dosis koktail yang mematikan. *Ketamine* 60 mg/kgBB dan *Xylazine* 20 mg/kgBB diperlukan untuk membuat 10 mL *cocktail*
- b. Organ kulit diambil dari jaringan atau tubuh tikus yang sudah matikan diawetkan dalam RNA *later* pada suhu -80°C dalam *cryotube* bebas RNAase.

4.6.5. Ekstraksi RNA dan sintesis cDNA

- a. Sampel kulit dimasukan ke dalam tube berisi 300 uL RNA *later*, kemudian disimpan dalam suhu -20°C.
- b. Sampel kulit sebanyak 50 mg lalu dimasukan ke dalam tube berisi 1 mL Trizol, kemudian dilakukan proses homogenisasi menggunakan ultrasonikator serta diinkubasi di suhu ruang selama 5 menit.
- c. Sampel ditambahkan dengan 0.2 mL kloroform dan pada suhu ruang sampel di inkubasi selama 2-3 menit.

- d. Setelah itu sampel disentrifugasi selama 15 menit pada suhu 4°C dengan kecepatan 12.000 x g.
- e. Sampel akan membentuk tiga lapis larutan, sisi bawah berwarna merah muda berisi protein, sisi tengah berwarna putih asap berisi DNA dan sisi atas berwarna bening berisi RNA (*aqueous phase*). Pisahkan *aqueous phase* di sisi atas ke tube yang berbeda.
- f. Sampel *aqueous phase* kemudian ditambahkan 0.5 mL isopropanol, kemudian diresuspensi, di inkubasi selama 10 menit dan disentrifugasi dengan kecepatan 12000 x g pada suhu 4°C selama 10 menit.
- g. Supernatant kemudian dibuang dan pellet ditambahkan dengan 1 mL 75% ethanol lalu diresuspensi, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 7500 x g di suhu 4°C selama 5 menit.
- h. Supernatant kemudian dibuang dan pellet RNA ditambahkan dengan 50 uL *nuclease-free water* (NFW).
- i. Konsentrasi sampel RNA kemudian dikuantifikasi menggunakan *uDrop microplate reader*.
- j. Sampel RNA sebanyak 0.1 ug dalam 1 uL kemudian ditambahkan 5 uL NFW dan dilakukan proses denaturasi dengan inkubasi di suhu 65°C selama 5 menit menggunakan *thermal cycler*.
- k. Selama 5 menit dengan memanfaatkan *thermal cycler* sampel RNA kemudian diinkubasi dengan suhu 37°C lalu ditambahkan 2 uL 4x DN *Master Mix*.

- l. Selanjutnya ditambahkan 2 μ L 5x RT *Master Mix*, dan *thermal cycler* dimanfaatkan guna menginkubasi campuran pada suhu 37°C selama 15 menit, 50°C selama 5 menit, dan 98°C selama 5 menit.
- m. Sampel cDNA kemudian disimpan pada suhu -20 °C.

4.6.6. Pembacaan SOD dan Filaggrin dengan *Real-Time Reverse Transcription PCR (RT-PCR)*

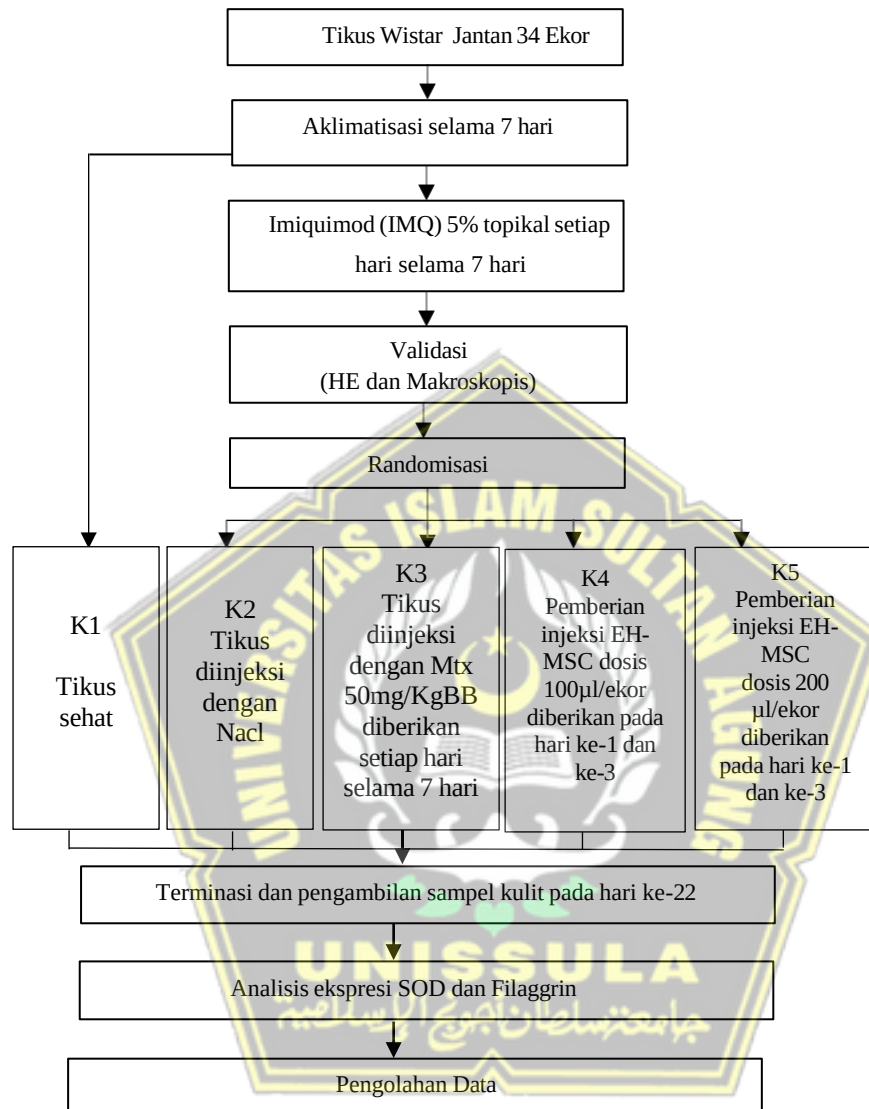
- a. Dengan menggunakan *Real-Time Reverse Transcription PCR (RT-PCR)*, ekspresi SOD dan Filaggrin dianalisis.
- b. Lalu proses mencampurkan 1 μ L cDNA sampel, 2x SensiFAST SYBR No-ROX Mix sebanyak 10 μ L, forward primer sebanyak 0.8 uL, reverse primer sebanyak 0.8 uL dan NFW sebanyak 7.4 uL.
- c. Primer SOD yang digunakan :
 Forward 5'- ATG GTG TCC ATT GAA GAT CGT GTG A-3'
 Reverse 5'-GCT TCC AGC ATT TCC AGT CTT TGT A-3'
 dan Primer Filaggrin yang digunakan :
 Forward 5'-AGG CCT CTG TTG AAG GTT CTG-3' Reverse 5'-
 CTA CTG CAG GCA GGG CAT TAT-3' Rat GAPDH
 Forward 5'- ATG TGT CCG TCG TGG ATC TGA C-3'
 Reverse 5'- AGA CAA CCT GGT CCT CAG TGT AG-3'
- d. Proses PCR dilakukan menggunakan suhu 95°C selama 2 menit, 95°C selama 5 detik dan 56°C selama 20 detik sebanyak 40

siklus. Proses PCR dilakukan dengan menganalisis probe terhidrolisis pada panjang gelombang 520 nm.

- e. Dengan *Software EcoStudy* kuantifikasi data qPCR dilakukan.



4.7. Alur Penelitian



Gambar 4.2. Alur Penelitian

4.8. Analisa Data

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

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

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

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

4.9. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada Bulan November di laboratorium *Animal Model Research Center* SCCR Indomesia.



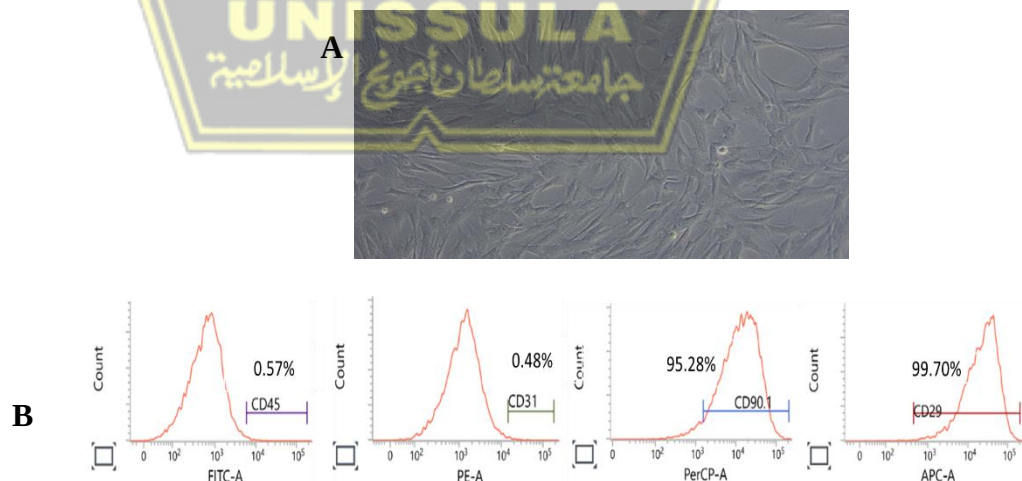
BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil Penelitian

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

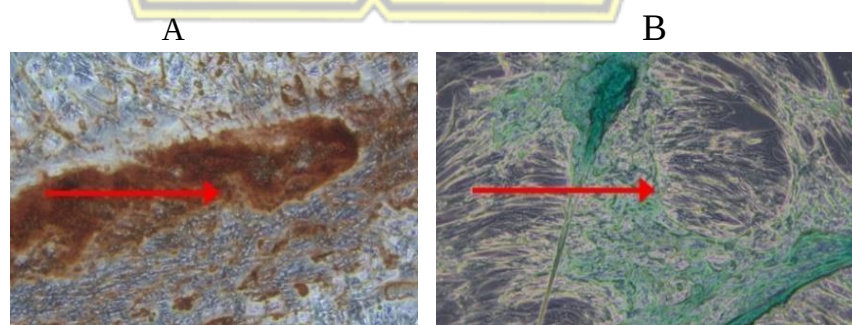
Mesenchymal stem cell (MSC) diisolasi di Laboratorium SCCR Indonesia, Semarang, dengan menggunakan tali pusat tikus pada usia kehamilan 21 hari sebagai sumber sel. Sel hasil isolasi selanjutnya dikultur dalam flask kultur yang berisi media DMEM. Setelah mencapai pasase kelima, dilakukan analisis morfologi sel. Hasil pengamatan mikroskopis menunjukkan bahwa sel memiliki bentuk memanjang menyerupai spindle dan bersifat melekat (adherent) pada permukaan flask, sebagaimana ditunjukkan pada (Gambar 5.1A).



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

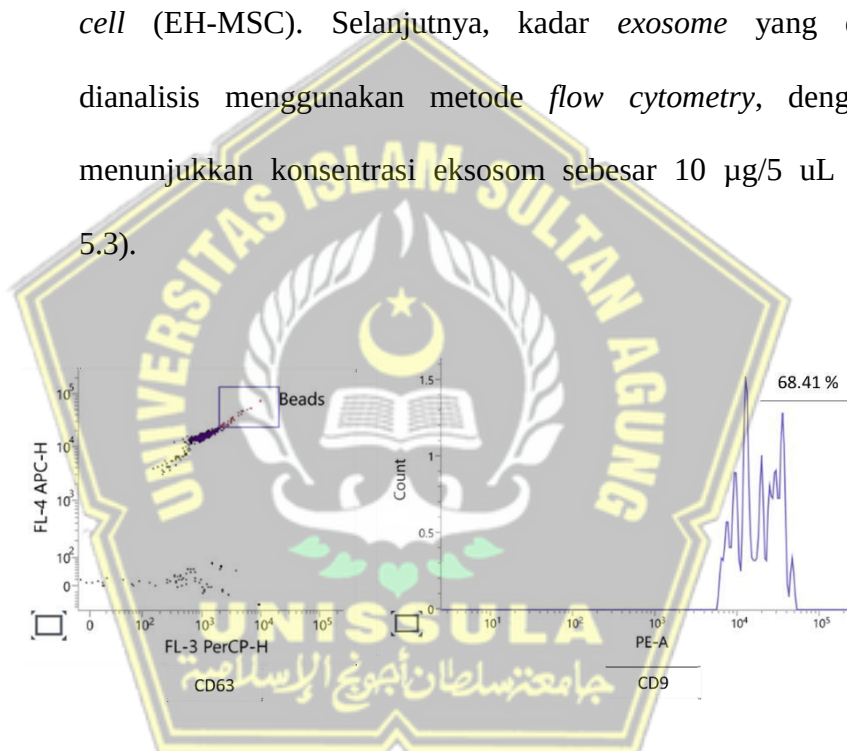
Analisis identitas sel menggunakan *surface marker* MSC menggunakan metode *flow cytometry* menunjukkan bahwa sel yang dikultur secara kuat mengekspresikan CD29 (99,70%) dan CD90 (95,28%), dan hanya sedikit mengekspresikan CD45 (0,57%) dan CD31 (0,48%) (Gambar 5.1B). Hal ini menunjukkan bahwa sel yang dikultur dari tali pusar memiliki karakteristik MSC.

Penelitian ini memastikan kapasitas MSC dalam diferensiasi menjadi berbagai jenis sel dewasa, khususnya osteosit dan kondrosit, melalui pemberian medium induksi yang spesifik. Proses diferensiasi dilakukan dengan mengkondisikan MSC dalam medium yang sesuai dengan masing-masing jalur diferensiasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa MSC mampu berdiferensiasi menjadi osteosit dan kondrosit, yang dikonfirmasi melalui pewarnaan Alizarin Red pada diferensiasi osteogenik serta pewarnaan Alcian Blue pada diferensiasi kondrogenik. (Gambar 5.2 A dan B).



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

Setelah proses validasi, MSC selanjutnya diinkubasi pada kondisi hipoksia dengan kadar oksigen 5% selama 24 jam menggunakan box hipoksia. Medium kultur MSC yang mengandung sekretom kemudian dikumpulkan dan difiltrasi menggunakan metode *tangential flow filtration* (TFF) dengan rentang ukuran 100–500 kDa untuk memperoleh *exosome hypoxia mesenchymal stem cell* (EH-MSC). Selanjutnya, kadar *exosome* yang diperoleh dianalisis menggunakan metode *flow cytometry*, dengan hasil menunjukkan konsentrasi eksosom sebesar 10 µg/5 uL (Gambar 5.3).



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

Tabel 5.1. Tabel Konsentrasi *Exosome*
EXOSOME RESULT

Sample	Quantity (µg)	MFI (Mean Fluorescence Intensity)	Concentration of sample (µg/µL)
P291 - 5µL (1)	10.00*	6387,02	2

*note : 10 µg/5 µL

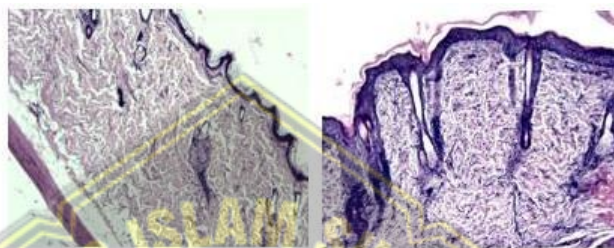
5.1.2. Hasil Validasi Psoriasis

Validasi pembentukan model psoriasis pada tikus dilakukan secara visual dengan membandingkan kondisi permukaan kulit antara tikus kontrol sehat dan tikus yang diinduksi imiquimod (IMQ). Hasil pengamatan menunjukkan bahwa tikus kontrol sehat memiliki permukaan kulit yang tampak normal dan halus tanpa lesi, gambaran mikroskopis terlihat lapisan epidermis tipis dengan struktur berlapis normal, menunjukkan diferensiasi keratinosit yang baik. Sedangkan tikus yang diinduksi IMQ menunjukkan perubahan morfologis berupa kemerahan (eritema), penebalan kulit, serta pembentukan sisik. Gambaran mikroskopik dengan pewarnaan HE perbesaran 100x didapatkan adanya 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. Sebagaimana ditunjukkan pada gambar 5.4.



A

B



C

D

Gambar 5.4. Validasi Tikus Model Psoriasis

- (A) Tikus kontrol sehat, permukaan kulit yang tampak normal dan halus tanpa lesi.
- (B) Tikus yang dipapar IMQ kulit menunjukkan perubahan morfologis berupa kemerahan (eritema), penebalan kulit, serta pembentukan sisik.
- (C) Validasi Tikus Sehat Mikroskopik
- (D) Validasi Tikus Model Psoriasis-like

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 empat (4) kelompok perlakuan, yaitu K2 (tikus psoriasis yang diberikan injeksi NaCl sebanyak 100 μ l secara intradermal), K3 (tikus psoriasis yang diberikan injeksi metotreksat (MTX) dengan dosis 25 mg secara intradermal), serta K4 dan K5 (tikus psoriasis yang diberikan injeksi EH-MSC dengan dosis masing-masing 100 μ l/ekor dan 200

µl/ekor secara intradermal).

Injeksi EH-MSC diberikan sekali pada hari ke-1 dan hari ke-3 setelah tikus dinyatakan mengalami psoriasis. Selanjutnya, pengambilan sampel jaringan kulit dilakukan pada hari ke-15 setelah pemberian injeksi. Jaringan kulit yang diperoleh kemudian dihomogenisasi menggunakan buffer RIPA yang telah ditambahkan inhibitor proteinase untuk mencegah terjadinya degradasi protein. Setelah terbentuk homogenat, sampel disentrifugasi dan supernatan yang dihasilkan dikumpulkan untuk selanjutnya digunakan dalam analisis ekspresi SOD dan Filaggrin menggunakan metode *polymerase chain reaction* (PCR).

5.1.3. Ekspresi SOD

Tabel 5.2. Data Hasil Analisis Ekspresi SOD

Variabel	Kelompok					P
	K1	K2	K3	K4	K5	
	(pg/mL) Rerata±SD	(pg/mL) Rerata±SD	(pg/mL) Rerata±SD	(pg/mL) Rerata±SD	(pg/mL) Rerata±SD	
SOD	1,02±0,22	0,55±0,17	1,34±0,47	1,56±0,53	1,60±0,42	
Shapiro Wilk	0,33	0,11	0,54	0,75	0,70	
Lavene test						0,076
One Way Anova						0,000

Data ekspresi SOD dari lima kelompok (K1 hingga K5) menunjukkan variasi yang signifikan dalam konsentrasi. Kelompok K5 memiliki ekspresi SOD tertinggi, yaitu $1,60 \pm 0,41$ pg/mL, diikuti oleh K4 dengan $1,55 \pm 0,53$ pg/mL, dan K3 dengan $1,34 \pm 0,46$ pg/mL. Kelompok K1 memiliki kadar yang lebih rendah sebesar

1,02 $\pm$ 0,22 pg/mL, sementara kadar terendah ditemukan pada K2 dengan 0,55 $\pm$ 0,16 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 SOD pada kelima kelompok memiliki varians yang homogen ($p > 0,05$).

Analisis perbedaan ekspresi SOD 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 SOD.

Tabel 5.3. Perbedaan rerata ekspresi SOD antar dua kelompok dengan Uji Post Hoc LSD

Kelompok	Kelompok Perbandingan	Signifikansi
K1	K2	0,048
	K3	0,164
	K4	0,024
	K5	0,015
K2	K3	0,002
	K4	0,000
	K5	0,000
K3	K4	0,343
	K5	0,254
K4	K5	0,842

Berdasarkan hasil analisis kadar SOD yang menunjukkan perbedaan bermakna setelah dilakukan uji parametrik *One Way ANOVA*, selanjutnya dilakukan uji lanjut *post hoc LSD* untuk

mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan. Pemilihan uji post hoc LSD didasarkan pada data yang berdistribusi normal dan homogen. Hasil uji post hoc LSD disajikan pada Tabel 5.2. Hasil analisis menunjukkan bahwa kelompok K4 berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kelompok K1, K2, dan K5 ($p < 0,05$), namun tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok K3 ($p > 0,05$). Sementara itu, kelompok K5 berbeda secara signifikan dengan kelompok K1, K2, dan K3 ($p < 0,05$), tetapi tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok K4 ($p > 0,05$).



Gambar 5.5. Grafik ekspresi SOD

Grafik SOD menunjukkan pola dose-dependent, di mana dosis tertinggi menghasilkan kadar SOD paling tinggi dibandingkan kelompok lainnya.

5.1.4. Ekspresi Filaggrin

Tabel 5.4. Data Hasil Analisis Ekspresi Filaggrin

Variabel	Kelompok					P
	K1 (pg/mL) Rerata±SD	K2 (pg/mL) Rerata±SD	K3 (pg/mL) Rerata±SD	K4 (pg/mL) Rerata±SD	K5 (pg/mL) Rerata±SD	
FILAGGRIN	1,06±0,39	0,57±0,18	1,34±0,55	1,53±0,32	1,44±0,39	
Shapiro Wilk	0,72	0,09	0,50	0,38	0,44	
Lavene test						0,067
One Way Anova						0,002

Data ekspresi Filaggrin yang diperoleh dari lima kelompok (K1 hingga K5) menunjukkan variasi yang signifikan dalam konsentrasinya. Kelompok K4 memiliki ekspresi Filaggrin tertinggi, yaitu $1,52 \pm 0,32$ pg/mL, diikuti oleh K5 dengan $1,44 \pm 0,39$ pg/mL, dan K3 dengan $1,33 \pm 0,55$ pg/mL. Kelompok K1 memiliki kadar yang lebih rendah, yaitu $1,06 \pm 0,39$ pg/mL, sedangkan ekspresi Filaggrin terendah ditemukan pada kelompok K2 dengan $0,57 \pm 0,17$ 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 Filaggrin pada kelima kelompok memiliki varians yang homogen ($p > 0,05$).

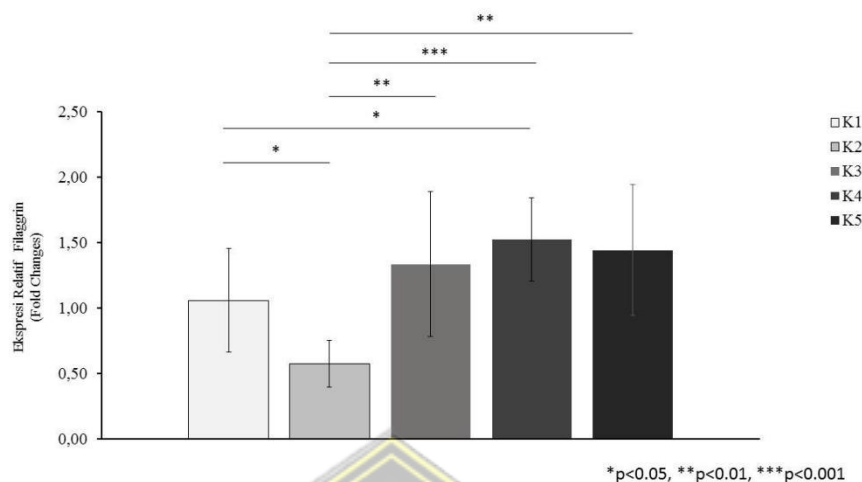
Analisis perbedaan ekspresi Filaggrin antar kelompok dilakukan menggunakan One-Way ANOVA, yang menghasilkan nilai signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Hasil ini menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok-kelompok tersebut.

Dengan kata lain, perlakuan atau kondisi pada setiap kelompok memberikan pengaruh yang signifikan terhadap ekspresi Filaggrin.

Tabel 5.5. Perbedaan rerata ekspresi Filaggrin antar dua kelompok dengan Uji Post Hoc LSD

Kelompok	Kelompok Perbandingan	Signifikansi
K1	K2	0,039
	K3	0,229
	K4	0,048
	K5	0,098
K2	K3	0,002
	K4	0,000
	K5	0,001
K3	K4	0,403
	K5	0,632
K4	K5	0,717

Berdasarkan hasil analisis ekspresi Filaggrin yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna setelah dilakukan uji parametrik *One Way ANOVA*, selanjutnya dilakukan uji lanjut post hoc LSD untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan. Pemilihan uji post hoc LSD didasarkan pada data yang berdistribusi normal dan homogen. Hasil uji post hoc LSD disajikan pada Tabel 5.4. Hasil analisis menunjukkan bahwa kelompok K4 berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kelompok K1 dan K2 ($p < 0,05$), namun tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok K3 dan K5 ($p > 0,05$). Sementara itu, kelompok K5 berbeda secara signifikan dengan kelompok K2 ($p < 0,05$), tetapi tidak berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kelompok K1, K3, dan K4 ($p > 0,05$).



Gambar 5.6. Grafik ekspresi Filaggrin

Diagram menunjukkan adanya peningkatan ekspresi filaggrin pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol, dengan nilai tertinggi terlihat pada kelompok dosis tertinggi, yang mengindikasikan adanya respons peningkatan ekspresi filaggrin seiring pemberian perlakuan.

5.2. Pembahasan Hasil Penelitian

Exosome merupakan vesikel ekstraseluler berbentuk bulat dengan membran lipid dwilapis dan diameter berkisar antara 30–150 nm. Vesikel ini menunjukkan pengayaan selektif terhadap berbagai biomolekul, termasuk glikoprotein membran, lipid, protein spesifik sel, serta beberapa jenis asam nukleat. Sel punca mesenkimal (mesenchymal stem cell, MSC) merupakan sel stroma multipoten yang memiliki kemampuan diferensiasi serta sifat imunomodulatori dan antiinflamasi yang luas.^{24,25}

MSC beserta *exosome* yang diturunkannya berperan penting dalam

modulasi respons inflamasi dan proses perbaikan jaringan pada psoriasis. *Exosome* turunan MSC diketahui mengandung berbagai mikroRNA (miRNA) yang memiliki peran signifikan dalam patogenesis psoriasis. MikroRNA merupakan molekul RNA *non-coding* berukuran kecil yang berfungsi dalam pembungkaman RNA dan regulasi pasca-transkripsi ekspresi gen, serta berkontribusi dalam terjadinya disfungsi imun yang mendasari psoriasis.^{24,25}

Selain itu, beberapa mikroRNA yang terkandung dalam *exosome hypoxia mesenchymal stem cell* (EH-MSC) juga berperan penting dalam pengaturan stres oksidatif dan fungsi sawar kulit pada psoriasis. *Exosome* turunan MSC diketahui mengandung miRNA yang mampu memodulasi ekspresi enzim antioksidan, termasuk *superoxide dismutase* (SOD). Peningkatan ekspresi SOD berperan penting dalam menurunkan kadar *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan pada jaringan kulit psoriasis, sehingga dapat mengurangi stres oksidatif dan memperbaiki lingkungan mikro jaringan yang mengalami peradangan kronis.^{17,40-43}

SOD merupakan enzim antioksidan utama yang berfungsi mengkatalisis dismutasi radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen, sehingga melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Pada kondisi psoriasis, peningkatan stres oksidatif berkontribusi terhadap aktivasi jalur inflamasi dan proliferasi keratinosit yang berlebihan. Oleh karena itu, peningkatan kadar SOD berperan penting dalam menekan proses inflamasi serta mendukung pemulihan jaringan kulit.^{17,40-43}

Selain modulasi stres oksidatif, EH-MSc juga berperan dalam meningkatkan ekspresi filaggrin, yaitu protein struktural utama yang berfungsi dalam pembentukan dan pemeliharaan sawar epidermis. Filaggrin berperan dalam diferensiasi keratinosit, pembentukan stratum korneum, serta menjaga hidrasi dan integritas kulit. Pada psoriasis, penurunan ekspresi filaggrin berkontribusi terhadap gangguan fungsi sawar kulit yang memperburuk peradangan.^{17,40-43}

Pada penelitian ini, pemberian EH-MSc dengan dosis 100 µl dan 200 µl pada tikus model psoriasis bertujuan untuk mengevaluasi pengaruhnya terhadap ekspresi *superoxide dismutase* (SOD) dan ekspresi filaggrin sebagai indikator stres oksidatif dan fungsi sawar kulit pada psoriasis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian EH-MSc dosis 200 µl mampu meningkatkan ekspresi SOD dan ekspresi filaggrin secara lebih nyata hingga mendekati kondisi normal dibandingkan kelompok psoriasis tanpa terapi. Sementara itu, pemberian EH-MSc dosis 100 µl juga menunjukkan kecenderungan peningkatan ekspresi SOD dan filaggrin, meskipun efek yang dihasilkan belum seoptimal dosis 200 µl. Temuan ini mengindikasikan bahwa EH-MSc memiliki efek protektif terhadap stres oksidatif serta berperan dalam perbaikan fungsi sawar kulit pada psoriasis, dengan respons terapeutik yang bersifat dose-dependent, di mana dosis yang lebih tinggi memberikan efek yang lebih optimal, namun dosis 100 µl tetap berpotensi memberikan manfaat biologis.

Peningkatan ekspresi *superoxide dismutase* (SOD) yang lebih nyata

pada kelompok tikus psoriasis yang diberikan EH-MSD dosis 200 µl menunjukkan bahwa dosis tersebut mampu mengaktifkan mekanisme biologis yang berperan dalam menekan stres oksidatif pada jaringan kulit. Pada psoriasis, peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) berkontribusi terhadap aktivasi jalur inflamasi dan proliferasi keratinosit yang berlebihan. SOD berperan sebagai enzim antioksidan utama yang mengkatalisis dismutasi radikal superoksida menjadi molekul yang kurang reaktif, sehingga peningkatan ekspresi SOD mencerminkan perbaikan keseimbangan redoks dan penurunan stres oksidatif pada kulit psoriasis. Dengan demikian, peningkatan SOD setelah pemberian EH-MSD berhubungan dengan penurunan kerusakan sel dan perbaikan lingkungan mikro jaringan kulit yang mengalami inflamasi kronis.^{17,40,42,44,45}

Selain modulasi stres oksidatif, pemberian EH-MSD juga menunjukkan peningkatan ekspresi filaggrin, khususnya pada dosis 200 µl. Filaggrin merupakan protein struktural penting dalam diferensiasi keratinosit dan pembentukan stratum korneum, yang berperan dalam menjaga integritas dan fungsi sawar epidermis. Pada kondisi psoriasis, penurunan ekspresi filaggrin berkontribusi terhadap gangguan sawar kulit, yang memungkinkan penetrasi antigen dan memperberat respons inflamasi. Peningkatan ekspresi filaggrin pada kelompok yang mendapat EH-MSD dosis tinggi menunjukkan adanya perbaikan fungsi sawar epidermis, yang berperan penting dalam mengurangi iritasi, inflamasi, dan progresivitas lesi psoriasis.^{17,40,42,44,45}

Pemberian EH-MSD dosis 100 µl/ekor juga menunjukkan kecenderungan peningkatan kadar SOD dan ekspresi filaggrin dibandingkan kelompok psoriasis tanpa terapi, meskipun peningkatannya belum seoptimal dosis 200 µl. Hal ini mengindikasikan bahwa dosis 100 µl/ekor tetap memberikan efek biologis yang menguntungkan, baik dalam menekan stres oksidatif maupun dalam mendukung pemulihan fungsi sawar kulit. Namun, dosis yang lebih tinggi menghasilkan respons yang lebih kuat, yang mengindikasikan adanya hubungan dose-dependent terhadap efek terapeutik EH-MSD pada psoriasis.^{17,40,42,44,45}

Efektivitas dosis 200 µl/ekor EH-MSD yang lebih tinggi kemungkinan berkaitan dengan kandungan eksosom yang lebih besar, yang membawa berbagai molekul bioaktif, termasuk mikroRNA dengan fungsi imunomodulatori dan antioksidan. Molekul-molekul ini berperan dalam menekan aktivasi jalur inflamasi, mengurangi produksi ROS, serta mendukung diferensiasi keratinosit dan sintesis protein struktural epidermis seperti filaggrin. Dengan meningkatnya ekspresi SOD, stres oksidatif dapat ditekan, sementara peningkatan filaggrin memperkuat fungsi sawar kulit, sehingga secara sinergis berkontribusi pada perbaikan kondisi psoriasis.^{17,40,42,44,45}

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa EH-MSD mampu memodulasi patofisiologi psoriasis melalui peningkatan kadar SOD dan ekspresi filaggrin. Meskipun dosis 100 µl telah menunjukkan potensi terapeutik, dosis 200 µl EH-MSD memberikan efek yang lebih

optimal dalam menekan stres oksidatif dan memperbaiki fungsi sawar epidermis. Temuan ini mendukung potensi EH-MSC sebagai terapi berbasis sel bebas (*cell-free therapy*) yang efektif dalam mengatasi psoriasis melalui mekanisme antioksidan, perbaikan sawar kulit, dan penurunan inflamasi kronis.

Namun Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan dalam mengevaluasi pengaruh pemberian EH-MSCs terhadap ekspresi SOD dan filaggrin, yaitu :

1. Evaluasi yang dilakukan hanya terbatas pada ekspresi SOD dan filaggrin, sehingga penanda stres oksidatif lain serta marker diferensiasi keratinosit yang lebih luas belum diteliti. Akibatnya, mekanisme kerja *exosome hypoxia mesenchymal stem cells* (EH-MSC) dalam menekan stres oksidatif dan memperbaiki diferensiasi epidermis belum dapat dijelaskan secara komprehensif.
2. Penelitian ini masih menggunakan model hewan, sehingga hasil yang diperoleh belum dapat langsung digeneralisasikan pada manusia. Aspek keamanan, tolerabilitas, dosis optimal, serta karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik EH-MSC belum dievaluasi, sehingga implikasi klinis sebagai terapi psoriasis masih bersifat awal dan memerlukan penelitian lanjutan, termasuk uji klinis fase dini, sebelum dapat diterapkan dalam praktik klinis.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Hasil penelitian mengenai pengaruh injeksi EH-MSC secara intadermal terhadap ekspresi SOD dan Filaggrin pada tikus jantan galur Wistar model psoriasis menunjukkan bahwa:

- a. Terdapat pengaruh pemberian (*Exosome hypoxia mesenchymal stem cell*) EH-MSC dosis 100 µl/ekor dan 200 µl/ekor terhadap ekspresi SOD pada tikus model psoriasis dibandingkan dengan kelompok kontrol. Ekspresi SOD tertinggi pada kelompok yang diberi *exosome* 100 µl/ekor dan 200 µl/ekor
- b. Terdapat pengaruh pemberian (*Exosome Hypoxia mesenchymal stem cell*) EH-MSC dosis 100 µl/ekor dan 200 µl/ekor terhadap ekspresi Filaggrin pada tikus model psoriasis dibandingkan dengan kelompok kontrol. Ekspresi filaggrin tertinggi pada kelompok yang diberi *exosome* 100 µl/ekor dan 200 µl/ekor.

6.2. Saran

- a. Penelitian selanjutnya disarankan untuk mengevaluasi penanda stres oksidatif dan diferensiasi keratinosit setelah pemberian EH-MSC pada model psoriasis.
- b. Perlu dilakukan penelitian lanjutan pada manusia, termasuk uji klinis fase awal, untuk menilai aspek keamanan, tolerabilitas, dosis optimal,

serta efek farmakokinetik dan farmakodinamik dari EH-MSC sebagai terapi potensial pada psoriasis.



DAFTAR PUSTAKA

1. Febriyani Dyah Kusuma Dewi, Terapi Pada Psoriasis, Jurnal Medika Utama Vol 02 No 02, Januari 2021 <http://jurnalmedikahutama.com>
2. Medovic, M.V.; Milicic, V.M.; Nikolic, A.B.R.; Ristic, G.J.; Medovic, R.H.; Nikolic, M.R.; Stojanovic, A.Z.; Bolevich, S.B.; Bondarchuk, N.G.; Gorbunov, A.A.; et al. Effects of Different Therapeutic Approaches on Redox Balance in Psoriatic Patients. *Biomedicines* 2024, 12, 587. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030587>
3. Dobrică EC, Cozma MA, Găman MA, Voiculescu VM, Găman AM. The Involvement of Oxidative Stress in Psoriasis: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Jan 29;11(2):282. doi: 10.3390/antiox11020282. PMID: 35204165; PMCID: PMC8868066. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8868066/>
4. Hemida, AS, Hammam, MA, Swilam, AA dkk. Evaluasi ekspresi imunohistokimia OVOL1 dan Filaggrin dan relevansi klinis pada psoriasis. *Diagnosa Patol* 19 , 84 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13000-024-01491-4>
5. Nurul Fikri Hakim, M., suciaty, salmah, & Ismail , S. (2020). Hubungan Riwayat Orangtua Dan Paparan Sinar Matahari Dengan Kejadian Psoriasis Vulgaris Pada Pasien Yang Berobat Jalan Di Poliklinik Kulit Dan Kelamin Rsu Anutapura Palu Tahun 2017. *Medika Alkhairaat: Jurnal Penelitian Kedokteran Dan Kesehatan*, 2(1), 1-6. <https://doi.org/10.31970/ma.v2i1.43>
6. Ka Yee Fung, Cynthia Louis, Riley D. Metcalfe, Clara C. Kosasih, Ian P. Wicks, Michael D.W. Griffin, Tracy L. Putoczki, Emerging roles for IL-11 in inflammatory diseases, *Cytokine*, Volume 149, 2022, 155750, ISSN 1043-4666, <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155750>.
7. Lisa Alverina , Dedianto Hidajat , I Wayan Hendrawan, I Gusti Agung Ayu Ratna Medikawati, Karakteristik penderita psoriasis di poliklinik rawat jalan dermatologi dan venereologi Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat periode Januari 2016 – Desember 2020, *Intisari Sains Medis* 2021, Volume 12, Number 3: 880-885 P-ISSN: 2503-3638, E-ISSN: 2089-9084. <https://www.isainsmedis.ejournals.ca/index.php/ism/article/view/1118>
8. Rajput, A.; Varshney, A.; Bajaj, R.; Pokharkar, V. Exosomes as New Generation Vehicles for Drug Delivery: Biomedical Applications and Future Perspectives. *Molecules* 2022, 27, 7289. <https://doi.org/10.3390/molecules27217289>
9. Wang M, Yuan Q, Xie L. Mesenchymal Stem Cell-Based Immunomodulation: Properties and Clinical Application. *Stem Cells Int*. 2018 Jun 14;2018:3057624. doi: 10.1155/2018/3057624. PMID: 30013600;

PMCID: PMC6022321. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6022321/>

10. Thakur V, Mahajan R. Novel Therapeutic Target(s) for Psoriatic Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Feb 21;9:712313. doi: 10.3389/fmed.2022.712313. PMID: 35265634; PMCID: PMC8898896. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8898896/>
11. Zheng, M.; Liu, Y.; Zhang, G.; Yang, Z.; Xu, W.; Chen, Q. The Applications and Mechanisms of Superoxide Dismutase in Medicine, Food, and Cosmetics. *Antioxidants* 2023, 12, 1675. <https://doi.org/10.3390/antiox12091675>
12. Stefanovic, N., Irvine, A. D., & Flohr, C. (2024). Filaggrin and beyond. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 132(2), 187–195. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.09.017>
13. Kim BE, Howell MD, Guttman-Yassky E, Gilleaudeau PM, Cardinale IR, Boguniewicz M, Krueger JG, Leung DY. TNF- α downregulates filaggrin and loricrin through c-Jun N-terminal kinase: role for TNF- α antagonists to improve skin barrier. *J Invest Dermatol*. 2011 Jun;131(6):1272-9. doi: 10.1038/jid.2011.24. Epub 2011 Feb 24. Erratum in: *J Invest Dermatol*. 2011 Jun;131(6):1388. Guttman, Emma [corrected to Guttman-Yassky, Emma]. PMID: 21346775; PMCID: PMC8609659. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8609659/>
14. Guo, J., Zhang, H., Lin, W. *dkk*. Jalur pensinyalan dan terapi target untuk psoriasis. *Sig Transduct Target Ther* 8 , 437 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01655-6>
15. 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>
16. Srivastava, A., Nikamo, P., Lohcharoenkal, W., Li, D., Meisgen, F., Xu Landén, N., Ståhle, M., Sonkoly, E., dan Pivarcsi, A. (2017). MicroRNA-146a suppresses IL-17-mediated skin inflammation and is genetically associated with psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(2), 550–561. [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(16\)30855-7/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(16)30855-7/fulltext)
17. Kim HR, Lee SY, You GE, Park CW, Kim HO, Chung BY. Exosomes released by environmental pollutant-stimulated Keratinocytes/PBMCs can trigger psoriatic inflammation in recipient cells via the AhR signaling pathway. *Front Mol Biosci*. 2024 Jan 15;10:1324692. doi: 10.3389/fmolb.2023.1324692. Erratum in: *Front Mol Biosci*. 2024 Oct 23;11:1494968. doi: 10.3389/fmolb.2024.1494968. PMID: 38288335; PMCID: PMC10822922. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10822922/>

18. Radu, A., Tit, DM, Endres, LM dkk. Senyawa bioaktif alami sebagai modulator presisi mekanisme imun dan inflamasi pada kondisi psoriasis. *Inflammopharmacol* 33 , 527–549 (2025). <https://doi.org/10.1007/s10787-024-01602-z>
19. Man, A.-M.; Orăsan, MS; Hoteiuc, O.-A.; Olănescu-Vaida-Voevod, M.-C.; Mocan, T. Peradangan dan Psoriasis: Tinjauan Komprehensif. *Int. J. Mol. Sci.* 2023 , 24 , 16095. <https://doi.org/10.3390/ijms242216095>
20. Anwar, S.; Sarwar, T.; Khan, AA; Rahmani, AH. Aplikasi Terapi dan Mekanisme Superoksida Dismutase (SOD) dalam Berbagai Patogenesis. *Biomolecules* 2025 , 15 , 1130. <https://doi.org/10.3390/biom15081130>
21. Medovic, MV; Milicic, VM; Nikolic, ABR; Ristic, GJ; Medovic, RH; Nikolic, MR; Stojanovic, AZ; Bolevich, SB; Bondarchuk, NG; Gorbunov, AA; dkk. Efek Berbagai Pendekatan Terapi terhadap Keseimbangan Redoks pada Pasien Psoriasis. *Biomedicines* 2024, 12, 587. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030587>
22. Armengot-Carbo, M., Hernández-Martín, Á., & Torrelo, A. (2015). The Role of Filaggrin in the Skin Barrier and Disease Development. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 106(2), 86–95. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2014.12.007>
23. Siham, Muhammad Ali .Mutasi gen Filaggrin R501x dan 2282del4 serta kadarnya dalam jaringan pada pasien psoriasis plak kronis. *Jurnal Masyarakat Dermatologi Wanita Mesir* 22(1):p 97-98, Januari-April 2025. | DOI: 10.4103/jewd.jewd_96_24
24. 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 Eksosom. *Biomolekul* 2024 , 14 , 1351. <https://doi.org/10.3390/biom14111351>
25. 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.
26. 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>
27. 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;238(5):1203–17.
28. Engel-Andreasen, N. P., Hallas, J., Jensen, P., Egeberg, A., & Reilev, M. (2025). Biologics used for psoriasis: A drug utilization study based on two

nationwide Danish data sources. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/pds.5982>

29. Nicholas Stefanovic, Alan D. Irvine, Filaggrin and beyond: New insights into the skin barrier in atopic dermatitis and allergic diseases, from genetics to therapeutic perspectives, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Volume 132, Issue 2, 2024, Pages 187-195, ISSN 1081-1206, <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.09.009>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120623012656>)
30. Bugaut H, Aractingi S. Major Role of the IL17/23 Axis in Psoriasis Supports the Development of New Targeted Therapies. *Front Immunol*. 2021 Feb 25;12:621956. doi: 10.3389/fimmu.2021.621956. PMID: 33717124; PMCID: PMC7948519. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7948519/>
31. Jonathan P Sherlock, Daniel J Cua, Interleukin-23 in perspective, *Rheumatology*, Volume 60, Issue Supplement 4, October 2021, Pages iv1–iv3, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab461>
32. Ataş H, Hacınecipoğlu F, Gönül M, Öztürk Y, Kavutçu M. Clinical Value of Antioxidant Enzymes and Oxidative Biomarkers in Psoriasis. *Eur Arch Med Res*. 2017 ;33(4):270-280. doi: 10.5222/otd.2017.1100. <https://eurarchmedres.org/article/>
33. Sharma S, Bassi R, Kaur M. Oxidative stress markers in patients of psoriasis with metabolic syndrome [Internet]. *IP Indian J Clin Exp Dermatol*. 2018 [cited 2025 Oct 29];4(3):170-173. Available from: <https://doi.org/10.18231/2581-4729.2018.0038>
34. Rafał Bilski, Daria Kupczyk, Alina Woźniak. Oxidative Imbalance in Psoriasis with an Emphasis on Psoriatic Arthritis: Therapeutic Antioxidant Targets. *Molecules* (Nov 2024). <http://www.mdpi.com/journal/molecules>
35. Chen Y, Liu H, He Y, Yang B, Lu W, Dai Z. Roles for Exosomes in the Pathogenesis, Drug Delivery and Therapy of Psoriasis. *Pharmaceutics*. 2025 Jan 2;17(1):51. doi: 10.3390/pharmaceutics17010051. PMID: 39861699; PMCID: PMC11768235. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11768235/>
36. Mohammed, O.A., Alghamdi, M., Bahashwan, E. et al. Emerging insights into the role of natural products and miRNAs in psoriasis: from pathophysiology to precision medicine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 398, 2487–2509 (2025). <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03528-3>
37. Wilsmann-Theis D, Funk R, Mössner R, Bieber T, Wenzel J. Efficacy and Safety of Methotrexate in Psoriasis Vulgaris Long-Term Treatment: A Real-

- World Observation Study. *Indian J Dermatol*. 2023 Nov-Dec;68(6):669-673. doi: 10.4103/ijd.ijd_551_23. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38371546; PMCID: PMC10869019. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10869019/>
38. Diotallevi F, Di Vincenzo M, Martina E, Radi G, Lariccia V, Offidani A, Orciani M, Campanati A. Mesenchymal Stem Cells and Psoriasis: Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 1;23(23):15080. doi: 10.3390/ijms232315080. PMID: 36499401; PMCID: PMC9740222. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9740222/>
 39. Agarwal S, Krishnamurthy K. Histologi, Kulit. [Diperbarui 1 Mei 2023]. Dalam: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Januari 2025. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537325/>
 40. Yang Jie , Xiao Minglu , Ma Kui , Li Hongyu , Ran Mingzi , Yang Shuxu , Yang Yuguang , Fu Xiaobing , Yang Siming. Therapeutic effects of mesenchymal stem cells and their derivatives in common skin inflammatory diseases: Atopic dermatitis and psoriasis. *Frontiers in Immunology*. Volume 14 –2023 <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1092668>
 41. Ahmad Jamil, H.; Abdul Karim, N. Mengungkap Keterlibatan Spesies Oksigen Reaktif Mitokondria dalam Psoriasis: Janji Terapi Antioksidan. *Antioksidan* 2024 , 13 , 1222. <https://doi.org/10.3390/antiox13101222>
 42. Li Sijing , Chik Zamri , Faruqu Farid Nazer , Mohd Hashim Najihah , Mohd Yusof Nor Saadah , Fernandez Alarcon Jennifer , Ahmad Noraini. miRNAs and exosomes in psoriasis: coordinating cytoskeleton dynamics and extracellular matrix remodeling. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Volume 13 – 2025. <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2025.1608902>
 43. Tienda-Vázquez, M.A.; Hanel, J.M.; Márquez-Arteaga, E.M.; Salgado-Álvarez, A.P.; Scheckhuber, C.Q.; Alanis-Gómez, J.R.; Espinoza-Silva, J.I.; Ramos-Kuri, M.; Hernández-Rosas, F.; Melchor-Martínez, E.M.; et al. Exosomes: A Promising Strategy for Repair, Regeneration and Treatment of Skin Disorders. *Cells* 2023, 12, 1625. <https://doi.org/10.3390/cells12121625>
 44. 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>
 45. Dashti, M., Mohammadi, M., Dehnavi, S. et al. Immunomodulatory interactions between mesenchymal stromal/stem cells and immune cells in psoriasis: therapeutic potential and challenges. *Stem Cell Res Ther* 16, 241 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04375-6>