

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang masalah

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit kulit inflamasi yang sering terjadi, bersifat multifaktorial, berlangsung kronis dan disertai kekambuhan, serta ditandai dengan keluhan pruritus hebat. Berbagai faktor penyulit seperti iritan, aeroalergen, makanan, organisme mikroba, alergen kontak, keringat, dan garukan dapat menyebabkan timbulnya gejala pada DA. (Ardern-Jones *et al.*, 2016)

Dermatitis atopik terjadi secara global dengan prevalensi yang bervariasi. (Ardern-Jones *et al.*, 2016) Prevalensi dermatitis atopik secara umum diperkirakan berkisar antara 2,7-20,1% pada kelompok usia anak-anak dan 2-10% pada usia dewasa, diketahui prevalensi dermatitis atopik menurun seiring bertambahnya usia. (Bieber, 2022; Arzeno and Hogeling, 2023) Angka prevalensi kasus dermatitis atopik di Indonesia menurut Kelompok Studi Dermatologi Anak (KSDAI) dilaporkan sebesar 23,67% kasus dengan posisi dermatitis atopik sebagai penyakit peringkat pertama dari sepuluh besar dermatosis pada anak. (Sularsito and Djuanda, 2011) Dermatitis atopik dilaporkan terjadi lebih umum pada perempuan dibandingkan laki-laki (rasio 1,3:1.2). (Keles, Pandaleke and Mawu, 2016; Lee *et al.*, 2021)

Gejala utama pada dermatitis atopik adalah pruritus yang sangat berdampak pada kualitas hidup pasien. (Arzeno and Hogeling, 2023; Eyerich and Ring, 2023) Pruritus pada pasien dermatitis atopik memiliki intensitas yang berat pada 46,3 % pasien dan tidak tertahankan pada 14,2 % pasien. Perdarahan, luka, kulit pecah-pecah, kulit mengelupas, dan kulit yang kering dapat terjadi lebih dari 5 hari dalam seminggu. Pruritus dapat menyebabkan gangguan tidur pada sekitar 70% pasien dermatitis atopik dengan rerata 4,4 malam per minggu. (Arzeno and Hogeling, 2023) Selain dampak pada kualitas hidup pasien, dermatitis atopik juga dapat menyebabkan dampak finansial. Berdasarkan studi, beban finansial akibat dermatitis atopik di Indonesia lebih tinggi dibandingkan negara Thailand, Filipina, dan Malaysia. (Tsai *et al.*, 2019)

Sel T-helper 2 (Th2) dan sitokin yang berhubungan dengan Th2 dianggap sangat penting pada perkembangan penyakit DA. Peningkatan kadar sitokin yang berhubungan dengan Th2, interleukin-4 (IL-4), IL-5 dan IL-13 terutama terjadi pada fase akut penyakit ini. Baru-baru ini telah dibuktikan bahwa sebagian besar pasien DA membawa mutasi pada *keratinocyte-derived protein filaggrin* yang berhubungan dengan gangguan fungsi sawar kulit. (Deleuran *et al.*, 2012)

Interleukin-25 adalah sitokin yang baru diidentifikasi yang termasuk dalam keluarga IL-17. Interleukin-25 juga dikenal sebagai IL-17E dengan efek biologis dimediasi melalui IL-17 *receptor* B (IL-17RB) dan IL-17RA, dua anggota keluarga reseptor IL-17. Meskipun IL-25 tidak berikatan dengan IL-17RA, reseptor ini tampaknya diperlukan untuk mengaktifkan sinyal sebagai respons terhadap IL-25. (M Hvid *et al.*, 2011; Deleuran *et al.*, 2012; Basalygo *et al.*, 2021; Yuan *et al.*, 2023)

Interleukin-25 diproduksi oleh sel dendritik kulit dan dapat menginduksi respons Th2, merangsang degranulasi sel mast dan menghambat sintesis filagrin. Interleukin-25 berpartisipasi dalam inisiasi dan perpanjangan respons imun Th2 secara langsung pada model hewan coba. Kadar protein dan mRNA sitokin ini telah terbukti meningkat di paru-paru pasien asma. Selain itu, telah ditunjukkan sebelumnya bahwa tingkat ekspresi IL-25 dan reseptornya meningkat pada lesi DA pada manusia. (M Hvid *et al.*, 2011; Basalygo *et al.*, 2021)

Beberapa mekanisme telah menjelaskan peran infeksi *Staphylococcus* memperburuk peradangan pada DA. *Staphylococcus aureus* melepaskan racun superantigen yang memicu peradangan dengan mengaktifkan sel T yang spesifik terhadap superantigen dan alergen, yang berakibat pelepasan interleukin spesifik. Ekstrak *Lumbricus rubellus* telah diteliti untuk menyeimbangkan sel Th1 dan Th2. *Lumbricus rubellus* juga telah dikenal karena aktivitas antibakterinya terhadap *S. aureus* dan mengandung antihistamin, yang mengurangi pruritus. Di Indonesia, ekstrak *L. rubellus* banyak digunakan dan tersedia secara bebas di pasaran. Namun, saat ini belum pernah diteliti mengenai potensi ekstrak *L. rubellus* terhadap kadar IL-25 dan kaitannya terhadap penyakit dermatitis atopik. (Istiqomah *et al.*, 2012; Gily *et al.*, 2020; Tabri *et al.*, 2021) Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengkaji dan meneliti pengaruh pemberian ekstrak *L. rubellus* yang diberikan secara intraoral terhadap kadar IL-25 serum pada penderita dermatitis atopik, sehingga diharapkan pemberian ekstrak *L. rubellus* dapat menjadi alternatif pengobatan pada penatalaksanaan dermatitis atopik.

1.2 Teori

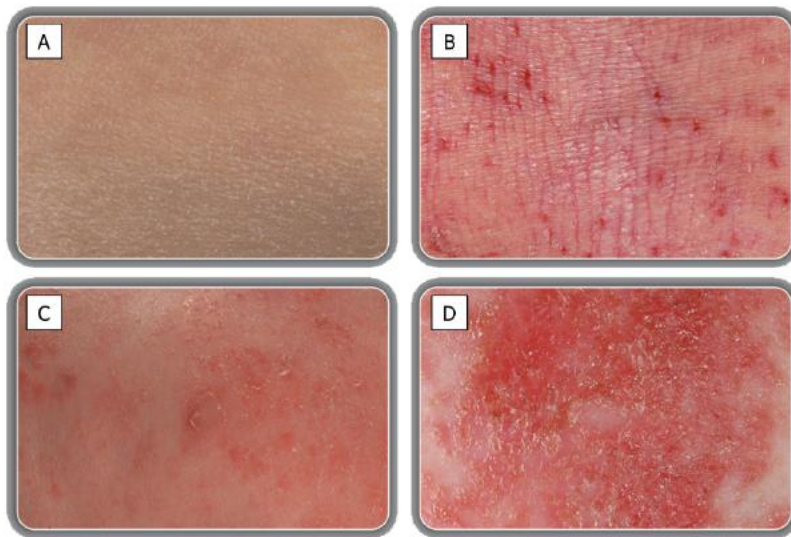
1.2.1 Definisi dermatitis atopik

Istilah atopik berasal dari kata Yunani *atopos* yang berarti “tanpa tempat” yang mencerminkan patogen misterius yang mendasari suatu penyakit terkait hipersensitivitas atau alergi. Dermatitis atopik (DA) atau dikenal juga dengan istilah eksim atopik merupakan penyakit kulit inflamasi yang berlangsung kronis, terutama dimulai pada masa kanak-kanak dengan perjalanan klinis alami yang bervariasi pada setiap individu. (Simpson *et al.*, 2019) Dermatitis atopik menjadi penyakit kulit inflamasi yang ditandai dengan interaksi kompleks antara faktor genetik, lingkungan, dan imunologi. (Chovatiya, 2020)

Dermatitis atopik umumnya ditandai dengan keluhan gatal. Seringkali keluhan gatal tidak kunjung reda pada kasus yang parah, hingga menyebabkan gangguan tidur serta kulit yang terkelupas. Kondisi tersebut menyebabkan pasien rentan terhadap infeksi. Pasien dengan DA seringkali juga memiliki penyakit penyerta atopi seperti asma dan rinitis alergi serta dapat mengalami penurunan kualitas hidup yang signifikan. (Pothmann *et al.*, 2019; Simpson *et al.*, 2019; Tsai *et al.*, 2019; Chovatiya, 2020)

1.2.2 Manifestasi klinis dermatitis atopik

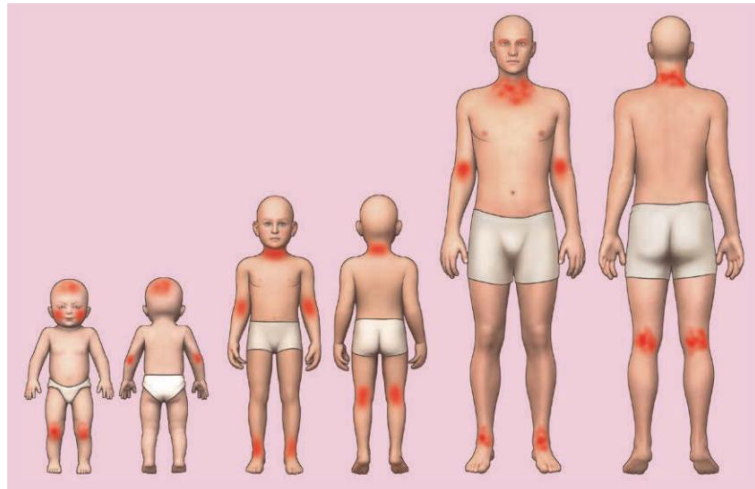
Berdasarkan usia, pola klinis pada dermatitis atopik terbagi menjadi 3 fase, yaitu fase infantil, fase anak-anak, dan fase dewasa. (McAleer, O'Regan and Irvine, 2018; Simpson *et al.*, 2019) Pada semua fase, pasien dapat memiliki lesi akut, subakut, dan kronis, dengan disertai rasa gatal dan dapat ditemukan ekskoriiasi. (McAleer, O'Regan and Irvine, 2018) Lesi akut ditandai dengan adanya lesi papul atau plak eritema yang disertai edema, vesikulasi, *oozing*, dan krusta serosa. (McAleer, O'Regan and Irvine, 2018) Lesi subakut masih tampak eritema, dapat disertai dengan skuama dan krusta dengan derajat yang bervariasi. (McAleer, O'Regan and Irvine, 2018) Lesi kronis tampak sebagai plak yang tebal dengan likenifikasi disertai dengan skuama dan prurigo. (McAleer, O'Regan and Irvine, 2018; Lugović-Mihić *et al.*, 2023). Gambaran lesi pada fase akut, subakut, dan kronis dapat dilihat pada Gambar 1. (Langan, Irvine and Weidinger, 2020)



Gambar 1. Manifestasi klinis da berdasarkan tiap fase: non-lesional (A); akut (B); subakut (C); dan kronis (D) (Langan, Irvine and Weidinger, 2020)

Lesi eksim biasanya menunjukkan distribusi yang berkaitan dengan usia (Gambar 2). (Simpson *et al.*, 2019; Langan, Irvine and Weidinger, 2020) Bayi sering datang dengan lesi akut yang ditandai dengan eritema yang tidak jelas dengan edema, vesikel, ekskoriiasi, dan eksudat serosa. Lesi tersebut semuanya dapat tersebar luas tetapi biasanya mengenai wajah, pipi, dan trunkus tetapi tidak pada area popok. Pada masa kanak-kanak (usia 2 tahun ke atas), eksim menjadi lebih terlokalisasi dan kronis dibandingkan pada masa bayi, dengan eritema yang lebih pucat, kulit kering (xerosis), dan lesi yang tidak jelas biasanya mengenai permukaan fleksor dengan penebalan (likienifikasi) pada area kronis. (Torres *et al.*, 2019) Meskipun remaja dan orang dewasa menderita eksim yang difus, populasi ini juga dapat mengalami lesi lokal yang umumnya mengenai tangan, kelopak mata, dan

lipatan tubuh. Orang dewasa dapat menderita eksim kronis pada tangan saja atau juga dermatitis kepala-leher, yang mengenai trunkus bagian atas, bahu, dan kulit kepala. (Langan, Irvine and Weidinger, 2020)



Gambar 2. Perkembangan dan distribusi lesi dermatitis atopik. (Simpson *et al.*, 2019)

1.2.3 Diagnosis dermatitis atopik

Kriteria diagnosis dermatitis atopik masih menggunakan kriteria Hanifin-Rajka. (Simpson *et al.*, 2019) Kriteria Hanifin-Rajka diterbitkan pada tahun 1980, terdiri dari kriteria mayor dan kriteria minor. (Hanifin and Rajka, 1980) (Tabel 1) Berdasarkan kriteria Hanifin-Rajka, diagnosis dermatitis atopik membutuhkan 3 kriteria mayor dan 3 kriteria minor. (Hanifin and Rajka, 1980; Simpson *et al.*, 2019)

European Task Force on Atopic Dermatitis mengembangkan skor SCORAD pada tahun 1990. ("Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index," 1993) Skor SCORAD memiliki rentang skor 0-103 dan dapat dikategorikan menjadi 3 kategori yaitu: (Oranje *et al.*, 2007)

- 1 Dermatitis atopik ringan (skor SCORAD <25): perubahan warna kulit menjadi kemerahan, kulit kering yang ringan, gatal ringan, tidak ada infeksi sekunder.
- 2 Dermatitis atopik sedang (skor SCORAD antara 25–50): kulit kemerahan, infeksi kulit ringan atau sedang, gatal, gangguan tidur, dan likenifikasi.
- 3 Dermatitis atopik berat (skor SCORAD >50): kemerahan kulit, gatal, likenifikasi, gangguan tidur, dan infeksi kulit yang semuanya berat.

Tabel 1. Kriteria diagnosis dermatitis atopik oleh Hanifin-Rajka

Kriteria Mayor	Kriteria Minor
1. Pruritus 2. Morfologi dan distribusi yang tipikal • Likenifikasi fleksural pada dewasa • Keterlibatan wajah dan ekstensor pada bayi dan anak-anak 3. Dermatitis yang kronis / kronis dengan episode kambuh 4. Riwayat atopi personal atau pada keluarga (asma, rinitis alergi, dermatitis atopik)	1. Xerosis 2. Iktiosis / hiperlinearitas palmar / keratosis pilaris 3. <i>Immediate (type 1) skin test reactivity</i> 4. Peningkatan IgE serum 5. Onset usia dini 6. Kecenderungan ke arah infeksi kutaneus (terutama <i>Staphylococcus aureus</i> dan <i>Herpes simplex</i>) 7. Kecenderungan ke arah dermatitis tangan atau kaki non-spesifik 8. Dermatitis pada puting 9. Keilitis 10. Konjungtivitis berulang 11. Lipatan infraorbital Dennie-Morgan 12. Keratokonus 13. Katarak subkapsular anterior 14. <i>Orbital darkening</i> 15. Wajah pucat atau eritema 16. Pitiriasis alba 17. Lipatan leher anterior 18. Gatal ketika berkeringat 19. Intoleransi terhadap wol dan pelarut lemak 20. Aksentuasi perifolikular 21. Intoleransi makanan 22. Perjalanan penyakit dipengaruhi oleh faktor lingkungan atau emosional 23. <i>White dermographism</i>

Dermatitis atopik merupakan penyakit inflamasi kronis kulit dengan manifestasi klinis yang bervariasi, sehingga penegakan diagnosis terutama didasarkan pada kriteria klinis.

1.2.4 Patogenesis dermatitis atopik

Dermatitis atopik diperantarai oleh terjadinya rangkaian ekspresi sitokin proinflamasi (Gambar 4). Berbeda dengan keratinosit normal, terdapat *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) dan interleukin (IL)-33 di keratinosit pada dermatitis atopik. *Thymic stromal lymphopoietin* dan IL-33 merupakan sitokin utama yang disekresikan oleh sel epitel yang dapat menginduksi sel dendritik untuk menginduksi diferensiasi sel T helper 2 (Th2). Pada kulit tanpa lesi dan lesi akut dermatitis atopik didapatkan peningkatan ekspresi IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-31, dan IL-33. (Simpson *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2021) Sitokin tipe 2 ini disekresikan oleh berbagai tipe sel, mencakup sel limfoid, sel mast, dan basofil yang ditemukan pada lesi kulit dermatitis atopik. Sitokin-sitokin tersebut menyebabkan peningkatan respon IgE, eosinofilia, disfungsi sawar kulit, dan gatal pada dermatitis atopik. TSLP, IL-4, dan IL-13 merupakan sitokin yang memiliki efek poten dalam menurunkan ekspresi filaggrin pada keratinosit. (Kim, Kim and Leung, 2019; Simpson *et al.*, 2019) IL-33 mengaktivasi *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B) yang menstimulasi produksi sitokin yang berkaitan dengan respon Th2 seperti IL-4, IL-5, IL-13. (Sroka-Tomaszewska and Trzeciak, 2021) IL-17, IL-22, IL-25, dan IL-33 bekerja sinergis dengan IL-4 dan IL-13 dan meningkatkan aktivasi protease dan lipase, sehingga menyebabkan kerusakan fungsi sawar kulit, perubahan pH kulit, dan hilangnya kelembaban kulit. Gejala pruritus pada dermatitis atopik diperantarai oleh pelepasan pruritogen, seperti IL-31, histamin, TSLP, bradikinin, dan substansi P. (Patrick, Archer and Miller, 2021)

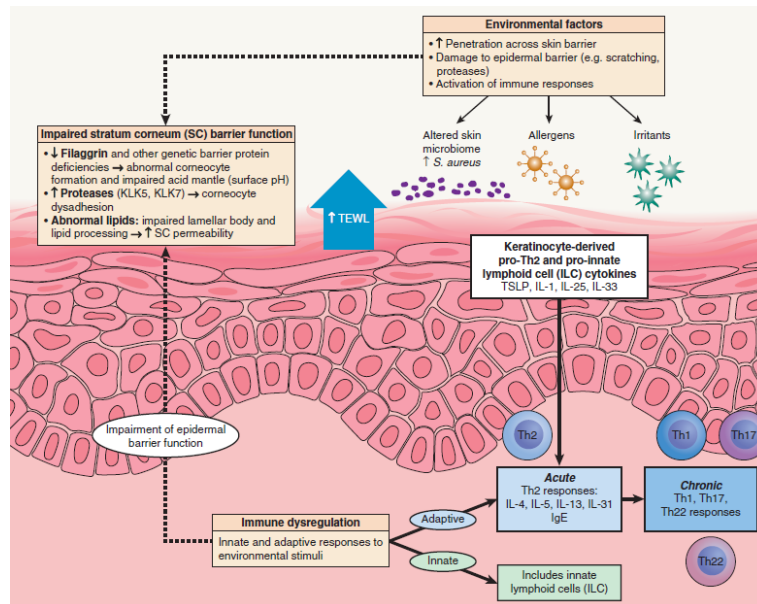
Pada kondisi dermatitis atopik menjadi kronis, didapatkan adanya peningkatan sitokin Th1 seperti interferon (IFN)- γ yang dapat meningkatkan inflamasi pada kulit dan peningkatan IL-5 yang berkaitan dengan peningkatan eosinofil. (Simpson *et al.*, 2019) Selain itu, juga didapatkan peningkatan sitokin Th22 dan Th17 pada dermatitis atopik kronis. (McAleer, O'Regan and Irvine, 2018)

Pasien dengan DA memiliki stratum korneum yang lebih tipis secara signifikan karena kurangnya diferensiasi keratinosit terminal. Dasar molekuler terjadinya kerusakan sawar kulit adalah karena defisiensi protein dan lipid dengan fungsi sawar, seperti *filaggrin*, *involucrin*, *claudins*, *ceramides*, kolesterol dan asam lemak bebas. Kehilangan fungsi mutasi gen *filaggrin* dan peradangan kulit kronis menyebabkan berkurangnya hidrasi kulit yang diukur dengan *transepidermal water loss* (TEWL). Interaksi antara respon imun kulit dan pemicu lingkungan, yang ditingkatkan oleh defek sawar kulit, menghasilkan lingkaran setan peradangan kulit pada DA. (Peng and Novak, 2015; Kuntjoro and Harijati, 2017; Chovatiya, 2020)

Hilangnya fungsi gen *filaggrin* (FLG LoF) adalah bukti pertama untuk dasar genetik kerusakan sawar kulit pada DA. Hilangnya fungsi gen *filaggrin* menyebabkan penurunan hidrasi kulit dan membuat DA rentan terhadap gangguan lingkungan termasuk alergen dan patogen. Pada kulit yang sehat, *filaggrin* dipecah menjadi asam amino higroskopis, seperti asam urokanat dan asam pirolidon karboksilat, yang menjaga pH asam stratum korneum. (Luger *et al.*, 2021; Savva *et al.*, 2024) Cacat pada ekspresi *filaggrin* menyebabkan penurunan asam urokanat dan kadar

asam pirolidon karboksilat dan peningkatan pH, yang mendukung proliferasi *Staphylococcus aureus*. Pasien dengan DA dengan FLG LoF memiliki risiko 7 kali lebih tinggi untuk mengalami 4 atau lebih episode infeksi kulit yang membutuhkan antibiotik dalam 1 tahun dibandingkan pasien dengan DA tanpa FLG LoF. Hilangnya fungsi gen filaggrin juga memberikan risiko infeksi virus yaitu *eczema herpeticum* yang lebih tinggi secara signifikan pada pasien dengan DA. (Kuntjoro and Harijati, 2017; Savva *et al.*, 2024) Lipid di stratum korneum pasien dengan DA telah ditemukan berbeda secara substansial dalam komposisi dari mereka dari individu yang sehat. Pasien dengan DA mengalami penurunan ekspresi elongase asam lemak yang berkontribusi terhadap perubahan yang diamati pada lipid kulit dan interleukin IL-4 dan IL-13, yang memiliki efek penghambatan pada enzim ini. Selain cacat penghalang fisik, DA juga diketahui memiliki penghalang kimia kekurangan yang terdiri dari molekul pertahanan bawaan termasuk b-defensin 2 dan *cathelicidin*. (Wollina, 2017; Simpson *et al.*, 2019; Sroka-Tomaszewska and Trzeciak, 2021)

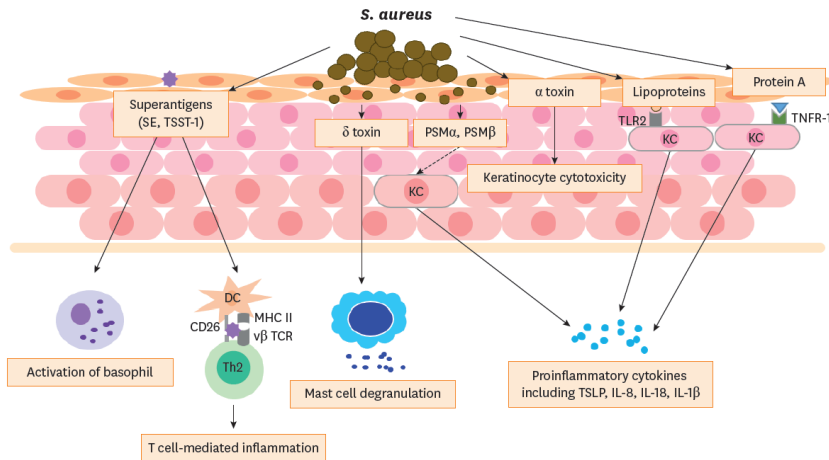
Disfungsi sawar kulit dan disregulasi imunitas menyebabkan pasien dermatitis atopik rentan terhadap infeksi bakteri. (Li *et al.*, 2021) Bakteri komensal seperti *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus hominis* memproduksi peptida antimikrobial yang menghambat pertumbuhan *S. aureus*. Berbeda dengan orang normal dengan komposisi heterogen bakteri komensal pada kulit sehat, kulit pasien dermatitis atopik didominasi dengan kolonisasi *S. aureus*. (Kim *et al.*, 2019) Kolonisasi *S. aureus* terjadi 60-100% pasien dermatitis atopik, jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol normal (5-30%). (Li *et al.*, 2021) Hal ini disebabkan adanya peningkatan afinitas *S. aureus* terhadap korneosit yang rusak, penurunan kadar filagrin, defisiensi peptida antimikroba, peningkatan sitokin proinflamasi (TSLP, IL-4, IL-12, dan IL-22), perubahan profil lipid kulit, dan disbiosis mikrobial. (Kim *et al.*, 2019; Kim, Kim and Leung, 2019; Li *et al.*, 2021) Katelisinidin (LL-37) dan *human beta-defensin* (HBD)-3 merupakan peptida antimikrobial yang memiliki aktivitas antimikrobial terhadap *S. aureus*. Namun, ekspresi LL-37 dan HBD-3 mengalami penurunan akibat adanya peningkatan ekspresi IL-4 dan IL-13. (Kim *et al.*, 2019)



Gambar 3. Dermatitis atopik disebabkan defek fungsi sawar epidermal, disregulasi imun, dan pengaruh lingkungan

Keterangan: SC: *stratum corneum*; KLK: kallikrein; TEWL: *transepidermal water loss*; TSLP: *thymic stromal lymphopoietin*. (McAleer, O'Regan and Irvine, 2018)

Staphylococcus aureus dapat memproduksi faktor virulensi, seperti toksin, enzim, dan protein lainnya yang berkontribusi pada inflamasi dan disfungsi sawar kulit pada dermatitis atopik. (Geoghegan, Irvine and Foster, 2018; Kim *et al.*, 2019) (Gambar 5) *Staphylococcus aureus* mengekspresikan superantigen seperti enterotoksin stafilokokal dan *toxic shock syndrome toxin-1* (TSST-1). Ekspresi superantigen ditemukan lebih dari 80% *S. aureus* yang diisolasi dari pasien dermatitis atopik. Superantigen stafilokokal mengaktifasi sel T, sehingga memicu respon inflamasi. Superantigen juga dapat berperan sebagai alergen dan memicu respon IgE dengan disertai pelepasan histamin dari sel mast dan basofil. Famili PSM α dan PSM β menstimulasi pelepasan sitokin proinflamasi dari keratinosit. *Staphylococcus aureus* α -toksin dan δ -toksin menginduksi sitotoksitas pada keratinosit dan degranulasi sel mast. Protein A dan lipoprotein *S. aureus* mengaktifasi TNFR-1 dan TLR2 pada keratinosit, menginduksi pelepasan sitokin proinflamasi. (Kim *et al.*, 2019)



Gambar 4. Efek patogenik *Staphylococcus aureus* pada dermatitis atopik

Keterangan : SE: *Staphylococcal enterotoxin*; TSST-1: *toxic shock syndrome toxin-1*; DC: *dendritic cell*; MHC II: *major histocompatibility complex class II*; TCR: *T cell receptor*; PSM: *phenol-soluble modulins*; TNFR-1: *tumor necrosis factor receptor-1*; TLR2: *toll-like receptor 2*; TSLP: *thymic stromal lymphopoietin*; IL: *interleukin*; KC: *keratinocyte*. (Kim et al., 2019)

1.2.5 Faktor risiko dermatitis atopik

Etiologi DA bersifat multifaktorial yang melibatkan faktor genetik, imunologi, dan lingkungan. Riwayat penyakit atopi dalam keluarga telah menjadi prediktor utama terjadinya DA, yang mendukung peran faktor genetik dalam perkembangan DA (Gambar 6). (Nutten, 2015; Sánchez-Borges *et al.*, 2019; Simpson *et al.*, 2019; Ng and Chew, 2020)

Faktor genetik merupakan faktor predisposisi yang besar terhadap risiko terjadinya dermatitis atopik. (Simpson *et al.*, 2019) Mutasi gen filagrin (FLG) merupakan faktor risiko yang besar untuk terjadinya dermatitis atopik. (Li et al., 2021; Patrick, Archer and Miller, 2021) Produk degradasi filagrin menjadi asam urokanat dan asam pirolidin karboksilat berkontribusi dalam hidrasi stratum korneum dan menjaga pH kulit. (Geoghegan, Irvine and Foster, 2018; Kim, Kim and Leung, 2019) Kehilangan fungsi gen akibat mutasi protein filagrin mempengaruhi proses diferensiasi epidermis dan pembentukan peptida antimikrobal sebagai pertahanan kulit. Gen filagrin ditemukan pada kromosom 1q21 yang terdiri dari gen penyusun kompleks diferensiasi epidermal (termasuk keratin, involucrin, lorikrin, dan S100 calcium binding protein) yang diekspresikan pada tahap akhir diferensiasi epidermis. (Simpson *et al.*, 2019; Li et al., 2021) Walaupun demikian, mutasi gen filagrin juga dapat terjadi pada individu normal yang sehat dan pasien iktiosis vulgaris. Tidak semua pasien dermatitis atopik memiliki mutasi gen filagrin, sehingga faktor-faktor lain juga berperan pada terjadinya dermatitis atopik. (Simpson *et al.*, 2019) Prevalensi varian mutasi FLG berbeda-beda pada berbagai ras. (Li et al., 2021)

Prevalensi *loss of function* (LoF) gen FLG pada kelompok anak dengan dermatitis atopik sebesar 23,9% pada ras turunan Afrika dan Eropa, 31,5% pada ras kulit putih, dan 15,3% pada ras Afrika Amerika. (Li *et al.*, 2021) Pada ras Asia, prevalensi mutasi FLG pada pasien dermatitis atopik juga bervariasi, yaitu 28,3% pada ras Cina, 5,6% pada ras Jepang, dan 15,7 % pada ras Korea. (Li *et al.*, 2021) Pasien dengan mutasi *null* gen filagrin berhubungan dengan onset dermatitis atopik yang lebih dini (<2 tahun), derajat dermatitis yang lebih berat, dan terjadinya asma pada usia anak-anak. (Simpson *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2021)

Mutasi gen filagrin pada dermatitis atopik menunjukkan bahwa gangguan fungsi sawar kulit juga berperan pada patogenesis dermatitis atopik. Dermatitis atopik berkaitan dengan penurunan seramid dan peningkatan aktivitas enzim proteolitik. (Simpson *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2021) Gangguan pembentukan sawar kulit meningkatkan *transepidermal water loss* (TEWL) dan masuknya alergen dan mikrobial dari lingkungan, menyebabkan respon inflamasi. (Li *et al.*, 2021)

Pada DA terjadi interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Memahami faktor lingkungan penting sebagai langkah dalam mencegah atau mengurangi insiden DA. Studi ekologi telah melaporkan beberapa faktor termasuk demografi, sosial ekonomi, perokok aktif dan pasif, urbanisasi, pola makan, menyusui dan waktu pengenalan makanan padat, obesitas dan latihan fisik, serta polusi udara lingkungan memiliki peran terhadap perkembangan DA. (Avena-Woods, 2017) Namun, faktor-faktor tersebut juga dipengaruhi oleh lokasi geografis dan praktik budaya yang mungkin berbeda antara berbagai negara. (Ng and Chew, 2020)

Variasi prevalensi DA yang luas telah diamati di negara-negara yang dihuni oleh kelompok etnis yang sama. Hal tersebut menunjukkan bahwa faktor lingkungan sangat penting dalam menentukan ekspresi penyakit pada DA. Beberapa penelitian mengungkapkan tingkat prevalensi yang lebih rendah di daerah pedesaan dibandingkan dengan daerah perkotaan di negara yang sama. (Avena-Woods, 2017) Faktor risiko lain yang dilaporkan berhubungan dengan DA termasuk paparan polusi udara, penggunaan air sadah, peningkatan pendapatan dan pendidikan baik pada orang kulit putih maupun kulit hitam, dan peningkatan penggunaan antibiotik. (Simpson *et al.*, 2019) Iklim juga mungkin berperan dalam timbulnya penyakit karena kelembapan yang lebih rendah dan daerah dengan sinar ultraviolet (UV) yang lebih rendah menunjukkan tingkat prevalensi yang lebih tinggi. Faktor iklim dan tingkat polusi juga dapat mempengaruhi gejala dan kambuhnya DA. (Kim *et al.*, 2017)

1.2.6 Tatalaksana dermatitis atopik

1. Tatalaksana pruritus

Pengobatan gatal pada DA harus berdasarkan pada penyebab. Pengurangan peradangan dan kekeringan pada kulit dengan glukokortikoid topikal dan hidrasi kulit dapat mengurangi gejala gatal. Antihistamin sistemik terutama memblokir reseptor H1 di kulit, sehingga memperbaiki gatal yang diinduksi histamin. Walaupun histamin bukan mediator utama gatal pada kulit DA, dugaan mengenai antihistamin dapat meningkatkan pruritus pada DA tetap tidak memiliki bukti yang kuat. (Lee *et al.*, 2021) Beberapa antihistamin merupakan ansiolitik ringan dan mungkin menawarkan peredaan gejala melalui efek meredakan dan penenang. Studi yang lebih baru, antihistamin nonsedasi menunjukkan hasil yang bervariasi dalam efektivitas mengendalikan gatal pada DA, meskipun mungkin berguna dalam subset pasien DA dengan urtikaria bersamaan atau rinitis alergi bersamaan. (Luger *et al.*, 2021; Hanifin *et al.*, 2022).

2. Pelembab

Pasien dengan DA memiliki kulit dengan barrier yang abnormal sehingga meningkatkan kehilangan air transepidermal dan penurunan kadar air dan kulit kering (xerosis) yang berkontribusi terhadap morbiditas penyakit dengan perkembangan celah kecil dan retakan pada kulit. Celah kecil ini dapat berfungsi sebagai pintu masuk bagi patogen kulit, iritan, dan alergen. Mutasi gen FLG atau defisiensi protein filaggrin yang diakibatkan oleh peradangan juga terbukti menyebabkan penurunan tingkat kelembapan epidermal alami. (Nicol *et al.*, 2021; Vanessa *et al.*, 2022) Dermatitis atopik dengan kulit kering dapat bertambah buruk selama musim dingin dan di lingkungan kerja tertentu. Pelembab merupakan landasan pengobatan untuk DA ringan dan berfungsi sebagai terapi pencegahan ruam yang penting untuk semua tingkat keparahan penyakit. (Atakan *et al.*, 2022; Vanessa *et al.*, 2022; Chu *et al.*, 2024)

3. Antiinflamasi

Menurut pedoman perawatan DA, kortikosteroid topikal adalah landasan pengobatan antiinflamasi pada DA. Karena cenderung memberikan efek samping, banyak petugas kesehatan menggunakan glukokortikoid topikal hanya untuk mengendalikan eksaserbasi akut DA. Namun, penelitian menunjukkan bahwa setelah kontrol DA dicapai dengan pemberian glukokortikoid topikal harian, kontrol jangka panjang dapat diberikan pada bagian pasien dengan kortikosteroid topikal yang intermiten terjadwal. (Atakan *et al.*, 2022; Chu *et al.*, 2024)

Sediaan glukokortikoid potensi rendah umumnya direkomendasikan untuk area ini dan hanya diberikan selang seling untuk penggunaan jangka panjang. Pasien harus diberi penjelasan untuk menerapkan glukokortikoid topikal pada lesi kulit dan menggunakan pelembab pada kulit yang sehat. Kegagalan pasien untuk merespon glukokortikoid topikal kadang-kadang sebagian disebabkan oleh pasokan yang tidak memadai atau jumlah penggunaan yang tidak memadai. Penting untuk diingat bahwa dibutuhkan sekitar 30 g krim atau salep untuk menutupi seluruh

permukaan kulit orang dewasa satu kali. Untuk mengobati seluruh tubuh dua kali sehari selama 2 minggu membutuhkan sekitar 840 g (2 lb) glukokortikoid topikal. (Simpson *et al.*, 2019; Atakan *et al.*, 2022; Chu *et al.*, 2024)

4. Fototerapi

Ultraviolet B (UVB) spektrum luas, UVA spektrum luas, panjang gelombang UVB (311 nm), UVA-1 (340 hingga 400 nm), dan fototerapi UVAB gabungan dapat menjadi tambahan yang berguna dalam pengobatan DA. Penyelidikan mekanisme fotoimunologis untuk efektivitas terapi menunjukkan bahwa *langerhan cells* (LC) epidermal dan eosinofil menjadi target pada fototerapi UVA, dengan dan tanpa psoralen, tetapi UVB memberikan efek menekan pada sistem imun melalui menghambat fungsi LC yang menghadirkan antigen dan mengubah produksi sitokin keratinosit. Fotokemoterapi dengan psoralen dan sinar UVA dapat diindikasikan pada pasien dengan DA yang parah dan luas, meskipun studi yang membandingkannya dengan mode fototerapi lainnya terbatas. (Simpson *et al.*, 2019; Chu *et al.*, 2024)

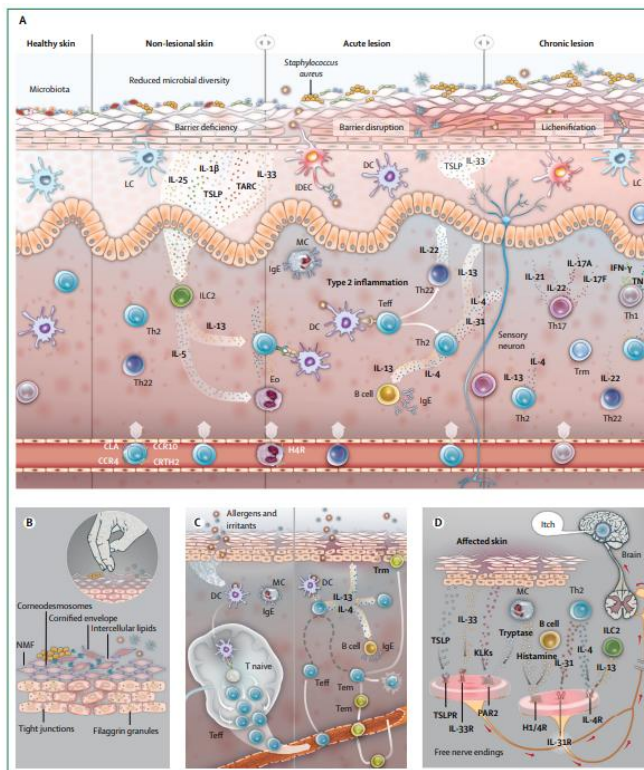
5. Terapi sistemik

Keputusan untuk memulai terapi sistemik harus didasarkan pada tingkat keparahan penyakit secara keseluruhan, respons terhadap terapi topikal, kepatuhan terhadap terapi sebelumnya, obat topikal sebelumnya, dampak penyakit pada kualitas hidup pasien, dan memahami komorbiditas dan keinginan pasien. Sebelum memulai terapi sistemik, diagnosis lain harus dipertimbangkan yang dapat memperburuk perjalanan klinis DA seperti dermatitis kontak alergi, scabies. (Simpson *et al.*, 2019)

Penggunaan glukokortikoid sistemik, seperti prednison oral, jarang diindikasikan dalam pengobatan pasien dengan DA kronis tetapi sering di berikan di rumah sakit. Beberapa pasien dan dokter lebih suka menggunakan glukokortikoid sistemik untuk menghindari perawatan kulit yang memakan waktu lama yang melibatkan hidrasi dan terapi topikal. Namun, peningkatan klinis yang terjadi dengan glukokortikoid sistemik sering dikaitkan dengan maraknya peningkatan DA setelah penghentian glukokortikoid sistemik. (Simpson *et al.*, 2019; Chu *et al.*, 2024) Jika diberikan glukokortikoid oral jangka pendek, penting untuk mengurangi dosis dan memulai perawatan kulit yang intensif, terutama dengan glukokortikoid topikal dan sering mandi diikuti dengan aplikasi pelembab untuk mencegah terjadi kembali pada DA. (Simpson *et al.*, 2019; Chu *et al.*, 2024)

1.2.7 Peran sitokin pada dermatitis atopik

Mayoritas pasien dengan DA kemungkinan memiliki disregulasi yang dimediasi imun dalam diferensiasi terminal epidermis, yang mengarah pada penurunan generasi berbagai protein struktural epidermal, produk pemecahan filaggrin, lipid epidermal, dan peptida antimikroba. Jalur limfopoietin stroma timus (TSLP), IL-4, dan IL-13 adalah sitokin yang paling kuat menurunkan regulasi filaggrin oleh keratinosit. IL-17, IL-22, IL-25, dan IL-33 dapat bertindak secara sinergis dengan IL-4 dan IL-13 untuk lebih menurunkan regulasi ekspresi protein epidermal dan lipid (Gambar 7). Kombinasi peristiwa ini bersama dengan aktivasi protease dan lipase menciptakan fungsi penghalang epidermal yang rusak dan mengubah pengasaman epidermal dan hilangnya pelembab pada DA. (Simpson *et al.*, 2019; Chovatiya, 2020; Langan, Irvine and Weidinger, 2020)



Gambar 5. Immunopatogenesis DA berdasarkan stadium dan mekanisme utama dermatitis atopik.

Patogenesis berdasarkan stadium dan mekanisme utama dermatitis atopik (A). Kulit yang secara klinis tidak terpengaruh mengalami disfungsi barrier epidermal dengan berkurangnya keragaman mikrobioma permukaan. Pada lesi kulit, sel Langerhans, sel dendritik epidermis inflamasi yang mengandung IgE spesifik berikatan dengan reseptor afinitas tinggi untuk IgE, dan sel dendritik dermal

menyerap alergen dan antigen. Sitokin tipe-2 IL-4, IL-13, dan IL-31 secara langsung mengaktifkan saraf sensorik, yang menyebabkan pruritus. Dengan meningkatnya kronisitas, terjadi peningkatan progresif sitokin yang berasal dari keratinosit dan yang berasal dari sel Th. Gatal diinduksi oleh berbagai pruritogen dan dimediasi oleh saraf sensorik primer pruriseptif kulit, yang mengirimkan sinyal pruritus melalui serat aferen ke sumsum tulang belakang (B-D). (Langan, Irvine and Weidinger, 2020)

Selain Th2, jalur sitokin lain juga diaktifkan selama evolusi DA. Jalur IL-22-IL-17 sangat menarik karena jalur ini, bersama dengan IL-4 dan IL-13, dapat menghambat diferensiasi terminal keratinosit, termasuk ekspresi filaggrin. Karena turunan sel dendritik, IL-23, meningkatkan diferensiasi sel IL-22-IL-17, semua sitokin ini sedang diteliti secara cermat untuk peran potensial mereka dalam DA. (Langan, Irvine and Weidinger, 2020; Ng and Chew, 2020; Savva *et al.*, 2024) Sangat menarik bahwa IL-4 dan IL-13 dapat meningkatkan produksi IL-23 oleh sel dendritik. Lebih lanjut, blokade jalur IL-4 dan IL-13, yang mengarah ke peningkatan DA, juga dikaitkan dengan berkurangnya ekspresi IL-23 dan IL-17 pada kulit DA. (Simpson *et al.*, 2019; Chovatiya, 2020; Langan, Irvine and Weidinger, 2020)

Ketika DA akut menjadi lesi kulit DA kronis, ada peningkatan sitokin Th1 seperti INF- γ , yang mempotensiasi peradangan kulit DA. Perlu dicatat bahwa studi eksperimental menunjukkan pra-perawatan dengan IL-4 dan IL-13 meredam respon terhadap interferon dan IL-17, yang menunjukkan bahwa ketika lesi DA dini terkena IL-4 dan IL-13, terdapat efek yang tahan lama dan persisten. (Brunner, 2019; Langan, Irvine and Weidinger, 2020; Thyssen, Rinnov and Vestergaard, 2020). Jalur limfopoietin stroma timus (TSLP) dapat dideteksi pada bayi yang berisiko sebelum timbulnya DA, menunjukkan bahwa TSLP-Th2-ILC2 memainkan peran penting dalam inisiasi DA. Pada DA kronis, terdapat peningkatan IL-5, yang terlibat dalam pengembangan dan kelangsungan hidup eosinofil. (Kuntjoro and Harijati, 2017; Savva *et al.*, 2024)

1.2.8 Interleukin-25

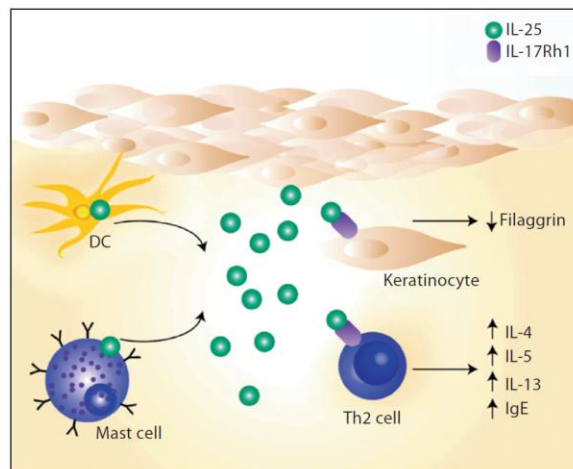
Interleukin-25, juga dikenal sebagai IL-17E, adalah anggota keluarga IL-17 dan awalnya ditemukan melalui penyelarasan urutan data urutan DNA genom manusia. Pada manusia, gen IL-25 terletak pada lengan q dari kromosom 14 (14q11.2). Model hewan IL-25 terletak pada kromosom 7 dan dapat mengkodekan 169 asam amino, dengan homologi urutan 80% dengan manusia. Meskipun IL-25 pada awalnya ditemukan disekresikan terutama oleh sel Th), berbagai jaringan dan sel lain termasuk sel epitel paru-paru dan usus besar, makrofag alveolar, eosinofil, basofil, dan sel mast telah diidentifikasi sebagai sumber seluler IL-25. (Lee *et al.*, 2001; Rickel *et al.*, 2008)

Keluarga reseptor IL-17 (IL-17R) terdiri dari lima subunit reseptor, yaitu IL-17RA hingga IL-17RE. Reseptor IL-25 terdiri dari heterodimer yang terdiri dari IL-17RA/IL-17RB. IL-17RB (IL-17BR), juga dikenal sebagai homolog reseptor IL-17 (IL-17Rh1) atau EVI27, adalah reseptor yang diidentifikasi pertama kali untuk IL-25. Berdasarkan salah satu kelompok tag urutan yang diekspresikan tersebut, cDNA ditemukan yang mengkodekan protein transmembran tunggal 502 asam amino yang

memiliki identitas asam amino 26% dengan IL-17R. Protein tersebut kemudian diberi nama IL-17Rh1 (IL-17RB). IL-17RB diekspresikan dalam ginjal, hati dan organ perifer lainnya. (Senra *et al.*, 2016; Borowczyk *et al.*, 2020)

Interleukin-25 pada awalnya dianggap sebagai faktor turunan sel Th2, sejak diidentifikasinya ekspresi mRNA pada sel Th2 yang berdiferensiasi tinggi di saluran cerna dan rahim tikus pada tahun 2000. (Fort *et al.*, 2001) Selanjutnya, produksi IL-25 oleh sel mast yang berasal dari sumsum tulang pada ikatan silang IgE ditemukan, sehingga menunjukkan bahwa sel mast juga memproduksi IL-25. Selain itu, makrofag alveolar selama inflamasi paru yang diinduksi partikel menghasilkan IL-25 untuk meningkatkan inflamasi paru. Selain itu, eosinofil dan basofil yang teraktivasi dari subjek alergi dapat mengekspresikan IL-25. (Senra *et al.*, 2016; Borowczyk *et al.*, 2020)

Interleukin-25 memiliki aktivitas biologis dan meningkatkan fungsi sel memori Th2 (Gambar 8). (Deleuran *et al.*, 2012; Yuan *et al.*, 2023) Penelitian lebih lanjut mengungkapkan bahwa sel epitel di berbagai lokasi peradangan juga dapat mengekspresikan IL-25. Transkrip IL-25 terjadi di dalam keratinosit kulit. Selanjutnya, penelitian menemukan bahwa sel-sel pembentuk keratin dari kulit pada pasien psoriasis dapat mengekspresikan IL-25 dan juga mengekspresikan IL-25R. (Senra *et al.*, 2016; Yuan *et al.*, 2023)



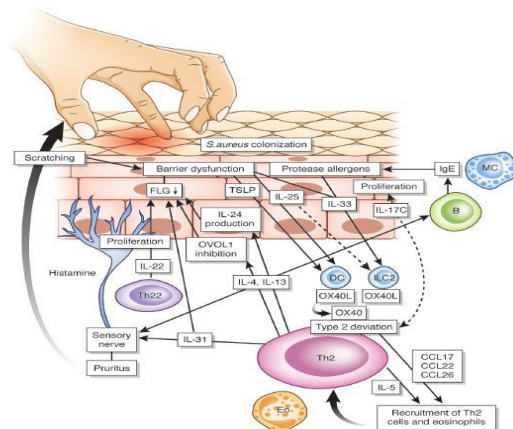
Gambar 6. Peran IL-25 dalam dermatitis atopik

IL-25 diproduksi oleh sel dendritik kulit dan dapat menginduksi respons Th2, menstimulasi degranulasi sel mast, dan menghambat sintesis filaggrin. Semua fitur ini adalah masalah utama dalam patogenesis dermatitis atopik, yang mendukung bahwa IL-25 sangat penting untuk penyakit ini. (Deleuran *et al.*, 2012)

Sesuai dengan fungsinya, IL-25 ditandai dengan menginduksi respons yang bergantung pada Th-2 (Gambar 9), tidak seperti sitokin keluarga IL-17 lainnya. Dengan memproduksi sitokin Th2, IL-25 dapat menginduksi produksi eosinofil dan IgE. Di sisi lain, hal ini dikaitkan dengan efek langsung pada pelepasan sitokin dengan efek proinflamasi lokal dari sel dendritik, makrofag, dan dari sel-sel parenkim perivaskular. (Rickel *et al.*, 2008; Deleuran *et al.*, 2012; Senra *et al.*, 2016; Basalygo *et al.*, 2021; Yuan *et al.*, 2023)

1.2.9 Peran interleukin-25 pada dermatitis atopik

Setelah dirangsang oleh tungau debu rumah, ekspresi IL-25 dalam keratinosit manusia meningkat. Produksi IL-25 dari sel dendritik kulit pada pasien DA dapat menghambat sintesis protein polisilk, yang secara langsung mengganggu fungsi sawar kulit. IL-25 juga meningkatkan ekspresi endotelin 1 pruritogenik pada sel keratinogenik melalui jalur ERK1/2 dan JNK, yang berkontribusi pada tingkat pruritus selama timbulnya DA. Pada epidermis model tikus dan pasien, ketika menderita peradangan kulit alergi akut dan kronis, sel stratum korneum juga memproduksi IL-25 dalam jumlah besar di lingkungan inflamasi]. IL-25 yang terikat pada sel ILC2 meningkatkan infiltrasi sel T CD4+ dan mendorong perkembangan peradangan (Gambar 10). (Salimi *et al.*, 2013; Aktar *et al.*, 2015; Leyva-Castillo *et al.*, 2020)



Gambar 7. Peran IL-25 dengan sitokin lainnya pada patogenesis dermatitis atopik.

Keratinosit yang mengalami gangguan perlindungan adalah penghasil sitokin imunoregulator yang kuat seperti TSLP, IL-25 dan IL-33. Sitokin ini menginduksi respons imun tipe 2. TSLP dan IL-25 mengaktifkan sel dendritik untuk mengekspresikan OX40L. Sebagian besar alergen memiliki aktivitas protease. Sel Th2 menghasilkan IL-4, IL-13, IL-31 dan IL-5. IL-4 dan IL-13 menghambat fungsi sawar dengan menurunkan ekspresi FLG. (Furue *et al.*, 2019)

Sebuah studi meta analisis pada 282 subjek dengan 162 kasus AD dan 120 kontrol yang berasal dari 4 penelitian mengenai peran IL-25 pada AD menunjukkan

terjadi peningkatan signifikan kadar IL-25 serum pada subjek AD dibandingkan subjek kontrol. Pada kulit, IL-25 dapat menghambat ekspresi filaggrin dan bertindak dengan sitokin lainnya. Pada sisi lain, ekspresi IL-33 juga ditemukan yang berlebihan pada kulit dapat menyebabkan peradangan kulit. Akibatnya, terjadi kerusakan sawar kulit. (Zhou et al., 2023) Dalam model asma, penyumbatan IL-25 dapat menurunkan kadar sitokin ini. Melalui penginduksi sitokin Th2 dalam serum dan kulit, IL-25 berpartisipasi dalam kemunculan DA (Gambar 10). (Shin et al., 2015; Furue et al., 2019; Haddad et al., 2022; Zhou et al., 2023) Oleh karena itu, IL-25 adalah faktor inflamasi penting yang telah ditemukan untuk mendorong perkembangan dan perkembangan DA. Namun, masih ada kebutuhan untuk menyelidiki perbedaan IL-25 pada pasien dengan usia, wilayah, dan latar belakang gen yang berbeda. Selain itu, investigasi mengenai polimorfisme gen IL-25 juga diperlukan. (Zhou et al., 2023)

1.2.10 *Lumbricus rubellus*

Cacing tanah telah digunakan sebagai obat tradisional Cina selama setidaknya 2.300 tahun di Cina. Namun, hanya beberapa spesies cacing tanah yang dapat digunakan sebagai obat. Dalam beberapa tahun terakhir, seiring dengan perkembangan teknologi kimia dan analisis, beberapa senyawa aktif dari cacing tanah, seperti linmbritin dan terrestrolumbrolysim, telah diisolasi. Komponen farmasi dan fisiologis ditemukan dan diisolasi dari cacing tanah termasuk enzim fibrino-lytic, lumbrokinase, kolagenase, superoksida dismutase, kolinesterase, katalase, glikosidase, metallothionein, protein pengikat calmodulin, dan komponen lainnya. (Sun, 2015).

Salah satu bahan alami yang dapat digunakan sebagai obat tambahan adalah ekstrak cacing tanah *Lumbricus rubellus*. Ekstrak cacing tanah (*Lumbricus* sp.) mengandung sifat antibakteri yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen, seperti bakteri gram positif dan gram negatif. (N. Foekh, Sukrama and Lestari, 2019) Ekstrak *L. rubellus* telah dipelajari untuk menyeimbangkan sel Th1 dan Th2. *Lumbricus rubellus* juga telah dikenal karena aktivitas antibakterinya terhadap *S. aureus* dan mengandung antihistamin yang mengurangi pruritus. Di Indonesia, ekstrak *L. rubellus* banyak digunakan dan tersedia secara bebas di pasaran. (Istiqomah et al., 2012; Gily et al., 2020; Tabri et al., 2021)

Kiss et al. (2020) dalam penelitiannya menyatakan bahwa cacing menginduksi respon imun TH2 yang stereotipik, ditandai dengan adanya sitokin IL-4, IL-5, IL-3, dan IL-10, isotop antibodi IgG1, IgG4, dan IgE. (Kiss et al., 2020) Hal ini didukung oleh Taylor dkk. (2012) yang menemukan bahwa pasien yang terinfeksi cacing dapat menstimulasi pembentukan IL-10 dan *transforming growth factor-beta* (TGF- β) melalui peningkatan sel regulator T. (Taylor, van der Werf and Maizels, 2012) Peningkatan IL-10 dan TGF- β dapat mengurangi peningkatan sel TH2 pada pasien DA. Interleukin-10 memiliki fungsi utama untuk mencegah kerusakan jaringan yang luas setelah peradangan dan infeksi. (Boyman, Werfel and Akdis, 2012; Tabri et al., 2021)

Kulit yang meradang meningkatkan ekspresi fibronektin dan fibrinogen yang mengikat *S. aureus*. Peningkatan pH dan kerusakan penghalang akibat ekskoriasi

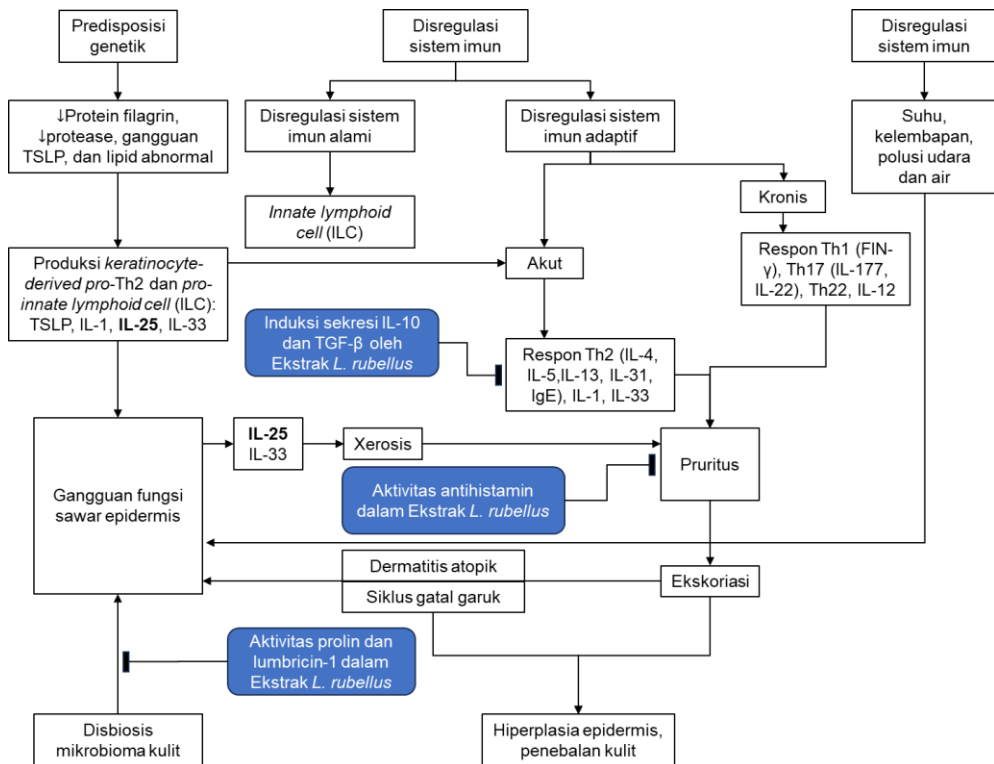
kulit menyebabkan pertumbuhan *S. aureus* yang berlebihan. Toksin *S. aureus* mengaktifkan sel penyaji antigen (APC) dan meningkatkan ekspresi antigen limfosit kulit sel. *Flare* pada DA menyebabkan pergeseran mikrobioma kulit ke *S. aureus*. (Geoghegan, Irvine and Foster, 2018; Kim *et al.*, 2019; Sinha, Lin and Ferenczi, 2021)

Kortikosteroid topikal adalah terapi pilihan untuk DA. Namun, superantigen *S. aureus* menyebabkan infeksi resisten terhadap kortikosteroid topikal dengan menginduksi glukokortikoid b-isoform, yang memiliki efek antagonis terhadap reseptor glukokortikoid a-isoform, yang mengakibatkan resistensi sel T terhadap kortikosteroid. Kombinasi pengobatan antibakteri dan kortikosteroid mampu mengendalikan infeksi *S. aureus*, mengurangi perlekatan *S. aureus*, dan meningkatkan respon imun antimikroba inang pada DA. Sayangnya, beberapa penelitian telah melaporkan resistensi *S. aureus* terhadap antibiotik seperti eritromisin, azitromisin, klaritromisin, dan sefuroksim. (Vaughn *et al.*, 2017; Sala-Cunill *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2019; Lee *et al.*, 2021)

Lumbricus rubellus adalah cacing tanah yang memproduksi peptida antimikroba kaya prolin, atau lumbricin-I, untuk menghambat pertumbuhan bakteri, termasuk *S. aureus*. Peptida ini membentuk pori-pori di dinding sel bakteri dan mengganggu stabilitas sitoplasma dan metabolit. Kerusakan sel bakteri menginduksi lisis sel. Peptida antimikroba hampir tidak memicu resistensi antibiotik, yang menjadikan peptida sebagai antibiotik masa depan yang menjanjikan dibandingkan dengan antibiotik konvensional. (Rinanda *et al.*, 2014; Singh *et al.*, 2022) Posisi sisi hidrofilik dan hidrofobik serta struktur sekundernya membantu peptida menjadi efektif pada kasus-kasus infeksi yang resisten. Nuklease, komponen aktif *L. rubellus*, mengobati penyakit inflamasi dan terlibat dalam sistem kekebalan tubuh bawaan. Ekstrak *L. rubellus* diindikasikan untuk mengurangi ukuran kolonisasi *S. aureus* melalui jalur antibakteri dan anti-inflamasi. (Liu *et al.*, 2012; Gily *et al.*, 2020)

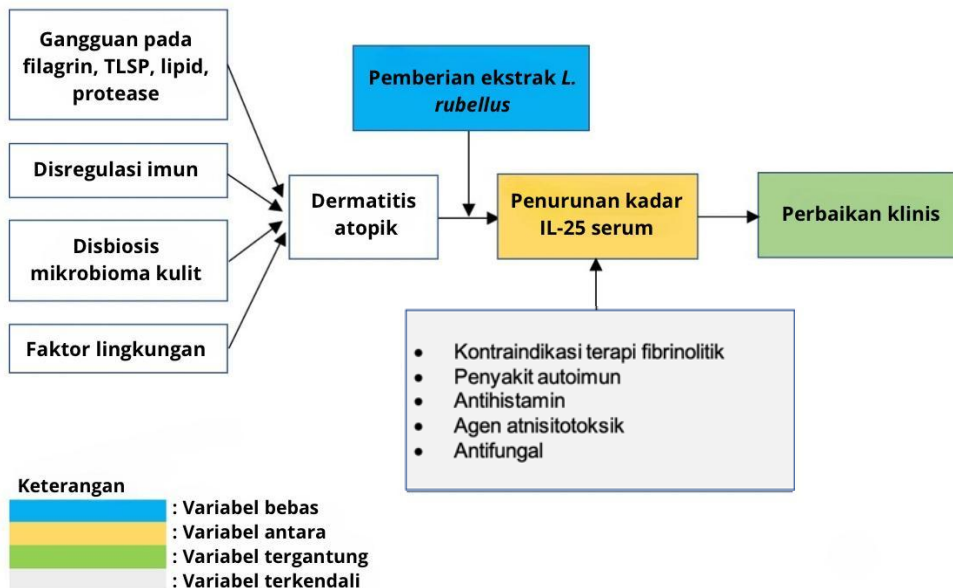
Tabri *et al.* (2023) melakukan penelitian mengenai ekstrak *L. rubellus* dalam mengobati dermatitis atopik. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *L. rubellus* memperlihatkan perbaikan pada sebelum dan sesudah diberikan ekstrak pada kadar FOX P3 dan IL-5 dan indeks SCORAD. (Tabri *et al.*, 2021). Penelitian oleh Sara *et al.* (2023) menemukan bahwa ekstrak *L. rubellus* menurunkan kadar IL-31 sebesar 34,81 pg/mL dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p = 0,013$). Selain itu, penelitian ini juga menemukan perbaikan indeks SCORAD pada kelompok intervensi (pasien DA), yang mencerminkan perbaikan gejala klinis DA, termasuk pruritus. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan manfaat potensial dari ekstrak *L. rubellus* dalam pengobatan DA. Dalam penelitian ini, peningkatan indeks SCORAD > 35% diamati lebih banyak pada kelompok intervensi ($n = 14$ vs $n = 8$), tetapi tidak signifikan secara statistik ($p = 0.057$). Peningkatan indeks SCORAD sebesar >35% dianggap penting secara klinis. (Sara *et al.*, 2023) Namun, belum ditemukan penelitian yang mengevaluai efek pemberian ekstrak *L. rubellus* terhadap IL-25 pada pasien dermatitis atopik.

1.2.11 Kerangka teori



Gambar 8. Kerangka teori penelitian

1.2.12 Kerangka konsep



Gambar 9. Kerangka konsep penelitian

1.3 Rumusan masalah

Rumusan masalah penelitian berdasarkan uraian latar belakang diatas yaitu:

1. Apakah kadar IL-25 serum dapat diturunkan dengan pemberian ekstrak *Lumbricus rubellus* secara intraoral pada penderita dermatitis atopik?
2. Apakah terdapat perbaikan gejala klinis setelah pemberian ekstrak *Lumbricus rubellus* secara intraoral pada penderita dermatitis atopik?

1.4 Tujuan penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Tujuan umum penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *L. rubellus* secara intraoral terhadap kadar IL-25 serum dan gejala klinis penderita dermatitis atopik.

1.4.2 Tujuan khusus

1. Menilai gejala klinis penderita dermatitis atopik pada sebelum dan setelah diberikan ekstrak *L. rubellus* secara intraoral.
2. Menilai SCORAD penderita dermatitis atopik pada sebelum dan setelah diberikan ekstrak *L. rubellus* secara intraoral.
3. Mengukur kadar IL-25 serum pada penderita dermatitis atopik sebelum dan setelah diberikan ekstrak *L. rubellus* secara intraoral selama 4 minggu.

4. Membandingkan gejala klinis penderita dermatitis atopik sebelum dengan setelah diberikan ekstrak *L. rubellus* secara intraoral selama 4 minggu.
5. Membandingkan nilai SCORAD penderita dermatitis atopik sebelum dengan setelah diberikan ekstrak *L. rubellus* secara intraoral selama 4 minggu.
6. Membandingkan kadar IL-25 serum pada penderita dermatitis atopik sebelum dengan setelah diberikan ekstrak *L. rubellus* secara intraoral selama 4 minggu

1.5 Premis dan Hipotesis penelitian

1.5.1 Premis

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

- Premis 1: Dermatitis atopik kronis ditandai ketidakseimbangan Th1 dan Th2, sehingga meningkatkan produksi sitokin IL-4, IL-5, IL-33 dan IL-25, yang menghasilkan penebalan epidermis dan proliferasi keratinosit yang abnormal.
- Premis 2: IL-25 pada dermatitis atopik memicu respon Th2 yang menurunkan peptida antimikroba, sehingga melemahkan pertahanan kulit dan meningkatkan kolonisasi *S aureus*.
- Premis 3: *Lumbricus rubellus* mengandung molekul bioaktif yang dapat berfungsi sebagai antimikroba dan antioksidan alami.

1.5.2 Hipotesis

- Ekstrak *Lumbricus rubellus* dapat dapat menurunkan kadar IL-25 serum pada penderita dermatitis atopik.
- Ekstrak *Lumbricus rubellus* dapat memberikan perbaikan klinis pada penderita dermatitis atopik.

1.6 Manfaat penelitian

1.6.1 Manfaat teoritik

Penelitian ini dapat menjadi tambahan referensi mengenai keterkaitan IL-25 pada patogenesis dermatitis atopik dan peran ekstrak *L. rubellus* pada mekanisme penurunan sitokin proinflamasi pada dermatitis atopik.

1.6.2 Manfaat metodologi

Penelitian ini diharapkan menjadi dasar untuk melakukan penelitian dengan pengembangan metologi berupa evaluasi sitokin proinflamasi yang berperan dan variabel lainnya serta pengembangan terapi alternatif kombinasi pada dermatitis atopik.

1.6.3 Manfaat aplikatif

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi suatu produk terapi alternatif ataupun kombinasi pada tatalaksana dermatitis atopik.

BAB II METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *pretest-posttest design* dan *randomized control trial* (RCT). Penelitian ini melakukan pemeriksaan kadar IL-25 dan luaran klinis pada pasien dermatitis atopik pada sebelum dan sesudah perlakuan terapi *Lumbricus rubellus*. Penelitian ini melakukan pemeriksaan kadar IL-25 dan perbaikan klinis pada pasien dermatitis atopik pada kelompok yang diberi terapi *Lumbricus rubellus* dan kelompok kontrol yang tidak diberikan ekstrak *Lumbricus rubellus*.

2.2 Tempat dan waktu penelitian

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

2.3 Populasi penelitian

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

2.4 Sampel penelitian

Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien dermatitis atopik yang memenuhi kriteria inklusi yang datang ke Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Pendidikan yang terafiliasi dengan Departemen Ilmu Kulit dan Kelamin Universitas Hasanuddin. Pengambilan sampel dengan menggunakan teknik *consecutive sampling* yaitu pengambilan sampel sesuai dengan urutan kedatangan yang memenuhi kriteria penelitian sampai jumlah sampel terpenuhi. Sampel diambil secara kolektif sejak pasien datang berobat ke Poliklinik Kulit dan Kelamin dan diagnosis dermatitis atopik sejak April 2024 sampai jumlah sampel terpenuhi. Tiap sampel yang terkumpul dilakukan pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar IL-25 serum dan dilakukan pengukuran luaran klinis.

2.5 Jumlah sampel

Perkiraan besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus sampel untuk penelitian *randomized control trial* dalam uji keunggulan klinis sebagai berikut (Sharma *et al.*, 2019):

$$n = 2 \left(\frac{Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta}}{\delta - \delta_0} \right)^2 SD^2$$

Keterangan:

- n = jumlah sampel
 $Z_{1-\alpha}$ = nilai standar Z pada $\alpha = 5\%$ (1,96)
 $Z_{1-\beta}$ = nilai standar Z pada $\beta = 80\%$ (0,84)
 SD = standar deviasi kelompok = 15,45 (Tabri *et al.*, 2021)
 δ = perbedaan yang diinginkan secara klinis 10 poin

Berdasarkan rumus diatas maka dapat dihitung yaitu

$$n = 2 \left(\frac{1,96 + 0,84}{0,7 - 1,3} \right)^2 (15,45)^2 = 35,28 \approx 36$$

Berdasarkan perhitungan dengan rumus diatas maka diperoleh jumlah sampel minimal penelitian ini yaitu 36 orang untuk tiap kelompok sampel. Untuk memperkirakan kemungkinan *drop-out* peneliti menambahkan 10% dari total subjek penelitian. Perhitungan *drop-out* menggunakan analisis per protokol dengan rumus:

$$N = n \times \text{faktor}$$

Dengan demikian, jumlah sampel minimal penelitian yang sudah ditambahkan dengan perkiraan drop out sebesar 10% adalah 39 orang pada masing-masing kelompok.

2.6 Kriteria sampel

2.6.1 Kriteria inklusi

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

2.6.2. Kriteria eksklusi

- Penderita yang memiliki kontraindikasi terhadap terapi fibrinolitik
- Kontraindikasi Absolut (perdarahan intrakranial, lesi vaskular serebral, tumor otak, stroke iskemi 3 bulan terakhir, diseksi aorta, perdarahan aktif dan trauma kepala tertutup)
- Kontraindikasi Relatif (Hipertensi berat sengan sistolik >180 mmHg, penggunaan streptokinase, kehamilan, penggunaan antikoagulan)

- d. Penderita yang sedang menjalani pengobatan yang mempengaruhi kadar IL-25 seperti secukinumab, ixekizumab, and brodalumab (Canavan *et al.*, 2016)
- e. Penderita yang tidak datang control

2.6.3 Kriteria drop out

- a. Tidak rutin mengonsumsi ekstrak cacing *Lumbricus Rubellus*
- b. Tidak rutin mengoleskan Vaseline pada tubuh.
- c. Mengonsumsi obat lain yang mempengaruhi kadar IL-25 ditengah- tengah penelitian.
- d. Berhenti ditengah penelitian

2.7 Izin Penelitian dan kelayakan etik

Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat ethical clearance dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar (623/UN4.6.4.5.31/PP36/2024) dengan Nomor Protokol : UH24080566. Persetujuan penelitian telah diberikan dalam bentuk informed consent tertulis. Subjek penderita atau calon subjek penelitian telah diberi penjelasan tentang tujuan, manfaat, prosedur penelitian, tidak memberi kerugian pada subjek penelitian, identitas subjek penelitian telah dirahasiakan dan tidak dipublikasikan tanpa seijin subjek penelitian. Dilakukan informed consent sebelum pengambilan data, penderita berhak menolak untuk diikuti sertakan pada penelitian.

2.8 Prosedur penelitian

2.8.1 Alokasi subyek penelitian

Penelitian dilakukan pada semua penderita dermatitis atopik yang datang berobat ke Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Pendidikan yang terafiliasi dengan Departemen Ilmu Kulit dan Kelamin Universitas Hasanuddin. Subyek penelitian dibagi menjadi dua kelompok secara acak yaitu kelompok A merupakan kelompok yang diberi perlakuan dengan terapi ekstrak *Lumbricus rubellus* + vaseline dan kelompok B merupakan kelompok kontrol yang hanya diberi terapi dengan vaseline.

2.8.2 Tahapan pelaksanaan

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

1. Dilakukan wawancara / anamnesis langsung pada penderita dermatitis atopik yang memenuhi syarat penelitian, dengan menggunakan kuisioner yang telah disiapkan dan dimaksudkan untuk mengumpulkan data tentang identitas, karekteristik dan riwayat dari sampel.
2. Penderita diberikan penjelasan dan diminta kesediannya secara sukarela untuk terlibat dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*
3. Pemeriksaan klinis dilakukan untuk menegaskan diagnosis dengan menggunakan kriteria Hanifin dan Rajka juga menilai derajat keparahan dermatitis atopik dengan menggunakan indeks SCORAD.

4. Pada kunjungan minggu 0 dan minggu 4 dilakukan pengambilan foto untuk dokumentasi dengan menggunakan kamera digital 10 megapixel dengan merek canon, dengan jarak pemotretan sejauh 20 cm, dengan latar hitam
5. Dilakukan pengambilan sampel darah dari vena mediana cubiti sebanyak 3 cc untuk pemeriksaan kadar IL-25 yang dilakukan pada hari pertama kunjungan, minggu 0 dan minggu 4.
6. Memberikan penjelasan aturan mengonsumsi ekstrak *Lumbricus rubellus* I dalam bentuk kapsul 250 mg, 500 mg dan 1.000 mg secara oral. Dosis yang digunakan pada manusia yang digunakan untuk Dosis dewasa 2.000 gram/hari dan mengacu pada dosis maksimal obat mengikuti rumus Thermich (Berat Badan Anak dalam kg x dosis maksimal dewasa)/ 70.
 - Dosis anak Usia 1-3 tahun : 1 x 250 mg
 - Dosis anak Usia 3-12 tahun : 1 x 500 mg
 - Dosis Dewasa : 2 x 1.000 mg
7. Memberikan penjelasan penggunaan krim vaseline pada lokasi lesi aktif dengan dosis 2 x 2 FTU, dimana 1 FTU (*fingertips unit*) merupakan satuan yang merepresentasikan jumlah olesan krim sebanyak/seluas ruas ujung jari telunjuk pasien yang bersangkutan.
8. Selama penelitian pasien DA yang diterapi dengan ekstrak *Lumbricus rubellus* dan yang sama-sama diberikan Vaseline untuk melembabkan dan mencegah timbulnya lesi.
9. Pada setiap kali kunjungan penderita, dilakukan pengamatan klinis, derajat keparahan dermatitis atopik, dan mencatat efek samping yang ditimbulkan serta melakukan foto dokumentasi.

2.8.3 Pemeriksaan sitokin IL-25

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

1. Tabung sampel EDTA 1 dan 2 disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit.
2. Tabung mikrosentrifuge 3 disentrifugasi kecepatan 3000 rpm selama 10 menit.
3. Tentukan sumur untuk standar yang diencerkan, blanko, dan sampel. Tambahkan masing-masing 100 µL larutan standar, blanko, dan sampel ke sumur yang sesuai (disarankan semua sampel dan standar diuji dalam duplikat. Disarankan untuk menentukan rasio pengenceran sampel melalui uji pendahuluan atau rekomendasi dukungan teknis). Tutup pelat dengan sealer yang disediakan dalam kit. Inkubasi selama 90 menit pada 37°C.
4. Buang cairan dari setiap sumur, jangan dicuci. Segera tambahkan 100 µL larutan kerja Antibodi Deteksi Biotinilasi ke setiap sumur. Tutup pelat dengan

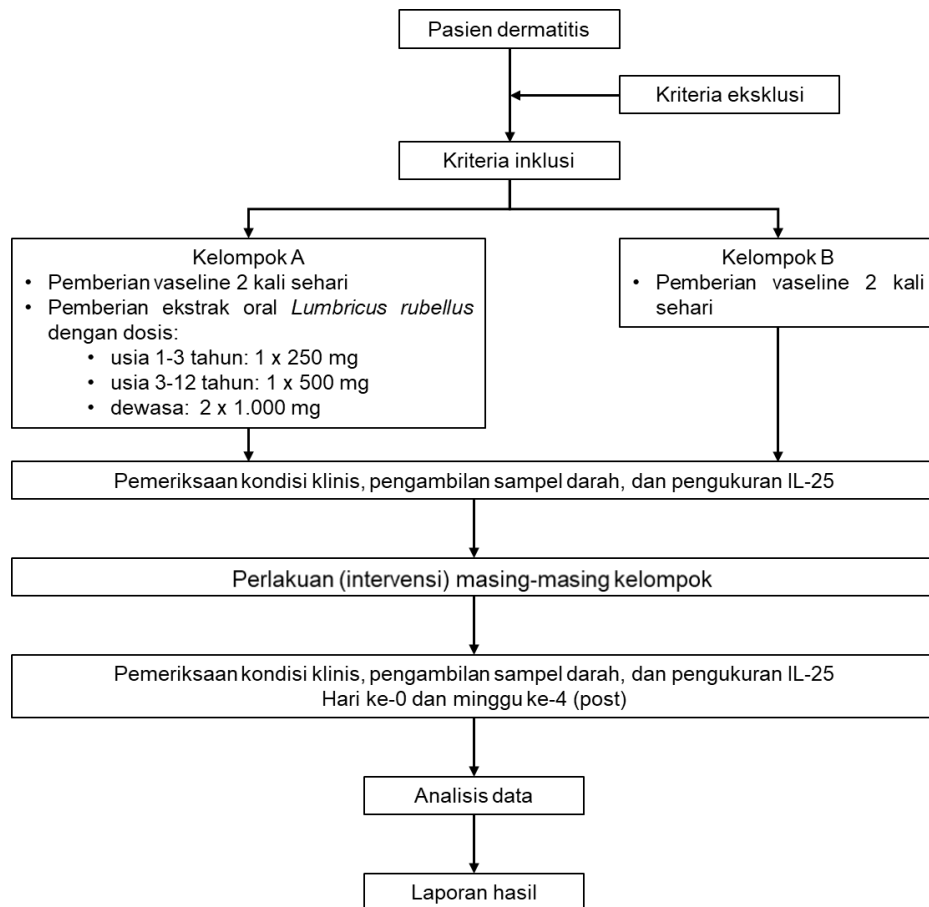
sealer baru. Inkubasi selama 1 jam pada 37°C.

5. Buang larutan dari setiap sumur, tambahkan 350 μL buffer pencuci ke setiap sumur. Rendam selama 1 menit, kemudian aspirasi atau buang larutan dari setiap sumur dan keringkan dengan menepuk di atas kertas penyerap yang bersih. Ulangi langkah pencucian ini sebanyak 3 kali.
6. Tambahkan 100 μL larutan kerja HRP Conjugate ke setiap sumur. Tutup pelat dengan sealer baru. Inkubasi selama 30 menit pada 37°C.
7. Buang larutan dari setiap sumur, ulangi proses pencucian 5 kali seperti pada langkah 3.
8. Tambahkan 90 μL Reagen Substrat ke setiap sumur. Tutup pelat dengan sealer baru. Inkubasi selama ± 15 menit pada 37°C. Lindungi pelat dari cahaya.
9. Tambahkan 50 μL Stop Solution ke setiap sumur.
10. Catatan: penambahan larutan penghenti harus dilakukan dengan urutan yang sama seperti saat menambahkan larutan substrat.
11. Segera tentukan nilai densitas optik (OD) masing-masing sumur dengan microplate reader pada panjang gelombang 450 nm.

2.8.4 Pembuatan ekstrak cacing *Lumbricus rubellus*

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

2.9 Skema alur penelitian



Gambar 10. Alur penelitian

2.10 Identifikasi variabel

1. Variabel bebas : Ekstrak *Lumbricus rubellus*
2. Variabel antara : Penurunan kadar IL-25
3. Variabel tergantung : Perbaikan klinis
4. Variabel kendali : Kontraindikasi terapi fibrinolitik, penyakit autoimun, anti histamin, agen anti sitotoksik, anti fungal

2.11 Definisi operasional

Tabel 2. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Pasien dermatitis atopik	Pasien yang didiagnosis dermatitis atopik berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik, yaitu yang memenuhi minimal 3 gejala mayor dan 3 gejala minor	Anamnesa dan Pemeriksaan Fisik	+/-	Kategorik
Interleukin-25	Kadar interleukin-25 dalam serum pasien dermatitis atopik	ELISA	pg/ml	Kontinyu
Pemberian ekstrak <i>Lumbricus rubellus</i>	Pemberian ekstrak oral <i>Lumbricus rubellus</i> dalam terapi pasien dermatitis atopik dengan dosis: anak usia 1-3 tahun (1 x 250 mg), anak usia 3-12 tahun (1 x 500 mg), dewasa (2 x 1.000 mg)	Pengamatan	Ya/Tidak	Kategorik
Pemberian vaseline	Pemberian krim vaseline sebagai terapi pasien dermatitis atopik dengan dosis topikal 2 kali sehari pada lesi aktif	Pengamatan	Ya/Tidak	Kategorik

SCORAD index	Skor klinis berat ringannya keparahan DA yang terdiri dari beberapa pertanyaan Penilaian:	Anamnesa dan Pemeriksaan Fisik	Angka	Interval	
	A: adalah jumlah luas permukaan kulit yang terkena dermatitis atopik di luar kulit kering dengan mengikuti rule of nine dengan jumlah skor tertinggi kategori A adalah 100. B: adalah jumlah dari 6 kriteria inflamasi yaitu eritema/kemerahan, edema/papul/gelembung yang melepuh, oozing/krusta, ekskoriasi, likenifikasi/berkerak/bersisik, kekeringan kulit, semua mempunyai nilai masing-masing berskala 0-3 (0 = tidak ada, 1 = ringan, 2 = sedang, 3 = berat), jumlah skor tertinggi kategori B ini adalah 18. C: adalah jumlah dari nilai gatal dan gangguan tidur dengan skala 0 – 10 dengan jumlah skor tertinggi kategori C adalah 20. Berdasarkan dari penilaian SCORAD dermatitis atopik digolongkan menjadi: 1. Dermatitis atopik ringan (skor SCORAD <25) 2. Dermatitis atopik sedang (skor SCORAD antara 25–50) Dermatitis atopik berat (skor SCORAD >50)				
Gejala klinis	Keadan klinis dengan SCORAD	dinilai	Anamnesa dan Pemeriksaan Fisik	Ringan Sedang Berat	Kategori

2.12 Pengolahan data dan analisis data

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

1. Analisis Univariat digunakan untuk deskriptif karakteristik data dasar berupa distribusi frekuensi, nilai rata-rata, standar deviasi dan rentangan.
2. Analisis bivariat dilakukan dengan uji *independent sampel t-test* jika data normal dan menggunakan uji *Mann whitney* jika data tidak normal untuk membandingkan kadar IL-25 antara kelompok perlakuan dan kontrol. Selain itu digunakan uji *paired t-test* jika data normal dan uji *Wilcoxon* jika data tidak normal untuk menguji perbedaan kadar IL-25 antara sebelum dan sesudah perlakuan. Uji normalitas dilakukan dengan uji *Saphiro-Wilk*.
3. Penilaian hasil uji hipotesis dinyatakan sebagai berikut :
 - a. Tidak signifikan, bila $p > 0,05$
 - b. Signifikan, bila $p \leq 0,05$.