

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lichen simplex chronicus (LSC) diperkenalkan pertama kali oleh Vidal dan kemudian dijelaskan lebih lanjut oleh Brocq (Lotti *et al.*, 2008). LSC adalah kondisi kulit yang ditandai dengan gatal kronis, yang sering menyebabkan penebalan kulit akibat garukan berulang. Kondisi ini sangat mengganggu kualitas hidup pasien karena siklus gatal-garuk yang berlangsung lama. Lesi LSC umumnya ditemukan pada area kulit yang mudah dijangkau, seperti tengkuk, tungkai bawah, pergelangan kaki, sisi leher, kulit kepala, paha atas, vulva, pubis, skrotum, dan ekstensor lengan bawah (Solak *et al.*, 2009).

Kasus LSC sering ditemukan, terjadi sekitar 12% populasi, sering terjadi pada wanita dengan rasio 2:1 dibandingkan pria, dan sering dijumpai pada pasien berusia antara 30 hingga 50 tahun (L. Yang *et al.*, 2022). LSC sering dikaitkan dengan faktor genetik, terutama pada individu yang memiliki riwayat atopi atau keluarga dengan kondisi seperti dermatitis atopik, rinitis alergi, atau asma. Sekitar 20-90% penderita LSC melaporkan adanya riwayat atopi dalam keluarga mereka. Selain itu, stres psikososial juga berperan penting dalam memicu atau memperburuk kondisi ini. LSC sering ditemukan pada individu dengan gaya hidup penuh tekanan, yang mungkin disertai dengan gangguan kesehatan mental seperti kecemasan dan depresi (Goodkin *et al.*, 2003).

Kulit dan otak manusia memiliki asal usul yang sama pada kehidupan pra-embrio. Oleh karena itu, terdapat keterkaitan antara dermatologi dengan neurologi dan psikiatri (Tohid *et al.*, 2019). Hubungan antara LSC dan gangguan mental tampaknya bersifat saling memengaruhi. Stres dapat memperburuk LSC melalui jalur neuroimun, sementara pruritus kronis akibat LSC dapat meningkatkan kecemasan

dan depresi. Disregulasi interleukin-31 (IL-31), yang berperan dalam patogenesis pruritus, telah diidentifikasi sebagai salah satu mekanisme yang menghubungkan gangguan dermatologis ini dengan gangguan mental. Penelitian juga menunjukkan bahwa pasien dengan LSC lebih sering mengalami gangguan kesehatan mental, seperti depresi dan kecemasan, yang dapat memperburuk intensitas gatal.(Zeidler *et al.*, 2018).

Tikus yang bebas kuman menunjukkan kadar kortikosteron plasma yang lebih tinggi disertai dengan peningkatan perilaku kecemasan dibandingkan dengan tikus yang bebas patogen tertentu.(Kouris *et al.*, 2016) Laporan ini menyimpulkan bahwa meskipun temuan tersebut menjanjikan, sebagian besar mekanisme yang terlibat masih belum diketahui secara pasti. Selain itu, masalah terkait ketergantungan host dan strain tetap menjadi perhatian utama sebelum pengembangan lebih lanjut probiotik sebagai terapi tambahan atau pencegahan untuk gangguan psikologis.

Schneider G et.al. (Schneider *et al.*, 2006) dalam sebuah penelitian terhadap 109 pasien rawat inap dengan penyakit kulit yang mengalami pruritus kronis menemukan bahwa lebih dari 70% memiliki beberapa derajat komorbiditas psikiatrik, yang hampir semuanya berkembang setelah timbulnya pruritus. Temuan ini menunjukkan bahwa tingkat keparahan depresi berkorelasi dengan meningkatnya intensitas gatal (Schneider *et al.*, 2006). Beberapa kasus juga melaporkan terjadinya transformasi keganasan pada lesi *Lichen simplex chronicus*, yang berkembang menjadi karsinoma sel skuamosa atau karsinoma verukosa. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh fakta bahwa menggaruk dan menggosok lesi secara berulang-ulang dapat berkontribusi terhadap peningkatan mediator inflamasi, yang pada gilirannya dapat mengubah cara keratinosit tumbuh dan berkembang pada kasus kronis, sehingga meningkatkan kemungkinan transformasi sel-sel ini menjadi ganas.("A 10-Year Retrospective Review of Vulval Squamous Cell Carcinoma Associated with Lichen Sclerosus," 2014)

Sebuah studi prospektif terhadap 60 pasien *Lichen simplex chronicus* menemukan kecenderungan peningkatan kejadian kepribadian obsesif-kompulsif pada pasien eksim kronis di tangan, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak mengalami kelainan. Penelitian lain terhadap pasien rawat jalan dermatologi menunjukkan bahwa LSC berhubungan dengan skor depresi yang lebih tinggi dan peningkatan pengalaman disosiatif (Kouris *et al.*, 2016). Selain itu, penelitian ini menunjukkan bahwa LSC memiliki hubungan yang lebih kuat dengan hampir semua kelainan kesehatan mental, serta meningkatkan kemungkinan rawat inap awal untuk berbagai kelainan kesehatan mental, rawat inap berkepanjangan, dan peningkatan biaya rawat inap terkait gangguan kesehatan mental. Lama rawat inap (LOS) yang lebih panjang pada penderita LSC mencerminkan adanya gangguan kesehatan mental yang lebih parah dan/atau kebutuhan untuk konsultasi tambahan dengan dokter kulit.

Sebuah penelitian terhadap 218 pasien skizofrenia menemukan bahwa beberapa polimorfisme nukleotida tunggal pada reseptor interleukin-31 (IL-31) dikaitkan dengan skizofrenia (Ban *et al.*, 2008). Hal ini menunjukkan kemungkinan bahwa jalur IL-31 berperan dalam patogenesis gangguan kesehatan mental lainnya. Namun, efek IL-31 pada sistem saraf pusat dan gejala kesehatan mental masih belum banyak dipahami. Selain itu, peningkatan gangguan kesehatan mental juga dapat disebabkan oleh penyakit kronis LSC, yang sangat bergejala dan melemahkan penderitanya, mirip dengan penyakit kronis lainnya (Singam *et al.*, 2020).

TNF- α berperan penting dalam patogenesis LSC karena fungsinya sebagai pengatur utama proses inflamasi. TNF- α merupakan sitokin kunci dalam mempertahankan reaksi inflamasi kronik di jaringan kulit. Inflamasi yang dimediasi oleh TNF- α akan mengaktifasi keratinosit dan sel imun kulit sehingga memperkuat lingkungan inflamasi lokal yang berperan dalam terbentuknya likenifikasi pada LSC. (Feldmann, M., & Maini, R. N., 2001).

Selain itu, TNF- α juga berperan dalam mekanisme terjadinya pruritus melalui jalur neuroimun. Mediator imun seperti TNF- α tidak hanya memperkuat peradangan, tetapi juga menjadi penghubung antara inflamasi dan sensasi gatal. Dengan meningkatnya kadar TNF- α , sensitivitas serabut saraf sensorik kulit terhadap rangsangan gatal menjadi lebih tinggi, sehingga pruritus menjadi lebih berat dan menetap (Kim, B. S., & Yosipovitch, G., 2020).

Pruritus kronis sendiri dipertahankan oleh interaksi kompleks antara sistem saraf dan sistem imun. Dalam konteks LSC, TNF- α berkontribusi dalam interaksi neuroimun tersebut dengan memperkuat sinyal inflamasi yang memicu dan mempertahankan aktivitas saraf pruritus (Zeidler, C., & Ständer, S., 2021).

TNF- α pada LSC tidak hanya mencerminkan aktivitas inflamasi kronik kulit, tetapi juga berperan sebagai mediator penting yang menghubungkan inflamasi dengan pruritus melalui mekanisme neuroimun. Oleh karena itu, TNF- α merupakan biomarker yang relevan untuk menggambarkan proses inflamasi kronik dan siklus gatal-garuk yang menjadi dasar patogenesis *Lichen simplex chronicus*.

Eosinofil berperan penting dalam patogenesis pruritus kronis, termasuk pada LSC, melalui keterlibatannya dalam inflamasi tipe 2 (Th2) dan mekanisme neuroimun di kulit. Eosinofil merupakan sel efektor utama pada inflamasi tipe 2 (Furuta *et al.*, 2020). . Dalam kondisi inflamasi kronis, eosinofil berkontribusi terhadap peradangan jaringan dengan melepaskan berbagai mediator sitotoksik dan sitokin proinflamasi (Wechsler *et al.*, 2021). Pada pruritus kronis, proses inflamasi ini tidak berdiri sendiri, melainkan melibatkan interaksi kompleks antara sistem imun dan sistem saraf. Sel imun, termasuk eosinofil, diketahui dapat berinteraksi langsung dengan serabut saraf sensorik kulit (Kim, B. S., & Yosipovitch, G. 2020). Interaksi ini menyebabkan peningkatan sensitivitas saraf terhadap rangsangan pruritogenik sehingga rasa gatal menjadi lebih intens dan menetap. Dengan demikian, pada LSC, eosinofil tidak hanya merefleksikan aktivitas inflamasi alergik, tetapi juga berperan dalam mempertahankan

siklus gatal-garuk melalui jalur neuroimun yang memperkuat dan memperpanjang pruritus kronis. Oleh karena itu, kadar eosinofil dapat digunakan sebagai biomarker yang menggambarkan keterlibatan inflamasi tipe 2 dan mekanisme neuroimun dalam patogenesis pruritus kronis pada *Lichen simplex chronicus*.

Probiotik didefinisikan sebagai mikroorganisme hidup yang memberikan efek kesehatan pada inangnya bila dikonsumsi dalam jumlah yang cukup (Chong *et al.*, 2019). *Lactobacillus* adalah salah satu penghuni mikrobiota usus dan merupakan generasi bakteri yang sering diabaikan memiliki sifat probiotik yang dapat memberikan manfaat kesehatan mulai dari regulasi lingkungan usus, hingga pengentasan gangguan metabolisme dan modulasi respon imun (Heinrichs *et al.*, 2003). Semakin banyak bukti yang menunjukkan hubungan mikrobiota usus dengan kesehatan otak di sepanjang poros brain-gut axis, yaitu aliran respons sinyal dua arah antara usus dan otak (Mayer, 2011). Zat neuroaktif mikroba dan prekursornya seperti triptofan telah dilaporkan mencapai otak melalui jalur endokrin dan otonom aferen yang menyebabkan perubahan respons perilaku (Desbonnet *et al.*, 2008), perkembangan otak, suasana hati dan kognisi (Osadchiy *et al.*, 2019).

Lactobacillus plantarum pada orang dewasa yang mengalami stres dapat mengurangi gejala stres dan kecemasan, disertai dengan peningkatan beberapa fungsi kognitif dan memori, serta penurunan kadar kortisol plasma dan sitokin proinflamasi. Selain itu memberikan efek melalui mekanisme yang melibatkan peningkatan regulasi jalur serotonin dan menstabilkan jalur dopamin di sepanjang poros *brain-gut axis*. Chong Hx *et. al.* (Chong *et al.*, 2019) melaporkan dalam penelitiannya selama 12 minggu terhadap pengaruh *Lactobacillus plantarum* dalam mengurangi stres pada orang dewasa menemukan terjadi pengurangan skor kecemasan di semua populasi yang diteliti termasuk dewasa dan dewasa muda setelah minggu ke 8 memberikan efek signifikan pada skor kecemasan DASS-42.

Ho, Yu-Ting et.al. (Ho *et al.*, 2021) melaporkan penelitiannya terhadap 40 pasien berusia antara 20 dan 40 tahun dengan insomnia yang dilaporkan sendiri secara acak uji coba *double-blind*. Peserta mengonsumsi dua kapsul PS128 atau plasebo setelah makan malam selama 30 hari. Hasil penelitian menunjukkan penurunan signifikan skor *Beck Depression Inventory-II*, tingkat kelelahan, aktivitas gelombang otak, dan terbangun selama tahap tidur lelap. Gejala depresi yang membaik terkait dengan perubahan gelombang otak dan pemeliharaan tidur. Temuan ini menunjukkan bahwa pemberian PS128 setiap hari dapat menyebabkan penurunan gejala depresi, tingkat kelelahan, eksitasi kortikal, dan peningkatan kualitas tidur selama tahap tidur lelap.

Liu Y.W. et.al. (Y.-W. Liu *et al.*, 2016). Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *Lactobacillus plantarum* PS128 mengurangi peningkatan kortikosteron serum yang diinduksi oleh stres pada kondisi basal dan stres, meskipun tidak berpengaruh pada tikus kontrol. Selain itu, *Lactobacillus plantarum* PS128 menurunkan kadar sitokin inflamasi dan meningkatkan kadar sitokin antiinflamasi dalam serum tikus ELS. Penelitian juga menemukan bahwa kadar dopamin di korteks prefrontal meningkat secara signifikan pada tikus yang diberi PS128, sedangkan kadar serotonin (5-HT) hanya meningkat pada tikus yang tidak diberi PS128. Hasil ini menunjukkan bahwa konsumsi *Lactobacillus plantarum* PS128 secara kronis memperbaiki perilaku, seperti mengurangi kecemasan dan depresi, serta memodulasi zat kimia saraf yang terkait dengan gangguan afektif. Dengan demikian, *Lactobacillus plantarum* PS128 berpotensi sebagai agen psikotropika yang dapat memperbaiki gejala terkait stres.

Anderson H et.al. (Kim & Yosipovitch, 2020) Sebuah penelitian *double-blind* dan terkontrol plasebo meneliti efek *Lactobacillus plantarum* 299v pada 41 mahasiswa yang menghadapi ujian. Hasilnya, kelompok yang mengonsumsi probiotik ini mengalami penurunan signifikan dalam kadar kortisol saliva dibandingkan dengan kelompok plasebo. Mekanisme di balik efek ini mungkin terkait dengan interaksi probiotik dengan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), yang

mengatur respons stres. Probiotik dapat memodulasi aktivitas sumbu HPA, sehingga menurunkan produksi kortisol.

Terlepas dari prevalensi dan akibat yang ditimbulkannya, penelitian mengenai patogenesis dan etiologi LSC masih terbatas, yang secara historis menjadikannya kondisi yang sulit untuk diobati. Dalam beberapa tahun terakhir, pemahaman kita mengenai kondisi ini, bersamaan dengan pruritus dan siklus gatal-garuk telah meningkat pesat, sehingga memungkinkan peningkatan besar dalam pilihan pengobatan. Selain itu, ada beberapa pengobatan baru yang menjanjikan sedang dikembangkan dan diuji.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah penelitian ini sebagai berikut

1. Apakah terdapat pengaruh suplementasi *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu terhadap derajat keparahan klinis, intensitas pruritus, dan kualitas hidup penderita *Lichen simplex chronicus* dibandingkan kelompok kontrol (OCSS-LSC, VAS, DLQI)?
2. Apakah terdapat pengaruh suplementasi tersebut terhadap perubahan kadar biomarker stres dan inflamasi (kortisol, IL-31, TNF- α , dan eosinofil) dibandingkan kelompok kontrol?
3. Bagaimana hubungan antara perubahan biomarker stres dan inflamasi dengan perubahan derajat keparahan klinis pada penderita *Lichen simplex chronicus*?

1.3 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan identifikasi masalah yang dikemukakan diatas maka pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terjadi perubahan derajat keparahan pada penderita *Lichen simplex chronicus* setelah pemberian suplementasi

Lactobacillus plantarum PS128 selama 4 minggu dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diukur dengan skor *Visual Analog Scale* ?

2. Apakah terjadi penurunan kadar kortisol pada penderita *Lichen simplex chronicus* setelah pemberian suplementasi *Lactobacillus plantarum* selama 4 minggu dibandingkan dengan kelompok kontrol.
3. Apakah terjadi penurunan kadar interleukin 31 pada penderita *Lichen simplex chronicus* setelah pemberian suplementasi *Lactobacillus plantarum* selama 4 minggu dibandingkan dengan kelompok kontrol.
4. Apakah terjadi penurunan TNF- α pada penderita *Lichen simplex chronicus* setelah pemberian suplementasi *Lactobacillus plantarum* selama PS 128 4 minggu dibandingkan dengan kelompok kontrol.
5. Apakah terjadi penurunan kadar eosinofil pada penderita *Lichen simplex chronicus* setelah pemberian suplementasi *Lactobacillus plantarum* selama PS128 4 minggu dibandingkan dengan kelompok kontrol.
6. Apakah terjadi penurunan tingkat stres pada penderita *Lichen simplex chronicus* setelah pemberian suplementasi *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diukur dengan menggunakan *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)
7. Apakah terjadi penurunan derajat pruritus pada penderita *Lichen simplex chronicus* setelah pemberian suplementasi *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diukur dengan menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS)
8. Apakah terjadi penurunan kadar kortisol, interleukin-31, TNF- α , eosinofil dan tingkat stres pada penderita *Lichen simplex chronicus* disuplementasi dengan *Lactobacillus plantarum* PS128

selama 4 minggu berkorelasi positif dengan derajat keparahan klinik penderita *Lichen simplex chronicus* yang diukur dengan menggunakan skor *Objective Clinical Severity Score-LSC* (OCSS-LSC)

1.4 Hipotesis penelitian

1. Pemberian suplementasi probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu berpengaruh terhadap perubahan derajat keparahan pada penderita *Lichen simplex chronicus* dibandingkan dengan kelompok kontrol?
2. Terjadi penurunan kadar kortisol setelah pemberian probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu pada penderita *Lichen simplex chronicus* dibandingkan dengan kelompok kontrol.
3. Terjadi penurunan kadar IL- 31 setelah pemberian probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu pada penderita *Lichen simplex chronicus* dibandingkan dengan kelompok kontrol.
4. Terjadi penurunan kadar TNF- α setelah pemberian probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu pada penderita *Lichen simplex chronicus* dibandingkan dengan kelompok kontrol.
5. Terjadi penurunan kadar eosinofil setelah pemberian probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu pada penderita *Lichen simplex chronicus* dibandingkan dengan kelompok kontrol.
6. Terjadi penurunan tingkat stres setelah pemberian probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu pada penderita *Lichen simplex chronicus* dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diukur dengan menggunakan *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)
7. Terjadi penurunan derajat pruritus setelah pemberian probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu pada penderita *Lichen simplex chronicus* dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diukur dengan menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS).

8. Penurunan kadar kortisol, interleukin 31, TNF- α , eosinofil dan tingkat stres pada penderita *Lichen simplex chronicus* disuplementasi dengan probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu berkorelasi positif dengan derajat keparahan penderita *Lichen simplex chronicus* yang diukur dengan menggunakan skor *Objective Clinical Severity Score-LSC* (OCSS-LSC)

Dengan demikian, rumusan masalah penelitian ini berfokus pada bagaimana peran suplementasi *Lactobacillus plantarum* PS128 dalam memodulasi aspek klinis, psikologis, dan biologis penderita *Lichen simplex chronicus*, serta bagaimana keterkaitan antara perbaikan biomarker stres dan inflamasi dengan perbaikan derajat keparahan penyakit secara klinis.

1.5 Tujuan Penelitian

1.5.1 Tujuan Umum

Membuktikan efek dan mekanisme suplementasi probiotik *Lactobacillus plantarum* selama 4 minggu dapat menurunkan kadar kortisol, interleukin 31, TNF- α dan eosinofil sehingga memperbaiki derajat keparahan gejala klinik penderita *Lichen simplex chronicus* yang diukur dengan menggunakan skor *Objective Clinical Severity Score-LSC* (OCSS-LSC), *Visual Analog Scale* (VAS) dan *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)

1.5.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan terjadi perubahan derajat keparahan penderita *Lichen simplex chronicus* setelah diberikan suplementasi probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu yang dibandingkan dengan kelompok kontrol.

2. Membuktikan terjadi penurunan kadar kortisol penderita *Lichen simplex chronicus* setelah diberikan suplementasi probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu yang dibandingkan dengan kelompok kontrol
3. Membuktikan terjadi penurunan kadar IL- 31 penderita *Lichen simplex chronicus* setelah diberikan suplementasi probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu yang dibandingkan dengan kelompok kontrol.
4. Membuktikan terjadi penurunan kadar TNF- α penderita *Lichen simplex chronicus* setelah diberikan suplementasi probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu yang dibandingkan dengan kelompok control
5. Membuktikan terjadi penurunan kadar eosinofil penderita *Lichen simplex chronicus* setelah diberikan suplementasi probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu yang dibandingkan dengan kelompok control
6. Membuktikan terjadi penurunan tingkat stres penderita *Lichen simplex chronicus* setelah diberikan suplementasi probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu yang dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diukur dengan menggunakan *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)
7. Membuktikan terjadi penurunan derajat pruritus penderita *Lichen simplex chronicus* setelah diberikan suplementasi probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu yang dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diukur dengan menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS).
8. Membuktikan penurunan kadar kortisol, IL-31, TNF- α , eosinofil dan tingkat stress pada penderita *Lichen simplex chronicus* disuplementasi dengan probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 selama 4 minggu berkorelasi positif dengan derajat keparahan penderita *Lichen simplex chronicus* yang diukur dengan menggunakan skor *Objective Clinical Severity Score*-LSC (OCSS-LSC)

1.6 Manfaat Penelitian

1.6.1 Manfaat Implikasi Teori:

Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat ilmiah dan klinis dalam memahami peran suplementasi probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 pada penderita *Lichen simplex chronic*, khususnya melalui mekanisme neuroimun dan inflamasi. Secara lebih rinci, manfaat penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Penelitian ini memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai mekanisme patofisiologi LSC yang melibatkan interaksi antara stres, sistem imun, inflamasi, dan sistem saraf. Dengan menilai perubahan derajat keparahan klinis, kadar kortisol, IL-31, TNF- α , eosinofil, dan tingkat stres, penelitian ini membantu menjelaskan bagaimana faktor neuroendokrin dan imunologis saling berperan dalam mempertahankan siklus gatal–garuk pada LSC.

2. Hasil penelitian ini dapat memperkuat konsep bahwa probiotik, khususnya *Lactobacillus plantarum* PS128, berperan dalam memodulasi sumbu *gut-brain-skin axis*. Penurunan kadar kortisol dan perbaikan stres menunjukkan pengaruh probiotik pada sumbu HPA, sedangkan perubahan biomarker inflamasi menggambarkan efek modulasi imun yang mendasari perbaikan klinis LSC.
3. Dengan mengaitkan perubahan biomarker (kortisol, IL-31, TNF- α , eosinofil) dengan perubahan skor keparahan klinis (OCSS-LSC), penelitian ini memberikan dasar biologis bahwa perbaikan klinis pada LSC tidak hanya bersifat simptomatik, tetapi berkaitan dengan perbaikan proses biologis yang mendasari penyakit.
4. Penelitian ini menegaskan bahwa stres memiliki peran penting dalam memperberat LSC melalui mekanisme neuroimun. Penurunan kadar kortisol dan perbaikan skor DLQI menunjukkan bahwa pengendalian stres merupakan salah satu kunci perbaikan keparahan penyakit.

5. Penggunaan IL-31, TNF- α dan eosinofil sebagai biomarker memberikan gambaran yang lebih objektif mengenai respons imun dan inflamasi pada LSC. Hal ini bermanfaat untuk pengembangan parameter evaluasi terapi yang lebih komprehensif, tidak hanya berbasis klinis tetapi juga biologis.
6. Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar ilmiah penggunaan probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 sebagai terapi tambahan (adjuvan) pada LSC, khususnya pada pasien dengan dominasi faktor stres dan pruritus kronik yang sulit dikendalikan dengan terapi konvensional saja.

1.6.2 Manfaat Aplikatif

Manfaat untuk layanan kesehatan:

1. Penelitian ini mendorong pendekatan terapi LSC yang lebih holistik, yaitu tidak hanya berfokus pada kulit sebagai organ target, tetapi juga mempertimbangkan aspek psikologis, neuroendokrin, dan imunologis pasien.
2. Dengan mengintegrasikan parameter klinis, biomarker imun, dan indikator stres, penelitian ini berkontribusi dalam pengembangan bidang psikodermatologi, khususnya dalam memahami hubungan antara gangguan kulit kronik, stres, dan modulasi mikrobiota usus.
3. Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar ilmiah penggunaan probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 sebagai terapi tambahan (adjuvan) pada LSC, khususnya pada pasien dengan dominasi faktor stres dan pruritus kronik yang sulit dikendalikan dengan terapi konvensional saja.
4. Secara praktis, penelitian ini dapat membantu dokter dalam memahami bahwa perbaikan LSC dapat dicapai melalui pendekatan multidimensional, termasuk pengendalian stres dan modulasi sistem imun dengan probiotik, sehingga strategi terapi menjadi lebih individual dan komprehensif.

Manfaat untuk ilmu pengetahuan (penelitian selanjutnya):

1. Hasil penelitian ini dapat menjadi landasan untuk penelitian selanjutnya dengan durasi intervensi yang lebih panjang, ukuran sampel yang lebih besar, atau evaluasi biomarker tambahan yang lebih spesifik, termasuk biomarker lokal kulit.
2. Dengan mengintegrasikan parameter klinis, biomarker imun, dan indikator stres, penelitian ini berkontribusi dalam pengembangan bidang psikodermatologi, khususnya dalam memahami hubungan antara gangguan kulit kronik, stres, dan modulasi mikrobiota usus.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lichen simplex chronic

Lichen simplex chronicus merupakan suatu kondisi kulit yang ditandai oleh pruritus kronis yang persisten dan bermakna secara klinis sehingga dapat secara signifikan memengaruhi kualitas hidup penderita. Pruritus yang berlangsung lama mendorong terjadinya garukan berulang dan tidak terkontrol, yang pada akhirnya menyebabkan penebalan kulit pada area yang terkena. Penebalan tersebut merupakan konsekuensi dari manipulasi mekanis kronis terhadap kulit yang gatal, yang mengakibatkan perubahan struktur kulit berupa pengerasan dan likenifikasi

Lesi *Lichen simplex chronicus* umumnya muncul pada area tubuh yang mudah dijangkau oleh tangan, sehingga rentan terhadap garukan berulang. Lokasi yang paling sering terlibat meliputi tengkuk, tungkai bawah dan pergelangan kaki, sisi leher, kulit kepala, paha atas, vulva, pubis atau skrotum, serta permukaan ekstensor lengan bawah (Ju *et al.*, 2022). Pada banyak kasus, distribusi lesi bersifat simetris, terutama pada permukaan ekstensor ekstremitas, seperti siku, punggung tangan, dan punggung atas, yang mencerminkan peran dominan faktor mekanik dalam patogenesis penyakit ini (Ju *et al.*, 2022).

Sebagai dermatitis sekunder, LSC disebabkan oleh adanya manipulasi mekanis terhadap rasa gatal yang membandel yang akhirnya menyebabkan penebalan dan pengeroposan kulit. Karena dipicu oleh kebiasaan menggaruk dan menggosok, LSC sering muncul di area tubuh yang mudah dijangkau, seperti pergelangan kaki, tulang kering, siku, punggung tangan, punggung atas, leher, dan daerah anogenital. Lesi umumnya terdistribusi secara simetris, terutama pada permukaan ekstensor ekstremitas (L. Yang *et al.*, 2022).

Gatal merupakan sensasi tidak menyenangkan yang umumnya berasal dari kulit dan dihasilkan melalui mekanisme neuroimun yang

kompleks. Aktivasi saraf perifer pemicu pruritus dimediasi oleh interaksi dinamis antara keratinosit, sel inflamasi, ujung saraf sensorik, serta mikrobiota kulit, yang secara bersama-sama berperan dalam pembentukan dan transmisi sinyal gatal menuju sistem saraf pusat. Selain faktor lokal di kulit, stres diketahui dapat memperberat sensasi gatal melalui keterlibatannya dalam poros kulit-otak. Dalam konteks ini, mikrobiota semakin diakui sebagai komponen penting yang mengatur sumbu tersebut, khususnya pada kondisi stres yang timbul akibat tantangan homeostatik, baik yang bersifat aktual maupun yang dipersepsikan. Jalur komunikasi antara mikrobiota dan otak secara bertahap mulai terungkap, termasuk keterlibatan berbagai zat kimia saraf, seperti asetilkolin, histamin, katekolamin, dan kortikotropin, yang dapat diproduksi oleh mikrobiota itu sendiri (Kim & Yosipovitch, 2020).

Stres, sebagai respons nonspesifik tubuh terhadap tuntutan yang mengancam, dapat memicu kecemasan, ketidaknyamanan, ketegangan emosional, serta kesulitan dalam proses penyesuaian diri. Secara fisiologis, kondisi stres memicu aktivasi sistem saraf otonom dan poros hipotalamus-hipofisis-adrenal, yang selanjutnya menyebabkan peningkatan kadar katekolamin dan glukokortikoid di dalam darah dan jaringan. Aktivasi hormonal ini memiliki dampak luas terhadap sistem imun, termasuk pengaruh terhadap proses presentasi antigen, proliferasi leukosit, sekresi antibodi, serta pelepasan berbagai sitokin proinflamasi maupun antiinflamasi (Dhabhar, 2019). Dengan demikian, interaksi antara stres, sistem saraf, sistem imun, dan mikrobiota berperan penting dalam modulasi pruritus kronis dan berkontribusi terhadap kompleksitas patogenesis gangguan kulit yang berkaitan dengan stres.

2.1.1 Epidemiologi

Lichen simplex chronicus diperkirakan terjadi pada sekitar 12% populasi. Prevalensi tertinggi biasanya terjadi pada usia pertengahan hingga akhir masa dewasa dan seringkali mencapai puncaknya pada usia 30 hingga 50 tahun meskipun dapat terjadi pada semua usia, kemungkinan besar disebabkan oleh peningkatan stres yang signifikan dalam kehidupan seseorang.

Kelainan ini lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 2:1 meskipun perbedaan ini tidak selalu signifikan. Pada beberapa kasus, faktor hormon atau stres emosional yang lebih tinggi pada wanita mungkin berkontribusi pada perbedaan ini (Schneider *et al.*, 2006; L. Yang *et al.*, 2022).

2.1.2 Etiologi

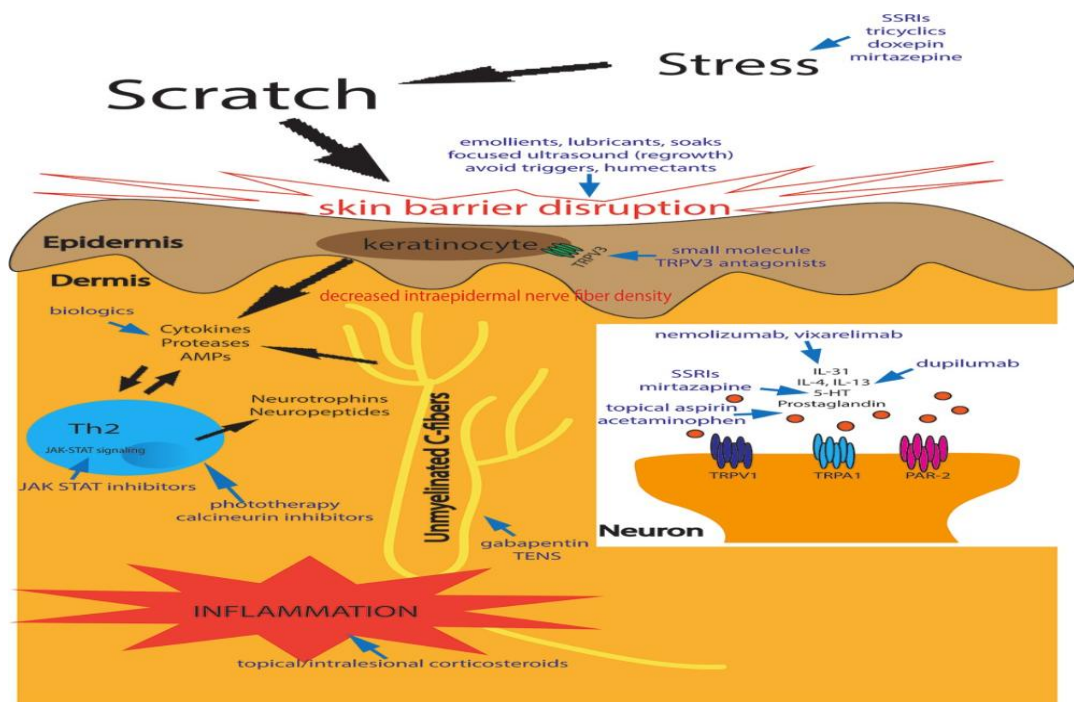
Beberapa penelitian telah mengaitkan *Lichen simplex chronicus* dengan faktor emosional yang berperan penting dalam memicu dan mempertahankan rasa gatal yang berulang. Pada banyak kasus, sensasi gatal muncul sebagai respons terhadap gangguan emosional, baik sebagai upaya tidak disadari untuk meredakan ketegangan psikologis maupun sebagai akibat dari dorongan kuat untuk menggaruk area tertentu yang berkaitan dengan distress emosional. Perilaku menggaruk yang dilakukan secara terus-menerus dan berulang pada lokasi yang sama selanjutnya menyebabkan terbentuknya plak khas LSC melalui proses penebalan dan likenifikasi kulit (Rahmadini, M. 2023., Savas *et al.*, 2018)

Stres emosional juga dapat memperberat iritasi kulit dan memunculkan keinginan menggaruk yang bersifat siklik, sehingga memicu dan mempertahankan siklus gatal-garuk. Siklus ini berkontribusi terhadap pembentukan plak yang progresif, peningkatan tingkat stres, serta berkembangnya pruritus kronis yang menetap. Selain itu, proses tersebut dapat menimbulkan perubahan pigmentasi pada kulit yang terkena dan meningkatkan kemungkinan penyebaran lesi ke area yang lebih luas. Secara umum, LSC merupakan kelainan yang didominasi oleh pruritus, meskipun patogenesisnya dapat melibatkan gangguan fungsi sawar kulit dan dapat pula berkaitan dengan atau disertai oleh penyakit kulit lain, seperti xerosis, psoriasis, dermatosis atopik, maupun kondisi dermatologis lainnya (Schneider *et al.*, 2006)

2.1.3 Patogenesis

Meskipun patofisiologi LSC yang pasti tidak diketahui, LSC dianggap sebagai suatu proses kronis, yang disebabkan oleh faktor psikologis atau lingkungan primer atau akibat sekunder dari penyakit kulit lain yang menimbulkan rasa gatal dan menyebabkan siklus gatal-garuk yang hebat (Gambar 1).

Pruritogen adalah molekul apapun yang jika dimasukkan ke dalam kulit akan menyebabkan rasa gatal. Molekul pruritogenik ini berikatan dengan reseptornya masing-masing pada serabut saraf C, menyebabkan aktivasi saraf dan transmisi sinyal gatal ke akar ganglion dorsal dan sumsum tulang belakang.



Gambar 1. Patofisiologi dan target terapi Lichen simplex chronicus

(Lotti *et al.*, 2008)

Secara keseluruhan, pruritus dapat diklasifikasikan menjadi histaminergik (sering dikaitkan dengan gatal akut) dan non-histaminergik (sering dikaitkan dengan gatal kronis), yang masing-masing memiliki jalur sarafnya sendiri. Pruritogen tertentu yang terlibat dalam LSC belum teridentifikasi; Namun, karena LSC merupakan proses kronis, patofisiologinya diperkirakan

merupakan gatal non- histaminergik yang dimediasi oleh pengikatan pruritogen ke reseptor berpasangan G-protein (GPCR) dan/atau saluran ion, terutama saluran potensial reseptor transien (TRP). TRP mungkin merespons capsaicin dan suhu. Dua saluran ion permeabel kalsium yang diekspresikan dalam serabut saraf sensorik, transient *receptor potensial vanilloid* 1 (TRPV1) dan ankyrin-1 (TRPA1), ditemukan memainkan peran penting dalam interaksi dengan pruritogen dan rangsangan nosiseptif, dan bahkan mungkin diperlukan dalam rasa gatal yang disebabkan oleh IL-31 dimediasi oleh sel T (Cevikbas *et al.*, 2014). TRPA1 bertindak sebagai molekul hilir berbagai jalur gatal kronis yang tidak bergantung pada histamin. Sebuah penelitian yang menganalisis 21 biopsi dari pasien dengan LSC dan 28 kontrol sehat menunjukkan hasil signifikan berupa ekspresi TRPA1 yang menurun pada lesi LSC sehingga hal ini menunjukkan kemungkinan TRPA1 mempunyai peran dalam patogenesis penyakit (Qiu *et al.*, 2020)

TRPV3 adalah saluran hangat yang sensitif terhadap suhu, yang banyak diekspresikan dalam keratinosit. Mereka berhubungan dengan sinyal gatal melalui *protease-activated* sebuah reseptor GPCR yang ditemukan di serabut saraf sensorik dan keratinosit (J. Zhao *et al.*, 2020). TRPV3 dan PAR-2 sebagai peran kunci dalam kondisi pruritus lainnya termasuk dermatitis atopik. Aktivasi TRPV3 ditambah dengan PAR-2 menyebabkan pelepasan beberapa sitokin dan kemokin, sedangkan penghambatannya menghasilkan pengurangan peradangan dan redaman gatal (J. Zhao *et al.*, 2020) Patofisiologi LSC kemungkinan melibatkan beberapa aspek saluran TRPV dan GPCR (Altunay *et al.*, 2021)

Dari sistem imun, terdapat peluang terjadinya interaksi neuroimun terlokalisasi, terutama melalui pelepasan neurotropin dan neuropeptida dari sel imun. Selama masa stres dan peradangan kronis, kadar neurotropin dan jumlah serabut saraf neuropeptida di kulit serta kontakannya dengan sel kekebalan

biasanya meningkat (Cui *et al.*, 2009). Respons ini menyebabkan peradangan kulit dan berkembangnya pruritus. Hal ini mungkin berhubungan dengan tingkat LSC yang lebih tinggi pada pasien dengan tingkat stress tinggi, seperti orang yang berprestasi (Lotti *et al.*, 2008).

Beberapa penelitian telah menunjukkan peningkatan kadar faktor pertumbuhan saraf neurotropin (NGF) atau faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) pada pasien dermatitis atopik dan uremik dengan pruritus (Sorour *et al.*, 2019). Namun, penelitian terbaru terhadap 36 pasien menunjukkan penurunan kadar serum neurotropin-3 (NT-3), NGF, faktor neurotropik turunan sel glial (GDNF), dan BDNF pada pasien dengan LSC dibandingkan dengan kontrol yang sehat, meskipun kadarnya tidak berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit.

Penelitian lain terhadap 33 pasien dengan LSC menunjukkan penurunan yang signifikan dalam kepadatan serat saraf intraepidermal pada jaringan sampel dari lokasi lesi dibandingkan dengan lokasi kontrol kontralateral (Sandoval *et al.*, 2022). Hal ini dikaitkan dengan berkurangnya kepekaan terhadap rangsangan hangat dan dingin. Serabut- serabut yang terluka pada epidermis diduga menjadi sangat sensitif dan menimbulkan aktivitas spontan patologis yang dianggap sebagai gatal. Menggaruk secara kronis dapat semakin memperburuk denervasi epidermal. Sandoval *et al.* (Sandoval *et al.*, 2022) menunjukkan bahwa neuropati serat kecil pada pasien LSC ini dapat diperbaiki dengan plester lidokain.

Menggaruk untuk sementara meredakan sensasi gatal yang tidak nyaman dengan mengaktifkan serat sensorik nyeri yang menghambat rasa gatal di tingkat sumsum tulang belakang. Namun, menggaruk dapat menyebabkan proses patologis yang disebut siklus gatal-garuk (Sandoval *et al.*, 2022). Menggaruk menyebabkan kerusakan epitel, mengakibatkan pelepasan sitokin, protease, dan peptide antimikroba, yang mengaktifkan sel kekebalan dan merangsang neuron dan saluran sensorik gatal,

seperti disebutkan di atas. Hal ini menyebabkan lingkaran setan berupa rasa gatal dan garukan peradangan dan redaman gatal (J. Zhao *et al.*, 2020)

2.1.4 Diagnosis

2.1.4.1 Riwayat Pasien

Pemeriksaan yang cermat dan menyeluruh sangat penting untuk memastikan diagnosis yang tepat. Pertanyaan harus mencakup aspek-aspek khusus, seperti apakah kondisi tersebut bersifat akut atau kronis, paparan terhadap iritan umum, kebersihan pribadi, risiko paparan infeksi menular seksual, metode kontrasepsi yang digunakan, serta terapi yang telah diberikan sebelumnya (Mortaki & Mortakis, 2019)

Pruritus merupakan gejala yang umum ditemui pada kondisi ini dan biasanya telah berlangsung selama berminggu-minggu atau bahkan berbulan-bulan. Pasien sering melaporkan ketidakmampuan untuk berhenti menggaruk, dan merasa lega setelah menggaruk. Siklus gatal-garuk ini menjadi ciri khas yang paling menentukan terlokalisasinya lesi. Dalam kebanyakan kasus, kondisi ini cenderung lebih parah di malam hari dan semakin diperburuk oleh panas, keringat, serta pemakaian pakaian (Yew *et al.*, 2018)

Menjaga kebersihan (misalnya penggunaan *pantyliner*, tisu bayi, douching, mencukur, *waxing*, atau penghilangan bulu dengan laser), dan pilihan pakaian terutama pakaian dalam non-katun atau pakaian dalam oklusif sangat penting untuk mengidentifikasi pemicu kondisi ini. Pada banyak pasien, pruritus dimulai saat stres, kecemasan, atau adanya riwayat gangguan kejiwaan, seperti kecemasan, depresi, gangguan obsesif-kompulsif, atau pengalaman disosiatif. Faktor-faktor ini sering kali tidak teridentifikasi, sehingga penting untuk menanyakan

dan menangani masalah psikologis ini jika ditemukan pada semua pasien dengan *Lichen simplex chronicus* (LSC). Pada sebagian besar kasus, diatesis atopik ditandai dengan riwayat pribadi atau keluarga yang dekat dengan dermatitis atopik, rinitis alergi, atau asma (Sandoval *et al.*, 2022).

2.1.4.2 Manifestasi Klinis

Lichen simplex chronicus dapat timbul sebagai lesi tunggal atau multipel, dan meskipun dapat terjadi dimana saja, lesi ini hampir selalu muncul di area yang mudah dijangkau termasuk kulit kepala, leher, lengan, tungkai bawah dan alat kelamin atau sekitarnya. Gejala klinisnya meliputi kulit kering, *lichenoid* (yang disebabkan oleh garukan yang berlebihan), lesi kulit yang menebal, disertai dengan hiperpigmentasi dan likenifikasi (Lotti *et al.*, 2008).

Gejala gatal paling sering dikeluhkan (Martín-Brufau *et al.*, 2017). Plak dan lesi yang menebal berpotensi berubah warna yang dapat terjadi akibat garukan berulang-ulang pada area yang terkena (Sandoval *et al.*, 2022). Warna lesi tersebut dapat bervariasi dengan tingkat eritema yang bervariasi. Warna keseluruhan lesi berkisar antara warna kuning atau coklat kemerahan tua, yang paling sering muncul di bagian tengah lesi (Schneider *et al.*, 2006). Namun, seiring bertambahnya usia lesi, warna ini dapat berubah menjadi pusat leukodermik dengan zona lebih gelap di sekitar lesi. Plakat ini dapat bervariasi ukurannya antara 3 kali 6 sentimeter hingga 6 kali 10 sentimeter (Sandoval *et al.*, 2022; Schneider *et al.*, 2006).

Keparahan klinis *lichen simplex chronicus* dinilai menggunakan *Objective Clinical Severity Score*-LSC (OCSS-LSC). Skor ini disusun berdasarkan tanda klinis objektif yang dapat diamati, meliputi likenifikasi, ekskoriasi, eritema dan krusta. Setiap parameter dinilai menggunakan

skala 0-3, dengan skor total berkisar antara 0-15. Kategori

Parameter	0 (tidak ada)	1 (Ringan)	2 (Sedang)	3 (Berat)
Klinik				
Likenifikasi	Kulit normal	Penebalan ringan, garis kulit mulai tampak	Penebalan jelas, garis kulit menonjol	Plak sangat tebal, hiperkeratotik
Ekskoriasi	Tidak ada	Garukan superfisial	Garukan multipel ± krusta ringan	Garukan dalam, krusta luas/perdarahan
Eritema	Tidak ada	Eritema ringan	Eritema sedang, batas jelas	Eritema berat/inflamasi intens
Edema	Tidak ada	Penonjolan kulit minimal, tekstur kulit tampak sedikit membengkak, tidak ada pitting, tidak mengubah kontur lesi secara nyata, sering tampak sebagai papulasi ringan pada plak likenifikasi	Pembengkakan jelas pada area lesi, kontur plak tampak meninggi, kulit terasa lebih tebal saat palpasi, tidak ada pitting, dapat disertai eritema sedang	Pembengkakan nyata dan luas pada lesi, penonjolan plak signifikan, permukaan dapat tampak mengkilap, sering disertai eritema berat ± eksudasi, masih non-pitting (khususnya inflamasi kulit)
Krusta	Tidak ada	Minimal, lokal	Sedang	Berat, luas

keparahan ditetapkan berdasarkan nilai *cut-off* yang telah

Tabel 1. Objective Clinical Severity Score-LSC (Kang et al., 2019).

ditentukan sebelumnya, yaitu 1-5 (ringan), 6-10 (sedang), dan 11-15 (berat). Sistem penilaian ini diadaptasi dari deskriptor klinis dermatologi standar serta didukung oleh

atlas dermatologi dan metode penilaian keparahan yang telah digunakan secara luas (Tabel1) Kang *et al.*, (2019).

LSC di daerah kepala dapat salah didiagnosis sebagai trikotilomania, tinea kapitis, atau alopecia areata, tetapi trikoskopi merupakan alat bantu yang berguna untuk diferensial diagnosis. Tanda-tanda trikoskopi khas LSC dan korelasinya dengan ciri-ciri patologis yang sesuai dijelaskan pada tahun 2017 oleh Rakowska *et.al* dan termasuk batang rambut pendek dengan ujung bercabang yang muncul dalam kelompok 2-4 helai rambut dari satu lubang folikel, sehingga terlihat seperti sapu (rambut sapu), dan batang rambut pendek dengan panjang yang sama dengan ujung yang patah karena trikoreksis (Starace *et al.*, 2022)

2.1.4.3 Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi pada kasus *Lichen simplex chronicus* memperlihatkan sejumlah perubahan morfologis khas yang mencerminkan proses inflamasi kronis dan iritasi mekanik berulang pada kulit. Gambaran utama yang paling menonjol adalah adanya plak hiperkeratosis, yang mengindikasikan peningkatan ketebalan stratum korneum akibat proliferasi keratinosit yang berlebihan (Charifa *et al.*, 2023; Ju *et al.*, 2022). Selain itu, ditemukan fokus parakeratosis, yaitu keberadaan inti sel pada stratum korneum, yang mencerminkan gangguan dalam proses maturasi epidermis (Charifa *et al.*, 2023).

Lapisan sel granular tampak menonjol, suatu temuan yang sering dijumpai dalam kondisi kulit yang mengalami hiperproliferasi epidermal. Rete epidermis memperlihatkan pemanjangan dan penebalan yang tidak teratur, yang menggambarkan respons hiperplastik

terhadap garukan berulang (Ju *et al.*, 2022). Bersamaan dengan itu, akantosis, yaitu penebalan lapisan stratum spinosum, ditemukan secara konsisten dan menunjukkan hiperplasia epidermis yang bersifat reaktif (Charifa *et al.*, 2023). Dalam beberapa kasus, tampak pula hiperplasia pseudoepitheliomatous, suatu kondisi di mana proliferasi epidermis menyerupai neoplasma skuamosa namun bersifat jinak dan reakti (Medscape, 2024).

Pada dermis papiler, terjadi fibrosis yang merupakan konsekuensi dari stimulasi inflamasi kronis dan proses penyembuhan yang berulang (Charifa *et al.*, 2023). Spongiosis ringan dapat teridentifikasi pada lapisan epidermis, menunjukkan adanya edema interselular yang bersifat minimal namun tetap relevan sebagai tanda peradangan (Ju *et al.*, 2022). Selain itu, infiltrat inflamasi yang bersifat perivaskular dan interstisial ditemukan terutama di dermis superfisial. Komposisi infiltrat ini umumnya terdiri atas histiosit dan limfosit, dengan keberadaan eosinofil yang bervariasi, tergantung pada tingkat keparahan dan durasi lesi (Charifa *et al.*, 2023; Medscape, 2024).

Lebih jauh, pemeriksaan dengan mikroskop elektron mengungkapkan adanya serat kolagen yang menempel pada dan bahkan menembus ke atas lamina basalis. Temuan ini menandakan adanya interaksi yang tidak normal antara dermis dan epidermis, yang mungkin mencerminkan proses remodeling jaringan ikat sebagai respons terhadap stimulasi inflamasi dan traumatik yang kronis (Charifa *et al.*, 2024) (Charifa *et al.*, 2023). Keseluruhan gambaran histopatologis ini mencerminkan siklus gatal-garuk yang berlangsung lama, yang menjadi ciri khas dari *Lichen simplex chronicus* dan berkontribusi pada perubahan struktur jaringan secara progresif (Ju *et al.*, 2022).

2.1.5 Tatalaksana

2.1.5.1 Terapi Topikal

Terdapat berbagai pendekatan terapeutik yang tersedia dalam pengelolaan *Lichen simplex chronicus* (LSC), sebagaimana dirangkum pada Tabel 2.

Strategi perawatan umumnya diarahkan untuk mengidentifikasi dan menangani penyakit yang mendasari, memperbaiki integritas lapisan penghalang kulit, menekan respons inflamasi, serta memutus siklus patologis pruritus dan garukan. Kendati demikian, pengobatan LSC masih menjadi tantangan klinis, mengingat pemahaman terhadap patofisiologinya masih berkembang. Oleh karena itu, pada tahap evaluasi awal, penting bagi klinisi untuk mempertimbangkan kemungkinan etiologi non-dermatologis sebagai faktor kontributor LSC, dan memastikan penanganan komprehensif terhadap aspek tersebut (Mortaki & Mortakis, 2019).

Tabel 2. Pengobatan *Lichen simplex chronicus* berdasarkan derajatnya (Lotti *et al.*, 2008)

Penyakit ringan	Penyakit sedang	Penyakit parah
emolien	Gabapentinoids (gabapentin) Antidepresan (SSRI),	Nemolizumab
Inhibitor kalsineurin topikal Steroid topikal potensi tinggi Kombinasi steroid topikal dan salisilat Menthol	TCA yaitu imipramine) Untuk gatal di malam hari: Mirtazapine, obat penenang antihistamin Asetaminofen topikal siklosporin	Dupilumab Inhibitor Janus kinase (yaitu tofacitinib) Stimulasi saraf listrik transkutan Ultrasonografi terfokus (di area vulva)
Pramoksin	Metotreksat	
Doxepin topikal	Ultraviolet pita sempit B	

Intervensi edukatif memegang peranan krusial dalam upaya pengendalian LSC. Pasien harus diberikan informasi mengenai pentingnya menghindari faktor eksaserbasi, seperti paparan panas berlebih, iritan lingkungan, serta penggunaan pakaian yang terlalu ketat. Sebaliknya, pemilihan pakaian longgar berbahan katun sangat dianjurkan guna meminimalkan gesekan dan oklusi kulit. Upaya perawatan dasar diarahkan untuk memperkuat sawar kulit melalui aplikasi emolien yang mengandung ceramide, pelaksanaan rendaman terapeutik seperti mandi sitz, serta penggunaan kompres basah. Emolien dengan pH rendah terbukti mampu menurunkan aktivasi protease epidermal, sehingga berkontribusi dalam meredam inflamasi dan mengurangi sensasi gatal. Lebih lanjut, emolien dengan tambahan zat aktif seperti N-palmitoylethanolamine maupun agen anestetik seperti polidocanol menunjukkan kemanjuran dalam mengatasi pruritus kronis berdasarkan hasil uji klinis. Dalam studi double-blind terkontrol plasebo, polidocanol terbukti secara signifikan menurunkan rasa gatal yang bersifat non-histaminergik (Yosipovitch *et al.*, 2019). Sebaliknya, pemakaian humektan tertentu seperti asam laktat, asam glikolat, dan urea sebaiknya dihindari, karena potensi iritasi yang tinggi terhadap kulit yang mengalami disfungsi sawar.

Dalam aspek farmakoterapi, kortikosteroid topikal dengan potensi tinggi merupakan pilihan lini pertama yang banyak digunakan, terutama untuk terapi jangka pendek. Untuk lesi yang resisten, pemberian steroid intralesi seperti triamcinolone acetonide dapat menjadi alternatif efektif (Lotti *et al.*, 2008). Selain itu, kombinasi dengan asam salisilat juga telah diaplikasikan dalam beberapa skenario klinis (Schneider *et al.*, 2006). Meskipun demikian,

penggunaan dressing oklusif sebagai adjuvan bersama steroid topikal masih membutuhkan validasi lebih lanjut, mengingat terbatasnya bukti ilmiah mengenai efektivitasnya secara umum.

Sebagai pendekatan non-steroid, agen imunomodulator topikal seperti tacrolimus dan pimecrolimus menawarkan mekanisme kerja yang spesifik, yakni menghambat pelepasan sitokin pruritogenik dari limfosit T kulit serta memperkuat pertahanan imun lokal. Keunggulan utama dari kelompok agen ini adalah profil efek samping yang lebih minimal dibandingkan dengan steroid, khususnya dalam penggunaan jangka panjang, sehingga menjadi pilihan ideal untuk area kulit yang sensitif seperti wajah atau vulva (Goldstein *et al.*, 2009). Walau demikian, pasien perlu diinformasikan mengenai kemungkinan munculnya sensasi terbakar sementara yang lazim terjadi pada fase awal aplikasi (Remitz *et al.*, 2007).

Mengacu pada karakteristik patofisiologi LSC yang sangat erat kaitannya dengan siklus gatal-garuk, strategi pemutusan siklus tersebut menjadi fokus utama dalam tata laksana. Penggunaan oklusi, baik dalam bentuk film plastik maupun dressing hidrokoloid, dapat digunakan sebagai penghalang fisik untuk mencegah tindakan garukan berulang. Selain itu, oklusi memiliki keuntungan tambahan berupa peningkatan penetrasi agen topikal serta perbaikan sawar kulit melalui reduksi iritasi dan pengurangan ekspos terhadap pruritogen (Ju *et al.*, 2022).

Penggunaan agen antipruritus topikal juga menjadi bagian integral dalam pendekatan multimodal terhadap LSC. Menthol, yang memberikan sensasi dingin melalui aktivasi *transient receptor potential* (TRP) *channels*, serta pramoxine sebagai anestetik lokal, telah terbukti efektif dalam mengurangi pruritus (Greaves *et al.*, 1996 ;Lotti *et al.*, 2008). Sementara itu, meskipun capsaicin tersedia

secara luas sebagai agen antipruritus, efektivitas klinisnya dalam pruritus LSC belum menunjukkan hasil yang meyakinkan (Lotti *et al.*, 2008). Beberapa formulasi lainnya, seperti doxepin topikal sebagai tambahan terapi steroid, serta kombinasi aspirin topikal dengan diklorometana, juga telah dilaporkan memberikan manfaat klinis (Lotti *et al.*, 2008; Yosipovitch *et al.*, 2001). Selain itu, formulasi gabungan analgesik topikal ketamin-amitriptyline-lidokain (KAL) dalam sediaan lipoderm telah menunjukkan potensi pada pasien dengan pruritus kronis, termasuk pada prurigo nodularis, melalui mekanisme kerja yang menargetkan serabut saraf C dan menghambat aktivasi reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) serta kanal natrium (Lee *et al.*, 2017). Agen lain yang menjanjikan, seperti asetaminofen topikal yang bekerja pada jalur arakidonat dan mengaktivasi saluran TRPV, juga dilaporkan memberikan perbaikan bermakna terhadap gatal kronis (Nattkemper *et al.*, 2022).

Terobosan terapeutik terkini mencakup penggunaan inhibitor Janus kinase (JAK), seperti tofacitinib topikal. Meski bukti masih terbatas, sejumlah laporan kasus menunjukkan efektivitasnya dalam meredakan pruritus, baik pada LSC maupun pada kondisi yang secara klinis mirip, seperti prurigo nodularis (Ju *et al.*, 2022).

2.1.5.2 Terapi sistemik

Beberapa laporan klinis telah mengindikasikan potensi terapi sistemik pada kasus *Lichen simplex chronicus* (LSC) yang berat dan refrakter terhadap terapi konvensional. Salah satu studi melaporkan bahwa lima pasien dengan LSC menunjukkan respons klinis terhadap pemberian gabapentin, sebuah agen antikonvulsan yang juga berfungsi sebagai neuroleptik, dengan menurunkan hipersensitisasi sistem saraf pusat. Meskipun demikian,

mekanisme antipruritus spesifik dari gabapentin masih belum sepenuhnya dipahami (Lotti *et al.*, 2008; Lyons *et al.*, 2019). Temuan ini memperkuat hipotesis bahwa komponen neurologis sentral berperan penting dalam patogenesis pruritus kronis pada pasien dengan LSC.

Agen farmakologis lain seperti aprepitant dan naltrexone telah dilaporkan memberikan perbaikan pada berbagai kondisi pruritus kronis. Namun, hingga kini, bukti ilmiah yang tersedia masih terbatas untuk menyimpulkan efektivitas spesifiknya pada LSC, sehingga diperlukan uji klinis lebih lanjut (Wang *et al.*, 2019). Mengingat keterkaitan erat antara LSC dengan faktor psikologis seperti stres, kecemasan, dan depresi, beberapa klinisi merekomendasikan penggunaan antidepresan, terutama pada pasien yang memiliki komorbiditas psikiatrik (Lynch, P.J. 2004). Dalam praktik klinis, gejala penggarukan di siang hari dapat ditekan melalui pemberian *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI), sedangkan gejala nokturnal dapat dikendalikan menggunakan antihistamin atau antidepresan trisiklik sedatif yang membantu induksi tidur (Hundley & Yosipovitch, 2004).

Sebuah uji klinis acak tersamar ganda menunjukkan bahwa klorfeniramin dan imipramin mampu menurunkan intensitas pruritus secara signifikan pada pasien dengan LSC (Lotti *et al.*, 2008). Agen immunosupresif seperti metotreksat dan siklosporin, yang telah terbukti efektif dalam pengelolaan prurigo nodularis (PN), juga dipertimbangkan memiliki potensi efektivitas terhadap LSC. Namun, hingga kini belum tersedia penelitian yang secara khusus mengevaluasi penggunaan kedua agen tersebut pada populasi pasien dengan LSC (Qureshi *et al.*, 2019). Sejumlah laporan penelitian berskala kecil juga menyatakan keberhasilan pendekatan terapi non-

tradisional, yang sebagian besar menitikberatkan pada modulasi aspek neuroimun penyakit ini.

Selain pendekatan farmakologis, terapi nonfarmakologis turut menunjukkan hasil yang menjanjikan. Sebuah studi terhadap 26 pasien dengan LSC menemukan bahwa fototerapi narrow-band ultraviolet B (NB-UVB) yang ditargetkan merupakan metode terapi yang aman dan efektif, khususnya pada pasien yang tidak menunjukkan respons terhadap terapi topikal, dengan rata-rata penurunan skor pruritus mencapai 75% (Esen Salman, 2019). Dalam studi observasional retrospektif lainnya, terapi ultrasonografi terfokus untuk kasus LSC di area vulva dilaporkan dapat meningkatkan elastisitas kulit dan mendukung rekonstruksi jaringan. Dari 85 pasien yang diobservasi, sebanyak 41 pasien mengalami resolusi lengkap pruritus disertai perbaikan struktur jaringan (Wu *et al.*, 2017).

Seiring dengan kemajuan terapi modern, sejumlah pendekatan inovatif tengah dieksplorasi untuk mengatasi LSC yang berat dan tidak responsif terhadap terapi konvensional. Salah satunya adalah penggunaan terapi biologis, seperti dupilumab, yang saat ini sedang diteliti untuk pengobatan PN dan memiliki potensi untuk diaplikasikan pada kasus LSC (Lotti *et al.*, 2008). Uji klinis fase 2 yang belum dipublikasikan mengenai vixarelimab antibodi monoklonal manusia yang menargetkan subunit beta reseptor oncostatin M (OSMR β) dari reseptor IL-31 menunjukkan hasil awal yang menjanjikan dalam mengurangi pruritus kronis, termasuk pada beberapa pasien dengan LSC (Lotti *et al.*, 2008). Selain itu, pengembangan inhibitor molekul kecil topikal yang menargetkan saluran *transient receptor potential vanilloid 3* (TRPV3), seperti KM001, juga sedang dalam fase uji klinis untuk LSC (Lotti *et al.*, 2008).

Namun demikian, meskipun berbagai terapi baru telah dikembangkan dan hasil awal menunjukkan potensi keberhasilan, masih terdapat keterbatasan bukti ilmiah yang kuat. Sebuah tinjauan sistematis terbaru mengenai terapi LSC hanya berhasil mengidentifikasi sembilan uji klinis acak dengan jumlah partisipan lebih dari 25 orang (Juarez & Kwatra, 2021). Oleh karena itu, upaya penelitian lanjutan yang lebih komprehensif dan metodologis diperlukan guna memperkuat dasar ilmiah pengobatan LSC serta memperluas opsi terapi yang aman dan efektif bagi pasien.

2.1.5.3 Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) merupakan salah satu pendekatan nonfarmakologis yang semakin banyak dilaporkan dalam penatalaksanaan pruritus kronis, termasuk pada kasus LSC (Engin *et al.*, 2009). Secara patofisiologis, sensasi gatal terutama dimediasi oleh serabut saraf tipe C yang berada pada dermoepidermal junction (Tang *et al.*, 1999). TENS bekerja dengan menghasilkan arus listrik berdenyut yang memicu inhibisi presinaptik pada serabut A-delta dan serabut C, yang keduanya berperan dalam transmisi nyeri dan pruritus, sehingga menghasilkan penurunan intensitas sensasi gatal (Tang *et al.*, 1999; Visconti *et al.*, 2020).

Efektivitas TENS sebagai terapi adjuvan telah dibuktikan dalam beberapa studi klinis. Sebuah penelitian yang melibatkan 22 pasien dengan LSC refrakter terhadap terapi kortikosteroid topikal menunjukkan bahwa TENS mampu menurunkan intensitas pruritus lebih dari 50% pada sekitar 80% subjek (Engin *et al.*, 2009). Temuan ini menunjukkan bahwa TENS memiliki potensi sebagai

pilihan terapi tambahan pada LSC yang sulit diatasi dengan modalitas standar.

Penelitian lain yang melibatkan 46 pasien dengan pruritus persisten akibat berbagai kondisi dermatologis dan sistemik termasuk dermatitis atopik, LSC, dan penyakit hati kronis juga menunjukkan hasil yang konsisten. TENS diberikan sebanyak tiga kali per minggu selama 12 sesi. Evaluasi menggunakan *Visual Analogue Scale* (VAS) menunjukkan penurunan signifikan pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan baseline ($p < 0,001$), dengan perbaikan paling nyata terlihat pada pasien dermatitis atopik dan subkelompok LSC. Penurunan skor VAS tetap bertahan hingga satu bulan setelah terapi, meskipun dengan efektivitas yang sedikit menurun (Engin *et al.*, 2009).

Selain itu, pada kelompok pasien dengan *mycosis fungoides* dan LSC yang menjalani TENS dengan frekuensi serupa, 75% di antaranya melaporkan perbaikan gejala gatal. Median skor VAS menunjukkan penurunan signifikan setelah dua minggu pengobatan, yang menandakan respons klinis awal yang positif (Engin *et al.*, 2009).

Meskipun demikian, studi oleh Engin *et al.* menunjukkan adanya korelasi yang lemah antara perubahan skor VAS dan penilaian klinis morfologi lesi. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun pruritus dapat berkurang secara signifikan, TENS tidak secara langsung mengatasi plak inflamasi. Peningkatan klinis kemungkinan merupakan hasil tidak langsung dari penurunan intensitas dan frekuensi garukan, yang pada gilirannya mempercepat penyembuhan sawar kulit. Selain itu, durasi intervensi yang relatif singkat juga dapat membatasi deteksi perubahan morfologis yang lebih nyata (Engin *et al.*, 2009).

Dari sisi mekanistik, TENS memanfaatkan stimulasi serabut saraf aferen berdiameter besar, yang

menghasilkan inhibisi presinaptik pada serabut nosiseptif di tingkat substansia gelatinosa pada medula spinalis. Mekanisme ini selaras dengan teori gerbang nyeri (*gate control theory*) yang dikemukakan oleh Melzack dan Wall, di mana stimulasi non-noxious mampu menutup “gerbang” transmisi sinyal nyeri menuju otak, sehingga menekan persepsi nyeri dan pruritus (Melzack & Wall, 1965).

TENS juga telah diketahui memicu pelepasan endorfin dan neurotransmitter lain yang terlibat dalam mekanisme analgesik, meskipun variasi respons antar individu terhadap parameter stimulasi tetap menjadi tantangan dalam praktik klinis. Mekanisme ini menjelaskan mengapa TENS telah diterima secara luas dalam terapi nyeri kronis dan kini mulai diterapkan untuk manajemen pruritus kronis (Greaves MW & Wall PD.1996). .

Namun demikian, mekanisme spesifik dari efek antipruritus TENS pada LSC masih belum sepenuhnya dipahami. Salah satu hipotesis menyatakan bahwa stimulasi saraf listrik transkutan dapat memodulasi jalur sensorik perifer dan sentral yang berperan dalam patogenesis pruritus, sehingga memberikan efek terapeutik pada pasien dengan LSC (Engin *et al.*, 2009)

2.1.6 Prognosis

Lichen simplex chronicus umumnya menunjukkan perbaikan klinis yang bermakna apabila ditangani dengan pengobatan yang adekuat. Meskipun demikian, sebagian kasus tetap menunjukkan perjalanan penyakit yang persisten, terutama ketika lesi melibatkan area genital yang secara anatomis dan fungsional lebih sensitif terhadap trauma dan iritasi (Schneider *et al.*, 2006). Prognosis penyakit ini secara umum bersifat baik, khususnya jika faktor penyebab utama seperti eksim, psoriasis, atau dermatitis kontak dapat diidentifikasi secara tepat dan ditangani dengan terapi kausal yang sesuai (Solak *et al.*, 2009).

Penatalaksanaan LSC sering kali mengandalkan penggunaan terapi topikal, seperti kortikosteroid, antihistamin, dan inhibitor kalsineurin, yang berfungsi menurunkan proses inflamasi serta menekan sensasi pruritus. Pengendalian kedua aspek ini penting dalam mempercepat perbaikan klinis lesi. Selain intervensi farmakologis, pendekatan nonfarmakologis, termasuk terapi perilaku dan teknik penghentian kebiasaan menggaruk, terbukti memberikan manfaat tambahan terutama dalam kasus di mana pruritus diperparah oleh faktor psikologis seperti stres atau kecemasan (Sandoval *et al.*, 2022).

Pada kasus LSC yang bersifat kronis atau berulang, siklus gatal-garuk yang tidak terputus dapat menyebabkan perjalanan penyakit yang menetap dan berpotensi menjadi kondisi jangka panjang. Apabila tidak mendapatkan penanganan yang memadai, area kulit yang terlibat dapat mengalami likenifikasi lebih lanjut, hiperpigmentasi atau hipopigmentasi, serta peningkatan kerentanan terhadap infeksi sekunder (Lotti *et al.*, 2008). Gambaran ini menekankan pentingnya strategi manajemen yang komprehensif dan multidisipliner dalam upaya mencegah progresivitas penyakit.

Sejumlah faktor diketahui memengaruhi prognosis LSC. Salah satunya adalah tingkat kepatuhan pasien terhadap pengobatan, yang mencakup konsistensi dalam penggunaan obat topikal, penerapan emolien, serta perubahan gaya hidup yang disarankan oleh tenaga medis. Selain itu, deteksi dini dan penghindaran terhadap faktor pencetus seperti alergen, bahan iritan, maupun stresor psikologis juga berperan penting dalam menunjang keberhasilan terapi (Mortaki & Mortakis, 2019). Faktor lain yang turut memengaruhi luaran klinis meliputi tingkat keparahan dan lamanya perjalanan penyakit sebelum intervensi dilakukan. LSC yang telah berlangsung lama umumnya memperlihatkan perubahan struktur kulit yang lebih kompleks dan resisten, sehingga perbaikannya cenderung memerlukan waktu lebih panjang. Dengan demikian, intervensi dini memiliki

nilai strategis dalam meminimalkan potensi komplikasi dan kekambuhan, serta meningkatkan kemungkinan remisi jangka panjang (Mortaki & Mortakis, 2019).

2.2. Komorbid

2.2.1 Stres

Stres didefinisikan sebagai suatu keadaan ketegangan atau tekanan psikologis yang muncul akibat situasi merugikan atau adanya tuntutan yang belum terpenuhi. Setiap organisme secara biologis memiliki kapasitas bawaan untuk menghadapi stres hingga tingkat tertentu; akan tetapi respons individu terhadap stres psikologis sangat dipengaruhi oleh berbagai variabel, termasuk usia saat paparan stres, karakteristik dan durasi stresor, serta kondisi mental dan fisiologis yang mendasarinya. Penelitian kontemporer menunjukkan bahwa faktor-faktor ini tidak hanya menentukan intensitas respons stres, tetapi juga potensi maladaptasi jangka panjang yang dapat memengaruhi kesehatan sistemik, termasuk kesehatan kulit dan fungsi imunologis tubuh (Jafferany, 2022; Zhang *et al.*, 2024).

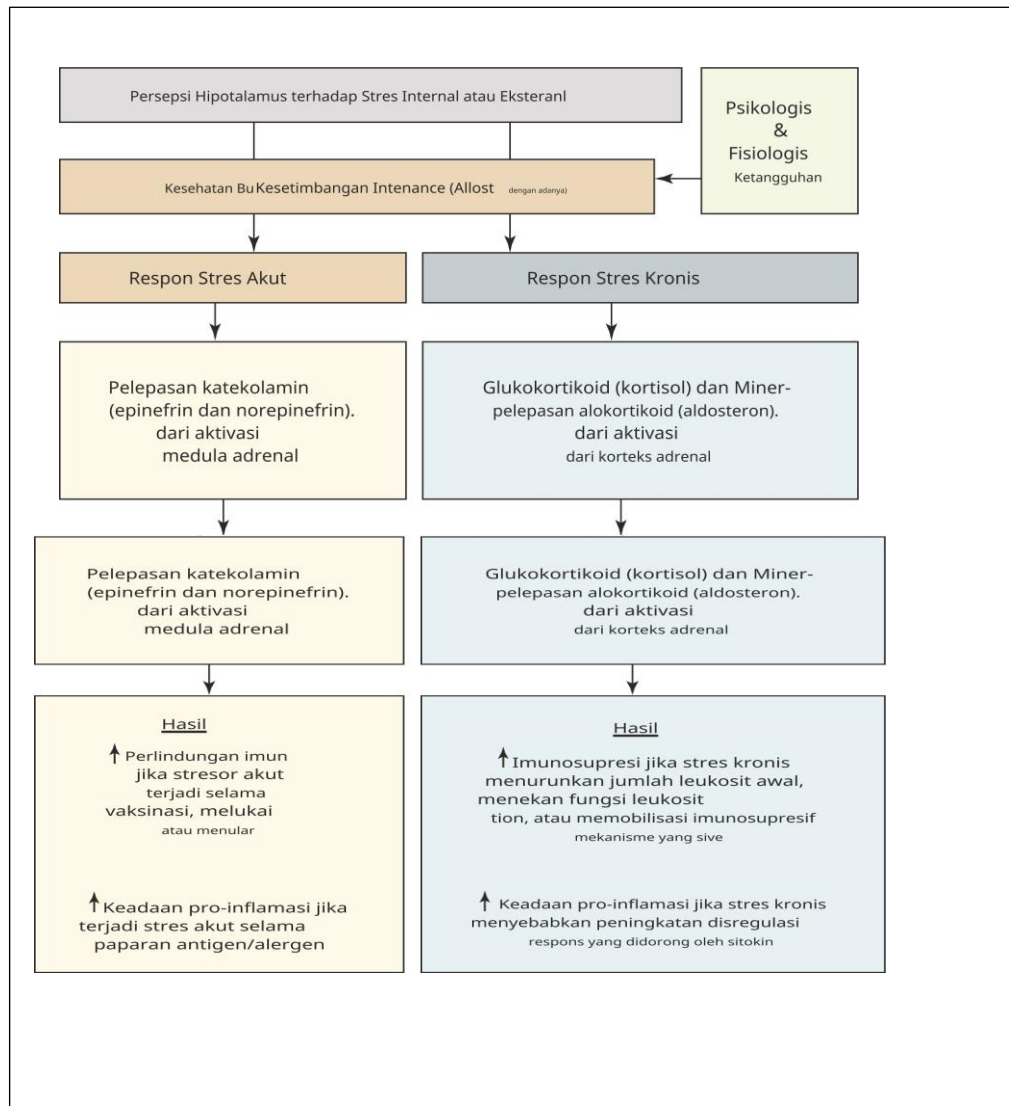
Secara konseptual, stres merupakan respons adaptif terhadap gangguan internal maupun eksternal yang disadari maupun tidak disadari, yang pada dasarnya bersifat protektif dan dibutuhkan untuk mempertahankan homeostasis tubuh. Dalam konteks tertentu, stres dapat bersifat positif (eustres), misalnya pada situasi yang memicu kewaspadaan atau peningkatan performa fisiologis. Namun demikian, apabila stres bersifat intens, berkepanjangan, atau terjadi berulang kali, respons fisiologis yang pada awalnya adaptif dapat berubah menjadi maladaptif. Stres maladaptif inilah yang mendasari timbulnya berbagai gangguan psikosomatik dan kondisi kronis, termasuk penyakit kulit yang diperburuk oleh faktor psikologis maupun imunologis (Ghasemi *et al.*, 2024 ; Jafferany, 2022).

Konsep *allostatic load* yang diperkenalkan oleh McEwen dan Stellar pada tahun 1993, digunakan untuk menjelaskan dampak akumulatif dari stres maladaptif terhadap sistem tubuh. Beban alostatik merepresentasikan kerusakan fisik akibat perubahan atau peningkatan aktivitas sistem saraf dan neuroendokrin sebagai respons terhadap stres berulang, baik dalam bentuk stres psikologis, sosial, maupun fisik. Aktivasi kronis sistem hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA axis) menghasilkan pelepasan kortisol dan katekolamin dalam jangka panjang yang, jika tidak dikendalikan, membawa dampak merugikan terhadap berbagai sistem organ, termasuk kulit. Mekanisme ini telah diperkuat oleh bukti bahwa disregulasi HPA axis berkorelasi dengan gejala inflamasi dan pruritus yang menetap pada penyakit dermatologis tertentu (Jafferany, 2022; Zhang *et al.*, 2024).

Respons stres diawali dari hipotalamus yang memicu aktivasi terkoordinasi kelenjar hipofisis dan adrenal. Pada hipofisis anterior, stres memicu sekresi arginin vasopresin (AVP) dan hormon pelepas kortikotropin (CRH) secara hampir sinkron, yang selanjutnya menginduksi sekresi hormon adrenokortikotropin (ACTH). Aktivasi reseptor CRH yang tersebar luas di berbagai sirkuit saraf menghasilkan rangkaian respons terkoordinasi, termasuk perubahan psikologis dan perilaku. ACTH kemudian berikatan dengan reseptor melanokortin-2 di korteks adrenal dan menstimulasi steroidogenesis glukokortikoid, yang diikuti oleh mekanisme umpan balik negatif untuk menghentikan respons stres. Namun, pada kondisi stres kronis, mekanisme umpan balik ini dapat gagal, menyebabkan aktivasi sumbu HPA yang persisten dan berkontribusi terhadap gangguan perilaku, seperti depresi dan kecemasan, serta manifestasi sistemik lainnya, termasuk immunosupresi. Leukosit sebagai garis pertahanan awal juga memiliki reseptor neuroendokrin spesifik, sehingga gangguan

jalur ini dapat menurunkan produksi antibodi, aktivitas sel pembunuh alami, dan respons imun seluler (Jafferany, 2022).

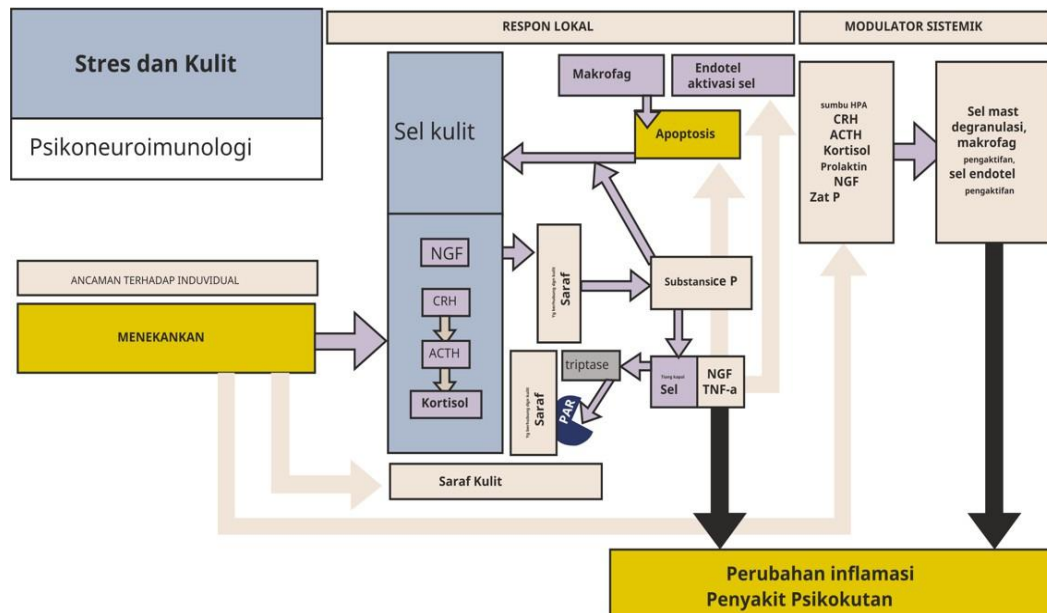
Kulit, sebagai organ terbesar tubuh dan memiliki koneksi saraf yang luas, memainkan peran sentral dalam mengekspresikan respons stres. Hal ini tidak lepas dari asal embriologis kulit dan sistem saraf yang sama, yakni dari lapisan ektoderm. Sel puncak saraf (*neural crest cells*) yang berasal dari ektoderm berdiferensiasi menjadi berbagai struktur, termasuk epidermis, neuron sensorik perifer, dan sistem saraf simpatik. Diferensiasi ini dipengaruhi oleh neurotrofin seperti *nerve growth factor* (NGF) dan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), yang keduanya terlibat dalam regulasi pertumbuhan saraf serta jalur imun dan neuroendokrin pada kulit. Ketidakseimbangan mediator ini telah diidentifikasi sebagai kontributor dalam patogenesis gangguan neuroimunologi seperti dermatitis berat dan pruritus kronis (Lara-Marquez & Kelley, 2020).



Gambar 2. HPA (sumbu hipotalamus-hipofisis) dan respons stress (Jafferany, 2022)

Dalam konteks ini, hubungan antara stres dan kulit menjadi semakin kompleks karena terdapat interaksi dua arah yang dinamis. Stres dapat menyebabkan eksaserbasi penyakit kulit seperti *Lichen simplex chronicus* (LSC), psoriasis, atau dermatitis atopik melalui aktivasi sistem HPA, pelepasan neuropeptida seperti CRH dan ACTH, serta peningkatan mediator inflamasi di lapisan dermal. Sebaliknya, manifestasi kulit yang kronis dan disertai pruritus berat dapat meningkatkan beban psikologis, membentuk siklus patologis stres-gatal-garuk yang sulit diputus tanpa intervensi komprehensif yang mencakup

aspek psikologis maupun medis (Gambar 2) (Jafferany, 2022 ; Zhang *et al.*, 2024).



Gambar 3. Respon stres sentral dan respon stres perifer kulit
(Jafferany, 2022)

Dalam konteks respons stres, kulit memiliki peran yang sangat penting karena merupakan organ terbesar dan mengandung jaringan saraf dalam jumlah yang tinggi, sehingga sering kali memperlihatkan manifestasi respons stres secara cepat dan nyata. Kulit dan otak memiliki asal-usul embriologis yang sama, yaitu dari lapisan germinal ektoderm. Dari ektoderm ini muncul populasi sel multipoten yang dikenal sebagai sel puncak saraf, yang selanjutnya berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, termasuk epidermis, sistem saraf simpatis, neuron sensorik perifer, dan melanosit. Di bawah pengaruh neurotrofin, sel-sel ini berperan dalam pertumbuhan dan perluasan saraf sensorik perifer serta ganglion. Oleh karena itu, hubungan yang kompleks antara stres dan kondisi kulit tidak dapat dipahami

secara menyeluruh tanpa pemahaman mendalam mengenai mekanisme respons stres tubuh, baik pada tingkat sentral maupun perifer, sebagaimana digambarkan pada respons stres sentral dan respons stres perifer kulit (Gambar 3) (Jafferany, 2022).

Pasien dengan penyakit kulit kronis sering kali mengalami tekanan psikososial dengan derajat yang bervariasi, terutama ketika berhadapan dengan kelainan kulit yang mengubah atau menodai penampilan. Tingkat stres psikososial yang dialami pasien sangat dipengaruhi oleh faktor individu, termasuk karakteristik kepribadian, pengalaman hidup sebelumnya, serta konteks sosial budaya dan stigma yang melekat pada penyakit kulit tersebut. Kondisi stres psikologis ini dapat mengganggu fungsi sistem kekebalan tubuh, yang selanjutnya berakibat pada melemahnya pertahanan kulit sehingga meningkatkan kerentanan terhadap inokulasi patogen baru maupun reaktivasi patogen laten (Jafferany, 2022).

Sejalan dengan hal tersebut, dalam beberapa dekade terakhir hubungan antara stres dan penyakit dermatologis telah menjadi fokus perhatian dalam berbagai penelitian. Kulit berperan penting dalam mempertahankan homeostasis tubuh ketika menghadapi stres, baik yang berasal dari faktor internal maupun eksternal. Oleh karena itu, terdapat hubungan yang kompleks dan multidimensional antara proses psikoneuroimunologis dengan penurunan kualitas hidup secara keseluruhan yang dialami oleh pasien dengan penyakit psikodermatologis (Jafferany, 2022) .

Lebih lanjut, penelitian mutakhir menunjukkan bahwa paparan stres pada masa awal kehidupan memiliki konsekuensi yang jauh lebih luas terhadap perkembangan sistem neuroendokrin dan imun. Masa bayi dan anak-anak merupakan periode kritis bagi perkembangan sistem saraf, hormonal, dan imunologis. Paparan stres kronis pada fase ini dapat menimbulkan disregulasi HPA axis yang persisten hingga

dewasa serta predisposisi terhadap respons inflamasi yang lebih kuat terhadap rangsangan eksternal. Sebagai contoh, studi longitudinal menunjukkan bahwa stres masa kanak-kanak berkorelasi dengan peningkatan risiko gangguan neuropsikiatrik, disregulasi HPA axis, serta sensitivitas kulit yang lebih tinggi terhadap inflamasi dan gatal kronis di kemudian hari. Temuan ini menegaskan hubungan antara pengalaman stres awal dan perubahan fungsional yang luas pada respons imun dan neuroendokrin tubuh (Jafferany, 2022).

Dalam konteks klinis, pemahaman bahwa respons stres terhadap kulit tidak hanya ditentukan oleh faktor biologis tetapi juga oleh persepsi subjektif terhadap stresor menjadi esensial. Persepsi stres yang lebih intens atau tidak adaptif cenderung berhubungan dengan manifestasi klinis yang lebih berat dan kurang responsif terhadap terapi konvensional. Oleh karena itu, intervensi terapeutik yang efektif tidak hanya menargetkan keluhan somatik, tetapi juga harus mempertimbangkan aspek psikologis dan sosial pasien secara menyeluruh. Pendekatan multidisipliner yang menggabungkan strategi psikoterapi, manajemen stres, serta terapi medis topikal dan sistemik diyakini akan memberikan respons yang lebih baik terhadap penyakit dermatologis kronis yang berkaitan erat dengan stres kronis.

2.2.2 Kecemasan

Kecemasan merupakan salah satu gejala psikologis yang paling sering dialami oleh pasien dengan penyakit dermatologis. Diperkirakan setidaknya 13% pasien dermatologi mengalami gangguan kecemasan, dan hubungan antara kecemasan baik yang bersifat akut maupun kronis dengan kondisi kulit telah didokumentasikan secara luas (Linnet & Jemec, 1999; Tohid *et al.*, 2019). Kecemasan dapat muncul sebagai respons terhadap ketidakpastian diagnosis, persepsi terhadap keparahan penyakit, atau beban sosial akibat penampilan yang berubah. Sebagai contoh, penyampaian diagnosis melanoma sering kali

menimbulkan kecemasan mendalam bagi pasien dan keluarganya, mengingat implikasi penyakit tersebut terhadap mortalitas dan kualitas hidup (Jafferany, 2022).

Manifestasi kecemasan bersifat luas dan dapat berkisar dari kekhawatiran ringan hingga gangguan panik berat serta fobia sosial. Gejala psikologis seperti kecemasan, ketakutan, dan rasa malu seringkali diekspresikan melalui reaksi fisiologis pada kulit, antara lain eritema wajah, pruritus, hiperhidrosis, atau bahkan kerontokan rambut (Slattery *et al.*, 2011). Selain itu, pasien dengan penyakit psikodermatologis umumnya menunjukkan gejala kecemasan umum seperti gelisah, kelelahan, gangguan konsentrasi, mudah tersinggung, gangguan tidur, dan ketegangan otot. Berbagai gejala fisik nonspesifik seperti pusing, palpitasi, sesak napas, tremor, nyeri otot, keringat berlebih pada telapak tangan, mulut kering, peningkatan frekuensi miksi, sakit kepala ringan, disfagia, dan nyeri perut atau diare juga sering muncul dan memperburuk persepsi terhadap kondisi dermatologis yang mendasarinya. Ketika gejala-gejala ini terjadi bersamaan dengan penyakit kulit yang kronis atau inflamatorik, dampaknya terhadap fungsi sosial dan kualitas hidup pasien menjadi sangat signifikan. Dalam jangka panjang, kecemasan yang tidak tertangani dapat memperburuk sensitivitas kulit, mengganggu fungsi sawar epidermis, serta meningkatkan keparahan inflamasi kulit (Tohid *et al.*, 2019).

Dalam konteks ini, peran dokter spesialis kulit tidak terbatas pada penatalaksanaan kelainan dermatologis, tetapi juga mencakup kemampuan dalam mengidentifikasi dan menangani gangguan kecemasan yang menyertainya. Meskipun kecemasan tidak secara langsung menyebabkan penyakit kulit, namun dapat memperburuk manifestasi klinis melalui mekanisme stres yang melibatkan aktivasi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) dan pelepasan neuropeptida yang bersifat inflamatorik (Jafferany, 2022; Li *et al.*, (2025). Dengan

demikian, pendekatan terapeutik yang komprehensif menjadi sangat penting.

Dalam konteks ini, peran dokter kulit tidak hanya terbatas pada penatalaksanaan kelainan kulit, tetapi juga mencakup kemampuan untuk mengenali dan menangani kecemasan yang terkait dengan penyakit dermatologis. Meskipun kecemasan tidak secara langsung menyebabkan penyakit kulit, kondisi ini dapat memperburuk manifestasi dermatologis melalui mekanisme stress (Katsarou-Katsare *et al.*, 1999). Oleh karena itu, pendekatan tatalaksana yang komprehensif sangat diperlukan. Penanganan kecemasan dapat dilakukan melalui terapi farmakologis maupun psikoterapi. Beberapa agen farmakologis yang umum digunakan meliputi inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI), inhibitor reuptake norepinefrin selektif (SNRI), dan antihistamin, sedangkan benzodiazepin umumnya dihindari karena risiko ketergantungan dan dampaknya terhadap fungsi kognitif. Di sisi lain, psikoterapi dapat melibatkan terapi perilaku kognitif, biofeedback, relaksasi progresif, serta pendekatan pencegahan paparan dan respons (Goodkin *et al.*, 2003).

2.2.3 Depresi

Depresi merupakan salah satu gangguan psikologis yang umum terjadi pada pasien dengan kondisi psikodermatologis, terutama pada mereka yang mengalami penyakit kulit kronis yang tidak menunjukkan respons optimal terhadap pengobatan. Ketidakpastian perjalanan penyakit, dampak kosmetik yang mencolok, serta efek psikososial yang menyertainya, seperti stigma sosial dan gangguan dalam hubungan interpersonal, menjadi faktor risiko signifikan terhadap perkembangan gangguan depresif pada kelompok ini (Jafferany, 2022). Pasien dermatologis yang mengalami depresi sering kali melaporkan gejala berupa suasana hati yang menurun, kelelahan fisik dan mental, hilangnya minat atau kesenangan dalam aktivitas sehari-

hari (anhedonia), serta penurunan motivasi hidup. Selain itu, muncul pula perasaan tidak berdaya, rendah diri, dan pesimisme terhadap masa depan (Pela, Z., *et al.*, 2024; Peters, E. M. J. 2016). Gejala ini kerap disertai gangguan somatik seperti gangguan tidur, nafsu makan yang menurun atau meningkat, perubahan berat badan, serta kesulitan dalam berkonsentrasi dan mengambil keputusan. Dalam kasus yang lebih berat, pasien dapat mengalami gangguan fungsional dalam ranah personal, pekerjaan, hingga hubungan sosial yang bermakna, bahkan tidak jarang menunjukkan pikiran untuk mengakhiri hidup atau upaya bunuh diri (Jafferany, 2022).

Meskipun kesadaran terhadap depresi pada populasi umum telah meningkat, masih terdapat hambatan besar dalam mengidentifikasi gangguan ini pada pasien dermatologi. Salah satu kendala utama adalah kecenderungan pasien untuk tidak mengungkapkan kondisi emosionalnya secara langsung akibat stigma terhadap diagnosis psikiatrik. Sebagai gantinya, mereka kerap menyampaikan keluhan dalam bentuk somatisasi, misalnya kelelahan kronis, gangguan tidur, atau penurunan energi yang tidak spesifik. Oleh karena itu, penting bagi dokter kulit untuk menggunakan pendekatan yang empatik dan tidak konfrontatif dalam mengeksplorasi gejala psikologis pasien. Menanyakan hal-hal seperti pola tidur, nafsu makan, dan tingkat energi dapat membuka jalur komunikasi yang lebih nyaman dan efektif dalam mengungkapkan kemungkinan gangguan depresi.

Dalam praktik klinis, alat skrining seperti *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) telah terbukti sebagai instrumen yang sederhana, cepat, dan efektif untuk mendeteksi gejala depresi. Kuesioner ini tidak memerlukan pelatihan khusus dan dapat diisi pasien dalam waktu kurang dari lima menit. Validitas dan reliabilitas PHQ-9 telah dikonfirmasi dalam berbagai studi, termasuk pada populasi dengan kondisi medis kronis (Jafferany, 2022; Li *et al.*, 2025).

Pengelolaan depresi pada pasien dengan kondisi psikodermatologis memerlukan pendekatan multidisipliner. Terapi farmakologis umumnya melibatkan penggunaan antidepresan seperti selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) atau *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRI), yang selain memperbaiki *mood* juga memiliki potensi modulasi terhadap gejala kulit yang diperburuk oleh stres. Di samping itu, intervensi psikoterapeutik seperti terapi perilaku kognitif, terapi interpersonal, serta pendekatan berbasis *mindfulness* telah menunjukkan efektivitas dalam meredakan gejala depresi dan meningkatkan kualitas hidup pasien dermatologis (Jafferany, 2022; Jiang *et al.*, 2025).

Dengan mempertimbangkan keterkaitan erat antara kondisi kulit kronis dan kesehatan mental, penting bagi praktisi dermatologi untuk tidak hanya fokus pada aspek somatik penyakit, tetapi juga memperhatikan kesejahteraan psikologis pasien. Integrasi skrining rutin terhadap depresi dan pemberian edukasi yang tepat mengenai hubungan antara kondisi mental dan manifestasi kulit akan meningkatkan efektivitas intervensi terapeutik secara keseluruhan.

2.3. Mikrobioma

2.3.1 Mikrobioma Kulit dan Usus

Kulit merupakan organ pelindung terbesar sekaligus garis pertahanan terluar tubuh terhadap lingkungan eksternal. Struktur ini tidak hanya berperan sebagai barier fisik, tetapi juga kaya akan populasi sel imun dan menjadi habitat bagi berbagai komunitas mikroorganisme yang secara kolektif membentuk mikrobioma kulit. Mikrobioma tersebut berkontribusi dalam pelatihan sistem imun, pembentukan toleransi terhadap lingkungan eksternal, serta pengenalan dan pengendalian agen patogen potensial dalam sistem imun inang (Pessemier *et al.*, 2021).

Dalam beberapa tahun terakhir, mikrobioma kulit semakin menjadi pusat perhatian dalam ilmu dermatologi, khususnya dalam konteks patogenesis gangguan kulit yang dimediasi sistem imun. Terdapat bukti yang terus bertambah bahwa berbagai kondisi kulit berhubungan erat dengan ketidakseimbangan mikrobioma, yang dikenal sebagai disbiosis. Pada kondisi patologis tertentu, seperti dermatitis atopik, terjadi peningkatan keberadaan patogen spesifik yang diasosiasikan dengan perburukan penyakit. Meski demikian, belum dapat dipastikan secara pasti apakah perubahan komposisi mikrobioma tersebut merupakan penyebab utama atau sekadar konsekuensi dari kelainan kulit yang telah berkembang (Pessemier *et al.*, 2021).

Sementara itu, saluran cerna juga berperan sebagai ekosistem mikroba yang sangat kompleks, terdiri dari bakteri, jamur, dan protozoa (Ipici *et al.*, 2017). Keberadaan komunitas mikroorganisme ini sangat krusial dalam menjaga fungsi metabolik dan imunologis tubuh. Salah satu fungsi penting mikroba usus adalah kemampuannya dalam mendegradasi polisakarida kompleks yang tidak dapat dicerna oleh enzim manusia menjadi senyawa bioaktif seperti vitamin K, vitamin B12, serta asam lemak rantai pendek (*short-chain fatty acids/SCFA*) seperti butirat dan propionat (LeBlanc *et al.*, 2013; Scott *et al.*, 2013).

Di antara senyawa tersebut, butirat diketahui memiliki peran protektif terhadap integritas barier epitel usus dengan memperkuat sambungan antar sel epitel dan mencegah translokasi mikroba ke dalam sirkulasi sistemik. Pelanggaran terhadap integritas barier ini yang dapat terjadi akibat faktor diet, stres, atau infeksi dapat meningkatkan risiko terjadinya peradangan sistemik dan berdampak pada organ lain termasuk kulit.

Gaya hidup modern, terutama dalam hal pola makan dan kebiasaan kebersihan, berperan penting dalam membentuk

toleransi imun terhadap mikrobiota komensal. Ketidakseimbangan antara paparan mikroba, diet yang kurang berserat, dan predisposisi genetik dapat menyebabkan disbiosis mikroba dan mencetuskan berbagai penyakit inflamasi. Pola makan ala Barat, yang umumnya tinggi lemak dan rendah serat, telah dikaitkan dengan meningkatnya prevalensi penyakit-penyakit yang dimediasi sistem imun seperti rheumatoid arthritis, psoriasis, dan dermatitis atopik (Yazdanbakhsh *et al.*, 2002). Selain itu, hipotesis kebersihan menjelaskan bahwa berkurangnya paparan terhadap mikroorganisme sejak usia dini, akibat meningkatnya sanitasi dan penggunaan antibiotik, dapat menghambat pematangan sistem imun secara seimbang dan mendorong dominansi jalur imun tipe Th2. Hal ini berkontribusi terhadap peningkatan kejadian penyakit alergi dan inflamasi kronis, termasuk asma dan dermatitis atopik. Populasi yang hidup di lingkungan tradisional, seperti masyarakat pedesaan dan komunitas adat, secara umum menunjukkan prevalensi penyakit inflamasi yang lebih rendah, yang memperkuat hubungan antara paparan mikroba dan regulasi imun yang sehat (McCall *et al.*, 2020; Yazdanbakhsh *et al.*, 2002).

Secara mekanistik, pola makan tinggi lemak (*high-fat diet* (HFD) telah terbukti menyebabkan disbiosis usus, yang secara khas ditandai dengan peningkatan rasio Firmicutes terhadap Bacteroidetes. Studi oleh Guo *et al.* menunjukkan bahwa pada model hewan, diet tinggi lemak menurunkan sekresi peptida antimikroba (antimicrobial peptides/AMP) di usus halus, yang selanjutnya diikuti oleh perubahan komposisi mikrobiota usus serta peningkatan kadar sitokin inflamasi dalam sirkulasi sistemik (Guo *et al.*, 2017). Temuan ini memperkuat hubungan kausal antara faktor diet, mikrobiota, dan status inflamasi tubuh secara keseluruhan.

Selain kontribusi makronutrien, sejumlah komponen spesifik dalam makanan, seperti glikosida, alfa-tomatin, dan capsaicin—yang banyak terdapat dalam keluarga tanaman

Solanaceae telah dikaitkan dengan peningkatan permeabilitas usus (Pessemier *et al.*, 2021). Permeabilitas usus yang meningkat memungkinkan terjadinya translokasi mikroba atau produknya ke sirkulasi sistemik, yang selanjutnya dapat berinteraksi dengan sistem imun dan organ perifer seperti kulit. Gluten juga merupakan komponen nutrisi yang dapat memengaruhi kesehatan kulit melalui mekanisme ini. Penyakit *celiac* dan sensitivitas terhadap gluten telah dikaitkan dengan berbagai kondisi kulit, salah satunya adalah dermatitis herpetiformis, manifestasi kutaneus yang klasik dari enteropati gluten (Humbert *et al.*, 2006). Pada individu dengan kondisi ini, gejala kulit cenderung membaik secara signifikan setelah mengikuti diet bebas gluten, dan akan kambuh kembali jika gluten dikonsumsi ulang (Pessemier *et al.*, 2021). Hubungan serupa juga diamati antara intoleransi gluten dan penyakit autoimun lain seperti psoriasis (Humbert *et al.*, 2006). Lebih jauh, hubungan antara dermatitis atopik dan alergi makanan semakin menekankan pentingnya interaksi antara diet, sistem imun, dan fungsi barrier kulit melalui jalur sumbu usus-kulit (Grossi *et al.*, 2016).

Penting untuk dicatat bahwa hubungan antara usus dan kulit bersifat dua arah, dan tidak semata-mata dikendalikan oleh faktor diet. Bukti terkini menunjukkan bahwa paparan kulit terhadap sinar ultraviolet B (UVB) dapat memengaruhi mikrobiota usus secara tidak langsung, melalui peningkatan kadar vitamin D serum. Peningkatan ini terbukti meningkatkan keanekaragaman mikrobiota usus serta meningkatkan proporsi bakteri menguntungkan dari famili *Lachnospira* dan *Fusicatenibacter* (Grossi *et al.*, 2016). Temuan ini menggarisbawahi adanya konektivitas sistemik antara paparan lingkungan eksternal, status vitamin D, mikrobiota usus, dan kesehatan kulit.

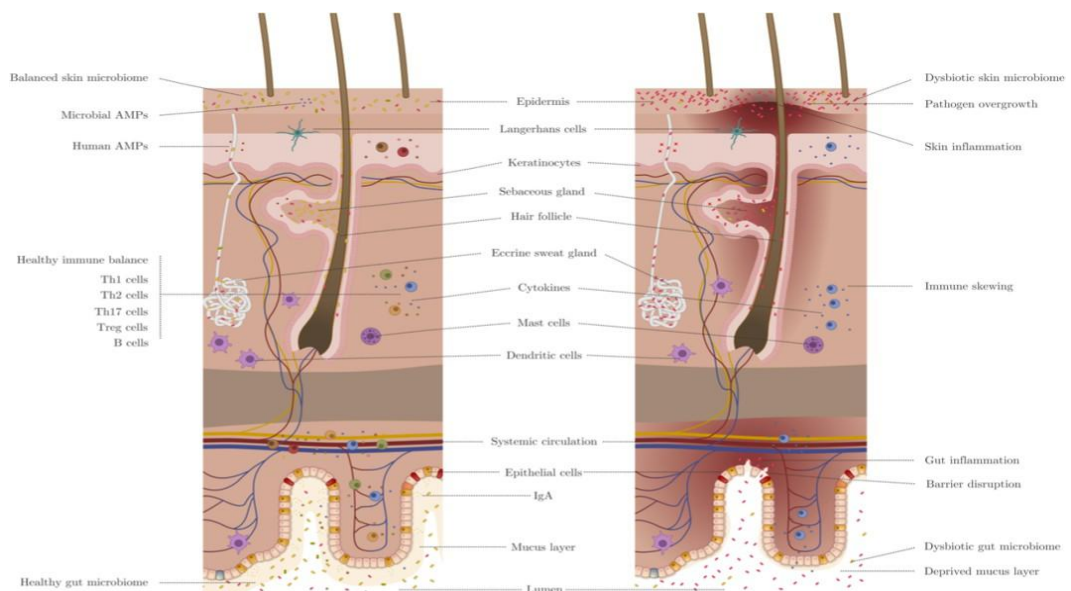
Kondisi disbiosis gastrointestinal telah dikaitkan secara konsisten dengan berbagai penyakit inflamasi sistemik,

termasuk penyakit kulit. Sebagai contoh, sekitar 7-11% pasien dengan penyakit radang usus (*inflammatory bowel disease/IBD*) juga mengalami psoriasis, yang menunjukkan adanya keterlibatan jalur imun yang sama antara sistem pencernaan dan kulit (Grossi *et al.*, 2016). Hal ini memperkuat gagasan bahwa sumbu usus-kulit berperan penting dalam mempertahankan homeostasis sistemik, yang dimediasi oleh jaringan limfoid terkait mukosa (*gut-associated lymphoid tissue/GALT*) serta respons imun yang kompleks.

Sumbu usus-kulit bahkan menjadi bagian integral dari konsep yang lebih luas, yaitu sumbu usus-otak-kulit. Konsep ini pertama kali dijelaskan oleh Arck *et al.* serta Bowen dan Logan, yang menyatakan bahwa neurotransmitter dan metabolit yang diproduksi oleh mikrobiota usus memiliki kapasitas untuk menembus barier usus, memasuki sirkulasi sistemik, dan memberikan dampak terhadap organ lain termasuk otak dan kulit (Grossi *et al.*, 2016). Di samping itu, SCFA seperti asetat, propionat, dan terutama butirrat yang dihasilkan dari fermentasi polisakarida kompleks oleh mikrobiota usus telah diketahui memperkuat barier mukosa dan menurunkan permeabilitas intestinal (Mariadason *et al.*, 1999; Pessemier *et al.*, 2021). Efektivitas biologis senyawa ini sangat bergantung pada asupan serat makanan, kapasitas fermentasi oleh mikrobiota individu, serta efisiensi absorpsi di kolon.

Metabolit SCFA yang dihasilkan di usus memiliki potensi untuk berinteraksi dengan berbagai reseptor yang diekspresikan di kulit, baik secara langsung maupun melalui pengaruh terhadap komposisi mikrobioma kulit. Walaupun bukti konseptual mendukung peran ini, masih diperlukan studi lanjutan untuk mengevaluasi apakah konsentrasi SCFA yang mencapai sirkulasi sistemik cukup tinggi untuk menghasilkan efek biologis yang signifikan terhadap patofisiologi kulit (O'Neill *et al.*, 2016)

. Neurotransmitter yang diproduksi oleh mikrobiota usus memiliki kemampuan untuk menembus barier usus, memasuki sirkulasi sistemik, dan selanjutnya memicu berbagai efek fisiologis yang bersifat sistemik (O'Neill *et al.*, 2016) Proses ini menjadi elemen kunci dalam interaksi antara mikrobiota usus dan organ-organ distal, termasuk kulit dan otak, serta menggambarkan bagaimana sistem enterik dapat memengaruhi fungsi saraf pusat maupun perifer melalui jalur neuroimunologis dan neuroendokrin (Carabotti *et al.*, 2015).



Gambar 4 : Neurotransmitter yang diproduksi oleh mikrobiota usus (Pessemier *et al.*, 2021).

Paparan stres kronis berperan penting dalam patofisiologi berbagai gangguan kulit, termasuk yang disertai dengan pruritus berat. Salah satu mekanisme utama yang menjembatani hubungan antara stres dan kulit adalah aktivasi sumbu hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA axis), yang menghasilkan peningkatan sekresi kortisol dan hormon-hormon neuroendokrin lainnya. Kortisol tidak hanya bertindak sebagai imunomodulator sistemik, tetapi juga secara langsung memengaruhi struktur otak yang terlibat dalam persepsi dan regulasi sensasi gatal, khususnya amigdala. Aktivasi amigdala oleh kortisol diketahui memperkuat sensitisasi sentral terhadap pruritus, sehingga

meningkatkan persepsi subjektif terhadap rasa gatal yang dialami pasien (Zhang et.al.,2024).

Lebih jauh, aktivasi amigdala menstimulasi pelepasan hormon pelepas kortikotropin (CRH), yang kemudian memediasi sinyal ke struktur batang otak seperti periaqueductal gray ventrolateral (VLPAG) dan medula ventromedial rostral (RVM). Jalur ini bertanggung jawab atas modulasi desenden terhadap sensasi nyeri dan gatal, namun dalam kondisi stres kronis, terjadi disregulasi pada sistem ini. Akibatnya, ambang aktivasi sistem saraf sensorik terhadap rangsangan pruritus menurun secara signifikan, menyebabkan pasien lebih rentan terhadap gatal kronis yang resisten terhadap pengobatan konvensional (O’Riordan *et al.*, 2025).

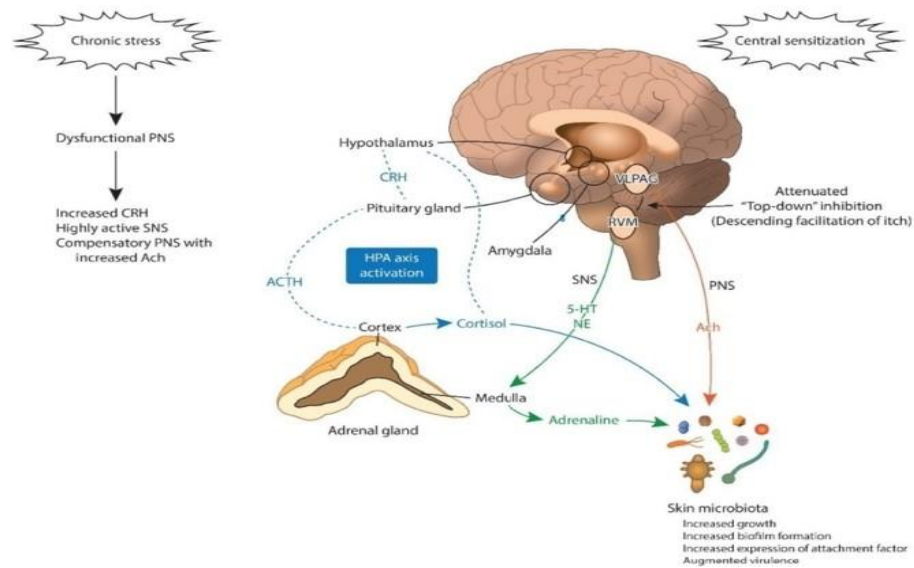
Tidak hanya melalui jalur saraf, stres berkepanjangan juga memicu perubahan mikrobiota kulit melalui peningkatan kadar mediator stres seperti kortisol, norepinefrin (NE), dan hormon adrenokortikotropik (ACTH). Peningkatan kronis mediator ini dapat mendukung pertumbuhan mikroba tertentu dan memicu ekspresi gen virulensi pada mikroorganisme patogen, termasuk pembentukan biofilm yang memperkuat resistensi mikroba terhadap respons imun inang. Perubahan ini menciptakan disbiosis mikrobiota kulit yang berkontribusi terhadap gangguan homeostasis epidermal dan eksaserbasi kondisi dermatologis, terutama yang terkait dengan inflamasi dan pruritus (Borrego-Ruiz, A., & Borrego, J. J. 2024).

Secara integratif, fenomena ini menunjukkan bahwa terdapat komunikasi dua arah yang dinamis antara sistem saraf pusat, sistem endokrin, dan komunitas mikroba, baik di permukaan kulit maupun di usus. Peran neurotransmiter seperti serotonin (5-HT), asetilkolin, serta mediator neuroendokrin seperti CRH dan ACTH, menggambarkan kompleksitas mekanisme regulasi multisistemik yang terlibat dalam respons stres dan dampaknya terhadap kulit. Aktivasi simultan sistem saraf simpatik dan parasimpatik juga memperkuat respons

neuroimunologis terhadap stres, baik secara langsung melalui kulit maupun secara tidak langsung melalui perubahan pada komposisi mikrobiota yang berkolonisasi di permukaan kulit (Do *et al.*, 2024 ; Gonzalez *et al.*, 2025).

Seluruh interaksi kompleks ini memperkuat hipotesis tentang eksistensi sumbu saraf-kulit-mikrobiota, di mana modulasi lingkungan psikologis dan stres psikosomatik dapat berdampak sistemik terhadap fungsi kulit. Studi terbaru menunjukkan bahwa perubahan fungsi neuroendokrin akibat stres dapat menyebabkan disbiosis mikrobioma kulit dan usus secara simultan, yang pada akhirnya menciptakan lingkungan inflamasi kronis yang memperburuk kondisi dermatologis seperti *Lichen simplex chronicus* dan dermatitis atopik (Zhao, Y.*et al.*, 2025).

Komunikasi otak dengan mikrobiota pada kondisi stres kronis berupa diaktifkannya sumbu HPA pada stres kronis. Produk akhir dari sumbu HPA, kortisol, secara langsung mengaktifkan mikroba kulit. Kortisol mengaktifkan amigdala, meningkatkan sensitivitas sentral terhadap rasa gatal. Amigdala juga mendorong sinyal CRH ke batang otak (PAG), mengubah “sistem modulasi gatal yang menurun”. Paparan kortisol, NE, dan ACTH dalam waktu lama dikaitkan dengan peningkatan pertumbuhan dan pembentukan biofilm serta peningkatan virulensi mikrobiota kulit. Asetilkolin; ACTH: hormon adrenokortikotropik; CRH: hormon pelepas kortikotropin; HPA: sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal; 5-HT: serotonin; NE: norepinefrin; PNS: sistem saraf parasimpatis; RVM: medula ventromedial rostral; SNS: sistem saraf simpatik; VLPAG: materi abu-abu periaqueductal ventrolateral (gambar 5) (Jafferany, 2022)



Gambar 5 : Komunikasi otak dengan mikrobiota pada kondisi stres kronis (Jafferany, 2022)

2.3.2 *Lactobacillus plantarum*

Lactobacillus plantarum merupakan salah satu mikroorganisme mikrobiota usus yang berperan penting sebagai probiotik. Sejak pertama kali diperkenalkan oleh Elie Metchnikoff pada awal abad ke-20, probiotik telah menjadi fokus penelitian ekstensif dan memperoleh pengakuan luas dari kalangan ilmuwan maupun konsumen karena manfaat kesehatannya. Secara fisiologis, probiotik berfungsi dalam mengatur komposisi mikrobiota usus, menjaga homeostasis saluran cerna, serta memodulasi berbagai kondisi fisiologis lain yang berhubungan dengan kesehatan sistemik (Zhang *et al.*, 2024). Dalam praktik klinis, produk berbasis probiotik telah digunakan secara luas untuk menangani atau meringankan berbagai kondisi, termasuk sembelit, hiperlipidemia, hiperglikemia, hipertensi, serta penyakit kardiovaskular (Sánchez *et al.*, 2017)

Genus *Lactobacillus* secara alami banyak ditemukan dalam produk makanan fermentasi dan telah lama dimanfaatkan dalam industri fermentasi pangan. Sebagian besar strain *Lactobacillus* dikategorikan sebagai aman untuk konsumsi

manusia. Secara mikrobiologis, bakteri ini bersifat Gram-positif dan tersebar luas di berbagai lingkungan alami. Dalam beberapa dekade terakhir, industri pangan dan kesehatan modern telah mengembangkan beragam galur probiotik yang diisolasi dari habitat bernutrisi tinggi, seperti makanan fermentasi, tumbuhan, hewan, dan manusia. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa konsumsi probiotik memberikan efek kesehatan yang menguntungkan (Ding *et al.*, 2019), termasuk kemampuan mengurangi efek samping penggunaan antibiotik, seperti disbiosis usus, diare, dan gangguan regulasi sistem imun (Mantegazza *et al.*, 2018). Di antara spesies yang paling sering digunakan sebagai probiotik adalah *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, dan *Lactobacillus plantarum*.

Sejumlah galur *Lactobacillus plantarum* telah menunjukkan manfaat klinis yang konsisten, antara lain dalam memperbaiki fungsi gastrointestinal, menurunkan kadar kolesterol serum, serta meningkatkan respons imun tubuh (Fuentes *et al.*, 2016; Håkansson *et al.*, 2019). Salah satu manfaat paling menonjol dari konsumsi probiotik adalah kemampuannya dalam memodulasi sistem imun. Perkembangan pesat dalam bidang biologi sel dan biologi molekuler telah memperluas pemahaman mengenai mekanisme imunomodulator probiotik (Wang *et al.*, 2014). Bukti dari penelitian klinis dan eksperimental menunjukkan bahwa *Lactobacillus plantarum* mampu memengaruhi imunitas bawaan dan adaptif, baik melalui jalur humoral maupun seluler.

Dalam konteks penyakit inflamasi kulit, Prakoeswa *et al.* melaporkan bahwa pemberian *Lactobacillus plantarum* S-10506 pada pasien dewasa dengan dermatitis atopik dapat meningkatkan kadar interleukin-4 (IL-4) dan interleukin-17 (IL-17) (Prakoeswa *et al.*, 2022). Selain itu, galur ini juga terbukti mengurangi stres oksidatif melalui peningkatan sitokin antiinflamasi IL-10 serta penurunan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-8 (Huang *et al.*, 2019). Efek imunoregulator

serupa juga diamati pada populasi pediatrik dengan dermatitis atopik, di mana terjadi penurunan kadar IL-17, IL-4, dan interferon-gamma (IFN- γ) setelah intervensi dengan *Lactobacillus plantarum* (Huang *et al.*, 2019).

Interleukin-4 merupakan sitokin yang terutama diproduksi oleh sel T dan berperan penting dalam regulasi respons imun tipe 2. Selama beberapa dekade terakhir, studi imunologi telah memperluas pemahaman mengenai sumber dan fungsi IL-4, termasuk kontribusinya dari sel mast, basofil, dan sel limfoid bawaan seperti natural killer T (NKT) (Ho *et al.*, 2021). IL-4 diketahui berperan dalam proses penyembuhan luka dan penekanan respons imun berlebihan (Sato *et al.*, 2016). Namun demikian, IL-4 endogen juga dapat menghambat sekresi IL-10 serta meningkatkan pelepasan TNF- α dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), sehingga berpotensi memperkuat inflamasi dalam kondisi tertentu (Peng *et al.*, 2020). Dalam model hewan, *Lactobacillus plantarum* IM76 dilaporkan secara signifikan menurunkan kadar IL-4 pada tikus alergi yang dipapar alergen debu rumah (Kim & Yosipovitch, 2020). Temuan serupa juga dilaporkan pada anak-anak dengan dermatitis atopik ringan yang menerima *Lactobacillus plantarum* IS-10506, yang menunjukkan penurunan regulasi IL-4 (Kim & Yosipovitch, 2020).

Selain pengaruh terhadap IL-4, beberapa penelitian menunjukkan bahwa *Lactobacillus plantarum* memiliki peran penting dalam meningkatkan produksi IL-10, sitokin antiinflamasi utama yang berfungsi menjaga keseimbangan respons imun. *Lactobacillus plantarum* 299 dilaporkan mampu menyeimbangkan rasio sel Th1 dan Th2 melalui peningkatan produksi IL-10 (Le & Yang, 2018). Galur *Lactobacillus plantarum* LS/07 juga terbukti meningkatkan kadar IL-10 pada tikus dengan kolitis, menunjukkan potensi aplikasinya dalam terapi penyakit inflamasi (Štofilová *et al.*, 2017). Peningkatan IL-10 juga dilaporkan setelah pemberian *Lactobacillus plantarum* CIRM653

pada tikus yang terinfeksi *Klebsiella pneumoniae* (Marjolaine *et al.*, 2019).

Secara biologis, IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi yang dapat diproduksi oleh hampir semua jenis sel imun dan berperan penting dalam mencegah kerusakan jaringan akibat respons imun berlebihan (Rojas *et al.*, 2017). IL-10 menekan aktivitas sel penyaji antigen (APC), khususnya makrofag dan sel dendritik, dengan menurunkan ekspresi molekul MHC kelas II serta molekul kostimulator CD80 dan CD86, sekaligus meningkatkan ekspresi molekul penghambat seperti B7-H1 [84,94]. Selain itu, IL-10 menghambat sekresi sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-12, dan TNF- α , sehingga berperan sentral dalam pengendalian peradangan kronis (Wilke *et al.*, 2011).

Efek *Lactobacillus plantarum* terhadap TNF- α juga telah dilaporkan secara konsisten. Asupan *Lactobacillus plantarum* diketahui secara signifikan menurunkan kadar TNF- α (Korkmaz *et al.*, 2019). Sebagai contoh, *Lactobacillus plantarum* C4 menekan produksi TNF- α pada tikus BALB/c setelah aktivitas fisik sedang, dan efek serupa juga ditemukan pada model steatohepatitis nonalkohol (Appukutty *et al.*, 2015). TNF- α sendiri merupakan sitokin proinflamasi utama yang disekresikan terutama oleh makrofag dan berperan dalam regulasi inflamasi sistemik, induksi demam, serta aktivasi jalur apoptosis (Mendonça *et al.*, 2024). Dalam kondisi patologis, TNF- α meningkatkan migrasi neutrofil, mengganggu fungsi endotel, dan berkontribusi terhadap kerusakan jaringan (Khotib *et al.*, 2019; Rodrigues *et al.*, 2020).

Selain TNF- α , IFN- γ juga menjadi target modulasi oleh *Lactobacillus plantarum*. Meta analisis menunjukkan bahwa konsumsi *Lactobacillus plantarum* secara signifikan menurunkan produksi IFN- γ pada manusia. Galur KLDS1.038 dilaporkan menekan sekresi IFN- γ dan mempercepat pemulihan tikus melalui mekanisme immunosupresif (Meng *et al.*, 2018).

Penurunan IFN- γ juga dilaporkan pada individu dewasa dengan stres psikologis setelah pemberian *Lactobacillus plantarum* P-8 (Lew *et al.*, 2019), serta pada model hewan yang diberi *Lactobacillus plantarum* C4 untuk mencegah infeksi usus (De Montijo-Prieto *et al.*, 2015). IFN- γ merupakan sitokin proinflamasi yang terutama dihasilkan oleh sel natural killer dan sel T helper teraktivasi, dengan peran utama dalam aktivasi makrofag, peningkatan ekspresi molekul MHC, dan induksi sitokin proinflamasi lain (Xuedong Zheng Tianlu Xie & Hu, 2019).

Selain modulasi sitokin, *Lactobacillus plantarum* berkontribusi dalam pembentukan barier biologis usus melalui kompetisi dengan bakteri patogen, penghambatan kolonisasi mikroorganisme patogen, serta pengaturan mikroekologi usus. Mekanisme ini diperkuat oleh produksi metabolit aktif seperti asam laktat, diasetil, dan bakteriosin yang meningkatkan keunggulan kompetitif *Lactobacillus plantarum* di lingkungan mikrobiota (de Vos *et al.*, 2017). Di samping itu, *Lactobacillus plantarum* juga meningkatkan viabilitas dan aktivitas sel imun nonspesifik seperti neutrofil dan makrofag, serta meningkatkan produksi imunoglobulin IgA, IgG, dan IgM yang memperkuat respons imun spesifik (J. Liu *et al.*, 2019; Özdemir, 2010).

Melalui mekanisme imunomodulator yang bersifat multifaktorial tersebut, *Lactobacillus plantarum* mampu menurunkan produksi sitokin proinflamasi sekaligus meningkatkan faktor antiinflamasi, terutama IL-10, serta menginduksi toleransi imun perifer. Dengan demikian, *Lactobacillus plantarum* merupakan kandidat probiotik unggulan dalam terapi berbasis imun, khususnya pada kondisi inflamasi kronis kulit seperti dermatitis atopik dan LSC (Sæbø, A., & Ferrini, F. (2006).

2.3.3 Pengaruh *Lactobacillus plantarum* terhadap stres

Saat ini, pemahaman tentang hubungan antara profil flora usus dan kesehatan sistemik telah menjadi fokus utama dalam

berbagai studi ilmiah mutakhir. Secara khusus, probiotik sebagai sumber mikroorganisme komensal yang hidup dalam hubungan simbiotik dengan inang telah diteliti secara luas untuk mengevaluasi potensinya dalam menangani berbagai kondisi patologis yang berkaitan dengan disregulasi mikrobiota usus (Lyte & Brown, 2018; Murray *et al.*, 2019). Sejumlah penelitian pada hewan dan uji klinis pada manusia menunjukkan bahwa terapi berbasis probiotik mampu memperbaiki gejala gangguan neuropsikiatri melalui modulasi langsung terhadap komposisi dan fungsi mikrobiota usus (Liu *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2021).

Keberadaan mikrobiota komensal yang seimbang terbukti memainkan peran penting dalam pengaturan ekspresi gen yang terlibat dalam biosintesis neurotransmitter monoamina. Berdasarkan temuan ini, sejumlah peneliti telah menyelidiki secara intensif mekanisme molekuler yang digunakan simbiosis usus dalam mengatur ekspresi neurotransmitter tersebut, sekaligus mengelaborasi keterkaitan antara komposisi flora usus dengan gangguan neuropsikiatrik (Chen *et al.*, 2020).

Disregulasi sistem neurotransmitter monoamina, termasuk serotonin (5-HT), dopamin (DA), dan norepinefrin (NE), merupakan ciri khas utama pada kondisi seperti depresi dan kecemasan. Studi metabonomik terarah pada tikus model depresi menunjukkan adanya perubahan bermakna dalam kadar neurotransmitter di otak. Hasil tersebut sejalan dengan temuan lain yang menunjukkan bahwa pemberian *Lactobacillus plantarum* PS128 dapat memperbaiki gejala kecemasan dan depresi, serta menormalkan kadar zat kimia saraf yang berperan dalam regulasi emosi (Chen *et al.*, 2020). Model eksperimental isolasi maternal pada tikus lebih lanjut memperkuat hasil tersebut, di mana intervensi probiotik terbukti mampu mengembalikan kadar monoamina pada area otak yang relevan dengan patogenesis depresi (Y.-W. Liu *et al.*, 2016). Keseluruhan temuan ini mengindikasikan bahwa probiotik,

melalui interaksinya dengan gut-brain axis, dapat meningkatkan ketahanan fisiologis terhadap stres psikologis.

Lebih jauh, ketiadaan mikrobiota usus dalam kondisi germ-free terbukti mengubah profil ekspresi neurotransmitter pada beberapa jalur neurobiologis penting, termasuk 5-HT, DA, dan NE. Penelitian terkait melaporkan bahwa *Lactobacillus plantarum* DP189 secara signifikan meningkatkan kadar neurotransmitter tersebut pada hipokampus, wilayah otak yang kritis dalam pengaturan afek dan respons terhadap stres (Wang *et al.*, 2021). Hubungan antara aktivasi neuroinflamasi dan gejala depresi juga telah banyak diteliti dalam model manusia dan hewan, di mana peningkatan kadar sitokin inflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α secara konsisten dikaitkan dengan tingkat keparahan gejala (Chen *et al.*, 2020). Selain itu, studi praklinis menunjukkan bahwa penurunan kadar IL-1 β secara signifikan berkorelasi dengan pengurangan manifestasi perilaku depresi (Wang *et al.*, 2021).

Efek positif probiotik terhadap gejala neuropsikiatri sebagian besar ditengahi oleh penurunan kadar sitokin proinflamasi. Studi menunjukkan bahwa pengobatan dengan *Lactobacillus plantarum* DP189 dapat menurunkan secara signifikan kadar IL-1 β dan TNF- α jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, mendukung hipotesis sebelumnya tentang efek protektif probiotik terhadap disregulasi sumbu mikrobiota-usus-inflamasi-otak (Wang *et al.*, 2021). Analisis Western blot lebih lanjut menunjukkan bahwa mekanisme ini terutama dimediasi melalui penurunan ekspresi protein MKK7 dan JNK2, dua komponen penting dalam jalur pensinyalan inflamasi dan apoptosis neuronal yang teraktivasi oleh stres kronis yang diinduksi CORT (Chen *et al.*, 2020).

Jalur pensinyalan JNK diketahui sebagai jalur sentral dalam modulasi apoptosis neuron yang relevan dengan patologi neurodegeneratif. Misalnya, peoniflorin terbukti secara signifikan mengurangi kerusakan neuron akibat paparan tributyltin chloride

(TBTC) melalui penekanan fosforilasi protein pMKK4 dan p-JNK (Wang *et al.*, 2021). Demikian pula, puerarin menunjukkan efek protektif dengan menurunkan aktivasi p38 dan JNK dalam model depresi akibat hiperglikemia (Chen *et al.*, 2020).

Pada tikus yang diobati dengan *Lactobacillus plantarum* DP189, kadar MKK7 dan JNK2 ditemukan secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol CORT. Jumlah sel TUNEL-positif yang mencerminkan apoptosis neuron juga menurun secara signifikan pada kelompok DP189, yang mengindikasikan potensi probiotik ini dalam mengatur proses apoptosis melalui jalur JNK (Wang *et al.*, 2021). Aktivasi JNK yang bertranslokasi ke mitokondria diduga menginduksi apoptosis melalui pengaturan protein sitoplasmik seperti Bcl-2 dan Bax (Chen *et al.*, 2020).

Pola ekspresi imunokonten dari Bax dan Bcl-2 menunjukkan tren dinamis yang berlawanan antara kelompok DP189 dan CORT, dengan DP189 menurunkan ekspresi Bax dan meningkatkan ekspresi Bcl-2, memperkuat temuan bahwa strain ini berpotensi menghambat apoptosis neuron melalui jalur molekuler yang spesifik (Wang *et al.*, 2021; Chen *et al.*, 2020).

Selain efek neuroprotektif tersebut, Ho dan Yu-Ting (2021) menemukan bahwa *Lactobacillus plantarum* PS128 juga memiliki efek positif dalam konteks psikodermatologi, dengan kemampuan untuk meningkatkan kualitas tidur dan mengurangi gejala depresi pada individu dengan insomnia. PS128 terbukti meningkatkan kadar DA dan 5-HT di otak tikus, dua neurotransmitter yang juga menjadi target dari berbagai antidepresan konvensional dan berperan dalam modulasi tidur (Ho & Yu-Ting, 2021). Namun, peran serotonin terhadap tidur masih kontroversial; beberapa penelitian melaporkan bahwa stimulasi sistem serotonergik dapat mempercepat inisiasi tidur, sementara studi lain menyatakan sebaliknya (Liu *et al.*, 2016). Karena serotonin juga merupakan prekursor melatonin, waktu

konsumsi PS128 kemungkinan menjadi faktor penentu dalam menentukan efek fisiologis terhadap tidur (Wang *et al.*, 2021).

Lactobacillus plantarum PS128 sendiri merupakan strain unik dari spesies *Lactiplantibacillus plantarum* yang diklasifikasikan sebagai probiotik psikobiotik karena kemampuannya dalam memodulasi gut-brain axis (Y.-W. Liu *et al.*, 2016). Strain ini diisolasi pertama kali dari makanan fermentasi tradisional Taiwan (*Fu-Tsa*) dan dibedakan dari strain lain melalui teknik ERIC-PCR yang menunjukkan profil genetik unik (US Patent No. US20150306157A1, 2015). Strain ini telah didaftarkan secara resmi di Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) dengan nomor DSM 28632 (EP2937424A1, 2015).

Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa PS128 mampu meningkatkan kadar monoamina, menekan respons inflamasi, serta mengurangi kadar kortikosteron melalui modulasi sumbu HPA (Chen *et al.*, 2020; Wang, *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2016). Selain itu, efek anti-apoptotiknya juga telah dikaitkan dengan pengaturan ekspresi protein Bax/Bcl-2 dan penekanan aktivasi JNK, sehingga menjadikannya kandidat kuat dalam strategi terapeutik gangguan neuropsikiatri.

Dari sisi regulasi dan pengembangan produk, PS128 telah dipatenkan secara internasional dengan klaim manfaat terapeutik untuk gangguan yang dimediasi oleh disregulasi mikrobiota usus, serta telah memperoleh status self-affirmed GRAS, menjadikannya layak dikembangkan sebagai suplemen nutraseutikal (US Patent No. US20150306157A1, 2015; EP2937424A1, 2015; PS128.info, 2022).

Dengan demikian, keseluruhan data mendukung potensi *Lactobacillus plantarum* PS128 sebagai agen terapi tambahan dalam psikodermatologi dan neuropsikiatri, melalui mekanisme kerja yang kompleks melibatkan jalur imunologis, genetik, dan neurokimia (Liu *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2021; Chen *et al.*, 2020).

2.4. Tumor Necrosis Factor Alpha

Tumor necrosis factor alpha awalnya diidentifikasi sebagai faktor sitotoksik yang menyebabkan nekrosis pada sel tumor. Namun, pemahaman ilmiah saat ini telah menunjukkan bahwa TNF- α tidak hanya terbatas pada perannya dalam mediasi efek sitotoksik, tetapi juga memainkan peran penting dalam proses patologis berbagai penyakit autoimun, terutama melalui kontribusinya dalam respons inflamasi sistemik yang kronis (Bradley, 2008).

TNF- α merupakan sitokin pleiotropik yang berperan pada berbagai jenis sel dan jaringan. Ia diakui sebagai regulator utama dari respons imun dan inflamasi, serta diketahui terlibat dalam patogenesis berbagai penyakit inflamasi dan autoimun, termasuk artritis reumatoid dan penyakit radang usus (Bradley, 2008). Secara struktural, TNF- α disusun dalam bentuk protein homotrimer yang terdiri dari 157 asam amino. Sitokin ini terutama disekresikan oleh makrofag aktif, limfosit T, dan sel pembunuh alami (*natural killer cells*), serta memiliki kemampuan untuk menstimulasi ekspresi sitokin dan kemokin proinflamasi lainnya (Horiuchi *et al.*, 2010).

Dalam bentuknya yang aktif, TNF- α hadir dalam dua isoform: bentuk transmembran (tmTNF- α) dan bentuk yang larut (*soluble* TNF- α). Bentuk transmembran berfungsi sebagai prekursor yang mengalami pemrosesan oleh TNF- α *converting enzyme* (TACE), yaitu suatu enzim metalloproteinase yang melekat pada membran sel. Pemrosesan ini memungkinkan pelepasan TNF- α dalam bentuk larut, yang kemudian dapat menimbulkan aktivitas biologis melalui interaksi dengan dua reseptor utama: TNF receptor 1 (TNFR1) dan TNF receptor 2 (TNFR2) (Jiang *et al.*, 2017; S. Yang *et al.*, 2018).

TNFR1 diekspresikan secara luas di berbagai jenis jaringan manusia dan merupakan reseptor dominan dalam menyalurkan sinyal proinflamasi dan sitotoksik. Sebaliknya, TNFR2 memiliki ekspresi yang lebih terbatas, umumnya ditemukan pada sel imun, dan berperan dalam respon regeneratif dan protektif, meskipun juga dapat memediasi proses inflamasi dalam konteks tertentu (Jang *et al.*, 2021). TNFR1 dapat diaktifkan oleh kedua bentuk TNF- α , baik

yang larut maupun transmembran, dan berinteraksi dengan protein adaptor seperti TNFR1-*associated death domain protein* (TRADD) untuk memulai kaskade pensinyalan intraseluler (Pobezinskaya & Liu, 2012).

Aktivasi TNFR1 memicu pembentukan berbagai kompleks sinyal molekuler di dalam sel, yang dikenal sebagai kompleks I, IIa, IIb, dan IIc. Masing-masing kompleks ini menghasilkan respons biologis yang berbeda tergantung pada komposisi molekul penyusunnya dan kondisi mikro lingkungan seluler (Brenner *et al.*, 2015). Kompleks I, yang terbentuk di membran plasma, melibatkan interaksi antara TRADD, RIPK1, TRAF2/5, cIAP1/2, dan komponen dari linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC), yang secara keseluruhan mengaktivasi jalur faktor transkripsi nuclear factor kappa B (NF- κ B) dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) (Haas *et al.*, 2009; Holbrook *et al.*, 2019). Aktivasi jalur ini mendukung kelangsungan hidup sel, proliferasi, dan induksi molekul-molekul inflamasi, yang berperan dalam mekanisme pertahanan terhadap patogen (Aggarwal *et al.*, 2012).

Berbeda dengan kompleks I, kompleks IIa, IIb, dan IIc terbentuk di sitoplasma dan terlibat dalam jalur kematian sel terprogram. Kompleks IIa terdiri atas TRADD, RIPK1, TRAF2, cIAP1/2, pro-Caspase-8, dan FADD, yang memicu aktivasi caspase-8 dan apoptosis (Kalliolias & Ivashkiv, 2016; Wilson *et al.*, 2009). Kompleks IIb memiliki komposisi serupa dengan IIa, namun dengan tambahan RIPK3 yang meningkatkan efisiensi sinyal kematian sel. Sementara itu, kompleks IIc, atau dikenal sebagai nekrosom, terdiri dari RIPK1 dan RIPK3 yang berikatan kuat dan mengaktivasi *mixed lineage kinase domain-like* protein (MLKL) melalui fosforilasi, menginduksi nekroptosis dan inflamasi (Cho *et al.*, 2009).

TNFR2, di sisi lain, terutama diaktifkan oleh bentuk transmembran TNF- α dan tidak mengandung domain kematian, sehingga tidak langsung menimbulkan apoptosis. Sebaliknya, TNFR2 berikatan dengan TRAF2, TRAF1, cIAP1, dan cIAP2, membentuk kompleks sinyal yang mengaktivasi jalur NF- κ B, MAPK,

serta protein kinase B (AKT), yang secara keseluruhan mendukung regenerasi jaringan, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel (Kalliolias & Ivashkiv, 2016; Probert, 2015). Meski demikian, dalam konteks patologis, jalur ini juga dapat terlibat dalam peningkatan respons imun dan inflamasi yang maladaptif.

Secara fisiologis, TNF- α memegang peran penting dalam menjaga homeostasis sistem imun dan melindungi tubuh dari infeksi. Namun, disregulasi dalam produksi atau aktivasi TNF- α dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan berkontribusi pada berbagai penyakit autoimun. TNF- α diketahui sebagai faktor sentral dalam patogenesis artritis reumatoid (RA), penyakit radang usus (IBD), artritis psoriatik (PsA), psoriasis (PS), dan uveitis noninfeksius (NIU), di mana produksi TNF- α yang berlebihan berperan dalam eksaserbasi inflamasi jaringan (Celis *et al.*, 2019; Choy & Panayi, 2001).

Berkembangnya pemahaman terhadap jalur patogenetik TNF- α , pendekatan terapeutik berbasis penghambatan TNF- α telah berhasil dikembangkan. Inhibitor TNF- α bekerja dengan menghambat interaksi antara TNF- α dan reseptornya, atau dengan menstimulasi sinyal balik yang memicu apoptosis sel penghasil TNF- α , tergantung pada sifat antagonistik atau agonistik obat yang digunakan (Lis *et al.*, 2014; S. Yang *et al.*, 2018). Beberapa agen biologis telah disetujui untuk terapi klinis, antara lain etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, dan certolizumab. Efektivitas klinis dari inhibitor TNF- α ini menunjukkan peran sentral sitokin tersebut dalam berbagai proses patologis autoimun dan inflamasi kronis, serta menegaskan potensinya yang luas.

2.5. Interleukin-31

Interleukin-31 (IL-31), anggota keluarga sitokin gp130/IL-6 yang memiliki struktur khas berupa bundel empat heliks antiparalel, telah diidentifikasi memainkan peran sentral dalam patogenesis berbagai penyakit kulit inflamasi, terutama melalui kemampuannya dalam menginduksi sensasi pruritus. Manifestasi klinis seperti gatal

ditemukan pada kondisi seperti dermatitis atopik, dermatitis kontak, psoriasis, dan urtikaria kronis, yang seluruhnya menunjukkan keterlibatan IL-31 dalam patofisiologi masing-masing penyakit tersebut (Czarnecka-Operacz *et al.*, 2015; Lin *et al.*, 2017).

Meskipun efek paling dominan IL-31 dalam konteks gangguan kulit inflamasi adalah induksi pruritus, dinamika onset gatal akibat IL-31 menunjukkan pola yang unik. Studi pada manusia menggunakan uji tusuk kulit dengan IL-31 mengungkapkan bahwa, baik pada subjek sehat maupun pasien dermatitis atopik, IL-31 tidak memicu respons gatal akut, melainkan menimbulkan respons pruritus tertunda. Lebih lanjut, tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam hal waktu inisiasi, durasi, maupun intensitas pruritus antara kelompok kontrol dan pasien atopik, menunjukkan bahwa IL-31 memediasi gatal melalui mekanisme yang kompleks dan tidak langsung (Hawro *et al.*, 2014).

Di luar efek pruritogeniknya, IL-31 juga menunjukkan peran signifikan dalam memengaruhi diferensiasi keratinosit serta memperkuat jalur proinflamasi lain yang berkontribusi terhadap patogenesis peradangan kulit kronis. Eksperimen menggunakan model kulit tiga dimensi organotipik yang diobati dengan IL-31 menunjukkan gangguan diferensiasi keratinosit, yang dimediasi oleh perubahan ekspresi gen struktural seperti desmoglein, desmocollin, dan filaggrin. Gangguan ini meningkatkan permeabilitas kulit terhadap alergen dan iritan lingkungan, memperparah inflamasi dan kerusakan jaringan (Hänel *et al.*, 2016).

Peran IL-31 dalam patogenesis LSC semakin mendapat perhatian seiring dengan meningkatnya pemahaman tentang keterlibatan sistem imun tipe 2 dalam berbagai dermatosis pruritik kronis. IL-31 tidak hanya bertindak sebagai mediator pruritus melalui aktivasi langsung serabut saraf sensorik, tetapi juga berperan dalam menciptakan mikro-lingkungan kulit yang mendukung peradangan persisten dan hiperproliferasi epidermis, dua karakteristik utama LSC (Moshkovich *et al.*, 2025; Yosipovitch *et al.*, 2022).

Secara histopatologis, LSC ditandai oleh akantosis, hiperkeratosis, dan infiltrasi limfosit pada dermis, yang semuanya diasosiasikan dengan aktivitas imun kronik dan proses neuroinflamasi. IL-31, yang disekresikan oleh sel Th2 teraktivasi, mampu merekrut dan mengaktifkan berbagai sel efektor inflamasi, termasuk eosinofil dan mastosit, serta meningkatkan ekspresi kemokin seperti CCL17 dan CCL22 melalui aktivasi jalur JAK/STAT (Akhtar, 2024). Hal ini mendukung kelangsungan respons imun tipe 2 dan menciptakan siklus inflamasi yang memperburuk sensasi gatal serta memperpanjang durasi lesi kulit.

Lebih lanjut, interaksi antara IL-31 dan reseptornya, terutama pada neuron sensorik kutaneus, tidak hanya memicu sinyal gatal tetapi juga menurunkan ambang rangsang neuron perifer, menyebabkan hipersensitisasi pruritus. Proses ini diperkuat oleh temuan bahwa ekspresi IL-31 dan IL-31RA meningkat pada berbagai kondisi kulit pruritik kronis, dan ekspresi ini juga ditemukan dalam biopsi lesi LSC (Moshkovich *et al.*, 2025). Oleh karena itu, IL-31 tidak hanya memediasi onset gatal tetapi juga mempertahankan sensasi gatal kronik melalui mekanisme neuroimun yang kompleks.

Pendekatan terapeutik terbaru juga memperkuat peran penting IL-31 dalam LSC. Antibodi monoklonal seperti nemolizumab, yang menargetkan IL-31RA, menunjukkan efektivitas dalam menurunkan skor pruritus pada pasien dengan prurigo nodularis dan dermatitis atopik dua kondisi dengan kemiripan mekanisme patofisiologi dengan LSC. Walaupun studi langsung pada LSC masih terbatas, kesamaan dalam dominasi tipe 2 inflamasi dan gejala klinis (pruritus kronis dengan lichenifikasi) menjadikan nemolizumab dan agen lain yang memodulasi IL-31 sebagai kandidat potensial untuk terapi LSC (Mahmoud *et al.*, 2024 ; Yosipovitch *et al.*, 2022).

Bukti terkini menunjukkan bahwa IL-31 tidak bekerja secara terisolasi, melainkan berinteraksi sinergis dengan sitokin lain seperti IL-4 dan IL-13 dalam membentuk dan mempertahankan lingkungan imun yang mendukung aktivasi kronik. IL-31 juga memicu sekresi mediator proinflamasi sekunder dari keratinosit, seperti IL-6, IL-8,

dan MMP, yang turut berkontribusi terhadap remodeling jaringan dan pruritus (Navarro-Triviño *et al.*, 2023). Wang *et al.* (Wang *et al.*, 2023) mengatakan pemberian *Lactobacillus plantarum* GKM3 pada model dermatitis atopik pada tikus menunjukkan penurunan ekspresi mRNA IL-4 dan IL-6 serta peningkatan IL-10, yang merupakan sitokin antiinflamasi. Penurunan respons Th2 yang dicapai ini juga berpotensi berdampak pada penurunan ekspresi IL-31, mengingat keterkaitan eratnya dengan IL-4 dan IL-13 dalam regulasi IL-31. Kim *et al.* (Kim *et al.*, 2020) mengevaluasi efek *Lactobacillus plantarum* CJLP133 pada model tikus dengan dermatitis atopik yang diinduksi oleh *Dermatophagoides farinae*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian *L. plantarum* secara signifikan menurunkan ekspresi IL-4, IL-5, dan IL-13, serta menurunkan kadar IgE serum dan mengurangi infiltrasi sel mast. Meskipun IL-31 tidak secara eksplisit dilaporkan dalam studi ini, penurunan sitokin Th2 tersebut menunjukkan kemungkinan penekanan jalur yang juga menginduksi IL-31.

Meskipun IL-31 belum selalu dijadikan sebagai parameter primer dalam studi-studi tersebut, efek imunomodulasi *L. plantarum* terhadap sitokin-sitokin Th2 yang berada di hulu regulasi IL-31 memberikan dasar ilmiah yang kuat bahwa probiotik ini dapat berperan dalam menekan aktivitas IL-31 secara tidak langsung. Oleh karena itu, *Lactobacillus plantarum* memiliki potensi sebagai agen terapi adjuvan dalam pengelolaan penyakit kulit kronis dengan pruritus yang dimediasi oleh IL-31, seperti *Lichen simplex chronicus*.

2.6 Kortisol

Kortisol adalah hormon steroid yang dilepaskan oleh kelenjar adrenal sebagai respons terhadap stres dan peningkatan kadarnya berkaitan dengan penekanan sistem imun (Andersson *et al.*, 2016). Dalam kondisi fisiologis dan situasi bebas stres, orang dewasa yang sehat mengeluarkan antara 10 dan 20 mg kortisol dalam ritme harian (Dziurkowska & Wesolowski, 2021). Hal ini berubah secara signifikan dalam situasi yang menegangkan dan

ketika ritme sirkadian tubuh terganggu, misalnya, ketika ritme tidur-bangun terganggu.

Pemulihan sekresi kortisol relatif lambat, selain glukokortikosteroid dapat mengubah ekspresi biologis di ginjal, paru-paru, dan otot, yang selanjutnya dapat memperlambat sinkronisasi ulang ritme sirkadian (Dziurkowska & Wesolowski, 2021). Glukokortikoid (seperti kortisol) mudah menembus ke dalam otak. Meskipun peran fisiologisnya dalam fungsi sistem saraf pusat tidak diketahui, diasumsikan bahwa konsentrasi normalnya menyebabkan neuroplastisitas, pertumbuhan, dan diferensiasi neuron yang memadai, dan konsentrasi abnormal dapat memengaruhi perilaku dan fungsi kognitif. Awalnya, kadar kortisol yang berlebihan menyebabkan euforia, tetapi paparan otak yang berkepanjangan terhadap konsentrasi tinggi dapat mengakibatkan munculnya gejala psikologis lain seperti mudah tersinggung, labil secara emosional, dan depresi. Kekurangan kortisol juga dapat menyebabkan mudah tersinggung (Fietta *et al.*, 2009).

Gangguan sekresi kortisol (terutama hiperkortisolemia) dapat menyebabkan gangguan mental dan dapat menjadi salah satu dari banyak gangguan hormonal yang menyertai kondisi tersebut, misalnya depresi. Sekitar 50% persen pasien dengan depresi yang baru didiagnosis telah diamati memiliki sekresi kortisol yang berlebihan (Dziurkowska & Wesolowski, 2021). Penting untuk diingat bahwa depresi tidak hanya disertai dengan disregulasi sumbu HPA tetapi juga oleh fungsi tiroid yang abnormal atau disregulasi hormon seks selama periode pascapersalinan dan pascamenopause (Dziurkowska & Wesolowski, 2021a; Høifødt *et al.*, 2019). Peningkatan sekresi kortisol dalam situasi yang menegangkan memiliki konsekuensi terhadap fungsi dan kondisi otak kita. Struktur yang paling terpapar konsentrasi tinggi hormon ini adalah hipokampus karena memiliki banyak reseptor steroid (McEwen, 1998). Stres yang berulang menyebabkan perubahan pada struktur neuron. Bila stres berlangsung singkat, timbulnya atrofi bersifat reversibel, tetapi stres jangka panjang dapat

menyebabkan kematian neuron yang terletak di hipokampus. Studi PET (*positron emission tomography*) dan fMRI (*functional magnetic resonance imaging*) menunjukkan bahwa, dalam kasus penyakit seperti depresi atau gangguan stres pascatrauma, terjadi pengurangan volume di wilayah otak ini, serta di korteks prefrontal dan amigdala (McEwen, 2007). Namun, belum dapat dipastikan apakah peningkatan sekresi kortisol itu sendiri atau disregulasi sekresi kortisol merupakan penyebab atrofi. Selain itu, penurunan volume hipokampus juga terlihat pada gangguan kepribadian dan pasien skizofrenia (Jameson *et al.*, 2020; McEwen, 1998).

Pilihan jenis medium biologis untuk pengukuran kortisol harus disesuaikan dengan tujuan penelitian atau evaluasi klinis. Darah, air liur, dan urin memungkinkan penilaian kadar hormon pada waktu pengambilan sampel tersebut, sehingga cocok untuk menggambarkan kondisi hormonal saat ini atau respons terhadap stres akut (Skubic C. *et al.*, 2025). Kelebihan penggunaan air liur adalah sifatnya yang non-invasif dan kemampuannya mencerminkan kadar kortisol bebas yang aktif secara biologis, sehingga sering digunakan dalam studi sirkadian dan respons pagi setelah bangun tidur (*cortisol awakening response*), yang merupakan parameter penting dalam penelitian stres dan gangguan mental (Skubic *et al.*, 2025).

Untuk menilai kadar kortisol dalam jangka panjang, analisis rambut telah menjadi metode yang semakin penting karena kemampuan rambut untuk mengakumulasi kortisol secara retrospektif selama periode waktu yang panjang, umumnya berkisar beberapa minggu hingga bulan tergantung panjang segmen rambut yang dianalisis (Juliana *et al.*, 2025). Pertumbuhan rambut rata-rata sekitar 1 cm per bulan memungkinkan interpretasi longitudinal terhadap aktivitas HPA dengan memotong segmen tertentu dari rambut, sehingga rambut dapat digunakan sebagai biomarker stres kronis yang kumulatif (Juliana *et al.*, 2025).

Selain itu, ritme sekresi kortisol bersifat sirkadian dengan pola yang teratur: kadar hormon ini mencapai puncaknya pada pagi hari

segera setelah bangun tidur dan menurun secara bertahap menuju sore dan malam hari. Hal ini menunjukkan bahwa waktu pengambilan sampel harus diperhitungkan dalam desain penelitian ataupun evaluasi klinis, karena perbedaan waktu dapat memengaruhi nilai yang diperoleh dan interpretasinya terhadap status hormonal subjek (Skubic *et al.*, 2025) (Skubic C. *et al.*, 2025). Dalam praktek klinis dan penelitian, pengukuran respons kortisol saat bangun tidur (*cortisol awakening response*) melalui beberapa sampel berturut-turut setelah bangun dapat memberikan indikator yang lebih sensitif terhadap gangguan sirkadian atau patologi stres kronis.

Pengambilan sampel tunggal pada sore atau malam hari juga dapat dilakukan, terutama ketika tujuan penelitian adalah mengevaluasi kadar kortisol ketika tingkat hormon relatif lebih stabil dan berada pada titik nadirnya. Namun demikian, karena kadar kortisol pada malam hari berada pada tahap terendah dalam ritme sirkadian, maka dibutuhkan metode analisis dengan sensitivitas tinggi, seperti *liquid chromatography-tandem mass spectrometry* (LC-MS/MS) atau assay imunologis yang telah tervalidasi, untuk dapat mendeteksi kadar hormon yang rendah dengan akurat (Skubic C. *et al.*, 2025). Prosedur pengukuran harus dirancang secara cermat termasuk pemilihan medium, waktu pengambilan, dan teknik analitis yang tepat, agar hasil yang diperoleh layak secara ilmiah dan klinis.

Dalam beberapa kasus, penentuan kadar kortisol didahului dengan uji kortikosteroid oral eksogen (DEX), yang secara kuat menghambat sekresi kortikotropin endogen. Penghambatan sekresi CRH menyebabkan penurunan kadar ACTH dan kadar kortisol. Uji DEX digunakan dalam diagnosis *Cushing syndrome* dan depresi. Dimungkinkan juga untuk menggunakan uji DEX/CRH yang dimodifikasi. Selama uji ini, beberapa jam setelah pemberian deksametason oral dan pengambilan sampel untuk analisis, kortikoliberin manusia diberikan secara subkutan untuk merangsang

sekresi ACTH dan akibatnya kortisol. Tes ini digunakan dalam diagnosis depresi (Read *et al.*, 2001).

2.6.1 Peran Kortisol dalam Patofisiologi Stres dan Depresi

Stres dan depresi merupakan salah satu penyakit mental yang paling umum di dunia. Penyakit ini merupakan penyakit yang kompleks dan multifaktorial, yang paling sering dimanifestasikan oleh suasana hati yang tertekan dan berkurangnya dorongan psikomotorik. Selain itu, depresi dapat disertai dengan gangguan ritme sirkadian (misalnya, gangguan tidur) serta kecemasan, nyeri, fluktuasi berat badan, dan gejala somatik lainnya. Pasien sering kali memiliki pikiran untuk bunuh diri, perasaan bersalah, dan kehilangan minat. Depresi juga dapat menyertai kondisi lain, seperti penyakit kardiovaskular, kanker, gangguan hormonal, infeksi virus, dan kekurangan vitamin (Dziurkowska & Wesolowski, 2021).

Faktor genetik dan disregulasi aktivitas sistem imun juga terlibat dalam patogenesis depresi. Transmisi genetik depresi lebih lemah daripada transmisi genetik gangguan bipolar, tetapi depresi unipolar ditemukan lebih umum pada kembar monozigot daripada pada kembar dizigot. Peran sistem imun dalam memicu depresi dikaitkan dengan peningkatan sekresi sitokin pro-inflamasi tertentu (Dziurkowska & Wesolowski, 2021).

Depresi juga dikaitkan dengan gangguan neuroendokrin. Gangguan yang paling signifikan diantaranya adalah gangguan sekresi kortisol, kortikotropin (ACTH), dan hormon pelepas kortikotropin (CRH), serta gangguan mekanisme umpan balik yang menghambat sekresi CRH. Pelepasan hormon tiroid juga terganggu karena respons hormon tirotropik (TSH) yang terganggu terhadap aksi hormon induk tiroksin (TRH) (Dziurkowska & Wesolowski, 2021).

Hipotesis yang disebutkan di atas untuk patofisiologi depresi saling melengkapi, karena sistem neuroendokrin,

monoaminergik, dan neurotropik saling terkait erat. Disregulasi aksis HPA berkontribusi terhadap penekanan transkripsi gen faktor neurotropik yang berasal dari otak (BDNF), protein yang termasuk dalam keluarga faktor pertumbuhan saraf. Seperti disebutkan di atas, reseptor glikoprotein terdistribusi secara melimpah di otak, terutama di hipokampus. Paparan reseptor kortisol jangka panjang, yang diamati selama stres berat serta depresi berat, mengakibatkan penurunan sintesis dan sekresi BDNF. Akibatnya, perubahan neurodegeneratif diamati di beberapa struktur otak, terutama di hipokampus (Dziurkowska & Wesolowski, 2021; McEwen, 1998).

Kelebihan kortisol kronis di otak juga dapat menyebabkan defisiensi serotonin (5-HT) karena berkurangnya ketersediaan triptofan substrat untuk produksi 5-HT. Selain itu, hal ini mengurangi kepadatan dan reaktivitas reseptor serotonin (Budziszewsk *et.al.*, 2003; Holbrook *et al.*, 2019). Diduga bahwa antidepresan yang digunakan saat ini memiliki efek yang berlawanan dengan stres dengan meningkatkan sekresi BDNF. Selain itu, obat ini tidak hanya memengaruhi neurotransmitter dan mengaktifkan reseptor amina tetapi juga menormalkan aktivitas aksis HPA, menurunkan kadar CRH, dan akibatnya juga ACTH dan kortisol (Dziurkowska & Wesolowski, 2021).

Pengaruh signifikan kortisol pada metabolisme tubuh, ekspresi gen, dan sistem saraf pusat menyebabkan disregulasi sumbu HPA (dan akibatnya fluktuasi kadar kortisol), yang sangat memengaruhi kondisi mental pasien. Oleh karena itu, kortisol dianggap sebagai salah satu biomarker paling signifikan dari gangguan kecemasan dan depresi (Chojnowska *et al.*, 2021). Meskipun mekanisme pasti dari normalisasi sekresi kortisol pada depresi belum sepenuhnya dipahami, mengenali apakah penghentian gejala berkorelasi dengan penurunan hormon dapat mendukung apakah kadar kortisol dapat digunakan sebagai penanda depresi yang tidak terdiagnosis (Aggarwal *et al.*, 2012; Fiksdal *et al.*, 2019).

Sebuah studi oleh Fiksdal dkk (Fiksdal *et al.*, 2019). menunjukkan bahwa individu yang tidak didiagnosis depresi dapat menunjukkan gejala penyakit selama *Tes Stres Sosial Trier* (TSST) menunjukkan respons yang kuat terhadap stres sosial dalam bentuk peningkatan sekresi kortisol. Mereka juga menyimpulkan bahwa respons sumbu HPA yang diakibatkan oleh gejala kecemasan dan depresi berbeda dalam hal respons dan pemulihan dari stresor psikososial. Gejala kecemasan ditandai dengan respons yang tumpul terhadap dan pemulihan dari stresor. Sebaliknya, kedua kurva lebih curam dalam kasus depresi. Hal ini terutama terlihat dalam kasus wanita, yang bereaksi lebih kuat terhadap sekresi kortisol (Dziurkowska & Wesolowski, 2021; Fiksdal *et al.*, 2019). Hal ini dapat mengakibatkan disregulasi cepat aksis HPA dan munculnya gejala klinis depresi. Pertanyaan juga muncul apakah peningkatan sekresi kortisol berkorelasi dengan jenis kelamin pasien.

Suatu penelitian dilakukan untuk mengetahui bagaimana jenis kelamin akan memengaruhi respons terkait stres yang disebabkan oleh konflik dengan pasangan, pengamatan dikaitkan dengan depresi atau gangguan kecemasan. Penelitian menunjukkan bahwa terlepas dari jenis kelamin, terjadi peningkatan sekresi kortisol. Namun, dalam kasus wanita, peningkatan sekresi kortisol lebih berkorelasi dengan diagnosis gangguan kecemasan daripada dengan diagnosis depresi. Dalam kasus kedua diagnosis pada pria, terjadi peningkatan sekresi kortisol, yang berkorelasi dengan tingkat keparahan gejala (Powers *et al.*, 2016).

Peningkatan sekresi kortisol dapat menyebabkan kerusakan sistem saraf pusat (Dziurkowska & Wesolowski, 2021). Oleh karena itu, pertanyaan berikutnya adalah apakah kadar kortisol yang tinggi dikaitkan dengan gangguan kognitif, seperti yang sering diamati pada orang dengan gangguan mental. Høifødt *et al.* (Høifødt *et al.*, 2019) mempelajari kadar

kortisol pada pasien yang dirawat karena depresi dan pada mereka yang memiliki riwayat episode depresi. Dibandingkan dengan kontrol tanpa riwayat episode depresi, pasien dengan depresi memiliki kadar kortisol yang meningkat dan sangat berkorelasi dengan tingkat keparahan gejala dan hanya terjadi di malam hari (Jiang *et al.*, 2025). Korelasi seperti itu tidak diamati pada pasien dengan riwayat episode depresi, yang dapat mengindikasikan normalisasi HPA selama remisi penyakit. Kedua kelompok studi menunjukkan kemampuan kognitif yang lebih lemah daripada individu yang sehat, yang pada gilirannya dapat mengindikasikan bahwa gangguan fungsi kognitif tidak secara langsung terkait dengan kadar kortisol (Cherian *et al.*, 2019; Høifødt *et al.*, 2019). Gangguan kinerja kognitif dan penurunan memori verbal telah diamati pada individu tersebut dengan depresi psikotik mayor dan gangguan spektrum skizofrenia, di mana peningkatan kadar kortisol telah dikonfirmasi relatif terhadap kontrol (Cherian *et al.*, 2019; Høifødt *et al.*, 2019).

Depresi dapat terjadi tanpa memandang usia pasien dan tingkat keparahan dan resistensi terhadap pengobatan juga tidak bergantung pada usia. Sebuah penelitian untuk menentukan apakah ada hubungan antara kemajuan pengobatan depresi dengan terapi perilaku kognitif dan kadar kortisol yang menunjukkan bahwa orang dewasa yang lebih tua yang memiliki kadar kortisol tinggi cenderung tidak merespons terapi ini, sebuah observasi dengan implikasi penting untuk pemilihan pengobatan dan prognosis (Dziurkowska & Wesolowski, 2021)

2.7. Peranan Eosinofil pada Penyakit Kulit Kronis

Eosinofil merupakan jenis leukosit multifungsi yang memainkan peranan sentral dalam patogenesis berbagai kondisi

inflamasi kronis, termasuk infeksi cacing parasit dan kelompok penyakit yang berhubungan dengan respons alergi. Dalam konteks inflamasi, eosinofil direkrut secara selektif dari sirkulasi sistemik menuju jaringan yang mengalami peradangan, di mana mereka berperan aktif dalam memodulasi respons imun melalui berbagai mekanisme efektor. Proses aktivasi eosinofil dimediasi oleh keterlibatan reseptor terhadap sitokin, imunoglobulin, serta protein komplemen, yang pada gilirannya memicu sekresi sejumlah mediator proinflamasi. Mediator-mediator tersebut meliputi sitokin seperti IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18, serta *transforming growth factor* (TGF)- α dan TGF- β , di samping pelepasan kemokin dan mediator lipid seperti *platelet-activating factor* dan leukotriene C₄ (LTC₄) (Rothenberg *et al.*, 2006).

Molekul-molekul efektor yang dilepaskan oleh eosinofil ini berkontribusi terhadap beragam efek proinflamasi, termasuk peningkatan ekspresi molekul adhesi, modifikasi motilitas seluler, aktivasi dan pengaturan permeabilitas vaskular, serta stimulasi sekresi mukus dan kontraksi otot polos. Tidak hanya sebagai efektor inflamasi, eosinofil juga mampu bertindak sebagai sel penyaji antigen (antigen-presenting cells/APC), sehingga berperan dalam memulai dan mengarahkan respons imun spesifik terhadap antigen (Rothenberg, M. E *et al.*, 2006).

Meskipun eosinofil tidak ditemukan dalam jaringan kulit yang sehat, keberadaan sel ini sangat menonjol pada berbagai kondisi dermatosis kronis. (Cheng *et al.*, 2015) dalam studi eksperimentalnya menunjukkan bahwa mekanisme perekrutan eosinofil ke jaringan kulit pada model dermatitis eosinofilik bergantung pada IgE. Pada model tersebut, infiltrasi eosinofil di kulit setelah proses sensitisasi pasif dan paparan antigen tidak menunjukkan perubahan signifikan pada tikus yang mengalami defisiensi sel mast, namun penurunan yang jelas ditemukan pada tikus yang kekurangan basofil. Temuan ini menegaskan bahwa basofil, bukan sel mast, memainkan peran utama dalam rekrutmen

eosinofil ke jaringan kulit pada proses inflamasi yang bergantung pada IgE. Selain itu, peran basofil diperkuat dalam model sensitisasi aktif, di mana mekanisme tersebut terbukti bergantung pada interleukin-4 (IL-4) yang dihasilkan oleh basofil. Sebagai respons terhadap IL-4, sel-sel endotel kemudian mengekspresikan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), yang krusial untuk transmigrasi eosinofil menuju jaringan target (Cheng *et al.*, 2015; Rothenberg *et al.*, 2006).

Sebagian besar dermatosis eosinofilik dikaitkan dengan gejala pruritus yang bersifat intens dan menetap, sebagaimana ditemukan pada kondisi seperti dermatitis atopik, prurigo nodularis, dan skabies. Dalam konteks ini, eosinofil diyakini berkontribusi terhadap sensasi gatal melalui pelepasan protein granula seperti *eosinophil cationic protein* (ECP), *eosinophil-derived neurotoxin* (EDN), dan *major basic protein* (MBP), serta mediator neuroaktif seperti substansi P, *vasoactive intestinal peptide* (VIP), neurotrophin-3, *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), dan *nerve growth factor* (NGF). Selain itu, eosinofil juga memproduksi sitokin seperti IL-4, IL-13, dan secara khusus IL-31, yang diketahui memainkan peran sentral dalam mekanisme pruritus (Nakashima *et al.*, 2019). Peranan IL-31 dalam patogenesis gatal telah dibuktikan secara signifikan pada dermatitis atopik, prurigo nodularis, dermatomiositis, dan bullous pemphigoid (BP), di mana eosinofil berkontribusi langsung terhadap ekspresi klinis gejala tersebut (Hashimoto *et al.*, 2021).

Pada kasus limfoma sel T kutan (*cutaneous T-cell lymphoma*/CTCL), infiltrasi eosinofil dalam jaringan kulit juga menunjukkan korelasi positif dengan derajat keparahan pruritus yang dialami pasien, memperkuat asumsi bahwa eosinofil memiliki peran patofisiologis tidak hanya dalam inflamasi tetapi juga dalam gejala yang mengganggu kualitas hidup pasien (Shimizu *et al.*, 2019). Dalam satu dekade terakhir, perkembangan terapi target terhadap eosinofil telah menunjukkan kemajuan yang menjanjikan. Pendekatan terapeutik dengan menggunakan

antibodi monoklonal yang memblokir IL-5 atau reseptornya telah mendapatkan persetujuan untuk pengobatan asma dan telah menunjukkan hasil yang menggembirakan dalam uji klinis terhadap sindrom hipereosinofilik (Radonjic-Hoesli *et al.*, 2021).

Secara fisiologis, eosinofil mencakup sekitar 1% hingga 4% dari total jumlah leukosit dalam sirkulasi. Nilai absolut eosinofil yang normal berkisar antara 0 hingga 500 sel/ μ L (atau $0-0,5 \times 10^9/L$). Jika nilainya melebihi ambang tersebut, maka kondisi tersebut dikategorikan sebagai eosinofilia. Klasifikasi eosinofilia berdasarkan jumlah absolut mencakup eosinofilia ringan (500-1.500 sel/ μ L), eosinofilia sedang (1.500-5.000 sel/ μ L), dan eosinofilia berat jika jumlahnya melebihi 5.000 sel/ μ L. Penilaian terhadap tingkat eosinofilia ini penting untuk menilai signifikansi klinis keterlibatan eosinofil dalam berbagai kondisi patologis, termasuk penyakit kulit kronis yang bersifat inflamasi dan pruritik.

2.8. Oksitosin

2.8.1 Respon Stres dan Oksitosin

Penelitian pada hewan telah menunjukkan bahwa berbagai rangsangan stres fisiologis dan psikologis, seperti rangsangan karena adanya bahaya, stimulus rasa ketakutan, stres tekanan sosial (Cavanaugh *et al.*, 2016; ONAKA *et al.*, 2015), stres imobilisasi (Torner *et al.*, 2017), stres lingkungan dingin yang lama (Cavanaugh *et al.*, 2016), latihan intensitas tinggi dan tantangan kekebalan oleh lipopolisakarida (Asgari *et al.*, 2021) atau interleukin-1 dapat mengaktifkan oksitosin neuron sehingga terjadi pelepasan oksitosin ke dalam plasma dan otak tikus (Cavanaugh *et al.*, 2016). Stres ketidakstabilan sosial pada tikus betina remaja dilaporkan menurunkan imunoreaktivitas oksitosin di nukleus paraventrikular hipotalamus (Asgari *et al.*, 2021), mungkin karena pelepasan oksitosin (Torner *et al.*, 2017). Pada manusia, pelepasan oksitosin setelah rangsangan yang

menegangkan juga telah dilaporkan. Latihan fisik, stres psikologis seperti adanya kebisingan yang tidak terkendali pada wanita dan tes stres sosial telah terbukti meningkatkan konsentrasi oksitosin plasma atau saliva (Bernhard *et al.*, 2018).

Data berbeda mengenai konsentrasi oksitosin plasma dalam kondisi stres juga telah dilaporkan. Latihan dengan durasi pendek dan intensitas tinggi telah terbukti tidak mengubah konsentrasi oksitosin plasma secara signifikan pada manusia (Takayanagi & Onaka, 2022). Pada tikus, kadar oksitosin plasma dilaporkan tidak berubah setelah latihan (Takayanagi & Onaka, 2022). Konsentrasi oksitosin dalam plasma atau urin juga dilaporkan tidak berubah secara signifikan oleh stres sosial pada anak-anak dan pada wanita (McQuaid *et al.*, 2016; Seltzer *et al.*, 2010).

Penurunan kadar oksitosin telah diamati pada cairan serebrospinal (CSF) pada wanita dengan riwayat kekerasan terhadap anak, di CSF pelaku percobaan bunuh diri, dan dalam plasma pasien dengan gangguan stres pascatrauma (PTSD) (Carmassi *et al.*, 2021). Konsentrasi oksitosin yang menurun dalam darah ditemukan pada pasien depresi (Ozsoy *et al.*, 2009). Penelitian mengenai depresi pasca persalinan menunjukkan bahwa kadar oksitosin plasma berhubungan terbalik dengan gejala depresi (Thul *et al.*, 2020). Perbedaan data ini mungkin disebabkan oleh perbedaan subjek, spesies, rangsangan stres yang diberikan, dan kondisi eksperimen. Penafsiran kadar oksitosin pada penyakit kejiwaan bersifat kompleks. Penurunan kadar oksitosin pada pasien dengan penyakit kejiwaan mungkin menjadi penyebab timbulnya gejala kecemasan atau depresi pada pasien tersebut, dan mungkin bukan akibat rangsangan stres (McQuaid *et al.*, 2016).

2.8.2 Peran Oksitosin dalam Respon Stres

Oksitosin mengatur respons stres dalam sistem neuroendokrin, sistem saraf otonom, sistem kekebalan tubuh, dan perilaku. Dalam banyak penelitian menggunakan hewan dan manusia, oksitosin terbukti mengurangi aktivitas sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) mengatur respon stres otonom (Cavanaugh *et al.*, 2016), meredakan peradangan (Buemann *et al.*, 2021; Imami *et al.*, 2020) dan mengurangi perilaku yang berhubungan dengan kecemasan (Neumann & Slaterry, 2016a). Tikus betina yang kekurangan oksitosin, namun tidak pada tikus jantan yang kekurangan oksitosin, dilaporkan menunjukkan peningkatan perilaku yang berhubungan dengan kecemasan dalam uji labirin (Cavanaugh *et al.*, 2016). Kadar kortikosteron plasma yang tinggi setelah stres dan hipertermia akibat stres lingkungan baru juga diamati pada tikus betina yang kekurangan oksitosin. Hasil ini menunjukkan bahwa oksitosin endogen mengurangi aktivitas sumbu HPA dan sistem perilaku terkait kecemasan selama stres (Cavanaugh *et al.*, 2016).

Dalam banyak penelitian yang menilai efek pemberian oksitosin terhadap perilaku yang berhubungan dengan kecemasan dan pengkondisian rasa takut, oksitosin terbukti dapat menurunkan perilaku yang berhubungan dengan kecemasan dan melemahkan ekspresi ketakutan kontekstual (Janeček & Dabrowska, 2019; Neumann & Slaterry, 2016b).

Studi pada subjek manusia juga menunjukkan efek ansiolitik dari oksitosin yang diberikan secara intranasal (Lotti *et al.*, 2008). Pemberian oksitosin disertai adanya dukungan sosial terbukti menurunkan kadar kortisol dan mengurangi kecemasan selama tes stres sosial pada pria sehat (Heinrichs *et al.*, 2003). Oksitosin intranasal dilaporkan dapat mengurangi aktivitas daerah amigdala sebagai respons terhadap rasa ketakutan pada subjek sehat (Kanat

et al., 2015; Kreuder *et al.*, 2020). Pada pasien dengan gangguan kecemasan sosial umum, hiperreaktivitas terhadap rasa ketakutan di amigdala kiri dilaporkan dapat dikurangi dengan oksitosin intranasal (Labuschagne *et al.*, 2010).

Pada manusia, penyangga sosial dikaitkan dengan polimorfisme nukleotida tunggal dari gen reseptor oksitosin (Labuschagne *et al.*, 2010). Beberapa spesies telah terbukti menunjukkan perilaku seperti kemampuan menghibur diri sehingga melemahkan respons stres, terhadap sesama spesies yang sedang tertekan. Tikus padang rumput dirawat bersama dilaporkan adanya kondisi tenang terhadap pasangan yang tertekan melalui sistem oksitosin. Perawatan bersama mengurangi perilaku yang berhubungan dengan kecemasan dan kadar kortikosteron (Labuschagne *et al.*, 2010).

Interaksi orang tua-bayi pada manusia, yang berkorelasi positif dengan kadar oksitosin pada orang tua dan bayi, telah dilaporkan menurunkan kadar kortisol saliva (Scatliffe *et al.*, 2019). Perkawinan, yang mengaktifkan sistem oksitosin, telah terbukti mengurangi perilaku yang berhubungan dengan kecemasan pada tikus jantan (Waldherr & Neumann, 2007). Reseptor oksitosin yang diekspresikan dalam neuron hormon konsentrasi melanin (MCH) di hipotalamus lateral telah terbukti terlibat dalam penurunan perilaku seperti depresi yang disebabkan oleh perkawinan pada tikus jantan (Phan *et al.*, 2020).

Terganggunya penyembuhan luka karena adanya stres psikologis pada hewan pengerat dan manusia. Pemberian oksitosin telah terbukti menurunkan kortisol penyembuhan luka pada hamster yang terisolasi secara sosial, sementara antagonis reseptor oksitosin dilaporkan menunda penyembuhan luka pada hamster yang tinggal di rumah yang terisolasi secara sosial (Detillion *et al.*, 2004).

Temuan ini menunjukkan bahwa pengaktifan sistem oksitosin sebagai respons terhadap stres dan dalam kondisi afilatif secara sosial, dan bahwa sistem oksitosin melemahkan respons stres. Sistem oksitosin juga secara tidak langsung meringankan respons stres pada individu yang tertekan dengan mendorong pencarian dukungan sosial dan penerimaan dukungan sosial (Takayanagi & Onaka, 2022).

Aksi anxiogenik oksitosin juga telah dilaporkan. Injeksi oksitosin kronis telah terbukti meningkatkan perilaku yang berhubungan dengan kecemasan pada tikus jantan namun tidak pada tikus betina yang memiliki tingkat kecemasan tinggi atau pada tikus betina yang sedang menyusui (Neumann & Slattery, 2016b; Peters *et al.*, 2014). Pemberian oksitosin kronis dilaporkan meningkatkan perilaku terkait kecemasan pada tikus jantan melalui induksi penyambungan alternatif *corticotropin release factor receptor* (CRFR) hipotalamus 2 α (Crfr2 α) dan menggeser rasio penyambungan dari bentuk CRFR2 α yang terikat membran ansiolitik ke bentuk CRFR2 α yang larut (Winter *et al.*, 2023).

Efek oksitosin tampaknya sangat bervariasi tergantung pada jenis kelamin, konteks sosial, dan cara pemberian oksitosin; pengobatan melalui pemberian oksitosin oleh karena itu memerlukan penelitian lebih mendalam. Oksitosin juga telah terbukti terlibat dalam stres di awal kehidupan dan plastisitas otak (Onaka & Takayanagi, 2019).

2.8.3 Tempat Kerja Oksitosin Terkait Respon Stres

Reseptor oksitosin didistribusikan secara luas di dalam otak, yang mengatur respons stres, termasuk korteks prefrontal, area limbik, hipotalamus, raphe dan medula oblongata (Grinevich & Neumann, 2021).

2.8.3.1 Korteks Prefrontal

Reseptor oksitosin di korteks prefrontal prelimbik atau infralimbik dan di korteks cingulate anterior (ACC) telah terbukti memiliki efek ansiolitik. Injeksi oksitosin (tikus jantan) dan aktivasi neuron yang mengekspresikan reseptor oksitosin (tikus jantan tetapi tidak pada tikus betina) di korteks prefrontal prelimbik telah terbukti menurunkan perilaku yang berhubungan dengan kecemasan (K. Li *et al.*, 2016; Sabihi *et al.*, 2017). Aktivasi optogenetik terminal oksitosin korteks prefrontal prelimbik yang diproyeksikan dari neuron oksitosin PVN telah terbukti membalikkan peningkatan perilaku yang berhubungan dengan kecemasan dan penghindaran sosial yang disebabkan oleh deprivasi paternal pada tikus mandarin (He *et al.*, 2019). Di korteks prefrontal infralimbik, oksitosin dilaporkan dapat memicu penghilangan rasa takut. Lebih jauh lagi, efek yang ditimbulkan oleh interaksi sosial pada kepunahan memori ketakutan kontekstual terbukti dimediasi oleh sinyal oksitosin infralimbik (Lahoud & Maroun, 2013).

Stres akibat tekanan sosial kronis dilaporkan menurunkan ekspresi mRNA reseptor oksitosin di ACC, yang memicu perilaku terkait kecemasan. Penyuntikan oksitosin ke ACC terbukti dapat melemahkan respons nosiseptif dan perilaku terkait kecemasan pada hewan dengan nyeri neuropatik dengan secara selektif memblokir pemeliharaan potensiasi jangka panjang presinaptik (LTP) tetapi tidak LTP postsinaptik (X. H. Li *et al.*, 2021). Pada manusia, oksitosin intranasal terbukti mengurangi aktivasi bagian dorsal ACC sebagai respons terhadap wajah ketakutan pada pria, sementara

oksitosin intranasal meningkatkan aktivasi ACC pada wanita (Luo *et al.*, 2017).

2.8.3.2 Inti Nukleus Stria Terminalis

Sistem oksitosin dalam nukleus stria terminalis (BNST) dilaporkan memiliki efek anxiogenik. Pengondisian rasa takut juga terbukti mengaktifkan neuron oksitosin di PVN dan SON, dan menginduksi pelepasan oksitosin di BNST dorsolateral (Martinon *et al.*, 2019). Sinyal oksitosin di BNST dorsolateral terbukti menyebabkan ketakutan yang dipicu oleh rasa takut yang meningkat. Penghambatan reseptor oksitosin di BNST anteromedial telah dilaporkan mengembalikan perilaku sosial normatif setelah tekanan sosial pada tikus (Duque-Wilckens *et al.*, 2020; Moaddab & Dabrowska, 2017). Neuron oksitosin di BNST medioventral, yang seratnya meluas ke BNST anteromedial, hipotalamus anterior dan hipotalamus lateral dapat menginduksi perilaku kecemasan sosial yang disebabkan oleh stres sosial termasuk kewaspadaan dan penghindaran sosial (Duque-Wilckens *et al.*, 2018).

2.8.3.3 Hipotalamus

Reseptor oksitosin di PVN dilaporkan memiliki efek ansiolitik dan reseptor oksitosin di hipotalamus lateral terbukti memodulasi perilaku seperti depresi. Injeksi lokal oksitosin ke dalam PVN tikus jantan dan tikus betina telah terbukti menurunkan perilaku yang berhubungan dengan kecemasan. Oksitosin dilaporkan meningkatkan aktivitas neuron

GABAergik di PVN, dan blokade GABAAResepor di PVN telah terbukti menghilangkan penurunan yang disebabkan oleh oksitosin dalam perilaku yang berhubungan dengan kecemasan dan kadar kortikosteron setelah stres pada tikus betina (Smith *et al.*, 2016). Oksitosin juga dilaporkan menurunkan aktivitas neuron hormon kortikotropin (CRH) di PVN setelah stres pada tikus (Smith *et al.*, 2016). Resepor oksitosin diekspresikan dalam neuron CRH PVN, dan oksitosin yang dilepaskan dapat menghambat neuron CRH PVN secara tonik melalui reseptor oksitosin (Pati *et al.*, 2020).

Resepor oksitosin yang diekspresikan dalam neuron MCH di hipotalamus lateral juga terbukti mampu mengurangi perilaku seperti depresi pada tikus betina yang belum pernah melakukan hubungan seksual, namun mampu meningkatkan perilaku seperti depresi pada tikus betina pascapersalinan (Phan *et al.*, 2020)

2.8.3.4 Sekat lateral

Resepor oksitosin di septum lateral dilaporkan memiliki efek ansiolitik dan ansiotoksik. Tampaknya, temuan yang bertentangan dalam laporan ini masih harus dijelaskan. Aplikasi oksitosin dilaporkan dapat meningkatkan ingatan terhadap

peristiwa negatif dan rangsangan yang membuat stres (Grillon *et al.*, 2013). Hilangnya reseptor oksitosin atau suntikan antagonis oksitosin di septum lateral tikus jantan dilaporkan dapat menurunkan perilaku dalam ketakutan akibat stres akibat tekanan sosial dan menghalangi keengganan sosial terhadap tikus yang agresif. Sebaliknya,

ekspresi berlebihan reseptor oksitosin di septum lateral dilaporkan dapat memperburuk perilaku dalam ketakutan kontekstual akibat stres tekanan sosial (Guzmán *et al.*, 2013). Hasil ini menunjukkan bahwa oksitosin di septum lateral meningkatkan rasa takut dengan memfasilitasi memori ketakutan sosial. Aktivasi neuron yang mengekspresikan reseptor oksitosin di septum lateral yang memproyeksikan ke pita diagonal horizontal Broca telah terbukti menginduksi perilaku yang berhubungan dengan kecemasan tetapi tidak seperti depresi melalui GABA pada tikus, yang menunjukkan tindakan anxiogenik reseptor oksitosin di septum lateral (Huang *et al.*, 2019).

Ada penelitian yang menunjukkan bahwa oksitosin di septum lateral memiliki efek ansiolitik. Penyuntikan oksitosin ke septum lateral tikus jantan dilaporkan dapat menghilangkan ekspresi ketakutan sosial dalam paradigma pengkondisian ketakutan sosial (Zoicas *et al.*, 2014). Selain itu, sistem oksitosin yang diaktifkan secara alami pada tikus menyusui dilaporkan dapat mencegah ekspresi ketakutan sosial dalam paradigma pengkondisian ketakutan sosial, sementara pembungkaman neuron oksitosin di PVN yang memproyeksikan ke septum lateral telah terbukti meningkatkan ketakutan sosial pada tikus betina menyusui (Menon *et al.*, 2018).

2.8.3.5 Amigdala

Reseptor oksitosin di amigdala sentral (*central amygdala*/CeA) telah terbukti berperan dalam regulasi kecemasan, dengan berbagai penelitian menunjukkan efek ansiolitik dari aktivasi

reseptor tersebut. Beberapa studi menunjukkan bahwa oksitosin yang bekerja di area ini mampu menurunkan tingkat kecemasan melalui modulasinya terhadap sirkuit neural terkait. Namun demikian, sejumlah data yang bertentangan juga telah dilaporkan, menunjukkan bahwa peran oksitosin di CeA tidak sepenuhnya konsisten dan bergantung pada berbagai faktor kontekstual maupun biologis. Selain efek ansiolitiknya, oksitosin di amigdala juga diketahui berperan dalam memfasilitasi pengenalan emosi, yang pada gilirannya memengaruhi strategi perilaku dalam menghadapi stres.

Lebih lanjut, oksitosin diketahui mampu mereduksi rasa takut dan kecemasan dengan cara menurunkan aktivitas neuronal di amigdala. Salah satu pendekatan eksperimental yang umum digunakan untuk menguji hipotesis ini adalah penyuntikan langsung oksitosin ke dalam CeA. Studi pada tikus jantan menunjukkan bahwa penyuntikan tersebut dapat menurunkan perilaku depresi dan kecemasan yang disebabkan oleh isolasi sosial jangka panjang. Efek yang serupa juga ditemukan pada tikus betina, di mana oksitosin yang diberikan secara intrasefalik menurunkan manifestasi perilaku yang berhubungan dengan kecemasan (Singam *et al.*, 2020).

Mekanisme neurobiologis lebih lanjut diungkapkan melalui aktivasi terminal oksitosinergik di CeA yang berasal dari neuron-neuron di hipotalamus. Aktivasi jalur ini secara signifikan mengurangi perilaku pembekuan kontekstual pada tikus betina yang telah menjalani pengkondisian berbasis rasa takut (Takayanagi & Onaka, 2022).

Penurunan perilaku membeku ini juga dapat direproduksi melalui penyuntikan agonis oksitosin langsung ke CeA, sebagaimana dilaporkan oleh Viviani (Viviani *et al.*, 2011). Dalam studi tersebut, respons pengurangan rasa takut dimediasi oleh aktivasi neuron GABAergik yang mengekspresikan reseptor oksitosin di bagian lateral CeA. Neuron-neuron ini diketahui menghambat aktivitas neuron di bagian medial CeA, yang merupakan proyeksi utama ke periaqueductal gray, area otak yang berperan penting dalam ekspresi perilaku pertahanan (Singam *et al.*, 2020)

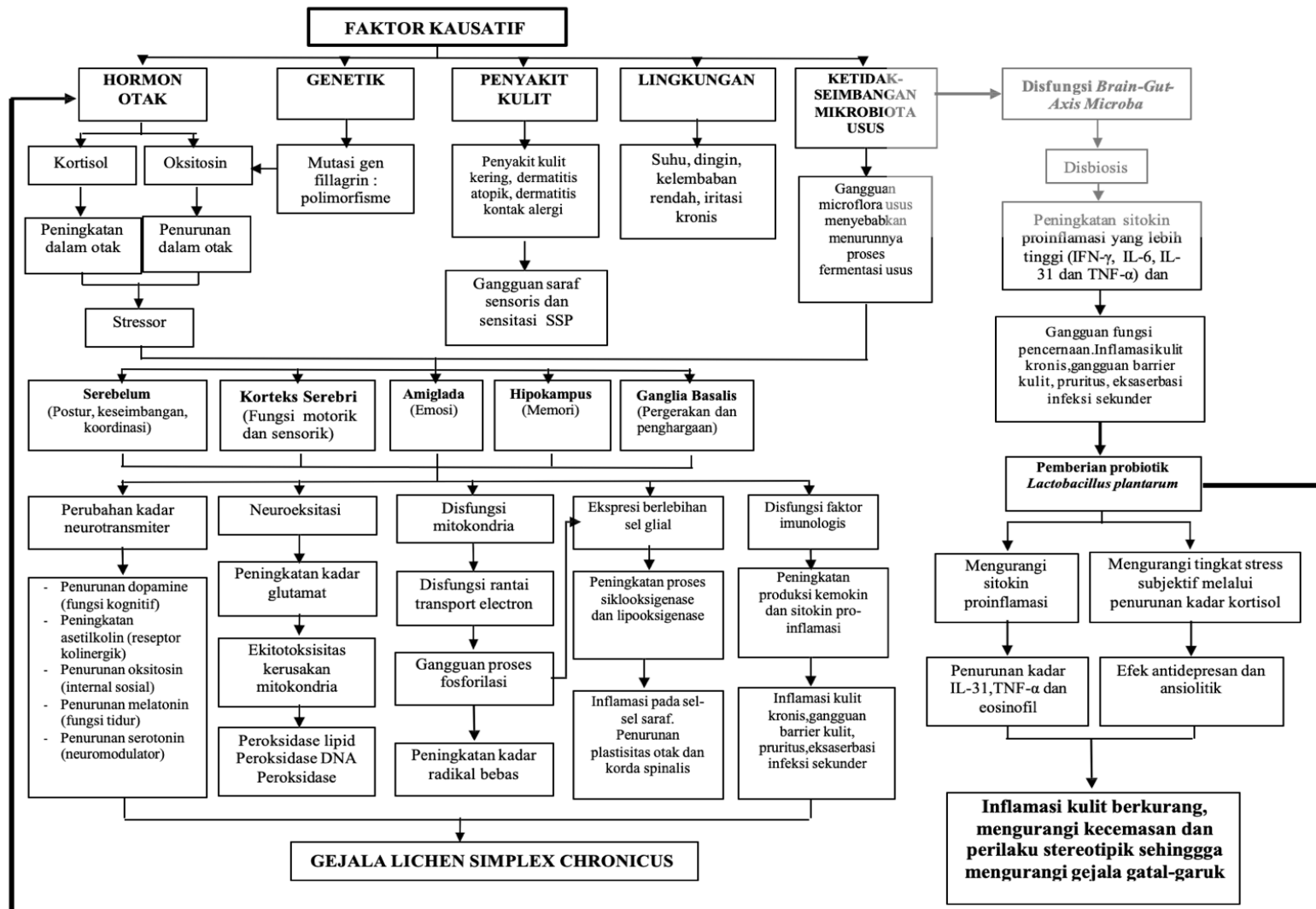
Efek oksitosin terhadap perilaku menghadapi stres juga terwujud dalam konteks sosial dan parental. Penelitian menunjukkan bahwa penyuntikan antagonis reseptor oksitosin ke dalam CeA pada induk tikus mencegah perubahan perilaku dari membeku menjadi respons aktif berupa perlindungan terhadap keturunannya ketika dihadapkan pada situasi yang mengancam (Rickenbacher *et al.*, 2017). Dalam konteks ini, penghambatan reseptor oksitosin tidak hanya mengubah respons maternal terhadap stres, tetapi juga mengganggu transmisi pembelajaran rasa takut dari induk ke anak. Anak tikus dari induk yang mengalami blokade reseptor oksitosin di CeA tidak menunjukkan akuisisi perilaku rasa takut yang biasanya diperoleh melalui observasi maternal, mengindikasikan pentingnya oksitosin dalam proses sosial-afektif lintas generasi (Singam *et al.*, 2020)

Selain itu, oksitosin di CeA juga terlibat dalam pemrosesan emosional yang lebih kompleks, khususnya dalam hal fasilitasi pengenalan emosi yang relevan secara sosial. Proyeksi oksitosinergik

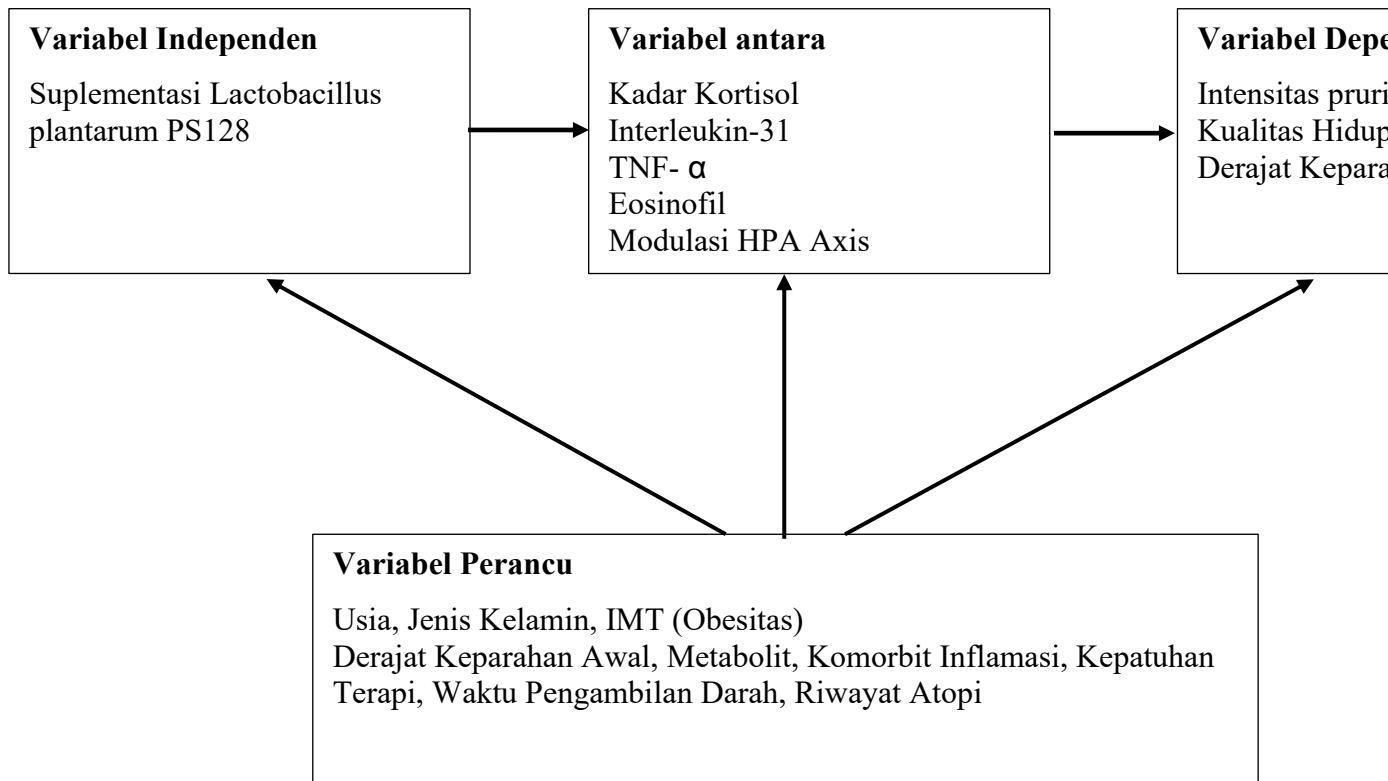
dari paraventricular nucleus (PVN) hipotalamus ke CeA terbukti esensial dalam membedakan emosi positif dan negatif yang berasal dari spesies lain yang tidak dikenal, baik pada tikus jantan maupun betina (Ferretti *et al.*, 2019). Temuan ini memperkuat asumsi bahwa oksitosin di amigdala tidak hanya mengatur ekspresi perilaku terhadap stres dan kecemasan, tetapi juga mengoordinasikan integrasi afektif dan kognitif dalam konteks sosial, yang sangat relevan dalam merancang intervensi terapeutik berbasis sistem oksitosinergik.

2.8.3.6 Medulla Oblongata

Aktivasi reseptor oksitosin di nukleus motorik dorsal vagus telah terbukti memiliki peran penting dalam modulasi respons stres viseral. Penelitian menunjukkan bahwa aktivasi neuron-neuron oksitosin di *paraventricular nucleus* (PVN) yang memproyeksikan ke area ini mampu mencegah pengosongan lambung yang tertunda, suatu kondisi yang lazim ditemukan setelah paparan stres heterotipik, baik akut maupun kronis. Lebih lanjut, aktivasi jalur ini juga dilaporkan meningkatkan tonus dan motilitas lambung pada tikus yang mengalami stres heterotipik kronis, menunjukkan kontribusi signifikan dari sistem oksitosinergik dalam pemulihan fungsi gastrointestinal akibat disfungsi neurovegetatif terkait stres (Jiang *et al.*, 2017)



Gambar 6. Kerangka Teori



Gambar 7. Kerangka Konsep