

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Dermatitis atopik merupakan kelainan kulit kronis yang terjadi secara berulang dan tidak menular yang ditandai dengan rasa gatal yang hebat dan lesi eksim (Doğruel *et al.*, 2016; Ng dan Chew, 2020). Penyakit ini dapat terjadi pada seluruh kelompok usia dimana sebagian besar terjadi pada anak-anak. Angka kejadian dermatitis atopik secara global lebih dari 200 juta kasus (Chovatiya, 2020). Kejadian dermatitis atopik sekitar 2,0% hingga 22,3% terjadi pada usia 6-7 tahun dan 1,8%–19,0% pada usia 13-14 tahun, sedangkan pada usia dewasa berkisar 2,1 hingga 8,1% (Ng dan Chew, 2020).

Proses patogenesis dermatitis atopik berkaitan dengan penyimpangan kekebalan tubuh, disfungsi sawar kulit, dan disbiosis mikroba kulit. Disfungsi sawar kulit menyebabkan hilangnya fungsi filaggrin dan menginduksi apoptosis keratinosit serta meningkatkan respons Th2 (Peng dan Novak, 2015). Sitokin Th2 menghambat ekspresi protein sawar dalam keratinosit, yang selanjutnya melemahkan fungsi barier kulit. Metabolisme abnormal akibat mikrobiota kulit semakin memudahkan terjadinya peradangan kulit. Menggaruk berulang juga memperparah dan memperpanjang peradangan kulit, karena menggaruk tidak hanya merangsang keratinosit untuk menghasilkan sitokin pro-inflamasi, tetapi juga melepaskan antigen yang menginduksi produksi antibodi IgE yang sesuai (Yao *et al.*, 2021).

Peradangan tipe Th2 menjadi karakteristik dari dermatitis atopik. Pada fase kronis, lesi mengandung infiltrasi campuran sel Th1, Th17, dan Th22 (Yao *et al.*, 2021). Interaksi antara Th22, secara sinergis dengan sitokin Th17, IL-17 dan sawar epidermis, menyebabkan gangguan dengan menekan protein terminasi utama seperti filaggrin, loricrin atau involucrin. Th22 dan Th17 juga meningkatkan migrasi keratinosit dan menginduksi hiperplasia epidermal pada dermatitis atopik ekstrinsik dan intrinsik (Krzysiek *et al.*, 2022). IL-17 dinyatakan berperan dalam proinflamasi selama peradangan kulit pada dermatitis atopik (Tan *et al.*, 2017). IL-17 telah dilaporkan mengurangi ekspresi filaggrin dan involucrin. Aktivasi Th17 yang lebih menonjol diamati pada darah dan lesi kulit dermatitis akut pada pasien Asia dibandingkan dengan pasien Eropa-Amerika (Kim, Kim dan Leung, 2019). Tingginya kadar IL-17 juga berkaitan dengan mekanisme pertahanan inang melawan mikroorganisme oleh IL-17 di kulit sehingga terjadi peningkatan regulasi peptida antimikroba, yang disebut defensin, dalam keratinosit manusia. Defensin sangat penting untuk membunuh *S aureus*, dan menginduksi migrasi sel CCR6⁺ ke dalam kulit (Eyerich *et al.*, 2009).

Saat ini, terapi anti-IL-17 telah disetujui Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat untuk psoriasis, dan IL-17 diketahui berperan dalam hiperplasia epidermal. IL-17 semakin diakui berperan dalam penyakit autoimun lainnya seperti rheumatoid arthritis dan *ankylosing spondylitis*, di mana pengobatan IL-17 juga telah menunjukkan kemanjuran (Ungar *et al.*, 2021). Adanya peran IL-17 dalam dermatitis atopik menjadikan terapi anti-IL-17 dapat berpotensi sebagai terapi alternatif pada pasien dermatitis atopik.

Lumbricus rubellus telah lama digunakan sebagai obat tradisional karena kandungan enzim fibrinolitik (Trisina *et al.*, 2011). *Lumbricus rubellus* juga mengandung banyak senyawa seperti Lumbricin I, glikoprotein G-90, dan polifenol sebagai antimikroba, antioksidan, dan hepatoprotektor terhadap infeksi bakteri (Foekh, Sukrama dan Lestari, 2019). Penggunaan *Lumbricus rubellus* dalam mengobati dermatitis atopik pernah dilakukan oleh Tabri *et al.* (2021) yang dikaji dampaknya terhadap kadar IL-10, namun belum pernah dikaji pengaruhnya terhadap kadar IL-17. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk mengetahui pengaruh ekstrak *Lumbricus rubellus* terhadap IL-17 pada penderita dermatitis atopik sehingga dapat digunakan sebagai terapi alternatif dalam penanganan dermatitis atopik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka rumusan masalah penelitian ini yaitu:

1. Apakah penggunaan ekstrak *Lumbricus rubellus* dapat menurunkan kadar IL-17 serum pada penderita dermatitis atopik?
2. Apakah penggunaan ekstrak *Lumbricus rubellus* dapat memperbaiki luaran klinis penderita dermatitis atopik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh ekstrak *Lumbricus rubellus* terhadap kadar IL-17 dan luaran klinis pada beberapa kelompok usia anak dan dewasa pada penderita Dermatitis Atopik.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui perbedaan kadar IL-17 serum antara sebelum dan setelah pemberian ekstrak *Lumbricus Rubellus* pada penderita Dermatitis Atopik.
- b. Menilai perbaikan klinis setelah pemberian ekstrak *Lumbricus Rubellus* pada penderita Dermatitis Atopik.
- c. Membandingkan Kadar IL-17 antara kelompok pemberian ekstrak lumbricus rubellus dengan kontrol.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritik

Dapat menjadi referensi bagi peneliti lainnya yang akan melakukan penelitian terkait terapi sistemik dan pengaruh IL-17 pada penderita Dermatitis Atopik.

1.4.2 Manfaat Metodologi

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan perbandingan dan acuan penelitian di masa yang akan datang.

1.4.3 Manfaat Aplikatif

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pilihan terapi alternatif pada penderita Dermatitis Atopik. Hasil yang diperoleh dapat menemukan alternatif pengobatan pada penderita Dermatitis Atopik.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dermatitis Atopik

2.1.1 Definisi dermatitis atopik

Dermatitis atopik juga dikenal sebagai eksem atopik, adalah penyakit kulit kronis, berulang, dan meradang. Dermatitis atopik biasanya dianggap sebagai penyakit sistemik karena sering bersamaan dengan penyakit atopik lainnya seperti asma atau rinitis alergi (Yao *et al.*, 2021). Dermatitis atopik mempunyai etiologi yang kompleks, yang melibatkan interaksi antara lingkungan luar dan kulit (Luger *et al.*, 2021). Dermatitis atopik tidak menular yang ditandai dengan rasa gatal yang hebat dan lesi eksem dan bersifat kambuhan, sering dengan *flare* berulang, dan dapat berdampak negatif pada kualitas hidup pasien dan anggota keluarga. Dermatitis atopik dapat terjadi di semua kelompok umur tetapi biasanya terjadi selama masa kanak-kanak (Ng dan Chew, 2020).

2.1.2 Manifestasi klinis dermatitis atopik

Dermatitis atopik sering menyerang area tubuh tertentu, seperti lipatan kulit, kepala, wajah dan leher, tangan dan pergelangan tangan, serta kaki dan pergelangan kaki. Gejala paling umum dari dermatitis atopik yaitu kulit kering, gatal, beberapa pasien juga mengalami nyeri kulit dan kesulitan tidur. Pemicu gejala bervariasi di antara individu yang dipengaruhi oleh stres fisik atau emosional, perubahan suhu atau kelembapan, berkeringat, alergen, dan iritan (Chovatiya, 2020). Manifestasi klinis dermatitis atopik juga bervariasi berdasarkan usia (Tabel 1).

Tabel 2. 1. Manifestasi klinis dermatitis atopik

Usia	Manifestasi klinis
Bayi (0–2 tahun)	• Permukaan ekstensor ekstremitas • Wajah (dahi, pipi, dagu) • Leher • Kulit kepala • Hidung
Masa kecil (2 tahun hingga pubertas)	• Permukaan lentur ekstremitas • Leher • Pergelangan tangan, pergelangan kaki
Masa remaja/dewasa	• Permukaan lentur ekstremitas • Tangan, kaki

Sumber: (Kapur, Watson dan Carr, 2018)

Pada bayi, permukaan kulit kepala, wajah, leher, batang tubuh dan ekstensor (luar) ekstremitas umumnya terkena, sedangkan area popok biasanya terhindar dari gejala dermatitis atopik. Anak-anak biasanya memiliki gejala berkaitan dengan permukaan lentur ekstremitas (yaitu lipatan/tekukan pada siku dan belakang lutut), leher, pergelangan tangan dan pergelangan kaki. Pada masa remaja dan dewasa, gejala berkaitan dengan permukaan ekstremitas biasanya pada tangan dan kaki. Tanpa memandang usia, rasa gatal yang terkait dengan dermatitis atopik umumnya berlanjut sepanjang hari dan memburuk pada malam hari, menyebabkan kurang tidur dan penurunan kualitas hidup. Terkadang sulit untuk membedakan dermatitis atopik dari kondisi kulit lainnya (misalnya, dermatitis seboroik, dermatitis kontak, psoriasis); namun, riwayat atopik dalam keluarga dan distribusi lesi sangat membantu dalam menegakkan diagnosis pada banyak kasus. Kondisi lain yang perlu dipertimbangkan dalam diagnosis banding DA adalah defisiensi nutrisi, keganasan, dan gangguan keratinisasi atau imunodefisiensi yang berhubungan dengan manifestasi kulit (Kapur, Watson dan Carr, 2018).

2.1.3 Diagnosis dermatitis atopik

Dermatitis atopik tidak mempunyai tes diagnostik khusus. Diagnosis didasarkan pada kriteria khusus yang mempertimbangkan riwayat pasien dan manifestasi klinis (Kapur, Watson dan Carr, 2018). Diagnosis dermatitis atopik harus dipertimbangkan untuk pasien dengan lesi eksematous, dan harus didasarkan pada manifestasi klinis dan hasil pemeriksaan fisik yang komprehensif. Pemeriksaan lebih lanjut seperti pemeriksaan jumlah eosinofil darah tepi, kadar IgE total serum, kadar IgE spesifik alergen, kadar protein

kationik eosinofil, dan uji tempel dilakukan bila diperlukan (Yao *et al.*, 2021). Terdapat beberapa kriteria diagnosis DA yang bervariasi menurut gambaran klinis utama yang ditemukan, di antaranya kriteria Hanifin dan Rajka (1980), Svensson (1985), United Kingdom (U.K.) Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis/kriteria Williams (1994), Millennium Criteria (1998), American Academy of Dermatology (AAD) Guidelines (2014), 2-Plus-1 criteria, Definition and Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis oleh Japanese Dermatological Association, 5,79 dan berbagai kriteria lainnya.

Dari berbagai kriteria diagnosis yang ada, kriteria klasik yang diusulkan oleh Hanifin dan Rajka masih menjadi kriteria yang paling banyak digunakan di seluruh dunia. Kriteria diagnosis ini valid dan dapat diandalkan untuk digunakan di rumah sakit. Tiga dari empat kriteria mayor dan tiga dari 23 kriteria minor dibutuhkan untuk penegakan diagnosis DA. Rentang sensitivitas dan spesifisitas kriteria Hanifin dan Rajka masing-masing mencapai antara 87,9-96% dan 77,6-93,8%. Untuk mendiagnosa DA dapat menggunakan Kriteria Diagnostik Dermatitis Atopik Hanifin dan Rajka: dengan menemukan minimal 3 dari 4 temuan kriteria mayor (Pruritus, morfologi dan distribusi lesi kulit, dermatitis kronik atau dermatitis relaps, dan riwayat atopik) juga ditemukannya 3 dari 23 temuan kriteria minor (xerosis, iktiosis, reaktivitascepat uji kulit, peningkatan IgE, onset yang cepat, mudah terinfeksi kulit, mudah muncul dermatitis pada tangan dan kaki, eksema puting susu, cheilitis, konjungtivitis berulang, lipataninfra orbita dennie morgan, keratokonus, katarak anterior subcapsular, kehitaman di daerah mata, pucat pada wajah/eritema, pitriasis alba, lipatan leher bagian depan, gatal saat berkeringat, intoleransi terhadap wool dan larutan lemak, *perfollicular accentuation*, faktor lingkungan/emosional dan *white demographism/delayed blanch*. Tabel 2 memberikan kriteria sederhana yang diusulkan oleh Williams *et al.* yang mudah digunakan, tidak memerlukan pengujian invasif, dan telah terbukti memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk diagnosis dermatitis atopik. Dengan menggunakan kriteria tersebut, diagnosis dermatitis atopik memerlukan adanya kondisi kulit yang gatal (atau laporan orang tua/pengasuh tentang garukan pada anak) ditambah tiga atau lebih kriteria minor, yang bervariasi tergantung pada usia pasien (Kapur, Watson dan Carr, 2018).

Tabel 2. 2. Kriteria diagnostik dermatitis atopik

Kriteria Mayor
Pasien harus memiliki
• Kondisi kulit yang gatal (atau laporan orang tua/pengasuh tentang garukan atau gosokan pada anak)
Kriteria Minor
Ditambah tiga atau lebih dari kriteria minor berikut:
Anak-anak yang lebih tua/dewasa
• Riwayat gatal di lipatan kulit (misalnya lipatan siku, belakang lutut, depan mata kaki, sekitar leher)
• Riwayat pribadi asma atau rinitis alergi
• Riwayat pribadi kulit kering secara umum dalam setahun terakhir
• Dermatitis fleksural yang terlihat (yaitu, di belokan atau lipatan kulit di siku, lutut, pergelangan tangan, dll.)
• Onset di bawah usia 2 tahun
Anak < 4 tahun
• Riwayat gatal di pipi
• Riwayat penyakit atopik pada kerabat tingkat pertama
• Eksim di pipi, dahi, dan ekstremitas luar

Sumber: (Kapur, Watson dan Carr, 2018)

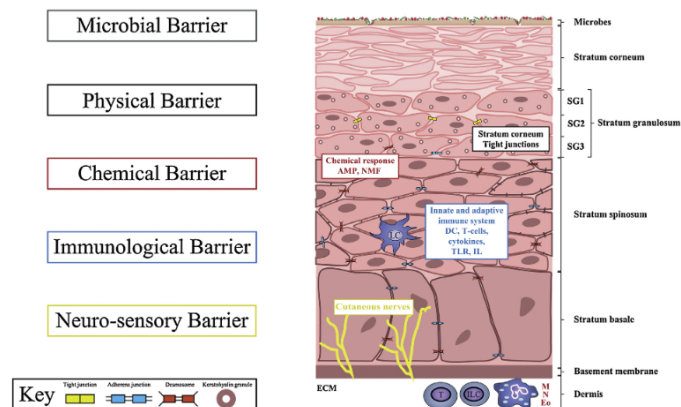
2.1.4 Patogenesis dermatitis atopik

Patogenesis dermatitis atopik tidak sepenuhnya dipahami, namun gangguan tersebut merupakan hasil dari interaksi yang kompleks antara defek pada fungsi sawar kulit, disregulasi imun, dan lingkungan serta agen infeksius. Kelainan sawar kulit tampaknya terkait dengan mutasi di dalam atau gangguan ekspresi gen *filaggrin*, yang mengkodekan protein struktural yang penting untuk pembentukan sawar kulit. Kulit individu dengan dermatitis atopik juga telah terbukti kekurangan ceramide (molekul lipid) serta peptida antimikroba seperti cathelicidins, yang mewakili garis pertahanan pertama melawan banyak agen infeksius. Kelainan sawar kulit menyebabkan hilangnya transepidermal water (aliran air dari dalam tubuh melalui lapisan epidermis kulit ke sekitarnya) dan peningkatan penetrasi alergen dan mikroba ke dalam kulit. Agen infeksi yang paling sering terlibat dalam dermatitis atopik adalah *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), yang berkolonisasi pada sekitar 90% pasien dermatitis atopik. Respons imun bawaan yang rusak juga berkontribusi terhadap peningkatan infeksi bakteri dan virus pada pasien dengan dermatitis atopik. Interaksi faktor-faktor ini menyebabkan respons sel T di kulit, awalnya respons T helper-2 (Th2) yang

dominan dan kemudian respons Th1 yang dominan, dengan pelepasan kemokin dan sitokin proinflamasi yang dihasilkan, misalnya, interleukin (IL)-4, IL -5 dan faktor nekrosis tumor, yang meningkatkan produksi imunoglobulin E (IgE) dan respons inflamasi sistemik, yang menyebabkan peradangan pruritus pada kulit (Luger *et al.*, 2021).

1. Defek pada fungsi sawar kulit

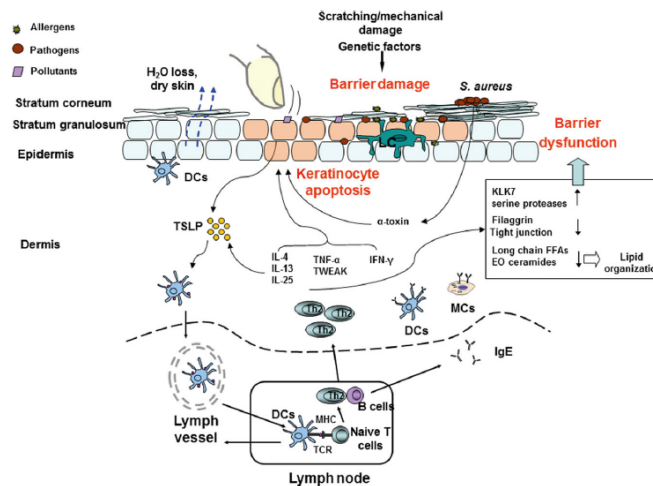
Kulit terdiri dari banyak lapisan dan membentuk sawar fisik, biokimia, imunologi, mikroba, dan neuro-sensorik antara lingkungan internal dan eksternal (Gambar 1). Sebagian besar fungsi pelindung disediakan oleh epidermis, epitel berlapis-lapis yang terdiri dari stratum korneum (SC), stratum granulosum (SG), stratum spinosum (SS) dan stratum basale (SB). Stratum korneum memberikan penghalang fisik terhadap zat berbahaya dari lingkungan. Jika patogen masuk ke dalam tubuh karena penghalang yang terganggu, respon imun penting untuk melindungi lapisan epidermis yang hidup dan seluruh tubuh. Selain merupakan elemen struktural integral dari epidermis, keratinosit terlibat dalam imunitas bawaan dan adaptif. Seiring dengan neutrofil, keratinosit menghasilkan peptida antimikroba (AMP) dan bertindak sebagai garis pertahanan pertama melawan patogen eksternal. Misalnya, keratinosit telah terbukti memproduksi sitokin pro-inflamasi seperti interleukin (IL)-1 β dan IL-18 melalui jalur pensinyalan inflamasi, dan untuk berinteraksi dengan sel T, menginduksi aktivasi sel T atau toleransi spesifik antigen. Selain sel T dan keratinosit, sel Langerhans terdapat di epidermis, di mana mereka berperan penting dalam imunitas adaptif (Luger *et al.*, 2021).



Gambar 2. 1. Komponen sawar epidermal membentuk sawar mikroba, fisik, kimia, imunologi dan neuro-sensorik

Sumber: (Luger *et al.*, 2021)

Mikroba berperan pada sawar epidermis normal dengan berbagai cara. Mikroba menghasilkan AMP, serta asam lemak bebas, dan merangsang sistem kekebalan bawaan. Sawar fisik terdiri dari korneosit, desmosom, claudin dan lipid. Sawar kimia terdiri dari molekul yang berpengaruh terhadap hidrasi dan pencegahan infeksi (misalnya, AMP). Sawar imunologi melibatkan komponen sistem imun bawaan (misalnya, AMP yang diproduksi oleh keratinosit) dan sistem kekebalan adaptif (misalnya, sel Langerhans dan limfosit). Komponen sistem neuro-sensori berfungsi sebagai sensor bahaya dan termasuk keratinosit dan saluran ion yang diekspresikan pada saraf kulit. Setelah aktivasi, ujung saraf sensorik melepaskan neuropeptida seperti substansi P, yang memediasi rasa gatal, nyeri, dan peradangan (Luger *et al.*, 2021).

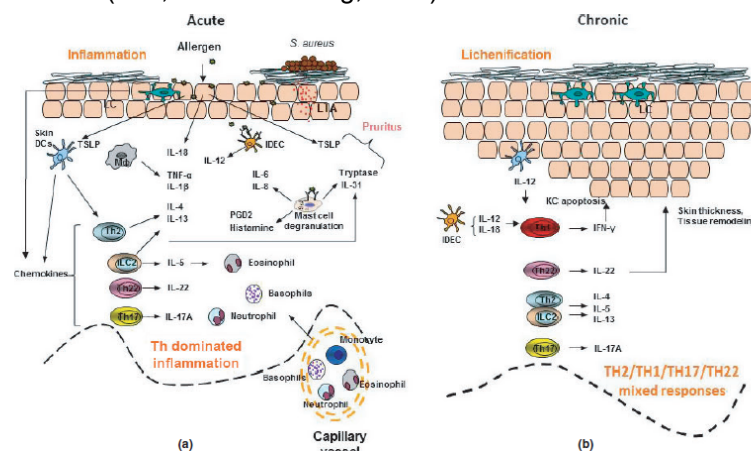


Gambar 2. 2. Efek penghalang kulit pada patogenesis dermatitis atopik
Sumber: (Peng dan Novak, 2015)

Pada Gambar 2, genetik dan imunologi serta faktor mekanik seperti garukan, menginduksi kerusakan sawar kulit, memungkinkan kontak sel host antigen kulit dengan alergen, antigen bakteri dan virus serta faktor lingkungan lainnya. Sel host antigen yang aktif bermigrasi ke kelenjar getah bening dan sel T naif utama ke sel Th2. Peningkatan sitokin Th2 bersama-sama dengan TNF- α dan IFN- γ selanjutnya merusak fungsi sawar kulit dengan menginduksi apoptosis keratinosit serta merusak fungsi persimpangan ketat dan meningkatkan respons Th2 dengan meningkatkan ekspresi TSLP sel epitel. Selain itu, patogen seperti *Staphylococcus aureus* merusak fungsi sawar melalui pelepasan faktor virulensi untuk menginduksi kematian keratinosit dan meningkatkan peradangan tipe Th2. Bersama-sama, faktor genetik dan imunologi berkontribusi pada disfungsi sawar kulit dan berperan utama dalam patogenesis dermatitis atopik (Peng dan Novak, 2015).

2. Disregulasi imun

Sitokin imun tipe 2, misalnya IL-4 dan IL-13, berperan penting dalam produksi kemokin, disfungsi sawar kulit, supresi peptida antimikroba (AMP), dan peradangan alergi. IL-31 dilaporkan untuk meningkatkan pelepasan dan produksi peptida natriuretik yang diturunkan dari otak dan untuk mengoordinasikan pelepasan sitokin dan kemokin dari sel kulit, sehingga menginduksi gatal pada pasien dengan dermatitis atopik. IL-22 juga sangat diregulasi pada kulit pasien dengan dermatitis atopik dan berhubungan dengan disfungsi sawar kulit dan penanda epidermal abnormal, seperti keratin 6 dan keratin 16 (Kim, Kim dan Leung, 2019).



Gambar 2. 3. Ringkasan mekanisme patogenik pada dermatitis atopik akut dan kronis
Sumber: (Peng dan Novak, 2015)

Pada Gambar 3, fase akut dermatitis atopik, jumlah alergen yang menyerang melalui penghalang kulit yang rusak merangsang sel mast untuk berdegranulasi dan melepaskan mediator

inflamasi seperti histamin, PGD₂, IL-6, IL-8 dan TNF- α serta IL-31. Sel epitel kulit yang rusak melepaskan TSLP yang selanjutnya meningkatkan peradangan kulit tipe Th2. Menanggapi serangan alergen dan antigen, skin resident LC dan keratinosit melepaskan sitokin inflamasi termasuk IL-12 dan IL-18 serta kemokin untuk menarik jenis sel imun lainnya, seperti M ϕ s, basofil, eosinofil dan neutrofil serta sel T. Meskipun respons Th1, Th2, Th17, dan Th22 ada bersamaan pada kulit dermatitis atopik akut, respons tipe Th2 berkontribusi terutama pada patogenesis dermatitis atopik akut dengan memediasi peradangan kulit tipe 2. Pada gambar 3 (B), respons Th1, Th2, Th17 dan Th22 terlibat dalam patogenesis dermatitis kronis. Sitokin proinflamasi seperti IL-12 dan IL-18 yang disekresikan oleh sel dendritik kulit mendukung aktivasi Th1. IFN- γ yang disekresikan oleh sel Th1 menginduksi apoptosis keratinosit, sedangkan aktivasi sel Th22 menginduksi remodeling kulit dan ketebalan kulit dermatitis atopik kronis (Peng dan Novak, 2015).

3. Mekanisme neuroimunologi

Subset neuron sensorik yang mengekspresikan reseptor histamin H1 dan reseptor histamin H4 diaktifkan oleh histamin, yang dapat menyebabkan gatal serta peradangan alergi. Ada peran jalur pensinyalan gatal yang tidak tergantung histamin di mana sitokin tipe 2, seperti IL-4, IL-13, dan IL-31, merangsang neuron yang mengekspresikan reseptor transien potensi saluran kation anggota subfamili A member 1 dan neuron aferen melalui reseptornya dan keluarga Janus kinase (JAK). IL-31 menginduksi pemanjangan dan percabangan saraf sensorik, yang mendukung perannya yang melibatkan sensitivitas terhadap rangsangan minimal dan gatal berkelanjutan pada pasien dengan dermatitis atopik. Selain itu, aktivasi STAT3 pada astrosit kornu dorsal tulang belakang telah dilaporkan terlibat dalam pruritus kronis melalui pembentukan lipocalin-2 (Kim, Kim dan Leung, 2019).

4. Genetik

Gen filaggrin terletak di kromosom 1q2, dan mengkodekan FLG (protein filaggrin), yang merupakan mayor protein struktural dalam stratum korneum. Pro-polimer gen filaggrin dibelah secara proteolitik dan didefosforilasi menjadi monomer gen filaggrin, yang terkait dengan agregasi filamen keratin dan formasi stratum korneum. Terbentuknya degradasi gen filaggrin produk, asam urocanic dan pyrrolidine karboksilat asam, berkontribusi terhadap hidrasi stratum korneum dan pH asam kulit. Mutasi nol gen filaggrin merusak fungsi sawar kulit dan meningkatkan risiko dermatitis atopik. Mutasi gen filaggrin, terutama mutasi homozigot, berkaitan dengan peningkatan risiko dermatitis atopik parah dengan onset dini, persistensi lebih lama, dan infeksi kulit (Kim, Kim dan Leung, 2019).

5. Lipid

Lipid, seperti ceramide, asam lemak bebas rantai panjang, dan kolesterol, merupakan matriks lipid yang tersusun dalam badan pipih dan terletak di antara korneosit. Selama diferensiasi epidermal, lipid prekursor disimpan dalam badan pipih di dalam lapisan sel atas epidermis dan diekstrusi ke dalam domain ekstraseluler. Pemrosesan enzim selanjutnya menghasilkan kelas lipid utama, yang diperlukan untuk menjaga integritas penghalang epidermis. Komposisi lipid yang berubah diamati pada kulit dermatitis atopik lesional dan nonlesional. Sitokin Th2 mengurangi kadar asam lemak bebas rantai panjang dan EO ceramide dengan cara yang bergantung pada STAT6. Tingkat ceramide rantai panjang menurun pada pasien dengan dermatitis atopik dan yang dikolonisasi dengan *S. aureus* (Kim, Kim dan Leung, 2019).

6. Mikrobiom

Kulit dermatitis atopik mengalami penurunan keanekaragaman bakteri terkait dengan peningkatan *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, dan dengan berkurangnya *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium*, dan *Propionibacterium* selama dermatitis atopik. Penelitian tingkat spesies dari dermatitis atopik telah menunjukkan dominasi *S. aureus* yang lebih tinggi pada pasien dengan penyakit yang lebih parah dan kelimpahan *S. epidermidis* pada pasien dengan penyakit yang tidak terlalu parah. *S. aureus* berkoloni di kulit dermatitis atopik dan memiliki peran penting dalam perkembangan dan eksaserbasi dermatitis atopik. *S. aureus* dapat menginduksi ekspansi sel B independen sel-T; meningkatkan sitokin proinflamasi, seperti TSLP, IL-4, IL-12, dan IL-22; dan menstimulasi degranulasi sel mast, yang menyebabkan inflamasi kulit. Dilaporkan juga bahwa adanya penebalan epidermal dan ekspansi sel Th2 dan Th17 kulit diinduksi ketika tikus dipaparkan pada isolat *S. aureus* dari pasien dengan dermatitis atopik. Perbedaan dan pergeseran mikrobioma kulit menurut status dermatitis atopik berhubungan dengan produksi bakteriosin dan AMP dari bakteri komensal (Kim, Kim dan Leung, 2019).

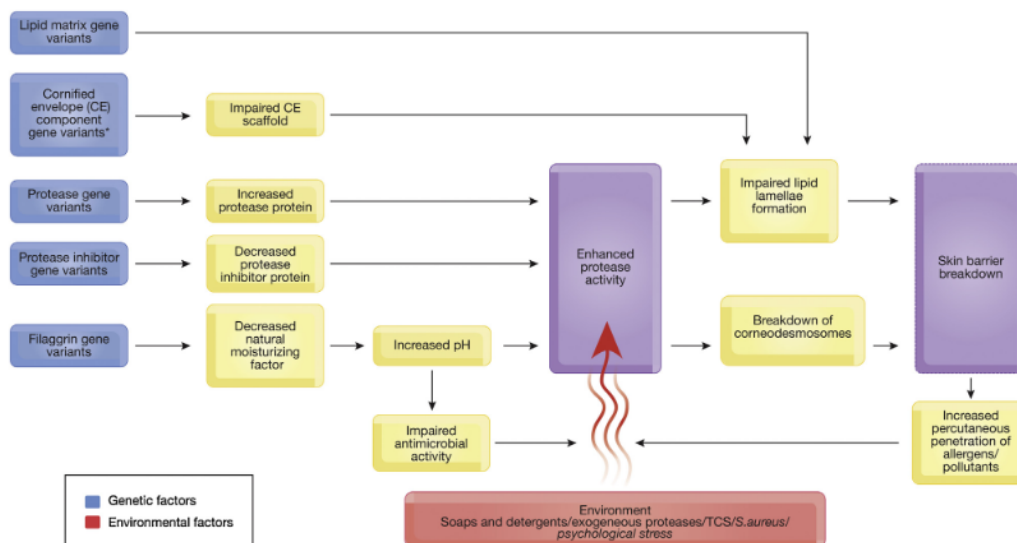
2.1.5 Faktor risiko dermatitis atopik

Beberapa faktor risiko dermatitis atopik dijelaskan sebagai berikut:

1. Genetik dan lingkungan

Banyak penelitian tentang perkembangan dermatitis atopik menunjukkan bahwa anak laki-laki lebih sering mengembangkan dermatitis atopik daripada anak perempuan selama masa bayi dan bahwa ada peralihan ke dominasi anak perempuan pada masa remaja. Faktor genetik dan sensitisasi atopik menjadi penentu utama prognosis dermatitis atopik. Riwayat penyakit atopik orang tua, jenis makan, keberadaan saudara kandung, status sosial ekonomi dan beberapa faktor lingkungan termasuk paparan alergen di dalam dan luar ruangan dan asap rokok memiliki pengaruh yang relevan terhadap hasil dermatitis atopik pada masa bayi (Pyun, 2014).

Genetik dan lingkungan menyebabkan kerusakan sawar kulit. Varian gen filaggrin dapat menyebabkan penurunan faktor pelembab alami, yang mengurangi hidrasi stratum korneum dan meningkatkan pH. Peningkatan pH meningkatkan aktivitas protease (KLK5, KLK7 dll.) dan menghambat enzim penghasil lipid. Bersama dengan defek pada gen yang mengkode protease dan protease inhibitor (misalnya, SPINK5), perubahan ini meningkatkan kerusakan korneodesmosom, deregulasi deskuamasi dan merusak pembentukan lamela lipid. Perubahan genetik FLG dan SPRR3, matriks lipid (misalnya, TMEM79) dan komponen persimpangan ketat (CLDN1) merusak integritas struktural dari lamella lipid. Defek sambungan yang rapat dan peningkatan pH mengganggu aktivitas antimikroba, meningkatkan kemungkinan infeksi *S. aureus*, yang kemudian memperburuk kerusakan pelindung kulit. Faktor lingkungan seperti sabun, deterjen dan protease eksogen lebih meningkatkan aktivitas protease, berinteraksi dengan cacat genetik untuk memecah sawar kulit. Ketika sawar kulit terganggu, penetrasi iritan dan alergen ke dalam kulit meningkat, memicu peradangan kulit dan meningkatkan aktivitas protease (Luger *et al.*, 2021) (Gambar 4).



Gambar 2. 4. Faktor genetik dan lingkungan menyebabkan kerusakan sawar kulit pada dermatitis atopik
Sumber:(Luger *et al.*, 2021)

2. Vitamin D

Karena vitamin D diperlukan untuk proliferasi, diferensiasi dan fungsi keratinosit normal, metabolisme vitamin D yang terganggu atau tidak mencukupi dapat secara langsung memengaruhi keratinosit dan fungsi intrinsiknya. Vitamin D berperan penting dalam imunitas kulit antimikroba, kelompok lain mengkonfirmasi hubungan langsung antara metabolisme vitamin D dan fungsi pertahanan bawaan kulit. Pasien dengan dermatitis atopik memiliki kadar serum vitamin D yang rendah yang berkorelasi dengan kadar serum peptida cathelicidin yang rendah. Katelisinidin dan defensins adalah keluarga gen peptida antimikroba yang terkenal di kulit dan diaktifkan oleh peradangan kulit, infeksi kulit dan iradiasi UVB (Pyun, 2014).

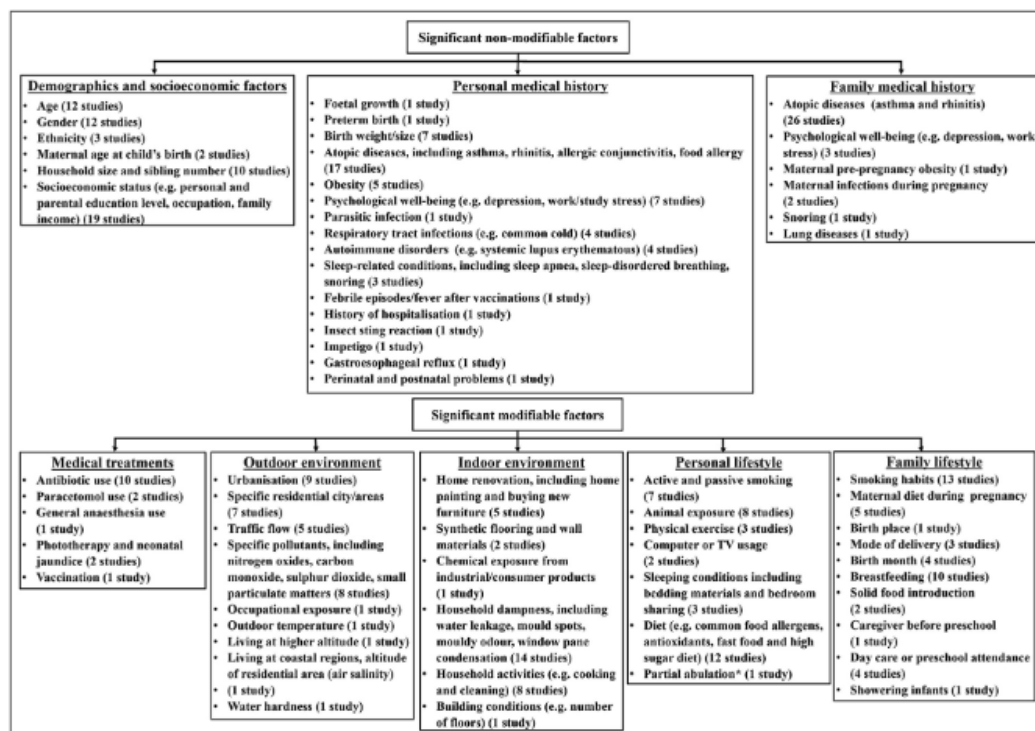
3. Obesitas

Obesitas telah terbukti memiliki beberapa efek pada sistem kekebalan tubuh yang mungkin memodulasi tingkat keparahan penyakit atopik. Namun, hubungan antara obesitas dan dermatitis atopik belum diketahui dengan baik. Studi kohort pediatrik kasus-kontrol retrospektif sebelumnya menunjukkan bahwa obesitas yang bertahan lebih dari 5 tahun dan dimulai sejak awal kehidupan (sebelum usia 5 tahun) dikaitkan dengan peningkatan risiko dan keparahan dermatitis atopik (Pyun, 2014).

4. Merokok

Merokok berhubungan dengan dermatitis atopik pada orang dewasa dan remaja. Polusi udara meningkatkan prevalensi dermatitis atopik pada masa kanak-kanak dan lanjut usia (Arnedo-Pena *et al.*, 2020). Ibu yang merokok beresiko 2,95 kali lebih besar menyebabkan dermatitis atopik pada anak (Ng dan Chew, 2020).

Hasil penelitian review terkait faktor risiko dermatitis atopik disajikan pada Gambar 5.



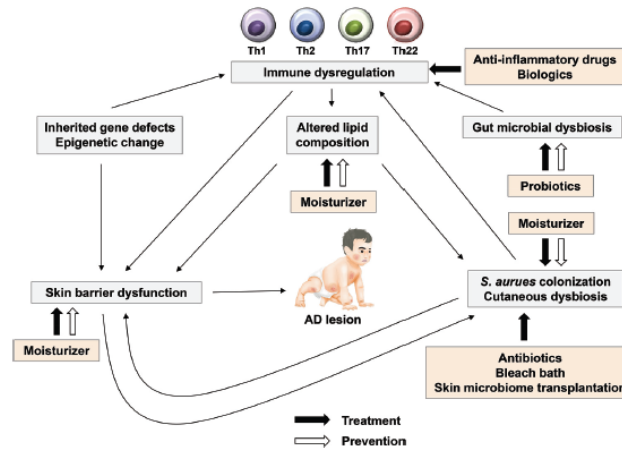
Gambar 2. 5. Faktor risiko dermatitis atopik
Sumber: (Ng dan Chew, 2020)

2.1.6 Tatalaksana dermatitis atopik

Tujuan pengobatan dermatitis atopik adalah meringankan atau menghilangkan gejala klinis, memberantas pemicu dan/atau faktor yang memperberat, mengurangi dan mencegah kekambuhan, mengurangi penyakit penyerta, dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Dengan pengobatan dan manajemen penyakit yang tepat, gejala dermatitis atopik dapat benar-benar hilang atau membaik secara signifikan, memungkinkan pasien menjalani kehidupan normal (Yao *et al.*, 2021). Pasien dengan dermatitis atopik harus menerima pendidikan tentang cara mengidentifikasi dan membatasi paparan terhadap pemicu. Pasien juga harus didorong untuk mandi setiap hari, menggunakan pembersih bebas sabun, dan mengoleskan pelembap bebas pewangi dan bebas iritasi langsung setelah mandi (Chovatiya, 2020).

Meskipun tidak ada obat untuk dermatitis atopik, obat yang mengatur peradangan dan aktivitas sistem kekebalan tubuh dapat memperbaiki atau mengatasi gejala yang tidak terkontrol dengan baik. Untuk dermatitis atopik ringan atau sedang, pengobatan lini pertama adalah salep dan krim antiinflamasi topikal, termasuk kortikosteroid topikal, yang tersedia dalam berbagai potensi. Obat topikal lainnya termasuk penghambat kalsineurin (tacrolimus dan pimecrolimus untuk pasien berusia 2 tahun), penghambat fosfodiesterase 4 topikal (salep crisaborole untuk pasien berusia 3 bulan), dan inhibitor Janus kinase topikal (krim ruxolitinib untuk pasien berusia 12 tahun). Untuk pasien dengan dermatitis atopik sedang hingga berat, atau bagi pasien yang kondisinya tidak membaik dengan obat topikal, pengobatan mungkin termasuk terapi biologis, yang disuntikkan ke kulit (dupilumab dan tralokinumab masing-masing untuk pasien berusia

6 bulan dan 18 tahun), oral Penghambat Janus kinase (upadacitinib dan abrocitinib untuk pasien berusia 12 dan 18 tahun), fototerapi (umumnya perawatan sinar UVB pita sempit), dan imunomodulator oral (termasuk metotreksat, mikofenolat, dan azatioprin). Penggunaan beberapa agen mungkin diperlukan untuk kontrol jangka panjang dari kasus yang lebih parah. Pemilihan pengobatan memerlukan pertimbangan yang cermat atas risiko dan manfaat dari terapi ini, dan pemantauan laboratorium yang berkelanjutan mungkin diperlukan (Chovatiya, 2020).

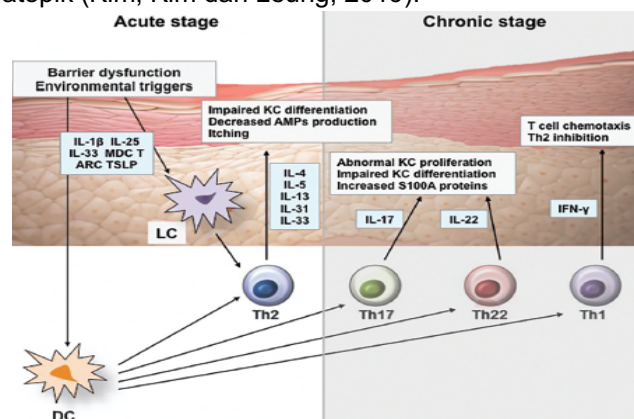


Gambar 2. 6. Pencegahan dan pengobatan dermatitis atopik
Sumber: (Kim, Kim dan Leung, 2019)

Sebuah penelitian melaporkan penggunaan probiotik dan pelembab dalam mengobati dan mencegah dermatitis atopik (Gambar 6). Pelembab mencegah kerusakan sawar kulit dan menghambat kolonisasi *Staphylococcus aureus* di kulit. Probiotik oral dapat mencegah perkembangan dermatitis atopik dan memperbaiki disbiosis mikroba usus. Berbagai biologis, misalnya, dupilumab, disregulasi imun target. Antibiotik, batch pemutih, dan transplantasi mikrobioma kulit menghambat kolonisasi *S. aureus* dan memperbaiki disbiosis kulit (Kim, Kim dan Leung, 2019).

2.1.7 Peran sitokin pada dermatitis atopik

Sitokin, IL-4, IL-13, IL-31, IL-33 dinyatakan mengatur produksi protein sawar epidermal, termasuk filaggrin, keratin, loricrin, involucrin, dan molekul adhesi sel. Sawar epidermis yang rusak tidak hanya menyebabkan perkembangan dermatitis atopik tetapi juga meningkatkan sensitisasi terhadap alergen dan berkontribusi terhadap risiko Alergi makanan (FA) dan hiperreaktivitas saluran napas. Flaggrin sangat diturunkan pada kedua kulit lesi dan nonlesional pasien dengan dermatitis atopik. AMP, termasuk katelisinidin dan defensin manusia, diproduksi oleh keratinosit dan memainkan peran penting untuk pertahanan inang serta kontrol fungsi fisiologis inang, seperti peradangan dan penyembuhan luka. Ekspresi AMP dihambat oleh sitokin Th2, yang banyak diproduksi di kulit dermatitis atopik. Penurunan ekspresi AMP berkaitan dengan predisposisi yang lebih tinggi terhadap kolonisasi *Staphylococcus aureus*, yang dapat memperburuk dermatitis atopik (Kim, Kim dan Leung, 2019).



Gambar 2. 7. Efek sitokin pada epidermis pada dermatitis atopik
Sumber: (Kim, Kim dan Leung, 2019)

Sawar epidermis yang terganggu dan pemicu lingkungan merangsang keratinosit untuk melepaskan IL-1 β , IL-25, IL-33, MDC, TARC, dan TSLP, yang mengaktifkan sel dendritik dan sel Langerhans. Sel dendritik yang teraktivasi merangsang sel Th2 untuk menghasilkan IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, dan IL-33, yang menyebabkan disfungsi penghalang, penurunan produksi AMP, gangguan diferensiasi keratinosit, dan gejala gatal. Dermatitis atopik kronis ditandai dengan meningkatnya subset Th1, Th22, dan Th17, yang menghasilkan penebalan epidermis dan proliferasi keratinosit yang abnormal. Secara khusus, transisi ke fase kronis dimanifestasikan oleh dimulainya aktivasi sel Th1 serta aktivasi berkelanjutan dari Th2 dan Sel Th22 (Gambar 7). Meskipun blokade peradangan tipe 2 meningkatkan gejala dermatitis atopik, patogenesis dermatitis atopik tidak secara eksklusif dijelaskan oleh kekebalan Th2. Dalam hal ini, IL-17 telah dilaporkan mengurangi ekspresi flaggrin dan involucrin. Aktivasi Th17 yang lebih menonjol diamati pada darah dan lesi kulit dermatitis akut pada pasien Asia dibandingkan dengan pasien Eropa-Amerika. Produksi sitokin IL-17 dilaporkan lebih tinggi pada dermatitis atopik intrinsik dengan kadar imunoglobulin E normal daripada dermatitis atopik ekstrinsik (Kim, Kim dan Leung, 2019).

2.2 Interleukin-17

2.2.1 Definisi interleukin-17

Keluarga sitokin interleukin 17 (IL-17) mengandung 6 sitokin yang terkait secara struktural, IL-17A hingga IL-17F. Sedikit yang diketahui tentang IL-17B-F, IL-17A (umumnya dikenal sebagai IL-17) telah mendapat banyak perhatian karena peran pro-inflamasinya pada penyakit autoimun. Namun, selama dekade terakhir, dilaporkan bahwa fungsi IL-17 tidak hanya berkaitan dengan peradangan namun juga berkaitan dengan menjaga kesehatan selama respons terhadap cedera, stres fisiologis, dan infeksi (McGeachy, Cua dan Gaffen, 2019)

IL17RA diekspresikan di mana-mana di seluruh tubuh, menghasilkan aksi pleiotropik IL-17 pada berbagai tipe sel. IL-17 berikatan dengan reseptor dalam konfigurasi homodimer (IL-17A/IL-17A atau IL-17F/IL-17F) atau heterodimer (IL-17A/IL-17F), dengan IL-17A dan IL-17F berbagi tertinggi derajat homologi. Pensinyalan IL-17 mengaktifkan berbagai jalur downstream, yang meliputi faktor-kappa B nuklir (NF- κ B) dan protein kinase yang diaktifkan-mitogen untuk menginduksi berbagai mediator kemokin CXC, seperti CXCL1 dan CXCL2, terlibat dalam daya tarik neutrofil, dan faktor inflamasi, seperti IL-6 dan faktor perangsang koloni granulosit-makrofag. Namun, IL-17 dianggap sebagai aktivator NF- κ B yang lemah (Taleb, Tedgui dan Mallat, 2015).

2.2.2 Fungsi interleukin-17 dalam perlindungan dan perbaikan sawar permukaan

Sinyal IL-17 dominan dalam sel non-hematopoietik untuk menginduksi pertahanan kekebalan akut seperti bawaan. Salah satu fungsi utama IL-17 adalah induksi kemokin, termasuk CXCL1, CXCL2 dan CXCL8 (IL-8), yang menarik sel myeloid seperti neutrofil, ke jaringan yang terinfeksi atau terluka. Selain itu, IL-17 menginduksi IL-6 dan G-CSF, sitokin yang memicu peradangan bawaan yang digerakkan oleh myeloid. Bersama dengan induksi peptida antimikroba seperti b-defensin, S100A8 dan lipocalin 2, respons ini melindungi inang selama invasi mikroba akut. Dengan demikian, tanggapan IL-17 bertahan melawan spesies patogen jamur dan bakteri ekstraseluler termasuk *Candida*, *Cryptococcus*, *Klebsiella* dan *Staphylococcus*. Kolonisasi dengan bakteri komensal termasuk *Staphylococcus epidermidis* menginduksi produksi IL-17 yang terlokalisasi pada kulit oleh sel Tc17 yang diaktifkan MHC Ib non-klasik (McGeachy, Cua dan Gaffen, 2019).

2.2.3 Peran interleukin-17 pada dermatitis atopik

Pasien dengan dermatitis atopik sering mengalami kolonisasi *Staphylococcus aureus* yang berkorelasi langsung dengan tingkat keparahan eksim. Gangguan respon imun IL-17 menyebabkan penyakit yang berhubungan dengan infeksi kulit kronis termasuk dermatitis atopik. Sebuah penelitian melaporkan bahwa sel T berkemampuan IL-17, khususnya sel Th2/IL-17, menginfiltrasi reaksi dermatitis atopik akut. Meskipun sekresi IL-17 oleh sel T spesifik diatur dengan ketat, hal itu dapat dipicu oleh superantigen yang berasal dari bakteri. Sel Th17 sangat penting untuk pertahanan lini pertama organisme manusia. Mekanisme yang mungkin untuk pertahanan inang melawan mikroorganisme oleh IL-17 dan IL-22 di kulit adalah peningkatan regulasi peptida antimikroba, yang disebut defensin, dalam keratinosit

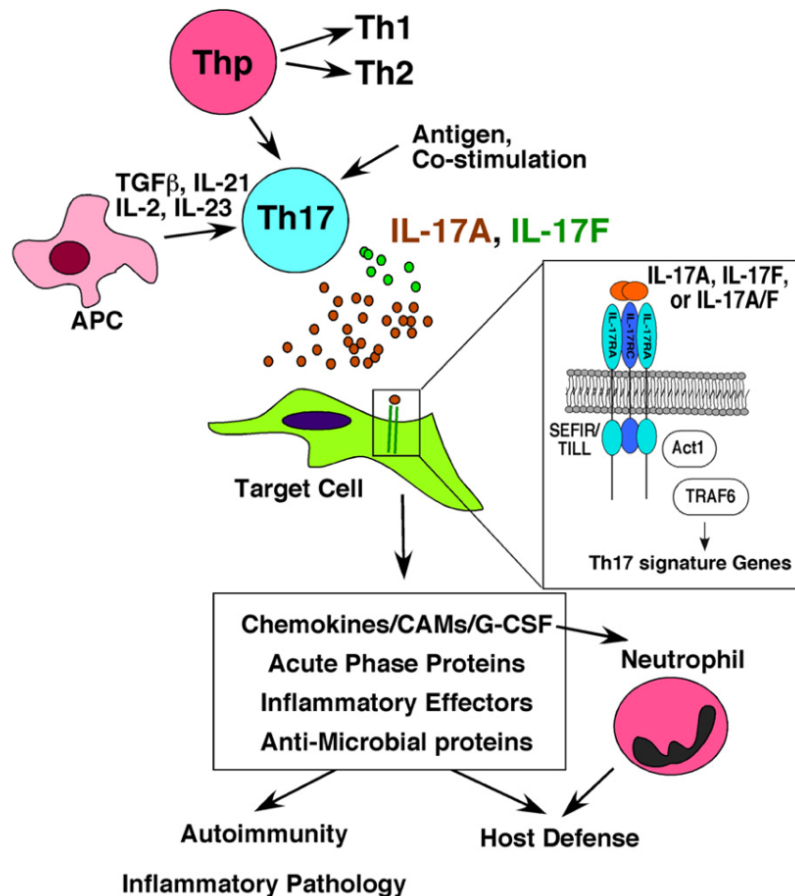
manusia. Defensin sangat penting untuk membunuh *S aureus*, dan menginduksi migrasi sel CCR6⁺ ke dalam kulit (Eyerich *et al.*, 2009).

Pada penelitian Krzysiek *et al.* (2022) dilaporkan bahwa terjadi peningkatan kadar plasma IL-17A/F dan IL-17-13 pada pasien dermatitis atopik dibandingkan dengan kontrol. Durasi dermatitis atopik berkorelasi positif dengan kadar IL-13 dan berkorelasi negatif dengan IL-17A/F. Peningkatan kadar IL-17A/F pada pasien atopik berkorelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit dan fase awal penyakit. Pada penelitian Tan *et al.* (2017) dilaporkan bahwa IL-17 dapat memediasi disregulasi imun terkait dermatitis atopik dengan memperkuat respons inflamasi. Penelitian lain melaporkan bahwa IL-17A menekan ekspresi sitokin TSLP dan Th2, dan sitokin Th2 IL-4 menekan fungsi IL-17A dalam model kulit manusia menunjukkan bahwa jalur Th17 dan Th2 mungkin saling berkoregulasi. IL-25 (IL-17E), anggota penting dan berbeda dari keluarga IL-17, menyebabkan peradangan yang diperantarai sel Th2 dengan mengaktifkan sel memori Th2 bersama dengan DC yang diaktifkan TSLP. Selanjutnya, IL-25 menurunkan sintesis filaggrin dalam keratinosit (Peng dan Novak, 2015). Pada dermatitis atopik, dengan kerusakan sawar kulit pada pasien dengan dermatitis atopik, keratinosit yang rusak menghasilkan sitokin inflamasi (IL-17E). Sitokin merangsang ILC2 untuk mengeluarkan sitokin tipe 2 (IL-5 dan IL-13). IL-17E juga menghambat sintesis filaggrin. IL-4, IL-13, dan IL-31 secara langsung merangsang saraf sensorik untuk menyebabkan pruritus (Liu *et al.*, 2020).

Interleukin-17 (IL-17) adalah sitokin proinflamasi esensial, yang terutama disekresikan oleh sel T helper CD4⁺ (sel Th17) dan himpunan bagian dari sel limfoid bawaan. Interleukin-23 (IL-23) berperan penting dalam merangsang produksi IL-17 dengan mengaktifkan sel Th17 yang berkaitan dengan patogenesis dermatitis atopik. Sel T helper 17 (Th17) merupakan bagian unik dari sel T CD4⁺ dan merupakan sumber utama IL-17. IL-17A memicu reaksi seluler tidak hanya di keratinosit, tetapi juga di beberapa sel lain, termasuk neutrofil, sel endotel, fibroblas, dan osteoklas. Pada keratinosit, pengikatan reseptor IL-17A ke IL-17 (IL-17R) A, IL-17C, atau IL-17RD merangsang proliferasi keratinosit. Selanjutnya, pelepasan mediator inflamasi dan kemokin menyebabkan reaksi inflamasi. Sitokin, interleukin-23 (IL-23) dan IL-17, telah dipastikan mempengaruhi peradangan kronis (Liu *et al.*, 2020).

Adanya sel Th17 dan IL-17 pada pasien dermatitis atopik, menunjukkan partisipasi dari garis keturunan Th yang baru diketahui ini dalam perkembangan penyakit. Analisis fenotipik sel mononuklear darah tepi yang berasal dari pasien dermatitis atopik menunjukkan peningkatan populasi sel T IL-17⁺CD4⁺ dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Persentase tertinggi dari sel penghasil IL-17 ditemukan pada dermatitis atopik berat, menunjukkan korelasi langsung antara keberadaan sel Th17 dan tingkat keparahan penyakit (Cesare, Meglio dan Nestle, 2008).

Sel T helper CD4⁺ dapat memodulasi lingkungan untuk menghasilkan sitokin yang berbeda disebut Th1 dan Th2. Sel Th1 menghasilkan IFN- γ dan mengaktifkan respon sel yang didominasi oleh makrofag, sementara Th2 menghasilkan IL-4, IL-5, dan IL-13 dan memediasi respon imun humoral. Sel Th1 berdiferensiasi karena pengaruh IL-12 dan sel Th2 karena IL-4. Sebuah penelitian melaporkan bahwa IL-17 merupakan subset Th berbeda yang diinduksi oleh bakteri ekstraseluler, *Borrelia*. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa subset Th17 diinduksi oleh sitokin yang kompleks yakni TGF- β , IL-6, IL-21, dan IL-1 (dengan beberapa variasi pada tikus dan manusia) (gambar 2.8). Sel Th17 juga menghasilkan sitokin lain selain IL-17A dan IL-17F. IL-17 juga diproduksi oleh sel CD8⁺, dan sel T CD⁺ serta sel NKT yang merupakan sumber penting IL-17. Sehingga IL-17 berperan dalam imunitas *innate* dan *adaptive* (Gaffen, 2008).



Gambar 2. 8. Diferensiasi Th
Sumber: (Gaffen, 2008)

Fungsi penting IL-17 adalah mengkoordinasikan inflamasi jaringan secara lokal dengan cara meningkatkan regulasi sitokin proinflamasi dan netrofil serta kemokin. Keratinosit juga mensekresi berbagai sitokin dan kemokin yang dapat mengaktifkan atau menekan sistem imun (Tan *et al.*, 2017). Secara *in vivo*, IL-17 terbukti dapat meningkatkan regulasi *human β-defensin 2* (HBD-2) pada keratinosit manusia. Sehingga sekresi IL-17 mampu membersihkan infeksi kulit (Niebuhr *et al.*, 2011). IL-17 mampu menstimulasi sel-sel epitelial dan fibroblas untuk mensekresi sitokin proinflamasi seperti IL-8, IL-6, dan IL-11, selama fase *remodelling* pada kulit pasien DA. Aktivitas IL-17 mencetuskan fibrosis jaringan, proses inflamasi yang kronis, dan perubahan lesi kulit ke arah inflamasi kronik. Rendahnya kadar IL-17 selama fase kronik DA, diduga akibat perpindahan Th17 ke Th1 pada fase akhir DA (gambar 2.9). Hal ini mendukung hubungan antara imunitas alergi bawaan dan yang didapat, interaksi keseimbangan dan timbal balik antara sel Th1, Th2, dan Th17 dalam proses inflamasi (Cesare, Meglio and Nestle, 2008 ;Tan *et al.*, 2017). Aktivitas Th17 lebih menonjol dalam darah dan lesi kulit DA akut pada pasien Asia dibandingkan pasien Eropa-Amerika (Kim, Kim dan Leung, 2019).

2.3 *Lumbricus rubellus*

Pada tahun 1991, Mihara *et al.* menemukan bahwa cacing tanah dari famili Lumbricidae dapat langsung melarutkan fibrin dan mengaktifkan plasminogen. Penyusun aktif cacing tanah telah dikarakterisasi dan diketahui memiliki enzim fibrinolitik, yaitu kelompok enzim protease serin. Enzim fibrinolitik cacing tanah terdiri dari beberapa isozim yang dapat diangkut ke dalam darah melalui epitel usus yang memberikan sifat fibrinolitik dan fibrinogenolitik, menurunkan viskositas darah, secara nyata mengurangi agregasi trombosit, dan mendorong degradasi trombus dalam darah. Karena sifat-sifat tersebut, enzim fibrinolitik cacing tanah telah dipelajari secara ekstensif sebagai obat trombolitik oral. Sumber enzim fibrinolitik cacing tanah yang paling umum salah satunya adalah *Lumbricus rubellus* (Trisina *et al.*, 2011).

Lumbricus rubellus milik keluarga Lumbricidae dari subkelas Oligochaeta. *Lumbricus rubellus* berasal dari Eropa dan juga umum di wilayah Palearctic Utara, termasuk timur jauh Rusia. Sekarang telah diperkenalkan ke wilayah lain di seluruh dunia, seperti Amerika Utara, Australia, dan Selandia Baru juga Indonesia (Zhang *et al.*, 2019). *Lumbricus rubellus* mengandung banyak senyawa seperti Lumbricin I, glikoprotein G-90, dan polifenol sebagai antimikroba, antioksidan, dan hepatoprotektor terhadap infeksi bakteri (Foekh, Sukrama dan Lestari, 2019).

2.4 Ekstrak cacing tanah *Lumbricus rubellus* terhadap IL 17

Penelitian Dewi *et al.* (2017) juga melaporkan bahwa ekstrak etanol bubuk *Lumbricus rubellus* mengandung sejumlah asam fenolik dan menunjukkan efek antioksidan *in vitro*. Bubuk *Lumbricus rubellus* berpotensi digunakan sebagai sumber antioksidan alami untuk mengobati gangguan yang berhubungan dengan peradangan dan stres oksidatif. Mekanisme kerja asam fenolik diduga mirip dengan asam galat, yaitu menghambat aktivasi NF- κ B, Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK) dan Protein-1 Activator (AP-1). Target kerja TNF- α mirip dengan asam galat dalam menekan produksi mediator pro-inflamasi melalui penghambatan NF κ B. Penghambatan NF κ B akan menghasilkan produksi mediator pro-inflamasi yang ditekan.

Penggunaan *Lumbricus rubellus* dalam mengobati dermatitis atopik pernah dilakukan oleh Tabri *et al.* (2021) dalam penelitiannya yang bertujuan untuk mengetahui efektivitas penggunaan ekstrak cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) untuk meningkatkan interleukin (IL)-10 dan menurunkan imunoglobulin E (IgE), serta untuk mengetahui indeks skoring dermatitis atopik (SCORAD) pasien dermatitis atopik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Lumbricus rubellus* terjadi perubahan dan perbedaan sebelum dan sesudah diberikan ekstrak pada kadar IgE dan indeks SCORAD. Ekstrak cacing tanah *Lumbricus rubellus* memiliki pengaruh terhadap interleukin-17 (IL-17). IL-17 adalah sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam regulasi respon imun. Studi menunjukkan bahwa ekstrak dari cacing tanah ini dapat mempengaruhi produksi IL-17, yang dapat berdampak pada sistem kekebalan tubuh. Peran IL-17 dalam respons imun membuat pemahaman tentang efek ekstrak cacing tanah pada regulasi IL-17.

2.5 Standar Internasional Usia

Gagasan tentang standar yang benar-benar internasional pertama kali dikemukakan oleh Ogle pada tahun 1892. Standar yang diusulkannya merupakan campuran berdasarkan pengalaman tujuh negara Eropa (Ogle, 1892). Namun, tidak ada bukti bahwa negara mana pun akan mengadopsinya untuk perbandingan internasional. Berbagai standar telah diusulkan sejak saat itu namun tidak ada yang diadopsi secara luas. Perdebatan sebagian besar berpusat pada pertanyaan apakah suatu standar lebih cocok dibandingkan standar lainnya. Pertanyaan ini dibahas pada pertemuan subkomite Konferensi Persatuan Internasional Melawan Kanker (IUAC) pada bulan Mei 1965 di London. Tiga populasi standar disarankan. Masing-masing dianggap sesuai untuk tipe populasi tertentu. Salah satu standar mempunyai proporsi penduduk muda yang tinggi dan dianggap tepat untuk membuat perbandingan dengan populasi di Afrika (Knowelden dan Oettlé, 1962). Standar kedua ("Eropa") didasarkan pada pengalaman populasi Skandinavia, yang memiliki proporsi penduduk lanjut usia yang relatif tinggi dan dinilai cocok untuk dibandingkan di Eropa Barat (Doll dan Cook, 1967). Yang ketiga diusulkan oleh Segi (1960) sebagai standar "dunia" perantara berdasarkan pengalaman 46 negara. Standar "Eropa" dan "dunia" kemudian diadopsi oleh WHO untuk digunakan dalam menghitung angka kematian berdasarkan usia. Standar-standar ini ditunjukkan pada Tabel 1 bersama dengan Standar Dunia WHO yang baru (ditunjukkan dalam bentuk singkatan untuk tujuan perbandingan).

Tabel 2. 3. Standar sebaran penduduk (persen)

Kelompok umur	Standar Segi ("dunia")	Standar Skandinavia ("Eropa")	Standar Dunia WHO*
0-4	12.00	8.00	8.86
5-9	10.00	7.00	8.69
10-14	9.00	7.00	8.60
15-19	9.00	7.00	8.47
20-24	8.00	7.00	8.22
25-29	8.00	7.00	7.93
30-34	6.00	7.00	7.61
35-39	6.00	7.00	7.15
40-44	6.00	7.00	6.59
45-49	6.00	7.00	6.04
50-54	5.00	7.00	5.37
55-59	4.00	6.00	4.55
60-64	4.00	5.00	3.72
65-69	3.00	4.00	2.96
70-74	2.00	3.00	2.21
75-79	1,00	2.00	1.52
80-84	0,50	1,00	0,91
85+	0,50	1,00	0,63
Total	100,00	100,00	100,00

* Sebagai perbandingan, Kelompok Usia Standar WHO 85+ adalah gabungan dari kelompok usia 85-89, 90-94, 95-99 dan 100+.

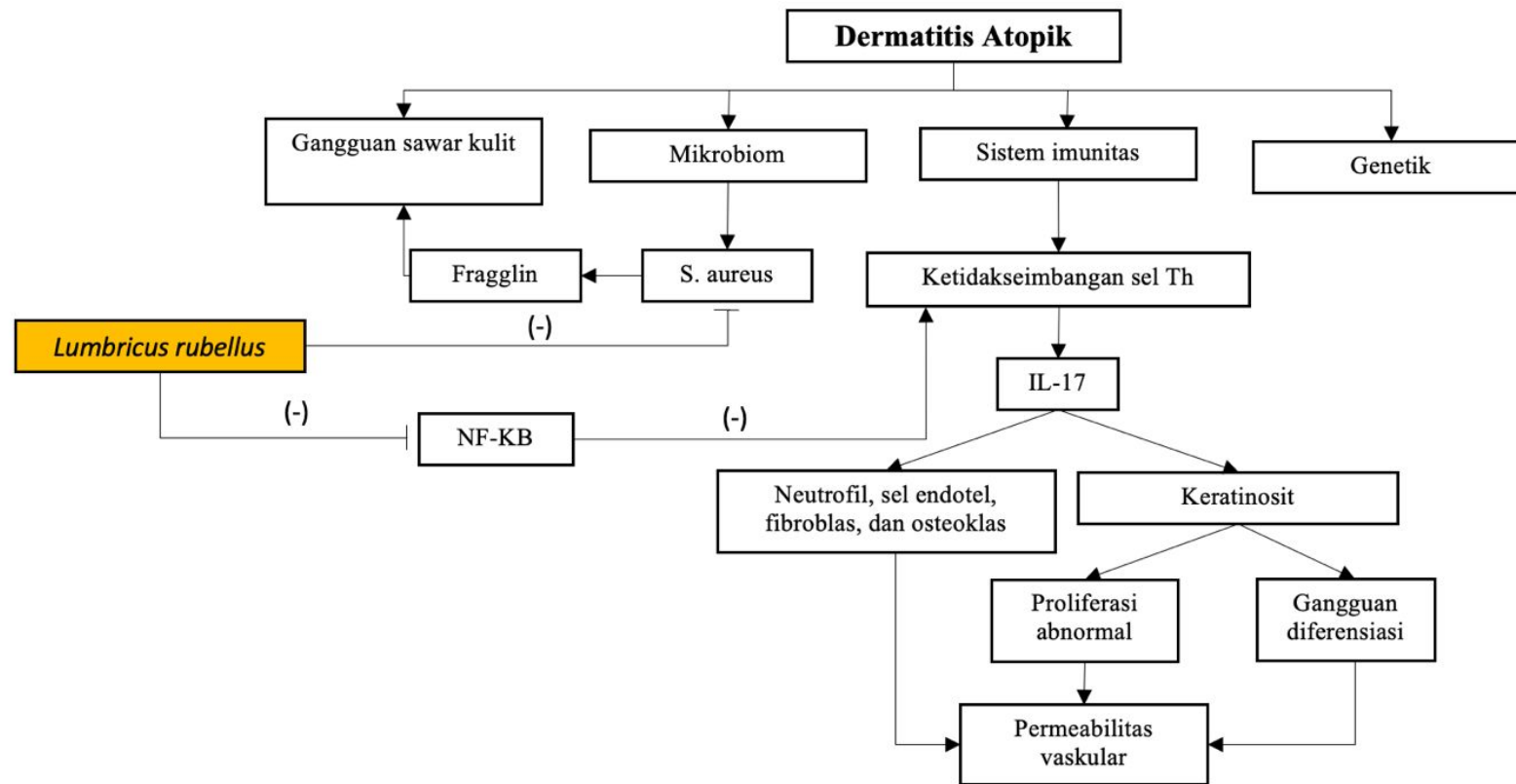
Pendekatan yang diusulkan oleh WHO adalah mendasarkan standar pada struktur usia rata-rata dari populasi yang akan dibandingkan (di seluruh dunia) selama periode waktu dimana standar baru akan digunakan (sekitar 25-30 tahun). Divisi Kependudukan Perserikatan Bangsa-Bangsa melakukan penilaian komprehensif setiap dua tahun sekali terhadap struktur usia penduduk di setiap negara berdasarkan usia dan jenis kelamin (penilaian terakhir dilakukan pada tahun 1998 - Divisi Kependudukan PBB, 1998). Perkiraan disiapkan untuk negara-negara untuk setiap tahun kuinen tahunan mulai tahun 1950 dan diproyeksikan hingga tahun 2025, berdasarkan sensus penduduk dan sumber demografi lainnya, disesuaikan dengan kesalahan pencacahan. Dari perkiraan tersebut, dibangun struktur usia rata-rata penduduk dunia untuk periode 2000-2025 dapat di lihat pada tabel 2.

Untuk memfasilitasi perbandingan secara global, semua angka standar usia yang dihasilkan oleh WHO akan dibuat berdasarkan Standar Populasi Dunia WHO yang baru. Harapannya, standar tunggal ini akan diadopsi secara luas untuk perbandingan global.

Tabel 2. 4. Distribusi Populasi Standar Dunia WHO (%), berdasarkan rata-rata jumlah penduduk dunia antara tahun 2000-2025

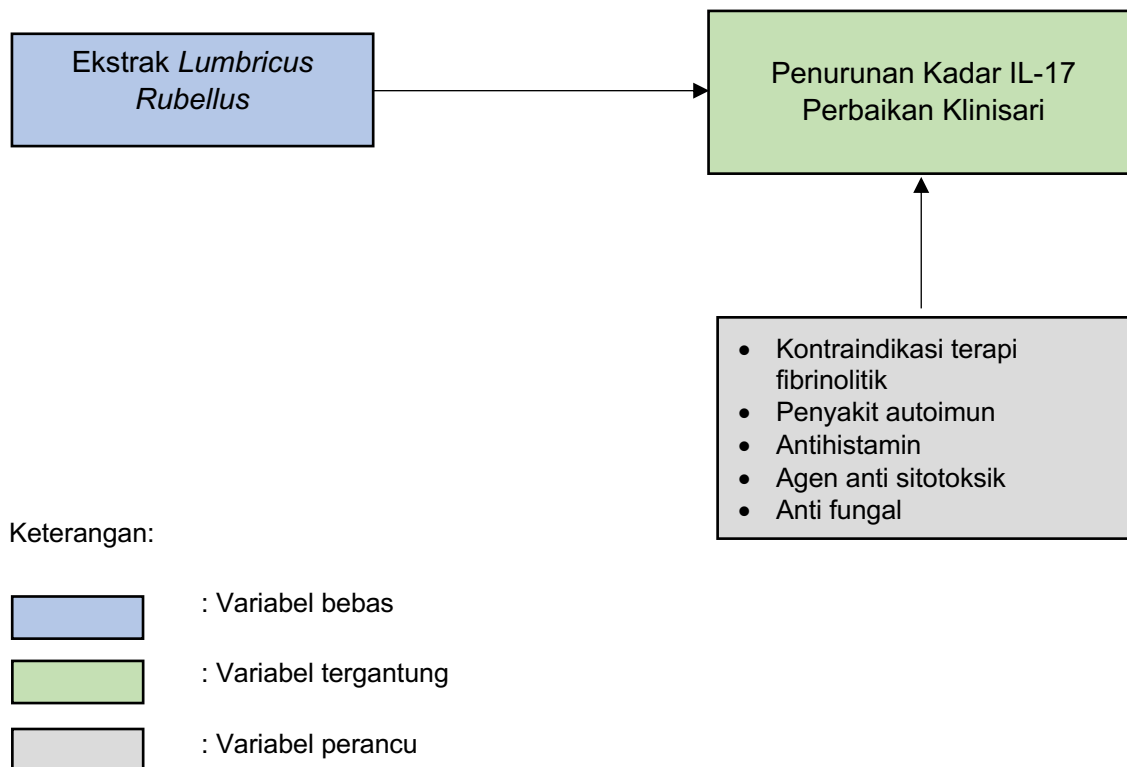
Kelompok umur	Rata-rata Dunia 2000-2025
0-4	8.86
5-9	8.69
10-14	8.60
15-19	8.47
20-24	8.22
25-29	7.93
30-34	7.61
35-39	7.15
40-44	6.59
45-49	6.04
50-54	5.37
55-59	4.55
60-64	3.72
65-69	2.96
70-74	2.21
75-79	1.52
80-84	0,91
85-89	0,44
90-94	0,15
95-99	0,04
100+	0,005
Total	100

2.6 Kerangka Teori



Gambar 2. 9. Kerangka teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2. 10. Kerangka konsep

2.8 Premis dan Hipotesis

Premis

Berdasarkan kerangka pemikiran yang telah diuraikan sebelumnya, maka dibuat beberapa premis:

- Premis 1 : Dermatitis atopik kronis ditandai dengan meningkatnya subset Th1, Th22, dan Th17, yang menghasilkan penebalan epidermis dan proliferasi keratinosit yang abnormal.
- Premis 2 : IL-17 mengurangi ekspresi flaggrin dan involucrin yang dapat merusak sawar kulit.
- Premis 3 : IL-17 memberi respon pertahanan inang melawan mikroorganisme di kulit, meningkatkan regulasi peptida antimikroba, defensin, dalam keratinosit manusia yang berguna untuk membunuh *S aureus*.
- Premis 4: *Lumbricus rubellus* mengandung senyawa seperti Lumbricin I, glikoprotein G-90, dan polifenol yang dapat berfungsi sebagai antimikroba, antioksidan, dan hepatoprotektor terhadap infeksi bakteri.

Hipotesis

- Ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat dapat menurunkan kadar IL-17 serum pada penderita dermatitis atopik.
- Ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat memberikan perbaikan klinis pada penderita dermatitis atopik.