

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang masalah

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit inflamasi kronis pada kulit yang paling umum dijumpai, terutama pada populasi anak, namun dapat berlanjut hingga dewasa atau bahkan muncul pertama kali pada usia dewasa. Penyakit ini ditandai oleh perjalanan penyakit yang fluktuatif dengan episode remisi dan eksaserbasi, serta sering berasosiasi dengan peningkatan kadar imunoglobulin E (IgE) serum dan riwayat atopi, seperti rhinitis alergi, asma bronkial, dan alergi makanan. Manifestasi klinis DA sangat bervariasi tergantung pada usia dan derajat keparahan, namun secara umum mencakup kulit kering (xerosis), eritema, papula, vesikel, ekskoriiasi, dan likenifikasi sebagai akibat dari garukan kronik yang persisten. Pruritus yang intens merupakan gejala utama dan berperan sentral dalam mempertahankan siklus gatal-garuk yang memperberat inflamasi serta kerusakan sawar kulit (Kang et al., 2019; Kwatra et al., 2022).

Dalam beberapa dekade terakhir, prevalensi DA dilaporkan meningkat secara global, terutama di negara-negara berkembang. Peningkatan ini diduga berkaitan dengan perubahan gaya hidup, urbanisasi, paparan polutan lingkungan, perubahan pola diet, serta interaksi kompleks antara faktor genetik dan epigenetik. Secara global, DA diperkirakan mempengaruhi lebih dari 200 juta individu, dengan prevalensi mencapai hingga 20% pada anak-anak dan sekitar 10% pada orang dewasa. Dampak DA terhadap kualitas hidup sangat signifikan, meliputi gangguan tidur, penurunan fungsi sosial dan psikologis, serta beban ekonomi yang tinggi, sehingga DA termasuk salah satu penyakit kulit dengan beban penyakit tertinggi secara global. Di Indonesia, data Kelompok Studi Dermatologi Anak Indonesia (KSDAI) menunjukkan prevalensi DA sebesar 23,67% dan menempatkan DA sebagai penyakit kulit anak tersering. Selain itu, DA dilaporkan lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki, dengan rasio sekitar 1,3:1,2 (Dai et al., 2023 et al., 2020; Citraresmi et al., 2024).

Secara patofisiologis, DA merupakan penyakit multifaktorial yang melibatkan interaksi kompleks antara gangguan sawar kulit, disregulasi sistem imun, faktor genetik, serta pengaruh lingkungan. Gangguan sawar kulit pada DA ditandai oleh penurunan ekspresi protein struktural epidermis yang menyebabkan peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL) dan mempermudah penetrasi alergen, iritan, serta mikroorganisme. Kondisi ini memicu aktivasi sistem imun bawaan dan adaptif, yang didominasi oleh respons imun tipe 2 (Th2) pada fase awal penyakit. Inflamasi kulit pada DA diatur oleh ekspresi lokal berbagai sitokin dan alarmin epitel, termasuk thymic stromal lymphopoietin (TSLP), interleukin-25 (IL-25), dan interleukin-33 (IL-33), yang diekspresikan oleh keratinosit epidermis pada kulit lesi (Cayrol et al., 2022; Dai et al., 2022).

Pemanfaatan organisme alami sebagai sumber terapi imunomodulator telah lama menjadi perhatian dalam pengembangan pengobatan penyakit inflamasi kronis, termasuk dermatitis atopik. Salah satu organisme yang banyak diteliti dalam konteks ini adalah cacing tanah *Lumbricus rubellus*, yang secara tradisional telah

digunakan dalam pengobatan berbagai kondisi inflamasi, infeksi, dan gangguan penyembuhan luka. Sejumlah penelitian eksperimental dan praklinis menunjukkan bahwa ekstrak *Lumbricus rubellus* mengandung berbagai komponen bioaktif yang memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, serta imunomodulator, sehingga berpotensi digunakan sebagai terapi adjuvan pada penyakit berbasis disregulasi imun, termasuk penyakit kulit inflamasi kronis (Zhang et al., 2019; Zhou et al., 2023).

Secara biokimia, *Lumbricus rubellus* mengandung berbagai molekul aktif, antara lain lumbrokinase, glikoprotein G-90, enzim proteolitik, serta peptida antimikroba seperti lumbricin-I. Lumbrokinase dikenal memiliki aktivitas fibrinolitik dan antiinflamasi, sedangkan glikoprotein G-90 dilaporkan berperan dalam modulasi respons imun dan aktivitas antioksidan. Peptida antimikroba lumbricin-I bersifat kationik dan mampu merusak membran mikroba melalui interaksi elektrostatik, sehingga menghambat pertumbuhan bakteri dan menurunkan risiko infeksi sekunder pada jaringan yang mengalami inflamasi kronik. (Zhang et al., 2019).

Dalam konteks inflamasi, ekstrak *Lumbricus rubellus* telah terbukti mampu menekan produksi sitokin proinflamasi utama, seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), dan interleukin-6 (IL-6), melalui penghambatan aktivasi jalur transduksi sinyal nuclear factor kappa B (NF- κ B) dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Selain itu, aktivitas antioksidan dari komponen polifenol dan glikoprotein G-90 dalam ekstrak ini efektif menurunkan akumulasi *reactive oxygen species* (ROS), yang diketahui berperan dalam memperburuk inflamasi jaringan dan kerusakan sel epitel. Dengan demikian, *Lumbricus rubellus* tidak hanya menekan inflamasi secara langsung, tetapi juga mengurangi stres oksidatif yang berkontribusi terhadap progresivitas penyakit inflamasi kronik (Zhou et al., 2023; Zhu et al., 2024).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak *Lumbricus rubellus* memiliki efek imunomodulator dengan mempengaruhi keseimbangan respons imun. Pemberian ekstrak ini dilaporkan mampu menekan sitokin proinflamasi yang berperan dalam respons imun tipe 2, khususnya interleukin-4 (IL-4) dan interleukin-5 (IL-5), yang diketahui berkontribusi terhadap peningkatan IgE, eosinofilia, dan inflamasi pada dermatitis atopik. Selain itu, ekstrak *Lumbricus rubellus* juga dilaporkan meningkatkan ekspresi FoxP3 sebagai penanda aktivasi sel T regulator (Treg), yang berperan penting dalam menjaga toleransi imun dan mengendalikan respons inflamasi yang berlebihan. Beberapa studi juga menunjukkan adanya modulasi terhadap interleukin-31 (IL-31), suatu sitokin yang berperan dalam patogenesis pruritus pada dermatitis atopik. Efek imunomodulator ini relevan dengan karakteristik dermatitis atopik yang ditandai oleh dominasi respons Th2 dan gangguan regulasi imun. Dengan memodulasi sitokin Th2 serta memperkuat jalur imun regulatori, ekstrak *Lumbricus rubellus* berpotensi berperan dalam pengendalian inflamasi dan pruritus tanpa menimbulkan immunosupresi yang berlebihan (Tabri et al., 2023; Zhou et al., 2023).

Dalam bidang dermatologi, pemanfaatan ekstrak *Lumbricus rubellus* telah mulai dieksplorasi pada dermatitis atopik. Tabri et al. (2023) melaporkan bahwa pemberian ekstrak *Lumbricus rubellus* pada pasien dermatitis atopik berpengaruh terhadap peningkatan kadar IL-10, regulasi ekspresi FOXP3, serta penurunan IL-5,

yang menunjukkan adanya modulasi terhadap respons Th2 dan perbaikan parameter imunologis. Penelitian tersebut juga menunjukkan perbaikan klinis berdasarkan indeks keparahan penyakit. Namun, penelitian tersebut belum mengevaluasi pengaruh ekstrak *Lumbricus rubellus* terhadap interleukin-33 (IL-33), padahal IL-33 merupakan sitokin alarmin hulu yang berperan penting dalam inisiasi inflamasi, disfungsi sawar kulit, dan pruritus pada dermatitis atopik (Tabri et al., 2023; Zhou et al., 2023).

Interleukin-33 telah diidentifikasi sebagai mediator kunci yang menghubungkan kerusakan sawar kulit dengan aktivasi respons imun tipe 2 melalui aktivasi ILC2, sel Th2, basofil, dan sel mast. Karena IL-33 berada pada posisi *upstream* dalam kaskade inflamasi dermatitis atopik, modulasi terhadap IL-33 berpotensi memberikan efek terapeutik yang lebih luas dibandingkan penekanan sitokin hilir semata. Oleh karena itu, kajian mengenai pengaruh ekstrak *Lumbricus rubellus* terhadap kadar IL-33 menjadi sangat relevan, baik untuk memahami mekanisme kerja imunologis ekstrak ini maupun untuk mengevaluasi potensi klinisnya sebagai terapi adjuvan pada dermatitis atopik (Nowicki et al., 2020; Zhou et al., 2023). Berdasarkan hal tersebut, masih terdapat kesenjangan penelitian terkait pengaruh ekstrak *Lumbricus rubellus* terhadap kadar IL-33 dan hubungannya dengan perbaikan klinis dermatitis atopik. Penelitian ini dirancang untuk mengevaluasi secara sistematis perubahan kadar IL-33 serta parameter klinis pada pasien dermatitis atopik setelah pemberian ekstrak *Lumbricus rubellus*. (Zhu et al., 2024; Zhou et al., 2023).

1.2 Teori

1.2.1 Etiopatogenesis Dermatitis Atopik

Dermatitis atopik (DA) atau biasa dikenal sebagai eksim adalah peradangan kulit berupa dermatitis yang kronis residif, disertai rasa gatal, dan mengenai bagian tubuh tertentu terutama di wajah pada bayi (fase infantil) dan bagian fleksural ekstremitas pada fase anak (Langan et al., 2020). DA kerap terjadi pada bayi dan anak, di mana sekitar 50% kasus menghilang pada saat remaja, namun terkadang dapat menetap atau bahkan baru muncul saat dewasa. Istilah “atopy” sendiri berasal dari kata Yunani “atopos” yang berarti tidak pada tempatnya atau berbeda, merujuk pada kondisi kulit dengan lokasi dan perjalanan penyakit yang tidak biasa (Wollenberg et al., 2022). Manifestasi klinis DA tergantung usia dan derajat keparahan. Pada bayi muncul dalam beberapa bulan pertama, biasanya menyerang pipi dan permukaan ekstensor tubuh. Lesi gatal dapat menyebabkan iritabilitas dan gangguan tidur. Gejala umumnya mereda setelah usia dua tahun. Pada anak usia 2–12 tahun, ditandai dengan dominasi lesi di area fleksural, kelopak mata, dan leher. Xerosis dan lipatan Dennie–Morgan lebih tampak. Gatal dapat mengganggu aktivitas sekolah dan berdampak psikologis. Pada fase remaja hingga dewasa usia >12 tahun, dengan lesi pada wajah, leher, batang atas, tangan, dan area periorifisial. Dermatitis atopik dewasa sering menunjukkan likenifikasi dan xerosis. Pada kasus dengan eritroderma atau respons terapi buruk, biopsi kulit perlu dilakukan untuk menyingkirkan limfoma sel T kulit. (Kang S et al., 2019; Langan et al., 2020).

Patogenesis dermatitis atopik bersifat multifaktorial dan kompleks yang melibatkan faktor genetik, imunologis, dan faktor lingkungan yang mengganggu epidermis. Dua faktor utama yang secara konsisten terlibat dalam perkembangan dermatitis atopik adalah riwayat atopi dalam keluarga dan mutasi pada gen filaggrin (FLG). Berbagai bukti ilmiah menunjukkan adanya korelasi antara peran predisposisi genetik yang kuat, disfungsi sawar epidermis, disregulasi sistem imun, dan gangguan mikrobiom dalam patofisiologi dermatitis atopik. Berbagai variasi gen yang bertanggung jawab terhadap fungsi sawar epidermis, diferensiasi terminal keratinosit, serta respons imun bawaan dan adaptif telah dikaitkan dengan DA. Mutasi gen filaggrin (FLG) yang terletak pada kromosom 1q21.3 merupakan faktor predisposisi terkuat pada DA. Kondisi ini dikaitkan dengan DA awitan dini (kurang dari 2 tahun) dan persisten, serta penyakit atopik lainnya, misalnya asma bronkial. (Yang et al., 2022; Langan et al., 2020)

Pada studi yang dilakukan oleh Sroka-Tomasewska dkk. (2021), dilaporkan bahwa anak-anak dengan orang tua yang memiliki riwayat penyakit alergi memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami DA. Jika orang tua memiliki asma, rinitis alergi, atau alergi makanan, risiko mengalami DA meningkat menjadi 1,5 kali sedangkan jika salah satu orang tua mengalami DA, maka risiko anak meningkat 3 kali lipat, sedangkan jika terdapat pada kedua orang tua risiko meningkat 5 kali lipat. Hubungan yang kuat antara gangguan sawar genetik dan faktor pemicu dari lingkungan berperan dalam menyebabkan disfungsi sawar epidermis pada pasien DA. Mutasi null gen FLG menyebabkan hilangnya protein filaggrin setidaknya 50%. Produk filaggrin merupakan bagian dari *natural moisturizing factor* (NMF) yang berperan penting dalam hidrasi kulit. Pada pasien DA dengan mutasi gen FLG didapatkan penurunan kadar NMF dan peningkatan *trans-epidermal water loss* (TEWL) sehingga secara klinis akan terjadi xerosis kutis akibat kurangnya retensi air pada startum korneum. (Sroka-Tomaszewska & Trzeciak, 2021; Li H et al., 2021)

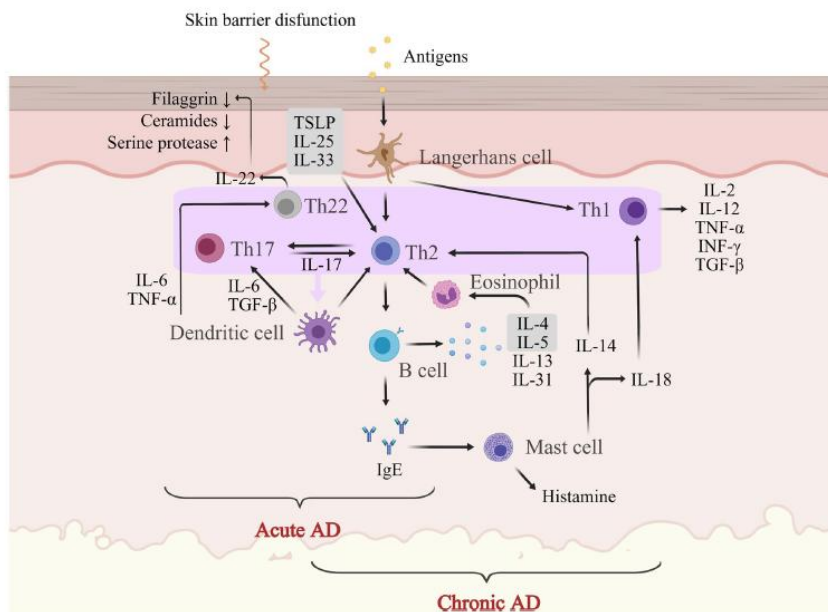
Disfungsi sawar epidermis merupakan pertahanan kulit terhadap penetrasi bahan iritan dan alergen, serta dapat berperan dalam proses sensitasi epikutan dan perkembangan selanjutnya dari penyakit atopi lainnya, misalnya asam bronkial dan rinitis alergi. Adanya gangguan sawar genetik juga dapat menyebabkan penurunan ekspresi molekul terkait proses diferensiasi keratinosit misalnya loricrin dan involucrin, serta *tight junction* proteins claudin-1 dan claudin-23. (Yang et al., 2022; Imai et al., 2019)

Berbagai faktor lingkungan, termasuk suhu rendah, *indoor heating*, kelembaban relatif rendah, dan indeks UV yang lebih rendah dapat meningkatkan prevalensi DA akibat peningkatan nilai pH stratum korneum. Peningkatan nilai pH yang berkelanjutan meningkatkan aktivitas degradasi protease dan menurunkan aktivitas enzim sintesis lipid. Penurunan kadar total ceramide dan perubahan komposisinya telah dilaporkan pada kulit lesi dan nonlesi pasien DA. Fosfolipid sangat penting untuk preservasi kadar air di startum korneum. Pada startum korneum pasien DA, terdapat hubungan terbalik antara kadar ceramide dan TEWL. Gangguan mantel asam kulit akibat defisiensi filaggrin dapat meningkatkan aktivitas kelliikrein (KLK) yang lebih aktif bekerja pada pH basa. Kallikrein, terutama KLK-5, KLK-7, dan KLK-14 dapat memecah ikatan korneodesmosom yang dapat

mengakibatkan peningkatan deskuamasi dan penipisan startum korneum. (Christensen et al., 2023; Yang et al., 2022)

Respons imun bawaan dan adaptif berkaitan dalam patogenesis DA. Beberapa sel yang berada di kulit, misalnya sel dendritik, keratinosit, makrofag, sel mast, dan *innate lymphoid cells* (ILC), serta sel yang ada di sirkulasi darah, misalnya sel T, granulosit, monosit, dan *plasmacytoid dendritic* (pDC) berperan penting dalam perkembangan penyakit DA. (Tian et al., 2024)

Pada fase DA akut didapatkan peran dominan sel Th2. Disfungsi sawar epidermis meningkatkan penetrasi mikroba dan alergen transkutan, serta mengurangi ambang inflamasi terhadap haptan dan iritan topikal. Kerusakan epitel (contohnya akibat garukan) dan juga adanya paparan alergen dapat menyebabkan aktivasi sistem imun bawaan, termasuk pelepasan sitokin dan kemokin pro- inflamasi oleh keratinosit, serta presentasi antigen oleh sel Langerhans dan sel dendritik dermal. Gangguan pada fungsi sawar kulit dan berbagai agen dapat merangsang keratinosit untuk melepaskan IL-1 β , IL-25, IL-33, MDC, TARC, dan TSLP yang dapat mengaktivasi sel dendritik dan sel Langerhans. Sel dendritik yang teraktivasi merangsang sel Th2 untuk memproduksi sitokin proinflamasi IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, dan IL-33, eosinofil (hingga terjadi eosinofilia), dan imunoglobulin E (IgE). Sitokin sitokin tersebut dapat menyebabkan disfungsi barier kulit, penurunan produksi *antimicrobial peptides* (AMP), gangguan diferensiasi keratinosit, dan keluhan gatal. (Haddad et al., 2022; Makowska et al., 2023; Criado et al., 2024)



Gambar 1. Patogenesis dermatitis atopik (Pareek A et al., 2024)

Perubahan fase peradangan akut ke kronis dipicu oleh peningkatan IL-12 dan IL-18 yang diproduksi oleh *inflammatory epidermal dendritic cells* (IDECs), eosinofil, atau keduanya. Sel dendritik melepaskan IL12 dan IL-18 yang

menyebabkan aktivasi sel Th1. Pada DA kronis, dominasi peran sel Th1 menyebabkan infiltrasi berbagai campuran sel radang, yaitu Th1, Th17, dan Th22 yang mengakibatkan penebalan epidermis dan proliferasi keratinosit yang abnormal. Selain itu, terdapat juga peran *tissue-resident memory T cell*, yang memfasilitasi respons *recall* yang cepat terhadap paparan ulang antigen. (Migayron et al., 2024; et al., Lugovic et al.,2023)

1.2.2 Diagnosis Dermatitis Atopik

Diagnosis dermatitis atopik bersifat klinis mengacu pada kriteria yang telah ditetapkan. Salah satu kriteria yang paling sering digunakan adalah kriteria Hanifin-Rajka, yang mensyaratkan terpenuhinya tiga dari empat kriteria mayor serta lebih dari tiga kriteria minor untuk menegakkan diagnosis. (Kang S et al.,2019; Ng Y T et al., 2020)

Sebagai alternatif, dapat digunakan kriteria William, yang lebih sederhana dan praktis. Kriteria ini menekankan rasa gatal sebagai gejala utama, dan diagnosis dapat ditegakkan jika terdapat minimal tiga dari lima kriteria tambahan. (Luger et al., 2021)

Tabel 1. Kriteria Hanifin dan Rajka(Kang S et al., 2019; Citraresmi et al.,2024)

Kriteria Mayor	Kriteria Minor
1. Pruritus 2. Morfologi dan distribusi khas ● Likenifikasi fleksural atau linearitas pada pasien dewasa ● Keterlibatan area wajah atau ekstensor pada pasien bayi dan anak 3. Dermatitis kronik atau kronik berulang 4. Riwayat atopi pada diri atau keluarga (asma bronkial, rinitis alergi, dermatitis atopik)	1. Xerosis 2. Iktiosis/ <i>hyperlinear palmar/keratosis pilaris</i> 3. Reaksi tipe cepat (tipe 1) pada uji kulit 4. Peningkatan IgE serum 5. Awitan pada usia dini 6. Kecenderungan infeksi kulit (khususnya <i>S. aureus</i> dan <i>Herpes simplex</i>), imunitas selular yang terganggu 7. Kecenderungan mengalami dermatitis non spesifik pada tangan dan kaki 8. Dermatitis pada puting susu 9. <i>Cheilitis</i> 10. Konjungtivitis berulang 11. Lipat <i>Dennie-Morgan</i> pada daerah <i>infraorbital</i> 12. Keratokonus 13. Katarak subskapsular anterior 14. Area gelap di <i>infraorbita</i> 15. Wajah pucat atau eritema 16. <i>Pityriasis alba</i> 17. Lipatan pada leher sisi anterior 18. Gatal bila berkeringat 19. Intoleransi terhadap wol dan pelarut lemak (<i>lipid solvents</i>) 20. Aksentuasi <i>perifolikular</i> 21. Intoleransi makanan 22. Perjalanan penyakit dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan emosi 23. <i>White dermographism</i> atau <i>delayed blanch</i>

Tabel 2. U.K Working Party Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis
(Citraresmi et al., 2023)

Harus ada:

Kulit yang gatal (atau laporan orang tua bahwa anak terlihat menggaruk atau menggosok kulit)

Ditambah > 3 kriteria di bawah ini:

- Riwayat keterlibatan kulit area lipatan, misalnya lipat siku, lipat lutut, punggung kaki, atau sekitar leher (termasuk pipi pada anak usia di bawah 10 tahun)
- Riwayat asma atau rinitis alergi (atau riwayat penyakit atopi pada *first degree relative* pada anak usia <4 tahun)
- Riwayat kulit kering dalam satu tahun terakhir
- Dermatitis pada daerah lipatan yang terlihat (atau dermatitis pada pipi/dahi dan ekstensor ekstremitas pada anak usia <4 tahun)
- Awitan sebelum usia 2 tahun (tidak digunakan bila anak usia <4 tahun)

Penilaian derajat keparahan dermatitis atopik penting dilakukan untuk menentukan rencana tatalaksana yang sesuai. Terdapat beberapa sistem penilaian yang umum digunakan, antara lain SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*), *Nottingham Eczema Severity Score* (NESS), dan *Eczema Area and Severity Index* (EASI). (Arnedo et al., 2022; Yao et al., 2021)

SCORAD adalah metode yang paling banyak digunakan secara klinis. Penilaian ini mencakup tiga komponen utama, yaitu: (Kang S et al., 2019)

A: Luas permukaan lesi (%), dihitung menggunakan prinsip “*rule of nine*”

B: Intensitas lesi, dinilai berdasarkan morfologi seperti eritema, edema, ekskoriiasi, krusta, likenifikasi, dan kekeringan kulit, skala 0–3

C: Keluhan subjektif, berupa rasa gatal dan gangguan tidur yang dinilai menggunakan skala visual analog (VAS).

Total skor SCORAD dihitung dengan rumus:

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C$$

Interpretasi:

Ringan: < 25

Sedang: 25–50

Berat: > 50

SCORAD INDEX
EUROPEAN TASK FORCE
ON ATOPIC DERMATITIS

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

Figures in parenthesis for children under two years

A: EXTENT Please indicate the area involved
 B: INTENSITY
 C: SUBJECTIVE SYMPTOMS PRURITUS + SLEEP LOSS

A/5 + 7B/2 + C

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

* Dryness is evaluated on uninvolved areas

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

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

PRURITUS (0 to 10) 0 10

SLEEP LOSS (0 to 10)

Gambar 2. Indeks SCORAD

Sementara itu, NESS digunakan sebagai alat penilaian alternatif yang lebih sederhana, dan berguna terutama dalam studi epidemiologi. Penggunaan sistem skoring yang tepat dapat membantu memantau progresivitas penyakit serta mengevaluasi respons terhadap terapi. (Jeskey et al., 2024) Meskipun diagnosis dermatitis atopik umumnya ditegakkan secara klinis, pemeriksaan penunjang dapat dilakukan untuk membantu menyingkirkan diagnosis banding atau mengidentifikasi faktor pemicu, sehingga pasien dapat diarahkan untuk menghindarinya. Pemeriksaan penunjang yang dapat dipertimbangkan meliputi: (Arnedo et al., 2020; Raimondo et al., 2021)

1. Pemeriksaan Laboratorium

Beberapa parameter laboratorium dapat membantu dalam menilai aktivitas penyakit atau keterlibatan atopik pada pasien DA (Lobefaro et al., 2022; Schuler et al., 2024) :

- IgE Total Serum
 Kadar IgE total umumnya meningkat pada 80–85% pasien dengan DA. Nilai >200 IU/mL sering ditemukan pada anak-anak, dan kadar >1000 IU/mL berhubungan dengan DA yang persisten dan multisensitisasi. Namun, pemeriksaan ini tidak spesifik, karena peningkatan IgE juga terjadi pada kondisi atopik lain.
- IgE Spesifik (sIgE)
 Digunakan untuk mengidentifikasi alergen spesifik baik makanan maupun hirup (aeroallergen). Pemeriksaan dilakukan melalui metode ImmunoCAP atau ELISA.

Interpretasi hasil dibagi dalam kelas, dari Kelas 0 ($<0,35$ kU/L) hingga Kelas 6 (>100 kU/L), dengan nilai lebih tinggi menunjukkan sensitisasi yang lebih kuat.

- **Eosinofil Darah**
Eosinofilia dapat ditemukan pada 5–15% pasien DA, terutama dalam fase akut. Nilai normal $<4\%$ atau $<400/\mu\text{L}$, dan peningkatan kadar eosinofil sering berkorelasi dengan keparahan penyakit dan kadar IgE.
- **Penanda Inflamasi (CRP, ESR, LDH, TARC)**
CRP dan ESR dapat meningkat pada eksaserbasi berat. Laktat dehidrogenase (LDH) juga dapat meningkat dan berhubungan dengan aktivitas penyakit. TARC (*Thymus and Activation-Regulated Chemokine*) merupakan biomarker yang lebih spesifik untuk DA dan berkorelasi dengan keparahan lesi.

2. Tes Alergi

Tes alergi dilakukan untuk mengidentifikasi faktor pencetus yang relevan secara klinis dan mendukung diagnosis diferensial (Flohr et al., 2021; Dai et al., 2022) :

- **Skin Prick Test (SPT)**
Merupakan tes untuk mendeteksi hipersensitivitas tipe I (*IgE-mediated*), dilakukan pada kulit lengan bawah dengan alergen inhalan atau makanan. Hasil dibaca setelah 15–20 menit, dan dinyatakan positif bila *wheal* ≥ 3 mm dari kontrol negatif. Tes ini tidak disarankan pada kulit yang mengalami peradangan aktif.
- **Atopy Patch Test (APT)**
Digunakan untuk mendeteksi hipersensitivitas tipe lambat (tipe IV) terhadap alergen makanan, terutama pada kasus di mana SPT atau IgE spesifik menunjukkan hasil negatif. Alergen diaplikasikan pada punggung dan dibaca pada 48–72 jam.
- **Patch Test Standar**
Tes ini dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan dermatitis kontak alergi yang dapat menyertai DA. Menggunakan *European Standard Series*, hasil dibaca pada 48 dan 96 jam. Reaksi diklasifikasikan dari negatif hingga positif tiga (+, ++, +++) berdasarkan derajat eritema dan edema.

3. Pemeriksaan Histopatologi (Jeskey et al., 2024; He P et al., 2024)

Pemeriksaan histopatologi umumnya tidak rutin dilakukan, namun berguna untuk menyingkirkan diagnosis banding atau pada kasus DA yang tidak responsif terhadap terapi standar. Biopsi kulit dapat memperlihatkan gambaran khas DA, yang bervariasi tergantung fase klinis :

- **Lesi Akut:** Spongiosis (edema interselular), vesikel intraepidermal, eksositosis limfosit, dan infiltrat inflamasi di dermis.
- **Lesi Kronik:** Akantosis (penebalan epidermis), hiperkeratosis, parakeratosis, likenifikasi, dan fibrosis dermis.

Pemeriksaan ini juga penting jika terdapat kecurigaan keganasan, seperti mycosis fungoides (cutaneous T-cell lymphoma), terutama pada pasien dengan lesi atipikal dan progresif.

1.2.3 Interleukin-33 (IL-33)

IL-33 adalah salah satu sitokin yang baru-baru ini menarik perhatian dalam ilmu dermatologi, terutama dalam konteks penyakit kulit inflamasi seperti dermatitis atopik (DA), asma, dan alergi. IL-33 pertama kali ditemukan pada tahun 2005 oleh Schmitz et al., yang mengidentifikasinya sebagai anggota baru dari keluarga IL-1, yang juga mencakup sitokin seperti IL-1 α , IL-1 β , dan IL-18. Sejak penemuan pertama, IL-33 telah terbukti memainkan peran penting dalam pengaturan respon imun dan berkontribusi pada berbagai penyakit inflamasi (He et al., 2024). IL-33 diproduksi terutama oleh keratinosit, yaitu sel kulit yang terdapat di lapisan epidermis, serta sel endotelial dan sel epitelial di berbagai organ, termasuk saluran pernapasan dan saluran pencernaan. IL-33 pada dasarnya diproduksi dalam bentuk prekursor (pro-IL-33) yang tidak aktif, yang terikat dalam sel-sel dan hanya dapat menjadi aktif setelah terjadinya kerusakan seluler atau stress jaringan. (Imai et al., 2019)

Proses aktivasi IL-33 dimulai ketika kerusakan pada penghalang kulit atau jaringan lainnya menyebabkan keratinosit dan sel epitel melepaskan IL-33 ke dalam lingkungan eksternal. Pro-IL-33 yang terikat dalam sel akan diproses menjadi bentuk aktifnya oleh enzim tertentu (seperti caspase-1), yang mengarah pada pelepasan IL-33 secara eksositosis atau melalui mekanisme lainnya, tergantung pada kondisi lingkungan atau jenis stres yang dialami sel (Cayrol et al., 2022). Setelah dilepaskan, IL-33 bertindak sebagai alarmin, yang berarti bahwa ia memberi sinyal kepada sistem imun bahwa telah terjadi kerusakan pada jaringan tubuh. Sebagai alarmin, IL-33 berperan untuk mengaktifkan berbagai sel imun melalui ikatan dengan reseptor ST2 yang terdapat pada sel-sel seperti Th2, ILC2 (*innate lymphoid cells tipe 2*), sel mast, dan eosinofil. Aktivasi sel-sel imun ini kemudian memicu peradangan dan reaksi alergi yang sering terlihat pada dermatitis atopik, asma, dan kondisi inflamasi lainnya. Pelepasan IL-33 tidak hanya terjadi pada kulit yang mengalami kerusakan, tetapi juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti paparan alergen dan iritasi. Paparan alergen dan iritasi kulit dapat memperburuk respons imun ini dengan meningkatkan produksi IL-33. Akibatnya, IL-33 berperan dalam memperburuk gejala-gejala dermatitis atopik, termasuk gatal (pruritus), kemerahan, dan lesi kulit, yang merupakan ciri khas dari penyakit ini (Imai et al., 2019; Trier et al., 2021).

Selain perannya sebagai alarmin, IL-33 juga mengurangi integritas penghalang kulit dengan mengatur filaggrin (FLG) dan claudin-1 (CLDN1). Filaggrin dan claudin-1 adalah protein struktural penting yang membantu menjaga kekuatan dan integritas penghalang kulit. Penurunan ekspresi filaggrin pada dermatitis atopik meningkatkan permeabilitas kulit terhadap alergen dan iritan, yang memperburuk peradangan dan kerusakan epidermis. IL-33 memicu penurunan ekspresi filaggrin dan claudin-1, yang secara langsung berkontribusi pada disfungsi sawar kulit (Luo et al., 2024).

1.2.4 Peran Interleukin-33 Pada Dermatitis Atopik

Interleukin-33 (IL-33) merupakan sitokin anggota keluarga IL-1 yang memiliki peran sentral dalam patogenesis dermatitis atopik (DA), terutama sebagai penghubung antara disfungsi sawar kulit, aktivasi imun tipe 2, dan timbulnya pruritus kronik. IL-33 diekspresikan secara konstitutif di dalam inti sel keratinosit, sel endotel, dan fibroblas sebagai protein nuklear yang berikatan dengan histon, dan akan dilepaskan ke ruang ekstraseluler ketika terjadi kerusakan sel, stres mekanik, inflamasi, atau gangguan sawar

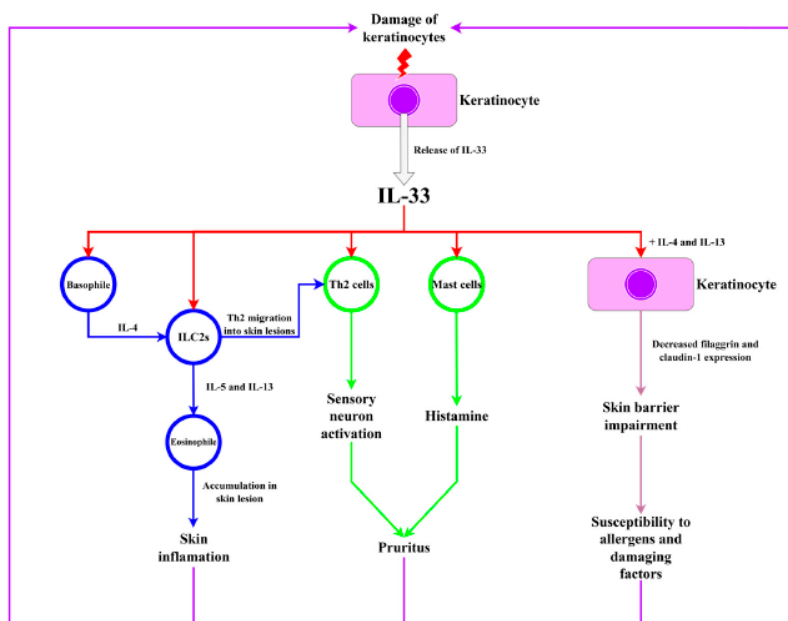
epidermis. Dalam konteks DA, pelepasan IL-33 sering dipicu oleh garukan, iritasi alergen, kolonisasi *Staphylococcus aureus*, serta defisiensi filaggrin yang meningkatkan kerentanan kulit terhadap cedera. Karena dilepaskan segera setelah kerusakan jaringan, IL-33 berfungsi sebagai alarmin yang menandai adanya bahaya dan memicu respons imun bawaan maupun adaptif. (Yamamura et al., 2024; Łacwik et al., 2025)

Setelah dilepaskan, IL-33 berikatan dengan reseptor membran ST2 (IL1RL1) yang berasosiasi dengan *IL-1 receptor accessory protein* (IL-1RAcP). Aktivasi kompleks reseptor ini memicu jalur pensinyalan intraseluler MyD88–IRAK1/IRAK4–TRAF6, yang selanjutnya mengaktifkan NF-κB dan MAPKs (ERK, JNK, p38). Aktivasi jalur ini menyebabkan transkripsi berbagai mediator proinflamasi dan sitokin tipe 2, termasuk IL-4, IL-5, IL-13, dan IL-31. Reseptor ST2 diekspresikan luas pada sel-sel yang berperan penting dalam DA, seperti sel Th2, sel mast, basofil, eosinofil, *group 2 innate lymphoid cells* (ILC2), serta fibroblas dan keratinosit, sehingga menjelaskan luasnya efek biologis IL-33 pada kulit atopik. (Yamamura et al., 2024; Łacwik et al., 2025)

Peran IL-33 dalam DA tidak hanya terbatas pada aktivasi inflamasi, tetapi juga berkontribusi langsung terhadap gangguan fungsi sawar kulit. IL-33, baik secara langsung maupun melalui sitokin tipe 2 yang diinduksinya (IL-4 dan IL-13), menurunkan ekspresi protein diferensiasi epidermis seperti filaggrin dan protein *tight junction* claudin-1 melalui aktivasi jalur STAT3. Penurunan protein-protein ini menyebabkan peningkatan TEWL, mempermudah penetrasi alergen dan mikroba, serta mempertahankan lingkaran setan inflamasi kronik. Dengan demikian, IL-33 berperan sebagai mediator yang memperburuk disfungsi sawar sekaligus mempertahankan aktivitas penyakit pada DA. (Arnedo et al., 2020; Katsarou & Papadavid, 2023)

Selain efeknya pada sistem imun dan sawar kulit, IL-33 memiliki peran penting dalam patogenesis pruritus. IL-33 dapat mengaktifasi sel mast untuk melepaskan histamin serta merangsang sel Th2 dan ILC2 untuk menghasilkan IL-31, suatu sitokin kunci dalam transmisi rasa gatal. Lebih jauh, IL-33 juga dilaporkan dapat bertindak langsung pada neuron sensorik perifer, menurunkan ambang rangsang gatal dan meningkatkan kepadatan serabut saraf intraepidermal. Mekanisme ini berkontribusi terhadap terbentuknya *itch-scratch cycle*, di mana garukan berulang menyebabkan kerusakan epidermis lebih lanjut, pelepasan IL-33 tambahan, dan peningkatan inflamasi kulit. (Xiao et al., 2025; Zhou et al., 2023)

Secara klinis, berbagai studi menunjukkan bahwa kadar IL-33 meningkat pada kulit lesi dan serum pasien dermatitis atopik, serta cenderung menurun setelah perbaikan klinis yang efektif. Meskipun demikian, hubungan antara kadar IL-33 serum dan indeks keparahan klinis seperti SCORAD tidak selalu linear, menegaskan bahwa IL-33 merupakan bagian dari jaringan patogenetik yang kompleks dan bukan satu-satunya penentu manifestasi klinis. Temuan ini memperkuat konsep bahwa IL-33 berperan penting terutama pada fase inisiasi dan amplifikasi inflamasi DA, serta menjadikannya target biologis yang menjanjikan, meskipun respons terapi terhadap blokade IL-33 sangat bergantung pada endofenotipe penyakit dan konteks imunologis pasien. (Bai et al., 2025; Łacwik et al., 2025)



Gambar 3. Peran IL-33 pada dermatitis atopik (Łacwik, J., et al., 2025)

Ketika IL-33 berikatan dengan reseptor ST2 pada sel Th2, sel-sel ini akan memproduksi sitokin IL-4 dan IL-13 yang sangat berperan dalam patogenesis DA. IL-4 berfungsi untuk mempromosikan produksi IgE oleh sel B, yang kemudian akan mengikat dan mengaktifkan sel mast, yang berperan dalam menginduksi reaksi alergi dan peradangan. IL-33 juga mengaktifkan sel mast, yang merupakan salah satu komponen utama dalam peradangan DA. Sel mast yang teraktivasi melepaskan histamin, sitokin pro-inflamasi, dan leukotrien, yang berkontribusi pada perburukan gejala seperti pruritus (gatal) yang sering kali mengganggu pasien dengan DA. Selain itu, IL-33 berinteraksi dengan IL-31, sebuah sitokin yang sangat berperan dalam patogenesis pruritus pada DA. Interaksi antara IL-33 dan IL-31 memperburuk siklus gatal-menggaruk, yang berpotensi meningkatkan kerusakan epidermis dan inflamasi lebih lanjut (Cayrol et al., 2022; Xiao et al., 2025; Luo et al., 2024)

IL-33 berperan penting dalam mendominasi peradangan kulit melalui rekrutmen eosinofil dan aktivasi ILC2. ILC2 adalah sel imun bawaan yang mengeluarkan IL-5 dan IL-13 setelah aktivasi oleh IL-33. IL-5 mendorong rekrutmen eosinofil ke dalam lesi kulit yang meradang, yang memperburuk peradangan dengan melepaskan enzim proteolitik dan sitokin pro-inflamasi. Proses ini memperburuk kerusakan pada jaringan kulit dan meningkatkan keparahan dermatitis atopik. Selain itu, eosinofil juga mengeluarkan peroksidase eosinofil dan katalase, yang berperan dalam memperburuk kerusakan epidermis dan mempertahankan peradangan jangka panjang (Trier et al., 2024; Bai et al., 2025).

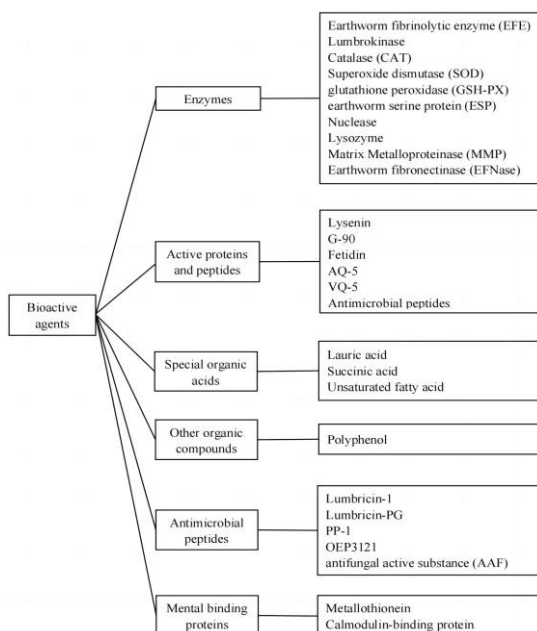
Penelitian klinis telah menunjukkan bahwa kadar IL-33 meningkat secara signifikan pada lesi kulit pasien DA dibandingkan dengan kulit sehat. Peningkatan kadar IL-33 ini berkorelasi dengan derajat keparahan gejala, termasuk gatal (pruritus), kemerahan, dan kerusakan kulit. Oleh karena itu, IL-33 dapat digunakan sebagai

biomarker untuk menilai tingkat keparahan penyakit dan sebagai target untuk pengembangan terapi dalam DA. Studi juga menunjukkan bahwa penurunan kadar IL-33 atau penghambatan reseptor ST2 dapat mengurangi gejala klinis DA, seperti gatal dan peradangan, serta memperbaiki barier kulit yang terganggu (Chant al., 2019; Park et al., 2024)

1.2.5 *Lumbricus rubellus*

Lumbricus rubellus (L. rubellus), yang dikenal sebagai Di Long atau Naga Tanah di Tiongkok, merupakan spesies cacing tanah dari famili Lumbricidae yang digunakan sebagai obat herbal di Tiongkok. L. rubellus menghasilkan lumbrokinase (LK), yang diidentifikasi pada awal tahun 1990-an sebagai kumpulan enzim proteolitik bioaktif dengan berat molekul berkisar antara 25 hingga 32 kDa. Suplementasi oral lumbrokinase telah digunakan di Tiongkok sebagai agen trombolitik untuk meningkatkan perfusi miokard pada angina tidak stabil, mengobati stroke dan penyakit kardiovaskular, serta mencegah stroke iskemik sekunder. Para peneliti menunjukkan efek antitumor, antitrombotik, antivirus, antibakteri, antiinflamasi, analgesik, antioksidan, hepatoprotektif, dan penyembuhan luka dari ekstrak L. rubellus serta mengungkap lebih jauh komponen aktif, mekanisme kerja, dan aplikasi baru dari ekstrak cacing ini. Setelah terbukti bahwa G-90 merupakan komponen aktif penting dari cacing tanah yang memiliki efek antitumor, antitrombotik, dan penyembuhan luka, studi terbaru mengusulkan bahwa G-90 memiliki efek terapeutik yang baik pada ulkus kaki diabetik. Penelitian terkini tentang ekstrak cacing juga menunjukkan potensinya yang besar dalam memperlambat penuaan kulit dan dapat digunakan sebagai agen anti-aging, serta dalam meringankan tukak lambung akibat sekresi asam lambung berlebih dan berperan dalam memperbaiki kerusakan neuron. Selain itu, Bao et al. telah menunjukkan bahwa G-90 dapat efektif dalam pengobatan artritis reumatoid. (Zhang,Q et al.,2019; Ahmad S et al.,2025)

Lumbricus rubellus memiliki kandungan protein sebesar 63,06% dan salah satu komponen bioaktif dalam proteinnya, yaitu lumbricin (0,1 µg/g), mampu menghambat pertumbuhan bakteri karena potensi antibakterinya. Pada sel parenkim yang mengalami kerusakan akibat infeksi, Lumbricin I, Glikoprotein G-90, dan Polifenol dalam L. rubellus menunjukkan sifat hepatoprotektif serta mengatur aktivitas antioksidan dari ekstrak cacing tanah dengan cara menurunkan kadar AST, ALT, serta jumlah *Colony Forming Units* (CFUs) bakteri pada tikus Wistar jantan yang terinfeksi *Salmonella typhimurium*. Di antara komponen tersebut, Lumbricin I merupakan peptida antimikroba (AMP) kaya prolin (15% prolin dalam rasio molar), terdiri atas 62 asam amino dengan massa molar 7.231 Da. Sebagai prekursor, lumbricin I tersusun atas 76 asam amino, termasuk 14 residu pada segmen pra-protein dan 62 residu pada lumbricin I matur. (Ahmad, S et al.,2025; Zhou et al.,2023)



Gambar 4. Komponen Bioaktif *Lumbricus rubellus* (Zhu,Z et al., 2024)

Efek terapeutik diperoleh dari komponen tubuh cacing yang mengandung lektin, polisakarida, protease, peptide antimikrobal yang dihasilkan oleh lumbricin-I dan enzim fibrinolitik. *Lumbricus rubellus* berpotensi digunakan sebagai sumber antioksidan alami untuk mengobati gangguan yang berhubungan dengan peradangan dan stres oksidatif. Sistem kekebalan tubuh yang ada pada cacing tanah bersifat anti mikroba, sebab mampu mematikan mikroba berbahaya tanpa merusak jaringan tubuh. (Zhu et al., 2024; Xie et al., 2024)

Penelitian Dewi et al. (2017) juga melaporkan bahwa ekstrak etanol *Lumbricus rubellus* mengandung sejumlah asam fenolik dan menunjukkan efek antioksidan in vitro. Ekstrak *Lumbricus rubellus* berpotensi digunakan sebagai sumber antioksidan alami untuk mengobati gangguan yang berhubungan dengan peradangan dan stres oksidatif. Nuclear Factor Kappa Beta (NFkB) dapat diaktivasi oleh berbagai rangsangan, sitokin, dan Lipopolisakarida, yang mengakibatkan pelepasan ikatan kB penghambat sehingga NFkB berada di dalam inti sel dan mengatur berbagai mediator inflamasi seperti TNF- α . (Dewi et al., 2017; Zhu et al., 2024)

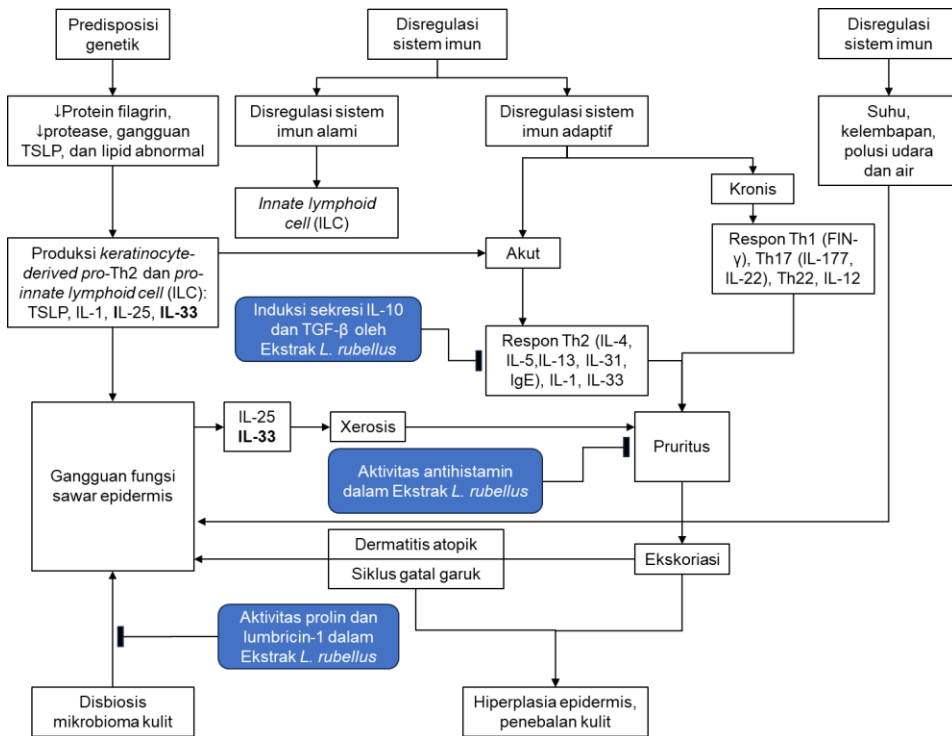
Mekanisme kerja asam fenolik diduga mirip dengan asam galat, yaitu menghambat aktivasi NF-kB, *Mitogen-activated Protein Kinase* (MAPK) dan Protein-1 Activator (AP-1). Target kerja TNF- α mirip dengan asam galat dalam menekan produksi mediator pro-inflamasi melalui penghambatan NFkB. Penghambatan NFkB akan menghasilkan produksi mediator pro-inflamasi yang ditekan. (Foekh et al., 2019; Schuler et al., 2024)

Penelitian terdahulu mengenai ekstrak *Lumbricus rubellus* dalam mengobati dermatitis atopik pernah dilakukan oleh Tabri et al. (2023) yang bertujuan untuk mengetahui efektivitas penggunaan ekstrak *Lumbricus rubellus* dalam meningkatkan kadar FOXP3 dan menurunkan IL-5, serta mengevaluasi indeks SCORAD pada pasien

dermatitis atopik. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perubahan kadar FOXP3, IL-5, dan skor SCORAD sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *lumbricus rubellus* pada pasien dermatitis atopik. (Tabri et al., 2023).

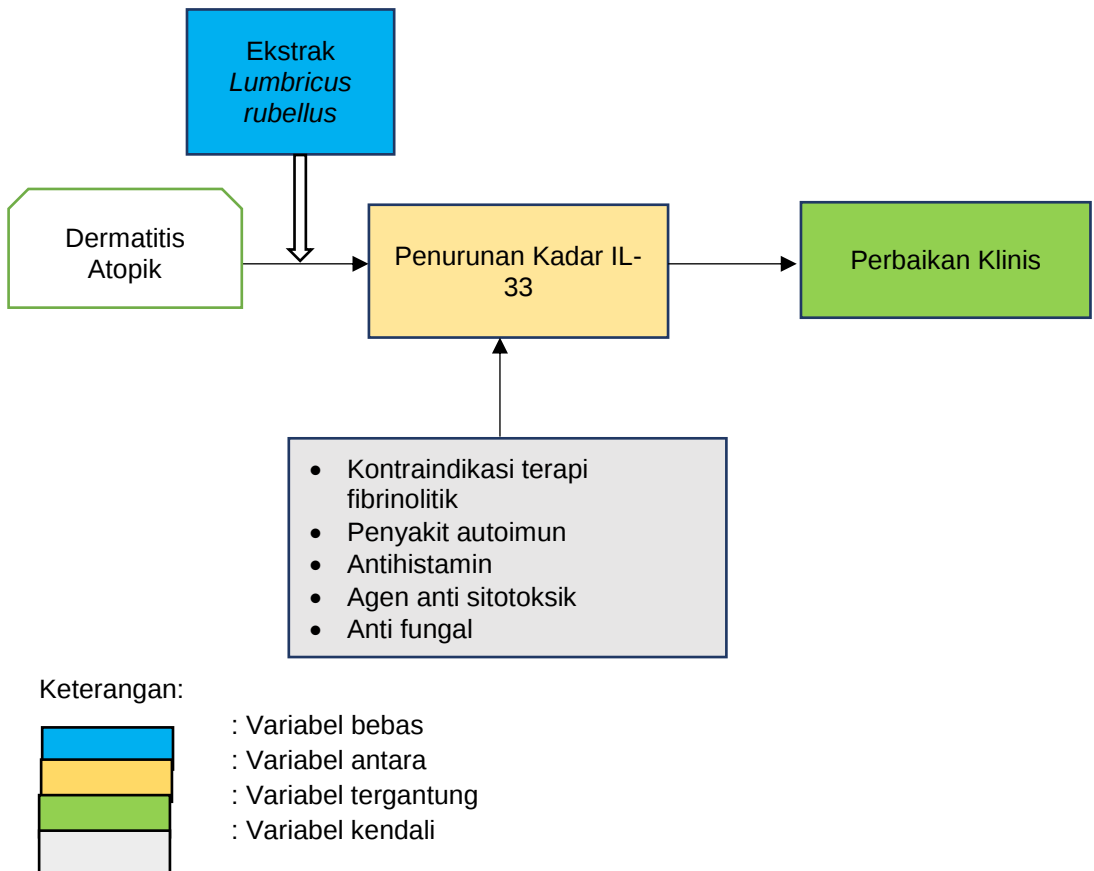
Sejalan dengan itu, Sara et al. (2023) melakukan uji acak terkontrol pada pasien anak/remaja DA (8–16 tahun) dengan SCORAD > 25 yang membandingkan fluocinolone acetonide 0,025% + ekstrak *L. rubellus* dan fluocinolone + plasebo selama 14 hari. Studi ini menemukan penurunan bermakna kolonisasi *Staphylococcus aureus* ($p = 0,001$) dan penurunan bermakna kadar IL-31 serum ($p = 0,013$) pada kelompok yang mendapat ekstrak *L. rubellus*. Perbaikan SCORAD >35% terjadi pada 14 pasien di kelompok intervensi, namun secara statistik berada pada batas tidak signifikan ($p = 0,057$), sehingga ekstrak *L. rubellus* lebih tepat dipandang sebagai adjuvan yang potensial terutama melalui efek antimikroba dan modulasi pruritus (Sara et al., 2023)

1.2.6 Kerangka teori



Gambar 5. Kerangka Teori

1.2.7 Kerangka konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep

1.3 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

1. Apakah pemberian ekstrak oral *Lumbricus rubellus* dapat menurunkan kadar IL-33 serum pada penderita dermatitis atopik?
2. Apakah penggunaan ekstrak oral *Lumbricus rubellus* dapat memperbaiki gejala klinis penderita dermatitis atopik?

1.4 Tujuan penelitian

- a. Tujuan umum
Mengetahui pengaruh ekstrak oral *Lumbricus rubellus* terhadap kadar IL-33 dan gejala klinis penderita Dermatitis Atopik.
- b. Tujuan khusus
 - Menilai kadar IL-33 serum sebelum dan setelah pemberian ekstrak *Lumbricus rubellus* selama 4 minggu pada penderita Dermatitis Atopik.
 - Menilai SCORAD sebelum dan setelah pemberian ekstrak *Lumbricus rubellus* pada penderita Dermatitis Atopik
 - Membandingkan kadar IL-33 serum sebelum dan setelah pemberian ekstrak *Lumbricus rubellus* selama 4 minggu pada penderita Dermatitis Atopik.
 - Membandingkan nilai SCORAD sebelum dan setelah pemberian ekstrak *Lumbricus rubellus* pada penderita Dermatitis Atopik
 - Menilai korelasi perubahan kadar IL-33 terhadap perubahan nilai SCORAD

1.5 Premis dan Hipotesis penelitian

1.5.1 Premis

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

- Premis 1 : Dermatitis atopik ditandai oleh dominasi respon imun Th2 yang meningkatkan produksi IL-4, IL-5, IL-13, dan IL-33, sehingga memicu inflamasi kulit, penebalan epidermis, serta hiperproliferasi keratinosit.
- Premis 2 : IL-33 pada dermatitis atopik memicu respons Th2 yang menurunkan peptida antimikroba, sehingga melemahkan pertahanan kulit dan meningkatkan kolonisasi *Staphylococcus aureus*.
- Premis 3 : *Lumbricus rubellus* mengandung molekul bioaktif yang dapat berfungsi sebagai antimikroba, antiinflamasi dan antioksidan alami.

1.5.2 Hipotesis

- Ekstrak *Lumbricus rubellus* dapat menurunkan kadar IL-33 serum pada penderita dermatitis atopik.
- Ekstrak *Lumbricus rubellus* dapat memberikan perbaikan klinis pada penderita dermatitis atopik.

1.6 Manfaat penelitian

1. Manfaat Teoritik

Dapat menjadi referensi bagi peneliti lainnya yang akan melakukan penelitian terkait terapi sistemik dan pengaruh IL-33 pada penderita Dermatitis Atopik.

2. Manfaat Metodologi

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

3. Manfaat Aplikatif

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menemukan alternatif pengobatan pada penderita Dermatitis Atopik dan dapat dijadikan pilihan terapi alternatif pada penderita Dermatitis Atopik.

BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *Pretest-Posttest Design* dan *Randomized Control Trial* (RCT). Penelitian ini melakukan pemeriksaan kadar IL-33 dan luaran klinis pada pasien dermatitis atopik pada sebelum dan sesudah perlakuan terapi *Lumbricus rubellus*. Penelitian ini melakukan pemeriksaan kadar IL-33 dan perbaikan klinis pada pasien dermatitis atopik pada kelompok yang diberi terapi *Lumbricus rubellus* dan kelompok kontrol yang tidak diberikan ekstrak *Lumbricus rubellus*.

2.2 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan April-Juni 2024 hingga jumlah sampel tercukupi. Penelitian dilakukan di Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Pendidikan yang terafiliasi dengan Departemen Ilmu Kulit dan Kelamin Universitas Hasanuddin.

2.3 Populasi penelitian

Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien dermatitis atopik yang datang ke Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Pendidikan yang terafiliasi dengan Departemen Ilmu Kulit dan Kelamin Universitas Hasanuddin.

2.4 Sampel penelitian

Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien dermatitis atopik yang memenuhi kriteria inklusi yang datang ke Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Pendidikan yang terafiliasi dengan Departemen Ilmu Kulit dan Kelamin Universitas Hasanuddin. Pengambilan sampel dengan menggunakan teknik *consecutive sampling* yaitu pengambilan sampel sesuai dengan urutan kedatangan yang memenuhi kriteria penelitian sampai jumlah sampel terpenuhi. Sampel diambil secara kolektif sejak pasien datang berobat ke Poliklinik Kulit dan Kelamin dan diagnosis dermatitis atopik sejak April 2024 sampai jumlah sampel terpenuhi. Tiap sampel yang terkumpul dilakukan pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar IL-33 serum dan dilakukan pengukuran luaran klinis.

2.5 Jumlah sampel

Perkiraan besar sampel pada penelitian ini dihitung menggunakan rumus besar sampel untuk penelitian *randomized controlled trial* dengan uji keunggulan klinis (*superiority trial*), sebagaimana dikemukakan oleh Sharma et al. (2019), yaitu:

$$n = 2 \left(\frac{Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}}{\delta} \right)^2 \times SD^2$$

Keterangan:

n = jumlah sampel minimal pada setiap kelompok

$Z_{\alpha/2}$ = nilai standar Z pada tingkat signifikansi $\alpha = 5\%$ (1,96)

Z_{β} = nilai standar Z pada kekuatan uji (power) 80% (0,84)

SD = standar deviasi kelompok = 15,45 (Tabri et al., 2021)

δ = perbedaan rerata skor SCORAD yang dianggap bermakna secara klinis sebesar 10 poin.

Berdasarkan rumus tersebut, diperoleh perhitungan sebagai berikut:

$$n = 2 \left(\frac{1,96 + 0,84}{10} \right)^2 \times (15,45)^2$$

$$n = 2 \times (0,28)^2 \times 238,70$$

$$n = 35,28 \approx 36$$

Dengan demikian, jumlah sampel minimal yang dibutuhkan adalah 36 subjek pada masing-masing kelompok. Untuk mengantisipasi kemungkinan drop-out selama periode penelitian, jumlah sampel ditambahkan sebesar 10% dari total subjek minimal. Oleh karena itu, jumlah sampel akhir yang digunakan dalam penelitian ini adalah 39 subjek pada masing-masing kelompok, sehingga total sampel penelitian berjumlah 78 subjek.

2.6 Kriteria sampel

2.6.1 Kriteria inklusi :

- Penderita dermatitis atopik sesuai kriteria Hanifin dan Rajka.
- Penderita dermatitis atopik ringan-sedang sesuai SCORAD
- Penderita dermatitis atopi anak dan dewasa
- Pasien bersedia untuk mengikuti pemeriksaan dan pengobatan sesuai dengan ketentuan penelitian
- Peserta mengikuti jadwal waktu kontrol sesuai dengan rencana penelitian
- Bersedia ikut serta dengan penelitian ini sampai selesai dengan menandatangani formulir informed consent.
- Penderita bersedia mengikuti penelitian sesuai dengan petunjuk/ persyaratan yang telah ditentukan dan tidak akan menuntut bila timbul efek samping yang tidak diinginkan.

2.6.2 Kriteria eksklusi :

- Penderita yang memiliki kontraindikasi terhadap terapi fibrinolitik
Kontraindikasi Absolut (perdarahan intrakranial, lesi vaskular serebral, tumor otak, stroke iskemi 3 bulan terakhir, diseksi aorta, perdarahan aktif dan trauma kepala tertutup). Kontraindikasi Relatif (Hipertensi berat dengan sistolik >180 mmHg, penggunaan streptokinase, kehamilan, penggunaan antikoagulan)
- Penderita yang sedang menjalani pengobatan yang mempengaruhi kadar IL-33 seperti etokimab.
- Penderita yang tidak datang kontrol

2.6.3 Kriteria Dropout :

- a. Tidak rutin mengonsumsi ekstrak cacing *Lumbricus rubellus*
- b. Tidak rutin mengoleskan Vaseline pada tubuh.
- c. Mengonsumsi obat lain yang mempengaruhi kadar IL-33 saat penelitian.
- d. Timbul efek samping pada saat dilakukan penelitian
- e. Berhenti ditengah penelitian

2.7 Izin penelitian dan kelayakan etik

Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat *ethical clearance* dari Komite Etik Penelitian Biomedis pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar (No.364/UN4.6.4.5.31/PP36/2024) dengan No. Protokol: UH24040238. Persetujuan penelitian telah diberikan dalam bentuk *informed consent* tertulis. Subjek penderita atau calon subjek penelitian telah diberi penjelasan tentang tujuan, manfaat, prosedur penelitian, tidak memberi kerugian pada subjek penelitian, identitas subjek penelitian telah dirahasiakan dan tidak dipublikasikan tanpa seijin subjek penelitian. Dilakukan *informed consent* sebelum pengambilan data, penderita berhak menolak untuk diikut sertakan pada penelitian.

2.8 Prosedur penelitian

2.8.1 Tahapan Pelaksanaan

Tahap-tahap kegiatan yang dilakukan pada penelitian ini dijelaskan sebagai berikut:

1. Dilakukan wawancara / anamnesis langsung pada penderita dermatitis atopik yang memenuhi syarat penelitian, mengumpulkan data tentang identitas, karakteristik dan riwayat dari sampel.
2. Penderita diberikan penjelasan dan diminta kesediannya secara sukarela untuk terlibat dalam penelitian dan menandatangani informed consent
3. Pemeriksaan klinis dilakukan untuk menegakkan diagnosis dengan menggunakan kriteria Hanifin dan Rajka juga menilai derajat keparahan dermatitis atopik dengan menggunakan indeks SCORAD.
4. Pada kunjungan minggu 0 dan minggu 4 dilakukan pengambilan foto untuk dokumentasi dengan menggunakan kamera digital 10 megapixel dengan merek canon dengan jarak pemotretan sejauh 20 cm
5. Dilakukan pengambilan sampel darah dari vena mediana cubiti sebanyak 3 cc untuk pemeriksaan kadar IL-33 yang dilakukan pada minggu 0 dan minggu 4.
6. Memberikan penjelasan aturan mengonsumsi ekstrak *Lumbricus rubellus* dalam bentuk kapsul @500 mg dan @1000 mg. Dosis yang digunakan pada manusia yang digunakan untuk Dosis dewasa 2000 gram/ hari dan mengacu pada dosis maksimal obat mengikuti rumus Thermich (Berat Badan Anak dalam kg x dosis maksimal dewasa)/ 70.
 - Dosis anak Usia 1-3 tahun : 1x 250mg
 - Dosis anak Usia 3-12 tahun : 1x500 mg
 - Dosis Dewasa : 2x1000mg

7. Memberikan penjelasan penggunaan krim vaseline pada lokasi lesi aktif dengan dosis 2 x 2 FTU, dimana 1 FTU (*fingertips unit*) merupakan satuan yang merepresentasikan jumlah olesan krim sebanyak/seluas ruas ujung jari telunjuk pasien yang bersangkutan.
8. Selama penelitian pasien DA yang diterapi dengan ekstrak *lumbricus rubellus* dan tidak, diberikan Vaseline untuk melembabkan dan mencegah timbulnya lesi.
9. Pada setiap kali kunjungan penderita, dilakukan pengamatan klinis, derajat keparahan dermatitis atopik, dan mencatat efek samping yang ditimbulkan serta melakukan dokumentasi foto.

2.8.2 Pemeriksaan ELISA SITOKIN IL-33

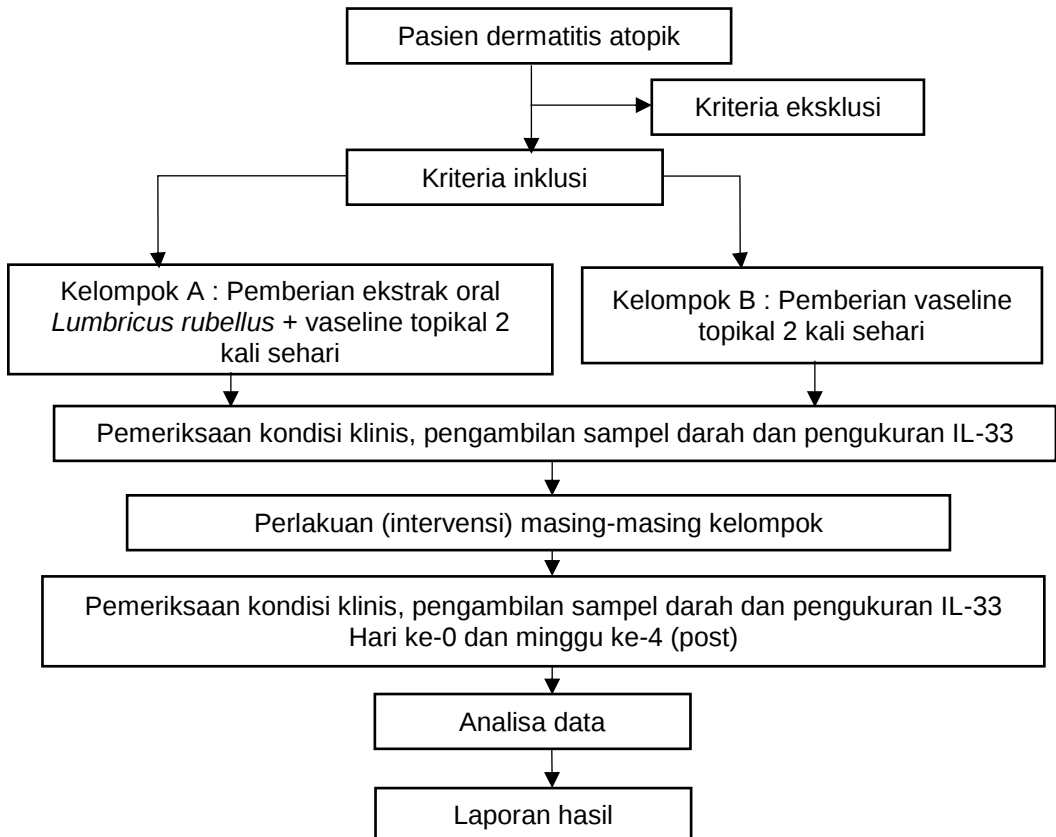
Pengambilan sampel darah masing-masing tabung 1,5 cc sampel 1 dan 2 dimasukkan ke dalam tabung yang berisi EDTA untuk diambil plasma darahnya, sementara sampel ke 3 dimasukkan ke dalam tabung mikrosentrifuge tanpa EDTA untuk diambil serumnya. Selanjutnya dilakukan sentrifugasi ketiga sampel darah tersebut untuk memisahkan plasma darah dan serum darah dengan sel darah.

- Tabung sampel EDTA 1 dan 2 disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit.
- Tabung mikrosentrifuge 3 disentrifugasi kecepatan 3000 rpm selama 10 menit.
- Tentukan sumur untuk standar yang diencerkan, blanko, dan sampel. Tambahkan masing-masing 100 μ L larutan standar, blanko, dan sampel ke sumur yang sesuai (disarankan semua sampel dan standar diuji dalam duplikat. Disarankan untuk menentukan rasio pengenceran sampel melalui uji pendahuluan atau rekomendasi dukungan teknis). Tutup pelat dengan sealer yang disediakan dalam kit. Inkubasi selama 90 menit pada 37°C.
- Buang cairan dari setiap sumur, jangan dicuci. Segera tambahkan 100 μ L larutan kerja Antibodi Deteksi Biotinilasi ke setiap sumur. Tutup pelat dengan sealer baru. Inkubasi selama 1 jam pada 37°C.
- Buang larutan dari setiap sumur, tambahkan 350 μ L buffer pencuci ke setiap sumur. Rendam selama 1 menit, kemudian aspirasi atau buang larutan dari setiap sumur dan keringkan dengan menepuk di atas kertas penyerap yang bersih. Ulangi langkah pencucian ini sebanyak 3 kali.
- Tambahkan 100 μ L larutan kerja HRP Conjugate ke setiap sumur. Tutup pelat dengan sealer baru. Inkubasi selama 30 menit pada 37°C.
- Buang larutan dari setiap sumur, ulangi proses pencucian 5 kali seperti pada langkah 3.
- Tambahkan 90 μ L Reagen Substrat ke setiap sumur. Tutup pelat dengan sealer baru. Inkubasi selama ± 15 menit pada 37°C. Lindungi pelat dari cahaya.
- Tambahkan 50 μ L Stop Solution ke setiap sumur.
- Catatan: penambahan larutan penghenti harus dilakukan dengan urutan yang sama seperti saat menambahkan larutan substrat.
- Segera tentukan nilai densitas optik (OD) masing-masing sumur dengan microplate reader pada panjang gelombang 450 nm.

2.8.3 Pembuatan Ekstrak Cacing *Lumbricus rubellus*

Cacing di bersihkan dari kotoran, dicuci dengan air bersih dan ditiriskan. Selanjutnya, cacing tanah tersebut dikeringkan dengan oven suhu 65 derajat selama 24 jam. Cacing tanah yang telah dikeringkan, setelah itu sampel dihancurkan menggunakan blender hingga hancur. Pembuatan ekstrak ini menggunakan cara maserasi, yaitu dengan merendam cacing tanah dengan etanol 70% perbandingan 1:5. Diaduk dan didiamkan 24 jam dalam suhu kamar. Setelah 48 jam rendaman cacing tanah disaring menggunakan corong kaca dan kertas saring Whatman ke dalam tabung erlemeyer sampai ampasnya terpisah. Maserat dimasukan kedalam labu untuk dievaporasi (diuapkan) dengan vacum rotary evaporator sampai diperoleh ekstrak etanol kental dari cacing tanah yang merupakan ekstrak kasar. Ekstrak kental di campurkan dengan aerosil lalu di oven dengan suhu rendah sampai menguap sempurna Lalu di tambahkan amilum pro tablet untuk bahan pengisi kapsul cacing. Untuk sediaan kapsul 500 mg megandung ekstrak lumbricus rubellus 500 mg, aerosil 11% dan amilum pro tablet, untuk sediaan kapsul 1000 mengandung ekstrak lumbricus rubellus 1000 mg, aerosil 13% dan amilum pro tablet.

2.9 Skema Alur Penelitian



Gambar 7. Alur Penelitian

2.10 Identifikasi variabel

1. Variabel bebas : Ekstrak *Lumbricus rubellus*
2. Variabel antara : Penurunan kadar IL-33
3. Variabel tergantung : Perbaikan klinis
4. Variabel kendali : Kontraindikasi terapi fibrinolitik, penyakit autoimun, anti histamin, agen anti sitotoksik, anti fungal

2.11 Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Pasien dermatitis atopik	Pasien yang didiagnosis dermatitis atopik berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik, yaitu yang memenuhi minimal 3 gejala mayor dan 3 gejala minor	Anamnesa dan Pemeriksaan Fisik	+/-	Kategorik
Interleukin-33	Kadar interleukin-33 dalam serum pasien dermatitis atopik	ELISA	pg/ml	Kontinyu
Pemberian ekstrak <i>Lumbricus rubellus</i>	Pemberian ekstrak <i>Lumbricus rubellus</i> dalam terapi pasien dermatitis atopik dengan dosis: anak usia 1-3 tahun (1 x 250 mg), anak usia 3-12 tahun (1 x 500 mg), dewasa (2 x 1.000 mg)	Pengamatan	Ya/Tidak	Kategorik
Pemberian Vaseline	Pemberian krim vaseline sebagai terapi pasien dermatitis atopik dengan dosis topikal 2 kali sehari pada lesi aktif	Pengamatan	Ya/Tidak	Kategorik
SCORAD index	Skor/nilai klinis berat ringannya keparahan DA Penilaian : A : adalah jumlah luas permukaan kulit yang terkena dermatitis atopik di luar kulit kering dengan mengikuti rule of nine dengan jumlah skor tertinggi kategori A adalah 100. B : adalah jumlah dari 6 kriteria inflamasi yaitu eritema/kemerahan, edema/papul/gelembung yang melepuh, oozing/krusta, ekskoriasi, likenifikasi/berkerak/bersisik,	Anamnesis dan Pemeriksaan fisik	Angka	Interval

	kekeringan kulit, semua mempunyai nilai masing-masing berskala 0-3 (0 = tidak ada, 1 = ringan, 2 = sedang, 3 = berat), jumlah skor tertinggi kategori B ini adalah 18. C : adalah jumlah dari nilai gatal dan gangguan tidur dengan skala 0 – 10 dengan jumlah skor tertinggi kategori C adalah 20. Berdasarkan dari penilaian SCORAD dermatitis atopik digolongkan menjadi: 1. Dermatitis atopik ringan (skor <25) 2. Dermatitis atopik sedang (skor antara 25–50) 3. Dermatitis atopik berat (skor >50)			
Gejala klinis	Keadan klinis dinilai dengan SCORAD	Pemeriksaan fisik	Ringan sedang berat	Kategori

2.12 Pengolahan dan analisis data

Data yang terkumpul ditabulasi dan dimasukkan ke dalam program komputer, kemudian dilakukan analisis menggunakan program SPSS versi 23. Analisis data penelitian ini yaitu

1. Analisis Univariat digunakan untuk deskriptif karakteristik data dasar berupa distribusi frekuensi, nilai rata-rata, standar deviasi dan rentangan.
2. Analisis bivariat dilakukan dengan uji independent sampel t test jika data normal dan menggunakan uji Mann whitney jika data tidak normal untuk membandingkan kadar IL-33 antara kelompok perlakuan dan kontrol. Selain itu digunakan uji paired t test jika data normal dan uji Wilcoxon jika data tidak normal untuk menguji perbedaan kadar IL-33 antara sebelum dan sesudah perlakuan. Uji normalitas dilakukan dengan uji Saphiro Wilk.
3. Penilaian hasil uji hipotesis dinyatakan sebagai berikut :
 - a. Tidak signifikan, bila $p > 0,05$
 - b. Signifikan, bila $p \leq 0,05$.
4. Uji Korelasi Pearson jika data normal untuk menilai korelasi perubahan kadar IL-33 terhadap perubahan nilai SCORAD