

Hubungan antara Mikrobiota dan Psoriasis (*The Correlation Between Microbiota and Psoriasis*)

Alinta Ayuningtyas¹, Khairun Nisa Berawi², Nurul Islamy³
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung
alintaayuningtyas27@gmail.com



Riwayat Artikel

Diterima pada 21 April 2021

Direvisi pada 11 Mei 2021

Disetujui pada 11 Mei 2021

Abstract

As the largest organ of the human body, the skin is colonized by a variety of microorganisms, most of which are harmless and have benefits for the host. This microbiota contributes to the metabolism and immunity of the host. The human microbiota includes bacteria, fungi, viruses and archaea, which inhabit various areas of the body. Most of the microbiota resides in the intestine, only a small part of which inhabit epithelial surfaces such as the mouth, airways, vagina and skin. The total number of microbiota on the surface of the skin is usually in the range 10^4 to 10^6 cells per cm^2 . Psoriasis is one of the most common immune-mediated inflammatory skin diseases. The prevalence of disease has been reported, with a range of 0.09- 11.43% by the WHO Global Report 2016. To date the causes of this disease are not fully understood, genetic and environmental interactions play an important role in disease progression. Recently, immunological approaches have helped to clarify the pathophysiology of the disease significantly. The skin microbiota has been shown to play a role in the pathogenesis of lichenified plaque formation in psoriasis. *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, and also *Streptococcus* have been identified as the main microbiota. It has not been determined whether these changes in the microbiota are a cause or consequence of psoriasis. For this reason, further research on selective modulation of the skin microbiota is needed. This systematic review aims to elucidate the correlation between the microbiome and pathogenesis of psoriasis and the modulation of the microbiota that could lead to possible therapeutic interventions.

Keywords: *Microbiota, Psoriasis, Skin*

How to cite: Ayuningtyas, A., Berawi, K. N., & Islamy, N. (2021). Hubungan antara Mikrobiota dan Psoriasis. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 1(1), 7-11.

1. Latar Belakang

Istilah flora normal menunjukkan populasi mikroorganisme yang mendiami kulit dan selaput lendir. Mikroorganisme yang hidup di dalam dan pada manusia atau lebih dikenal dengan mikrobiota normal diperkirakan jumlahnya melebihi jumlah sel somatik manusia. Secara kolektif mikroorganisme ini didefinisikan sebagai mikrobioma (Carroll, 2013). Mikrobioma kulit manusia mengacu pada seluruh kumpulan mikroba bakteri, *archaea*, jamur, virus, dan tungau yang berada di kulit manusia (Kong, 2011).

Kulit merupakan organ terbesar di tubuh manusia. Kulit memiliki fungsi sebagai penghalang, pelindung dan menampung sejumlah besar bakteri yang berkolonisasi. Mikroba ini merupakan bagian dari *barrier* kulit yang bersamaan dengan imunitas bawaan bergabung membentuk keseimbangan yang dibutuhkan untuk menjaga kulit tetap sehat. Gangguan keseimbangan inilah yang selanjutnya menjadi dasar sejumlah infeksi (Russell & Russell, 2017).

Mikrobiota yang ada di kulit dapat bersifat *transient* atau *resident*. Mikrobiota *resident* dianggap sebagai mikrobiota komensal yang normal pada kulit. Keragaman mikrobiota di kulit ini tergantung pada topografi tubuh. Hal ini dikarenakan adanya perbedaan karakteristik pH, kelembaban dan juga kandungan sebum dan juga bervariasi karena faktor instrinsik seperti usia dan

jenis kelamin. Selain itu dipengaruhi juga oleh faktor ekstrinsik seperti pekerjaan, gaya hidup, lokasi geografis, penggunaan antibiotik dan kosmetik (Zeeuwen et al., 2013).

Interaksi mikroba pada *host* dapat dibagi menjadi tiga kategori hubungan yaitu hubungan yang memiliki dampak negatif atau dikenal sebagai simbiosis parasitisme, hubungan yang memiliki dampak positif atau simbiosis mutualisme mutualisme dan hubungan yang tidak berdampak sama sekali atau komensalisme. Sebagai gambaran, komensalisme menggambarkan situasi dimana hanya satu spesies yang mendapatkan keuntungan namun lainnya tidak terpengaruh. Mutualisme menyiratkan bahwa keduanya berada dalam situasi yang saling menguntungkan. Jenis interaksi ini yang merupakan bagian penting dalam perlindungan kulit. Sebaliknya dalam hubungan parasitisme, hanya satu organisme yang mendapatkan keuntungan dan lainnya dirugikan (Griffiths & Baker, 2007).

Studi tentang peran mikroorganisme dalam patofisiologi penyakit kulit dimulai pada abad ke-20 dimana kemungkinan hubungan antara mikrobiota (dalam hal ini *Streptococcus sp.*) dan psoriasis diselidiki. Psoriasis adalah salah satu penyakit kulit inflamasi yang dimediasi oleh kekebalan yang paling umum. Prevalensi penyakit telah dilaporkan, dengan kisaran 0,09-11,43% oleh Laporan Global WHO 2016 (Fry et al., 2013). Lesi kulit psoriatis ditandai dengan hiperproliferasi keratinosit, infiltrasi sel imun, termasuk neutrofil, sel T, sel dendritik, dan makrofag. Sampai saat ini penyebab penyakit ini tidak sepenuhnya dipahami; interaksi genetik dan lingkungan memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit. Baru-baru ini, pendekatan imunologi telah membantu memperjelas patofisiologi penyakit secara signifikan. Disregulasi mikrobiota termasuk *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, dan jamur seperti *Malassezia* melalui sistem imun bawaan dan adaptif pada individu yang rentan secara genetik, seperti sel imun di kulit, Faktor nekrosis tumor α , sel dendritik terutama sel T patogen yang menghasilkan IL-17 tingkat tinggi sebagai respons terhadap IL-23, semuanya berkontribusi secara substansial pada proses patogen (Nina et al., 2013).

Studi sebelumnya telah menunjukkan hubungan antara psoriasis dan banyak komorbiditas yang berbagi keadaan inflamasi kronis. Selain itu, semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa mikroba usus berkontribusi pada timbulnya peradangan tingkat rendah, yang merupakan fenotipe patologis dari gangguan metabolisme ini. Hal ini menunjukkan bahwa mikrobiota mungkin memainkan peran penting dalam patogenesis psoriasis (Nina et al., 2013).

Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk menjelaskan korelasi antara mikrobioma dan patogenesis psoriasis, dan modulasi mikrobiota yang dapat mengarah pada kemungkinan intervensi terapeutik (Nina et al., 2013).

2. Pembahasan

Komposisi Mikrobiota Kulit

Kulit sebagai organ tubuh manusia terbesar dikolonisasi oleh beragam mikroorganisme yang sebagian besar tidak berbahaya dan memiliki manfaat bagi *host*. Mikrobiota ini berkontribusi pada metabolisme dan kekebalan tubuh *host*. Mikrobiota manusia meliputi bakteri, jamur, virus, dan *archaea* yang mendiami berbagai area tubuh. Sebagian besar mikrobiota berada di usus, hanya sebagian kecil yang menghuni permukaan epitel seperti mulut, saluran udara, vagina dan kulit. Jumlah total mikrobiota pada permukaan kulit biasanya dalam kisaran 10^4 sampai 10^6 sel per cm^2 (Welsh, 1934).

Berdasarkan analisis gen 16S rRNA setidaknya ada 19 filum bakteri yang terdeteksi pada kulit, tetapi 4 filum yang paling banyak ditemukan yaitu: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, atau *Proteobacteria*. Sementara ini empat filum yang sama yang menyusun sebagian besar bakteri yang ada di saluran gastrointestinal dan rongga mulut, dimana mikroorganisme ini hadir pada rasio yang berbeda, dan *Actinobacteria* adalah mikroorganisme yang paling banyak di kulit (Griffiths & Baker, 2007).

Bakteri gram positif diantaranya *Staphylococcus sp.* pada kulit dianggap sebagai mikrobiota komensal yang mungkin, dalam beberapa kasus, menjadi patogen oportunistik. *Staphylococcus aureus* merupakan patogen pada manusia yang penting, terutama strain yang menghasilkan *superantigenic toxins*. Organisme ini menyebabkan hasil klinis mulai dari infeksi kulit ringan hingga penyakit invasif dan yang mengancam jiwa. *Staphylococcus epidermis* dan *Corynebacterium sp.*, dapat menghambat kolonisasi dari *Staphylococcus aureus* ini. *Staphylococcus epidermidis*

merupakan Gram positif berbentuk *coccus* yang paling sering ditemukan pada mikrobiota kulit. Sebagai *resident* utama kulit dan mukosa diperkirakan bahwa *Staphylococcus epidermidis* terdiri dari 90% dari flora residen aerobik (Griffiths & Baker, 2007).

Sedangkan untuk bakteri gram negatif biasanya tidak selalu terdapat pada kulit orang dewasa normal yang sehat, tetapi bila ditemukan, hal ini mungkin karena kondisi kulit yang kering. Mikroba ini kadang terdapat di area lembab seperti aksila, jari kaki dan permukaan mukosa hidung. Spesies *Pseudomonas* merupakan bakteri gram negatif yang paling sering ditemukan di kulit. *Pseudomonas aeruginosa* telah terbukti melindungi *host* dari berbagai infeksi (Griffiths & Baker, 2007).

Meskipun bakteri merupakan fokus utama dari studi mikrobiom di masa lalu dan saat ini, mikrobiota jamur juga dianggap mempunyai peran penting dalam kesehatan dan penyakit kulit. Studi berbasis kultur mengidentifikasi komponen utama komunitas jamur kulit sebagai genus *Malassezia* (sebelumnya dikenal sebagai *Pityrosporum*), yang utamanya terdiri dari 7 dari 14 spesies yang diketahui. Temuan ini telah dikonfirmasi oleh analisis komunitas molekuler. Kebanyakan mikroorganisme hidup di lapisan superfisial stratum korneum dan di bagian atas folikel rambut (Fry et al., 2013).

Spesies *Malassezia* ini merupakan jamur komensal kulit yang paling banyak, mewakili 50% - 80% dari total jamur di kulit, paling sering pada daerah berminyak seperti wajah, kulit kepala, dan punggung. Spesies *Malassezia* hidup dalam infundibulum kelenjar sebacea. *Malassezia* telah dihipotesiskan sebagai penyebab infeksi pada beberapa kelainan kulit seperti ketombe, dermatitis atopik, tinea versikolor dan psoriasis. *Malassezia* menghasilkan *lipase*, *fosfolipase*, dan alergen (*Mala genes*), yang dapat merusak integritas kulit dengan menginduksi peradangan dan memicu respons imun. *Yeast* seperti spesies *Candida*, biasanya ditemukan pada 40% membran mukosa, jarang berkoloni pada kulit yang sehat. Peningkatan kolonisasi kulit oleh *yeast* ini terlihat pada pasien dengan imunosupresi, penderita diabetes, dan pasien dengan psoriasis atau dermatitis atopik (Charbonneau et al., 2010).

Peran Mikrobiota Kulit

Kulit membentuk pertahanan yang efektif terhadap invasi yang berbeda dari lingkungan berdasarkan fungsi *barrier* kulit, yang melibatkan *barrier* fisik, kimia, biokimia, dan imunologi adaptif. Mikrobiota komensal pada kulit bertindak sebagai mitra untuk *barrier* kimia ataupun biokimia, dan berpartisipasi dalam mengatur imunitas bawaan kulit (misalnya dengan memproduksi peptida antimikroba) dan imunitas adaptif. Mikroba ini merupakan garis pertahanan pertama melawan patogen (Prihatini et al., 2007).

Mikrobiota Kulit dan Psoriasis

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan membuktikan bahwa terdapat korelasi antara mikrobiota dan kejadian psoriasis. Mikrobiota kulit terbukti berperan dalam patogenesis pembentukan plak likenifikasi pada psoriasis. *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, dan juga *Streptococcus* telah diidentifikasi sebagai mikrobiota utama (Alekseyenko et al., 2013)

Selain bakteri, mikrobiota yang mungkin berperan dalam kejadian psoriasis adalah jamur. Melalui penelitian yang dilakukan, ditemukan korelasi antara infeksi *Malassezia* dengan kejadian psoriasis dimana dari semua jenis *Malassezia*, spesies *Malassezia restricta* merupakan jenis yang paling sering diidentifikasi pada pasien-pasien dengan psoriasis (Prihatini et al., 2007).

Berbagai penelitian telah menemukan korelasi atau hubungan antara mikrobiota kulit dan kejadian psoriasis. Hal ini menjadi dasar para peneliti kemudian melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengembangan pilihan terapeutik bertarget mikrobiota pada psoriasis. Para peneliti selanjutnya melakukan penelitian mengenai mikrobiota kulit ini apakah dapat dimanipulasi untuk tujuan terapeutik dan efektivitasnya dalam penanganan psoriasis (Narang et al., 2007).

Saat ini pengobatan konvensional psoriasis mengakibatkan perubahan pada mikrobiota kulit. Pasien-pasien dengan psoriasis yang sudah di terapi dan pasien psoriasis yang belum diterapi memiliki mikrobiota yang berbeda. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Martin et al, pasien-pasien psoriasis yang telah diterapi dan sudah mengalami perbaikan klinis

memiliki gambaran mikrobiota kulit yang hampir menyerupai kulit normal dibandingkan dengan pasien yang belum diterapi. Hal ini semakin memperkuat hasil penelitian lain yang mengatakan bahwa terdapat korelasi antara mikrobiota kulit dan kejadian psoriasis (Paulino et al., 2006).

Penelitian terbaru oleh Darlenski et al. (2018) memberikan gambaran tentang perbaikan klinis pasien psoriasis setelah pengobatan dengan narrow-band ultraviolet radiation (NB-UVB). Pengobatan dengan NB-UVB telah terbukti menyebabkan perubahan yang signifikan pada mikrobiota kulit. Para peneliti hingga saat ini masih menyelidiki hubungan antara perbaikan klinis psoriasis dan perubahan mikrobiota kulit (Martin et al., 2015).

Mikrobiota Usus dan Psoriasis

Penelitian telah banyak dilakukan memanfaatkan mikrobiota untuk terapi berbagai macam penyakit. Mikrobiota usus telah banyak dimanfaatkan dalam terapi dalam bentuk prebiotik dan probiotik. Hasil yang menjanjikan telah dicapai dengan penggunaan prebiotik dan probiotik ini pada terapi dermatitis atopik, jerawat, dan penyembuhan luka. Prebiotik dan probiotik memberikan efek imunomodulator pada kulit dan dapat memperkuat fungsi penghalang dengan mengurangi beban bakteri pada kulit serta melawan komensal agresif. Hasil tersebut sesuai dengan gagasan tentang hubungan langsung antara usus dan mikrobiota kulit dan menyiratkan bahwa mikrobiota “buatan” dapat memodulasi mikrobiota “alami” untuk tujuan terapeutik. Penelitian lain juga sudah dilakukan pada pasien psoriasis dan didapatkan respons terapeutik positif pada pasien-pasien dengan psoriasis pustular terhadap pemberian probiotik *Lactobacillus* (Assarsson et al., 2018).

Interaksi Mikrobiota dengan Pengobatan Psoriasis

Mikrobiota kulit juga berinteraksi di tingkat lokal dengan pengobatan topikal pada psoriasis. Telah dibuktikan bahwa kulit psoriasis memiliki kandungan mikrobiota terutama *Malassezia* sp. lebih banyak dibandingkan kulit normal yang secara signifikan lebih mungkin menjadi teriritasi ketika diobati dengan kalsipotriol topikal, analog vitamin D yang digunakan sebagai pengobatan topikal lini pertama pada psoriasis. Sehingga pengobatan lini pertama psoriasis saat ini memiliki efek yang baik untuk terapi namun dengan efek samping iritatif yang belum dapat diatasi. Dalam penelitian yang sama, iritasi kulit wajah dan kulit kepala secara signifikan lebih rendah pada pasien yang diobati dengan itraconazol oral namun hal ini tidak meningkatkan efektifitas pengobatan (Darlenski et al., 2018).

Diperlukan lebih banyak penelitian untuk mendapatkan pengobatan psoriasis yang efektif dengan efek samping minimal. Perlu dikaitkan antara efek terapi dengan mikrobiota kulit serta respon klinis pasien. Mikrobiota kulit ini bisa dimanfaatkan sebagai target terapeutik yang baru dalam terapi psoriasis (Darlenski et al., 2018).

3. Kesimpulan

Psoriasis adalah kondisi peradangan kulit yang umum, mempengaruhi sekitar 3% populasi di seluruh dunia dan disebabkan oleh kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Keragaman jenis populasi mikrobiota yang menutupi lesi lebih besar dibandingkan dengan kulit yang sehat. Belum ditentukan apakah perubahan pada mikrobiota tersebut adalah merupakan suatu penyebab atau konsekuensi dari penyakit. Interaksi antara mikrobiota dan sistem kekebalan penting untuk membangun dan mempertahankan homeostasis dari *host* atau inang. Mikrobiota kulit yang banyak jenisnya ini dapat menjadi target terapi baru pada pasien psoriasis. Untuk alasan ini, penelitian lebih lanjut tentang modulasi selektif mikrobiota kulit diperlukan.

Referensi

- Alekseyenko, A.V., Perez-Perez, G.I., DeSouza, A., Strober, B., Gao, Z., Bihan, M., Li, K. Methé, B.A., Blaser, M.J. (2013). Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*, 1,31.
- Assarsson, M., Duvetorp, A., Dienus, O., Söderman, J., Seifert, O. (2018). Significant Changes in the Skin Microbiome in Patients with Chronic Plaque Psoriasis after Treatment with Narrow band Ultraviolet B. *Acta Dermatology Venereol*, 98,428–436.

- Carroll KC., Butel JS., Morse SA., Meitzner T., editors. (2013). Normal Human Microbiota. In: Brooks GF.. United States America. The McGraw-Hill Companies. *Medical Microbiology*, 65-72.
- Charbonneau DL., Song Y., Cheng XL. (2010). In: Farage MA, Miller KW, Maibach HI editors. *Textbook of Aging Skin*. German. Springer Verlag Berlin Heidelberg. *Agingskinmicrobiology*, 1473-85.
- Darlenski, R., Hristakieva, E., Aydin, U., Gancheva, D., Gancheva, T., Zheleva, A., Gadjeva, V., Fluhr, J.W. (2018). Epidermal barrier and oxidative stress parameter improve during in 311 nm narrow band UV B phototherapy of plaque type psoriasis. *Journal of Dermatological Science*.
- Fry L., Baker BS., Powles AV., Fahlen A., Engstrand L. (2013). Is Chronic Plaque Psoriasis Triggered by Microbiota in the Skin?. *The British Journal of Dermatology*, 169(1), 47-52
- Griffiths CE., Baker JN. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. Available from: DOI 10.1016/S0140-6736(07)61128-3
- Kong HH. (2019). Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. *Trends in Molecular Medicine*, 17(6), 320-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376666>.
- Martin, R., Henley, J.B., Sarrazin, P., Seite, S. (2015). Skin Microbiome in Patients with Psoriasis Before and After Balneo therapy at the Thermal Care Center of La Roche-Posay. *Journal Drugs Dermatology*, 14, 1400–1405.
- Narang, T., Dogra, S., Kaur, I., Kanwar, A.J. (2007). Malassezia and psoriasis: Koebner's phenomenon or direct causation?. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, 21, 1111–1112.
- Nina N., Schommer., Gallo RL. (2013). Structure and function of the human skin microbiome. *Trends in Microbiology*, 21(12), 660-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238601>
- Paulino, L.C., Tseng, C.H., Strober, B.E., Blaser, M.J. (2006). Molecular analysis of fungal microbiota in samples from healthy human skin and psoriatic lesions. *Journal of Clinical Microbiology*, 44, 2933–2941.
- Prihatini., Aryati., Hetty. (2007). Identifikasi cepat mikroorganisme menggunakan alat vitek-2. Indonesia: *Indonesia journal of clinical pathology and medical laboratory*, 13(3), 129-32. Available from: <https://indonesianjournalofclinicalpathology.org/index.php/patologi/article/view/915>
- Russell CW., Russell SW. (2017). Meta analysis of skin microbiome: New link between skin microbiota diversity and skin health with proposal to use this as a future mechanism to determine whether cosmetic products damage the skin. *Cosmetics*, 4(14), 1-19. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-9284/4/2/14>
- Welsh, A.L. (1934). Specificity of a streptococcus isolated from patients with pemphigus: Preliminary report. *Dermatology and Syphilology*, 30, 611–630.
- Zeeuwen PL., Kleerebezem M., Timmerman HM., Schalkwijk J. (2013). Microbiome and skin diseases. *Allergy and Clinical Immunology*, 13(5), 514-20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23974680>