

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK CIPLUKAN (*Physalis angulata* L.) TERHADAP JUMLAH FIBROBLAS PADA IMIQUIMOD-IN DUCED PSORIASIS MICE MODEL

Irse Priyaganda Bani Musa¹, Thianti Sylviningrum¹, Dody Novrial¹, Muhamad Salman²

¹Faculty of Medicine, Jenderal Soedirman University

²Faculty of Pharmacy, Jenderal Soedirman University

irsesembilanhduabelas@gmail.com,

sthianti@gmail.com

dnovrial@gmail.com

salman.unsoed@gmail.com

ABSTRAK

Imiquimod menginduksi terjadinya aktivasi sel Th17 dan sel dendritik yang berperan dalam terjadinya psoriasis. Ekstrak ciplukan (*Physalis angulata* L.) mengandung senyawa steroid, flavonoid, alkaloid, dan saponin seperti Physalin B, Physalin F, Physalin G yang memiliki aktivitas antiinflamasi dalam patofisiologi psoriasis. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *post test only with control group design*. Tiga puluh lima ekor mencit betina dibagi dalam 7 kelompok. Kelompok A: kontrol negatif, kelompok B: kontrol positif, kelompok C yang diinduksi imiquimod dan diberikan ekstrak ciplukan 400 mg/kgBB selama 7 hari, kelompok D yang diinduksi imiquimod dan diberikan ekstrak ciplukan 800 mg/kgBB selama 7 hari, kelompok E yang diinduksi imiquimod dan diberikan ekstrak ciplukan 1.200 mg/kgBB selama 7 hari, kelompok F yang diinduksi imiquimod dan diberikan methotreksat 1 mg/kgBB selama 7 hari, dan kelompok G yang diinduksi imiquimod dan diberikan kombinasi ekstrak ciplukan 1.200 mg/kgBB dan methotreksat 1mg/kgBB selama 7 hari. Jumlah sel fibroblas dihitung pada hari ke lima belas dengan mengambil sampel kulit mencit dan dilakukan pembuatan preparat histologi kemudian dihitung secara manual menggunakan mikroskop. Rerata jumlah sel fibroblas pada kelompok A,B,C,D,E,F,dan G masing-masing adalah 21,6±2,3; 39,2±5,5; 30,6±1,3; 24,0±2,8; 24,8± 2,9; 28,4±3,0;28,2±3,2. Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan nilai $p=0,000(p<0,05)$ sehingga menunjukkan hasil signifikan.

Keywords: ekstrak ciplukan, fibroblas, methotreksat, *Physalis angulate*.

Received 23 August 2021 Accepted 31 January 2022

PENDAHULUAN

Psoriasis adalah peradangan kulit kronik dengan ditandai bercak kemerahan yang di atasnya terdapat skuama kasar, tebal, berlapis-lapis, berwarna putih transparan [1]. Prevalensi penderita psoriasis di seluruh dunia menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2016 adalah 0,09%-11,4% dengan angka yang berbeda pada setiap negara. Prevalensi psoriasis di Indonesia mencapai 2,5% dari total populasi penduduk [2]. Jumlah penderita psoriasis di Purwokerto berdasarkan catatan bagian Rekam Medik Rumah Sakit Umum Daerah Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto, pada tahun 2016 mencapai 562 pasien dan bulan Januari hingga Agustus 2017 mencapai 705 pasien [3]. Penderita psoriasis sering dijumpai peningkatan risiko untuk menderita penyakit komorbid antara lain lupus eritematosus sistemik dan diabetes mellitus tipe 2 [4]. Psoriasis menimbulkan dampak terhadap penderita yaitu dampak emosional, sosial maupun fisik terhadap penderita. Dampak psikologis juga sering dilaporkan pada penderita

psoriasis seperti disfungsi seksual, depresi, rendah diri, rencana untuk bunuh diri [5].

Penyebab pasti dari psoriasis belum sepenuhnya diketahui, namun bukti penelitian yang ada menunjukkan keterlibatan aksis Interleukin 17 (IL-17) dan Interleukin 23 (IL-23) berperan penting dalam patofisiologi psoriasis [6]. Interleukin 17 (IL-17) dihasilkan oleh sel T Helper 17 (Th17) dan Interleukin 23 (IL-23) yang dihasilkan oleh sel dendritik myeloid [7]. Th17 sendiri akan teraktivasi oleh IL-23 yang dilepaskan oleh sel dendritik myeloid karena peningkatan jumlah Nuclear factor- κ B (Nf- κ B) di dalam sel dendritik akibat adanya ikatan antara ligan Katelidin (LL-37) dari keratinosit atau imiquimod dengan reseptor *Toll like Receptor 7/8* (TLR 7/8) [8]. IL-17 yang dilepaskan oleh sel Th17 akan berikatan dengan reseptor di sel keratinosit yang akan memberikan efek kepada sel keratinosit sendiri untuk memproduksi AMP (*Anti Microbial Peptide*) sebagai kemoatraktan neutrofil untuk bermigrasi ke jaringan kulit dan TGF- β 1 (*Transforming Growth Factor Beta 1*) yang berperan dalam proliferasi sel fibroblas dan produksi matriks ekstraseluler. Sel fibroblas yang mengalami proliferasi akan mengalami peningkatan jumlah mitokondria didalam sel yang menyebabkan peningkatan jumlah *reactive oxygen species* (ROS) di dalam sel fibroblas. Jumlah ROS yang meningkat akan menyebabkan sel fibroblas mengalami deferensiasi untuk membentuk *NADPH Oxidase 4* (NOX4) di permukaan sel dalam jumlah berlebih dibanding keadaan normal. NOX4 berperan dalam pengeluaran ROS dari dalam keluar sel fibroblas dan masuk kedalam sel keratinosit yang menyebabkan aktivasi dari gen p38 di inti sel keratinosit. Aktivasi gen p38 menyebabkan terjadinya peningkatan sintesis protein dan proliferasi keratinosit [9]. Proliferasi keratinosit akan memberikan gambaran secara klinis yaitu penebalan kulit dan terbentuknya skuama pada penderita psoriasis.

Pengobatan psoriasis saat ini lebih mengarah ke penurunan efek peradangan pada kulit. Pengobatan psoriasis dapat dibagi menjadi 3 jenis yaitu pengobatan topikal, *light therapy*, pengobatan sistemik. Pengobatan yang sering digunakan adalah pengobatan sistemik menggunakan methotreksat dikarenakan menyebabkan apoptosis sel dengan cara menghambat sintesis protein di dalam sel. Methotreksat bekerja sebagai supresor sel keratinosit, fibroblas dengan cara menghambat dihidrofolat reduktase dan akan menghambat sintesis DNA sehingga akan terjadi penurunan proliferasi sel keratinosit, fibroblas, dan pembentukan sitokin inflamasi [10]. Keuntungan penggunaan methotreksat yang lain adalah mudah didapat dan biaya murah dibandingkan pengobatan farmakologis lainnya [11]. Methotreksat memiliki efek samping yang dapat timbul yaitu kemerahan pada kulit, demam, diare dan pada 10% kasus terjadi supresi sumsum tulang sehingga menimbulkan pansitopenia pada penderita psoriasis yang menjalani pengobatan [12].

Ciplukan (*Physalis angulata L.*) merupakan tanaman yang sering ditemukan di Indonesia dan sering digunakan oleh masyarakat untuk mengobati diabetes, radang saluran pernafasan, dan hipertensi [13]. Kandungan zat aktif didalam Ciplukan (*Physalis angulata L.*) yang terbukti secara klinis adalah Physalin G, Physalin B, dan Quercetin yang memiliki efek antiinflamasi dan antiproliferasi sel [13-14]. Penelitian Choi tahun 2018 [9] menunjukkan bahwa kandungan Physalin B dan Physalin G pada ekstrak ciplukan (*Physalis angulata L.*) dengan dosis 400 mg/kg BB memiliki efek anti inflamasi pada tikus yang diinduksi dermatitis atopik dan penghambatan produksi mediator inflamasi melalui mekanisme ikatan dengan reseptor glukokortikoid pada sel limfosit dan sel keratinosit pada tikus. Proses pengembangan obat atau zat untuk terapi memerlukan tahapan yang rumit dan waktu yang lama serta berkaitan dengan *ethical clearance* sehingga dilakukan pada hewan coba salah satunya mencit. Penelitian Na Takuathung *et al* tahun 2018 [25] menyebutkan bahwa penggunaan mencit Balb/c yang diinduksi imiquimod merk Aldara® memberikan hasil yang paling optimal untuk terbentuk model psoriasis dibandingkan penggunaan merk Vaseline® dan Likejie®. Berdasarkan literatur-literatur tersebut, Peneliti tertarik untuk meneliti efektivitas anti inflamasi ekstrak ciplukan (*Physalis agulata L.*) pada *imiquimod-induced psoriasis mice model* yang diukur dengan mengukur jumlah fibroblas melalui pengecatan Hematoksin Eosin (HE) secara histopatologi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *true experimental* dengan *randomized post test only with control group* terhadap hewan coba mencit betina (*Mus musculus*) yang diinduksi psoriasis dengan krim imiquimod dosis 62,5 mg selama 7 hari pada kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif dan 13 hari pada kelompok methotreksat, kelompok ekstrak ciplukan berbagai dosis, dan kelompok kombinasi ekstrak ciplukan dan methotreksat. Kelompok kontrol positif dan kontrol negatif diterminasi pada hari kedelapan untuk dilakukan penilaian skor PASI dan skor Baker psoriasis. Kelompok methotreksat 1mg/kg BB, kelompok ekstrak ciplukan 400 mg/kg BB, kelompok ekstrak ciplukan 800 mg/kgBB, kelompok ekstrak ciplukan 1.200 mg/kgBB, kelompok kombinasi methotreksat 1 mg/kgBB dan ekstrak ciplukan 1.200 mg/kgBB dilakukan terminasi pada hari kelima belas untuk dinilai jumlah fibroblas pada kulit secara histopatologi setelah dilakukan pemberian ekstrak ciplukan dan methotreksat sebelumnya pada hari kedelapan sampai hari keempat belas.

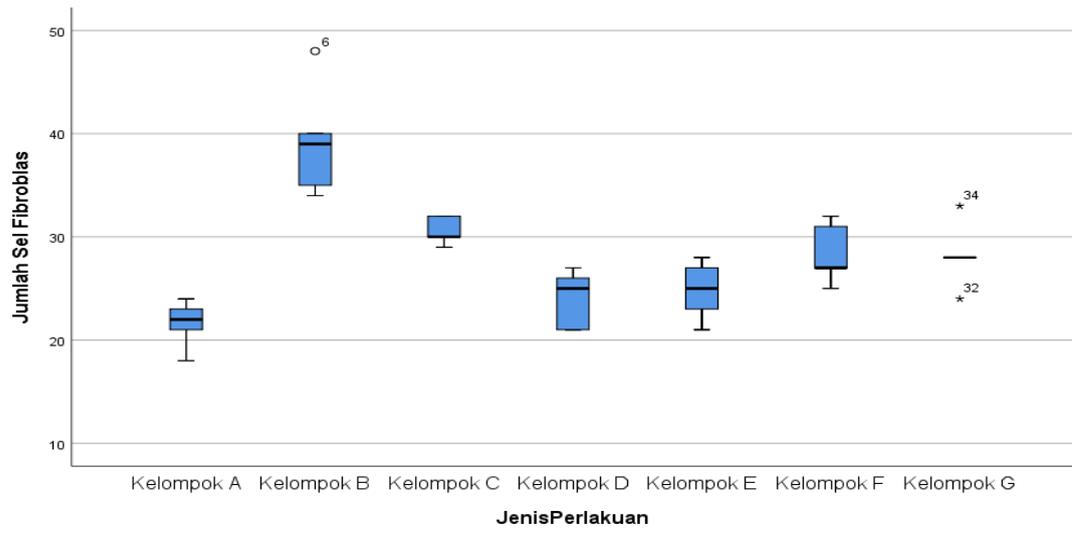
HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan jumlah sel fibroblas tiap kelompok perlakuan yang ditampilkan tabel 1. Secara univariat jumlah sel fibroblas terendah adalah kelompok A, disusul dengan kelompok D, E, G, F, C, dan B. Kemudian jumlah sel fibroblas per kelompok yang tertinggi adalah kelompok B, disusul dengan kelompok A, G, F, C, E, dan D. Rerata jumlah fibroblas kelompok tertinggi terletak pada kelompok B, disusul dengan kelompok C, F, G, E, D, dan A.

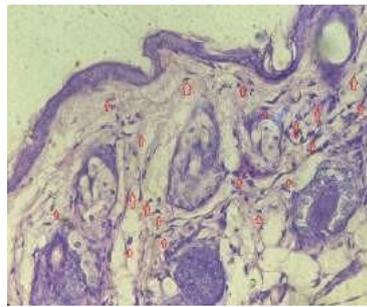
Tabel 1 Deskripsi jumlah fibroblas mencit tiap kelompok perlakuan

Ke-lom-pok	N	Minimum (sel)	Maksimum (sel)	Median (sel)	Rerata (sel)	Standar deviasi (sel)
A	5	18	34	22,00	21,60	2,302
B	5	34	48	39,00	39,20	5,541
C	5	29	32	30,00	30,60	1,342
D	5	21	27	25,00	24,00	2,828
E	5	21	28	25,00	25,80	2,864
F	5	25	32	27,00	28,40	2,966
G	5	24	33	28,00	28,20	3,194

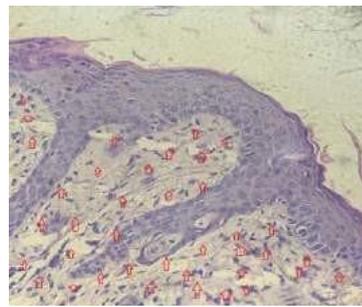
Keterangan : Kelompok A: kelompok kontrol negatif ; Kelompok B: kelompok kontrol positif ; Kelompok C: kelompok yang diberi ekstrak ciplukan 400 mg/kgBB; Kelompok D: kelompok yang diberi ekstrak ciplukan 800 mg/kgBB; Kelompok E:kelompok yang diberi ekstrak ciplukan 1.200 mg/kgBB; Kelompok F: kelompok yang diberi methotreksat 1 mg/kgBB; Kelompok G : kelompok yang diberi kombinasi ekstrak ciplukan 1.200 mg/kgBB dan methotreksat 1 mg/kgBB (Sumber: data primer terolah)



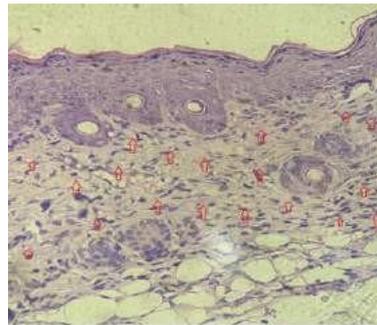
(a)



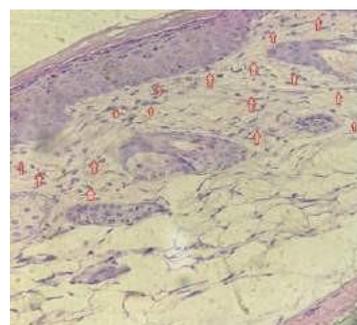
(b)



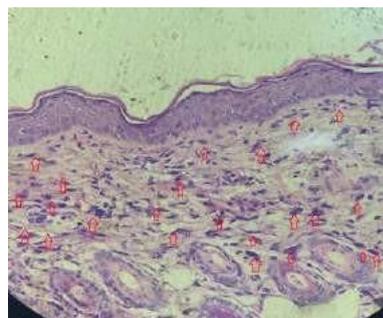
(c)



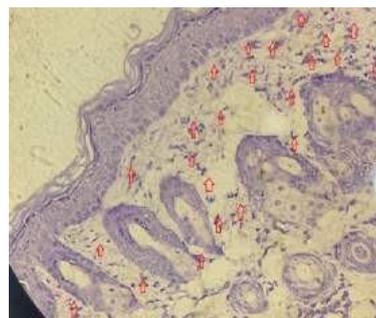
(d)



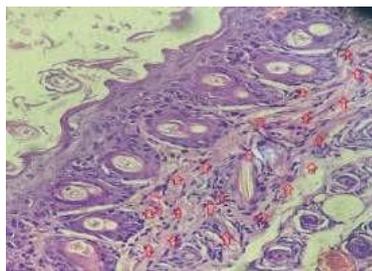
(e)



(f)



(g)



(h)

Gambar 1. Grafik jumlah sel fibroblas tiap kelompok perlakuan (a), gambar sediaan histologi tiap kelompok (sel fibroblas ditunjuk dengan panah merah), kelompok A (b), kelompok B (c), kelompok C (d), kelompok D (e), kelompok E (f), kelompok F (g), kelompok G (h)

Keterangan : Kelompok A: kelompok kontrol negatif ; Kelompok B: kelompok kontrol positif ; Kelompok C: kelompok yang diberi ekstrak ciplukan 400 mg/kgBB; Kelompok D: kelompok yang diberi ekstrak ciplukan 800 mg/kgBB; Kelompok E: kelompok yang diberi ekstrak ciplukan 1.200 mg/kgBB; Kelompok F: kelompok yang diberi methotreksat 1 mg/kgBB; Kelompok G : kelompok yang diberi kombinasi ekstrak ciplukan 1.200 mg/kgBB dan methotreksat 1 mg/kgBB (Sumber: data primer penelitian)

Hasil uji normalitas data jumlah sel fibroblas kelompok perlakuan menggunakan *Saphiro-Wilk* menunjukkan 7 kelompok memiliki data terdistribusi normal ($p > 0,05$). Kemudian pada uji homogenitas data menggunakan *Levene test* didapatkan data homogen ($p > 0,05$). Data jumlah sel fibroblas terdistribusi normal dan homogen sehingga memenuhi syarat uji parametrik *One Way ANOVA*. Hasil uji *One Way ANOVA* terhadap jumlah sel fibroblas tiap kelompok perlakuan menunjukkan nilai 0,000 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa hipotesis H_0 ditolak, sedangkan hipotesis H_1 diterima sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna paling tidak pada 2 kelompok perlakuan terhadap jumlah sel fibroblas. Uji statistik akhir yang dilakukan adalah uji *Post Hoc Tukey*. Hasil Uji *One Way ANOVA* disajikan dalam tabel 2.

Tabel 2 Hasil Uji *One Way Anova* rerata jumlah fibroblas kulit pada *imiquimod induced psoriasis like model*

Kelompok	N	Mean \pm Standar deviasi (g/dL)	p value	Keterangan
A	5	21,6 \pm 2,3	0,000	Terdapat perbedaan bermakna
B	5	39,2 \pm 5,5		
C	5	30,6 \pm 1,3		
D	5	24,0 \pm 2,8		
E	5	24,8 \pm 2,9		
F	5	28,4 \pm 3,0		
G	5	28,2 \pm 3,2		
Total	35			

Keterangan : Kelompok A: kelompok kontrol negatif ; Kelompok B: kelompok kontrol positif ; Kelompok C: kelompok yang diberi ekstrak ciplukan 400 mg/kgBB; Kelompok D: kelompok yang diberi ekstrak ciplukan 800 mg/kgBB; Kelompok E: kelompok yang diberi ekstrak ciplukan 1.200 mg/kgBB; Kelompok F: kelompok yang diberi methotreksat 1 mg/kgBB; Kelompok G : kelompok yang diberi kombinasi ekstrak ciplukan 1.200 mg/kgBB dan methotreksat 1 mg/kgBB (Sumber: data primer terolah)

Perbedaan jumlah sel fibroblas secara signifikan yaitu pada kelompok C terhadap kelompok A, kelompok B, dan kelompok D. Sedangkan kelompok E, kelompok F, kelompok G hanya terhadap kelompok A dan kelompok B. Terdapat kecenderungan jumlah sel fibroblas mengalami penurunan jumlah secara bertahap pada kelompok C dan Kelompok D, namun terjadi peningkatan jumlah sel fibroblas pada Kelompok E, Kelompok F, Kelompok G, walaupun kenaikan jumlah sel fibroblas pada kelompok G belum setara dan atau tidak lebih banyak dibandingkan dengan kelompok B sebagai kelompok kontrol positif. Salah satu faktor *confounding* dari penelitian ini diakibatkan oleh pemilihan metode eksperimen menggunakan *post test only with control group*. Metode ini memiliki kelebihan dan kekurangan dibandingkan metode eksperimen *pre-post test only*. Menurut Dahlan tahun 2011 [14]

kekurangan eksperimen *post test only with control group* adalah jumlah sampel yang dibutuhkan lebih banyak serta bias pengukuran yang lebih tinggi akibat ketiadaan pengukuran di awal perlakuan sehingga peneliti cenderung berpikiran subyektif. Kelebihan yang ada adalah waktu yang relatif lebih singkat serta biaya untuk melakukan pengukuran lebih murah [23-24].

Jumlah sel fibroblas pada kelompok C, kelompok D, dan kelompok E yang lebih sedikit dibanding kelompok B disebabkan oleh kandungan Physalin B, Physalin G, dan Quercetin didalam ekstrak ciplukan maserasi dengan etil asetat. Pemilihan hasil maserasi ekstrak ciplukan menggunakan etil asetat memiliki dasar yaitu etil asetat merupakan senyawa non polar dan akan mengikat senyawa aktif semi polar yaitu seko-steroid (Physalin B, Physalin G) dan flavonoid (Quercetin) didalam ekstrak ciplukan [13]. Physalin B dan Physalin G merupakan seko-steroid yang berperan dalam menurunkan kadar *nitric oxide* (NO) yang dilepaskan oleh lipopolisakarida atau interferon γ dari sel dendritik plasmatisoid [14]. Physalin B diketahui memiliki gugus molekul kimia yang secara signifikan mampu menurunkan TNF- α , Interleukin 6 , dan Interleukin 12 pada mencit yang mengalami peradangan dan menstabilkan sel makrofag jaringan [14-15]. Bukti ilmiah menyatakan bahwa makrofag memiliki peran paling penting dalam aktivasi sel limfosit terhadap patofisiologi psoriasis. Penghambatan aktivasi sel dendritik plasmatisoid menjadi sel dendritik dermal oleh Physalin B dan Physalin G memberikan efek lain yaitu penurunan enzim siklooksigenase [17]. Enzim Siklooksigenase berperan dalam memetabolisme asam arakhidonat yang dilepaskan oleh sel keratinosit dan sel endotel vascular menjadi prostaglandin PGE₂ . Penghambatan sintesis prostaglandin PGE₂ menyebabkan terjadinya penurunan produksi Interleukin 23 yang dihasilkan sel dendritik dermal untuk menginduksi sel T naif menjadi sel T helper 17 serta peningkatan produksi TGF- β [20]. TGF- β sendiri berperan dalam terbentuknya kompleks kolagen dan matriks ekstraseluler ,namun disisi lain juga menurunkan aktivasi ,deferensiasi, dan proliferasi sel dendritik naif dan sel T naif menjadi sel dendritik matur dan sel T matur[15, 21, 22].

Physalin B dan Physalin G memiliki efek anti inflamasi dengan menghambat aktivasi kaskade NF- κ B didalam nukleus sel dendritik dermal dan sel T helper 17. Kemampuan Physalin B dan Physalin G untuk menghambat proses tersebut disebabkan oleh struktur molekul Physalin B dan Physalin G yang memiliki kemiripan dengan struktur molekul glukokortikoid. Glukokortikoid sendiri memiliki efek anti inflamasi yang kuat dalam menekan terjadinya respons peradangan[16]. Nf- κ B adalah aktivator transkripsi utama didalam nukleus sel yang berperan dalam transkripsi molekul sitokin proinflamasi dan diferensiasi sel dengan melepaskan diri dari promotor I κ B α . I κ B α merupakan regulator penting dalam transkripsi gen. Physalin B dan Physalin G secara spesifik menghambat degradasi I κ B α di sitoplasma sel dan pemecahan kompleks I κ B α -Nf- κ B didalam nukleus sel dendritik dermal dan sel T naif. Penghambatan tersebut menimbulkan tidak terbentuknya sitokin Interleukin 23 oleh sel dendritik dermal dan perubahan sel T naif menjadi sel T helper 17 yang berperan dalam aktivasi sel keratinosit dan sel fibroblast dermis [16, 17, 20, 22, 23].

Quercetin adalah salah satu senyawa flavonoid yang terkandung didalam ciplukan. Penelitian Chen *et al* tahun 2017 [13] menunjukkan bahwa Quercetin mampu menurunkan kadar Nf- κ B didalam nukleus sel leukosit, keratinosit, dan fibroblas pada *imiquimod induced psoriasis mice model*. Quercetin memiliki mekanisme kerja yang hampir serupa dengan Physalin B dan Physalin G dalam menghambat kaskade Nf- κ B namun melalui jalur yang berbeda. Quercetin menghambat aktivasi Nf- κ B melalui *non-canonical* Nf- κ B dan jalur *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK). MAPK berperan penting dalam fosforilasi Nf- κ B oleh TNF- α dalam proses terjadinya reaksi inflamasi pada psoriasis. Penghambatan MAPK oleh quercetin juga menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah *Tumor Necrosis Factor Receptor* (TNFR) yang diekspresikan oleh sel keratinosit dan sel fibroblas. TNFR bekerja dengan cara mengaktivasi kompleks p100/RelB di sitoplasma sel melalui jalur proteolitik p100 to p52 yang mengakibatkan peningkatan ekspresi gen pengkode I κ B α dan TNFR

associated factor 3 (TRAF3) yang berperan dalam nekrosis sel [17]. Hasil uji *Post Hoc Tukey* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pemberian ekstrak ciplukan dosis 400 mg/kgBB dengan 800 mg/kgBB namun tidak ada perbedaan bermakna pemberian dosis ekstrak ciplukan 800 mg/kgBB dengan dosis 1.200 mg/kgBB. Hal ini sesuai dengan pernyataan Huong tahun 2016 yang menjelaskan bahwa jumlah dan kecepatan kaskade dipengaruhi oleh jumlah ikatan reseptor dan ligan dimana jumlah ligan dipengaruhi oleh konsentrasi suatu zat sampai tercapainya titik jenuh tertentu. Penelitian Chen tahun 2017 [13] menunjukkan bahwa dosis inisiasi ekstrak ciplukan (*Pysalis angulate* L.) agar memberikan efek anti inflamasi pada mencit betina adalah dosis 200 mg/kgBB sampai 800 mg/kgBB. Efek anti inflamasi akan meningkat setingkat dengan kadar/konsentrasi ekstrak yang diberikan dan akan mengalami kejenuhan/ tidak adanya peningkatan efek pada konsentrasi diatas 850 mg/kgBB. Titik kejenuhan suatu sangat dipengaruhi oleh jumlah reseptor yang ada di permukaan sel dan afinitas suatu zat [18]. Ligan akan berikatan dengan reseptor dengan prinsip *lock and key*. Jika seluruh reseptor telah ditempati oleh ligan maka kaskade tidak akan terjadi walaupun jumlah ligan melebihi jumlah reseptor. Afinitas Physalin B dan Physalin G terhadap reseptor glukokortikoid di permukaan sel adalah sebesar 0,5 nM dan 0,3 nM pada reseptor kortikosteroid tipe 1 dan 2 [18-20].

Jumlah sel fibroblas pada kelompok F dan kelompok G yang lebih banyak dibandingkan kelompok C, kelompok D, dan kelompok E walaupun secara statistik memberikan hasil tidak signifikan memberikan gambaran adanya perbedaan jalur penghambatan proses peradangan dalam patofisiologi psoriasis pada *imiquimod induced psoriasis mice model*. Kelompok F dan kelompok G adalah kelompok perlakuan yang diberi methotreksat dan kombinasi methotreksat dengan ekstrak ciplukan. Chen *et al* tahun 2018 [13] menyatakan bahwa methotreksat merupakan salah satu obat sistemik pilihan untuk psoriasis. Methotreksat diabsorpsi dengan baik di jejunum bagian proksimal dengan bioavailabilitas 70-80%. Bioavailabilitas methotreksat semakin menurun dalam kurun waktu 1 minggu dikarenakan terjadi peningkatan saturasi *reduced folate carrier* (RFC) sebagai transporter methotreksat didalam serum darah. Didalam hati, methotreksat mengalami konjugasi menjadi 7-hidroksimethotreksat kemudian berikatan dengan albumin dan memiliki afinitas 35-50%. Methotreksat bekerja dengan cara menghambat kerja dari enzim dihidrofolat reductase (DHFR) yang berperan dalam sintesis purin dan pirimidin didalam sel makrofag dan sel limfosit. Efektivitas methotreksat pada kelompok F dan kelompok G dipengaruhi oleh berbagai macam faktor salah satunya adalah kadar asam folat dalam darah. Asam folat merupakan bahan utama dalam pembentukan purin dan pirimidin melalui enzim DHFR didalam nukleus sel. Methotreksat mengalami perubahan bentuk menjadi *methotrexate polyglutamates* didalam hati dan menghambat *5-amino-1-β-D-ribofuranosyl-imidazole-4-carboxamide* (AICAR) sehingga menimbulkan peningkatan konsentrasi adenosin didalam darah. Adenosin akan berikatan dengan reseptor A2b dan A3 di sel leukosit, keratinosit, dan fibroblas sehingga menghambat pelepasan sitokin proinflamasi yaitu TNF-α dan proliferasi sel. Jumlah sel fibroblas yang lebih banyak pada kelompok F dan kelompok G dibandingkan kelompok C, kelompok D, dan kelompok E diakibatkan adanya konsentrasi asam folat yang terkandung didalam pakan mencit sehingga menurunkan bioavailabilitas methotreksat dalam menurunkan proses inflamasi. Kelompok G memberikan hasil jumlah sel fibroblast lebih banyak dibandingkan kelompok perlakuan lain akibat penghambatan Physalin B, Physalin G, dan Quercetin oleh methotreksat. Elango tahun 2014 [14] menjelaskan bahwa methotreksat memiliki interaksi dengan zat golongan steroid dan flavonoid. Methotreksat akan menghambat protein transporter steroid dan flavonoid di permukaan basolateral usus halus dengan cara berikatan dengan *Multidrug resistance-related protein 2 & 4* (MRP 2 dan MRP 4) didalam hepar. Ikatan methotreksat dengan MRP 2 dan MRP 4 mengakibatkan penghambatan pelepasan protein transporter steroid dan flavonoid dari hati ke pembuluh darah sehingga senyawa Physalin B, Physalin G, dan Quercetin tidak akan terabsorpsi kedalam darah dan akan langsung dibuang melalui proses defekasi. Dari pernyataan diatas

dapat disimpulkan bahwa jumlah sel fibroblas pada kelompok G yang lebih tinggi diakibatkan oleh interaksi antara methotreksat dengan ekstrak ciplukan.

Keterbatasan dari penelitian ini adalah Penelitian ini menggunakan metode *post test only with control group design* sehingga tidak dapat membandingkan jumlah sel fibroblas sebelum dan sesudah perlakuan dalam 1 kelompok. Pengukuran skor PASI dilakukan setiap hari sejak induksi sehingga memungkinkan adanya perubahan kondisi kulit mencit selama pengukuran. Penelitian ini tidak menggunakan penghitungan skor dengan alat yang terkalibrasi dengan baik sehingga memiliki bias yang cukup tinggi.

KESIMPULAN

Terdapat pengaruh signifikan pemberian ekstrak ciplukan (*Physalis angulata* L.) terhadap jumlah sel fibroblas pada *imiquimod induced psoriasis mice model* serta terdapat perbedaan bermakna jumlah fibroblas pada kelompok pemberian ekstrak ciplukan (*Physalis angulata* L.) dosis 400 mg/kgBB dengan dosis 800 mg/kgBB dan kelompok kontrol.

REFERENSI

- [1] Adhi Djuanda, dkk., Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Edisi 7, Jakarta, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2017
- [2] Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, and Gurney AL. 2003. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* Vol. 278: 1910–1914.
- [3] Anand DA, Anandaram H. 2017. A review on global prevalence and recent advancements in the genetics of psoriasis. *MOJ Proteomics Bioinform.* Vol 6(2) :243–8.
- [4] Baedowi. Timbunan Glikogen dalam Hepatosit dan Kegiatan Sel Beta Insula Pancreatisi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Akibat Pemberian Ekstrak Daun Ciplukan, Penelitian Tanaman Obat di Beberapa Perguruan Tinggi di Indonesia IX. Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 1998
- [5] Bhat, Ahmad Nazir, Jeri Licha, Mipun Puranjoy, dan Kumar Yogendr. 2018. Systematic studies (micro- morphological, leaf architectural, anatomical and palynological) of genus *Physalis* L. (solanaceae) in northeast India. *Plant Archives.* Vol. 18:2229-2238.
- [6] Boehncke, W.H. and Schön, M.P. 2015. Psoriasis. *Lancet*. Vol 386 (1): 983-994
- [7] Canadian Psoriasis Guidelines Committee, Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis. Ottawa, Canadian Dermatology Association, 2009
- [8] Chia R, Achilli F, Festing M, Fisher E. 2005. The origins and uses of mouse outbred stocks. *Nat Genet.* Vol. 37:1181
- [9] Choi, E.M., Hwang, J.K., 2018. Investigations of anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Piper cubeba*, *Physalis angulata* and *Rosa hybrida*. *Journal of Ethnopharmacology*, Vol.89 :171–175
- [10] Christophers, E. 2017. Comorbidities in Psoriasis. *Clinics in Dermatology.* Vol.25 :529-534
- [11] Cai, C. Fleming, and J. Yan .2012. “New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis,” *Cellular & Molecular Immunology*, Vol. 9(4): 302–309
- [12] Cantika, AS. 2012. Hubungan derajat keparahan psoriasis vulgaris terhadap kualitas hidup penderita. *J Media Med Muda*
- [13] Chen, H., Lu, C., Liu, H., Wang, M., Zhao, H., Yan, Y., & Han, L. 2017. Quercetin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice via the NF- κ B pathway. *Elsevier*
- [14] Dahlan, M. S. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan. Edisi 4, Jakarta, Salemba Medika, 2014

- [15] Dahlan, M. S. Statistik Variabel Penelitian Kuantitatif. Edisi 4, Jakarta, Salemba Medika, 2014
- [16] Dalimartha, S., Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 4 , Jakarta, Puspa Swara, 2006
- [17] Elango T, Dayalan H, Gnanaraj P.2014. Impact of methotrexate on oxidative stress and apoptosis markers in psoriatic patients. *Clin Exp Med*. Vol.14:431–437
- [18] Ernawati, L, Komunikasi Pribadi, Rekam Medik, Rumah Sakit Umum Daerah Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto, Banyumas, RSUD Margono Soekardjo, 2017
- [19] Fleischmajer, R., MacDonald, E. D., II, Contard, P. and Perlish, J. S.2013. Immunochemistry of a keratinocyte-fibroblast co-culture model for reconstruction of human skin. *J. Histochem. Cytochem*. Vol.41:1359-1366.
- [20] Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaci D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, Peterson L, Arendt C, Burge D, dan Reich K. 2018 .Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results through 48 Weeks from Two Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol*.
- [21] Grine, S. Steeland, S. Van Ryckeghem et al., 2016. “Topical imiquimod yields systemic effects due to unintended oral uptake,” *Scientific Reports*. Vol. 6
- [22] Huong et al., 2016. Chemical constituents of *Physalis angulata* L. (family solanaceae). *Can Tho University Journal of Science*. Vol 4 :46
- [23] Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. 2017. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*.Vol. 445:866–73
- [24] Matsumo, R., Aramaki, Y., Tsuchiya, S., 2021. Involvement of TGF- β in inhibitory effects of negatively charged liposomes on nitric oxide production by macrophages stimulated with LPS. *Biochemical and Biophysical Research Communications* . Vol(281): 614–620.
- [25] Na Takuathung M, Wongnoppavich A, Panthong A.2018. Antipsoriatic Effects of Wannachawee Recipe on Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Dermatitis in BALB/c Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*