

KARYA AKHIR

**PENGARUH EKSTRAK *LUMBRICUS RUBELLUS* TERHADAP KADAR
INTERLEUKIN 10, IMMUNOGLOBULIN E DAN EOSINOFIL PADA
PENDERITA DERMATITIS ATOPIK**

**THE EFFECT OF *LUMBRICUS RUBELLUS* EXTRACTS ON
INTERLEUKIN 10, IMMUNOGLOBULIN E AND EOSINOFIL LEVELS IN
ATOPIC DERMATITIS PATIENT**

PIPIM SEPTIANA BAYASARI YUDHO PURWONO

C11518002



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM PASKA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**PENGARUH EKSTRAK *LUMBRICUS RUBELLUS* TERHADAP KADAR
INTERLEUKIN 10, IMMUNOGLOBULIN E DAN EOSINOFIL PADA PENDERITA
DERMATITIS ATOPIK**

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

Pipim Septiana Bayasari Yudho Purwono

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2021

LEMBAR PENGESAHAN THESIS

**PENGARUH EKSTRAK *LUMBRICUS RUBELLUS* TERHADAP KADAR
INTERLEUKIN 10, IMMUNOGLOBULIN E DAN EOSINOFIL PADA PENDERITA
DERMATITIS ATOPIK**

**Disusun dan diajukan oleh:
PIPIM SEPTIANA BAYASARI YP
Nomor Pokok: C11518002**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 29 November 2020 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Prof. Dr.dr. Farida Tabri, Sp.KK(K),

FINSDV, FAADV

NIP: 19540128 198303 2 002

Pembimbing Anggota

Prof. Dr.dr. Anis Irawan Anwar,

Sp.KK(K), FINSDV, FAADV

NIP: 19620627 198903 1 001

Ketua Program Studi

Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K),

FINSDV, FAADV

NIP: 19660213 199603 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. dr. Budi, M.Med.Ed, SpM(K),

PhD

NIP: 19664231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Pipim Septiana Bayasari

No. Stambuk : **C11518002**

Program Studi : Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Februari 2021

Yang menyatakan,



Pipim Septiana Bayasari YP

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim. Alhamdulillah rabbil'alam, segala puji bagi Allah SWT atas seluruh berkah dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat selesai. Saya mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berperan sehingga saya dapat menempuh Pendidikan Dokter Spesialis I sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan banyak terima kasih atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, juga kepada yang terhormat Ketua Program Studi Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat serta masukan selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada yang terhormat Prof. Dr.dr. Farida Tabri, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing 1 saya dan Prof. Dr.dr. Anis Irawan Anwar, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing 2 saya, juga Dr. dr. Ilham Jaya Patellongi, M. Kes sebagai pembimbing statistik/metode penelitian saya, atas segala ajaran, kebaikan, didikan, serta masukannya sehingga tesis ini dapat selesai. Kepada yang terhormat penguji tesis saya, Dr.dr. Farida Ilyas, SpKK, FINS DV, FAADV dan Dr. Agussalim Bukhari, M.Clin, M. Med, Sp.GK, Ph.D atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan pembimbing dan penguji tesis ini dibalas dengan berkah yang berlimpah dari Tuhan Yang Maha Esa.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas

Hasanuddin, terima kasih atas segala bimbingan dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan lancar, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi era globalisasi mendatang.

Terima kasih yang dalam kepada orang tuaku tercinta, Bapak Drs. H. Muhammad Yani YP, MM, MBA dan Ibunda Hj. Sri Mulyaningsih serta keluarga besar saya yang telah mendampingi saya serta memberikan semangat dan dukungan doa serta ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti dalam menyelesaikan pendidikan ini. Terutama kepada anak saya Anosa Rafardhan Athalla yang menjadikan motivasi bagi saya untuk selalu semangat untuk menyelesaikan masa studi ini tepat pada waktunya.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan pengertian teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terkhusus kepada sahabat-sahabat “Infin8” dr. Dyah ayu nirmalasari, dr. Raja Tina, dr, Andi Hardianty, dr. Nugrah Caesar, dr. Andi Putri Dahliana, dr. Rizka Ramadhani dan dr. Tulus Dyah. Ucapan terimakasih sebesar-besarnya kepada “dr. Gede Putra Kartika Wijaya” terimakasih atas segala perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, selama menempuh pendidikan di PPDS FK UNHAS.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan, pengertian dan telah menjadi inspirasi dan pelajaran berharga bagi saya. Doa terbaik terpanjatkan agar kiranya Allah SWT memberi balasan berkali-kali lipat untuk setiap amalan dan input dalam proses pendidikan ini.

Semoga Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita.

Makasssar, Februari 2021

Pipim Septiana Bayasari

ABSTRAK

PIPIM SEPTIANA BAYASARI. Pengaruh Ekstrak *Lumbricus Rubellus* terhadap Kadar Interleukin 10, Immunoglobulin E, dan Eosinofil pada Penderita Dermatitis Atopik (dibimbing oleh Farida Tabri dan Anis Irawan Anwar).

Penelitian ini bertujuan mengetahui efek ekstrak *Lumbricus rebellus* dapat meningkatkan interleukin 10, immunoglobulin E, dan eosinofil dalam rangka perbaikan klinis penderita dermatitis atopik.

Penelitian ini menggunakan metode “desain pra uji pasca uji” terhadap penderita dermatitis atopik ringan yang tidak sedang terinfeksi cacing. Ekstrak *Lumbricus rebellus* diberikan selama dua minggu dan juga diperiksa eosinofilnya dengan metode ELISA untuk mengetahui kadar IL-10 dan Ig-E pada hari ke-0, 8, dan 15. Pengujian statistik menggunakan uji nonparametrik, yaitu uji Mann Whitney (uji-U) dan uji Wilcoxon untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan antara dua perlakuan yang berbeda (diberikan perlakuan ekstrak *Lumbricus rebellus* dan tidak diberikan perlakuan ekstrak *Lumbricus rebellus*).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan ($p < 0,05$) antara kelompok yang diberikan ekstrak *Lumbricus rebellus* dan kelompok yang tidak diberikan ekstrak *Lumbricus rebellus* pada hari ke-8. Meskipun pada pemberian ERL pada hari ke-15 tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$), tetap terdapat peningkatan kadar IL-10 dan penurunan pada kadar Ig-E serta eosinofil. Adapun efek samping yang muncul pada saat dilakukan penelitian berupa gangguan intestinal, yaitu mual dan gangguan buang air besar pada satu subjek penelitian.

Kata kunci: cacing tanah, *Lumbricus rebellus*, dermatitis atopik



ABSTRACT

PIPIM SEPTIANA BAYASARI. *The Effect of Lumbricus Rubellus Extract on Interleukin 10, Immunoglobulin E and Eosinophil Content in Atopic Dermatitis Patients* (supervised by Farida Tabri and Anis Irawan Anwar).

The research aims to investigate the effect of the Lumbricus Rubellus extract which can increase the interleukin 10 (IL-10), and decrease the immunoglobulin E (IgE) and eosinophil, so that it can provide the clinical improvement in the Atopic Dermatitis patients.

The research used pre-test – post-test design method for mild atopic dermatitis patients who were not infected with worms. The Lumbricus Rubellus extract was given for 2 weeks and examined eosinophil as well as ELISA to investigate IL-10 content and IgE on days: 0, 8, and 15. Statistical tests using non-parametric tests were Mann-Whitney test (U-Test) and Wilcoxon test to find out whether there was the difference between two different treatments (given the Lumbricus Rubellus extract treatment and not given the Lumbricus Rubellus the extract treatment).

There is the difference ($p < 0.05$) between the group with the Lumbricus Rubellus extract administration and the group without the Lumbricus Rubellus extract administration on the 8th day although on the 15th day of ERL administration, there is no significant difference ($p > 0.05$, there is the IL-10 content increase and the IgE decrease and Eosinophil content. The side effects appearing when the research is conducted, there are the intestinal disturbances such as nausea and bowel dysfunctions on one research subject.

Key words: Earth worms, Lumbricue Rubellus, Atopic Dermatitis



DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	1
DAFTAR GAMBAR	3
DAFTAR TABEL	4
LAMPIRAN.....	5
DAFTAR SINGKATAN.....	6
BAB I.....	7
PENDAHULUAN.....	7
1.1 Latar Belakang Masalah	7
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.3.1. Tujuan Umum	8
1.3.2. Tujuan Khusus.....	8
1.4 Manfaat Penelitian	9
BAB II.....	10
TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1 Dermatitis Atopik.....	10
2.2 Patogenesis Dermatitis Atopik	10
2.3. Peran Sitokin Pada Dermatitis Atopik	12
2.4 Hipotesis Higiene	16
2.5 Diagnosis	17
2.6 Pemeriksaan Penunjang.....	18
2.7. Ekstrak <i>Lumbricus Rubellus</i>	19
2.8. Ekstrak cacing tanah <i>Lumbricus Rubellus</i> terhadap IL 10.....	21
2.9 Kerangka Teori	22
2.10 Kerangka Konsep	23
2.11 Hipotesis	24
BAB III.....	25
METODE PENELITIAN.....	25
3. 1. Rancangan Penelitian.....	25
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	25
3.3. Populasi Penelitian	26
3.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	26

3.5. Perkiraan Jumlah Sampel.....	26
3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	27
3.7. Kriteria Drop Out.....	28
3.8. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	28
3.9. Alur Penelitian.....	29
3.10. Cara Kerja.....	29
3.12. Definisi Operasional.....	33
3.13. Pengolahan Data dan Analisis Data	36
BAB IV	37
HASIL PENELITIAN.....	37
Variabel.....	43
BAB V	44
PEMBAHASAN	44
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian	45
5.2 Hubungan Antara IL- 10 dengan Penderita Dermatitis Atopik.....	46
5.3 Hubungan Antara IgE dengan Penderita Dermatitis Atopik.....	46
5.4 Hubungan Antara Eosinofil dengan Penderita Dermatitis Atopik.....	47
5.5 Hubungan Antara Pemberian Ekstrak Lumbricus Rubellus dengan kadar IL-10, IgE dan Eosinofil	48
BAB VI	49
KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
5.1 Kesimpulan	49
5.2 Saran	50
DAFTAR PUSTAKA.....	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur pelindung kulit.....	11
Gambar 2. <i>Imunologi dan regulasi faktor seluler (Kay, 2001)</i>	14
Gambar 3. <i>Mekanisme dermatitis atopik (AD)</i>	15

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Sosiodemografi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ..	37
Tabel 2. Hasil Analisis Deskriptif Variabel Penelitian	38
Tabel 3. Perubahan kadar IL-10 serum pada kedua kelompok selama observasi ...	38
Tabel 4. Perubahan kadar IgE serum pada kedua kelompok selama observasi	39
Tabel 5. Perubahan Jumlah Eosinofil serum pada kedua kelompok selama observasi	41
Tabel 6. Perbedaan percobaan IL-10, IgE dan Eosinofil pada kelompok perlakuan dan kontrol pada hari ke 8 dan ke 15	42
Tabel 7. Perbedaan perubahan IL-10, IgE dan Eosinofil antar kelompok perlakuan dan kontrol pada hari ke-15	43

LAMPIRAN

Lampiran 1. Persetujuan Etik	55
Lampiran 2. Alat dan Bahan.....	56

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/ Singkatan	Arti dan Keterangan
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
CE	: <i>Cornified Enveloped</i>
DA	: Dermatitis Atopik
ERL	: Ekstrak Lumbricus Rubellus
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
IFN	: Interferon
IgE	: Immunoglobulin E
IL	: Interleukin
LC	: <i>Langerhans Cell</i>
SK	: Stratum Korneum
TEWL	: <i>Trans Epidermal Water Loss</i>
TGF- β	: Transforming growth factor-beta
TH	: T Helper
TNF	: <i>Tumor Necrotizing Factor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Dermatitis atopik adalah kondisi peradangan kulit kronis residif, ditandai dengan gejala pruritus berat dan pada dermatitis atopik kronis terdapat ciri klinis berupa likenifikasi yang terkait dengan riwayat penyakit atopik baik dari diri sendiri maupun keluarga (Marks *et al.*, 2019). Insiden dari dermatitis atopik terjadi sekitar 15-20% anak-anak dan 1-3% orang dewasa di seluruh dunia (Nutten, 2015).

Patofisiologi dermatitis atopik merupakan multifaktorial, melibatkan gangguan sawar kulit, perubahan respon imun yang dimediasi sistem imun seluler maupun humoral juga reaksi hipersensitivitas tipe I yang menimbulkan peningkatan IgE (Madhu, 2015). Sel T manusia dikategorikan menjadi sel T *helper* 1 (Th1) dan sel T *helper* 2 (Th2) tergantung dari profil sitokin yang dihasilkan. Paparan antigen yang berulang akan mengubah profil sitokin pada lesi kulit dari Th1 menjadi Th2 (Mizutani, 2006).

Lumbricus Rubellus banyak digunakan dalam pengobatan tradisional, bahkan sejak ribuan tahun lalu *Lumbricus rubellus* telah banyak digunakan oleh masyarakat Cina sebagai obat berbagai macam penyakit (Mihara *et al.*, 1991). Pada penderita yang terinfeksi cacing dapat merangsang pembentukan interleukin-10 (IL-10) dan transforming growth factor-beta (TGF- β) melalui peningkatan sel T regulatory (Taylor, van der Werf and Maizels, 2012). Peningkatan IL-10 dan TGF- β dapat menurunkan TH2 yang meningkat pada penderita dermatitis atopik. Fungsi utama IL-10 sebagai pencegahan kerusakan jaringan yang luas setelah peradangan dan infeksi (Boyman, Werfel and Akdis, 2012).

Hingga saat ini belum terdapat laporan penelitian mengenai terapi cacing dapat mempengaruhi jalur imunologi yang dapat menyebabkan dermatitis atopik. Dan juga mengingat banyaknya sediaan ekstrak cacing yang belum dimanfaatkan, perlu diteliti alternatif pengobatan dermatitis atopik dengan bahan dasar alamiah yang banyak dikembangkan di Indonesia.

Penelitian ini ingin mengetahui pengaruh ekstrak cacing tanah (*Lumbricus Rubellus*) terhadap IL-10 pada penderita dermatitis atopik dan dapat digunakan sebagai terapi alternatif dalam penanganan dermatitis atopik.

1.2 Rumusan Masalah

Dengan mempertimbangkan latar belakang tersebut maka dirumuskan permasalahan utama yang akan dijawab dalam penelitian sebagai berikut.

- Apakah penggunaan ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat meningkatkan kadar IL-10 pada penderita dermatitis atopik?
- Apakah penggunaan ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat meningkatkan kadar IL-10 sehingga dapat menurunkan kadar IgE serum pada penderita dermatitis atopik?
- Apakah penggunaan ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat meningkatkan kadar IL-10 sehingga dapat menurunkan kadar Eosinofil serum pada penderita dermatitis atopik?
- Apakah penggunaan ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat meningkatkan kadar IL-10, sehingga dapat menurunkan kadar Eosinofil dan IgE sehingga dapat memberikan perbaikan klinis pada penderita dermatitis atopik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efek ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat meningkatkan interleukin 10 serta menurunkan immunoglobulin E dan eosinofil sehingga dapat memberikan perbaikan klinis pada penderita Dermatitis Atopik.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar IL-10 serum sebelum dan setelah pemberian ekstrak *Lumbricus Rubellus* pada penderita Dermatitis Atopik.
2. Mengetahui kadar Eosinofil serum sebelum dan setelah pemberian ekstrak *Lumbricus Rubellus* pada penderita Dermatitis Atopik.
3. Mengetahui kadar IgE serum sebelum dan setelah pemberian ekstrak *Lumbricus Rubellus* pada penderita Dermatitis Atopik.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan pilihan terapi alternatif pada penderita dermatitis atopik.
2. Hasil yang diperoleh dapat menjadi alternatif untuk pengobatan pada penderita dermatitis atopik.
3. Dapat menjadi referensi bagi penulis lainnya dalam membahas terapi sistemik dan pengaruh IL-10 pada penderita dermatitis atopik.
4. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan perbandingan dan acuan penelitian di masa yang akan datang.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

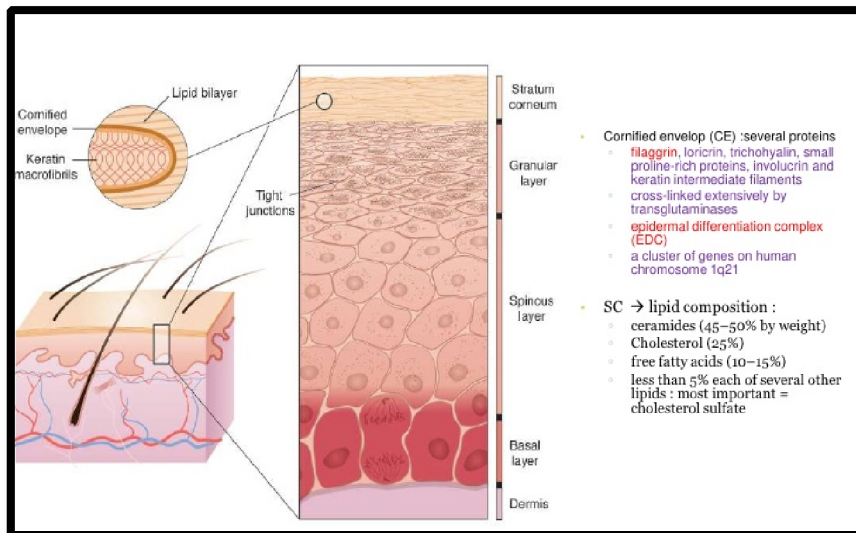
2.1 Dermatitis Atopik

Dermatitis atopik (DA) adalah penyakit kulit kronis residif yang paling sering terjadi pada anak. Penyakit ini sering dikaitkan dengan kelainan pada fungsi sawar kulit, sensitisasi alergen, dan infeksi kulit berulang. (Leung DYM, Eichenfield LF, 2008). Ada dua hipotesis yang melibatkan patogenesis DA. Hipotesis pertama mengatakan adanya gangguan dari sel epitel kulit yang menyebabkan gangguan fungsi sawar kulit yang menimbulkan respon imun. Hipotesis lainnya mengatakan adanya abnormalitas dari imun respon yang menghasilkan dominasi dari sel TH2 dan IgE (Watson and Kapur, 2011).

2.2 Patogenesis Dermatitis Atopik

2.2.1 Gangguan Sawar Kulit

Mutasi gen filaggrin dianggap salah satu faktor resiko terjadinya DA. Proses diferensiasi keratinosit, disebut juga *Cornified Envelope* (CE) yang merupakan lapisan protein yang melindungi struktur pelindung kulit dari enzim litik. Lapisan ini terdiri dari filaggrin, loricrin, trikohialin, involucrin dan filamen. Selama pembentukan filaggrin, asam amino bebas dan pelembab alami kulit dilepaskan. Pelembab alami kulit berfungsi untuk menyerap dan mengikat air untuk melindungi lapisan kulit epidermis (Jungersted *et al.*, 2010). Pada pasien DA banya kehilangan air di kulit sehingga menyebabkan peningkatan *Trans Epidermal Water Loss* (TEWL) yang menyebabkan kulit menjadi kering (xerosis) (Oyoshi *et al.*, 2009).



1

Gambar 1. Struktur pelindung kulit

(Dikutip dari: J Clin Invest.2006;116;1150-58)

Selama diferensiasi keratinosit, sintesis dari lipid matriks ekstraseluler merupakan komponen utama termasuk seramide (40%), asam lemak bebas dan kolesterol (25%) (Nowicka and Grywalska, 2018). Terjadinya perubahan komposisi lipid pada kulit pasien DA yang ditandai dengan penurunan jumlah seramide di stratum korneum dan peningkatan jumlah kolesterol merupakan peran penting terhadap terjadinya kolonisasi bakteri (Nowicka and Grywalska, 2018).

2.2.2. Proses Inflamasi

Kerusakan dari struktur pelindung kulit akibat adanya proses inflamasi menyebabkan kolonisasi bakteri. Pada pasien DA didapati peningkatan pH Kulit mencapai 8. Akibat dari kerusakan struktur pelindung kulit menyebabkan terjadinya disregulasi system imun TH1 dengan TH2. Terutama terjadinya penurunan TH1 yang menyebabkan berkurangnya sekresi dari interferon gamma (IFN γ) yang menyebabkan menurunnya aktivitas dari sel- sel pembunuh alami/ *natural killer* (NK). Selain itu terjadi disregulasi dari granulosit terutama eosinofil.

Sintesis *Staphylococcus Aureus* pada pasien DA terjadi akibat adanya gangguan struktur pelindung kulit, menurunnya kadar lipid, peningkatan pH kulit menjadi alkalin dan rusaknya respon imun alamiah. *Staphylococcus Aureus* mampu membentuk biofilm yang terdiri dari

polisakarida dan protein yang berfungsi sebagai adhesi sel di stratum korneum di epidermis yang dimediasi oleh fibronektin dan fibrinogen.

Pengikatan *Staphylococcus Aureus* dalam lesi kulit menimbulkan respon inflamasi TH2 dimana interleukin 4 (IL-4) berperan penting dalam mekanisme pengikatan *Staphylococcus Aureus*. Dimana TH2 menginduksi IL-4 untuk memproduksi fibronektin menyebabkan peningkatan adhesi dari *Staphylococcus Aureus*.

2.2.3. Genetik

Sebuah penelitian, memaparkan resiko DA lebih tinggi dikaitkan dengan atopi ibu daripada ayah (Bin and Leung, 2016). Kelainan genetik dalam sitokin yang memainkan peran penting dalam respon imun terhadap patogenesis DA, dimana Interleukin (IL) -4 *tumor necrosis factor* (TNF), *stem cell factor* (SCF), reseptor IL-4 (IL-4R), promotor IL-13, dan reseptor IL-12 telah dilaporkan sebelumnya (Bin and Leung, 2016).

2.2.4. Imunopatologi

Sistem imun alami dan sistem imun bawaan memiliki kontribusi dalam patogenesis DA. Sel TH2 memiliki peran utama terhadap peningkatan eosinofil dan IgE pada penderita DA. Pada lesi akut DA, melepaskan TH2 yang ditandai oleh infiltrasi dermal sel T CD4⁺ dan eosinophil dengan meningkatkan produk turunan dari eosinophil berupa peningkatan ekspresi sitokin IL-4, IL-5, IL-13, dan sedikit ekspresi IFN- γ .

Antigen spesifik yang dapat menembus kulit akibat adanya gangguan sawar kulit ditangkap oleh IgE spesifik antigen pada sel epidermal dendritik inflamasi dan sel Langerhans (LC). IgE spesifik sebagian besar bereaksi dengan antigen lingkungan dan antigen bakteri. LC dari pasien DA terutama mensekresi sitokin Th2 IL-10 daripada sitokin Th1 IL-12 (Aiba *et al.*, 2003).

2.3. Peran Sitokin Pada Dermatitis Atopik

Sistem imun adaptif dimediasi oleh sel T dan sel B yang berhubungan dengan sel penyaji antigen (APC). Sistem imun adaptif terdiri dari sistem imun seluler dan sistem imun humoral. (Aiba *et al.*, 2003).

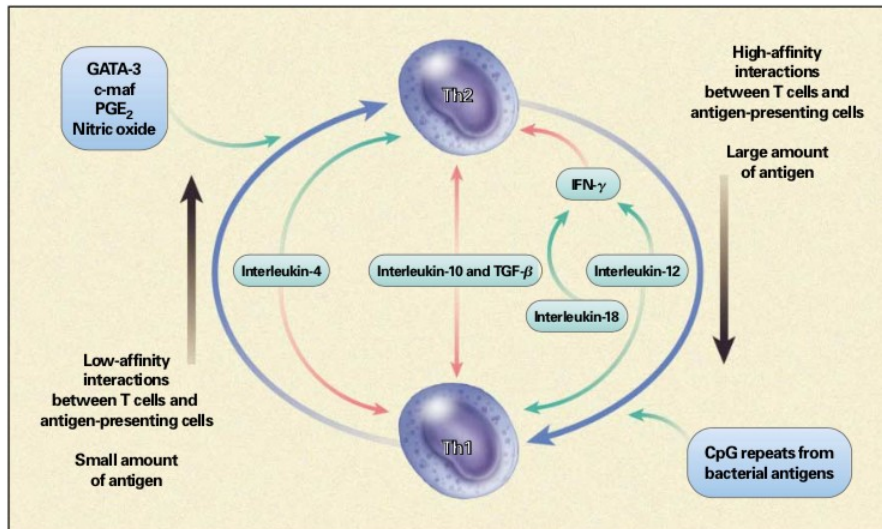
Sel T diproduksi di sumsum tulang dan mengalami pematangan di kelenjar timus. Reseptor sel T (TCR) akan mengenali peptida spesifik yang berikatan dengan

Major Histocompatibility Complex (MHC)/ Human Leukocyte Antigen (HLA) yang merupakan molekul permukaan sel pada APC yang terinfeksi. Ikatan ini akan mengaktifkan sel T untuk berproliferasi. Pada DA, MHC kelas II yang berada di jaringan limfoid berperan dengan mengeluarkan protein yang berada di lisosom, endosom atau ekstra seluler. Limfosit T mengaktifkan T Helper (CD4) dengan mensekresikan sitokin untuk membantu sel T, sel B dan makrofag. Sel Th1 berperan besar dalam aktivasi dari makrofag. Sel Th1 menghasilkan profil sitokin IL-2 (proliferasi sel T) dan IFN- γ (menstimulasi dan mengaktifkan NK sel) sedangkan sel Th2 dominan berhubungan dengan aktivasi dari sel B dan produksi antibodi. Sel Th2 menghasilkan profil sitokin IL-4, IL-5 (mensintesis IgE dan aktivasi dari eosinofil) dan IL-10 (menghambat proliferasi dari Th1). Sel Th17 memerankan peranan penting terhadap infeksi jamur dengan mengeluarkan profil sitokin IL-17 (mengaktifkan neutrofil untuk membunuh jamur). (Kay, 2001). Sel B diproduksi dan matang disusut tulang, sel plasma akan memproduksi berbagai macam antibodi IgA, IgD, IgG, IgM, dan IgE. (Kay, 2001).

2.3.1 Interleukin 10 (IL-10)

IL-10 termasuk dalam keluarga sitokin IL-10, terdiri dari IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28A, IL-28B, dan IL-29. Fungsi utama IL-10 berfungsi untuk pencegahan kerusakan jaringan yang luas setelah terjadinya peradangan dan infeksi. (Boyman, Werfel and Akdis, 2012). IL-10 dapat diproduksi oleh beragam sel imun, termasuk neutrofil, eosinofil, sel mast, makrofag, sel dendritik (DC), sel *natural killer* (NK), sel B, dan sel T.

(Aiba *et al.*, 2003).



G

Gambar 2. *Imunologi dan regulasi faktor seluler (Kay, 2001)*

Respon imun dari sel Th1 atau Th2 tergantung pada interleukin-12 dan interleukin-4 juga dipengaruhi aviditas antara sel T dengan APC dan jumlah alergen. Selain itu, kehadiran *Cytidine-Phosphate-Guanosine* (CpG) yang berasal dari bakteri fenotip Th1, faktor transkripsi seperti GATA-3 mendukung fenotip Th2 dan c-maf serta prostaglandin E2 (PGE2). Nitrat oksida mendukung ekspresi sel Th2 dibandingkan TH1, sedangkan pada manusia interleukin10 dan *transforming growth factor beta* (TGF- β) umumnya meredam respon kedua jenis sel baik TH1 maupun TH2. Interferon gamma (IFN- γ) menghambat respons yang dimediasi Th2 sedangkan interleukin-12 dan interleukin-18 melepaskan IFN- γ dari sel T. Interleukin-4

menghambat ekspresi sel Th1 dan mempromosikan respons yang dimediasi Th2 (Kay, 2001).

Produksi IL-10 dapat diinduksi atau ditingkatkan oleh beberapa sitokin atau aktivasi reseptor seperti *Toll-like receptor* tertentu. TGF- β telah terbukti diperlukan untuk generasi sel Treg yang memproduksi IL-10, sedangkan IL-27 dan atau bersama IL-6 bertindak sebagai penginduksi kuat produksi IL-10 (Aiba *et al.*, 2003).

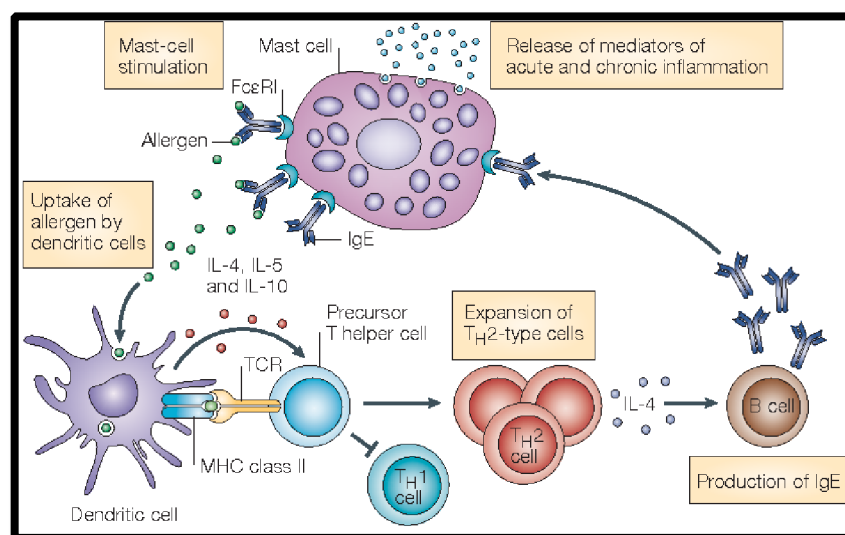
Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa pada tikus yang kekurangan IL-10 yang diproduksi oleh sel T, sel Treg, atau sel Langerhans mengerahkan respon sel T *memory*. Meskipun belum dipahami secara jelas target IL-10 dalam *contact hypersensitivity* (CHS) penerangan baru tentang peran IL-10 dalam CHS, pada kasus

dermatitis kontak alergi, dan pada pasien dengan dermatitis atopik (AD) (Girard-Madoux *et al.*, 2012).

IL-10 adalah sitokin antiinflamasi yang diproduksi terutama oleh sel T-reg. Meskipun diketahui bahwa IL-10 mengatur sistem kekebalan tubuh yang meminimalkan kerusakan jaringan selama peradangan, data mengenai perannya dalam DA masih bertentangan. Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan kadar IL-10 serum dalam sel mononuklear darah perifer dan pada lesi kulit dari pasien DA. Sebaliknya, penelitian lain melaporkan bahwa kadar IL-10 serum berbanding terbalik dengan tingkat keparahan DA. Semakin parah DA maka kadar IL10 semakin menurun (Girard-Madoux *et al.*, 2012).

2.3.2 Immunoglobulin E (IgE)

Alergen yang ditangkap oleh sel dendritik dan disajikan ke sel T. Maka akan terjadi ketidakseimbangan antara TH1 dan TH2. Sel TH2 menginduksi sel B untuk mendorong produksi imunoglobulin E (IgE). IgE spesifik alergen kemudian berikatan dengan reseptor untuk IgE (FcεRI) pada sel mast (Kay, 2001).



Gambar 3. Mekanisme dermatitis atopik (AD)

(dikutip dari: The immunogenetics of asthma and eczema; a new focus on the epithelium)

Produksi IgE pada penyakit atopik oleh sel B tergantung pada dukungan oleh sel T helper 2 (TH2), yang menghasilkan interleukin-4 (IL-4), IL-5, IL-9 dan IL-13. Secara umum, sel-sel TH1 mempromosikan respon imun seluler daripada respon imun

humoral, dan lebih berperan pada infeksi kronik, seperti penyakit Crohn dan psoriasis (Cookson, 2004). Paparan ulang allergen serupa pada mukosa yang sudah sensitive akan menyebabkan ikatan antara molekul IgE pada sel mast dengan alergen memacu terjadinya degranulasi sel mast dimukosa dengan melepaskan histamin, leukotriene, heparin dan produk toksik lainnya (Kay, 2001).

2.3.3 Eosinofil

Eosinofil berasal dari sel stem hematopoetik. Dalam pengaruh dari interleukin-5 (IL-5) dan beberapa pengaruh dari IL-3 dan GM-CSF, progenitor sel hematopoietik berdiferensiasi menjadi sel matur di sumsum tulang. Eosinofil dewasa merupakan sel yang menetap dalam jaringan dan hanya dalam porsi kecil beredar pada sirkulasi darah. (Lambrecht and Hammad, 2017)

2.4 Hipotesis Higiene

Hipotesis ini mengusulkan bahwa berkurangnya kontak terhadap lingkungan yang tidak bersih dan zat-zat penyebab infeksi pada masa tertentu pada masa kanak-kanak menyebabkan berkurangnya rangsangan pada bagian-bagian tertentu dari sistem imunitas dari anak yang sedang tumbuh. Sebagai akibatnya, tidak terjadi perubahan pada reaksi imunitas. Ketidakhadiran perubahan-perubahan ini, selanjutnya memberi kecenderungan pada anak terhadap meningkatnya risiko berkembangnya alergi atau asma (Okada *et al.*, 2010).

Pada hipotesis higiene peranan sel *T regulator* akan mempengaruhi efek paparan terhadap infeksi pada keseimbangan *T helper 1* (Th1) dan *T helper 2* (Th2). Berkurangnya paparan terhadap infeksi setelah kelahiran dapat menggeser respons keseimbangan sel Th menuju Th2. Hasil dari respons ketidakseimbangan akan menyebabkan respons eosinofil dan IgE yang berlebihan, dimana kedua-duanya berhubungan dengan reaksi alergi dan atopi. Paparan terhadap mikroba dapat mempengaruhi keseimbangan Th1 dan Th2 dengan meningkatkan respons Th1 dan menurunkan respons Th2. Sel Th1 berhubungan dengan respons terhadap infeksi dan produksi interferon- γ . Sel Th2 menginduksi produksi IgE dan maturasi sel mast, basofil dan eosinofil sehingga sel Th2 secara umum berhubungan dengan respons imun atopi. (Lambrecht and Hammad, 2017)

2.5 Diagnosis

Beberapa kriteria diagnosis digunakan untuk mendiagnosis dermatitis atopik tanpa harus melakukan tes invasif dan memiliki spesifitas dan sensitivitas yang tinggi yaitu kriteria Hanifin dan Rajka. Gejala umum dermatitis atopik muncul sebelum bayi berumur 6 bulan dan dapat sembuh dengan bertambahnya usia akan tetapi dapat juga menetap bahkan memberat sampai dewasa.(Tada, 2002) Manifestasi klinis yang muncul pada dermatitis atopik bervariasi berdasarkan usia, karena gatal pada dermatitis atopik berkelanjutan setiap harinya dan akan memberat pada malam hari sehingga menyebabkan gangguan tidur yang sangat mempengaruhi kualitas hidup. (Tada, 2002)

Indeks SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) adalah alat klinis yang digunakan untuk menilai keparahan dermatitis atopik. Penilaian indeks SCORAD berupa gejala objektif yang terdiri dari persentase area dan intensitas yang sering muncul berupa eritema, papul, krusta, ekskoriasi, xerosis dan likenifikasi. Gejala subjektif yang dinilai adalah pruritus dan insomnia yang didapatkan dari orang tua dan dinilai dengan angka nol sampai 10. Dari indeks SCORAD dapat dikelompokkan derajatnya yaitu ringan, sedang dan berat. Dikatakan ringan bila nilai indeks SCORAD kurang dari 25, sedang bila nilai indeks SCORAD 25 sampai 50 dan dikatakan berat bila nilai indeks SCORAD lebih dari 50 (Tada, 2002).

Gejala dermatitis atopik berdasarkan usia adalah bentuk infantil, bentuk anak dan bentuk dewasa.(Celakovská and Bukač, 2013)

a. Bentuk Infantil

Bentuk ini berlangsung sampai usia 2 tahun, merupakan bentuk dermatitis akut eksudatif, predileksi daerah muka terutama pipi dan daerah ekstensor ekstremitas. Pada bayi lebih muda, predileksi lebih sering di muka dan pada bayi yang sudah merangkak predileksi lebih sering pada daerah ekstensor. Lesi paling menonjol adalah vesikel, papula serta garukan yang menyebabkan krusta terkadang infeksi sekunder. Gatal adalah gejala yang mencolok sehingga bayi gelisah dan rewel dengan tidur yang terganggu. Pada sebagian penderita disertai infeksi bakteri maupun jamur (Breuer and Werfel, 2012).

b. Bentuk Anak

Bentuk ini lebih sering merupakan lanjutan infantil. Gejala ditandai dengan kulit kering (xerosis) yang bersifat kronik dengan predileksi daerah

fleksura antekubiti, poplitea, tangan, kaki dan periorbita (Breuer and Werfel, 2012).

c. Bentuk Dewasa

Bentuk ini terjadi pada usia lebih dari 20 tahun, berlokasi di daerah lipatan, muka, leher, badan bagian atas dan ekstremitas. Lesi berbentuk dermatitis kronik dengan gejala utama likenifikasi dan skuamasi (Breuer and Werfel, 2012).

Untuk mendiagnosa DA dapat menggunakan Kriteria Diagnostik Dermatitis Atopik Hanifin dan Rajka: (Tada, 2002) 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, reaktivitas cepat uji kulit, peningkatan IgE, onset yang cepat, mudah terinfeksi kulit, mudah muncul dermatitis pada tangan dan kaki, eksema puting susu, cheilitis, konjungtivitis berulang, lipatan infra 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*.

2.6 Pemeriksaan Penunjang

Pengujian laboratorium tidak diperlukan dalam evaluasi rutin dan pengobatan DA. Serum Level IgE meningkat pada sekitar 70-80% pasien AD. Ini terkait dengan sensitisasi terhadap alergen inhalan dan makanan dan / atau rinitis alergi serta asma yang terjadi bersamaan. Sebaliknya, 20-30% pasien AD memiliki kadar IgE serum normal. Subtipe AD ini memiliki kurangnya sensitisasi IgE terhadap alergen inhalan atau makanan. Namun, beberapa pasien ini mungkin memiliki sensitisasi IgE terhadap antigen mikroba seperti toksin *S. aureus*, dan *Candida albicans* atau *Malassezia sympodialis* dapat dideteksi. Selain itu, beberapa pasien ini menunjukkan reaksi positif menggunakan uji tempel atopi meskipun tes kulit langsung negatif (Leung DYM, Eichenfield LF, 2008).

Sebagian besar pasien dengan DA juga memiliki eosinofilia darah perifer. Pasien dengan DA mengalami peningkatan pelepasan histamin spontan dari basofil. Temuan ini kemungkinan mencerminkan respon imun Th2 sistemik pada DA terutama

pasien yang memiliki kadar IgE serum yang meningkat. Yang penting, kulit darah perifer yang mengekspresikan CD4 atau CD8 secara spontan mengeluarkan IL-5 dan IL-13, yang secara fungsional memperpanjang kelangsungan hidup eosinofil dan menginduksi sintesis IgE (Leung DYM, Eichenfield LF, 2008).

2.5 Penatalaksanaan Dermatitis Atopik

Prinsip dasar pengobatan DA adalah perawatan kulit yang fokus pada peningkatan sawar kulit. Disfungsi sawar kulit ini bermanifestasi sebagai peningkatan kehilangan air transepidermal (TEWL) dan peningkatan penetrasi alergen dan agen infeksi, menyebabkan peradangan dan pruritus (Akdis *et al.*, 2006).

Pelembab dapat dibagi menjadi berbagai kelompok. Emolien dianggap pelembab yang terbuat dari lipid dan senyawanya. Produk-produk ini diformulasikan dalam berbagai jenis termasuk gel, minyak, krim, salep, atau lotion, dan memiliki komposisi dan sifat yang berbeda. Humektan (gliserin, *Alpha hydroxy acids* (AHA), *Hyaluronic acid* (HA), sorbitol, dan Urea) berfungsi menarik dan mengikat air dari epidermis ke lapisan subkutan. Oklusif (*ceramide*) berfungsi untuk menghambat TEWL dari lapisan subkutan. Emolien (*collagen*) yang berfungsi untuk menghaluskan kulit dengan mengisi celah antara korneosit (Giam *et al.*, 2016).

2.7. Ekstrak *Lumbricus Rubellus*

Cacing tanah adalah cacing berbentuk tabung dan tersegmentasi dalam filum annelida. Cacing tanah jenis *Lumbricus Rubellus* mempunyai bentuk tubuh pipih. Cacing tanah merupakan makhluk yang telah hidup dengan bantuan system perthanan mereka sejak fase awal evolusi oleh karena itu dapat menginvasi mikroorganisme patogen dilingkungan mereka.

Pernah diteliti pada konsentrasi *Lumbricus Rubellus* terendah 0,26% selama 24 jam juga telah menunjukkan penghambatan terhadap pertumbuhan *S. aureus*. Lumbricin I yang merupakan senyawa antibakteri yang berhasil diisolasi dan dikarakterisasi dari cacing tanah *L. rubellus*. Lumbricin I tersebut mempunyai aktivitas antimikroba berspektrum luas, yaitu menghambat bakteri Gram positif, dan Gram negatif, serta fungi. (Istiqomah *et al.*, 2014).

Kemampuan ekstrak *Lumbricus rubellus* dalam menghambat pertumbuhan bakteri disebabkan oleh senyawa bioaktif yang terkandung didalamnya, dikenal dengan nama Lumbricin-I yang merupakan senyawa peptida disusun oleh asam amino yang lengkap terutama prolin, mampu menghambat bakteri gram negatif, bakteri gram positif, dan beberapa

fungi. Lumbricin-I menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara membuat pori di dinding sel bakteri sehingga hal ini menyebabkan sitoplasma sel bakteri menjadi terpapar dengan lingkungan luar yang dapat menyebabkan kematian bakteri (Yusriana, 2018).

Cacing tanah juga mengandung senyawa aktif golongan senyawa alkaloid. Senyawa alkaloid pada cacing tanah mengandung atom nitrogen dan bersifat basa (pH lebih dari 7) yang juga mempunyai aktivitas antibakteri dan antipiretik. *Lumbricus rubellus* juga memiliki fungsi sebagai antibakteri karena terdapat peptida kompleks dalam bentuk G-90 glikoprotein yang mampu menghambat

pertumbuhan beberapa bakteri patogen, diantaranya *Salmonella eneteretidis*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus pyogenes*.(Pfeifer, 2009)

Mekanisme kerja alkaloid dalam menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga dinding sel tidak terbentuk atau tidak terbentuk secara sempurna.(Yusriana, 2018)

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa aktivitas antibakteri ekstrak cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* pada konsentrasi 10% (ekstrak *lumbricus rubellus* 1 gr), 20% (ekstrak *lumbricus rubellus* 2 gr), 40% (ekstrak *lumbricus rubellus* 4 gr), dan 80% tergolong kategori kuat (ekstrak *lumbricus rubellus* 8 gr). Diameter zona hambat tertinggi adalah 17,32 mm yaitu pada konsentrasi 80% (Yusriana, 2018).

Mihara et al. (1991) berhasil mengekstraksi enzim dari saluran cerna cacing tanah *Lumbricus rubellus*. Cacing tanah memiliki isoenzim yang serine protease yang disebut dengan lumbrokinase yang berasal dari *Lumbricus Rubellus*. Asam aspartat mengandung prolin yang berfungsi sebagai fibrinolitik yang bisa melarutkan fibrin, agregasi dan menghambat aktivasi trombosit. Selain itu lumbrikinase memiliki aktivitas *antiplatelet* dengan cara meningkatkan kadar cAMP dan anti inflamasi dengan menghambat kerja enzim *cyclooxygenase-1* (COX-1).

(Shazari and Kurniawan, 2016)

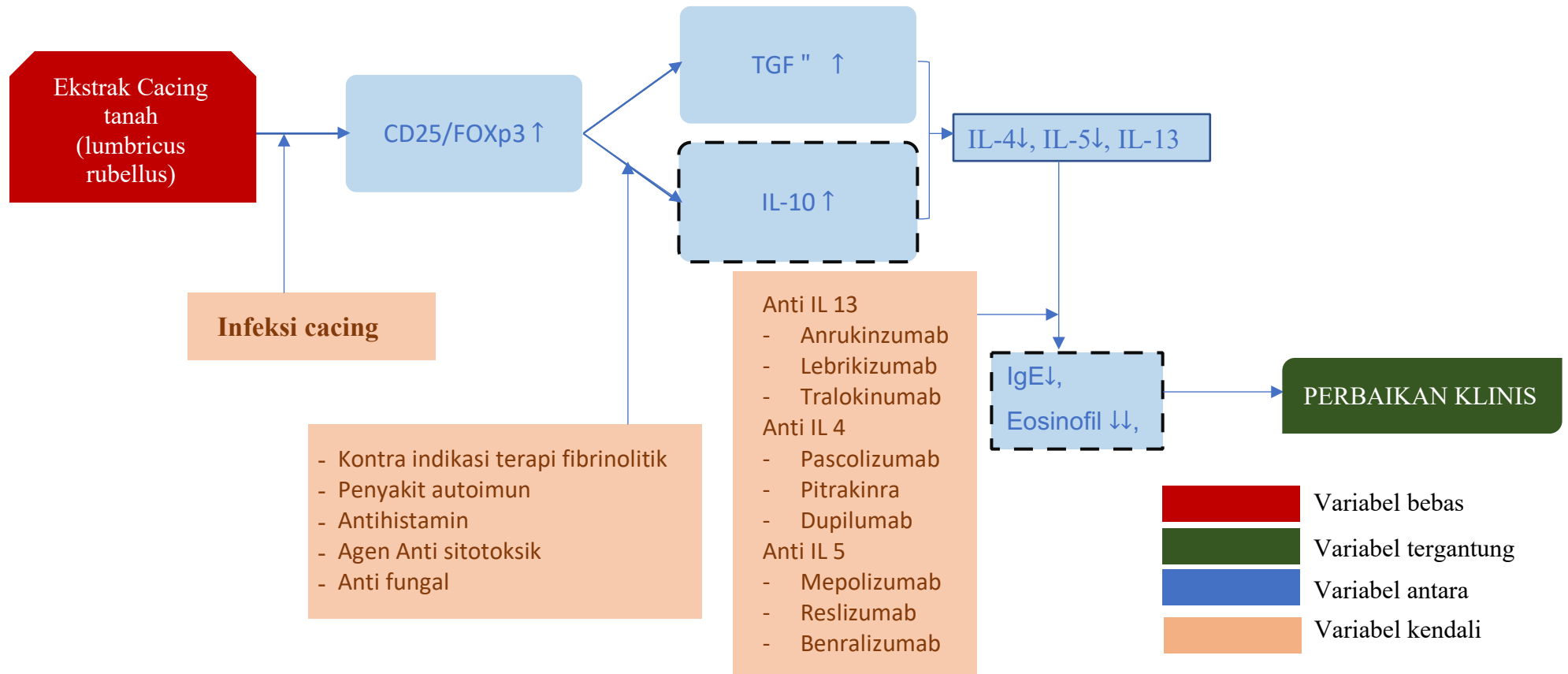
Sumber cacing tanah yang banyak mengandung Lumbrokinase yaitu *Lumbricus Rubellus*, *Eisenia foetida* dan *Pheretima Sp*. Sehingga banyak dikembangkan untuk mengobati penyakit terkait thrombosis karena adanya kandungan protein DLBS1033 yang terkandung pada cacing tanah. Penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya, menyatakan bahwa DLBS1033 memiliki aktivitas antitrombotik dan trombolitik. Selain itu, ekstrak *Lumbricus Rubellus* merupakan agen yang terbukti aman tanpa menyebabkan efek samping.(Tjandrawinata et al., 2011)

Kim dkk melakukan penelitian awal dengan menggunakan bubuk cacing tanah *Lumbricus rubellus* yang diberikan per oral pada model tikus dengan arteriovenous shunt. Bubuk cacing tanah diberikan selama 8 hari dengan dosis 0,5 gram/kgBB/hari dan 1 gram/kgBB/hari. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa bubuk cacing tanah bermanfaat mencegah dan/atau mengatasi keadaan trombosis.(Shazari and Kurniawan, 2016)

2.8. Ekstrak cacing tanah *Lumbricus Rubellus* terhadap IL 10

Terapi cacing memungkinkan sebagai terapi adjuvant pengobatan alergi. Secara epidemiologi ditunjukkan bahwa daerah dengan populasi pedesaan yang banyak terpapar infeksi cacing memiliki prevalensi rendah terhadap penyakit alergi dan terbukti secara penelitian pada hewan model dengan merangsang pembentukan TGF # dan interleukin-10 (IL10) menghambat IL-4, IL-5, IL13 dengan merangsang Treg (Taylor, van der Werf and Maizels, 2012).

2.10 Kerangka Konsep



2.11 Hipotesis

- Ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat meningkatkan kadar IL-10 pada penderita dermatitis atopik.
- Ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat meningkatkan kadar IL-10 sehingga dapat menurunkan kadar IgE serum pada penderita dermatitis atopik.
- Ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat meningkatkan kadar IL-10 sehingga dapat menurunkan kadar Eosinofil serum pada penderita dermatitis atopik.
- Ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat menurunkan kadar Eosinofil serum dan IgE pada penderita dermatitis atopik sehingga dapat memberikan perbaikan klinik pada penderita dermatitis atopik.