

KARYA AKHIR

**PENGARUH EKSTRAK *LUMBRICUS RUBELLUS* TERHADAP KADAR
FORKHEAD BOX P3 PADA PENDERITA DERMATITIS ATOPIK**

THE EFFECT OF LUMBRICUS RUBELLUS EXTRACTS ON FORKHEAD BOX P3
IN ATOPIC DERMATITIS PATIENT

NURUL REZKI FITRIANI AZIS

C115191003



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

2022

**PENGARUH EKSTRAK *LUMBRICUS RUBELLUS* TERHADAP KADAR
FORKHEAD BOX P3 PADA PENDERITA DERMATITIS ATOPIK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

Nurul Rezki Fitriani Azis

Kepada

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

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH EKSTRAK LUMBRICUS RUBELLUS TERHADAP KADAR FORKHEAD
BOX P3 PADA PENDERITA DERMATITIS ATOPIK**

Disusun dan diajukan oleh :

NURUL REZKI FITRIANI AZIS

Nomor Pokok : C115191003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 2 September 2022 dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

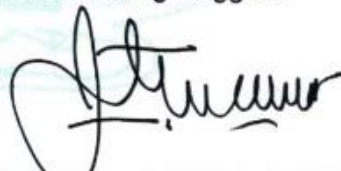
Menyetujui,

Pembimbing Utama



Prof. Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV
NIP : 19540128 198303 2 002

Pembimbing Anggota



Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV
NIP: 19650527 199903 1 002

Ketua Program Studi



Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV
NIP: 19660213 199603 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp-GK, FINASIM
NIP: 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nurul Rezki Fitriani Azis
No. Stambuk : C115191003
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, Desember 2022



Yang menyatakan,

Nurul Rezki Fitriani Azis

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim. Alhamdulillahirabbil'alamin, 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 Prof. DR. Dr. Farida Tabri, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing 1 tesis saya dan kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus pembimbing 2 tesis saya atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat serta masukan selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Saya juga hendak mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM selaku pembimbing statistik/metode penelitian saya serta kepada penguji I dan penguji 2 tesis saya, dr. Firdaus Hamid, PhD, Sp.MK dan Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV yang juga merupakan Ketua Program Studi Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan beliau sekalian dibalas berkah yang berlimpahan dari Allah SWT.

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.

Penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya saya berikan kepada suami saya tercinta Ahmad Kosasi Assagaf, SH, anak saya yang Alula Sabrina Winter

Ahmad, atas kasih sayang, pengorbanan, kesabaran, pengertian, kesetiaan, dukungan, dan doanya selama saya menjalani pendidikan ini. Saya ucapkan juga terima kasih yang teramat dalam untuk kedua orangtua saya; papa saya dr. Azis Mahyuddin, MM, MBA, dan mama saya dr. Indriati As'ad, atas segala cinta, kasih sayang, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat yang diberikan sejak saya lahir hingga sekarang. Kupanjatkan doa kepada Allah SWT agar keluargaku tersayang senantiasa diberkahi umur panjang, kesehatan, rezeki yang bearlimpah, kebaikan dan kebahagiaan yang tak pernah putus.

Teruntuk Saudara-saudariku tersayang, DR. Yudhistira Azis, dr. Shinta Fithri Hayati Azis, Sp.N, M. Avisena Azis, serta seluruh 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. Semoga 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 bersamasama menjalani pendidikan ini.

Terkhusus kepada sahabat-sahabat saya yang selalu mendukung dan mensupport saya dalam kondisi apapun, dr. Emma Novauli Hutabarat, dr. Sheila Hustadi Budiawan, dr. Rizky Amelia Novianthi, dan dr. Rika Yulizah Gobel, 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.

Makassar, Desember 2022

Nurul Rezki Fitriani Azis

PENGARUH EKSTRAK *LUMBRICUS RUBELLUS* TERHADAP KADAR *FORKHEAD BOX P3* PADA PENDERITA DERMATITIS ATOPIK

Nurul Rezki Fitriani *, Farida Tabri¹, Siswanto Wahab¹, Andi Alfian Zainuddin², Firdaus Hamid³,
Khairuddin Djawad¹

Afiliasi:

1. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar.
2. Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Makassar.
3. Departemen Mikrobiologi, Universitas Hasanuddin, Makassar

*Penulis:

Nurul Rezki Fitriani Azis, Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia. Alamat: Jl. Perintis Kemerdekaan KM. 14, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia. Phone: +62823-4567-3600; Email: nurulrezki.fa@gmail.com

Abstrak

Pendahuluan:

Dermatitis atopik (DA) adalah kondisi peradangan kulit kronis residif, ditandai dengan gejala pruritus berat dan pada dermatitis atopik kronis terdapat ciri klinis berupa likenifikasi. Patofisiologi DA merupakan multifaktorial, seperti ketidakseimbangan respon imun. Beberapa penelitian menemukan Forkhead Box Protein P3 (FoxP3) berperan penting dalam menekan respon imun pada DA. Selain itu, peran imunoregulasi cacing tanah (*Lumbricus rubellus*/LE) juga menunjukkan potensi pengobatan DA yang besar, dimana terlihat pada populasi pedesaan yang banyak terpapar infeksi cacing memiliki prevalensi rendah terhadap penyakit alergi dan terbukti secara penelitian pada hewan model dengan merangsang pembentukan TGF- β dan interleukin-10 (IL-10) dengan merangsang Sel T Regulator yang diatur oleh FoxP3.

Tujuan:

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

Metode:

Rancangan penelitian adalah penelitian true eksperimental pretest-posttest, dimana pasien DA dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok perlakuan diberikan ekstrak LE yang dikombinasi dengan Vaseline yang dioleskan dua kali sehari, sedangkan kelompok kontrol hanya diberi Vaseline yang dioleskan dua kali sehari. Kadar FoxP3 dianalisis menggunakan Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) dari sampel darah, sedangkan perbaikan klinis melalui Scoring for Atopic Dermatitis (SCORAD). Pengukuran dilakukan pada minggu ke 0, 2, dan 4.

Hasil:

Terdapat peningkatan yang signifikan secara statistik pada kadar FoxP3 dan peningkatan SCORAD pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol ($P < 0,05$) pada minggu ke-2 dan ke-4. Adapun efek samping yang muncul pada saat dilakukan penelitian muncul berupa gangguan intestinal yaitu mual dan gangguan buang air besar pada satu subyek penelitian.

Kesimpulan:

Ekstrak LE berpotensi menjadi terapi tambahan yang efektif untuk dermatitis atopik dengan meningkatkan kadar FOX P3 yang menekan respon imun pada DA.

Kata Kunci: Cacing tanah, *Lumbricus Rubellus*, Dermatitis Atopik

THE EFFECT OF LUMBRICUS RUBELLUS EXTRACT ON FORKHEAD BOX P3 AND SCORAD LEVELS IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

Nurul Rezki Fitriani *, Farida Tabri¹, Siswanto Wahab¹, Andi Alfian Zainuddin², Firdaus Hamid³,
Khairuddin Djawad¹

Affiliation:

1. Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar.
2. Department of Community Medicine, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Makassar.
3. Department of Microbiology, Hasanuddin University, Makassar

*Author:

Nurul Rezki Fitriani Azis, Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia. Address: Jl. Perintis Kemerdekaan KM. 14, Makassar, South Sulawesi, Indonesia. Phone: +62823-4567-3600; Email: nurulrezki.fa@gmail.com

Abstract

Introduction :

Atopic dermatitis (AD) is a recurrent chronic inflammatory skin condition, characterized by symptoms of severe pruritus and in chronic atopic dermatitis there is a clinical feature of lichenification. The pathophysiology of AD is multifactorial, as is an imbalance in the immune response. Several studies have found Forkhead Box Protein P3 (FoxP3) to play an important role in suppressing the immune response in AD. In addition, the immunoregulatory role of earthworms (*Lumbricus rubellus*/LE) also shows great potential for AD treatment, which can be seen in rural populations exposed to worm infections, having a low prevalence of allergic diseases and proven in animal models by stimulating the formation of TGF- β and interleukin-10 (IL-10) by stimulating Regulatory T Cells regulated by FoxP3.

Objective :

To determine the effect of *Lumbricus Rubellus* extract on increasing interleukin 10 and reducing immunoglobulin E and eosinophils so that it can provide clinical improvement in patients with AD.

Method:

The study design was a true pretest-posttest experimental study, in which AD patients were divided into two groups. The treatment group was given LE extract combined with Vaseline which was applied twice a day, while the control group was only given Vaseline which was applied twice a day. FoxP3 levels were analyzed using the Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) from blood samples, while clinical improvement was through Scoring for Atopic Dermatitis (SCORAD). Measurements were made at weeks 0, 2 and 4.

Results:

There was a statistically significant increase in FoxP3 levels and an increase in SCORAD in the treatment group compared to the control group ($P < 0.05$) at the 2nd and 4th week. The side effects that appeared during the research were intestinal disturbances, namely nausea and bowel obstruction in one study subject.

Conclusion:

Lumbricus rubellus extract has the potential to be an effective adjunctive therapy for atopic dermatitis with increases FOX P3 levels which suppresses the immune response in AD. Keywords: Earthworms, *Lumbricus Rubellus*, Atopic Dermatitis

DAFTAR ISI

Halaman Sampul

Daftar Isi	i
Daftar Tabel	iv
Daftar Grafik	v
Daftar Gambar	vi
Daftar Lampiran	vii
Daftar Arti Lambang dan Singkatan	viii
BAB I	1
Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
Bab II	4
Tinjauan Pustaka	4
2.1. Dermatitis Atopik	4
2.1.1 Definisi Dermatitis Atopik.....	4
2.1.2 Patogenesis Dermatitis Atopik.....	4
2.2. Peran Sel T Pada Dermatitis Atopik	8
2.2.1 Sel T Regulator / Fox P3	9
2.3. Hipotesis Higiene.....	10
2.4. Diagnosis.....	10
2.5. Pemeriksaan Penunjang	12
2.6. Penatalaksanaan Dermatitis Atopik	13
2.7. Ekstrak <i>Lumbricus Rubellus</i>	14
2.8. Ekstrak Cacing Tanah <i>Lumbricus Rubellus</i> Terhadap Fox P3.....	15
2.9. Kerangka Teori	16
2.10. Kerangka Konsep.....	17
2.11. Premis	18
2.12. Hipotesis	18

BAB III	19
Metode Penelitian	19
3.1. Rancangan Penelitian	19
3.2. Tempat Dan Waktu Penelitian	19
3.3. Populasi Penelitian	20
3.4. Sampel Dan Cara Pengambilan Sampel	20
3.5. Perkiraan Jumlah Sampel	20
3.6. Kriteria Inklusi Dan Ekslusi	21
3.6.1 Kriteria Inklusi	21
3.6.2 Kriteria Ekslusi	21
3.7. Kriteria Drop Out	22
3.8. Identifikasi Variabel	22
3.9. Izin Penelitian Dan <i>Ethical Clearance</i>	22
3.10. Alur Penelitian	23
3.11. Cara Kerja	23
3.11.1. Subyek Penelitian	23
3.11.2. Alat Dan Bahan	24
3.11.3. Prosedur Penelitian	24
3.11.4. Tehnik Pelaksanaan	25
3.11.5. Pemeriksaan FOX P3	26
3.11.6. Pembuatan Ekstrak Cacing Lumbricus Rubellus	27
3.12. Definisi Operasional	28
3.13. Pengolahan Data Dan Analisis Data	32
BAB IV	33
Hasil Penelitian	33
BAB V	39
Pembahasan	39
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	39
5.2. Hubungan Efek Sebelum Dan Sesudah Ekstrak Lumbricus Rubellus Pada Kadar Fox P3	40
5.3. Hubungan Efek Sebelum Dan Sesudah Ekstrak Lumbricus Rubellus Pada Nilai SCORAD	42
BAB VI	43

Kesimpulan Dan Saran	43
Daftar Pustaka	44
Lampiran	50

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik sosiodemografi pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.....	33
Tabel 2. Uji Normalitas.....	34
Tabel 3. Perubahan kadar Fox P3 serum pada kedua kelompok selama observasi	34
Tabel 4. Perubahan kadar Fox P3 pada kelompok kontrol (n=15) minggu 0-2, minggu 0-4, minggu 2-4	35
Tabel 5. Perubahan kadar Fox P3 pada kelompok perlakuan(n=15) minggu 0-2, minggu 0-4, minggu	36
Tabel 6. Perubahan kadar Fox P3 antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol Pada minggu 0 , minggu ke-2 dan minggu ke-4.....	36
Tabel 7. Hasil Statistik Perbandingan Rerata nilai SCORAD pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan.....	38

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Perubahan kadar Fox P3 serum pada kedua kelompok selama observasi hingga minggu ke-2 dan minggu ke-4	35
Grafik 2. . Perbandingan kadar Fox P3 serum pada kedua kelompok minggu ke Minggu	37
Grafik 3. Perbandingan Rerata nilai SCORAD pada kedua kelompok	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur pelindung kulit.....	5
Gambar 2. Mekanisme patologis dari dermatitis atopik dan alergi	8
Gambar 3. Skema yang menggambarkan proses inflamasi pada lesi kulit AD yang mungkin mempengaruhi Fungsi sel T di situs ini	9
Gambar 4. Kuesioner SCORAD untuk menilai derajat.....	11

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Persetujuan Etik.....	50
Lampiran 2. Alat dan Bahan.....	51
Lampiran 3. Informed consent	53
Lampiran 4. Data Sampel	55

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/ Singkatan	Arti dan Keterangan
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
CE	: <i>Cornified Enveloped</i>
DA	: Dermatitis Atopik
FOX P3	: Forkhead Box P3
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>
TREG	: T Regulator

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Dermatitis atopik (DA), juga disebut eksim, adalah penyakit kulit kronis residif disertai inflamasi yang ditandai dengan gejala pruritus dan kulit kering (Li et al., 2019). Insiden dari dermatitis atopik terjadi sekitar 15 -20% anak-anak dan 1-3% orang dewasa di seluruh dunia. Pada abad ke 21 prevalensi DA yang didiagnosis dokter berkisar antara 1,2% menjadi 17,1% di Eropa pada orang dewasa, dan 0,96% menjadi 22,6% pada anak-anak di Asia (Nutten, 2015).

Etiopatogenesis DA sangat kompleks dimana studi terbaru menunjukkan bahwa hal ini mungkin terkait dengan gangguan kekebalan, seperti terkait ketidakseimbangan kemokin Th1/Th2 dan disfungsi sawar kulit. Selain itu, faktor genetik dan lingkungan dapat juga berkontribusi pada inisiasi dan perkembangan DA. Gangguan homeostasis sel T efektor (Teffs) dan sel T regulator (Treg) dianggap sebagai faktor etiologi kritis untuk DA (Li Yu, 2019).

Sel T regulator (Treg) memainkan peran penting dalam penekanan respon kekebalan yang berlebihan dengan menghambat aktivitas dan proliferasi Teffs untuk meningkatkan toleransi kekebalan dan menjaga homeostatis kekebalan tubuh. Dengan demikian, Treg sangat penting untuk mempertahankan toleransi periferal, mencegah penyakit autoimun, dan membatasi respon inflamasi (Li Yu, 2019). *Forkhead Box Protein P3* (Fox P3), telah muncul sebagai kontrol spesifik faktor transkripsi untuk perkembangan dan fungsi sel Treg. Peran sel Treg telah banyak dilaporkan dalam penekanan aktivasi sel T. Disfungsi dalam sel Treg CD4+CD25+ dibawah kendali faktor transkripsi spesifik Fox P3 ,menyebabkan disregulasi imun yang dapat menyebabkan gangguan pada homeostasis sel T yang sering dikaitkan dengan atopik pada kulit (Rudensky, 2011).

Peningkatan insiden penyakit inflamasi kronis yang diperantai imunitas di negara maju maupun negara berkembang seperti penyakit alergi dan dermatitis atopik berhubungan dengan penurunan prevalensi infeksi cacing. Kajian terbaru tentang penelitian epidemiologi dan eksperimental menunjukkan indikasi bahwa infeksi cacing dapat melindungi manusia dari penyakit alergi melalui mekanisme immunosupresi (Erb JK, 2009). Selama infeksi cacing, terjadi induksi regulasi anti inflamasi yang kuat, dimana infeksi cacing merangsang produksi IL-10 dan merubah TGF- β sehingga meningkatkan jumlah sel Treg yang memicu produksi Ig E poliklonal yang menempati tempat ikatan sel mast dan mencegah mekanisme signal granulosit (Maizels & Yazdanbakhsh, 2003; Yazdanbakhsh, 2002).

Pemanfaatan terapi infeksi cacing untuk penyakit alergi dilaporkan dari penelitian

epidemiologi dimana populasi dengan infeksi cacing memiliki insidensi penyakit sensitisasi kulit yang rendah di Vietnam (Flohr C, 2006), dan sebaliknya eradikasi cacing menunjukkan peningkatan penyakit atopik pada kulit di Venezuela (Lynch dkk, 1993) dan di Gabon (van den Biggelaar, 2004). Derivat parasit *Trichuris suis* diberikan pada pasien penyakit Crohn's dan colitis setiap 3 minggu selama 6 bulan dapat memperbaiki gejala penyakit (Summers RW, 2005a, Summers RW, 2005). Penelitian biologi molekuler membuktikan tentang pengaruh infeksi cacing terhadap alergi saluran pernafasan dengan cara tikus yang disensitisasi dengan ovalbumin diberikan paparan infeksi cacing *Schistosoma mansoni* kemudian limfa tikus dianalisis untuk melihat mekanisme cacing dalam menekan reaksi peradangan dengan menginduksi CD4 populasi sel T yang mensekresi sitokin regulasi IL-10 melalui Fox P3 (Amu, 2010). Dalam kasus infeksi *S.mansoni*, juga dikaitkan dengan peningkatan jumlah Treg yang mengekspresikan Fox P3, dan sel-sel ini juga lebih aktif selama infeksi cacing seperti yang ditunjukkan oleh ekspresi *Programmed death cell 1* (PD-1) dan CD45RO. Namun, setelah pembersihan dengan obat anti-schistosomal Praziquantel, populasi ini kembali ke kondisi awal (White, M.P, 2020).

Berdasarkan kajian di atas, dapat disimpulkan korelasi negatif antara infeksi cacing dan penyakit-penyakit inflamasi yang diperantai imunitas ini juga sesuaikan dengan *hygiene hypothesis* yang mengusulkan bahwa peningkatan penyakit inflamasi baru-baru ini sebagian terkait dengan kurangnya paparan mikroorganisme. Oleh karena itu, imunoregulasi cacing memiliki potensi besar dalam pengobatan termasuk pada dermatitis atopik (White, M.P, 2020).

Lumbricus Rubellus merupakan jenis cacing tanah yang telah 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). Mengingat banyaknya sediaan ekstrak cacing yang belum dimanfaatkan di Indonesia, 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 kadar Fox P3 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 utamayang akan dijawab dalam penelitian sebagai berikut.

1. Apakah penggunaan ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat meningkatkan kadar Fox P3 sebelum pemberian dan setelah pemberian pada penderita dermatitis atopik?
2. Apakah penggunaan ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat meningkatkan kadar Fox P3, sehingga dapat memberikan perbaikan klinis yang dinilai dari SCORAD pada penderita dermatitis atopik?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

- Untuk mengetahui efek ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat meningkatkan kadar Fox P3 sehingga dapat memberikan perbaikan klinis pada penderita Dermatitis Atopik.

1.3.2. Tujuan Khusus

- Mengetahui kadar Fox P3 serum sebelum dan setelah pemberian ekstrak *Lumbricus Rubellus* pada penderita Dermatitis Atopik.
- Mengetahui SCORAD sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Lumbricus Rubellus* pada penderita Dermatitis Atopik.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

- Dapat menjadi referensi bagi penulis lainnya dalam membahas terapi sistemik dan pengaruh Fox P3 pada penderita dermatitis atopik.

1.4.2. Manfaat Metodologis

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

1.4.3. Manfaat Aplikatif

- Memberikan pilihan terapi alternatif pada penderita dermatitis atopik.
- Hasil yang diperoleh dapat menjadi alternatif untuk pengobatan pada penderita dermatitis atopik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dermatitis Atopik

2.1.1 Definisi 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. (Ito *et al.*, 2009)

2.1.2 Patogenesis Dermatitis Atopik

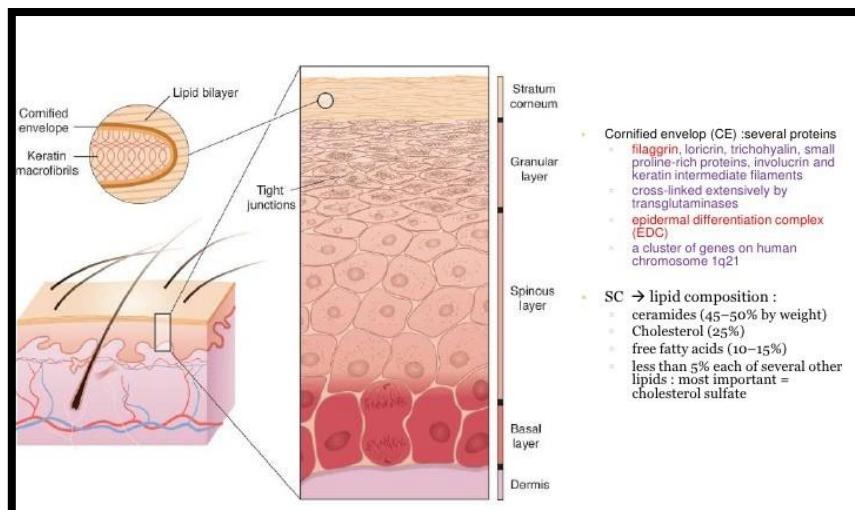
2.1.2.1. Gangguan Sawar Kulit

Kulit terdiri dari 3 lapisan, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. Komponen utama epidermis terdiri dari keratinosit, yang terbetuk mulai dari lapisan basal, lapisan spinosus, lapisan granular dan stratum korneum yang berdiferensiasi akhir menggantikan membran plasma dengan lapisan makromolekul yang tidak mudah larut yang disebut *cornified enveloped* (CE) yang lemah di stratum korneum dibagian dalam atau yang mati di stratum korneum dibagian luar. (Oyoshi *et al.*, 2009)

Epidermis diselingi dengan sel Langerhans (LCs) yang berasal dari *antigen presenting cell* (APC). Dermis adalah lapisan vaskularisasi yang terdiri dari fibroblas dan jaringan ikat padat dengan kolagen dan serat elastis, yang dihuni oleh sel-sel turunan hematopoietik yang meliputi sel dendritik, sel mast, makrofag, dan beberapa limfosit (Oyoshi *et al.*, 2009). Hipodermis adalah lapisan sel-sel lemak dan jaringan ikat longgar. Fungsi utama kulit adalah untuk memberikan perlindungan sebagai penghalang fisik terhadap masuknya bahan asing yang termasuk iritan, alergen, dan patogen, dan untuk mengatur hilangnya air. Fungsi penghalang ini dilakukan oleh epidermis dan khususnya oleh stratum korneum (SK). Dermis memainkan peran yang sangat kecil dalam fungsi penghalang keseluruhan (Oyoshi *et al.*, 2009).

Gangguan struktur pelindung kulit dapat menurunkan kemampuan serta fungsi kulit sehingga menimbulkan respon imun juga reaksi inflamasi (Czarnowicki, Krueger and Guttman-Yassky, 2014). Fungsi dari penghalang kulit meminimalkan kehilangan air dari epidermis serta melindungi terhadap faktor-faktor lingkungan seperti panas atau dingin, penetrasi zat-zat yang berpotensi berbahaya, dan kolonisasi bakteri patologis (Nowicka and Grywalska, 2018). Struktur pelindung epidermis terdiri dari korneosit (sel-sel dari stratum korneum), lipid, dan faktor pelembab alami yang diproduksi selama proses pembentukan korneosit (Le Lamer *et al.*, 2015). Selama proses pematangan akan bermigrasi dari lapisan basal ke permukaan kulit, selama proses itu akan terjadi kehilangan inti sel dan terjadi ekspresi protein. Serat keratin terikat oleh filaggrin, yang merupakan jumlah protein kedua dari lapisan paling atas epidermis. (Jungersted *et al.*, 2010)

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, involukrin 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)



Gambar 1. Struktur pelindung kulit (J Clin Invest, 2006)

Selama diferensiasi keratinosit, sintesis dari lipid matriks ekstraseluler merupakan komponen utama termasuk seramide (40%), asam lemak bebas dan kolesterol (25%). 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)

2.1.2.2. Proses Inflamasi

Kelainan imunologi utama pada DA adalah sekresi IgE yang berlebihan. Ikatan antigen dengan IgE pada permukaan sel mast memicu pelepasan mediator kimia seperti histamin sehingga berakibat keluhan rasa gatal dan kemerahan pada kulit. Pelepasan mediator ini terjadi 15-60 menit setelah pajanan dan disebut reaksi fase cepat (*early phase reaction*). Reaksi fase lambat (*late phase reaction*) menyusul 3-4 jam setelah reaksi fase cepat. Pada reaksi fase lambat terjadi ekspresi adesi molekul pada dinding pembuluh darah dan diikuti tertariknya eosinofil, limfosit, monosit pada daerah radang. Hal ini terjadi karena peningkatan aktifitas Th2 yang merangsang sel limfosit B membentuk IgE dan meningkatkan pertumbuhan dan perkembangan sel mast. (Roesner *et al.*, 2017)

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 sistem 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. (Roesner *et al.*, 2015)

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*. (Roesner *et al.*, 2015)

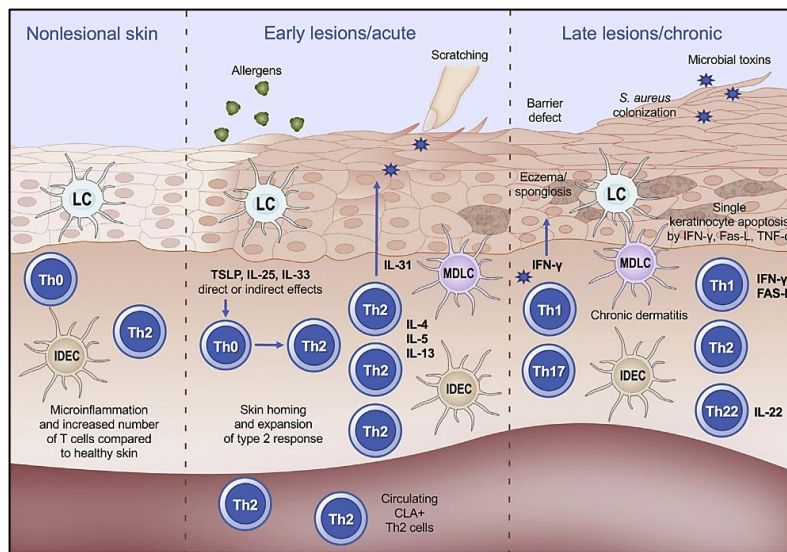
2.1.2.3. Genetik

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)

2.1.2.4. 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 eosinofil dengan meningkatkan produk turunan dari eosinofil berupa peningkatan ekspresi sitokin IL-4, IL-5, IL-13, dan sedikit ekspresi IFN- γ . Sedangkan pada DA kronik terjadi peralihan dari Th2 menjadi TH1 peningkatan ekspresi IFN- γ , IL-12, GM-CSF dan remodeling jaringan dengan peningkatan deposisi kolagen dan penebalan kulit. (Kay, 2001) Peran Treg dapat mengontrol reaksi imun yang disebabkan oleh produksi sitokin Th2. Peningkatan kadar Treg dapat meningkatkan produksi IL-10 dan TGF- β yang dapat menekan imun spesifik Th2. (Verhagen *et al.*, 2005)

Dermatitis atopik (DA) adalah penyakit kulit kronis yang kambuh gangguan dengan interaksi limfosit yang bermigrasi dan keratinosit epidermal (KC). Lesi kulit AD secara histologis ditandai dengan infiltrasi mononuklear dermal dan spongiosis pada epidermis. Pada tahap awal inflamasi, sel Th2 bermigrasi ke dermis, dimana mereka memperoleh fenotipe TH0/TH1 di bawah pengaruh IL-12, diproduksi oleh sel penyaji antigen atau diaktifkan keratinosit. Sel-sel TH0/TH1 ini ditandai oleh ekspresi ligan Fas (FasL) dan sekresi sejumlah besar sitokin efektor TNF- α dan IFN- γ . IFN- γ yang disekresikan menginduksi apoptosis keratinosit, yang akhirnya mengarah ke ekzematosa yang merupakan karakteristik lesi AD. Sebagai tanggapan, keratinosit meregulasi produksi IFN- γ kemokin yang dapat diinduksi, yang pada gilirannya mendorong infiltrasi lebih lanjut dari sel T ke dalam epidermis, sehingga menambah keparahan inflamasi dan apoptosis keratinosit. (Agrawal *et al.*, 2011)



Gambar 2. Mekanisme patologi dari dermatitis atopik dan alergi. (Sugita and Akdis, 2020)

2.2. Peran Sel T 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 system imun seluler dan system imun humoral. 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. (Aiba *et al.*, 2003)

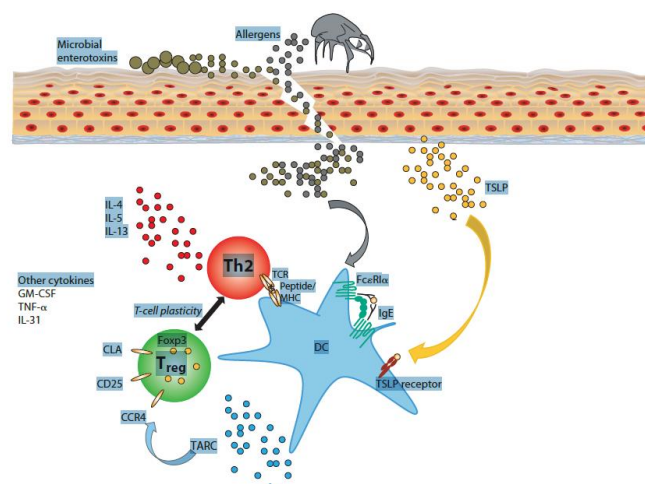
Pada DA, MHC kelas II yang berada di jaringan limfoid berperan dengan mengeluarkan protein yang berada di lisosom, endosom atau ekstra seluler. Limfosit T mengaktifkan T Helper (CD4) dengan mensekresikan sitokin untuk membantu sel T, sel B dan makrofag. Sel Th1 berperan besar dalam aktivasi dari makrofag. 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). Pada DA, ketidakseimbangan Th1/Th2 dan supresi imun diinduksi oleh regulasi Sel T (Treg). Treg diketahui mencegah respon kekebalan yang berlebihan melalui sifat imunoregulasinya dan karena itu memainkan peran utama dalam pemeliharaan homeostasis imunologis. (Kay, 2001)

2.2.1 Sel T Regulator / Fox P3

Treg adalah subkelompok limfosit T yang unik, mewakili hingga 10% dari semua sel T CD4+, dan dibagi menjadi himpunan bagian berbeda yang mencakup Treg yang diturunkan secara alami dan diinduksi perifer. Masing-masing dari dua subpopulasi dapat diidentifikasi secara fenotip oleh penanda permukaan seperti CD4 dan CD25 serta faktor transkripsi intranuklear Fox P3. (Rostaher, 2018).

Protein kotak Forkhead (FOX) merupakan keluarga faktor transkripsi yang diekspresikan oleh sel T dan terutama berfungsi untuk mempromosikan diferensiasi sel TCD4 + CD25+ dan merangsang aktivitas supresinya. Protein ini mengandung 431 asam amino dengan empat domain fungsional. Peran FOXP3 dalam sel Treg telah ditunjukkan dalam penelitian yang menekan fungsi gen ini. Beberapa penulis telah menunjukkan bahwa setelah *knockout* FOXP3, sel Treg kehilangan aktivitas supresifnya dan mulai memproduksi sitokin IL-2 dan Th1.

Treg terbagi atas Treg alami dan Treg diinduksi. Treg alami menginduksi CD4 + CD25 + yang diatur oleh Fox P3, yang sangat penting untuk fungsi CD4 + CD25 + . Pengaktifan CD4 + CD25 + Treg dapat melepaskan sitokin anti inflamasi, seperti TGF- β dan IL-10. CD4 + CD25 + Fox P3 + Treg menghambat fungsi sel penyaji antigen (APC), sel T efektor, dan sel mast . Fox P3 adalah penanda spesifik dan memiliki peran penting dalam pengembangan dan fungsi Treg untuk mengatur respon imun . Ekspresi Fox P3 menghasilkan konversi sel Treg menjadi sel Th2 dan Th1. Meskipun sel T ini tidak mengekspresikan Fox P3, mereka dapat meningkatkan regulasi Fox P3 setelah diaktifkan. CD4 + Treg melepaskan IL-10 untuk menghambat proliferasi Th1 dan sel Th2 . (Li et al., 2019)



Gambar 3. Skema yang menggambarkan proses inflamasi pada lesi kulit AD yang mungkin mempengaruhi Fungsi sel T di situs ini. (Agrawal *et al.*, 2011)

2.3 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 Th1 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. (Lambrecht and Hammad, 2017)

2.4 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, ekskoriiasi, 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)

SCORAD EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS		INSTITUTION																	
Last Name <input type="text"/> First Name <input type="text"/>		PHYSICIAN <input type="text"/>																	
Date of Birth: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	DD/MM/YY	Topical Steroid used: Potency (brand name) <input type="text"/>																	
Date of Visit: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		Amount / Month <input type="text"/> (6)																	
		Number of flares / Month <input type="text"/>																	
A: EXTENT Please indicate the area involved <input type="text"/>																			
B: INTENSITY <input type="text"/>		C: SUBJECTIVE SYMPTOMS PRURITUS+SLEEP LOSS <input type="text"/>																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>CRITERIA</th> <th>INTENSITY</th> <th>MEANS OF CALCULATION</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erythema</td> <td></td> <td rowspan="5"> INTENSITY (1/2/3) (average representative area) 0= absence 1= mild 2= moderate 3= severe * Dryness is evaluated on uninvolved areas </td> </tr> <tr> <td>Edema/Papulation</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Oozing/crust</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Excoriation</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lichenification</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dryness X</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	CRITERIA	INTENSITY	MEANS OF CALCULATION	Erythema		INTENSITY (1/2/3) (average representative area) 0= absence 1= mild 2= moderate 3= severe * Dryness is evaluated on uninvolved areas	Edema/Papulation		Oozing/crust		Excoriation		Lichenification		Dryness X			SCORAD $A/5+7B/2+C$ <input type="text"/>	
CRITERIA	INTENSITY	MEANS OF CALCULATION																	
Erythema		INTENSITY (1/2/3) (average representative area) 0= absence 1= mild 2= moderate 3= severe * Dryness is evaluated on uninvolved areas																	
Edema/Papulation																			
Oozing/crust																			
Excoriation																			
Lichenification																			
Dryness X																			
Visual analog scale (average for the last 3 days or nights) PRURITUS (0 to 10) <input type="text"/> SLEEP LOSS (0 to 10) <input type="text"/>																			
TREATMENT: <input type="text"/>																			
REMARKS: <input type="text"/>																			

Gambar 4. Kuesioner SCORAD untuk menilai derajat keparahan.

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: 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*. (Tada, 2002)

2.5 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).

2.6. Penatalaksanaan Dermatitis Atopik

Dermatitis atopik, terutama bila penyebabnya berkaitan dengan polimorfisme genetik, tidak bisa disembuhkan atau dihilangkan secara keseluruhan, prinsip dasar dari pemberian terapi pada dermatitis atopik adalah :

- Meminimalisir eksaserbasi (*flare*) dari dermatitis
- Mempersingkat durasi eksaserbasi, bila muncul.

Terapi terdiri atas dua tahap : tahap pertama meliputi edukasi serta pencegahan dari eksaserbasi, tahap kedua meliputi pengobatan ketika eksaserbasi terjadi.

Edukasi: Edukasi mengenai penyakit yang diderita pasien (dermatitis atopik) yang meliputi informasi seputar penyebab, faktor risiko, gejala, dan pengobatan yang harus diterima dan dilakukan. Sebuah studi acak terkendali membuktikan bahwa edukasi serta *reassurance*/meyakinkan pasien untuk kooperatif berobat dapat secara signifikan meningkatkan kualitas hidup dari pasien. Tidak dianjurkan bagi pasien untuk mandi (berendam) dengan air hangat/panas dalam jangka waktu yang lama.

Emolien (pelembab/*moisturizer*): Penggunaan emolien berfungsi untuk melembabkan (menghidrasi) kulit, mencegah *transepidermal water loss* (TEWL) berlebih, serta mengurangi keinginan untuk menggaruk. Emolien dapat digunakan beberapa kali dalam sehari (sesuai kebutuhan) dan sediaan emolien sangatlah beragam. 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, vaseline*) berfungsi untuk menghambat TEWL dari lapisan subkutan. Emolien (*collagen*) yang berfungsi untuk menghaluskan kulit dengan mengisi celah antara korneosit (Giam *et al.*, 2016).

Kortikosteroid topikal: Merupakan terapi pilihan untuk dermatitis sedang dan berat. Kortikosteroid dinilai mampu secara efektif untuk mengatasi gejala (khususnya ketika eksaserbasi) karena memiliki efek antiinflamasi dan vasokonstriksi. Steroid topikal tersedia dalam 4 bentuk berdasarkan kekuatannya, dari yang kekuatan lemah sampai dengan sangat kuat.

Inhibitor kalsineurin: Obat ini berfungsi untuk meredam reaksi inflamasi dengan cara menghambat aktivasi dari sel T, sehingga produksi serta pelepasan sitokin proinflamasi menjadi terhambat. (Crissinger, 2014)

Fototerapi: Menggunakan gelombang cahaya UVA dan UVB. Walaupun efektif, pemakaian fototerapi untuk terapi jangka panjang tidak dianjurkan karena akan memicu penuaan dini dari kulit yang terpapar serta risiko kanker kulit. (Thomsen, 2014), (Kang, 2019)

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 pathogen 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 bakterigram negatif, bakteri gram positif, dan beberapa fungi. Lumbricin-I menghambat pertumbuhan bakteridengan 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 antibakterikarena 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 mengganggukomponen 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)

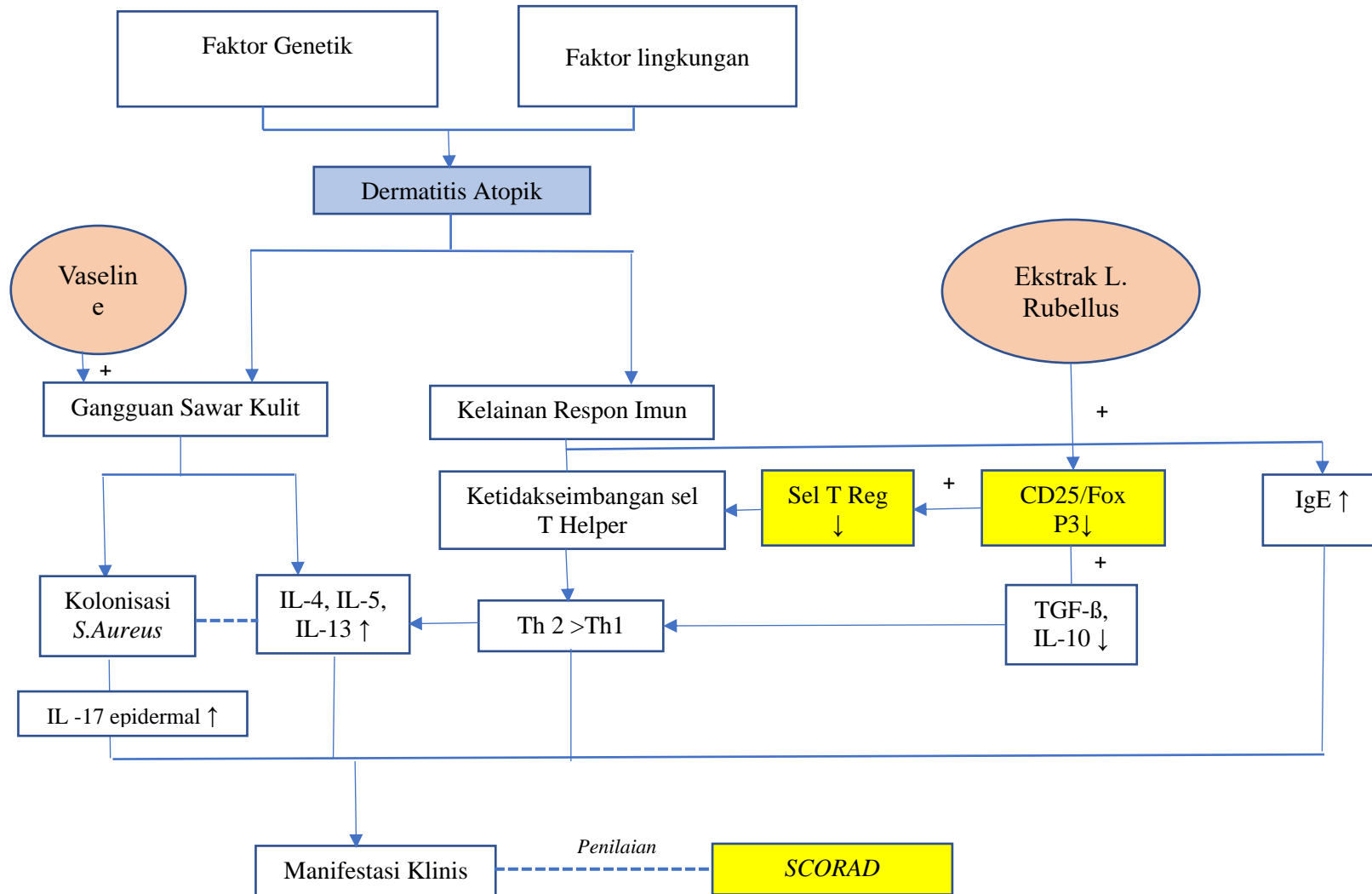
Sumber cacing tanah yang banyak mengandung Lumbrokinase yaitu *Lumbricus Rubellus*, *Eisenia foetida* dan *Pheretima Sp*. Sehingga banyak dikembangkan untuk mengobati penyakit terkait trombosis karena adanya kandungan protein DLBS1033 yang terkandung pada cacing tanah. Penelitian yang pernah dilakukan 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)

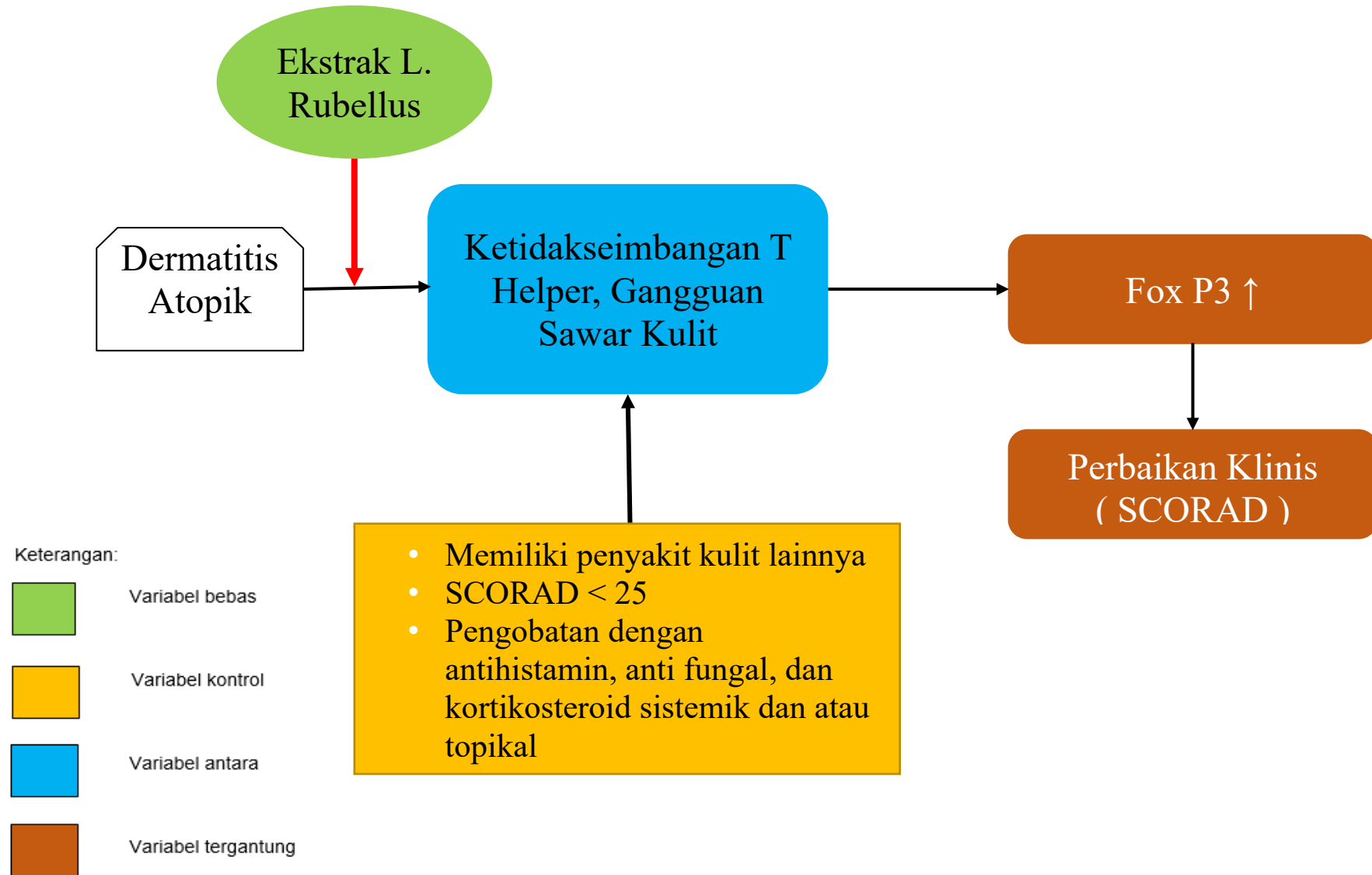
2.8. Ekstrak cacing tanah *Lumbricus Rubellus* terhadap Fox P3

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 model hewan dengan merangsang pembentukan TGF- β dan interleukin-10 (IL-10) menghambat IL-4, IL-5, IL13 dengan merangsang Treg yang diatur oleh Fox P3. Ekspresi Fox P3 akan meningkatkan Treg yang akan menekan Th2. (Taylor, van der Werf and Maizels, 2012).

2.9. Kerangka Teori



2.10. Kerangka Konsep



2.11.Premis

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

Premis 1 : Infeksi cacing menimbulkan sel T regulatori Fox P3 baik respon imun adaptif maupun respon imun alamiah, bekerja untuk meredam imunitas Th2 yang berlebihan pada penderita dermatitis atopik (Taylor, van der Werf and Maizels, 2012).

Premis 2 : *Upregulatory* Treg oleh Fox P3 akan meningkatkan TGF- β dan IL-10 yang akan menekan imunitas Th2 yang berlebihan pada penderita dermatitis atopik yang berkorelasi dengan keparahan penyakit (Taylor, van der Werf and Maizels, 2012).

2.12. Hipotesis

2.12.1. Ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat meningkatkan kadar Fox P3 pada penderita dermatitis atopik

2.12.2. Pemberian ekstrak *Lumbricus Rubellus* dengan vaseline dapat meningkatkan perbaikan klinis pada penderita dermatitis atopik.