BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dermatitis atopik merupakan suatu penyakit kulit yang bersifat kronik dan sering berulang yang melibatkan kondisi gatal pada kulit, pachylosis dan gangguan sawar kulit. ketidak seimbangan dari mikrobioma kulit telah menunjukkan suatu proses inflamasi dan gangguan respon imun pada dermatitis atopik. (Zeng.J. et all, 2019).

Patofisiologi dari dermatitits atopik sangat kompleks dan masih belum sepenuhnya dapat dimengerti. Faktor-faktor yang berperan dalam patogenesis dermatitis atopi adalah faktor genetik, faktor lingkungan, abnormalitas sawar epidermal kulit, gangguan imunologi, dan disbiosis dari mikrobioma kulit. (Van der kolk, TN. et all, 2020) . Pada pasien dengan dermatitis atopik sedang dan berat terdapat peningkatan dari kolonisasi Staphylococcus aureus yang signifikan pada komposisi mikrobioma kulit (Zeng.J. et all, 2019).

Pada individu yang normal terdapat keseimbangan sel T seperti Th1, Th 2, Th 17, sedangkan pada penderita dermatitis atopik terjadi ketidakseimbangan sel T. Sitokin Th2 jumlahnya lebih dominan dibandingkan Th1 yang menurun. Hal ini menyebabkan produksi dari sitokin Th 2 seperti interleukin IL-4, IL-5, dan IL-13 ditemukan lebih banyak diekspresikan oleh sel-sel sehingga terjadi peningkatan IgE dari sel plasma dan penurunan kadar interferon-gamma. Dermatitis atopik berhubungan dengan produksi sitokin tipe Th2, IL-4 dan IL-13, yang membantu immunoglobulin berubah menjadi sintesa IgE, dan menambah ekspresi molekul

adhesi pada sel-sel endotel. Sebaliknya, IL-5 berperan dalam perkembangan dan ketahanan eosinofil, dan mendominasi dermatitis atopik kronis. (Kang, S., 2019)

Imunopatogenesis dermatitis atopik dimulai dengan paparan imunogen atau alergen dari luar yang mencapai kulit. Pada paparan pertama terjadi sensitisasi, dimana alergen akan ditangkap oleh antigen presenting cell untuk kemudian disajikan kepada sel limfosit T untuk kemudian diproses dan disajikan kepada sel limfosit T dengan bantuan molekul MHC kelas II. Hal ini menyebabkan sel T menjadi aktif dan mengenai alergen tersebut melalui T cell reseptor. Setelah paparan, sel T akan berdeferensiasi menjadi subpopulasi sel Th2 karena mensekresi IL-4 dan sitokin ini merangsang aktivitas sel B untuk menjadi sel plasma dan memproduksi IgE. Setelah ada di sirkulasi IgE segera berikatan dengan sel mast dan basofil.Pada paparan alergen berikutnya IgE telah bersedia pada permukaan sel mast, sehingga terjadi ikatan antara alergen dengan IgE. Ikatan ini akan menyebabkan degranulasi sel mast. (Thomsen, S. F. 2014), (Kang, S., 2019)

Degranulasi sel mast akan mengeluarkan mediator baik yang telah tersedia seperti histamine yang akan menyebabkan reaksi segera, ataupun mediator baru yang dibentuk seperti leukotrien C4, prostaglandin D2 dan lain sebagainya. Sel langerhans epidermal berperan penting pula dalam pathogenesis dermatitis atopik oleh karena mengekspresikan reseptor pada permukaan membrannya yang dapat mengikat molekul IgE serta mensekresi berbagai sitokin 5 . Inflamasi kulit atopik dikendalikan oleh ekspresi lokal dari sitokin dan kemokin pro-inflamatori. Sitokin seperti Faktor Tumor Nekrosis (TNF-α) dan interleukin 1 (IL-1) dari sel-sel residen seperti keratinosit, sel mast, sel dendritik mengikat reseptor pada endotel vaskular, mengaktifkan jalur sinyal seluler yang mengarah kepada peningkatan pelekatan molekul sel endotel vaskular. (Kang, S., 2019)

Persentase dari sel Th17 serta kadar IL-17 pada sampel darah perifer pasien dermatitis atopik menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan individu yang sehat. Peningkatan ini berkorelasi dengan keparahan dari dermatitis atopik (berdasarkan SCORAD). Uniknya, peningkatan kadar IL-17 baik di lapisan epidermis maupun sistemik pada pasien dermatitis atopik tidak dipengaruhi oleh IL-6, IL-23, dan IL-1β, melainkan disebabkan oleh enterotoksin stafilokokal yang dihasilkan oleh kolonisasi *Staphylococcus aureus* berlebih di permukaan kulit, khususnya stratum korneum.(Sugaya, 2020)

Staphylococcus aureus ditemukan lebih dari 90% pada kulit penderita dermatitis atopik, sedangkan orang normal hanya 5%. Bakteri ini membentuk koloni pada kulit penderita dermatitis atopik, dan eksotosin yang dikeluarkannya merupakan superantigen yang diduga memiliki peran patogenik dengan cara menstimulasi aktivitas sel T dan makrofag. (Zeng J. et al, 2019),

Mikrobiom mencakup berbagai macam mikroorganisme yaitu jamur, virus, gen dan metabolitnya. mikrobiom kulit menstabilkan dan menjaga homeostasis pada kulit, diantaranya menstabilkan barier kulit, melawan patogen, dan berperan dalam menjaga kestabilan imunitas kulit. (Bjerre, et al 2017) Ketidakseimbangan mikrobioma kulit akan berdampak pada terjadinya gangguan homeostatis sehingga menyebabkan terjadinya gangguan imunitas dan aktivasi bakteri patogen manjadi meningkat. Berdasarkan komponen serta interaksinya, terdapat 3 (tiga) komponen utama dalam sistem mikrobioma, yakni prebiotik, probiotik dan posbiotik.(Li *et al.*, 2021) Prebiotik adalah komponen inorganik maupun organik yang akan dicerna oleh mikrobiota dan dapat bermanfaat untuk pretumbuhan dan kelangsugan hidupnya. Umumnya prebiotik adalah zat pada makanan dan/atau minuman yang secara enzimatik tidak mampu dicerna/diserap oleh sistem epitel manusia, seperti serat

(sayuran, berbagai jenis buah – buahan, herba), fruktooligosakarida (asparagus, pisang, dan bawang), inulin (akar chikori, umbi-umbian dan bawang), serta β-glucan (jamur dan kacang – kacangan). Probiotik berdasarkan WHO dapat didefinisikan sebagai mikroba yang jika dikonsumsi dalam jumlah adekuat atau sesuai dapat memberikan manfaat bagi kesehatan tubuh, dengan kata lain, umumnya probiotik dalam berbentuk bakteri atau jamur. Contoh dari probiotik adalah *Lactobacillus sp.* dan *Bifidobacterium sp.* Komponen terakhir adalah posbiotik, yakni produk sisa atau ekskreta dari mikroba yang ada pada dalam tubuh manusia, dapat dikatakan posbiotik adalah 'zat buangan' yang berguna bagi tubuh manusia. Sinbiotik secara sederhana 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, dan lain sebagainya. Posbiotik dapat ditemukan dalam jumlah besar pada bagian tubuh yang kontak erat dengan lingkungan luar, seperti kulit, saluran pernapasan dan saluran cerna. Posbiotik 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. (Davani-Davari *et al.*, 2019),(Marzec and Feleszko, 2020)

Bakteri *Lactobacillus plantarum* merupakan salah satu jenis bakteri asam laktat yang sudah dikenal bersifat ramah lingkungan karena tidak patogenik dan mampu menghambat pertumbuhan bakteri patogen sehingga sering digunakan sebagai probiotik. Produksi asam laktat berkontribusi terhadap penurunan pH dan dapat menghambat pertumbuhan bakteri lain selain bakteri asam laktat. Bakteri asam laktat juga menghasilkan metabolit lain yang berfungsi sebagai anti mikrobia seperti asam asetat, hidrogen peroksida, dan bakteriosin. Kemampuan penghambatan terhadap

bakteri selain bakteri asam laktat meningkat sejalan dengan penurunan pH. Penurunan pH terjadi karena adanya pembentukan metabolit berupa asam.(Melgar-Lalanne, G.,2012)

Manfaat dari penggunaan *Lactobacillus plantarum* sebagai prebiotik dalam pengobatan dermatitis atopik dibuktikan oleh sebuah studi acak klinis terkontrol pada tahun 2017, dimana terdapat penurunan yang signifikan pada skor SCORAD dari pasien yang diberikan prebiotik Lactobacillus plantarum IS-10506 (LP IS-10506) dibandingkan dengan kelompok kontrol, namun untuk penurunan IgE serum, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara keduanya.(Bonita, Hidayati and Prakoeswa, 2017)

Penelitian efektivitas mikrobioma topikal terhadap dermatitis atopik masih sedikit sekali di lakukan oleh karena itu, berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, penulis tertarik untuk menilai efektivitas mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacilllus plantarum* terhadap kadar *interleukin – 17* dan kolonisasi dari *Staphylococcus aureus.*

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah di atas, maka rumusan masalah adalah:

1. Apakah pemberian mikrobioma topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum* dapat memperbaiki tingkat keparahan dari dermatitis atopik yang dinilai dari SCORAD?
2. Apakah pemberian mikrobioma topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum dapat menurunkan kolonisasi Staphylococcus aureus* pada penderita dermatitis atopik?

3. Apakah pemberian mikrobioma topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum* dapat menurunkan kadar interleukin-17 pada penderita dermatitis atopi ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas mikrobiom topikal pada pengobatan dermatitis atopi.

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

a. Menilai peranan mikrobiom topikal yang mengandung Lactobacillus plantarum terhadap perbaikan klinis pada dermatitis atopik
b. Menilai pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum* terhadap kolonisasi *Stapylococcus aureus* pada kulit penderita dengan dermatitis atopik
c. Menilai pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum* terhadap penurunan kadar interleukin 17 (IL-17) pada penderita dermatitis atopik

1.4 Manfaat Penelitian

1. Untuk Pendidikan

a. Data efektivitas penggunaan mikrobiom terhadap dermatitis atopi.
b. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menjadi bahan acuan terhadap perkembangan penyakit dermatitis atopi.
c. Menambah pengetahuan terhadap agen baru yang dapat digunakan untuk memperbaiki genetik mikrobioma pada penderita dermatitis atopi.

2. Untuk Pelayanan

a. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk meningkatkan pelayanan masyarakat dalam penanganan kasus dermatitis atopi.

b. Pasien mendapatkan tambahan obat yang dapat diaplikasikan untuk dermatitis atopi.

3. Untuk Penelitian Lanjutan

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan dasar untuk penelitian selanjutnya.

1.5 Hipotesis Penelitian

Adapun Hipotesis pada penelitian ini adalah :

1) Terdapat perbaikan klinis pada penderita dermatitis atopik setelah diterapi dengan mikrobiom topikal yang dinilai dengan SCORAD

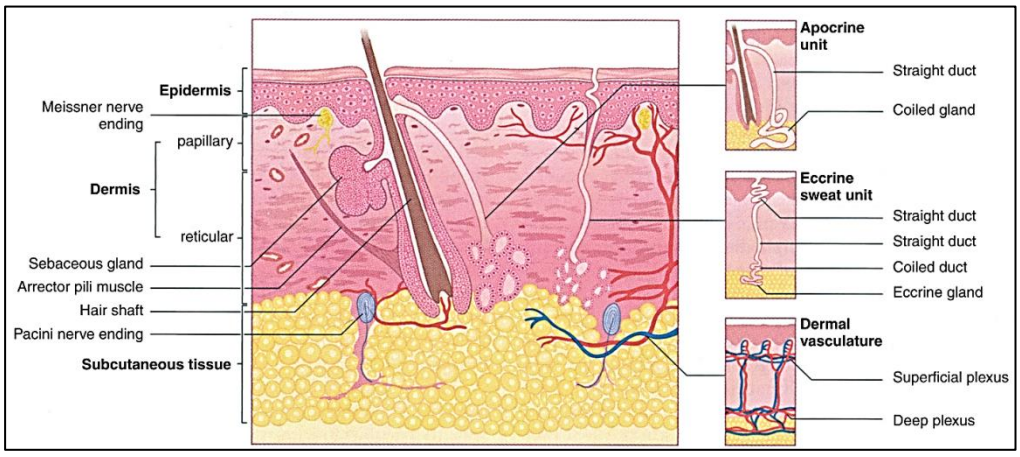
2) Terdapat penurunan kolonisasi *Staphylooccus aureus* pada kulit penderita dermatitis atopik setelah diterapi dengan mikrobiom topikal.

3) Terdapat penurunan kadar interleukin-17 (IL-17) pada penderita dermatitis atopik setelah diterapi dengan mikrobiom topikal.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Struktur Kulit

Kulit atau integumen merupakan salah satu organ terbesar yang ada pada tubuh manusia. Kulit memegang peranan penting dalam mekanisme perlindungan tubuh karena letaknya yang bersinggungan langsung dengan dunia luar. Secara anatomis kulit terdiri atas beberapa lapisan dan dibagi menjadi tiga (dari luar ke dalam) : epidermis, dermis, dan hipodermis (seringkali disebut sebagai lapisan subkutan) (Gambar 1).(Kim and Dao, 2021)

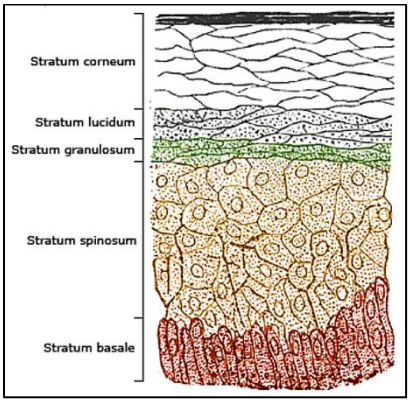


Gambar 1. Struktur anatomis kulit. (Kolarsick, 2019)

Selain berperan sebagai pelindung fisik dari dunia luar, kulit mempunyai fungsi vital lain, yakni : 1) termoregulasi (mengatur suhu tubuh), 2) sensasi, 3) penampungan serta retensi cairan tubuh (mencegah kehilangan air berlebih), 4) absorpsi (zat kimia seperti obat – obatan), 5) penampilan (estetika), 6) Imunitas dan proteksi sinar UV, dan 7) tempat dihasilkannya vitamin D. Elastisitas serta kekokohan kulit juga merupakan faktor penting untuk manusia dapat bergerak dan beraktivitas, ditambah lagi ciri fisik kulit yang spesifik pada tiap bagian tubuh. Sebagai contoh, kulit pada bagian ujung jari tangan memiliki ciri tebal, sensitif terhadap rangsangan sensoris serta lembab, yang membuat kulit tangan cocok untuk mencengkram, berlaku

sebaliknya pada kulit kelopak mata yang tipis dan fleksibel, membuatnya cocok untuk bisa melindungi bola mata dari paparan iritan / benda asing.(McKnight, Shah and Hargest, 2022)

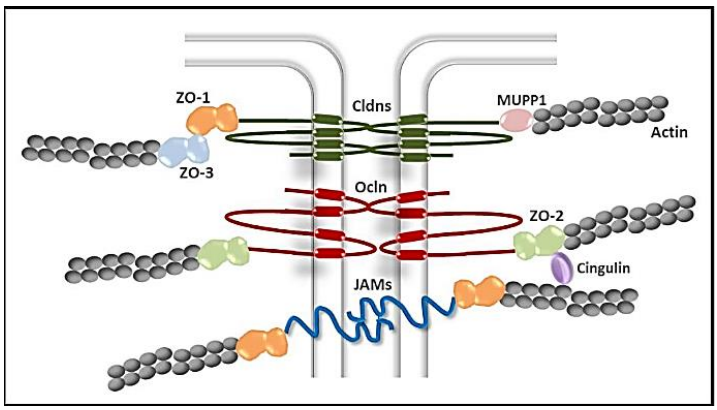
Epidermis terdiri atas 5 (lima) lapis, dari luar ke dalam, yakni 1) stratum korneum, 2) stratum lusidum, 3) stratum granulosum, 4) stratum spinosum, dan 5) stratum basale (Gambar 2). Stratum korneum terdiri atas sel non – proliferatif dan komponen inorganik yang disebut dengan keratinosit. Lapisan ini juga memiliki kadar keratin yang melimpah dan merupakan salah satu komponen utama dari proteksi pada kulit. Terdapat komponen protein yang disebut *cell envelope*, yakni sebuah lapisan protein yang tidak larut baik pada lemak maupun air. *Cell envelope* pada keratinosit, bersamaan dengan komponen protein lainnya seperti sistatin, desmoplakin dan filaggrin berkontribusi pada kekokohan struktur kulit serta sifat dari kulit yang mampu menahan air, sehingga dapat meredam *transepidermal water loss* (TEWL) atau hilangnya cairan melalui kulit.(Yousef and Alhajj, 2021)



Gambar 2. Lima lapisan dari epidermis. (Virendra N., 2018)

Komponen protektif lainnya pada stratum korneum berupa *tight junction* (TJ) dan senyawa lipid permukaan. TJ pada epidermis kulit manusia meliputi claudin-1, claudin-23, dan occludin (Gambar 3). TJ dilengkapi oleh protein imunologis lainnya seperti TLR-2 (*Toll – like receptor 2*), NOD-*like receptor*, dan TLR tipe lainnya.

Rusaknya atau terganggunya komponen dari TJ akan mengaktivasi reaksi imunologis seperti pada kasus abrasi kulit, infeksi, dan paparan kulit terhadap iritan / alergen.(Balda and Matter, 2014)



Gambar 3. *Tight junction* epidermal. (Bäsler et al., 2016)

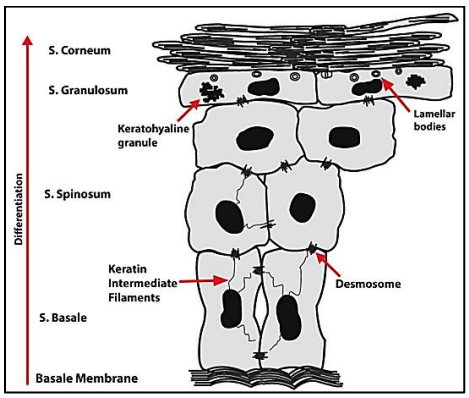
Dermis adalah lapisan kedua setelah epidermis yang memiliki beberapa komponen penting yang meliputi : jaringan ikat (kolagen dan glikosaminoglikan), folikel rambut, pembuluh darah, kelenjar sebasea (sebum), kelenjar keringat, serta komponen persarafan kulit (Gambar 1).(Yousef and Alhajj, 2021) Dermis dibagi menjadi 2 (dua) lapisan ; lapisan papiler dan retikuler. Lapisan papiler dari dermis merupakan lapisan yang paling dekat dengan epidermis dan berisikan serabut saraf, reseptor taktil, sel imun seperti makrofag dan sel Dendritik, sedagkan lapisan retikuler berisikan jaringan padat dan komponen turunan dari epidermis seperti folikel rambut, kelenjar keringat, dan sebasea.(Bonifant and Holloway, 2019)

2.2 Komponen Lipid Permukaan

Epidermis mampu berfungsi sebagai sawar mekanik, sawar imunologis, serta media penahan air (*water – retaining property*) karena mengandung berbagai senyawa lipid seperti seramid, *non – esterified fatty acid* (NEFA), kolesterol, kolesterol ester, dan kolesterol sulfat. Hubungan antara keratinosit dengan lipid pada epidermis dapat dianalogikan sebagai batu – bata dengan semen (*brick and mortar*), dimana batu bata

adalah keratinosit, dan antar ‘bata’ dilekatkan oleh semen ; yakni komponen lemak serta TJ (Gambar 4).

Proses pembentukan lipid adalah sebagai berikut : fosfolipid dari stratum basale didegradasi melalui reaksi enzimatik menjadi gliserol, rantai asam lemak bebas, dan glukosilseramid yang nantinya senyawa ini merupakan bahan dasar dari pembuatan seramid. Senyawa seramid akan bereaksi dengan lipid – dimana lipid ini dihantarkan dalam bentuk vakuola (kantung kecil) yang disebut badan lamellar, badan lamellar terdapat pada stratum granulosum dan mengandung sfingomielin serta fosfolipid, badan lamellar akan mengeluarkan kedua senyawa tersebut melalui proses eksositosis, proses ini terjadi pada perbatasan stratum korneum dan stratum basale. (Knox and O’Boyle, 2021)



Gambar 4. Susunan *brick & mortar* dari keratinosit dan komponen lipid + TJ. (Knox and O’Boyle, 2021)

2.3 Dermatitis Atopik

2.3.1 Definisi dan Epidemiologi

Dermatitis atopik adalah suatu kelainan kulit kronis yang dicirikan oleh lesi kulit yang sangat gatal dan disebabkan oleh kelainan respons inflamasi. Oleh karena gatal yang hebat dan perjalanan penyakit yang dimulai sejak usia dini (*early onset*), dermatitis atopik sangat berpengaruh terhadap kualitas hidup penderitanya. Secara

global, 10 – 20% dermatitis atopik terjadi pada masa anak – anak dan sekitar 1 – 3% pada orang dewasa, angka yang tercatat dapat lebih tinggi pada negara maju.

Perjalanan penyakit dari dermatitis atopik dimulai pada saat pasien masih bayi, dengan 45% kasus dimulai pada 6 bulan pertama kehidupan, kemudian 60% pada 1 tahun pertama, dan 85% pada saat balita. Beberapa studi menyatakan bahwa kemunculan dermatitis atopik pada seseorang dapat menjadi prediktor untuk alergi terhadap makanan tertentu. Hasil dari studi lain juga menyatakan bahwa sekitar 50 % pasien yang mengalami dermatitis atopik pada usia < 2 tahun cenderung akan menderita asthma pada tahun – tahun berikutnya. Akan tetapi, meskipun prevalensi cukup tinggi pada anak – anak, hampir 70% pasien dengan dermatitis atopik akan mengalami resolusi sebelum memasuki usia remaja (*self – limiting*).(Kapur, Watson and Carr, 2018)

2.3.2 Etiologi dan Faktor Risiko

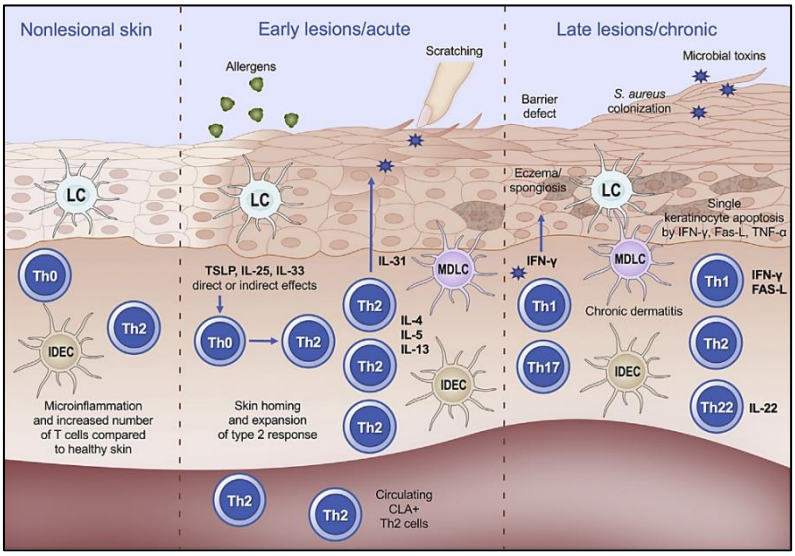
Penyebab dari dermatitis atopik bersifat multifaktorial namun secara umum dibagi menjadi 3 (tiga) faktor : faktor genetik, faktor lingkungan, dan kelainan respons imunologis. Ketiga faktor ini saling bersinergi dalam menyebabkan kelainan (defek) pada sistem sawar kulit (terutama epidermis) dan sistem imunitas, baik imunitas non – spesifik dan imunitas spesifik. (Kang, 2019)

Faktor genetik dari dermatitis atopik meliputi polmorfisme gen yang mengatur komponen TJ pada sawar kulit dan pola herediter (keturunan) ; jika satu dari dua orang tua pasien mengidap dermatitis atopik, maka kemungkinan untuk pasien menderita dermatitis sebesar 50% atau bahkan lebih, jika kedua orang tua pasien menderitanya, maka kemungkinan akan naik menjadi 80%. Salah satu polimorfisme gen yang terjadi adalah kelainan pada filaggrin (*filament aggregating protein*). Defek

pada gen yang mengatur filaggrin ditemukan sekitar 30% dari keseluruhan kasus dermatitis atopik, termasuk pada rinitis alergi.

Faktor lingkungan umumnya bukan merupakan agen kausatif namun bisa menjadi agen pencetus dari gejala alergik, seperti mengonsumsi makanan atau produk tertentu dengan kandungan alergen di (telur, susu, kacang – kacangan dan beberapa tepung).(Kolb and Ferrer-Bruker, 2021)

Faktor imunologis meliputi kelainan (disregulasi) imun, yakni hipersensitivitas yang dicirikan oleh adanya pergeseran tipe sel T penolong 1/Th1 menjadi sel T penolong 2/Th2 dalam membasime antigen asing. Pergeseran dari tipe sel turut berujung pada perbedaan dari sitokin yang dilepaskan (Gambar 5). Kelainan ini tidak luput dari interaksi genetik yang sebelumnya telah disebutkan seperti polimorfisme reseptor sitokin dan kelainan pada sistem pengenalan antigen asing, yakni HLA (HLA-DRB1), TLR, dan NOD-*like receptor*. Disregulasi imun, bersamaan dengan faktor genetik dan lingkungan dapat saling terikat satu dengan yang lainnya (*interplay*) dalam patogenesis dermatitis atopik.(Park *et al.*, 2012),(Leung, 2013)



Gambar 5. Mekanisme patologis dari dermatitis atopik dan alergi. (Sugita and Akdis, 2020)

2.3.3 Patogenesis dan Patofisiologi

Patogenesis sentral dari dermatitis atopik adalah 1) adanya defek atau kelainan pada proses keratinisasi (yang diakibatkan oleh dua faktor yang sebelumnya disebutkan) sehingga menimbulkan defek pada sistem sawar kulit, dan 2) kelainan respons imun.(Park *et al.*, 2012),(Leung, 2013)

2.3.3.1 Defek pada Sawar Kulit dan Lingkungan

Adanya defek pada sawar kulit membuat invasi dari berbagai senyawa asing (faktor lingkungan) seperti mikroba serta alergen menjadi lebih mudah, invasi alergen / mikroba selanjutnya akan mengalami proses sensitisasi oleh imunoglobulin E (IgE) dan memicu pelepasan sitokin tipe – 2, yakni sitokin yang berperan dalam proses terjadinya alergi, seperti IL-4, IL-5, dan IL-13. (Gambar 5).(Sugita and Akdis, 2020)

2.3.3.2 Kelainan Respons Imun

Kelainan respons imun pada pasien dermatitis atopik memiliki ciri berupa reaksi alergi (hipersensitivitas). Terdapat dua tipe reaksi alergi, reaksi tipe I merupakan reaksi yang dicirikan dengan tingginya kadar IgE serta aktivitas dari Th2 yang mendominasi tipe sel T yang lain dan tipe II ; merupakan tipe (respons) non – alergenik. Setelah sitokin (IL-4 dan IL-13) dilepaskan oleh sel Th2, terjadi pelepasan susulan dari senyawa yang disebut *periostin*, periostin memiliki peran krusial dalam proses perusakan sawar kulit. Sekresi tambahan dari IL-13, IL-24, dan periostin oleh keratinosit serta sel imun lainnya akan membuat penurunan ekspreksi dari filaggrin (protein yang berfungsi untuk menyatukan / merapatkan ikatan keratinosit), sehingga menambah keparahan dari disfungsi sawar kulit yang sudah ada.(Sugita and Akdis, 2020)

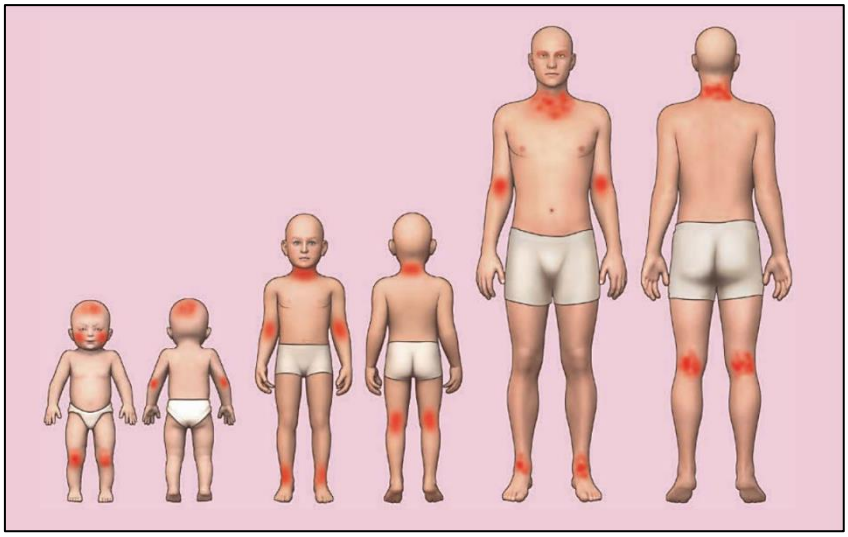
2.3.3.3 Faktor Non – Imunologis

Faktor non – imunologis yang turut terlibat dalam patogenesis serta patofisiologi dari dermatitis atopik meliputi aktivitas menggaruk (*scratching*) dari lesi yang gatal ; hal ini akan membuat sistem sawar kulit menjadi lebih rusak lagi dan memperparah defek yang sudah ada, kemudian suhu dan kelembaban yang rendah dapat menjadi faktor pencetus dari terjadinya reaksi alergenik pada pasien yang menderita kelainan ini. Mekanisme lainnya dari reaksi alergi yang kronis adalah invasi dari mikrobiota normal (*normal flora*) pada kulit. (Peng and Novak, 2015)

2.3.4 Diagnosis Dermatitis Atopik

2.3.4.1 Manifestasi Klinis – Kulit

Gejala yang sangat umum dirasakan pada pasien dermatitis atopik adalah gatal yang hilang timbul, berkepanjangan/menetap (tidak hilang dengan pengobatan/dengan digaruk), serta gatal (umumnya) hanya terjadi pada bagian tubuh tertentu saja – atau gatal pada *tempat predileksi* (Gambar 6). Tempat predileksi berbeda – beda, sangat bergantung pada usia penderita. Penelusuran riwayat melalui anamnesis untuk mengetahui tempat tinggal (infeksi), atau riwayat keluarga dengan dermatitis atopik dan/atau penyakit alergi lainnya dapat membantu mengerucutkan berbagai kemungkinan dari etiologi gatal dan ruam, terutama pada pasien anak – anak, karena seluruh informasi yang didapat berasal dari salah satu atau kedua orang tua.



Gambar 6. Tempat predileksi dari lesi dermatitis atopik. (Kang, 2019)

Lesi gatal umumnya menampilkan gambaran eritema (kemerahan), namun temuan tersebut akan susah terlihat pada pasien yang berkulit gelap, sehingga warna cenderung biru keunguan (*violaceous*). Manifestasi lainnya selain ruam, lesi papilovesikula dan krutsa akibat penggarukan adalah adanya aksentuasi folikular (reaksi alergi dan inflamasi yang terjadi pada jaringan di sekitar folikel rambut). Likenifikasi kulit dengan puncak yang datar (*flat – topped*) dapat terlihat. Pada anak kecil atau balita, lesi dan area gatal (serta bekas luka garukan) dapat terlihat pada muka, kulit kepala (*scalp*), serta lutut, namun jarang pada lipatan kaki, lipatan popok maupun leher, seiring bertambahnya usia, manifestasi kulit pada tempat predileksi mulai bergeser ke arah aksial serta lipatan (fleksor) – yang meliputi : leher, lipatan betis, dan daerah fossa antekubital.(Lopez Carrera *et al.*, 2019)

2.3.4.2 Manifestasi Klinis – Non-Kulit & Komorbiditas

Manifestasi pada bagian lain terjadi karena reaksi alergi sistemik (aktivasi sel Th2 dan produksi IgE yang meningkat) seperti : alergi makanan, rinitis alergi, serta asthma. Terdapat julukan '*atopic march'* atau 'barisan atopi' dan diurutkan berdasarkan yang pertama kali muncul, yakni 1) dermatitis atopi, 2) rinitis alergi, dan

3) asthma, namun ketiga gejala ini dapat terjadi secara berurutan, acak, ataupun kombinasi. (Carrascosa and Morillas-Lahuerta, 2020),(Kolb and Ferrer-Bruker, 2021)

2.3.4.3 Pemeriksaan Penunjang, Kriteria Diagnosis, dan Klasifikasi

Terdapat beberapa pemeriksaan laboratorium seperti uji KOH untuk menyingkirkan dugaan infeksi jamur, uji *mineral oil* untuk mendeteksi adanya infeksi skabies. Uji alergi seperti *patch test* dilakukan untuk 1) mendeteksi apakah pasien memiliki alergi, 2) mengetahui alergen bagi pasien (jika memang ada).(Kang, 2019)

Berbagai macam instrumen untuk menegakkan diagnosis dari dermatitis atopik telah ditetapkan, seperti kriteria Hanifin-Rajka, yakni berdasarkan manifestasi klinis mayor dan minor (Gambar 7), kriteria *UK Working Party* yang secara sederhana menetapkan bahwa diagnosis dermatitis atopik dapat ditegakkan jika ada lesi gatal (pruritus) ditambah dengan setidaknya 3 (tiga) atau lebih gejala penyerta (Gambar 8).(Sinclair *et al.*, 2014),(Puri *et al.*, 2019)

Major criteria (3 or more required)	Minor criteria (3 or more required)
Pruritus Typical morphology and distribution • Flexural lichenification or linearity in adults • Facial and extensor involvement in infants and children Chronic or chronically-relapsing dermatitis Personal or family history of atopy (asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis)	Xerosis Ichthyosis, palmar hyperlinearity, or keratosis pilaris Immediate (type 1) skin-test reactivity Raised serum IgE Early age of onset Tendency toward cutaneous infections (especially *S. aureus* and herpes simplex) or impaired cell-mediated immunity Tendency toward non-specific hand or foot dermatitis Nipple eczema Cheilitis Recurrent conjunctivitis Dennie-Morgan infraorbital fold Keratoconus Anterior subcapsular cataracts Orbital darkening Facial pallor or facial erythema Pityriasis alba Anterior neck folds Itch when sweating Intolerance to wool and lipid solvents Perifollicular accentuation Food intolerance Course influenced by environmental or emotional factors White dermographism or delayed blanch

Gambar 7. Kriteria diagnosis Hanifin – Rajka untuk dermatitis atopik. (Puri et al., 2019)

Table 1. Revised criteria for the diagnosis of atopic dermatitis[5]

Must have:

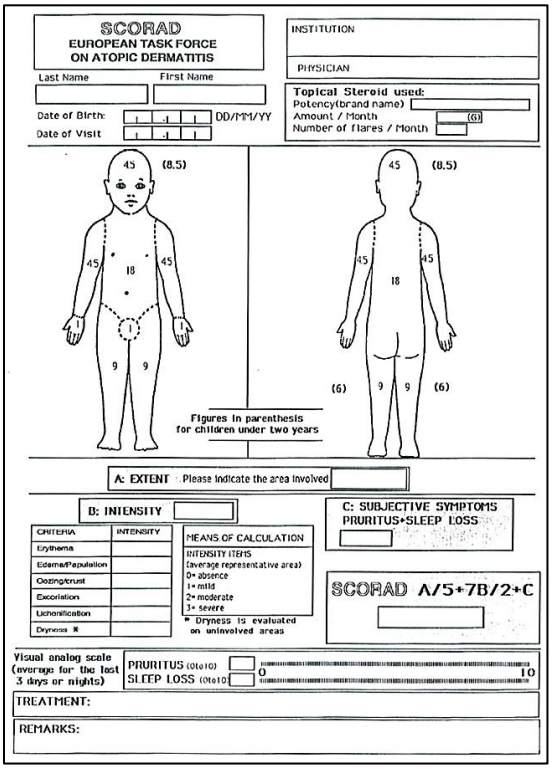
- Pruritus/itching

Plus three or more of the following:

- History of flexural dermatitis (front of elbows, back of knees, front of ankles, neck, around the eyes) or involvement of cheeks and/or extensor surfaces in children aged >18 months
- Visible flexural dermatitis involving the skin creases (or the cheeks and/or extensor surfaces in children aged >18 months)
- History of a dry skin in the past year
- History of asthma or hay fever (or atopic disease in a first-degree relative in children <4 years of age)
- Onset <2 years (for children aged ≥4 years at time of diagnosis)

Gambar 8. Kriteria *UK Working Party Group*. (Sinclair et al., 2014)

Stratifikasi derajat keparahan dari dermatitis atopik dapat dilakukan berdasarkan sistem skoring dari *SCORing for Atopic Dermatitis* / SCORAD (Gambar 9). Interpretasi : < 25 = ringan, 25 – 50 = sedang, > 50 = berat.



Gambar 9. Kuesioner SCORAD untuk menilai derajat keparahan.

2.3.5 Tatalaksana 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, hindari penggunaan emolien dengan parfum dan/atau mengandung alergen.

Kortikoteroid 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. Mengingat steroid merupakan obat keras dan pasien

umumnya berusia kanak – kanak, ditambah lagi dengan pemberian obat salep atau krim yang tidak memiliki ukuran/patokan tertentu, maka terdapat satuan yakni satuan ujung jari, atau *fingertip unit* (FTU)

Area that needs treatment	FTUs (adults)	FTUs (children 1-2 years)
Face and neck	2.5	1.5
One hand and fingers	1	0.5
One arm, hand, and fingers	4	1.5
Chest and abdomen	7	2
Back and buttocks	7	3
One leg and foot	8	2

Gambar 10. FTU untuk pemberian steroid pada pasien. (Thomsen, 2014)

Steroid dengan kekuatan lemah dan sedang digunakan pada anak – anak, atau bagian kulit yang tipis (wajah, daerah lipatan, selangkangan, area anogenital) ; steroid kuat dan sangat kuat untuk bagian tubuh dengan kulit yang tebal. 1 FTU = ~ 0.5 g krim.(Thomsen, 2014),(Kang, 2019)

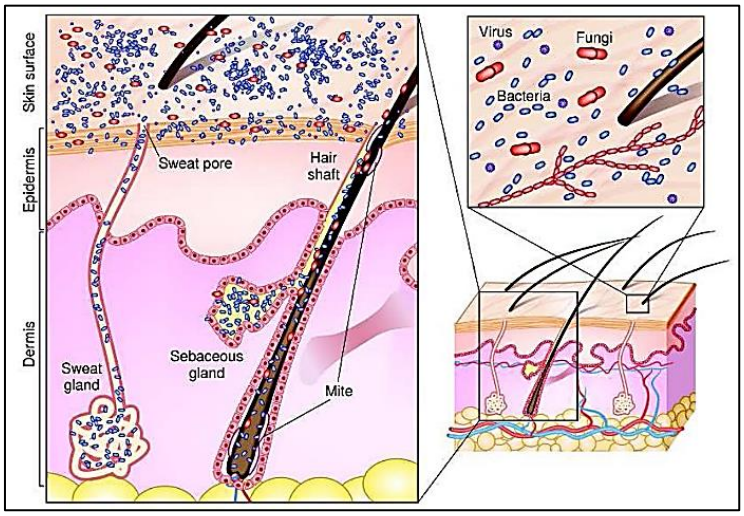
Inhibitor kalsineurin: Obat ini berfungsi untuk meredam reaksi inflamasi dengan cara menghambat aktivasi dari sel T, sehingga produksi serta pelepasan sitokin proinflamasi menjadi terhambat.(Crissinger, 2014)

Fototerapi: Menggunakan gelombang cahay 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)

2.4 Mikrobioma Kulit

Sebagai organ terbesar sekaligus organ yang langsung terpapar dengan dunia luar, kulit merupakan habitat dari berbagai macam mikroorganisme, seperti bakteri, virus, jamur, dan mikroorganisme lainnya. Kulit juga memiliki banyak struktur

aksesori (*appendages*), seperti batang rambut, folikel rambut, pori – pori, dan sistem kelenjang (Gambar 11).(Bjerre, 2017) (Erin Chen, 2018)



Gambar 11. Mikrobioma kulit. (Kong, 2017)

Secara garis besar, terdapat dua jenis / kelompok dari mikroorganisme yang mendiami kulit manusia : mikroba residen dan mikroba transien/sementara. Mikroba residen (*resident flora*) merupakan mikroogranisme yang selalu ada di permukaan kulit maupun struktur yang berkaitan (folikel rambut, sistem infundibulum, maupun kelenjar keringan dan sebasea), sedangkan mikroba transien adalah mikroba yang hanya ada di kulit / tubuh manusia pada saat tertentu saja dan umumnya mudah dibasmi dengan prosedur kebersihan, contoh dari mikroba residen berupa : *Streptococcus sp*., kokus gram negatif, *Micrococcus sp*., dan *Bacillus sp*., sedangkan untuk mikroba transien meliputi : *S. aureus*, *Pseudomonas spp*., dan *Candida spp*. (Monistrol, 2013)

2.5 *Lactobacillus plantarum*

2.5.1 Morfologi

L. plantarum adalah bakteri gram positif, berasal dari genus *Lactobacillus*, dan merupakan bakteri anaerob fakultatif. *L.plantarum* dapat ditemukan pada makanan

yang difermentasi (keju dan susu), produk sayuran (acar, zaitun, dan sauerkraut), serta saluran cerna manusia, yakni rongga mulut, usus, hingga feses.(Behera, 2018)

2.5.2 Metabolisme

L. plantarum memfermentasikan amigdalin, sellobiosa, eskulin, glukonat, mannitol, melezitosa, melibiosa raffinosa, ribosa, sorbitol, dan sukrosa. Bakteri ini sensitif terhadap pemberian Bakteriosin. *L. plantarum* juga merupakan bakteri yang tahan terhadap kadar garam serta keasaman tinggi, atas kelebihan inilah, bakteri ini umum digunakan dalam bidang bioteknologi dan teknologi pangan sebagai agen fermentasi dari produk sayuran (acar, dll).(Melgar-Lalanne, 2012)

2.5.2 Manfaat

Selain digunakan dalam proses fermentasi produk pangan, *L. plantarum* dapat diolah menjadi probiotik, yakni mikroorganisme hidup yang membawa dampak positif bagi kesehatan tubuh. Berdasarkan uji *in vitro* efek probiotik dari *L. plantarum* berasal dari kemampuan bakteri ini dalam berinteraksi dengan reseptor sel epitel saluran cerna, yang akhirnya mampu meningkatkan integritas serta ketintakan membran mukosa dan bertindak sebagai agen imunomodulator.(Melgar-Lalanne, 2012)

Sebuah studi yang dilakukan oleh Prakoeswa et al. pada uji klinis acak terkendali mengenai efek probiotik *L. plantarum* IS-10506 yang diolah menjadi suplemen (dari olahan *dadih*) pada pasien anak dengan dermatitis atopik, menunjukkan terjadi perbaikan yang signifikan berdasarkan skor SCORAD pada kelompok probiotik dibandingkan dengan plasebo.(Prakoeswa *et al.*, 2017)

2.5.3 Klasifikasi *Lactobacillus plantarum*

Secara garis besar *Lactobacillus plantarum* dibagi menjadi dua subspesies, yakni *Lactobacillus plantarum plantarum* dan *Lactobacillus plantarum argentoratentsis*, adapun spesies lain yang memiliki kedekatan homologi dan fenotipe yang sangat mirip dengan *Lb.plantarum* adalah *Lb. pentosus, Lactobacillus paraplantarum, Lb. fabifermentans, Lb. xiangfangensis* dan *Lactobacillus arizonensis.* Kelima spesies ini umumnya dikelompokkan menjadi suatu kesatuan yang disebut *Lb. plantarum group* (LPG) (Behera, 2018),(Syrokou *et al.*, 2022)

Terdapat sekitar 2000 gen yang sejauh ini dapat diidentifikasi dari sekian banyak untai (*strain*) dari *L.plantarum*, salah satunya adalah IS-10506.(Melgar-Lalanne, 2012)

2.6 *Staphylococcus aureus*

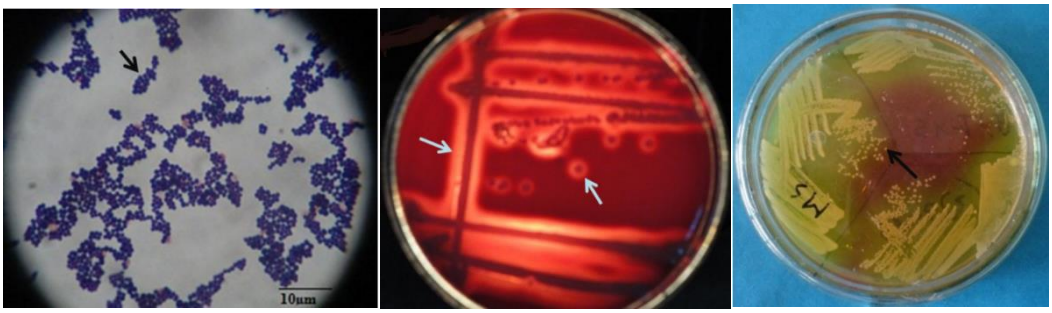
2.6.1 Morfologi dan Persebaran

S. aureus merupakan bakteri gram positif, berbentuk kokus (bundar) dan tersusun secara berkelompok (Gambar 12). *S.aureus* bersifat anaerob fakultatif dan dapat mengkolonisasi sekitar 30% individu yang sehat. *S.aureus* merupakan mikroba transien sekaligus patogen oportunistik (hanya bersifat patogenik pada saat sistem imunitas terganggu, seperti pada pasien penderita dermatitis atopik yang memiliki defek pada sawar kulit). *S.aureus* paling umum diisolasi dari kulit, ketiak, selangkangan, serta rongga hidung.(Rasheed and Hussein, 2021)

2.6.2 Metabolisme dan Pertumbuhan

S.aureus pada kultur agar darah memiliki tampilan koloni yang halus, sedikit ada elevasi, berwarna kekuningan, dan memiliki zona hemolisis pada agar darah (Gambar 12). Warna kuning ini berasal dari *staphyloxanthin*, yakni pigmen yang

berwarna kuning. *S.aureus* memfermentasi mannitol, yang membedakannya dengan *S.epidermidis* (Gambar 12). *S.aureus* membelah dengan cara pembelahan biner dan replikasi terjadi secara optimal pada suhu 18-40°C. (Rasheed and Hussein, 2021)



Gambar 12. Identifikasi *S.aureus.* (Jahan et al., 2015)
Kiri: Tampilan mikroskopik *S.aureus* (pewarnaan gram), **Tengah:** Hemolisis β pada agar darah, **Kanan:** Fermentasi mannitol menjadikan agar berwarna kuning (MS=*mannitol salt*)

2.6.3 Kolonisasi *S. Aureus* pada Kulit dengan Dermatitis Atopik

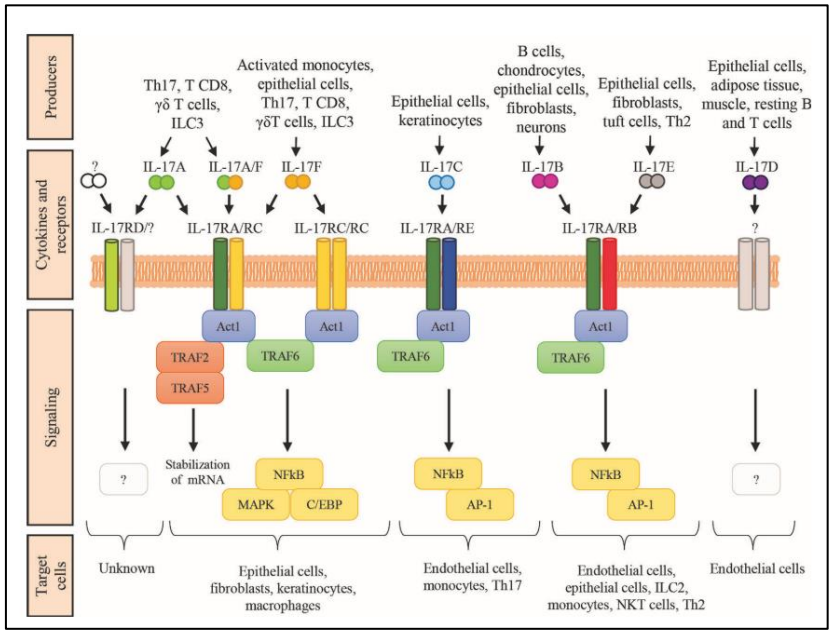
S.aureus umumnya merupakan mikroba transien dan hanya menginhabitasi 30% individu yang sehat, namun keadaan ini berbeda pada pasien dengan dermatitis atopik. Studi menunjukkan bahwa sampel pasien dermatitis atopik mengandung lebih banyak kuman *S.aureus* pada permukaan kulitnya dibandingkan dengan individu yang sehat, hal ini terjadi karena 1) terjadi disbiosis pada mikrobioma kulit pasien dengan dermatitis atopik, yang menyebabkan populasi mikroba residen seperti *Streptococcus, Propionibacterium,* dan *Corynebacterium* justru menurun, 2) karena adanya defek pada sawar kulit serta kelainan keratinisasi membuat *S.aureus* menjadi lebih mudah menginvasi jaringan yang dalam dan menimbulkan kerusakan *via* toksin stafilokokal. Kelainan keratinisasi juga dikatikan dengan perubahan dari ekspresi berbagai protein, salah satunya adalah fibronektin. Fibronektin merupakan ligan bagi *fibronectin – binding protein* (FnBP) yang ada pada permukaan sel *S.aureus*. Peningkatan jumlah ligan yang cocok ditambah dengan menurunnya populasi mikroba kompetitor dari

S.aureus membuat kuman ini mampu mengkolonisasi kulit pasien dengan dermatitis atopik. (Geoghegan, 2018)

2.7 Interleukin – 17 (IL-17)

2.7.1 Struktur dan Karakteristik Biomolekuler Interleukin – 17 (IL-17)

Interleukin – 17 pertama kali ditemukan pada tahun 1993 dari sel T pada mencit. IL-17 awalnya diidentifikasi sebagai *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 8* (CTLA-8) karena memiliki susunan asam amino serta untai polipeptida yang mirip (homologi 95%) dengannya. Berdasarkan struktur dan susunan asam amino inilah kemudian IL-17 dikelompokkan menjadi 6 (enam) tipe ; IL-17A sampai dengan IL-17F, IL-17E sering disebut sebagai IL-25 (Gambar 13).(Kostareva *et al.*, 2019)

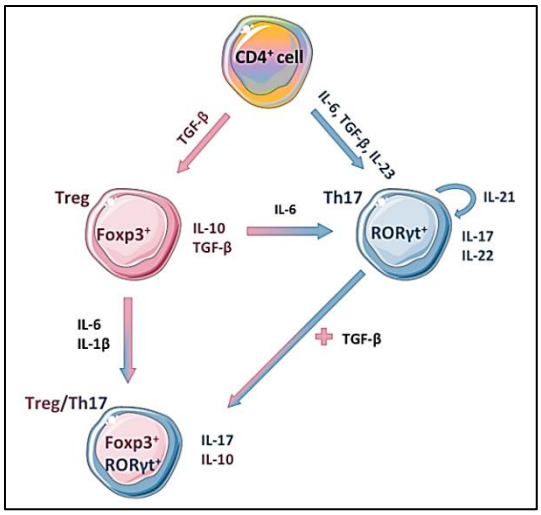


Gambar 13. Anggota/Tipe dari Interleukin – 17 (Brevi et al., 2020)

2.7.2 Peran Interleukin – 17 Secara Umum

IL-17 memegang peranan penting dalam sistem imunitas, baik pada imunitas non – spesifik, humoral, dan seluler ; seperti aktivasi sel T, aktivasi makrofag untuk mengekspresikan TNFα dan IL-1β, kemudian merangsang pelepasan IL-6, IL-8, dan

metaloproteinase matriks oleh fibroblas di jaringan kulit. IL-17 juga turut menstimulasi sel endotel pembuluh darah untuk melepaskan kemoatraktan serta mengekspresikan protein seperti *vascular cell adhesion molecule – 1* dan *intercellular adhesion molecule – 1* (ICAM-1). Ekspresi VCAM-1 dan ICAM-1 merupakan tahapan penting dalam reaksi imunitas karena dapat mempermudah sel imun dari sirkulasi untuk memasuki jaringan kulit yang relatif padat. Produksi serta pelepasan dari IL-17 baik pada mikrobioma kulit (produksi lokal) maupun sistemik, dilakukan oleh sel Th17 yang berasal dari diferensiasi sel T naif atau Treg dengan bantuan sitokin lainnya, yakni IL-6, TGF-β, dan IL-23. (Gambar 14).(Zenobia, 2015)



Gambar 14. Jalur diferensiasi sel Th17. (Lavoz et al., 2020)

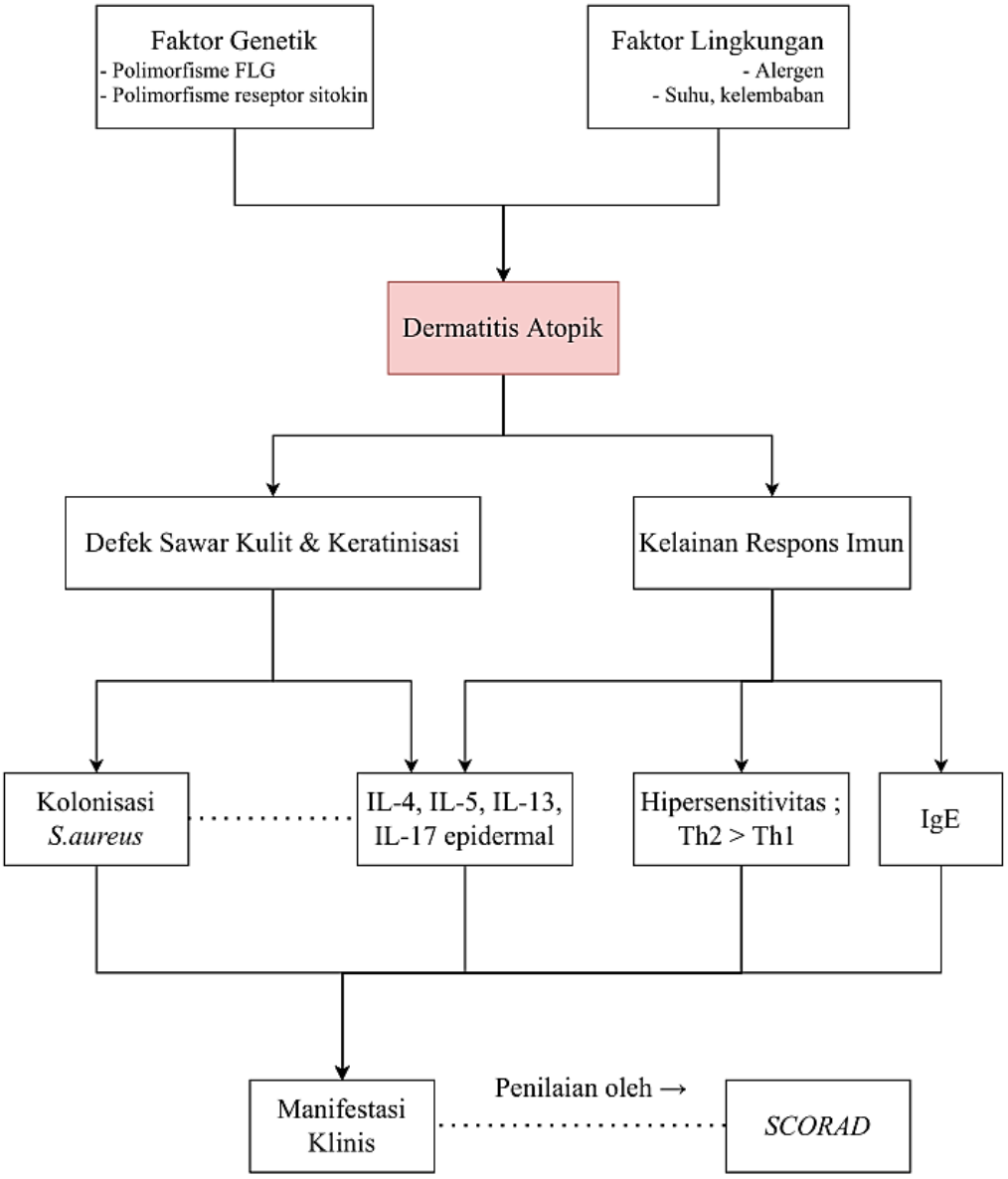
2.7.3 Interleukin – 17 pada Dermatitis Atopik

Persentase dari sel Th17 serta kadar IL-17 pada sampel darah perifer pasien dermatitis atopik menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan individu yang sehat. Peningkatan ini berkorelasi dengan keparahan dari dermatitis atopik (berdasarkan SCORAD). Uniknya, peningkatan kadar IL-17 baik di lapisan epidermis maupun sistemik pada pasien dermatitis atopik tidak dipengaruhi oleh IL-6, IL-23, dan IL-1β, melainkan disebabkan oleh enerotoksin stafilokokal yang

dihasilkan oleh kolonisasi *Staphylococcus aureus* berlebih di permukaan kulit, khususnya stratum korneum.(Sugaya, 2020)

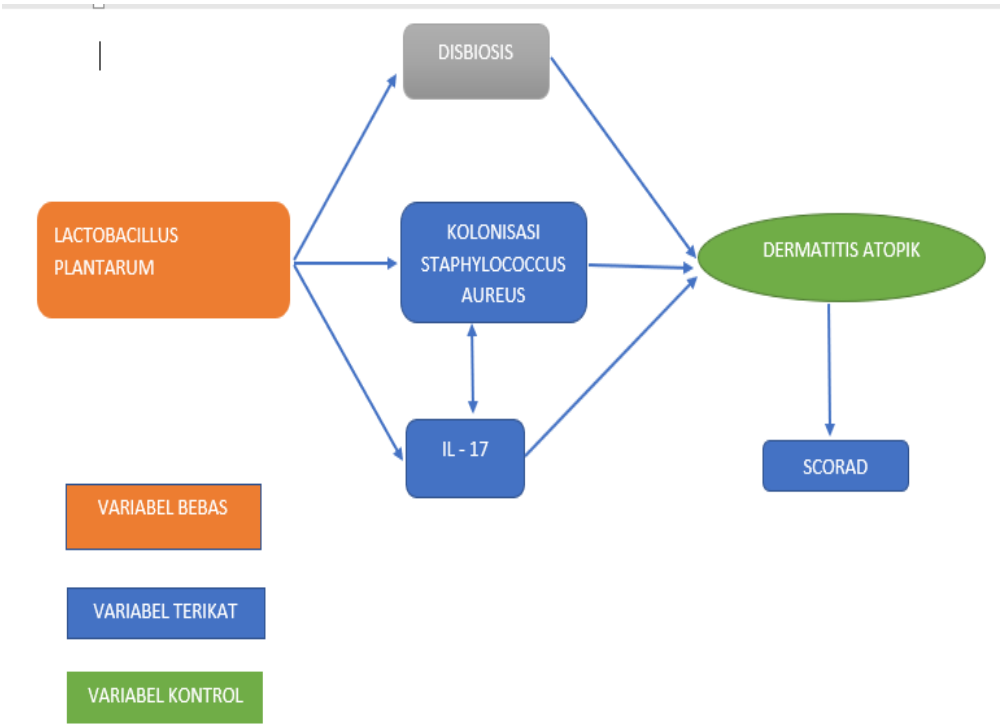
Tingginya kadar IL-17 (khususnya IL-17E) pada lapisan epidermis dapat menyebabkan supresi dari sintesis filaggrin (FLG) oleh keratinosit. FLG, seperti pada pembahasan sebelumnya, merupakan komponen pengikat (*tight junction*) keratinosit, sehingga dapat disimpulkan tingginya kadar IL-17 turut terlibat dalam defek sawar kulit yang terjadi pada dermatitis atopik.(Liu *et al.*, 2020)

2.8 Kerangka Teori



Gambar 15. Kerangka Teori

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 16. Kerangka Konsep