

KARYA AKHIR

**PENGARUH EKSTRAK *LUMBRICUS RUBELLUS* TERHADAP
KADAR INTERLEUKIN-5 PADA PENDERITA DERMATITIS
ATOPIK**

**EFFECT OF *LUMBRICUS RUBELLUS* EXTRACT ON INTERLEUKIN-5 LEVELS
IN ATOPIC DERMATITIS PATIENTS**

TANIA AZHARI

C1152010005



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2022

**PENGARUH EKSTRAK LUMBRICUS RUBELLUS TERHADAP KADAR
INTERLEUKIN-5 PADA PENDERITA DERMATITIS ATOPIK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

Tania Azhari

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI DERMATOLOGI DAN VENERELOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2022

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH EKSTRAK LUMBRICUS RUBELLUS TERHADAP KADAR
INTERLEUKIN-5 PADA PENDERITA DERMATITIS ATOPIK**

Disusun dan diajukan oleh :

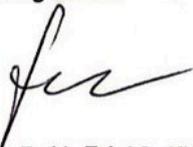
TANIA AZHARI

Nomor Pokok : C1105201005

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

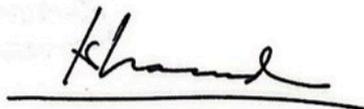
Menyetujui,

Pembimbing Utama



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

Pembimbing Anggota



dr. Asnawi Madiid, Sp.KK(K), MARS, FINSDV, FAADV
NIP: 19630704 199012 1 001

Ketua Program Studi



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

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp-GK, FINASIM
NIP: 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Tania Azhari

No. Stambuk : C115201005

Program Studi : Dermatologi dan Venereologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan 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, 12 Juli 2023

Yang menyatakan



Tania Azhari

KATA PENGANTAR

Segala hormat, puji, dan syukur ke hadirat 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 Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Kepada yang saya hormati Prof. DR. Dr. Farida Tabri, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV sebagai pembimbing utama pada penelitian saya, saya ucapkan terima kasih banyak atas semua arahan, bantuan, dukungan, bimbingan, doa dan kasih sayang yang telah diberikan, yang sama saya hormati dr. Asnawi Madjid, Sp.KK(K), MARS, FINS DV, FAADV sebagai pembimbing anggota, saya ucapkan banyak terima kasih atas semua arahan, bimbingan, dukungan, doa dan kasih sayang yang telah diberikan untuk saya. Kepada yang terhormat Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM selaku pembimbing statistik/ metode penelitian, saya ucapkan terima kasih atas segala bimbingan serta masukannya sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik. Kepada yang terhormat penguji tesis saya, Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV dan Prof Dr. dr. Firdaus Hamid, PhD, Sp.MK atas segala masukan, bimbingan, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan pembimbing dan penguji tesis ini mendapatkan balasan dengan kebaikan dan keberkahan yang berlipat.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala doa, bimbingan dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan seluruh tahapan demi tahapan

pendidikan ini dengan baik, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal saya dalam memberikan manfaat bagi sesama.

Penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya saya berikan kepada anak-ku Muhammad Avandra Harris atas pengorbanan, kesabaran, pengertian, dan doanya selama saya menjalani pendidikan ini. Saya ucapkan juga terima kasih yang teramat dalam untuk kedua orangtua saya, Ir. Harry Setiyono, MM dan Hesturini Palupidjati, SH terimakasih atas cinta dan kasih sayangnya dalam membesarkan, mendidik dan memberikan pengorbanan yang luar biasa untuk saya, segala doa, kesabaran serta dukungan sehingga saya dapat menyelesaikan tahapan pendidikan ini dengan baik. Kepada kakak perempuan saya drg. Fariza Hastari dan adik perempuan saya Aura Zahari terima kasih untuk segala bentuk dukungan dan doa sehingga saya dapat sampai pada tahap ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya.

Teruntuk teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialis Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan pengertian teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terkhusus kepada dr. Muhammad Ikhlas Yakin Iwan dan sahabat-sahabat “Hep7agon” dr. Akbar Pratama, dr. Natalia Widjaja, dr. Ayuda Febriliani Mardhana, dr. Ketut Alit Pinidha Savitri, dr. Ritami Masita dan dr. Clinton terima kasih banyak atas semua semangat, bantuan, kerjasama dan kekompakannya selama ini.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialis Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan, pengertian dan telah menjadi inspirasi dan pelajaran berharga bagi saya.

Makassar, 12 Juli 2023

Tania Azhari

ABSTRAK

TANIA AZHARI. *Pengaruh Ekstrak Lumbricus Rubellus terhadap Kadar Interleukin-5 pada Penderita Dermatitis Atopik* (dibimbing oleh Farida Tabri dan Asnawi Madjid).

Dermatitis atopik adalah kondisi peradangan kulit kronis yang ditandai dengan eksim dan pruritus. Penyakit ini dikaitkan dengan riwayat kondisi atopik. Beberapa penelitian telah mengonfirmasi bahwa interleukin (IL)-5 adalah salah satu sitokin yang berperan dalam patogenesis dermatitis atopik dan dapat bertindak sebagai terapi target sitokin. Penelitian ini bertujuan mengetahui efikasi cacing tanah (*lumbricus rubellus*) sebagai terapi adjuvant alternatif untuk pengobatan dermatitis atopik. Rancangan penelitian ialah penelitian eksperimen sejati pretest-posttest yang dilakukan selama 30 hari. Pasien dengan dermatitis atopik dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama (kelompok perlakuan) diberi perlakuan ekstrak *lumbricus rubellus* per oral yang dikombinasikan dengan vaseline album dua kali sehari yang berfungsi sebagai emolien, sedangkan kelompok kontrol hanya mendapat vaseline album dua kali sehari. Kadar IL-5 dianalisis menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dari sampel darah yang diperoleh. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat penurunan yang signifikan secara statistik pada kadar IL-5 pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol ($P < 0,05$). Pengukuran dilakukan antara minggu ke-0, ke-2, dan ke-4. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak cacing tanah (*lumbricus rubellus*) dapat menurunkan kadar IL-5 pada minggu ke-0, minggu ke-2, dan minggu ke-4 serta berpotensi menjadi terapi tambahan yang efektif untuk dermatitis atopik.

Kata kunci: cacing tanah, *lumbricus rubellus*, interleukin-5, dermatitis atopik



ABSTRACT

TANIA AZHARI. *The Effect of Lumbricus Rubellus Extract on Interleukin-5 Content in Atopic Dermatitis Patients* (supervised by Farida Tabri and Asnawi Madjid).

The atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin condition characterized by eczema and pruritus. This disease is associated with a history of the atopic condition. Several studies have confirmed that the Interleukin (IL)-5 is one of the cytokines that play the role in the pathogenesis of the atopic dermatitis and can act as the cytokine target therapy. The research aims to investigate the efficacy of the earthworms (*Lumbricus rubellus*) as the alternative adjuvant therapy for the treatment of the atopic dermatitis. The research design was the true pre-test-post-test experimental study conducted for 30 days. The patients with the atopic dermatitis were divided into two groups. The first group (the treatment group) was given the oral *Lumbricus rubellus* extract combined with the Vaseline album twice a day which functions as an emollient, while the control group only received the Vaseline Album twice a day. IL-5 content was analysed using the Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) from the blood samples obtained. The research that there is the statistically significant decrease in IL-5 content in the treatment group compared to the control group ($P < 0.05$). The measurements are taken between weeks 0, 2 and 4. It can be concluded that the earthworm extract (*Lumbricus rubellus*) can reduce the IL-5 content in week 0, week 2 and has the potential to be an effective adjunctive therapy for the atopic dermatitis.

Key words: earthworms, *Lumbricus Rubellus*, Interleukin-5, atopic dermatitis



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	
DAFTAR ISI	vii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan penelitian.....	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Dermatitis Atopik.....	4
2.2. Patogenesis Dermatitis Atopik.....	4
2.3. Peran Sitokin Pada Dermatitis Atopik	8
2.4. Bakteri pada Dermatitis Atopik	10
2.5. Hipotesis Higiene	11
2.6. Diagnosis.....	12
2.7. Pemeriksaan Penunjang	14
2.8. Penatalaksanaan Dermatitis Atopik	14
2.9. Ekstrak Lumbricus Rubellus	15
2.10. Kerangka Teori.....	18
2.11. Kerangka Konsep.....	19
2.12. Premis dan Hipotesis.....	20
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	22
3.1. Rancangan Penelitian	22
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	22
3.3. Populasi Penelitian	22
3.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	22
3.5. Perkiraan Jumlah Sampel.....	23
3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	24
3.7. Izin Penelitian dan Ethical Clearance.....	25
3.8. Alur Penelitian	26

3.9. Cara Kerja	27
3.11. Definisi Operasional.....	33
3.12. Pengolahan Data dan Analisis Data	36
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	38
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
Daftar Pustaka.....	45
Lampiran.....	50

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik sosiodemografi pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.....	38
Tabel 2. Uji Normalitas.....	39
Tabel 3. Perubahan kadar Interleukin-5 serum pada kedua kelompok selama observasi.....	40
Tabel 4. Perubahan kadar Interleukin-5 serum kelompok kontrol (n=15) minggu 0-2, minggu 0-4, minggu 2-4.....	40
Tabel 5. Perubahan kadar Interleukin-5 serum kelompok perlakuan (n=15) minggu 0-2, minggu 0-4, minggu 2-4.....	41
Tabel 6. Perubahan kadar Interleukin-5 antara kelompok perlakuan dan kelompok pada minggu ke-0, minggu ke-2, minggu ke-4.....	41

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Perubahan kadar Interleukin-5 serum pada kedua kelompok selama observasi hingga minggu ke-2 dan minggu ke-4.....	42
Grafik 2. Perubahan kadar Interleukin-5 serum pada kedua kelompok minggu ke minggu	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Pelindung Kulit.....	11
Gambar 2. Mekanisme patologis dari dermatitis atopik dan alergi.....	14

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Persetujuan Etik.....	53
Lampiran 2. Alat dan Bahan	54
Lampiran 3. Informed Consent.....	56
Lampiran 4. Data Sampel.....	58

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/ Singkatan	Arti dan Keterangan
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
CE	: <i>Cornified Enveloped</i>
DA	: Dermatitis Atopik
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

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

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

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

Eosinofil dan sel T memainkan peran utama dalam patogenesis dermatitis atopik. Interleukin 5 (IL-5) adalah sitokin kunci dalam diferensiasi eosinofil dan pertumbuhan di sumsum tulang dan merangsang eosinofil dilepaskan ke sirkulasi perifer . Kadar serum IL-5 yang tinggi juga ditemukan pada anak dengan dermatitis atopik. Beberapa penelitian telah mengkonfirmasi bahwa IL-5 merupakan salah satu gen yang berperan dalam luaran dermatitis atopik dan menjadi terapi target sitokin untuk kasus ini (Yang *et al.*, 2017).

Lumbricus Rubellus banyak digunakan dalam pengobatan tradisional, bahkan sejak ribuan tahun lalu *Lumbricus rubellus* telah banyak digunakan oleh masyarakat Cina sebagai obat berbagai macam penyakit (Mihara *et al.*, 1991). *Lumbricus Rubellus* sangat potensial untuk dikembangkan. Ini disebabkan kandungan gizinya cukup tinggi, terutama kandungan proteinnya yang mencapai 58-78% dari bobot kering . *Lumbricus Rubellus* mengandung senyawa aktif seperti Lumbricin-I yang dapat digunakan sebagai bahan obat terutama sebagai antibakteri. Mekanisme senyawa aktif ini dalam menghambat

bakteri dengan membuat pori di dinding sel bakteri sehingga hal ini menyebabkan sitoplasma sel bakteri menjadi terpapar dengan lingkungan luar yang dapat menyebabkan kematian bakteri.(Busman, et.al, 2018)

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

Penelitian ini ingin mengetahui pengaruh ekstrak cacing tanah (*Lumbricus Rubellus*) terhadap Interleukin 5 pada penderita dermatitis atopik sehingga dapat digunakan sebagai terapi alternatif dalam penanganan dermatitis atopik.

1.2. Rumusan Masalah

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

1. Apakah penggunaan ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat menurunkan kadar IL-5 serum pada penderita dermatitis atopik?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh ekstrak cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) dapat menurunkan Interleukin 5 sehingga dapat memberikan perbaikan klinis pada penderita Dermatitis Atopik.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar IL-5 serum sebelum dan setelah pemberian ekstrak *Lumbricus Rubellus* pada penderita Dermatitis Atopik.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritik : Dapat menjadi referensi bagi penulis lainnya dalam membahas terapi sistemik dan pengaruh Interleukin 5 pada penderita

dermatitis atopik.

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

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. 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 (Boediardja, S., 2016)

2.2. Patogenesis Dermatitis Atopik

2.2.1 Gangguan Sawar Kulit

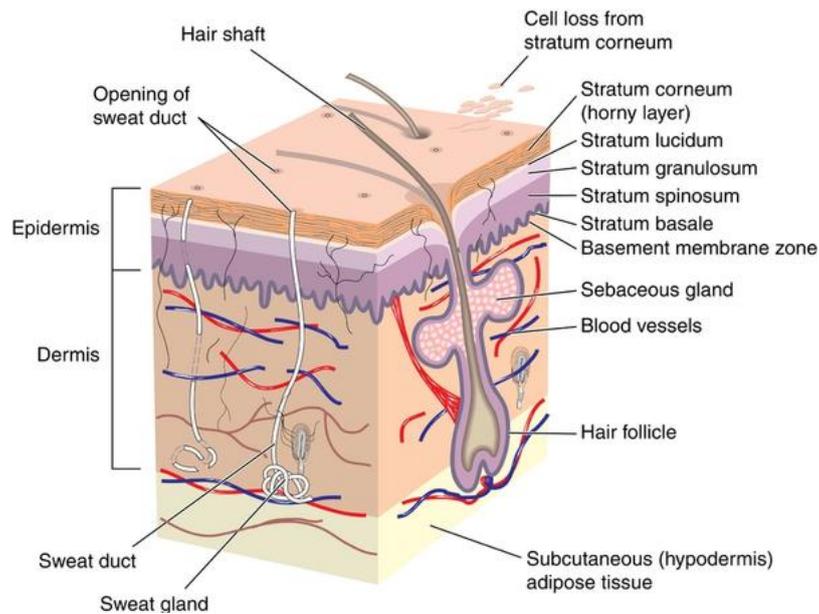
Kulit terdiri dari 3 lapisan, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. Komponen utama epidermis terdiri dari keratinosit, yang terbetuk mulai dari lapisan basal, lapisan spinosus, lapisan granular dan stratum korneum yang berdiferensiasi akhir menggantikan membran plasma dengan lapisan makromolekul yang 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 banyak 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

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

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

2.2.2. Proses Inflamasi

Kerusakan dari struktur pelindung kulit akibat adanya proses inflamasi menyebabkan kolonisasi bakteri. Pada pasien DA didapati peningkatan pH Kulit mencapai 8. Akibat dari kerusakan struktur pelindung kulit menyebabkan terjadinya disregulasi system imun TH1 dengan TH2. Terutama terjadinya penurunan TH1 yang menyebabkan berkurangnya sekresi dari interferon gamma (IFN- γ) yang menyebabkan menurunnya aktivitas dari sel- sel pembunuh alami/ *natural killer* (NK). Selain itu terjadi disregulasi dari granulosit terutama eosinofil. (Yang *et al.*, 2017).

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. (Zhang Y., et al., 2017)

Pengikatan *Staphylococcus Aureus* dalam lesi kulit menimbulkan respon inflamasi TH2 dimana interleukin 5 (IL-5) berperan penting dalam mekanisme pengikatan *Staphylococcus Aureus*. Dimana TH2 menginduksi IL-5 untuk memproduksi fibronektin menyebabkan peningkatan adhesi dari *Staphylococcus Aureus*. (Zhang Y., et al., 2017)

2.2.3. Genetik

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

2.2.4. Imunopatologi

Sistem imun alami dan sistem imun bawaan memiliki kontribusi dalam patogenesis DA. Sel TH2 memiliki peran utama terhadap peningkatan eosinofil dan IgE pada penderita DA. Pada lesi akut DA, melepaskan TH2 yang ditandai oleh infiltrasi dermal sel T CD4⁺ dan 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).

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

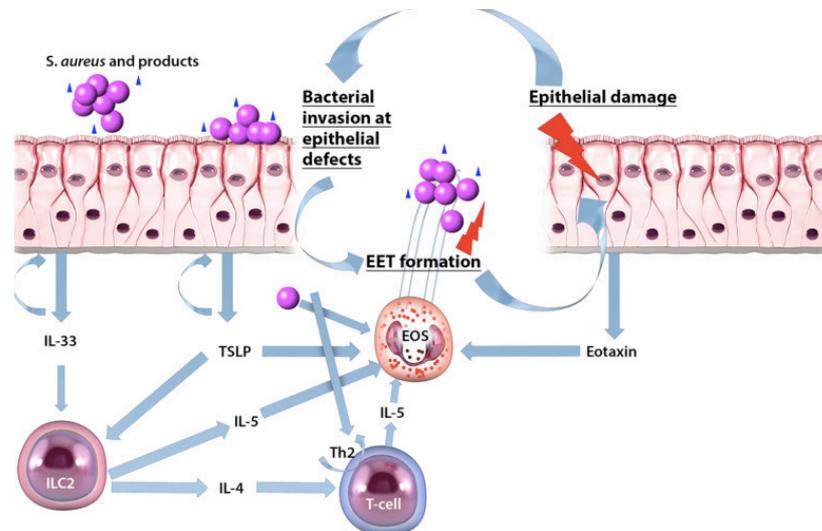
2.3. Peran Sitokin Pada Dermatitis Atopik

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

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

2.3.3. Interleukin 5 (IL-5)

Eosinofil berasal dari sel stem hematopoetik. Dalam pengaruh dari interleukin-5 (IL-5) dan beberapa pengaruh dari IL-3 dan GM-CSF, progenitor sel hematopoietik berdiferensiasi menjadi sel matur di sumsum tulang. Eosinofil dewasa merupakan sel yang menetap dalam jaringan dan hanya dalam porsi kecil beredar pada sirkulasi darah. (Lambrecht and Hammad, 2017). IL-5 bekerja pada sel target dengan mengikat reseptor IL-5 spesifiknya (IL-5R). Pada tikus, sel B dan eosinofil yang responsif terhadap IL-5 mengekspresikan sejumlah kecil (kira-kira 50) dari afinitas tinggi IL-5R (Kd dari 10– 150pM) dan sejumlah besar (sekitar 1.000) dari afinitas rendah IL-5R (Kd dari 2–10 nM). Daya tanggap biologis terhadap mIL-5 bergantung pada interaksi dengan afinitas tinggi IL-5R. Studi ikatan silang kimiawi dari mIL-5R dengan IL-5 mengungkapkan bahwa afinitas tinggi mIL-5R terdiri dari dua sub-unit . IL-5 secara khusus mengikat subunit IL-5R. (Takatsu, 2011).



Gambar 2 . Interaksi S.Aureus terhadap Th2, IL-33, IL-4, IL-5

S. aureus dan produknya dapat memicu pelepasan sitokin epitel, seperti IL-33, thymic stromal lymphopoietin (TSLP), dan eotaxin, yang secara langsung atau tidak langsung dapat menyebabkan pembentukan EET (*eosinophilic extracellular traps*). Selain itu, *S. aureus* dan protein stafilokokus dapat langsung mengaktifkan sel T untuk melepaskan IL-5,

menghasilkan pembentukan EET di eosinofil. Kontak langsung antara eosinofil dan *S aureus* membangkitkan pembentukan EET, mengakibatkan terbunuhnya bakteri tetapi juga kemungkinan kerusakan epitel. Sebagai akibatnya, disfungsi barrier kulit tetap atau memburuk, mengakibatkan lebih banyak invasi dan peningkatan siklik dari inflamasi Th 2. ILC2, Sel limfoid bawaan Tipe 2. (Zhang Y., et al., 2017)

2.5. Hipotesis Higiene

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

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

2.6. 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).

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

2.6.1. 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).

2.6.2. 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).

2.6.3. 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: (22) dengan menemukan minimal 3 dari 4 temuan kriteria mayor (Pruritus, morfologi dan distribusi lesi kulit, dermatitis kronik atau dermatitis relaps, dan riwayat atopik) juga ditemukannya 3 dari 23 temuan kriteria minor (xerosis, iktiosis, reaktivitas cepat uji kulit, peningkatan IgE, onset yang cepat, mudah terinfeksi kulit, mudah muncul dermatitis pada tangan dan kaki, eksema puting susu, cheilitis, konjungtivitis berulang, lipatan infra orbita dennie morgan, keratokonus, katarak anterior subcapsular, kehitaman di daerah mata, pucat pada wajah/eritema, pitriasis alba, lipatan leher bagian depan, gatal saat berkeringat, intoleransi terhadap wool dan larutan lemak, *perfollicular accentuation*, faktor lingkungan/emosional dan *white demographism/delayed blanch*. (Marcus JG., et al, 2019)

2.7. **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 negative. (Boguniewicz M., et al, 2000)

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. . (Taylor MD., et al, 2012)

2.8. Penatalaksanaan Dermatitis Atopik

Prinsip dasar pengobatan DA adalah perawatan kulit yang fokus pada peningkatan sawar kulit. Disfungsi sawar kulit ini bermanifestasi sebagai peningkatan kehilangan air transepidermal (TEWL) dan peningkatan penetrasi alergen dan agen infeksi, menyebabkan peradangan dan pruritus (Leung, 2008). 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. (Watso w., et al,2011)

Humektan (gliserin, *Alpha hydroxy acids* (AHA), *Hyaluronic acid* (HA), sorbitol, dan Urea) berfungsi menarik dan mengikat air dari epidermis ke lapisan subkutan. Oklusif (*ceramide*) berfungsi untuk menghambat TEWL dari lapisan subkutan. Emolien (*collagen*) yang berfungsi untuk menghaluskan kulit dengan mengisi celah antara korneosit. (Watso w., et al,2011)

2.9. 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 pertahanan mereka sejak fase awal evolusi oleh karena itu dapat menginvasi mikroorganisme patogen dilingkungan mereka. Pernah diteliti pada konsentrasi *Lumbricus Rubellus* terendah 0,26% selama 24 jam juga telah menunjukkan penghambatan terhadap pertumbuhan *S. aureus*. Lumbricin I yang merupakan senyawa antibakteri yang berhasil diisolasi dan dikarakterisasi dari cacing tanah *L. rubellus*. Lumbricin I tersebut mempunyai aktivitas antimikroba berspektrum luas, yaitu menghambat bakteri Gram positif, dan Gram negatif, serta fungi. (Istiqomah *et al.*, 2014).

Kemampuan ekstrak *Lumbricus rubellus* dalam menghambat pertumbuhan bakteri disebabkan oleh senyawa bioaktif yang terkandung didalamnya, dikenal dengan nama Lumbricin-I yang merupakan senyawa peptida disusun oleh asam amino yang lengkap terutama prolin, mampu menghambat bakteri gram negatif, bakteri gram positif, dan beberapa fungi. Lumbricin-I menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara membuat pori di dinding sel bakteri sehingga hal ini menyebabkan sitoplasma sel bakteri menjadi terpapar dengan lingkungan luar yang dapat menyebabkan kematian bakteri. (Yusriana, 2018)

Cacing tanah juga mengandung senyawa aktif golongan senyawa alkaloid. Senyawa alkaloid pada cacing tanah mengandung atom nitrogen dan bersifat basa (pH lebih dari 7) yang juga mempunyai aktivitas antibakteri dan antipiretik. *Lumbricus rubellus* juga memiliki fungsi sebagai antibakteri karena terdapat peptida kompleks dalam bentuk G-90 glikoprotein yang mampu menghambat pertumbuhan beberapa bakteri patogen, diantaranya *Salmonella eneteretidis*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus pyogenes*. (Pfeifer, 2009)

Mekanisme kerja alkaloid dalam menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga dinding sel tidak terbentuk atau tidak terbentuk secara sempurna.(28) 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 PA., et al, 2016)

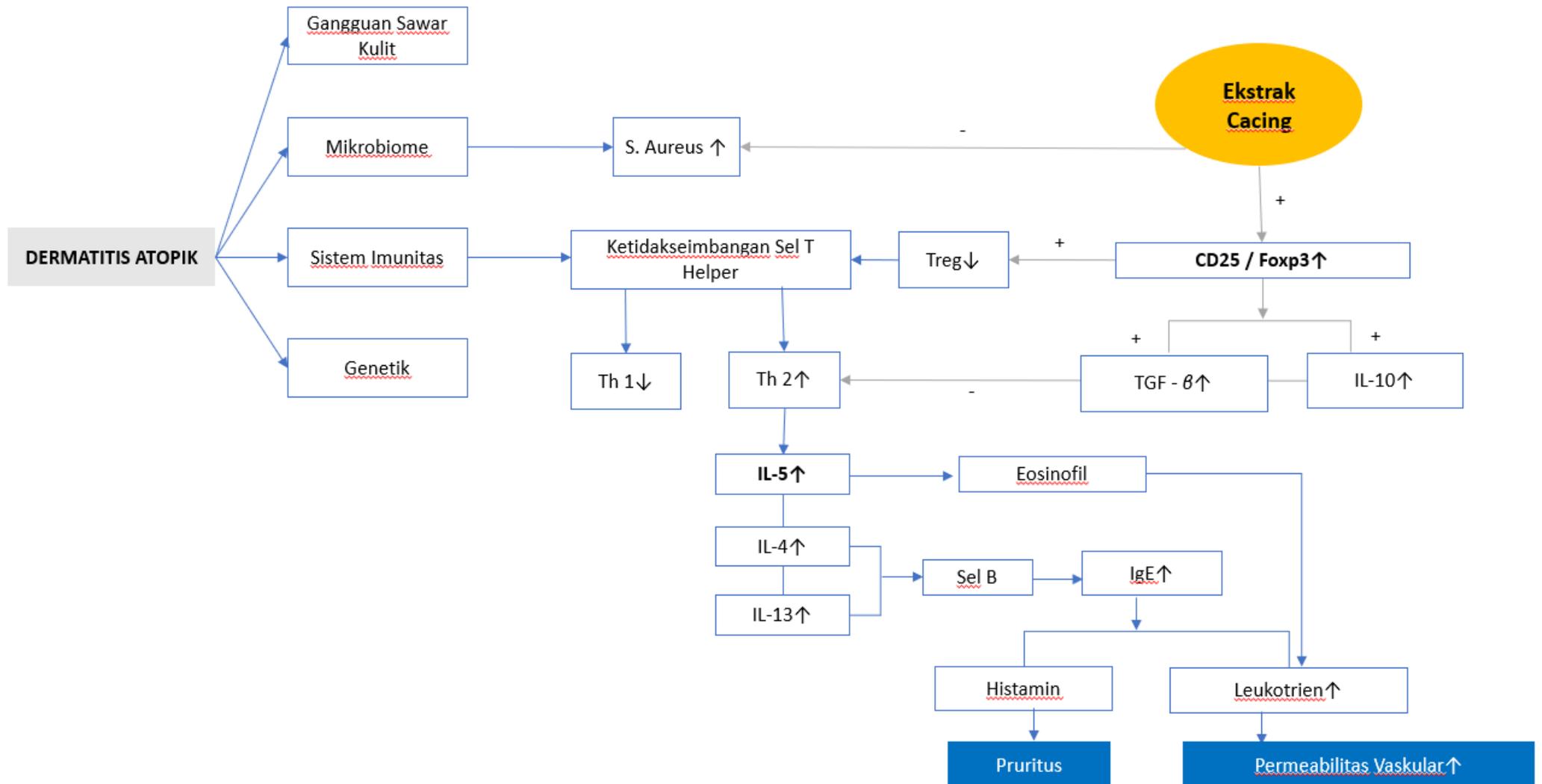
Sumber cacing tanah yang banyak mengandung Lumbrokinase yaitu *Lumbricus Rubellus*, *Eisenia foetida* dan *Pheretima Sp*. Sehingga banyak dikembangkan untuk mengobati penyakit terkait thrombosis karena adanya kandungan protein DLBS1033 yang terkandung pada cacing tanah. Penelitian yang pernah dilakukan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

Kim dkk melakukan penelitian awal dengan menggunakan bubuk cacing tanah *Lumbricus rubellus* yang diberikan per oral pada model tikus dengan arteriovenous shunt. Bubuk cacing tanah diberikan selama 8 hari dengan dosis 0,5 gram/kgBB/hari dan 1 gram/kgBB/hari. Pada penelitian ini

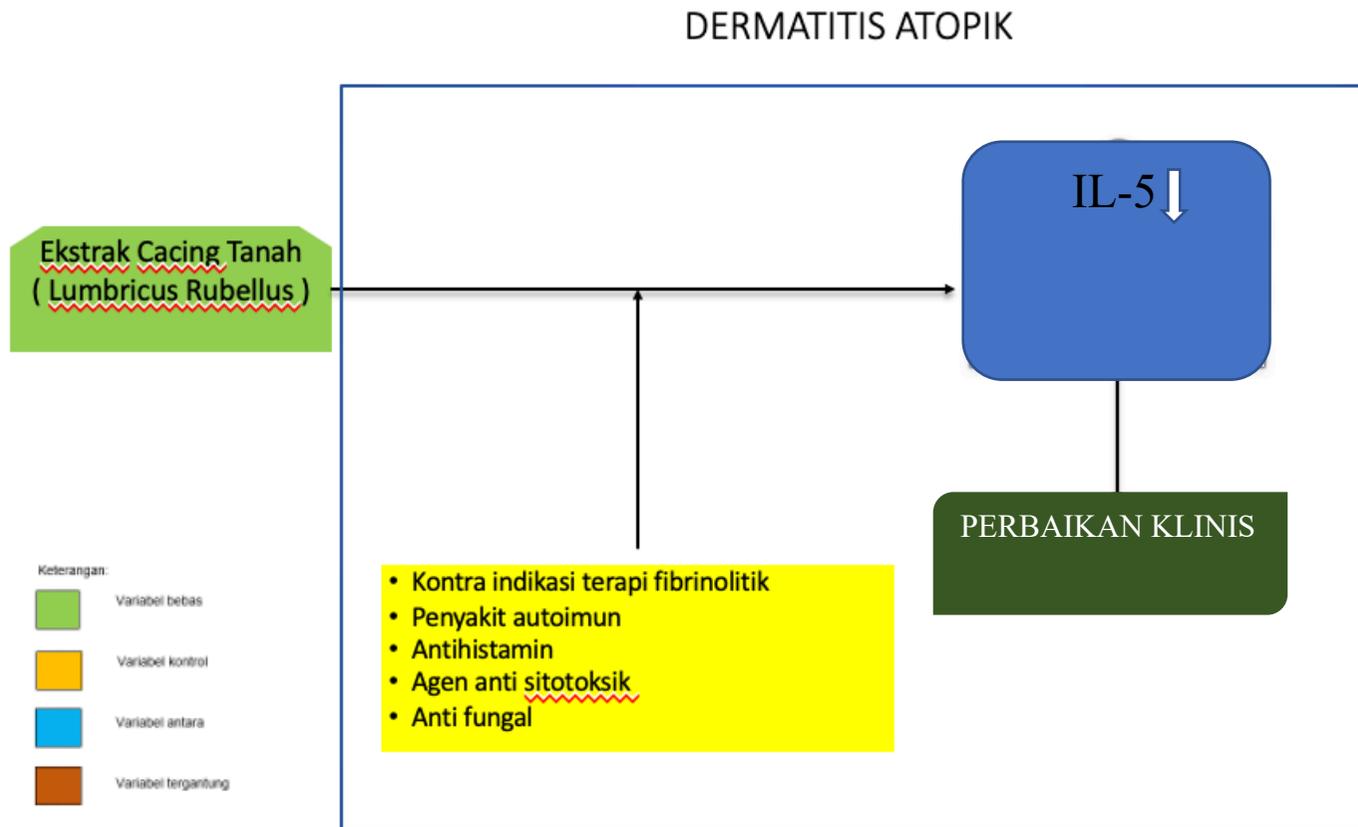
disimpulkan bahwa bubuk cacing tanah bermanfaat mencegah dan/atau mengatasi keadaan trombosis. (Shazari , *et al.*, 2016)

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

2.10. Kerangka Teori



2.11. Kerangka Konsep



2.12. Premis dan Hipotesis

Premis

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

- Premis 1 : Pada infeksi cacing kronik, peningkatan TGF- β dan IL-10 dapat menurunkan peningkatan dari TH2, sehingga menurunkan produksi sitokin IL-4, IL-5, dan IL13 .
- Premis 2 : IL-13, IL-4, dan IL-5 sebagian berbagi jalur reseptor dan sinyal yang sama dan keduanya sangat terlibat dalam sintesis imunoglobulin E (IgE), aktivasi eosinophil (Bagnasco *et al.*, 2016).
- Premis 3 : Bakteri *S. Aureus* dan protein stafilokokus dapat langsung mengaktifkan sel T untuk melepaskan IL-5, menghasilkan pembentukan EET di eosinofil

Hipotesis

- Ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat dapat menurunkan kadar IL-5 serum pada penderita dermatitis atopik