

Tingkat Perbedaan Kadar Serum *Nitric Oxide* Terhadap Derajat Keparahan dan Durasi Psoriasis

Ambar Aliwardani*, Bobby Febrianto, Fiska Rosita, Putti Fatiharani Dewi, Muhammad Eko Irawanto

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD Dr. Moewardi Surakarta

ABSTRAK

Psoriasis adalah bagian dari dermatosis eritroskuamosa dengan etiologi yang belum diketahui secara pasti. *Nitric oxide* (NO) yang merupakan regulator pertumbuhan dan diferensiasi keratinosit diduga memainkan peran kuat dalam patogenesis penyakit ini. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui tingkat perbedaan kadar serum NO terhadap derajat keparahan dan durasi penyakit psoriasis.

Metode: penelitian *cross-sectional* pada 22 subjek penderita psoriasis vulgaris di Poliklinik Kulit dan Kelamin RS Dr. Moewardi Surakarta periode Mei-September 2018 dengan 22 individu sehat sebagai kontrol. Tingkat keparahan psoriasis pada subjek dinilai berdasarkan *psoriasis area severity index* (PASI), pemeriksaan laboratorium serum NO darah menggunakan metode Greiss. Analisis data dilakukan menggunakan uji T dan uji Kruskal-Wallis ($p < 0,05$). **Hasil:** terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok serum NO penderita dan kelompok kontrol ($p = 0,020$); tidak ada tingkat perbedaan yang signifikan antara serum NO penderita dan skor PASI serta durasi penyakit. Hal tersebut menunjukkan bahwa NO merupakan unsur penting dalam proses inflamasi pada psoriasis, terutama saat kondisi lesi aktif.

Kata kunci: durasi, keparahan, *nitric oxide*, psoriasis, *psoriasis area and severity index* (PASI)

ABSTRACT

Psoriasis belongs to erythroscamous dermatosis with uncertain etiology. Nitric oxide (NO) that acts as growth and differentiation regulator of keratinocytes is thought to play an important role in the pathogenesis of this disease. This study was aimed to determine the difference of nitric oxide serum level with the severity and duration of psoriasis patients. A cross-sectional study was conducted in 22 subjects with psoriasis vulgaris in the outpatient clinic of Dr. Moewardi Hospital Surakarta from May-September 2018 with 22 healthy individuals as control group. The severity of psoriasis was assessed using psoriasis area severity index (PASI), and serum NO is measured using Greiss method. Data then analysed using T-test and Kruskal-Wallis test ($p < 0.05$). There was a significant difference in serum NO between the psoriasis patients and control group ($p = 0.020$); there was no significant difference between serum NO patients and PASI score as well as duration of disease. It can be concluded that NO is an important factor in the inflammatory process in psoriasis, especially in active lesion.

Keywords: duration, severity, nitric oxide, psoriasis, psoriasis area and severity index (PASI)

PENDAHULUAN

Psoriasis merupakan penyakit kulit inflamasi yang bersifat kronis residif ditandai plak eritema berbatas tegas dengan skuama tebal berlapis berwarna keperakan.^{1,2} Tingkat keparahan psoriasis dapat dinilai dengan *psoriasis area and severity index* (PASI) yang merupakan salah satu alat ukur paling mudah dan umum digunakan baik dalam praktek klinis maupun pada berbagai penelitian terutama pada psoriasis vulgaris.⁷ Psoriasis vulgaris merupakan tipe psoriasis yang paling banyak dijumpai, di mana terjadi pada hampir 90% dari seluruh kasus

psoriasis.¹

Perjalanan penyakit psoriasis yang kronis residif masih menjadi tantangan para klinisi dan peneliti dalam mencari faktor yang berperan mencetuskan penyakit tersebut. Molekul sinyal multifungsi *nitric oxide* (NO) sebagai regulator pertumbuhan dan diferensiasi keratinosit diduga berperan kuat dalam patogenesis psoriasis.² Durasi penyakit pada penderita psoriasis dikaitkan dengan peningkatan kadar serum NO. Proses inflamasi kronis diduga menyebabkan kenaikan kadar serum NO penderita.^{2,4} Penelitian sebelumnya melaporkan adanya hubungan yang bermakna antara kadar NO serum dan tingkat keparahan serta durasi penyakit penderita sementara hasil penelitian lain menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna.^{3,5}

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *cross-sectional* untuk mengetahui tingkat perbedaan kadar serum *nitric oxide* terhadap derajat keparahan dan durasi psoriasis. Subjek penelitian adalah 22 pasien Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin di RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Mei hingga September 2018 dengan diagnosis psoriasis vulgaris dan 22 individu sehat sebagai kontrol. Tingkat keparahan psoriasis pada subjek dinilai berdasarkan skor *psoriasis area and severity index* (PASI), pemeriksaan laboratorium serum NO darah subjek dan kelompok kontrol menggunakan metode Greiss di laboratorium Prodia dengan sebaran distribusi dan rentang umur yang hampir homogen. Seluruh data kemudian dianalisis dengan menggunakan SPSS versi 19 menggunakan uji *student T test* dan uji Kruskal-Wallis untuk melihat perbedaan rata-rata kadar serum NO, skor PASI dan durasi sakit dengan nilai signifikansi $p < 0,05$.

HASIL

Total subjek pada kelompok penderita adalah 22 orang yang terdiri dari 3 orang perempuan (13,64%) dan 19 orang laki-laki (86,36%) dengan rentang usia antara 18-81 tahun yang telah didiagnosis dengan psoriasis vulgaris. Kelompok kontrol terdiri dari 22 orang sehat yang terdiri dari 7 orang perempuan (31,82%) dan 15 orang laki-laki (68,18%). Distribusi penderita dan kelompok kontrol terbanyak pada rentang 41-50 tahun (45,54%). Terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata kadar serum NO antara kelompok penderita dan kelompok kontrol ($p < 0,05$), di mana rata-rata kadar serum NO pada kelompok penderita adalah sebesar 47,67 $\mu\text{mol/l}$ sementara pada kelompok kontrol adalah 36,36 $\mu\text{mol/l}$ (Tabel 1).

Durasi penyakit yang ditemukan pada kelompok penderita bervariasi, antara <1 tahun hingga 25 tahun, dan durasi yang terbanyak ditemukan adalah <5 tahun yaitu 14 orang (63,64%). Berdasarkan skor PASI, penderita psoriasis ditemukan terbanyak masuk ke dalam kategori sedang yaitu 8 orang (36,36%). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar rata-rata serum NO pada kelompok skor PASI ringan, sedang, dan berat. Durasi penyakit tidak memengaruhi rata-rata kadar serum NO pada penderita (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik dasar kelompok penderita psoriasis dan kelompok kontrol

	Psoriasis	Kontrol	<i>p-value</i>
Jenis kelamin			
Laki-laki	19 (86,36%)	15 (68,18%)	
Perempuan	3 (13,64%)	7 (31,82%)	
Total	22	22	
Usia (tahun)			
≤20	1 (4,55%)	1 (4,55%)	
21-30	1 (4,55%)	4 (18,18%)	
31-40	2 (9,09%)	6 (27,26%)	
41-50	10 (45,45%)	7 (31,82%)	
51-60	4 (18,18%)	3 (13,64%)	
>60	4 (18,18%)	1 (4,55%)	
Total	22	22	

Rata-rata kadar serum NO ($\mu\text{mol/l}$)	47,67	36,36	0,020*
------------------------------------------------	-------	-------	--------

NO: nitric oxide; * $p < 0,05$

Tabel 2. Kadar Serum NO berdasarkan Skor PASI dan Durasi Sakit

	n	Serum NO (mean \pm SD) ($\mu\text{mol/l}$)	p-value
Skor PASI			
Ringan (<7)	7 (31,82%)	47,25 \pm 11,40	0,630
Sedang (7-12)	8 (36,36%)	51,12 \pm 20,67	
Berat (>12)	7 (31,82%)	44,16 \pm 20,42	
Total	22		
Durasi (tahun)			
<5	14 (63,64%)	46,69 \pm 19,77	0,652
5-10	4 (18,18%)	50,00 \pm 15,85	
>10	4 (18,18%)	48,79 \pm 13,92	
Total	22		

NO: nitric oxide; PASI: psoriasis area severity index; SD: standar deviasi

PEMBAHASAN

Psoriasis adalah penyakit inflamasi kronis yang ditandai oleh hiperproliferasi dan inflamasi epidermis dengan gambaran morfologi, distribusi, serta derajat keparahan penyakit yang bervariasi. Psoriasis vulgaris disebut juga psoriasis plak kronis merupakan bentuk yang paling sering dijumpai yaitu mencapai 90% dari keseluruhan kasus psoriasis.¹ Insidensi psoriasis dilaporkan lebih banyak pada jenis kelamin laki-laki dengan usia >40 tahun.^{6,7} Pada penelitian ini dijumpai karakteristik yang serupa dengan penelitian sebelumnya, yaitu didapatkan penderita terbanyak pada usia lebih dari 40 tahun dengan jenis kelamin laki-laki. Hal ini dikaitkan dengan jenis kelamin laki-laki lebih sering terpapar faktor pencetus terkait aktivitas fisik yang dilakukan.⁷

Penyebab psoriasis masih belum diketahui secara pasti sampai saat ini. Beberapa faktor diduga berperan dalam patogenesis psoriasis vulgaris, antara lain faktor genetik, sistem imun, lingkungan, infeksi, endokrin, stres emosional, obat-obatan, merokok, dan stres oksidatif.^{1,2} Stres oksidatif merupakan proses fisiologis alami dalam sistem biologis, di mana terdapat radikal bebas yang melebihi mekanisme pertahanan tubuh untuk menangkal senyawa radikal (*radical scavenging*). Nitric oxide (NO) merupakan salah satu senyawa radikal yang berperan secara fisiologis serta patofisiologis pada hampir semua sistem organ. Nitric oxide disintesis oleh tiga enzim interseluler nitric oxide synthase (NOS) yaitu neuronal nitric oxide synthase (nNOS/NOS1), inducible nitric oxide synthase (iNOS/NOS2) dan endothelial nitric oxide synthase (eNOS/NOS3). Enzim nNOS dan eNOS berperan dalam proses fisiologis, sedangkan iNOS berperan dalam proses patologis. Neuronal NOS (nNOS) terdapat pada sel saraf dan berperan sebagai neuromodulator atau neuromediator, iNOS terdapat pada jaringan dan berespons terhadap rangsangan mikroba serta cytokine proinflamasi interferon (IFN)- γ , tumor necrosis factor (TNF)- α , dan interleukin (IL)-1.⁸ Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) terdapat pada sel endotel pembuluh darah dan berperan dalam relaksasi otot polos, mempertahankan tekanan darah, dan mencegah perlekatan leukosit serta trombosit ke dinding pembuluh darah. Beberapa penyakit disfungsi vaskular seperti infark cerebral, hipertensi, diabetes melitus, dan kelainan neurodegeneratif dihubungkan dengan produksi NO yang berlebih.⁸ Pada kulit saat kondisi normal, NO berada dalam konsentrasi yang rendah dan berperan sebagai mediator sinyal antar sel. Keratinosit pada epidermis mengekspresikan nNOS, fibroblast pada dermis mengekspresikan eNOS dan dalam kondisi tertentu semua sel kulit (keratinosit, melanosit, dendritik) mampu mengekspresikan iNOS. Inducible NOS juga dapat terbentuk langsung saat makrofag teraktivasi dan berfungsi sebagai komponen sistem imun bawaan.^{8,9}

Pada psoriasis terjadi interaksi seluler yang kompleks antara keratinosit epidermal, leukosit mononuklear, neutrofil, sel-sel dendritik, dan sel T yang teraktivasi oleh faktor-faktor pertumbuhan, chemokine, dan cytokine. Mekanisme imunologi dan inflamasi berperan dalam

etiopatogenesis psoriasis, di mana NO berperan dalam dua mekanisme tersebut. Pada mekanisme imunologi, peningkatan serum NO pada penderita psoriasis disebabkan oleh tingginya produksi *cytokine* IFN- γ , TNF- α , IL-8, IL-1, dan IL-6 yang menstimulasi aktivitas iNOS. Pada mekanisme inflamasi, terjadi peningkatan ekspresi iNOS pada psoriasis vulgaris.¹⁰ *Nitric oxide* menstimulasi sel epitel untuk mengeluarkan *chemokine* dan faktor-faktor pertumbuhan seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang penting untuk proliferasi keratinosit dan angiogenesis. Faktor pertumbuhan ini berperan dalam meningkatkan vaskularisasi lesi untuk merangsang hiperplasia epidermis, vasodilatasi, permeabilitas vaskular, dan infiltrasi leukosit pada kulit.^{10,11} Ghokale, dkk. menjelaskan bahwa kadar NO ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan psoriasis aktif dibandingkan pada individu normal.³ Beberapa penelitian melaporkan hal yang sama yaitu terjadi peningkatan serum NO pada kelompok penderita psoriasis vulgaris yang aktif dibandingkan dengan kelompok kontrol.^{9,10,11} Pada penelitian ini didapatkan hasil yang signifikan secara statistik, di mana serum NO pada kelompok penderita psoriasis lebih tinggi yaitu 47,67 $\mu\text{mol/l}$; dibandingkan pada kelompok kontrol yang sebesar 36,36 $\mu\text{mol/l}$. Hal tersebut disebabkan karena NO berperan penting dalam proses inflamasi pada psoriasis terutama saat kondisi lesi yang aktif.¹²

Lesi aktif pada psoriasis dapat diukur dengan penilaian skor PASI. Skor PASI merupakan alat ukur yang terbaik untuk menilai tingkat keparahan pada psoriasis vulgaris.¹³ Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan kadar serum NO yang meningkat pada kelompok penderita psoriasis vulgaris aktif dengan skor PASI sedang dan berat.^{3,9,11} Berbeda dengan penelitian Tekin, dkk. yang melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan serum NO dan skor PASI penderita.¹⁴ Pada penelitian ini juga tidak didapatkan tingkat perbedaan yang signifikan antara kadar serum NO dan skor PASI penderita. Pada kelompok penderita yang memiliki skor PASI tinggi didapatkan kadar NO yang lebih rendah yaitu 44,16 $\mu\text{mol/l}$ dari kelompok skor PASI ringan (47,25 $\mu\text{mol/l}$) dan sedang (51,12 $\mu\text{mol/l}$). Hal ini dapat disebabkan karena produksi NO dipengaruhi oleh berbagai kondisi lain seperti hipertensi dan diabetes melitus. Subjek pada kelompok dengan skor PASI sedang pada penelitian ini memiliki beberapa penyakit komorbid seperti hipertensi dan diabetes melitus sehingga dapat memengaruhi kadar NO dan tidak berhubungan dengan skor PASI penderita. Kadar serum NO juga dapat menunjukkan adanya peradangan sistemik serta berhubungan dengan perkembangan penyakit psoriasis yang dapat dideteksi pada pemeriksaan laboratorium, namun konsentrasi serum NO bukan merupakan penanda keparahan psoriasis.^{10,15}

Beberapa penelitian melaporkan bahwa rata-rata tingkat serum NO meningkat seiring durasi penyakit.^{3,16} Proses inflamasi kronis pada penderita psoriasis akan menyebabkan kenaikan kadar NO serum darah maupun pada bagian lesi aktif.^{4,11} Hal ini terjadi karena banyak *cytokine* dan mediator inflamasi yang dilepaskan oleh sel inflamasi, termasuk makrofag dan limfosit T sehingga NO dapat dideteksi pada kadar yang tinggi dengan adanya *cytokine* dan mediator inflamasi tersebut. Laju sekresi mediator tersebut tergantung pada durasi sakit, tingkat keparahan, dan berbagai faktor pencetus (trauma, infeksi, hormonal, stres, obat-obatan).¹⁵ Penelitian Killinc menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar serum NO dan durasi penyakit penderita. Faktor endogen maupun eksogen pada penderita selama durasi sakit dapat menghasilkan tingkat keparahan dan kadar serum NO yang berbeda-beda.⁵ Hasil penelitian ini meskipun pada kelompok durasi lebih dari 10 tahun didapatkan kadar serum NO 48,79 $\mu\text{mol/l}$ namun secara statistik tidak signifikan. Hal ini dapat disebabkan karena meskipun telah dilakukan perlakuan yang sama pada subjek penelitian sebelum dilakukan pengukuran serum NO, namun faktor-faktor pencetus seperti stress, penyakit komorbid, obat-obatan yang dikonsumsi pada pasien dapat memengaruhi hasil serum NO.³

KESIMPULAN

Terdapat tingkat perbedaan yang signifikan antara nilai serum NO pada kelompok penderita psoriasis dan kelompok kontrol, di mana serum NO pada kelompok penderita psoriasis lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Nilai rata-rata serum NO tidak berhubungan dengan tingkat keparahan dan durasi penyakit psoriasis. Kadar NO dapat terdeteksi melalui pemeriksaan laboratorium terutama saat terjadi proses inflamasi seperti pada psoriasis dengan lesi aktif, namun tidak dapat dijadikan acuan derajat keparahan dan durasi penyakit, karena terbentuknya NO juga dapat dipengaruhi berbagai kondisi lain.

ACKNOWLEDGEMENT

We acknowledge that this study was not funded by any organization. There was no conflict of interest in this study.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Goldsmith LA, Kartz SI, Glichre BA, Paller AS, Leffil DJ, Wolff K, editor. Fitzpatrick's In General Medicine. 8th ed. Vol 1. Amerika Serikat: Mc Graw Hill; 2012. pp.197-231.
2. El-Rahman SHA, El-Refaei AM. Measurement of Serum Nitric Oxide in Different Types of Psoriasis. *Med J Cairo Univ.* 2014;82(1):559-65.
3. Gokhale NR, Belgaumkar VA, Pandit DP, Deshpande S, Damle DK. A study of serum nitric oxide levels in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71:175-8.
4. Akturk AS, Ozdogan HK, Bayramgurur D, Cekmen MB, Bilen N, Kiran R. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. *J EADV* 2012;26(7):833- 7.
5. Kilinc KI, Girgin SG, Ertam I, Alper S, Ozturk G, Yildirim S. Broad-band ultraviolet B phototherapy is associated with elevated serum thiobarbituric acid reactive substance and nitrite-nitrate levels in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(10):1226-31.
6. Uttjek M, Dufaker M, Nygren L, Stenberg B. Psoriasis care consumption and expectations from a gender perspective in a psoriasis population in northern Sweden. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(6):503–8.
7. Wirawan EP, Dharmawan N. Profil pasien psoriasis di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta Periode Januari 2012-Desember 2016. 2017.Unpublished.
8. Bruch-Gerharz D, Fehsel K, Suschek C, Michel G, Ruzicka T, KolbBachofen V. A proinflammatory activity of interleukin 8 in human skin: expression of the inducible nitric oxide synthase in psoriatic lesions and cultured keratinocytes. *J Exp Med.* 1996;184:2007–12.
9. Zalewska A, Wyczolkowska J, Narbutt J. Nitric oxide levels in plasma and fibroblast cultures of psoriasis vulgaris patients. *J Dermatol Sci.* 2007;48:237-40.
10. Mahmoud A, Elmaged RA, Fahmy H, Nada H. Estimation of nitric oxide level in psoriatic patients and its correlation with disease severity. *Egypt J of Dermatol Venerol.* 2013;33(2):71-5.
11. Orem A, Aliyazicioglu R, Kiran E, Vanizor B, Cimnocodeit G, Deger O. The relationship between nitric oxide production and activity of the disease in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1997;133:1606–7.
12. Zalewska A, Bruch-Gerharz D, Fehsel K, Suschek C, Michel G, Ruzicka T, Kolb Bachofen V. A proinflammatory activity of interleukin 8 in human skin: expression of the inducible nitric oxide synthase in psoriatic lesions and cultured keratinocytes. *J Exp Med.* 1996;184:2007–12.
13. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology.* 2005;210:194–9.
14. Tekin NS, Ilter N, Sancak B, Ozden MG, Gurer MA. Nitric oxide levels in patients with psoriasis treated with methotrexate. *Mediators Inflamm.* 2006;16043:1-5.
15. Ormerod AD, Weller R, Copeland P, Benjamin N, Ralston SH, Grabowski P, et al. Detection of nitric oxide and nitric oxide synthases in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 1998;290:3-8.
16. Spuls PI, Lecluse L, Poulsen ML, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How Good Are Clinical Severity and Outcome Measures for Psoriasis?: Quantitative Evaluation in a Systematic Review. *J Invest Dermatol.* 2010;130:933-43.