

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Dermatitis Atopik (DA) adalah inflamasi kulit yang bersifat kronik berulang, disertai rasa gatal, timbul pada tempat predileksi tertentu, dan berhubungan dengan penyakit atopi lain misalnya rinitis alergi, konjungtivitis alergi, dan asma bronkial (Wollenberg & Feichtner, 2013; Diana, dkk., 2014). Dermatitis Atopik (DA) ditandai dengan gatal, eksaserbasi dan remisi yang berulang sehingga menyebabkan gangguan tidur. Gangguan tidur pada pasien DA dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien dan anggota keluarganya (Kim, *et al.*, 2014).

Dermatitis Atopik (DA) mengenai 15-20% anak dan 1-10% orang dewasa di negara maju. Dermatitis Atopik (DA) pada anak meningkat di negara berkembang dengan prevalensi 20-30% (Simpson, *et al.*, 2016). Pada tahun 2013 laporan dari 5 Rumah Sakit yaitu RS Dr. Hasan Sadikin Bandung, RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, RS Adam Malik Medan, RS Dr. Kandou Manado, RSU Palembang, RSUD Sjaiful Anwar Malang tercatat sejumlah 261 kasus diantara 2.356 pasien baru (11,8%) (Diana, dkk., 2014). Berdasarkan data di Unit Rawat Jalan Penyakit Kulit Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya didapatkan jumlah pasien DA mengalami peningkatan setiap tahunnya. Jumlah pasien DA baru yang berkunjung pada tahun 2007 sebanyak 211 pasien (3,38%) dan pada tahun 2008 sebanyak 228 pasien (3,58%) sedangkan tahun 2009 sebanyak 243 pasien (3,46%) dan tahun 2010 sebanyak 297 pasien (4,41%) (Sihalolo & Indramaya., 2015).

Pada DA dijumpai peningkatan ekspresi dari sitokin yang dihasilkan oleh Th2 yaitu *Interleukin* (IL)-4, IL-5 dan IL-13 dibandingkan pada kulit non lesi atau kontrol. *Interleukin* (IL)-4 menurunkan ekspresi dari *antimicrobial peptide human Beta Defensin* (hBD)-2 (Ardern-Jones, *et al.*, 2016).

Human beta defensin (hBD) memperkuat *Tight Junction* (TJ) melalui komponen kunci TJ yaitu protein *claudin* sehingga mengurangi *Trans Epidermal WaterLoss* (TEWL) (Kiatsurayanon, *et al.*, 2014; Taub & Pham, 2018). *Trans epidermal water loss* (TEWL) merupakan pergerakan normal air dari stratum korneum menuju atmosfer. Dermatitis Atopik (DA) sebagai penyakit kulit inflamasi dengan gangguan sawar kulit menunjukkan peningkatan TEWL (Proksch & Jensen, 2012).

Human beta defensin (hBD) juga menginduksi penyembuhan luka dengan cara merekrut sel punca folikel rambut yaitu Lgr6⁺ untuk menciptakan sel punca basal yang baru pada luka sehingga menstimulasi terbentuknya keratinosit baru pada dasar luka (Taub & Pham, 2018). *Cluster of Differentiation* 71 (CD 71) merupakan petanda permukaan sel punca keratinosit. Sel punca ini berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi keratinosit dewasa untuk meregenerasi epidermis (Rezaie & Momeni- Moghaddam, 2016).

Interleukin (IL)-4 juga menurunkan ekspresi *antimicrobial peptide cathelicidin* (LL-37) (Ardern-Jones, *et al.*, 2016). *Cathelicidin* (LL-37) mengaktifkan *Stromal cell-derived factor* (SDF)- 1. *Stromal-cell derived factor* (SDF)-1 melalui jalur *Mitogen-activated Protein Kinase* (MAPK) mengaktifkan proliferasi keratinosit (Yang, *et al.*, 2016).

Pada DA, sitokin *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α dan IL-1 dari sel penghuni (keratinosit, sel mast, dan sel dendritik) berikatan dengan reseptor

endotel vaskuler dan menginduksi ekspresi *vascular endothelial cell adhesion molecules* (Leung, *et al.*, 2004). *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α menghambat *Stromal cell-derived factor* (SDF)-1 (Fedyk, *et al.*, 2001).

Sel T regulator (Treg) berperan dalam menyeimbangkan lingkungan pro inflamasi (Arden-Jones, *et al.*, 2016). Treg menghambat aktivitas sel Th2 sehingga meminimalkan produksi sitokin IL-4, IL-5, IL-9 dan IL-13 (Palomares, *et al.*, 2010). Jumlah sel Treg FoxP3+ pada lesi kulit DA rendah (Arden-Jones, *et al.*, 2016).

Penatalaksanaan DA meliputi lima pilar penatalaksanaan DA, terapi sistemik, dan terapi topikal (Diana, dkk., 2014; Seow, *et al.*, 2018). Salah satu pilar dari lima pilar penatalaksanaan DA di Indonesia adalah menghindari faktor pencetus (Diana, dkk., 2014). Faktor pencetus DA yaitu bahan iritan, paparan ekstrem terhadap suhu dan kelembaban udara, stres emosional, infeksi kulit, aero alergen serta alergen makanan (Leung, *et al.*, 2012; Arden-Jones, *et al.*, 2016). Sebagian besar reaksi alergi diinduksi makanan pada DA disebabkan oleh susu sapi, telur ayam, gandum, kedelai, kacang, kerang, dan udang (Cox & Hourihane, 2011). Ovalbumin merupakan bagian dari protein yang ada di dalam putih telur. Sebanyak 60-65% dari total protein yang ada di dalam putih telur adalah ovalbumin. Ovalbumin digunakan untuk menstimulasi reaksi alergi dalam tes atau uji alergi (Leasa, 2010).

Pencegahan alergi dengan menghindari faktor pencetus (alergen) sulit dilaksanakan. Induksi aktif toleransi imunologik dengan probiotik diharapkan dapat menurunkan reaksi alergi (Endaryanto, dkk., 2006).

Probiotik terbukti menghambat respon sel Th2 dan menstimulasi produksi sitokin dari sel Th1. Selain itu pemberian probiotik meningkatkan populasi sel T

regulator (Treg) pada model eksperimental dari penyakit alergi termasuk DA (Dissanayake & Shimojo, 2016). Material dinding sel probiotik yaitu peptidoglikan dan *lipoteichoic acid* (LTA) dapat memperbaiki defisiensi imun terkait penyakit kulit seperti DA (Tan & Liong, 2014). *Lipoteichoic acid* (LTA) yang diisolasi dari *L.plantarum* menurunkan produksi TNF- α (Kim, *et al.*, 2008). Penelitian oleh Han *et al* menunjukkan bahwa *Lactobacillus reuteri* mengaktifkan *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) melalui jalur *Transforming Growth Factor β 1* (TGF β 1) (Han, *et al.*, 2019).

Lactobacillus plantarum IS-10506 (LIS-10506) adalah probiotik yang diisolasi dari dadih, suatu hasil fermentasi tradisional susu kerbau di Indonesia (Surono., 2015). Penelitian oleh Endaryanto, dkk membuktikan bahwa terjadi imunoregulasi Th1, Treg, dan Th2 melalui TLR2 dan TLR4 oleh *Lactobacillus plantarum* IS-10506 (Endaryanto, dkk., 2006). Penelitian yang dilakukan oleh Athiyyah dkk membuktikan bahwa probiotik LIS-10506 meningkatkan sel punca intestinal *Leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor* (Lgr)5 pada kerusakan mukosa tikus Sprague-Dawley yang mendapatkan lipopolisakarida *Escherichia coli* O55:B5 (Athiyyah, *et al.*, 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Prasetyo dkk membuktikan bahwa probiotik LIS-10506 meningkatkan aktivasi, proliferasi dan maturasi sel punca ginjal *Lipocalin-2*, Ki-67 dan *cytokeratin-7* pada kerusakan epitel tubulus ginjal tikus *Sprague-Dawley* yang disebabkan oleh lipopolisakarida *Escherichia coli* ATCC®25922™ (Prasetyo, dkk., 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Prakoeswa dkk membuktikan bahwa probiotik LIS-10506 menyebabkan perbaikan klinis pada DA anak dan dewasa yang diukur dengan *Scoring for Atopic Dermatitis* (SCORAD) dan penurunan IL-4, IFN- γ , IL-17 serta kenaikan rasio Foxp3+ / IL-10 (Prakoeswa, *et al.*, 2017, 2018). Namun

demikian, sampai saat ini mekanisme probiotik dalam aktivasi sel punca kulit untuk perbaikan lesi kulit DA belum dapat dijelaskan.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana mekanisme aktivasi sel punca kulit oleh probiotik *Lactobacillus plantarum* IS-10506 melalui Foxp3+, TNF- α , hBD-2, SDF-1, Lgr6+, CD71 dan TEWL untuk perbaikan lesi kulit yang disebabkan oleh paparan ovalbumin pada DA?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis mekanisme aktivasi sel punca kulit oleh probiotik LIS-10506 melalui Foxp3+, TNF- α , hBD-2, SDF-1, Lgr6+, CD71 dan TEWL untuk perbaikan lesi kulit yang disebabkan oleh paparan ovalbumin pada DA.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian probiotik LIS-10506 dosis 10^9 cfu diberikan 1 kali sehari selama 4 minggu terhadap Foxp3+ jaringan kulit pada DA yang disebabkan oleh paparan ovalbumin.
2. Menganalisis pengaruh pemberian probiotik LIS-10506 dosis 10^9 cfu diberikan 1 kali sehari selama 4 minggu terhadap *Tumor Necrosis Factor* (TNF) – α jaringan kulit pada DA yang disebabkan oleh paparan ovalbumin.
3. Menganalisis pengaruh pemberian probiotik LIS-10506 dosis 10^9 cfu diberikan 1 kali sehari selama 4 minggu terhadap *human Beta Defensin* (hBD)-2 jaringan kulit pada DA yang disebabkan oleh paparan ovalbumin.

4. Menganalisis pengaruh pemberian probiotik LIS-10506 dosis 10^9 cfu diberikan 1 kali sehari selama 4 minggu terhadap *Stromal Cell-Derived Factor* (SDF)-1 jaringan kulit pada DA yang disebabkan oleh paparan ovalbumin
5. Menganalisis pengaruh pemberian probiotik LIS-10506 dosis 10^9 cfu diberikan 1 kali sehari selama 4 minggu terhadap *Hair Folicle Stem Cells* (HFSCs) Lgr6+ pada DA yang disebabkan oleh paparan ovalbumin.
6. Menganalisis pengaruh pemberian probiotik LIS-10506 dosis 10^9 cfu diberikan 1 kali sehari selama 4 minggu terhadap *Keratinocyte Stem Cells* (KSCs) CD71 pada DA yang disebabkan oleh paparan ovalbumin
7. Menganalisis pengaruh pemberian probiotik LIS-10506 dosis 10^9 cfu diberikan 1 kali sehari selama 4 minggu terhadap *Transepidermal Water Loss* (TEWL) pada DA yang disebabkan oleh paparan ovalbumin.
8. Menganalisis pengaruh pemberian probiotik LIS-10506 dosis 10^9 cfu diberikan 1 kali sehari selama 4 minggu terhadap manifestasi klinis DA yang disebabkan oleh paparan ovalbumin.
9. Menganalisis hubungan antar variabel LIS-10506, FoxP3+, TNF- α , hBD-2, SDF-1, Lgr6+, CD71, TEWL dan manifestasi klinis DA.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memperoleh informasi mengenai mekanisme aktivasi sel punca kulit pada pemberian probiotik untuk perbaikan lesi kulit DA.

Memperoleh wawasan baru sebagai dasar ilmiah pemberian probiotik pada pasien DA.

1.4.2 Manfaat Praktis

Temuan ini dapat digunakan sebagai dasar ilmiah pemberian probiotik pada pasien Dermatitis Atopik.