

KARYA AKHIR

**PENGARUH EKSTRAK *LUMBRICUS RUBELLUS* TERHADAP KADAR RASIO
INTERLEUKIN 4/ INTERLEUKIN 10 SERUM DAN PERBAIKAN KLINIS
PENDERITA DERMATITIS ATOPIK RINGAN**

**THE EFFECT OF *LUMBRICUS RUBELLUS* EXTRACTS ON INTERLEUKIN 4 /
INTERLEUKIN 10 SERUM RATIO AND CLINICAL IMPROVEMENT IN MILD
ATOPIC DERMATITIS PATIENT**

ROSANI SRI CAMELIA NURDIN BADOLLAH

C111216201



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

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2021

**PENGARUH EKSTRAK *LUMBRICUS RUBELLUS* TERHADAP KADAR RASIO
INTERLEUKIN 4/ INTERLEUKIN 10 SERUM DAN PERBAIKAN KLINIS
PENDERITA DERMATITIS ATOPI RINGAN**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

Rosani Sri Camelia Nurdin Badollah

Kepada

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

2021

LEMBAR PENGESAHAN THESIS

PENGARUH EKSTRAK *LUMBRICUS RUBELLUS* TERHADAP KADAR RASIO INTERLEUKIN 4/ INTERLEUKIN 10 SERUM DAN PERBAIKAN KLINIS PENDERITA DERMATITIS ATOPIK RINGAN

Disusun dan diajukan oleh :

ROSANI SRI CAMELIA NURDIN BADOLLAH

Nomor Pokok: C111216201

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 29 Mei 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

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

Pembimbing Anggota

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

Ketua Program Studi

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

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. dr. Budu, M.Med.Ed, SpM(K), PhD
NIP: 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rosani Sri Camelia Nurdin Badollah

No. Stambuk : **C111216201**

Program Studi : Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin

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

Makassar, 10 Agustus 2021

Yang menyatakan,

A 1000 Rupiah postage stamp with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'SERULUH RIBU RUPIAH', '1000', and 'METERAI TEMPEL'. The serial number '636CAJX39572123Z' is visible at the bottom.

Rosani Sri Camelia Nurdin Badollah

PRAKATA

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

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

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

Kepada yang terhormat Prof. DR.Dr. Farida Tabri, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing I dan .Dr.dr Anni Adriani, SpKK, FINS DV, FAADV selaku pembimbing II tesis saya, atas segala kebaikan, nasehat, dan bimbingannya sehingga tersusun tesis ini. Serta kepada yang terhormat Dr. dr. Ilham Jaya Patellongi, M.Kes sebagai pembimbing statistik/metode penelitian saya, atas segala ajaran, kebaikan, didikan, serta masukannya sehingga tesis ini dapat selesai. Kepada yang terhormat penguji tesis saya, Prof Nasrun M.Clin,M.Med, Sp.GK, Ph.D dan Dr.dr. Faridha Ilyas, SpKK, FINS DV, FAADV atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpanbalik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan pembimbing dan penguji tesis ini dibalas dengan kebaikan dan berlimpah keberkahan dari Allah SWT.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bimbingan dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan lancar, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi era globalisasi mendatang.

Terima Kasih yang dalam kepada orang tuaku tercinta, ibunda dr. Hj. Roosdiani Nurdin Kasim dan almarhum ayahanda dr. H. Nurdin Badollah SpA atas segala cinta, kasih sayang, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Kupanjatkan doa kepada Sang Maha Kuasa agar mereka senantiasa dilimpahkan keberkahan, kesehatan, rezeki yang baik, dan kebaikan yang tak pernah putus. Kepada saudara-saudaraku tersayang dr Dedy Nurdiansyah Nurdin SpOG M Kes, dr Rosalia Sri Wahyuni dan kakak ipar dr Stevy Fitriani SpKK, M.Kes saya serta keluarga besar saya yang telah mendampingi saya serta memberikan semangat dan dukungan doa serta ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti dalam menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Allah SWT menghimpun segala kebaikan dan menyimpannya di tengah keluarga yang sakinah mawaddah warrahmah.

Penghargaan atas kasih sayang, pengorbanan, kesabaran, pengertian, kesetiaan, dukungan, material dan doanya selama saya menjalani pendidikan ini. Doa dan cinta selalu tcurahkan untuk kebaikan dan keberkahan dari Allah SWT.

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 saya dr. Cintia, dr. Ayu dr. Mia dr. Harwin, dr. Olive dr. Irwan, serta teman-teman sekalian atas segala perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini.

Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tapi telah membantu dalam proses pendidikan penulis dan telah menjadi inspirasi dan peajaran berharga bagi penulis. Doa terbaik terpanjatkan agar kiranya Allah SWT memberi balasan berkali-kali lipat untuk setiap amalan dan input dalam proses pendidikan ini.

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

Makasssar, 10 Agustus 2021

Rosani Sri Camelia Nurdin Badollah

PENGARUH EKSTRAK *LUMBRICUS RUBELLUS* TERHADAP KADAR RASIO INTERLEUKIN 4/ INTERLEUKIN 10 DAN PERBAIKAN KLINIS PENDERITA DERMATITIS ATOPIK RINGAN

Rosani Sri Camelia Nurdin Badollah, Farida Tabri, Anni Adriani, Ilham Jaya Patellongi,
Nasrun, Farida Ilyas

Pendahuluan: Dermatitis atopik merupakan penyakit inflamasi pada kulit yang bersifat kronis, dapat terjadi pada seluruh kelompok usia terutama anak-anak. Salah satu mekanisme dominan terjadinya dermatitis atopi adalah proses inflamasi dengan melibatkan sitokin khususnya IL-4 dan IL-10. Peningkatan kadar IL-4 dan penurunan IL-10 dalam serum berhubungan dengan peningkatan risiko kekambuhan dan keparahan dermatitis atopik. Banyak laporan penelitian menunjukkan bahwa mereka yang terinfeksi cacing memiliki prevalensi rendah terhadap penyakit alergi dan terbukti bahwa infeksi cacing dapat merangsang pembentukan TGF dan interleukin-10 (IL-10), menghambat pembentukan IL-4, IL-5, IL13 dengan merangsang Treg. Saat ini, penggunaan probiotik untuk tatalaksana penyakit alergi sudah banyak dilaporkan/dikembangkan, termasuk penggunaan *Lumbricus Rubellus*.

Tujuan: Untuk mengetahui sejauhmana ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat memengaruhi rasio IL-4/IL-10 serum dalam kaitannya dengan perbaikan derajat dermatitis atopik ringan.

Metode: Digunakan penelitian eksperimental dengan rancangan “*Randomize pre test and post test with control group design*” pada penderita dermatitis atopik ringan yang tidak sedang terinfeksi cacing. Ekstrak *Lumbricus Rubellus* (LR) diberikan selama 2 minggu dan kadar IL-4 dan IL-10 serum untuk menghitung rasio IL-4/IL-10 serum, diperiksa ELISA dari contoh darah yang diambil pada hari ke-1, 8 dan 15. Digunakan uji Statistik Chi-square test, independent t test atau Mann Whitney U test pada batas kemaknaan $\alpha=5\%$

Hasil: Rasio kadar IL4/IL-10 serum menurun setelah pemberian ekstrak LR secara konsisten baik pada H-8 maupun pada H-15. Walaupun pada kontrol juga menurun hingga H-8 tetapi sudah mulai meningkat kembali pada rentang H-8 ke H-15. Hasil uji Chi-square pada rentang waktu ini menunjukkan bahwa kelompok ekstrak LR 8 x lebih banyak menunjukkan rasio IL-4/IL-10 serum menurun atau menetap bila dibandingkan dengan kontrol dan hasil uji Chi-Square menunjukkan nilai $p=0,027$. Terjadi penurunan nilai scorad secara konsisten pada kelompok yang diberi ekstrak LR tetapi belum bermakna secara statistik ($p>0,05$).

Kesimpulan: Pemberian ekstrak LR terbukti dapat menurunkan rasio kadar IL 4/IL-10 serum, tetapi belum diikuti perbaikan klinis yang nyata pada penderita dermatitis atopik ringan.

Kata kunci: Dermatitis Atopi, *Lumbricus rubellus*, Rasio, ELISA

THE EFFECT OF *LUMBRICUS RUBELLUS* EXTRACTS ON INTERLEUKIN 4 / INTERLEUKIN 10 SERUM RATIO AND CLINICAL IMPROVEMENT IN MILD ATOPIC DERMATITIS PATIENT

Rosani Sri Camelia Nurdin Badollah , Farida Tabri, Anni Adriani, Ilham Jaya Patellongi, Nasrun, Farida Ilyas

Introduction : Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease that can occur in all age groups, especially children. One of the dominant mechanisms of atopic dermatitis is an inflammatory process involving cytokines, especially IL-4 and IL-10. Elevated levels of IL-4 and decreased serum IL-10 are associated with an increased risk of recurrence and severity of atopic dermatitis. Many research reports show that those infected with worms have a low prevalence of allergic diseases and it is proven that helminth infections can stimulate the formation of TGF and interleukin-10 (IL-10), inhibit the formation of IL-4, IL-5, IL13 by stimulating Tregs. Currently, the use of probiotics for the management of allergic diseases has been widely reported or developed, including the use of *Lumbricus Rubellus*.

Objective: This study aims to determine the extent to which *Lumbricus Rubellus* extract can affect the serum IL-4/IL-10 ratio in relation to the improvement of the degree of mild atopic dermatitis.

Method: Experimental research is used with the design of "Randomize pre test and post test with control group design" In patients with mild atopic dermatitis who are not infected with worms. *Lumbricus Rubellus* (LR) extract was administered for 2 weeks and serum IL-4 and IL-10 levels were used to calculate the serum IL-4/IL-10 ratio, examined by ELISA of blood samples taken on days 1, 8 and 15. Statistical test Chi-square test, independent t test or Mann Whitney U test was used at the limit of significance =5%

Results: The ratio of serum IL4/IL-10 levels decreased after administration of LR extract consistently on D-8 and D-15. Although the control also decreased to D-8 but it has started to increase again in the range of H-8 to H-15. The results of the Chi-square test in this time range showed that the LR extract group showed 8 x more serum IL-4/IL-10 ratios decreased or persisted when compared to the control group and the Chi-Square test results showed p value = 0.027. There was a consistent decline in the score in the group that was given the LR extract but it was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: Administration of LR extract has been shown to reduce the ratio of serum IL 4/IL-10 levels, but there has not been a significant clinical improvement in patients with mild atopic dermatitis.

Keywords: Atopic Dermatitis, *Lumbricus rubellus*, Ratio, ELISA

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR GAMBAR.....	iii
DAFTAR TABEL & GRAFIK.....	iv
DAFTAR SINGKATAN	v
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. LATAR BELAKANG MASALAH.....	1
1.2. RUMUSAN MASALAH.....	2
1.3. TUJUAN PENELITIAN	3
1.3.1. TUJUAN UMUM	3
1.3.2. TUJUAN KHUSUS.....	3
1.4. MANFAAT PENELITIAN	3
BAB II.....	4
2.1. DERMATITIS ATOPIK.....	4
2.1.1. <i>Definisi Dermatitis Atopik</i>	4
2.1.2. <i>Patogenesis Dermatitis Atopik</i>	4
2.1.3. <i>Peran Sitokin Pada Dermatitis Atopik</i>	9
2.2. DIAGNOSIS.....	12
2.3. PEMERIKSAAN PENUNJANG.....	17
2.4. PENATALAKSANAAN DERMATITIS ATOPIK	18
2.5. EKSTRAK <i>LUMBRICUS RUBELLUS</i>	20
2.6. EKSTRAK CACING TANAH <i>LUMBRICUS RUBELLUS</i> TERHADAP IL-4.....	21
2.7. KERANGKA TEORI.....	22
2.8. KERANGKA KONSEP	23
2.9. HIPOTESIS	24
BAB III METODE PENELITIAN.....	25
3.1. RANCANGAN PENELITIAN	25
3.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	25
3.3. POPULASI PENELITIAN	26
3.4. SAMPEL DAN CARA PENGAMBILAN SAMPEL.....	26
3.5. PERKIRAAN JUMLAH SAMPEL	26
3.6. KRITERIA INKLUSI DAN EKSLUSI	27
3.6.1. <i>Kriteria Inklusi</i>	27
3.6.2. <i>Kriteria Ekslusi</i>	27
3.7. IZIN PENELITIAN DAN ETHICAL CLEARANCE	28
3.8. ALUR PENELITIAN.....	28
3.9. CARA KERJA	29

3.9.1. Subyek Penelitian.....	29
3.9.2. Alat dan bahan.....	29
3.9.3. Prosedur Penelitian	29
1.1.1. Pemeriksaan Sitokin IL-4.....	30
1.1.2. Pembuatan ekstrak Cacing Lumbricus Rubellus	31
1.2. DEFINISI OPERASIONAL	32
3.11. PENGOLAHAN DATA DAN ANALISIS DATA.....	34
BAB IV HASIL PENELITIAN	35
4.1. HASIL PENELITIAN	35
BAB V	42
DISKUSI	42
5.1 KARAKTERISTIK SUBYEK PENELITIAN	42
5.2 EFEK PEMBERIAN EKSTRAK LUMBRICUS RUBELLUS TERHADAP RASIO KADAR IL-4/IL-10 SERUM.....	44
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 KESIMPULAN.....	46
6.2 SARAN.	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN.....	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Immunopatologi pada dermatitis atopik.....	9
Gambar 2. 2. Mekanisme dermatitis atopik (AD).....	11
Gambar 2. 3. Tanda klinis DA berdasarkan penampilan dan lokasi lesi pada perbedaan usia.....	17

DAFTAR TABEL & GRAFIK

Tabel 4. 1. Karakteristik Sosiodemografi kelompok kontrol dan perlakuan	35
Tabel 4. 2. Perbedaan distribusi jenis kelamin, usia dan SCORAT antara kelompok Ekstrak LR dan Kontrol	36
Tabel 4. 3. Perbandingan Dinamika Perubahan Rasio IL-4/IL-10 Serum antara kedua kelompok	36
Tabel 4. 3. Perbedaan kategori perubahan rasio kadar IL-4 /IL-10 Serum antara kedua kelompok	38
Tabel 4. 4. Perbandingan dinamika perubahan nilai sporat antara kedua kelompok.....	40
Grafik 4. 1. Perbandingan dinamika perubahan rasio IL-4 /IL-10 Serum antara kedua kelompok	37
Grafik 4. 2. Diagram bar, perbandingan persentase kategori perubahan rasio IL-4 /IL-10 Serum antara kelompok ekstrak LR dan kelompok	39
Grafik 4.3 Perbandingan Dinamika Perubahan Nilai SCORAT antara kedua kelompok	40

DAFTAR SINGKATAN

AMP	=	Antimicrobial peptide
APC	=	Antigen presenting cell
CCL	=	Chemokine (C-C motif) ligand
CE	=	Cornified enveloped
DA	=	Dermatitis atopic
DC	=	Dendritic cell
DNA	=	Deoxyribonucleic acid
EDTA	=	Ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA	=	Enzyme-linked immunosorbent assay
ELR	=	Ekstrak Lumbricus rubellus
FDA	=	The United States Food and Drug Administration
FLG	=	Filagrin
FOXP3	=	Fork-head box P3
GM-CSF	=	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HLA	=	Human leukocyte antigen
HOME	=	Harmonizing outcome measures in eczema
IFN	=	Interferon
Ig	=	Imunoglobulin
IL	=	Interleukin
ILC2	=	Type 2 innate lymphoid cells
ISAAC	=	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
KC	=	Keratinosit
KSDAI	=	Kelompok Studi Dermatologi Anak
LCs	=	Sel Langerhans
LEKTI	=	Lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor
MDC	=	Macrophage – derived chemokine
MHC	=	Major histocompatibility complex
NK cell	=	Natural killer cell
ROS	=	Reactive oxygen species

S100A	=	S100 calcium-binding protein A
Sel Th	=	Sel T helper
SK	=	Stratum korneum
SCORAD	=	Scoring atopic dermatitis
SPINK5	=	Serine peptidase inhibitor Kazal type 5
TARC	=	Thymus and activation-regulated chemokine
TCR	=	Reseptor Sel T
TEWL	=	Trans epidermal water loss
TGF	=	Transforming growth factor
TMB	=	3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine
TSLP	=	Thymic stromal lymphopietin
VCAM	=	Vascular cell adhesion protein

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang Masalah

Dermatitis atopik merupakan penyakit inflamasi pada kulit yang bersifat kronis dan sangat gatal, menurunkan fungsi sawar kulit, serta merupakan penyakit kulit yang paling sering terjadi pada anak-anak (Kapur, 2018). Kasus ini mengenai sekitar 20% dari seluruh individu selama kehidupan. Pada beberapa negara industri, kasus ini meningkat pesat sejak tahun 1950 hingga tahun 2000 seperti di Inggris dan Selandia Baru (Thomsen, 2014).

Berdasarkan dari penilaian SCORAD dermatitis atopik digolongkan menjadi Dermatitis atopik ringan (skor SCORAD <15) dengan perubahan warna kulit menjadi kemerahan, kulit kering yang ringan, gatal ringan, tidak ada infeksi sekunder. Dermatitis atopik sedang (skor SCORAD antara 15-40) dengan kulit kemerahan, infeksi kulit ringan atau sedang, gatal, gangguan tidur, dan likenifikasi. Dermatitis atopik berat (skor SCORAD > 40) dengan kemerahan kulit, gatal, likenifikasi, gangguan tidur, dan infeksi kulit yang semuanya berat.

Diagnosis Dermatitis atopik ringan didasarkan pada konstelasi gambaran klinis. Dermatitis atopik tipikal mulai selama bayi. Kisaran 50% timbul pada tahun pertama kehidupan dan 30% timbul antara 1-5 tahun. Kisaran 50 dan 80% pasien DA bayi akan mendapat rhinitis alergika atau asma pada masa anak.

Patofisiologi dermatitis atopik terjadi akibat beberapa mekanisme, salah satu mekanisme yang dominan berasal dari inflamasi. Proses ini terjadi karena sitokin yang terkait sel Th2 seperti IL-4 dan IL-13, serta kemokin seperti TARC (*thymus and activation-regulated chemokine*) dan eotaksi. Sitokin Th2 yaitu IL-4 dan IL-13 menstimulasi fibroblast untuk menghasilkan periostine, suatu protein yang menyebabkan keratinosit menghasilkan TSLP, yang akan menginduksi produksi TARC/CCL17 oleh sel dendritik (Katayama *et al.* 2017). Tingginya kadar IL-4 yang dihasilkan sel T saat lahir dapat meningkatkan risiko berkembangnya dermatitis atopik. Kadar serum IL-4 yang tinggi juga ditemukan pada anak dengan dermatitis atopi. Beberapa penelitian telah mengkonfirmasi bahwa IL-4 merupakan salah satu gen yang berperan dalam 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 (Nurmansyah, 2018). Pemanfaatan terapi infeksi cacing untuk penyakit alergi dilaporkan dari penelitian epidemiologi dimana populasi dengan infeksi cacing memiliki insidensi penyakit sensitisasi kulit yang rendah di Vietnam, dan sebaliknya eradikasi cacing menunjukkan peningkatan penyakit atopik pada kulit di Venezuela dan di Gabon (Widuri, 2016).

Pada penderita yang terinfeksi cacing dapat merangsang pembentukan interleukin-10 (IL-10) dan transforming growth factor-beta (TGF- β) menghambat IL-4, IL-5, IL13. Peningkatan IL-10 dan TGF- β dapat menurunkan TH2 yang meningkat pada penderita dermatitis atopik.

Saat ini belum terdapat laporan mengenai penggunaan *Lumbricus Rubellus* sebagai bahan pengobatan pada penyakit dermatitis atopik ringan, sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak cacing tanah (*Lumbricus Rubellus*) terhadap kadar rasio IL-4 / IL-10 serum dan perbaikan klinis penderita dermatitis atopi ringan dan dapat digunakan sebagai terapi alternatif dalam penanganan dermatitis atopik ringan.

1.2.Rumusan Masalah

Dermatitis atopik merupakan penyakit inflamasi pada kulit yang bersifat kronis, dapat terjadi pada seluruh kelompok usia terutama anak-anak. Patomekanismenya adalah proses inflamasi yang melibatkan sitokin khususnya IL-4 dan IL-10. Peningkatan kadar IL-4 dan penurunan IL-10 dalam serum berhubungan dengan peningkatan risiko kekambuhan dan keparahan dermatitis atopik. Mereka yang terinfeksi cacing memiliki prevalensi rendah terhadap penyakit alergi dan terbukti bahwa infeksi cacing dapat merangsang pembentukan TGF dan interleukin-10 (IL-10), menghambat pembentukan IL-4, IL-5, IL13 dengan merangsang Treg.

Saat ini, penggunaan probiotik untuk tatalaksana penyakit alergi sudah banyak dilaporkan atau dikembangkan, termasuk penggunaan *Lumbricus Rubellus*. Oleh karena itu, rumusan masalah pada penelitian adalah apakah pemberian ekstrak *Lumbricus Rubellus* dapat menurunkan kadar rasio IL-4 / IL-10 serum dan memperbaiki gambaran klinis penderita dermatitis atopik ringan.

1.3.Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak *Lumbricus Rubellus* terhadap kadar rasio IL-4 / IL-10 serum dan nilai Scord pada penderita Dermatitis Atopik Ringan.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan perubahan kadar rasio IL-4 / IL-10 serum pada hari ke 8 dan hari ke 15 pada kelompok penderita dermatitis atopik ringan antara kelompok diberi ekstrak dan tidak diberi ekstrak *lumbricus rubellus*.
2. Mengetahui perbedaan perubahan nilai scorad pada hari ke 8 dan hari ke 15 pada kelompok penderita dermatitis atopik ringan antara kelompok diberi ekstrak dan tidak diberi ekstrak *lumbricus rubellus*.

1.4.Manfaat Penelitian

1. Mendorong pengembangan penggunaan probiotik, khususnya pada pengobatan penderita alergi.
2. Diharapkan hasil yang diperoleh dapat menjadi pilihan alternatif untuk pengobatan penderita dermatitis atopik.
3. Dapat menjadi referensi bagi penulis lainnya dalam membahas terapi sistemik dan patomekanisme inflamasi yang terjadi penderita dermatitis atopik, khususnya yang melibatkan IL-4 dan IL-10.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Dermatitis Atopik

2.1.1. Definisi Dermatitis Atopik

Dermatitis atopik (DA) atau ekzema adalah kondisi inflamasi kronik pada kulit yang dikarakteristikan pada munculnya pruritus, kulit kering, hingga kulit yang bersisik secara berulang (Sayaseng and Vernon, 2018). Pada sdermatitis atopik sering disertai dengan penyakit atopik yang berhubungan erat dengan Ig-E seperti asma bronkial, rhinitis alergi, dan alergi makanan (Nowicki *et al.*, 2015). Penyakit dermatitis atopik ini berdampak pada morbiditas yang signifikan dan kualitas hidup penderitanya (Nowicki *et al.*, 2015).

Dermatitis atopik ringan berdasarkan tingkat keparahan SCORAD adalah apabila skor SCORAD <15 dengan perubahan warna kulit menjadi kemerahan, kulit kering yang ringan, gatal ringan, tidak ada infeksi sekunder.

2.1.2. Patogenesis Dermatitis Atopik

2.1.2.1. Gangguan Sawar Kulit

Kulit terdiri dari 3 lapisan, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. Komponen utama epidermis terdiri dari keratinosit, yang terbentuk 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 diselengi 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. 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. 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).

Seperti ditinjau di atas, disfungsi *barrier* epidermis dan kerusakan keratinosit sangat penting untuk patogenesis dermatitis atopik. Howell dan rekannya menemukan bahwa IL-4 dan IL-13 menghambat produksi filaggrin secara *in vitro* selama diferensiasi keratinosit, menunjukkan bahwa peradangan Th2 dapat menyebabkan defisiensi filaggrin yang didapat dan memperburuk disfungsi *barrier* secara keseluruhan. IL-4 dan IL-13 juga ditemukan untuk meregulasi ekspresi keratinosit loricrin dan involucrin, 2 protein penting untuk pembentukan dan integritas *barrier* kulit. Paparan IL-4 *in vitro* juga ditemukan untuk mengurangi kadar ceramide, kelas molekul hidrofobik penting dalam stratum corneum, dan desmoglein-3, protein utama dalam desmosom. Dalam model murine, IL-4 memiliki efek inhibitor pada pemulihan *barrier*, dengan mengganggu efek IL-1 α , termasuk sintesis DNA dan lipid dalam keratinosit.

Mutasi gen filaggrin dianggap salah satu faktor resiko terjadinya DA. Proses diferensiasi keratinosit, disebut juga *Cornified Envelope* (CE) yang merupakan lapisan protein yang melindungi struktur pelindung kulit dari enzim litik. Lapisan ini terdiri dari filaggrin, loricrin, trikohialin, involucrin dan filamen. Selama pembentukan

filaggrin, asam amino bebas dan pelembab alami kulit dilepaskan. Pelembab alami kulit berfungsi untuk menyerap dan mengikat air untuk melindungi lapisan kulit epidermis (Jungersted *et al.*, 2010). Pada pasien DA banya kehilangan air di kulit sehingga menyebabkan peningkatan *Trans Epidermal Water Loss* (TEWL) yang menyebabkan kulit menjadi kering (xerosis) (Oyoshi *et al.*, 2009).

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).

2.1.2.2. Proses Inflamasi

Peradangan kulit ditandai dengan infiltrasi sel inflamasi yang progresif, terutama oleh sel CD4 +. DA tanpa lesi kulit sudah menunjukkan tanda inflamasi subklinis dengan peningkatan Th-2 dan Th-17 yang merangsang sitokin proinflamasi seperti limfosit, kemokin dan reseptor kemoatraktan lipid pada lapisan kulit. Apabila terdapat peningkatan sitokin Th-2 tipe 2 akan membentuk lesi DA dan inflamasi lokal. Gangguan sawar kulit epidermal dan inflamasi kulit semakin menimbulkan kerusakan kulit (Weidinger and Novak, 2014).

Gangguan pada sawar kulit epidermis merangsang peradangan dengan aktivasi keratinosit untuk melepaskan kemokin yang menarik sel T, mediator sitokin respon imun bawaan (seperti interleukin IL1, IL 4), dan sitokin menggerakkan sel Th2 polarisasi dan aktivasi sel Langerhans (seperti IL 25, IL- 3, dan limfopoietin stroma timus).

Defisiensi sawar epidermal bekerjasama dengan upregulation dari peptide anti-mikroba spesifik yang merangsang kolonisasi *Staphylococcus aureus* (Weidinger and Novak, 2014). Pada lesi kronik, infiltrasi semakin meluas mencakup sel Th-2 dan Th-1, kadar Th-22 dan Th-17 lebih rendah dari lesi akut. Th-22 dan Th-17 bersama dengan kemokin dan sitokin akan memanggil fibroblast dan keratinosit untuk melakukan proses re-modelling dan fibrosis (Weidinger and Novak, 2014). Sintesis

Staphylococcus Aureus pada pasien DA terjadi akibat adanya gangguan struktur pelindung kulit, menurunnya kadar lipid, peningkatan pH kulit menjadi alkalin dan rusaknya respon imun alamiah. Staphylococcus Aureus mampu membentuk biofilm yang terdiri dari polisakarida dan protein yang berfungsi sebagai adhesi sel di stratum korneum di epidermis yang dimediasi oleh fibronektin dan fibrinogen. Pengikatan Staphylococcus Aureus dalam lesi kulit menimbulkan respon inflamasi TH2 dimana interleukin 4 (IL4) berperan penting dalam mekanisme pengikatan Staphylococcus Aureus. Dimana TH2 menginduksi IL4 untuk memproduksi fibronektin menyebabkan peningkatan adhesi dari Staphylococcus Aureus .

2.1.2.3. Genetik

Banyak penyelidikan klinis telah mengamati adanya kerentanan genetik yang kuat untuk DA. Tingginya kejadian dalam studi kembar monozigot dan laporan kasus yang menggambarkan perkembangan selanjutnya dari DA setelah transplantasi sumsum tulang sangat menggambarkan dasar genetik untuk DA. Penemuan terobosan dalam pengobatan molekuler di seluruh dunia telah secara mengidentifikasi 46 gen yang terkait dengan DA. Gen yang mengkode protein pengatur yang terlibat dalam diferensiasi terminal keratinosit, serta faktor sistem imun bawaan dan adaptif. Mutasi yang paling sering dijelaskan melibatkan variasi dalam gen filaggrin (FLG), yang mempengaruhi ekspresi protein filaggrin filamen menengah. Mutasi FLG ditemukan pada 10% - 50% individu dengan DA diseluruh dunia. (Guttman-yassky, Emma, Waldman Andrea, Ahluwalia Jusleen, Ong Peck Y, 2017)

Filaggrin dilepaskan dari granul keratohyalin F sebagai protein prekursor tidak aktif dan kemudian diubah menjadi FLG setelah proteolisis dan defosforilasi. Fungsi utamanya adalah untuk mengikat sitoskeleton keratin dan membentuk makrofibril. Modifikasi degradasi FLG menjadi peptida pendek dan asam amino bebas menyebabkan kurangnya asam amino higroskopis, yang mengakibatkan penurunan retensi air epidermis. Selain itu, FLG tampaknya juga terlibat dalam regulasi transkripsi protein lain dari kompleks diferensiasi epidermal. (Novak and Simon, 2011)

Pasien dengan mutasi null filaggrin sering mengalami onset dini, eksim berat, sensitisasi alergen tingkat tinggi, dan dapat berkembang menjadi asma di kemudian hari. Dari catatan, gen filaggrin ditemukan pada kromosom 1q21 yang mengandung gen

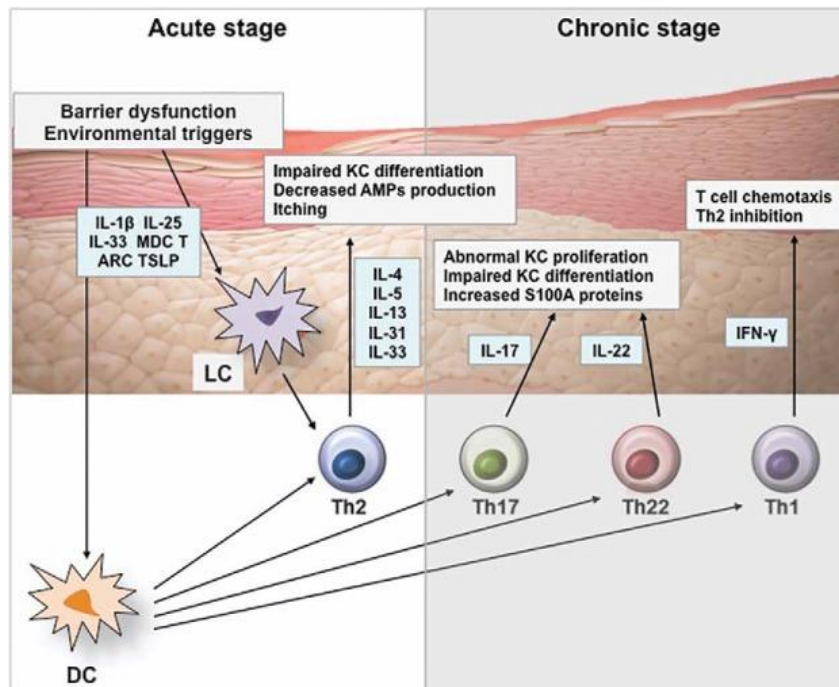
(termasuk loricrin dan protein pengikat kalsium S100) di kompleks diferensiasi epidermal, yang diketahui diekspresikan selama diferensiasi terminal epidermis. Analisis microarray DNA telah menunjukkan peningkatan regulasi protein pengikat kalsium S100 dan penurunan regulasi loricrin dan filaggrin pada DA. Pendekatan gen juga terlibat varian dalam gen SPINK5, yang diekspresikan dalam epidermis paling atas di mana produknya, LEKT1, menghambat dua protease serin yang terlibat dalam deskuamasi dan peradangan (enzim stratum korneum tryptic dan stratum corneum chymotryptic enzyme). Enzim stratum corneum tryptic dan ekspresi enzim stratum korneum tryptic meningkat pada DA, menunjukkan bahwa ketidakseimbangan aktivitas protease versus protease inhibitor dapat berkontribusi pada peradangan kulit atopik. (Leung Donald Y.M, Lawrence F.Eichenfield, 2012)

2.1.2.4. *Imunopatologi*

Sistem imun alami dan sistem imun bawaan memiliki kontribusi dalam patogenesis DA. Sel TH2 memiliki peran utama terhadap peningkatan eosinofil dan IgE pada penderita DA. Pada lesi akut DA, melepaskan TH2 yang ditandai oleh infiltrasi dermal sel T CD4⁺ dan eosinofil dengan meningkatkan produk turunan dari eosinofil berupa peningkatan ekspresi sitokin IL 4, IL 5, IL 13, dan sedikit ekspresi IFN- γ . Sedangkan pada DA kronik terjadi peralihan dari TH2 menjadi TH1 peningkatan ekspresi IFN- γ , IL 12, GM-CSF dan remodeling jaringan dengan peningkatan deposisi kolagen dan penebalan kulit (Kay, 2001).

Studi sebelumnya menunjukkan bahwa sitokin imun tipe 2, misalnya, IL 4 dan IL13, memainkan peran penting dalam produksi kemokin, disfungsi sawar kulit, penekanan AMP, dan peradangan alergi. IL 31 dapat meningkatkan pelepasan dan produksi peptida natriuretik yang diregulasi dari otak dan mengkoordinasikan pelepasan sitokin dan kemokin dari sel-sel kulit, sehingga menyebabkan gatal pada pasien dengan DA. TLSP tinggi kadarnya pada pasien DA akibat paparan faktor risiko Pada transisi ke fase kronik DA, aktivasi sel Th-1 diikuti dengan aktivasi Th-2 dan Th-22. IL 22 juga mengalami peningkatan regulasi dan membuat gangguan sawar kulit. (Kim, Kim and Leung, 2019). Kerusakan sawar kulit epidermal dan faktor predisposisi lingkungan merangsang keratinosit untuk melepaskan IL 1 β , IL 25, IL 33, MDC, TARC, dan TSLP, yang mengaktifkan sel dendritik dan sel Langerhans. Sel dendritik yang diaktifkan

merangsang sel Th2 untuk menghasilkan IL 4, IL 5, IL 13, IL 31, dan IL 33, yang mengarah pada disfungsi sawar kulit, penurunan produksi AMP, gangguan diferensiasi keratinosit, dan gejala gatal. Pada DA kronis ditandai dengan rekrutmen subset Th1, Th22, dan Th17, yang menghasilkan penebalan epidermal dan proliferasi keratinosit yang abnormal (Kim, Kim and Leung, 2019).



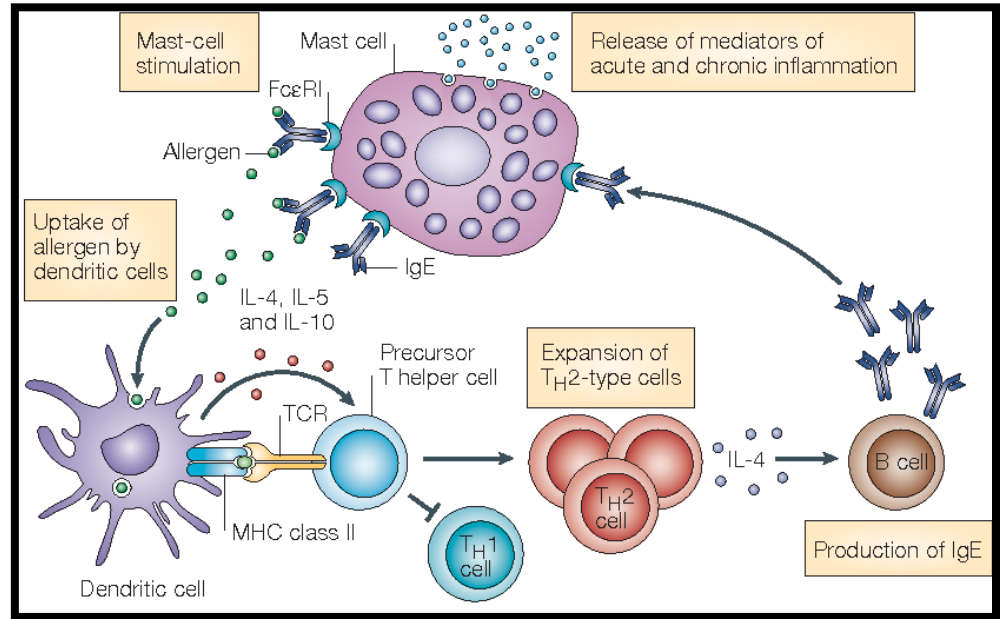
Gambar 2. 1. Immunopatologi pada dermatitis atopik (Kim, Kim and Leung, 2019). AD= atopik dermatitis; AMP=antimicrobial peptide; DC = dendritic cell; IFN=interferon; IL=interleukin; KC=keratinocyte; LC=Langerhans cell; MDC= macrophage - derived chemokine; S100A=S100calcium-binding protein A; Th=T-helper type; TARC=thymus and activation-regulated chemokine; TSLP= thymic stromal lymphopoietin.

2.1.3. 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.

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 IL2 (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)

Faktor imunologi sebagai patogenesis dari DA menjadi faktor penting timbulnya defek sawar kulit di epidermis. Termasuk beberapa contohnya sitokin yang menimbulkan kerusakan sawar kulit yaitu sel Th-2 dan sitokin lain yang terlepas lainnya seperti IL 4, IL 5, IL 13, dan memicu peningkatan produksi Ig-E, meningkatkan inflamasi di kulit dan gangguan defek sawar kulit pada DA. Respon limfosit T dan dominasi sitokin yang dikeluarkan tubuh berbeda secara signifikan pada tahap eksaserbasi dan dalam periode remisi. Limfosit Th-2 (IL 4, IL 13, IL 31), Th1 dan Th22, aktif pada pasien dengan DA eksternal dan intrinsik. Namun, limfosit Th17 dan Th9 atau sitokin IL17, IL12 / IL23, dan IL9 mendominasi pada pasien dengan DA intrinsik. Selain itu, keratinosit di bawah pengaruh berbagai faktor, seperti paparan alergen, aksi mikroba, goresan akibat pruritus penyebab utama gejala DA, bereaksi dengan melepaskan sitokin penting untuk peradangan, termasuk TSLP, IL 33, dan IL 25. IL 33 mengaktifkan sel Th2 dan *congenital lymphoid cells* (ILC2).



Gambar 2. 2. Mekanisme dermatitis atopik (AD) (dikutip dari: The immunogenetics of asthma and eczema; a new focus on the epithelium)

2.1.3.1. Interleukin-4 (IL 4)

IL 4 pertama kali dijelaskan oleh Howard dan Paul pada tahun 1982. Interleukin ini berfungsi untuk menghasilkan peningkatan kadar IgE dan eosinofil dalam darah perifer dan jaringan. IL 4 terletak di kromosom 5q31 yang berhubungan satu dengan yang lain. IL 4 terlibat dalam pathogenesis penyakit atopik termasuk asma, rhinitis alergi, dan DA. Sitokin tersebut akan mengekspresikan sel T, sel B dan makrofag. Aktifasi IL-4 akan mengaktifasi diferensiasi Th-2 dan ig-E untuk mengubah sel B dan meningkatkan sel mast. Asosiasi IL 4 dan diferensiasi sel Th-2 berperan penting dalam proses inflamasi (Paul, 2015).

Pada penelitian Shang et al. terdapat peningkatan kadar IL4 pada pasien kelompok kasus, peningkatannya sebanding dengan keparahan DA karena DA sangat dekat berhubungan dengan kadar serum IL 4. Serum IL-4 spesifik terhadap sitokin Th-2, dan menciptakan ketidakseimbangan pada sitokin Th-1 pada lesi akut, peningkatannya diikuti dengan keparahan prognosis DA (Shang et al., 2016).

IL 4 sangat penting untuk pertumbuhan dan perkembangan sel Th-2, dan dapat menginduksi produksi IgE yang terkait dengan patofisiologi reaksi alergi. Peningkatan IgE dapat mengidentifikasi adanya peningkatan respons sitokin Th-2 dengan penurunan yang bersamaan dalam produksi interferon-gamma pada pasien dengan DA. Konsentrasi serum IL 4 yang lebih tinggi ditemukan pada pasien DA pada saat diagnosis dan berkorelasi dengan aktivitas penyakit sebelumnya dan setelah perawatan. IL 4 juga menjadi perantara gen lain, yang dianggap berpartisipasi dalam patogenesis DA. IL 4 juga mengakibatkan degranulasi sel mast dan diferensiasi sel Th menjadi Th-2 (Shang *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2017).

2.2.Diagnosis

Tanda klinis DA dapat diperhatikan melalui tanda pada kulit dan organ selain kulit. Tanda klinis DA pertama yang muncul pada kulit berupa ruam yang diidentifikasi berdasarkan perbedaan kelompok usia, morfologi, distribusi dan letak. Selain itu, perubahan sekunder pada kulit berupa *white dermographism*, *goosebumps skin*, pityriasis alba, pigmentasi, lekukan, rambut rontok, kelainan kuku, dan kemerahan pada permukaan wajah. Tanda klinis kedua berupa gatal. Rasa gatal disebabkan karena peningkatan suhu kulit yang dihasilkan dari berjemur, olahraga, tidur, aplikasi obat oles. Kemudian untuk tanda klinis yang mungkin dapat ditemukan di organ selain kulit yaitu mata (katarak, lepasnya retina), hiper-responsif saluran pernapasan, gejala mental (isolasi di masyarakat), gejala saraf (parastesia) dan gejala saluran cerna pada kasus DA yang parah (diare dan konstipasi) (Katayama *et al.*, 2017).

Faktor-faktor predisposisi terjadinya eksaserbasi DA perlu dicari tahu. Penyebab eksaserbasi macamnya berkaitan dengan usia, perbedaan pasien, lingkungan, dan gaya hidup. Investigasi riwayat makanan menunjukkan riwayat alergi terkait makanan. iritan (debu, organisme, polen). Faktor lain yang perlu didapat adalah faktor lingkungan (allergen di udara, debu, polen), atau asma (Katayama *et al.*, 2017).

Kriteria diagnosis dari DA dirangkum singkat menurut *Japanese Dermatological Association* (Katayama *et al.*, 2017):

a. Pruritus

b. Lesi kulit dengan morfologi dan distribusi yang khas:

1) Dermatitis eczema

a) Lesi akut : eritema, eksudat, papul, vesikopapul, sisik

b) Lesi kronik : eritema infiltrasi, likenifikasi, prurigo, sisik

2) Distribusi

a) Simetris

Letak predileksi: dahi, area periorbita, area perioral, bibir, area periauricular.

Leher, sendi area badan dan anggota gerak bawah.

b) Karakteristik usia

i. Fase bayi (*infant*) (lebih muda dari dua tahun) : dimulai dari kulit kepala dan muka, kemudian menyebar ke dada dan ekstremitas.

ii. Fase anak : leher, permukaan fleksura lengan dan kaki.

iii. Fase remaja dan dewasa : area setengah badan ke atas (muka, leher, dada bagian depan, punggung)

c. Kronik dan kronik relaps (keberadaan lesi lama dan baru)

1) Lebih dari 2 bulan pada bayi

2) Lebih dari 6 bulan pada anak-anak, remaja dan dewasa

Diagnosis definitif DA membutuhkan ketiga poin diatas dengan pertimbangan keparahan penyakit. Kasus lain butuh dievaluasi pada dasar usia dan manifestasi klinis yang muncul dalam waktu akut atau kronik, atau keadaan eczema non spesifik. Jika gejala klinis tidak spesifik, cari kemungkinan diagnosis banding seperti dermatitis kontak, dermatitis seboroik, prurigo simpleks, skabies, malaria, iktiosis, eczema xerotic, dermatitis (non-atopik), limfoma kutan, psoriasis, penyakit defisiensi imun, penyakit yang merusak kolagen (lupus eritematosus sistemik, dermatomiositis), dan *nertherton's syndrome* (Katayama *et al.*, 2017).

Selain menggali dari gejala klinis yang muncul, perlu ditanyakan riwayat pada keluarga untuk memastikan keadaan atopik pada pasien, yaitu riwayat keluarga (asma

bronkial, rhinitis alergi dan atau konjungtivitis), papul folikular (*goose skin*), peningkatan serum Ig-E. Komplikasi yang bisa timbul dapat berupa komplikasi pada mata (katarak dan atau lepasnya lapisan retina), terutama pasien dengan gejala lesi pada muka yang parah, *Kaposi's varicelliform eruption*, moluskum contagiosum, impetigo contagiosa (Katayama *et al.*, 2017)

Dermatitis atopik (AD) dapat hadir dengan manifestasi heterogen dan berbagai tingkat keparahan. Saat ini tidak ada standar emas untuk mengevaluasi tingkat keparahan dan tingkat AD. Penilaian tingkat keparahan untuk DA didasarkan pada penilaian tingkat keparahan dan tingkat lesi, dan atau gejala yang berhubungan dengan penyakit. Sebuah tinjauan sistematis baru-baru ini oleh *Harmonizing Outcome Measures in Eczema (HOME)*, sebuah kelompok konsensus internasional yang bertujuan untuk membakukan hasil dalam uji klinis untuk AD, mengidentifikasi 56 pengukuran yang berbeda dengan nama dan tanpa tujuan dari tingkat keparahan penyakit. Penilaian hasil yang direkomendasikan untuk tanda-tanda AD adalah *Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)*. (Hsu *et al.*, 2017)

SCORAD terdiri dari tanda-tanda objektif dari penyakit (luas penyakit dan intensitas penyakit), dengan gejala jangka pendek yang subyektif (pruritus dan kurang tidur), skor ini merupakan indeks yang umum digunakan dalam menetapkan tingkat keparahan DA. Adapun pembagian tingkat keparahan berdasarkan SCORAD dibagi menjadi tiga yaitu, tingkat keparahan ringan apabila skor < 15, tingkat keparahan sedang apabila skor diantara 15– 40, dan tingkat keparahan berat apabila skor lebih dari 40. (Holm *et al.*, 2016)

Cara perhitungan indeks SCORAD :

- A. Menilai luas penyakit dengan menggunakan *rule of nine*. (0-100)
- B. Penilaian intensitas : parameter yang dipakai adalah eritem, edema/ papul, eksudasi atau krusta, ekskoriiasi, likenifikasi, kulit kering. Sebagai pegangan untuk penilaian adalah : 0 = tidak ditemukan kelainan; 1 = ringan; 2 = sedang, 3 = berat. Kulit kering dinilai dari kulit diluar lesi.
- C. Gejala subjektif : Gatal dan gangguan tidur dinilai rata – rata 3 hari atau 3 malam dengan rentang nilai 0 – 10.

Penilaian indeks SCORAD = $A/5 + 7 B/2 + C$.

Berdasarkan dari penilaian SCORAD dermatitis atopik digolongkan menjadi:

1. Dermatitis atopik ringan (skor SCORAD <15): perubahan warna kulit menjadi kemerahan, kulit kering yang ringan, gatal ringan, tidak ada infeksi sekunder.
2. Dermatitis atopik sedang (skor SCORAD antara 15-40): kulit kemerahan, infeksi kulit ringan atau sedang, gatal, gangguan tidur, dan likenifikasi.
3. Dermatitis atopik berat (skor SCORAD > 40): kemerahan kulit, gatal, likenifikasi, gangguan tidur, dan infeksi kulit yang semuanya berat.

Diagnosis DA ringan didasarkan pada konstelasi gambaran klinis. DA tipikal mulai selama bayi. Kisaran 50% timbul pada tahun pertama kehidupan dan 30% timbul antara 1-5 tahun. Kisaran 50 dan 80% pasien DA bayi akan mendapat rhinitis alergika atau asma pada masa anak.

Lesi kulit pada dermatitis atopik ringan dengan keluhan gatal dapat intermiten sepanjang hari dan lebih parah menjelang senja dan malam. Sebagai konsekuensi keluhan gatal adalah garukan, prurigo papules, likenifikasi, dan lesi kulit eksematosa. Pada DA ringan biasa terjadi perubahan warna kulit menjadi kemerahan, kulit kering yang ringan, gatal ringan, tidak ada infeksi sekunder.

Distribusi dan pola reaksi kulit bervariasi menurut usia pasien dan aktivitas penyakit. Pada bayi, DA umumnya lebih akut dan terutama mengenai wajah, scalp, dan bagian ekstensor ekstremitas. Daerah diaper (popok) biasanya tidak terkena. Pada anak yang lebih tua, dan pada yang telah menderita dalam waktu lama, stadium penyakit menjadi kronik dengan likenifikasi dan lokalisasi berpindah ke lipatan fleksura ekstremitas.

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

2.2.1. Bentuk Infantil (lebih muda dari dua tahun)

Dermatitis atopik memiliki manifestasi klinis dengan insiden tertinggi di tahun pertama kehidupan. Penderita DA sering mengembangkan penyakit alergi lain termasuk alergi makanan, asma, dan rinitis alergi. Tanda klinis yang muncul berupa ruam biasanya timbul di pipi, dahi, atau kepala, dan penyebabnya kemerahan atau

papul. Itu akan terkikis dan keluar akibat tergores dan eksudat akan membentuk krusta saat kering. (Katayama *et al.*, 2017; Yamamoto-Hanada *et al.*, 2018).

2.2.2. Bentuk Anak (usia 2-12 tahun)

Kulit cenderung mengembangkan kondisi atopik secara bertahap namun cenderung pada tipe kulit kering karena degradasi kapasitas sekresi sebum. Selain itu, kulit atopik mungkin berulang kali tergores dan mengalami perubahan menjadi prurigo nodularis, erosi, krusta darah, dan sebagainya. Ruam yang paling sering diamati pada masa kanak-kanak ke kelompok usia sekolah termasuk jenis lipatan fleksura (Weidinger and Novak, 2014; Katayama *et al.*, 2017).

2.2.3. Bentuk Dewasa (Lebih tua dari 13 tahun)

Pada kelompok usia ini cenderung menderita seboroik atau jerawat karena peningkatan sekresi sebum dengan ruam yang dimodifikasi. Ruam memanjang dari leher ke daerah dada bagian atas dan bagian atas punggung dan menyebar (Katayama *et al.*, 2017). DA bentuk dewasa cenderung bertahan, tetapi tingkat keparahannya menurun selama bertahun-tahun. Predileksi ekzema di kepala dan leher, memiliki nilai IgE serum yang tinggi, dapat diprediksi keberadaan ekzema akan bertahan lama. Meningkatnya prevalensi DA pada anak-anak secara pengamatan akan berlanjut di kebanyakan usia dewasa (Kanwar. 2016).



Gambar 2. 3. Tanda klinis DA berdasarkan penampilan dan lokasi lesi pada perbedaan usia (Weidinger and Novak, 2014).

2.3. Pemeriksaan Penunjang

Pasien dengan DA perlu diketahui penilaian terhadap riwayat alerginya, penyebab atau faktor pendukung munculnya gejala dapat dieliminasi sehingga mampu menyembuhkan atau mengurangi kebutuhan minum obat. Kebutuhan menilai reaksi alergi pada dermatitis harus diperiksa secara individual. Sensitisasi Ig-E dari lingkungan alergen (polen, bulu binatang, kutu, jamur, makanan dan sebagainya) perlu diketahui dari tes eliminasi atau provokasi (Werfel *et al.*, 2016) .

Pemeriksaan penunjang yang umum dilakukan untuk menilai peningkatan total dam atau kenaikan Ig-E spesifik alergen tidak muncul pada sekitar 20% penderita DA. Meskipun kadar IgE total cenderung bervariasi dari tingkat keparahan penyakit, maka

kadar Ig E bukan indikator yang dapat diandalkan. Beberapa individu dengan penyakit DA yang parah pun dapat memiliki nilai normal, dan Ig-E juga dapat meningkat pada beberapa kondisi non-atopik. Peningkatan sel mast di jaringan dan hitung jenis eosinofil perlu dievaluasi, namun hubungan kedua pemeriksaan tersebut tidak konsisten serupa dengan keparahan penyakit (Thijs *et al.*, 2015).

Penilaian tingkat keparahan dari DA bisa menggunakan indeks SCORAD. Kriteria yang dinilai menggunakan indeks SCORAD pada area kulit dengan menilai keparahan dari eritema, edema/papul, eksudat/koreng, likenifikasi, *stratch marks*, xerosis kutis, dan gejala subjektif seperti gatal, insomnia (Katayama *et al.*, 2017).

2.4. Penatalaksanaan Dermatitis Atopik

Prinsip penatalaksanaan dermatitis atopik ada 5, yaitu : edukasi, menghindari pencetus, memperkuat sawar kulit, menghilangkan penyakit kulit inflamasi, dan mengeliminasi siklus gatal-garuk. Perawatan kulit yang terutama dilakukan pada pasien DA adalah mandi 1-2 kali sehari dengan air hangat kuku, menggunakan sabun berpelembab dan pH 5,5-6, serta segera menggunakan pelembab dalam 3 menit setelah mandi. Menghindari pencetus seperti bahan iritan, allergen, makanan tertentu, suhu ekstrim panas dan dingin, serta stress bisa dianjurkan sesuai dengan riwayat pasien. Pelembab merupakan terapi standar yang dapat memperkuat dan mempertahankan fungsi sawar kulit agar optimal. Pelembab yang direkomendasikan adalah generasi terbaru yang mengandung bahan antiinflamasi dan antipruritus (glycerrhetic acid, telmestein, dan vitis vinifera), serta mengandung bahan fisiologis (lipids, seramid, dan NMF). Penggunaan pelembab dapat dilakukan lebih sering ketika kulit terasa kering. (Kelompok Studi Dermatologi Anak Indonesia, 2014).

Penggunaan kortikosteroid topikal untuk menghilangkan penyakit kulit inflamasi harus sesuai dengan pengawasan. Anak usia 0-2 tahun, potensi maksimum yang diijinkan adalah potensi IV, anak usia lebih dari 2 tahun maksimum potensi II, anak usia pubertas dan dewasa dapat menggunakan potensi poten atau superpoten. Frekuensi pengolesan yang dianjurkan adalah 1-2x/hari, tergantung pada kondisi lesi, jenis, dan potensi kortikosteroid tersebut. Selain itu, inhibitor kalsineurin topical seperti pimecrolimus dan

tacrolimus dapat digunakan sebagai terapi lini kedua untuk pengobatan jangka panjang, terapi intermitan, terapi pemeliharaan, serta pada lokasi yang berpotensi mudah terjadi efek samping (daerah wajah dan lipatan). Untuk mengendalikan siklus gatal-garuk, dapat diberi antihistamin (Kelompok Studi Dermatologi Anak Indonesia, 2014).

Pada penatalaksanaan DA ringan, diperlukan pendekatan sistematis meliputi hidrasi kulit, terapi farmakologis, dan identifikasi serta eliminasi faktor pencetus seperti iritan, alergen, infeksi, dan stressor emosional. Selain itu, rencana terapi harus individualistik sesuai dengan pola reaksi penyakit, termasuk stadium penyakit dan faktor pencetus unik dari masing-masing pasien.

Terapi topikal untuk hidrasi kulit. Pasien DA menunjukkan penurunan fungsi sawar kulit dan xerosis yang berkontribusi untuk terjadinya fissure mikro kulit yang dapat menjadi jalan masuk patogen, iritan dan alergen. Problem tersebut akan diperparah selama winter dan lingkungan kerja tertentu. Lukewarm soaking baths minimal 20 menit dilanjutkan dengan occlusive emollient (untuk menahan kelembaban) dapat meringankan gejala. Terapi hidrasi bersama dengan emolien menolong mengembalikan dan memperbaiki sawar lapisan tanduk, dan dapat mengurangi kebutuhan steroid topikal.

Steroid topikal. Karena efek samping potensial, pemakaian steroid topikal hanya untuk mengontrol DA eksaserbasi akut. Setelah control DA dicapai dengan pemakaian steroid setiap hari, control jangka panjang dapat dipertahankan pada sebagian pasien dengan pemakaian fluticasone 0.05% 2 x/minggu pada area yang telah sembuh tetapi mudah mengalami eksema. Steroid poten harus dihindari pada wajah, genitalia dan daerah lipatan. Steroid dioleskan pada lesi dan emolien diberikan pada kulit yang tidak terkena. Steroid ultra-poten hanya boleh dipakai dalam waktu singkat dan pada area likenifikasi (tetapi tidak pada wajah atau lipatan). Steroid mid-poten dapat diberikan lebih lama untuk DA kronik pada badan dan ekstremitas. Efek samping local meliputi stria, atrofi kulit, dermatitis perioral, dan akne rosacea.

2.5. Ekstrak *Lumbricus rubellus*

Cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) telah digunakan sebagai obat tradisional di Indonesia, China, Jepang dan negara-negara Timur lainnya selama ribuan tahun. Ekstraksi dan pemurnian bahan bioaktif yang terkandung dalam protein cacing tanah telah dilakukan di berbagai negara. Protein cacing tanah diteliti secara luas karena memiliki efek terapi, termasuk anti-inflamasi, anti-oksidatif, anti tumor, anti bakteri dan aktivitas fibrinolitik. Karena itulah guna mencari obat-obatan dari bahan alami, bubuk cacing tanah dari *L. rubellus* dapat digunakan sebagai sumber protein untuk pengembangan obat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *L. rubellus* memiliki kandungan protein kasar 63,06%. Telah diteliti bahwa kandungan proteinnya berasal dari cacing tanah yang memiliki kemampuan antibakteri. Protein cacing tanah mengandung komponen bioaktif 'lumbricin' 0,1 ug / g, dan in vitro untuk menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus aureus*. Protein cacing tanah dari *L. rubellus* diharapkan sebagai sumbernya antibiotik baru. Jika harapan tercapai, itu maka dapat menggantikan bacitracin, tilosin, spiramicin, dan virginiamicin yang telah dilarang karena dapat menimbulkan resistensi bakteri patogen. Beberapa penelitian tentang *L. rubellus* fokus pada aktivitas zat fenolik, enzim fibrinolitik, glikoprotein, dan polisakarida serta protein (Parwanto *et al.* 2016).

Beberapa jenis cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) telah dilaporkan memiliki senyawa bioaktif dan terbukti menghambat bakteri patogen. Zat aktif ini termasuk, antara lain, G-90 glikoprotein dan fetidin dari cacing Eisenia foetida (Annelida, Lumbricidae), lisozim dari *E. fetida Andrei*, histidin dari cacing tanah Dendrobaena veneta dan cacing *Nereis diversicolor*. Selain penghambatan bakteri patogen, tepung cacing tanah (*L. rubellus*) memiliki kandungan protein yang cukup tinggi 63,06% dari bahan keringnya (Samatra *et al.* 2017). Secara ilmiah cacing tanah memiliki manfaat sebagai pengobatan, di dalam tubuh cacing tanah mengandung senyawa aktif antibakteri, diantaranya terdapat enzim lysozime, aglutinin, faktor litik, dan lumbricin. Enzim-enzim ini sangat berkhasiat untuk pengobatan, diantaranya sebagai antipiretik, antipirin, antidot dan memperbaiki pembuluh darah (*blood vessel shrinker*). Lumbricin I merupakan senyawa antimikroba dan memiliki efek hepatoprotektif (Nurmansyah, 2017).

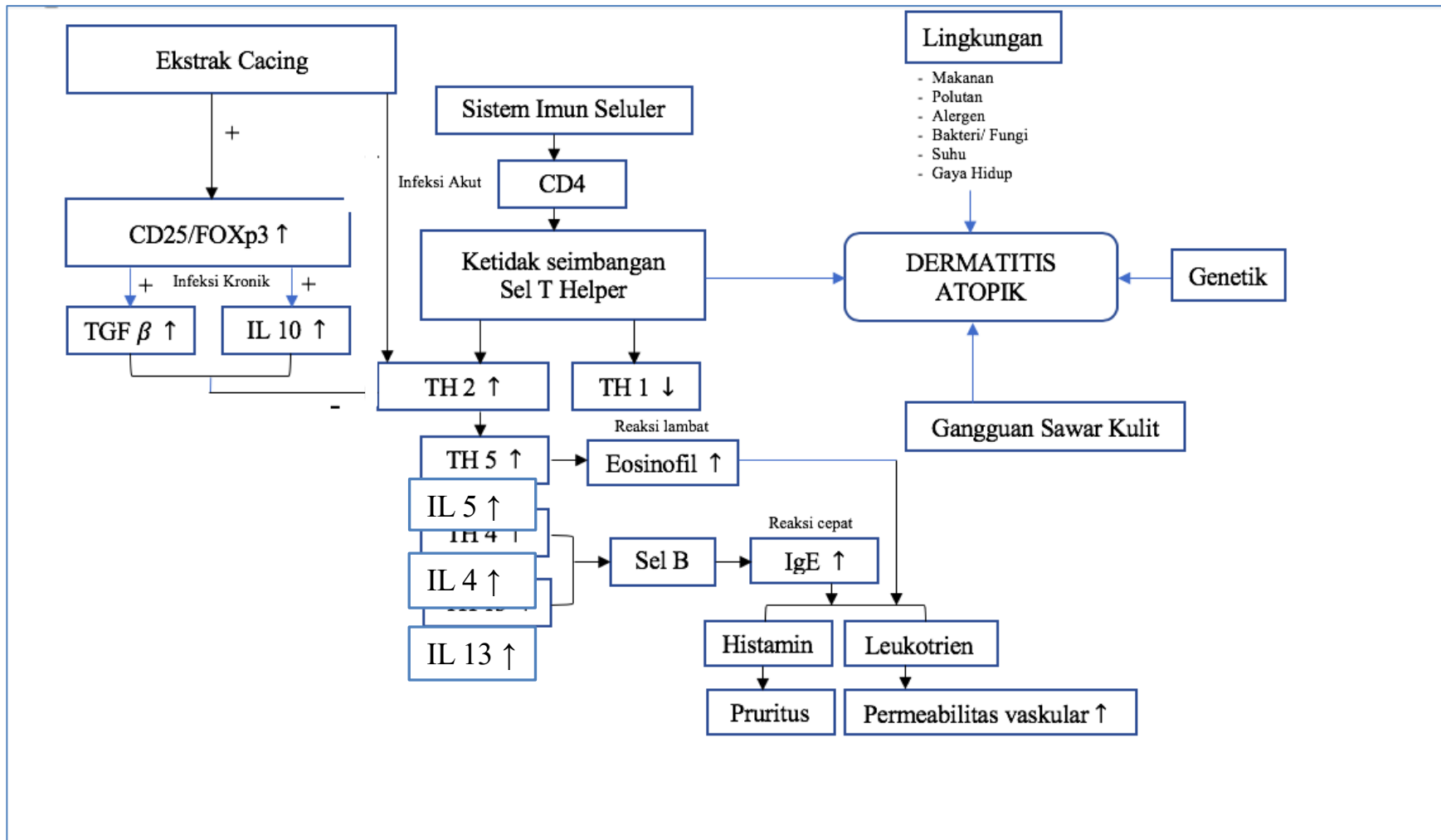
Ekstrak cacing tanah mengandung enzim fibrinolitik, polifenol, dan G-90 glikoprotein yang terdiri dari protein serin, faktor pertumbuhan seperti insulin, faktor pertumbuhan epidermal, dan faktor pertumbuhan seperti imunoglobulin, dengan bahan-bahan ekstrak cacing yang memiliki manfaat termasuk anti-apoptosis, anti trombosis, anti koagulasi, anti iskemia, regenerasi jaringan dan penyembuhan luka, anti inflamasi, dan antioksidan. Ekstrak cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) memiliki kandungan penolik total 247,3 mg / L yang terlarut dalam etanol 80 %. Dari banyak kandungan yang dimiliki oleh cacing tanah, polifenol adalah zat yang memiliki sifat antioksidan (Samatra *et al.*2017).

Studi menunjukkan bahwa ekstrak etanolik dari bubuk *L. rubellus* yang mengandung asam phenolic yang banyak menunjukkan efek antioksidasi in vitro dan dapat berpotensi sebagai sumber antioksidan alami untuk mengobati penyakit yang berhubungan dengan inflamasi dan stress oksidatif (Dewi *et al.* 2017).

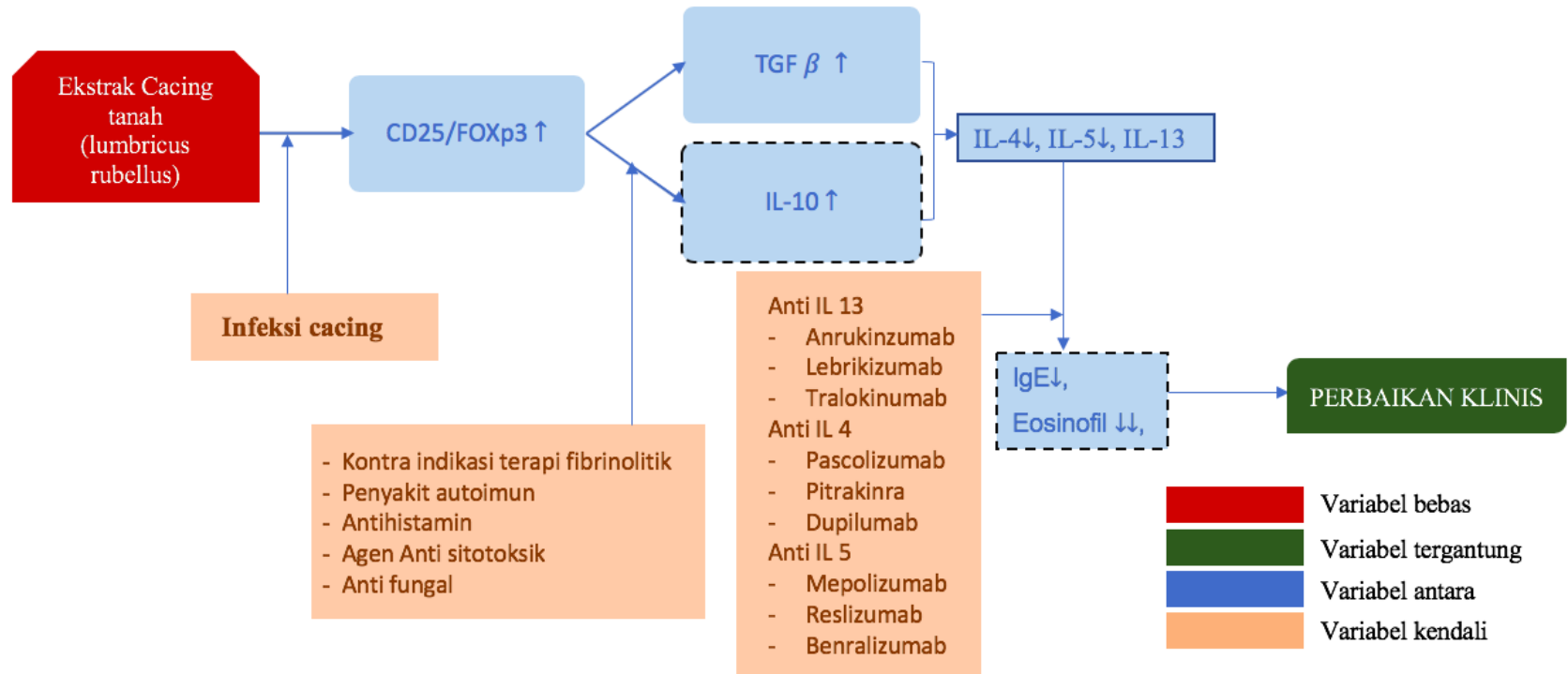
2.6. Ekstrak cacing tanah *Lumbricus Rubellus* terhadap IL-4

IL 4 merupakan salah satu sitokin anti-inflamasi yang dilepaskan oleh makrofag disertai pelepasan mediator sekunder dan ROS oleh sel monosit, neutrophil, dan sel endotel vaskuler yang mengawali rangkaian proses imunokompromaise. Studi menunjukkan bahwa ekstrak cacing tanah dapat meningkatkan ekspresi anti-oksidan endogen yang dapat melawan radikal bebas, mengurangi cedera jaringan yang disebabkan inflamasi, mempercepat penyembuhan kulit, meningkatkan sintesis kolagen, kapiler darah, dan proliferasi fibroblast (Deng *et al.*, 2018). Studi Souza *dkk* (2002) dengan ekstrak *Ascaris suum* menunjukkan bahwa terjadi induksi IL 4 lebih banyak. 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 dan interleukin-10 (IL 10) menghambat IL 4, IL 5, IL13 dengan merangsang Treg.

2.7. Kerangka Teori



2.8.Kerangka Konsep



2.9.Hipotesis

Ekstrak Lumbricus Rubellus menurunkan kadar rasio IL-4 / IL-10 serum dan memperbaiki gambaran klinis penderita Dermatitis Atopik Ringan