

**KARYA AKHIR**

**EFEKTIVITAS MIKROBIOM TOPIKAL YANG MENGANDUNG *LACTOBACILLUS PLANTARUM* TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-10 DAN *TRANSEPIDERMAL WATER LOSS* (TEWL) PADA DERMATITIS ATOPIK**

***EFFECTIVENESS OF TOPICAL MICROBIOME CONTAINING LACTOBACILLUS PLANTARUM ON INTERLEUKIN-10 AND TRANSEPIDERMAL WATER LOSS (TEWL) LEVELS IN ATOPIC DERMATITIS***

**AYUDA FEBRILIANI MARDANA**

**C115201004**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2023**

**EFEKTIVITAS MIKROBIOM TOPIKAL YANG MENGANDUNG *LACTOBACILLUS PLANTARUM* TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-10 DAN *TRANSEPIDERMAL WATER LOSS* (TEWL) PADA DERMATITIS ATOPIK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

**AYUDA FEBRILIANI MARDANA**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
DEPARTEMEN DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**EFEKTIVITAS MIKROBIOM TOPIKAL YANG MENGANDUNG LACTOBACILLUS  
PLANTARUM TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-10 DAN TRANSEPIDERMAL  
WATERLOSS (TEWL) PADA DERMATITIS ATOPIK**

Disusun dan diajukan oleh :

**AYUDA FEBRILIANI M**

**Nomor Pokok : C1105201004**

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 25 Juli 2023  
dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

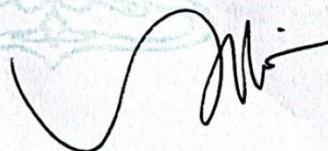
**Menyetujui,**

Pembimbing Utama



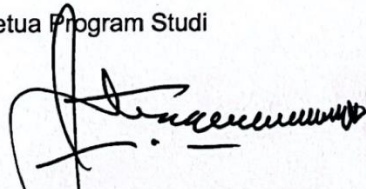
Dr. dr. Faridha Ilyas, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV  
NIP : 19641231 199103 2 004

Pembimbing Anggota



Dr. dr. Anni Adriani, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV  
NIP: 19650510 200312 2 001

Ketua Program Studi



Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV  
NIP: 196505271999031002

Dekan Fakultas Kedokteran



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

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ayuda Febriliani Mardana  
No. Stambuk : C115201004  
Program Studi : Dermatologi dan Venereologi

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

Makassar, Agustus 2023

Yang menyatakan



Ayuda Febriliani Mardana

## PRAKATA

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 Dr. dr. Khairuddin Djawad, 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. Siswanto Wahab, 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 Dr. dr. Faridha Ilyas, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing 1 saya dan Dr. dr. Anni Adriani, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing 2 saya, juga dr. Suryani Tawali, MPH 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. Rizalinda Sjahril, M.Sc, Ph.D, Sp.MK dan Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV 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 tua saya, Bapak dr. Irwan Mardana, Sp.Rad, MMRS dan Ibu Dr. Juli Margini, S.H, M.Kn, suami saya Lettu Ckm dr. Adi Sembodo, M.M.R, anak saya Raden Bagus Sembodo, nenek saya Ibu Hj. Suwarti, adik saya Juwan Novan Rizki QN dan Meika Mandaka A beserta keluarga besar yang telah mendampingi saya serta memberikan semangat dan dukungan doa serta ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti dalam menyelesaikan pendidikan ini.

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 "Hep7agon" dr. Akbar Pratama, dr. Clinton, dr. Ketut Alit Pinidha, dr. Natalia Widjaja, dr. Ritami Masita, dan dr. Tania Azhari. 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, Agustus 2023



**Ayuda Febriliani Mardana**

## ABSTRAK

AYUDA FEBRIANI M. *Efektivitas Mikrobium Topikal yang Mengandung Lactobacillus Plantarum terhadap Kadar Interleukin-10 dan Transepidermal Waterloss (TEWL) pada Dermatitis Atopik* (dibimbing oleh Faridha Ilyas dan Anni Adriani).

Dermatitis atopik adalah peradangan kulit kronis yang ditandai dengan kulit kering, rasa gatal yang intens dan dapat terjadi kekambuhan. Penelitian sebelumnya dikatakan bahwa terdapat penurunan Interleukin (IL)-10 yaitu, sitokin anti inflamasi yang berperan dalam patogenesis dermatitis atopik dan dapat terjadi peningkatan *Transepidermal Waterloss* (TEWL) pada dermatitis atopik. Penelitian ini bertujuan mengetahui efektivitas mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum* pada pengobatan dermatitis atopik. Subjek penelitian usia 6-18 tahun dengan diagnosis dermatitis atopik dilakukan penelitian eksperimen *double blind control trial* yang dilakukan selama 30 hari, diberi perlakuan lotion mikrobiom topikal (*Lactobacillus plantarum*) dan lotion kontrol yang dioles pada kedua lengan pasien dan digunakan sebanyak dua kali sehari. Kadar IL-10 dianalisis menggunakan *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dari sampel darah vena dan pemeriksaan TEWL menggunakan alat TM-300. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebanyak 23 subjek didapatkan peningkatan kadar IL-10, namun tidak signifikan secara statistik ( $p=0,144$ ) dan terdapat penurunan kadar TEWL yang signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol ( $P=0,014$ ). Pengukuran dilakukan pada minggu ke-1 dan ke-4. Dengan demikian Mikrobiom topikal (*Lactobacillus plantarum*) tidak dapat meningkatkan kadar IL-10, namun dapat menurunkan kadar TEWL dan tidak ada korelasi antara kadar IL-10 dengan kadar TEWL pada dermatitis atopik.

Kata kunci: mikrobium, *Lactobacillus plantarum*, interleukin-10, trasepidermal waterloss, dematik atopik





## ABSTRACT

AYUDA FEBRILIANI M. *Effectiveness of Topical Microbiom Containing Lactobacillus Plantarum on Interleukin-10 and Transepidermal Water Loss (TEWL) Contents in Atopic Dermatitis* (supervised by Faridha Ilyas and Anni Adriani).

The atopic dermatitis is a chronic skin inflammation characterized by the dry skin, intense itching and recurrence. The previous research states that there is a decrease in the Interleukin (IL)-10, namely, an anti-inflammatory cytokine that plays a role in the pathogenesis of the atopic dermatitis and an increase in Transepidermal Water Loss (TEWL) in the atopic dermatitis. The research aims to investigate the effectiveness of the topical microbiome containing the Lactobacillus plantarum in the treatment of the atopic dermatitis. The subjects were 6-18 years old with the diagnosis of the atopic dermatitis. The research used the double-blind control and the trial experimental study which was conducted for 30 days, treated with the topical microbiome lotion (Lactobacillus plantarum) and control lotion which was smeared on both patient's arms and used twice a day. The IL-10 content was analysed using the Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) from the venous blood samples and TEWL examination using the TM-300. The research result indicates that the total of 23 subjects have increased the IL-10 contents but not statistically significant ( $p=0.144$ ) and there is the significant decrease in TEWL contents in the treatment group compared with the control group ( $P=0.014$ ). The measurements are made in the 1st and 4th weeks. It can be concluded that <45 topical microbiome lotion (Lactobacillus plantarum) cannot increase IL-10 content, but can reduce TEWL content and there is no correlation between IL-10 content and TEWL content in the atopic dermatitis.

Key words: microbiome, plantarum, Interleukin-10, Lactobacillus Transepidermal Water Loss, atopic dermatitis





# DAFTAR ISI

<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>ii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>vi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Hipotesis Penelitian .....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>5</b>
2.1 Dermatitis Atopi .....	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Epidemiologi.....	5
2.1.3 Faktor Risiko dan Komorbid.....	5
2.1.4 Patogenesis.....	6
2.1.5 Manifestasi Klinis.....	9
2.1.6 Diagnosis.....	10
2.1.7 Tatalaksana.....	12
2.2 Mikrobiom.....	14
2.3 Interleukin-10.....	17
2.4 <i>Transepidermal Water Loss</i> (TEWL).....	18
2.5 Kerangka Teori.....	20
2.6 Kerangka Konsep.....	20
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	<b>21</b>
3.1 Rancangan Penelitian.....	21
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	21
3.3 Populasi Penelitian .....	21
3.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	22

3.5 Perkiraan Jumlah Sampel.....	22
3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	23
3.6.1 Kriteria Inklusi.....	23
3.6.2 Kriteria Eksklusi.....	23
3.7 Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	24
3.8 Alur Penelitian.....	24
3.9 Cara Kerja.....	25
3.9.1 Subjek Penelitian.....	25
3.9.2 Alat dan Bahan.....	25
3.9.3 Prosedur Penelitian.....	25
3.10 Definisi Operasional.....	27
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>28</b>
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian .....	28
4.2 Perbandingan Kadar IL-10 Setelah Perlakuan ( <i>Lactobacillus plantarum</i> ).....	29
4.3 Perubahan Kadar TEWL pada Perlakuan ( <i>Lactobacillus plantarum</i> ).....	30
4.4 Korelasi Antara Kadar IL-10 dengan Kadar TEWL.....	31
<b>BAB V DISKUSI.....</b>	<b>33</b>
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>36</b>
6.1 Kesimpulan.....	36
6.2 Saran.....	36
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>37</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>43</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Hubungan Disfungsi Sawar Kulit dengan Patogenesis DA.....	8
Gambar 2. Indeks SCORAD.....	12
Gambar 3. Perangkat TEWL.....	19
Gambar 4. Kerangka Teori.....	20
Gambar 5. Kerangka Konsep.....	20
Gambar 6. Alur Penelitian.....	24



## DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Perbandingan Kadar IL-10 Setelah Perlakuan .....	29
Grafik 2. Perubahan Kadar TEWL pada Perlakuan ( <i>Lactobacillus plantarum</i> ) dan Kontrol.....	30
Grafik 3. Korelasi Antara Kadar IL-10 dengan TEWL Perlakuan Minggu 1.....	32
Grafik 4. Korelasi Antara Kadar IL-10 dengan TEWL Perlakuan Minggu 4.....	32

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Spesies Bakteri Probiotik yang Digunakan pada Dermatitis Atopi.....	15
Tabel 2. Definisi Operasional dalam Penelitian.....	27
Tabel 3. Karakteristik Subjek Penelitian.....	28
Tabel 4. Perbandingan Kadar IL-10 Setelah Perlakuan.....	29
Tabel 5. Perubahan Kadar TEWL pada Perlakuan ( <i>Lactobacillus plantarum</i> ) dan Kontrol.....	30
Tabel 6. Rerata Penurunan Kadar TEWL.....	31
Tabel 7. Korelasi Antara Kadar IL-10 dengan TEWL.....	31

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Persetujuan Etik.....	43
Lampiran 2. Informed Consent.....	44
Lampiran 3. Hasil Analisis <i>Lactobacillus plantarum</i> .....	45
Lampiran 4. Alat dan Bahan.....	50



## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/ Singkatan	Arti dan Keterangan
CLA	: <i>Conjugated Linoleic Acid</i>
DA	: Dermatitis Atopi
DC	: <i>Dendritic cell</i>
ETFAD	: <i>European Task Force on Atopic Dermatitis</i>
FLG	: Filaggrin
IFN	: Interferon
IgE	: Immunoglobulin E
IL	: Interleukin
JAK	: Janus Kinase
<i>L.plantarum</i>	: <i>Lactobacillus plantarum</i>
OVOL	: <i>Ovo Like Transcriptional Repressor</i>
SC	: Stratum corneum
SCORAD	: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
STAT	: <i>Signal Transducer Activator of Trasncription</i>
TH	: T helper
TCI	: <i>Topical Calcineurin Inhibitor</i>
TEWL	: <i>Transepidermal Waterloss</i>
TGF- $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor- <math>\beta</math></i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TREG	: T Regulator

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit kulit yang bersifat kronik dengan gambaran klinis khas berupa kulit kering, rasa gatal yang intens dan sering mengalami kekambuhan. (Bjerre et al. 2017) Prevalensi DA mencapai 20%, sekitar 80% terjadi pada tahun pertama kehidupan anak. (Weidinger et al. 2018) (Raimondo and Lembo 2021) DA dapat menyebabkan morbiditas, penurunan kualitas hidup, masalah sosial dan ekonomi serta gangguan psikologis. (Prakoeswa et al. 2020) Patofisiologi DA bersifat multifaktorial, antara lain gangguan sawar kulit, ketidakseimbangan imunitas, lingkungan dan genetik. (Bjerre et al. 2017) (Myles et al. 2018)

Pada pasien DA dapat terjadi ketidakseimbangan imunitas yaitu, penurunan produksi Interleukin-10 (IL-10) untuk menekan proses peradangan. Sel dendritik penghasil IL-10 membantu menginduksi sel T regulator melalui sinyal *Toll-like receptor* (TLR2) untuk menekan peradangan yang dimediasi T Helper-2 (Th2). (Yuqing et al. 2019) (Suzuki et al. 2018) IL-10 berkorelasi terbalik dengan tingkat keparahan penyakit, yang menunjukkan bahwa gangguan fungsi IL-10 dapat menyebabkan penyakit alergi yang berat. (Yoshihara dkk. 2019)

Stratum korneum berfungsi untuk menjaga sawar kulit, terdiri dari korneosit dan membran lipid multilamellar yang mampu mencegah kehilangan air berlebih serta mencegah masuknya patogen (Vavrova, Kovačik, and Opalka 2017) Disfungsi sawar kulit dapat menyebabkan peningkatan *Transepidermal Water Loss* (TEWL),

yang merupakan penyebab utama DA. TEWL digunakan untuk menilai fungsi sawar kulit secara objektif dan dapat dikorelasikan secara kuat dengan tingkat keparahan DA dan respon terhadap pengobatan. (Fujii 2021) (Elias, 2008) (Flohr et al., 2010)

Gangguan sawar kulit pada pasien DA dapat menimbulkan disbiosis mikrobiom, yakni meningkatnya kolonisasi bakteri patogen. Mikrobiom merupakan mikroorganisme normal yang umumnya ditemukan dalam usus dan kulit manusia. *Lactobacillus plantarum* merupakan mikrobiom yang dapat mensupresi reaksi alergi pada mencit BALB/c dengan menyeimbangkan respon imun Th1 dan Th2. (Bjerre et al. 2017) (Dwivedi, Mitesh Kumar, N. Amaesan, A. Sankaranarayanan 2021) Penelitian Han et al, membuktikan bahwa terdapat perbaikan *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) serta penurunan jumlah Interferon (IFN) $\gamma$ , Interleukin (IL)4 dan eosinofil dengan pemberian *Lactobacillus plantarum* pada anak usia 1-12 tahun selama 12 minggu. (Han et al. 2012) (Prakoewa et al. 2017) (Paller et al. 2020) Penelitian sebelumnya di Indonesia oleh Abdul Karim dkk. menggunakan *Lactobacillus plantarum* IS-10506 oral terhadap Indeks SCORAD pasien DA dewasa derajat ringan-sedang didapatkan penurunan Indeks SCORAD. (Abdul Karim dkk, 2019) Berdasarkan penelitian sebelumnya, peneliti ingin mengetahui efektivitas mikrobiom topikal (*Lactobacillus plantarum*) terhadap kadar IL-10 dan TEWL pada penderita dermatitis atopik. Diharapkan penelitian ini dapat menjadi terapi tambahan topikal pada pasien DA untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.



## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang dirumuskan permasalahan utama sebagai berikut:

1. Apakah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum* dapat meningkatkan kadar Interleukin-10 (IL-10) pada dermatitis atopik?
2. Apakah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum* dapat menurunkan kadar *Transepidermal Water Loss* (TEWL) pada dermatitis atopik?
3. Apakah terdapat hubungan antara penurunan TEWL dengan peningkatan IL-10 pada dermatitis atopik setelah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menilai efektivitas mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum* sebagai pengobatan dermatitis atopik.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai peningkatan kadar IL-10 pada dermatitis atopik setelah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum*.
2. Menilai penurunan kadar TEWL pada dermatitis atopik setelah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum*.
3. Menilai hubungan antara penurunan TEWL dengan peningkatan IL-10 pada dermatitis atopik setelah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum*?

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum* dapat meningkatkan kadar IL-10 pada dermatitis atopik.
2. Pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum* dapat menurunkan kadar TEWL pada dermatitis atopik.
3. Menilai hubungan antara penurunan TEWL dengan peningkatan IL-10 pada dermatitis atopik setelah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum*?

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### 1. Manfaat Pendidikan

- a. Data efektivitas penggunaan mikrobiom terhadap dermatitis atopik.
- b. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menjadi bahan acuan terhadap perkembangan penyakit dermatitis atopik.
- c. Menambah pengetahuan terhadap agen baru yang dapat digunakan untuk memperbaiki kadar IL-10 dan TEWL pada dermatitis atopik.

### 2. Manfaat Pelayanan

- a. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk meningkatkan pelayanan masyarakat dalam penanganan kasus dermatitis atopik.
- b. Pasien mendapatkan tambahan obat topikal yang dapat diaplikasikan untuk dermatitis atopik.

### 3. Manfaat Penelitian Lanjutan

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan dasar untuk penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Dermatitis Atopik**

##### **2.1.1 Definisi**

DA adalah penyakit kulit kronik residif yang paling sering terjadi pada anak. Penyakit ini sering dikaitkan dengan kelainan fungsi sawar kulit, sensitisasi alergen, dan infeksi kulit berulang. Terdapat dua hipotesis yang melibatkan patogenesis DA. Hipotesis pertama mengatakan adanya gangguan dari sel epitel kulit sehingga menyebabkan gangguan fungsi sawar kulit dan hipotesis kedua mengatakan adanya abnormalitas dari respon imun yang menghasilkan dominasi sel T helper (Th)<sub>2</sub> dan Immunoglobulin (Ig)E. (Boediardja, S., 2016) (Bjerre et al. 2017)

##### **2.1.2 Epidemiologi**

DA merupakan penyakit kronis yang paling sering terjadi di dunia. Data *World Health Organization* (WHO) menyatakan setidaknya ada 230 juta orang di seluruh dunia mengalami DA. Pada awalnya DA dianggap sebagai penyakit yang dialami oleh anak usia <7 tahun dengan prevalensi sekitar 25%. Insidensi puncak terjadi pada usia <6 tahun mencapai 80% dari seluruh kasus. Namun penelitian terbaru menunjukkan DA juga dapat dialami oleh orang dewasa sekitar 7-10%. DA dapat bermanifestasi seumur hidup. (Abuabara et al. 2018) (Weidinger et al. 2018)

##### **2.1.3 Faktor Risiko dan Komorbid**

Faktor risiko terkuat dari DA adalah riwayat keluarga yang memiliki penyakit atopi, terutama dermatitis atopik. Penyakit atopi pada satu orang tua akan meningkatkan risiko anak mengalami DA sebanyak 1,5 kali lipat, angka ini akan

meningkat hingga 3-5 kali lipat apabila orang tua memiliki penyakit DA baik satu atau kedua orang tua. (Weidinger et al. 2018) Faktor risiko lain yang sering dikaitkan dengan DA adalah tinggal di lingkungan perkotaan, daerah dengan paparan sinar ultraviolet rendah, konsumsi makanan tinggi gula, makanan dengan asam lemak tak jenuh ganda, paparan antibiotik berulang sebelum usia 5 tahun, serta tingkat pendidikan keluarga yang tinggi. Menurut Flohr et al., efek paparan rokok maternal, postnatal, menyusui eksklusif jangka panjang, vaksinasi rutin pada anak, infeksi virus atau bakteri, polusi udara, lingkungan pertanian dan hewan peliharaan yang berbulu memiliki keterlibatan dengan penyakit DA. (Flohr and Mann 2014) Pasien DA derajat berat memiliki *Immunoglobulin E-mediated sensitization* terhadap alergen. Alergi terhadap makanan sekitar 37% terjadi pada anak dan 10% pada dewasa. Penyakit komorbid terbanyak pada DA adalah rhinitis alergi dan asma. Komorbiditas pada DA dapat pula berupa kondisi non-atopik seperti gangguan kesehatan mental dan penyakit imun lainnya, DA juga diasosiasikan dengan keadaan inflamatori usus, artritis rheumatoid, alopesia areata dan vitiligo. (Weidinger et al. 2018)

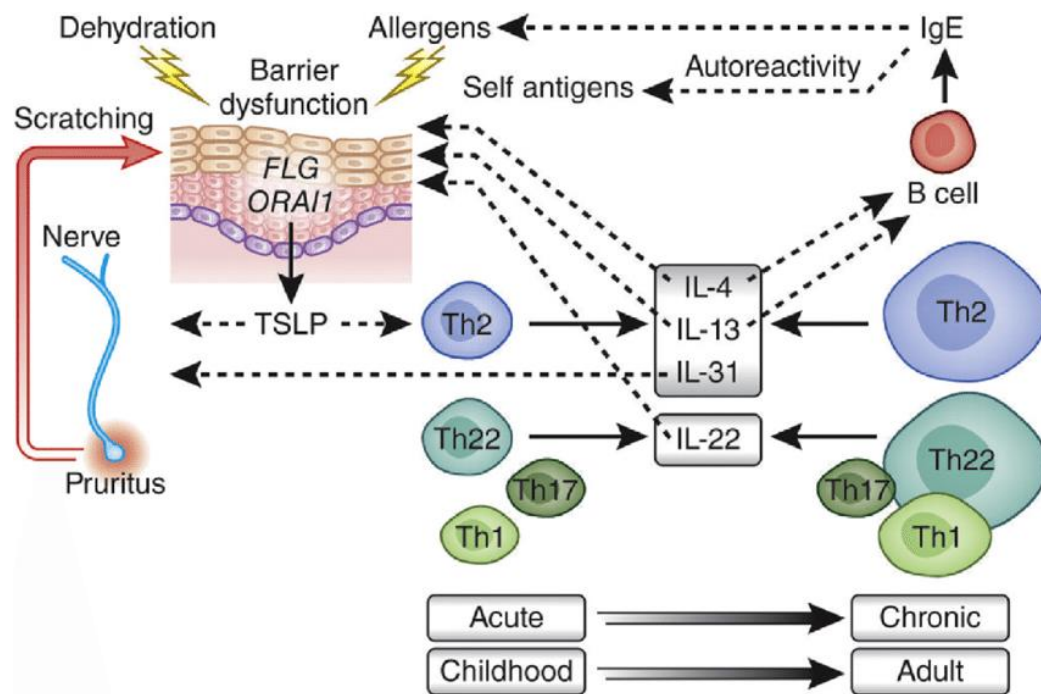
#### **2.1.4 Patogenesis**

Penyakit DA memiliki patogenesis yang kompleks antara disfungsi sawar kulit, inflamasi kulit dan gatal yang berkontribusi pada perkembangan, progresi, serta kronisitas dari DA. (Furie et al. 2017) Disfungsi kulit dapat menyebabkan iritabilitas kulit terhadap stimulus non spesifik dan sensitisasi epikutaneous. Keratinosit pada sawar kulit yang rusak dapat menghasilkan *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP), IL-25 dan IL-33 yang selanjutnya meningkatkan respon imun tipe 2 via persinyalan OX40L/OX40. (Halim et al. 2018) Inflamasi ini akan membuat *down regulation* dari

ekspresi filagrin pada keratinosit dan memperberat kerusakan sawar kulit. Hubungan antara keratinosit, sistem imun, dan saraf sensoris non histaminergik dapat memicu adanya proses gatal yang kronis pada DA. (Nakahara et al. 2021)

Peningkatan jumlah Th2 yang tinggi dapat terjadi pada reaksi inflamasi kulit DA yang akut. Th2 selanjutnya akan mengekspresikan IL-4 dan IL-13 yang akan meningkat seiring dengan peningkatan Th2. Selain itu, molekul turunan Th2 memainkan peran penting pada DA. Hal ini terjadi karena keparahan DA berkorelasi dengan turunan molekul IL4/IL-3 seperti CCL17, periostin, dan galectin-9. CCL17, CCL18, CCL22 dan CCL26 yang merupakan kemokin diekspresikan secara berlebihan pada lesi kulit DA. CCL17, CCL18 dan CCL22 adalah molekul kemoatraktif terhadap sel Th2 yang diproduksi oleh sel dendritik maupun sel kulit lain yang diaktivasi oleh IL-4 dan IL-13. CCL26 adalah faktor kemotaktik poten untuk sel eosinophil yang dihasilkan oleh sel endotel dengan stimulasi dari IL-4 dan IL-13. Interleukin lain yang berperan pada patogenesis DA adalah IL-22, diproduksi oleh Th22 dan berhubungan dengan kronisitas dan inflamasi kulit pada DA. IL-22 merupakan induktor poten proliferasi keratinosit. (Czarnowicki et al. 2015) Antigen-positif limfosit kulit yang bersirkulasi *Conjugated Linoleic Acid* (CLA)+ sel Th2 banyak ditemukan pada anak dan dewasa yang memiliki penyakit DA. Jumlah CLA+Th1 berkurang secara signifikan pada pasien DA anak namun tidak berkurang pada pasien dewasa, kadar CLA+Th22 meningkat signifikan pada pasien DA dewasa namun tidak meningkat pada pasien anak. Kerusakan sawar kulit dapat berkorelasi dengan munculnya respon imun, terjadi penurunan ekspresi filaggrin (FLG) dan lorikrin akibat adanya IL-4 dan IL-13. Hal ini terjadi karena adanya keterlibatan gen *Ovo Like Transcriptional*

*Repressor* (OVOL)1 yang dapat mengekspresikan FLG dan lorikrin menjadi rentan pada pasien DA. IL-4 dan IL-13 dapat menghambat translokasi nukleus OVOL1 sehingga terjadi *down regulation* FLG dan lorikrin. Selain itu IL-4 dan IL-13 dapat mengaktifkan *Signal Transducer and Activator of Transcription* (STAT)6 sehingga terjadi upregulasi periostin dan peningkatan produksi IL-24, yang akan mengaktifkan jalur Janus Kinase (JAK)1/tyrosine kinase 2/STAT3 dan menghambat ekspresi FLG. Keterlibatan IL-22 dan IL-31 juga dapat menginduksi *down regulation* dari ekspresi FLG. Oleh karena itu, polarisasi Th2 dapat berkontribusi dalam eksaserbasi disfungsi sawar kulit. (Nakahara et al. 2021)



**Gambar 1.** Hubungan Disfungsi sawar kulit dengan patogenesis DA. (Nakahara et al. 2021)

### 2.1.5 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis pasien DA dapat berupa lesi dermatitis akut berupa papulovesikel eritematosa. Apabila lesi sudah menjadi subakut atau kronis, gambaran klinis yang dapat terlihat berupa skuama, ekskoriiasi, dan likenifikasi. Gambaran klinis DA dapat timbul satu lesi, namun umumnya pasien memiliki lesi campuran akut dan kronis yang melibatkan beberapa area tubuh. Lesi pada DA sulit dibedakan dengan kondisi dermatitis lain seperti dermatitis kontak alergi atau dermatitis numularis. Manifestasi klinis DA pada pasien dengan kulit yang gelap dapat ditimbulkan berupa aksentuasi folikular, papul dengan permukaan yang datar pada area likenifikasi, dan kecenderungan hiperpigmentasi di area yang inflamasi. Distribusi lesi pasien DA sangat bervariasi tergantung usia pasien. Pada infant, DA umumnya lebih akut dan melibatkan area wajah, kulit kepala, dan area ekstensor pada ekstremitas. Pada anak yang lebih tua dan pasien yang sudah mengalami penyakit kulit berkepanjangan, bentuk kronis dari DA terdapat likenifikasi dan ruam pada area lipatan fleksural ekstremitas. Manifestasi klinis DA dapat mereda seiring bertambahnya usia, sehingga gejala yang timbul pada orang dewasa hanya berupa gatal dan inflamasi apabila terpapar dengan iritan eksogen. Gejala dermatitis kronis di telapak tangan orang dewasa dapat menjadi manifestasi utama DA. Pasien dapat bermanifestasi non-kutaneous, seperti alergi makanan, asma, dan rhinitis alergi. Masalah psikiatri yang dapat muncul pada pasien DA antara lain *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD), *conduct disorder*, kecemasan, autisme dan gangguan tidur. (Sewon Kang, MD et al. 2019) (Bjerre et al. 2017)



### 2.1.6 Diagnosis

Dermatitis atopik dapat didiagnosis berdasarkan manifestasi klinis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang seperti kadar eosinofil dan IgE total serum. Pemeriksaan *patch test* juga dapat dilakukan bila dibutuhkan. Terdapat dua kriteria untuk penegakkan diagnosis DA yaitu, kriteria William dan Hanifin Rajka. (Yao et al. 2021)

Berdasarkan kriteria William, diagnosis DA ditegakkan apabila terdapat kriteria mayor yaitu pruritus kronis pada kulit, ditambah tiga atau lebih kriteria minor. Kriteria minor pertama adanya riwayat dermatitis pada area fleksural seperti siku, fossa popliteal, ankle anterior, dan leher (termasuk ruam pipi pada anak usia <10 tahun), kriteria minor kedua adanya riwayat asma, rhinitis alergi, atau riwayat penyakit atopi pada anak <4 tahun *pada first degree relatives*, kriteria minor ketiga adanya riwayat kulit kering secara generalisata, kriteria minor keempat dermatitis pada pipi/dahi dan tungkai, dan kriteria minor kelima yaitu, onset ruam terjadi sebelum usia 2 tahun. (Yao et al. 2021) (WILLIAMS et al. 1994)

Sistem SCORAD 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. Sistem SCORAD dikembangkan berdasarkan konsensus *European Task Force on Atopic Dermatitis* (ETFAD). Gejala subjektif yang dinilai adalah pruritus dan insomnia yang didapatkan dari keterangan orangtua dan dinilai dengan skala 0-10. Indeks SCORAD dapat dikelompokkan berdasarkan derajat ringan, sedang dan berat. Dikatakan derajat ringan apabila nilai indeks SCORAD kurang dari

25, derajat sedang apabila nilai indeks SCORAD 25-50 dan dikatakan derajat berat apabila nilai Indeks SCORAD >50. (Boediardja, 2016) (Oranje et al.,2007)

## **Indeks SCORAD**

### **Penilaian Luas Penyakit**

Dihitung memakai *rule of nine*. Anak <2 tahun, wajah dan kepala masing-masing 8.5%, kedua ekstremitas masing-masing 6%. Pada orang dewasa, wajah dan kepala masing-masing 4.5%, kedua ekstremitas bawah masing-masing 9%. (Boediardja, 2016)

### **Penilaian Intensitas**

Parameter morfologi kulit berupa eritema, edema, papul, eksudat, krusta, ekskoriiasi dan likenifikasi yang dinilai oleh 2 orang pengamat. Setiap lesi diberi nilai: 0: tidak ada, 1: ringan, 2: sedang, 3: berat. (Boediardja, 2016)

### **Penilaian Subjektif**

Penilaian terhadap rasa gatal dan gangguan tidur. Pasien diminta menilai dengan menggunakan *visual analog scales (VAS)* dari 0-10. Penilaian berdasarkan kesimpulan derajat rasa gatal dan tidak bisa tidur selama 3 hari atau 3 malam terakhir. Untuk anak usia <7 tahun pemberian nilai tidak dapat dipercaya, sehingga tidak dinilai. (Boediardja, 2016)

**SCORAD INDEX**  
**EUROPEAN TASK FORCE**  
**ON ATOPIC DERMATITIS**

Last Name:  First Name:   
Date of Birth:     DD/MM/YY  
Date of Visit:

Figures in parenthesis for children under two years

**A: EXTENT** Please indicate the area involved

**B: INTENSITY**

**C: SUBJECTIVE SYMPTOMS**  
**PRURITUS + SLEEP LOSS**

**A/5 + 7B/2 + C**

CRITERIA	INTENSITY
Erythema	
Oedema/Papulation	
Oozing/crust	
Excoriation	
Lichenification	
Dryness*	

\* Dryness is evaluated on uninvolved areas

MEANS OF CALCULATION	
<b>INTENSITY ITEMS</b> (average representative area)	
0 = absence	
1 = mild	
2 = moderate	
3 = severe	

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)

PRURITUS (0 to 10)  0 ..... 10

SLEEP LOSS (0 to 10)

**Gambar 2.** Indeks SCORAD. (Oranje et al.,2007)

### 2.1.7 Tatalaksana

Tatalaksana DA bertujuan untuk meringankan atau menghilangkan gejala klinis, faktor pencetus dan/atau faktor yang memperberat, mengurangi dan mencegah kekambuhan, mengurangi komorbiditas, serta meningkatkan kualitas hidup pasien. Tatalaksana berupa edukasi serta pengobatan farmakologis. Tatalaksana farmakologis terdiri dari tatalaksana umum, topikal, dan sistemik. Tatalaksana umum yaitu, membersihkan kulit dengan pembersih lembut untuk menghilangkan krusta serta bakteri kontaminan untuk mencegah superinfeksi

bakteri. Pembersih yang digunakan non-iritan dan *low-allergen*, terutama pembersih dengan pH yang mendekati pH kulit, suhu air yang digunakan 27-30°C dan waktu pembersihan sekitar 5-10 menit. Makanan pada pasien DA juga perlu diperhatikan untuk mencegah alergi serta menghindari alergen kontak seperti nikel, pewangi, formaldehid, lanolin, dan karet. (Yao et al. 2021)

Pengobatan topikal bertujuan untuk memperbaiki fungsi sawar kulit. Pelembab dapat digunakan untuk mengatasi kulit kering, meningkatkan fungsi sawar kulit, mencegah invasi alergen, meredakan gatal, mengurangi kekambuhan dan keparahan dermatitis. Pelembab dapat berupa emolien (*collagen*) untuk menghaluskan kulit dengan mengisi celah antara korneosit. Pelembab humektan (gliserin, *Alpha hydroxy acids* (AHA), *Hyaluronic acid* (HA), sorbitol, dan urea) untuk menarik dan mengikat air dari epidermis ke lapisan subkutan. Pelembab yang bersifat oklusif (*ceramide*) berfungsi untuk menghambat TEWL dari lapisan subkutan. Pelembab digunakan setelah mandi ketika kulit telah dikeringkan sehingga kulit dalam keadaan lembab. Tatalaksana topikal berupa kortikosteroid topikal dan *Topical Calcineurin Inhibitor* (TCI) bertujuan untuk mengontrol inflamasi dan meredakan gejala. Pemilihan kortikosteroid topikal berdasarkan lokasi, tipe, serta area lesi yang terlibat dan hanya dilakukan dalam jangka waktu yang pendek <14 hari, digunakan sebanyak 2 kali seminggu bersama dengan emolien. (Yao et al. 2021) (Nakahara et al. 2021) (Watson w., et al. 2011)

## 2.2 Mikrobiom

Mikrobiom mencakup berbagai macam mikroorganisme yang berfungsi untuk menstabilkan dan menjaga homeostasis kulit, diantaranya menstabilkan barier kulit, melawan patogen, dan berperan dalam menjaga kestabilan imunitas kulit. Ketidakseimbangan mikrobioma kulit akan berdampak pada terjadinya gangguan homeostatis sehingga menyebabkan terjadinya gangguan imunitas dan aktivasi bakteri patogen menjadi meningkat. Berdasarkan komponen serta interaksinya, terdapat 3 (tiga) komponen utama dalam sistem mikrobiom yaitu, prebiotik, probiotik dan postbiotik. (Li *et al.*, 2021) Prebiotik adalah komponen inorganik maupun organik yang akan dicerna oleh mikrobiota dan dapat bermanfaat untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidupnya, terdapat pada makanan dan/atau minuman yang secara enzimatik tidak mampu dicerna oleh sistem epitel manusia, seperti serat (sayuran dan buah-buahan), fruktooligosakarida (asparagus, pisang, dan bawang), inulin (akar chikori, umbi-umbian dan bawang), serta  $\beta$ -glucan (jamur dan kacang – kacang). Probiotik berdasarkan WHO dapat didefinisikan sebagai mikroba yang jika dikonsumsi dalam jumlah adekuat atau sesuai dapat memberikan manfaat bagi kesehatan tubuh, pada umumnya probiotik dalam bentuk bakteri atau jamur, seperti *Lactobacillus* sp. dan *Bifidobacterium* sp. Postbiotik yaitu, produk sisa atau ekskreta dari mikroba yang ada dalam tubuh manusia, ditemukan dalam jumlah besar pada bagian tubuh yang kontak erat dengan lingkungan luar, seperti kulit, saluran pernapasan dan saluran cerna, meliputi rantai asam lemak pendek / short – chain fatty acid (SCFA), vitamin (seperti vitamin K), enzim, supernatan produk metabolisme bakteri, dan fragmen selular dari bakteri yang hancur. Sinbiotik

merupakan gabungan dari prebiotik dan probiotik, sehingga makanan dan/atau produk konsumsi lainnya mengandung mikroba serta zat hara yang diperlukan untuk kelangsungan hidup mikroba tersebut, sebagai contoh adalah campuran *Bifidobacteria* sp. dan fruktooligosakaria, *Lactobacillus* sp. dan inulin. (Davani-Davari et al., 2019), (Marzec and Feleszko, 2020)

### A. Probiotik Umum

Probiotik telah terbukti berkhasiat dalam mengobati penyakit kulit seperti dermatitis atopik, acne vulgaris, dan rosacea. (Knackstedt R, Thomas Knackstedt and Gatherwright, 2020).

**Tabel 1.** Spesies Bakteri Probiotik yang Digunakan pada Dermatitis Atopik

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Saccharomyces</i>
<i>L. rhamnosus</i> GG	<i>B. longum reuter</i>	<i>Saccharomyces</i>
<i>L. rhamnosus</i> LC705	<i>B. longum infantis</i>	<i>boulardii</i>
<i>L. fermentum</i> VRI-033	<i>B. breve</i>	
<i>L. paracasei</i>	<i>B. lactis</i> UABLA-12	
<i>L. plantarum</i>		
<i>L. salivarius</i>		
<i>L. acidophilus</i>		

Probiotik dapat meningkatkan mikrobioma gastrointestinal dengan mengatur respon sistem kekebalan Th1 dan Th2. Probiotik dapat mengurangi keparahan DA dengan menghambat respon yang dimediasi sel Th2 dan meningkatkan rasio Th1/Th2, menghambat respon sel Th2, IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-13, penurunan

Interferon-  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (sitokin yang dilepaskan oleh sel Th1), merangsang terjadinya fagositosis, peningkatan serum IgA. (Nwanodi, 2018 (Rusu *et al.*, 2019) Probiotik juga merangsang sekresi IL-10 dan *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ )<sup>22</sup>, mengurangi sitokin proinflamasi IL-4, IL-6, *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), IFN- $\gamma$  dan protein reaktif C sensitivitas tinggi (hsCRP), meningkatkan ekspresi IL- 10 serta sitokin terkait sel T regulator (Treg) di kelenjar getah bening mesenterika. Mekanisme kerja probiotik menghambat diferensiasi sel dendritik dan transformasi sel T naif menjadi Th2. (Rusu *et al.*,2019) (Fanfaret *et al.*, 2021)

## **B. Probiotik Topikal**

Probiotik topikal dapat meningkatkan seramid kulit, memperbaiki eritema, *scaling*, pruritus, dan menurunkan konsentrasi *S. aureus*. (Knackstedt R, Thomas Knackstedt and Gatherwright, 2020) Blanchet-R  thor   et al, melaporkan lotion yang mengandung strain probiotik *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 pada 31 individu dengan DA digunakan selama 3 minggu dapat menurunkan kolonisasi *S. aureus* dan terdapat perbaikan SCORAD. (Blanchet-R  thor   *et al.*, 2017)

*Lactobacillus plantarum* (L.plantarum) IS-10506 merupakan probiotik yang diisolasi dari fermentasi susu kerbau. L.plantarum IS-10506 dapat mensupresi reaksi alergi pada mencit BALB/c dengan menyeimbangkan respon imun Th1 dan Th2. Oleh karena itu, penggunaan L.plantarum IS-10506 pada penyakit DA yang memiliki dasar disregulasi imunitas selular karena terjadinya ketidakseimbangan sel Th1 dan Th2 dapat menjadi suatu peluang agen terapeutik. Menurut Prakoeswa et al., pemberian suplemen L.plantarum IS-10506 selama 12 minggu dapat menurunkan Indeks SCORAD. (Prakoeswa et al. 2017) Hal ini



sejalan dengan penelitian Han et al., bahwa penggunaan *L.plantarum* CJLP133 selama 12 minggu secara signifikan dapat menurunkan Indeks SCORAD. (Han et al. 2012)

### **2.3 Interleukin-10 (IL-10)**

IL-10 adalah sitokin kunci yang terlibat dalam regulasi imun penyakit alergi untuk mencegah kerusakan jaringan yang luas setelah peradangan dan infeksi. IL-10 juga berfungsi untuk menekan respons sel T terhadap alergen pada imunoterapi spesifik alergen, paparan alergen dosis tinggi, dan infeksi virus kronis. IL-10 diproduksi oleh neutrofil, eosinofil, sel mast, makrofag, sel dendritik (DC), sel *natural killer*, sel B, dan sel T. Sel T CD81, subset sel Th efektor CD41, dan sel T regulator (Treg), khususnya sel Treg tipe 1 (TR1) mensekresi IL-10. *Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) telah terbukti diperlukan untuk generasi sel Treg menghasilkan IL-10, sedangkan IL-27 baik sendiri atau bersama dengan IL-6 (untuk TH17) menginduksi produksi IL-10. (Boyman dkk. 2012) Sitokin IL-10 berpartisipasi dalam modulasi respon imun dan anti-inflamasi. Sel dendritik penghasil IL-10 membantu menginduksi sel T regulator melalui sinyal *Toll-like receptor* (TLR2) untuk menekan peradangan yang dimediasi Th2. (Yuqing et al. 2019) (Suzuki et al. 2018) IL-10 memiliki mekanisme persinyalan autokrin di sel dendritik, sehingga menghambat produksi kemokin dan mencegah masuknya ke nodus limfatik. Selanjutnya, terjadi kegagalan rekrutmen dan stimulasi diferensiasi sel T naif Th-1. IL-10 dapat meregulasi respon Th1 dan Th2 *innate* dan adaptif dengan cara membatasi aktivasi sel T dan diferensiasi di nodus limfatik serta

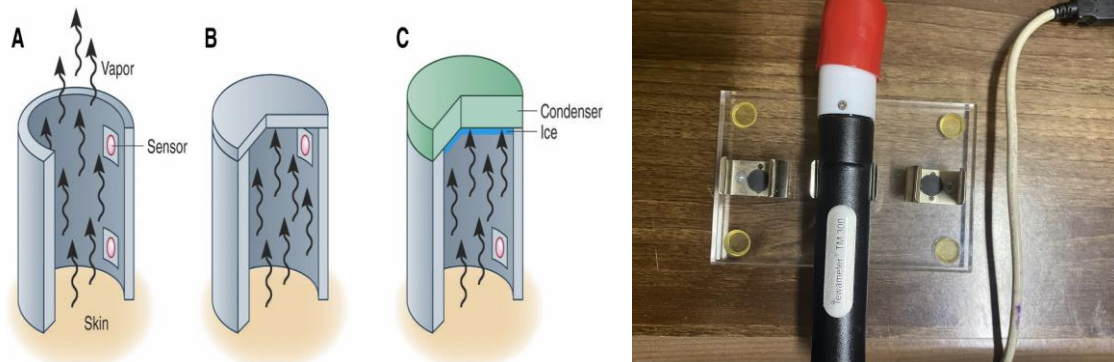
mensusupresi respon proinflamasi pada jaringan, menyebabkan penurunan efek kontrol patogen dan/atau penurunan imunopatologi. Berdasarkan hasil penelitian Yoshihara dkk, IL-10 menurun pada pasien dengan dermatitis atopik dan berkorelasi terbalik dengan tingkat keparahan penyakit, hal ini menunjukkan bahwa gangguan fungsi IL-10 dapat menyebabkan peradangan alergi yang tidak terkendali dan mengakibatkan penyakit alergi yang parah. Pasien dengan DA yang berat memiliki kelainan fungsional dalam produksi IL-10. (Yoshihara dkk. 2019)

#### **2.4 Transepidermal Water Loss (TEWL)**

TEWL adalah pengukuran objektif yang paling banyak digunakan untuk menilai fungsi sawar kulit, dengan mengukur jumlah air yang hilang dari dalam tubuh melalui difusi melewati stratum korneum (SC). Disfungsi sawar kulit dan peningkatan TEWL adalah gambaran utama DA. TEWL dapat dikorelasikan secara kuat dengan tingkat keparahan DA dan respons terhadap pengobatan. Satuan untuk TEWL dinyatakan sebagai gram air per meter persegi per jam ( $\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ). (Elias, 2008) (Flohr et al., 2010) Fluhr et al., 2006)

Hasil TEWL disimpulkan dari pengukuran perubahan kerapatan uap air di permukaan kulit dibandingkan dengan titik yang lebih jauh dari kulit. Jika kehilangan air yang melintasi SC adalah nol, maka kelembaban di udara yang berdekatan dengan permukaan kulit akan sama dengan kelembaban sekitar. Saat kehilangan air di SC meningkat, kelembaban disebelah permukaan kulit akan meningkat diatas kelembaban sekitar. Hasil ini menggambarkan gradien kelembaban diatas permukaan kulit yang sebanding dengan kehilangan air. Air yang menguap dari kulit diukur menggunakan *probe* yang ditempatkan pada permukaan kulit dan berisi

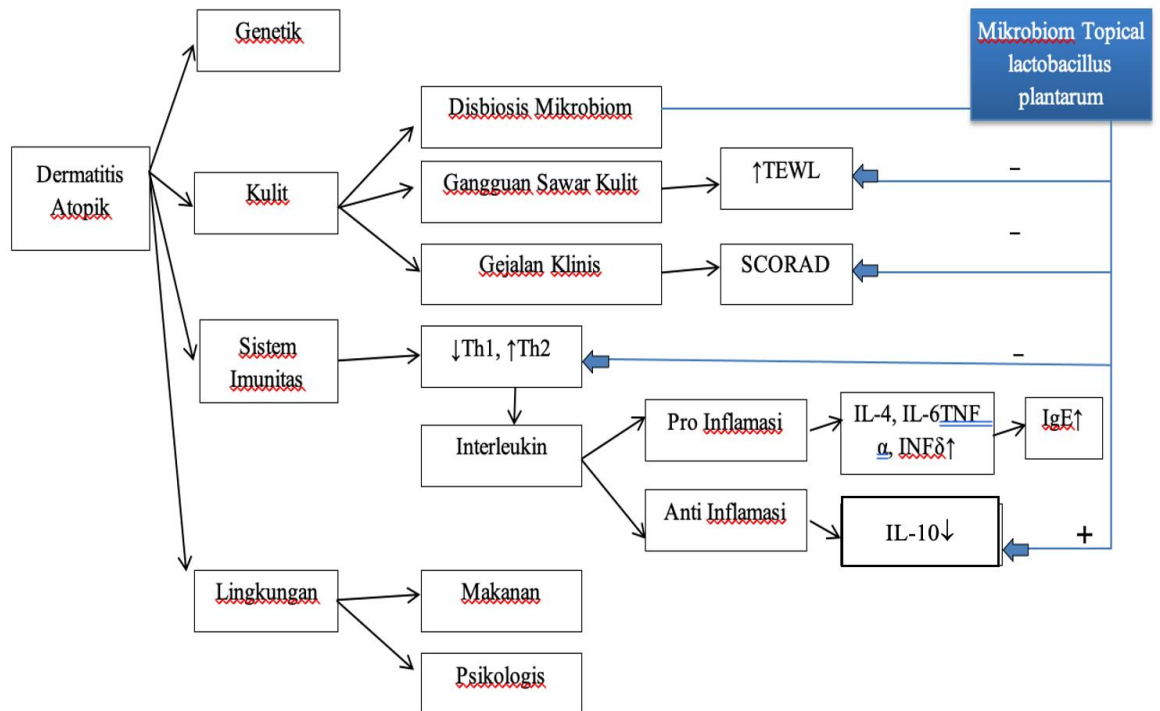
sensor yang mendeteksi perubahan kerapatan uap air. TEWL dapat diukur menggunakan perangkat ruang terbuka, perangkat ruang tidak berventilasi, atau perangkat ruang kondensor. Pembacaan TEWL diambil dengan menghitung nilai rata-rata. (Nilsson, 1977) (Imhof et al., 2009)



**Gambar 3.** Perangkat TEWL. (A) Perangkat TEWL ruang terbuka. (B) Perangkat TEWL ruang tidak berventilasi. (C) Perangkat TEWL ruang kondensor. (Helen, Alexander et al. 2018)

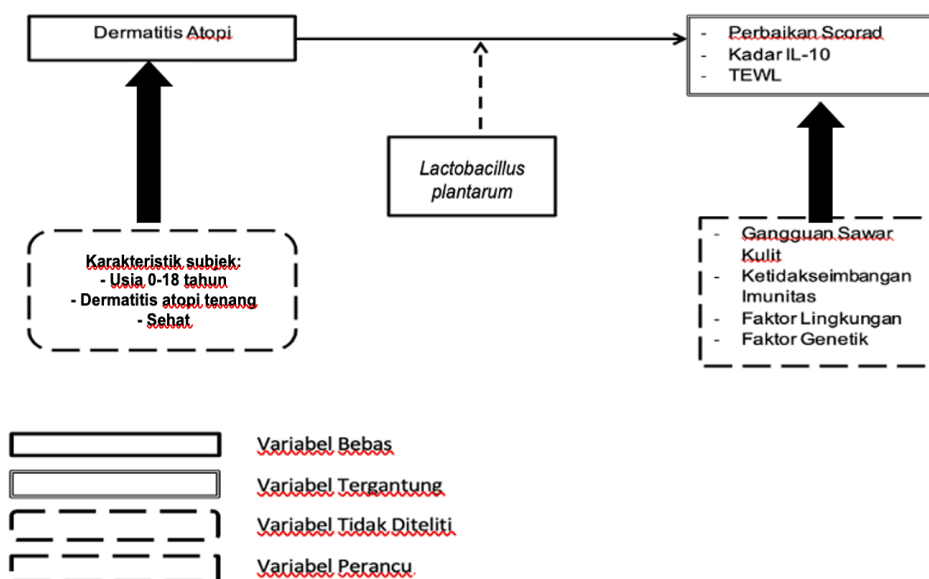
Hasil pengukuran TEWL dipengaruhi oleh sifat-sifat kelembaban lingkungan, suhu, dan aliran udara. (Kottner et al., 2013) Kadar TEWL tinggi didaerah telapak tangan, telapak kaki, aksila, dan dahi. Kadar TEWL rendah didaerah betis dan lengan bawah. (Brancaleon et al., 2001) Perbedaan nilai TEWL disebabkan oleh aktivitas kelenjar keringat, oklusi, suhu kulit, ketebalan, mikrovaskuler, ukuran korneosit, maturitas, dan shedding. (Kottner et al., 2013; Zouboulis et al., 2018). Terdapat perbedaan TEWL dalam beberapa kelompok etnis, TEWL lebih tinggi pada kulit hitam dan kulit Asia dibandingkan dengan kulit Kaukasia. (Danby et al., 2016) (Liu et al., 2010)

## 2.5 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

## 2.6 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep