

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dermatitis atopik merupakan peradangan kulit pada epidermis dan dermis sebagai respons terhadap pengaruh faktor eksogen maupun endogen yang menyebabkan kelainan klinis berupa efloresensi polimorfik dan keluhan gatal. Penyakit ini bersifat kronis residif dan mengenai bagian tubuh tertentu terutama di wajah pada bayi (fase infantile) dan bagian fleksural ekstremitas (fase anak).¹ Penyakit ini dapat mengenai pria maupun wanita dari berbagai ras, pada usia anak-anak maupun dewasa, dan lebih sering terjadi pada keluarga dengan riwayat atopik lainnya seperti asma bronkial dan rinitis alergi.^{2,3} Meskipun demikian, penyakit ini lebih sering muncul pada usia anak-anak yang diawali dengan lesi akut di wajah dan bagian dorsal ekstremitas, hingga mengenai leher serta daerah-daerah fleksura pada anak-anak yang lebih tua.^{2,4,5}

Berdasarkan usia dan distribusi dari lesinya, dermatitis atopik dibagi menjadi 3 fase. Fase pertama yaitu fase infantile, dimana usia pasien kurang dari 2 tahun. Pada fase ini papul eritema dan vesikel biasanya berawal dari pipi, kening, atau kulit kepala dan terasa sangat gatal. Daerah yang terkena cenderung menunjukkan edema yang signifikan, yang menyebabkan keluarnya cairan dan berujung pada pengerasan kulit. Selanjutnya adalah fase anak-anak. Fase ini bisa jadi merupakan fase lanjutan dari fase infantile, dengan rentang usia dari 2 tahun hingga usia pubertas. Area yang biasanya terkena adalah tangan, kaki, pergelangan tangan, pergelangan kaki, serta region antekubital dan popliteal. Fase selanjutnya merupakan fase dewasa, pada fase ini daerah yang sering terkena adalah area-area lipatan, wajah dan leher, lengan atas dan punggung, kaki dan jari-jari. Erupsi ditandai dengan papula dan plak eritematosa bersisik kering dan plak likenifikasi besar yang terbentuk karena kronisitas lesi.⁶



Gambar 1.1 Gambaran lesi pada pasien dermatitis atopik⁶

Angka kejadian dermatitis atopik yang diperkirakan mencapai 230 juta kasus, membuat penyakit ini menjadi salah satu penyakit kronis yang sering terjadi di dunia.^{2,5,7,8} Prevalensinya mencapai 15% -30% pada anak-anak dan 5% - 10% pada dewasa.⁹⁻¹¹ Tidak hanya itu, angka kejadiannya terus mengalami peningkatan sekitar dua hingga tiga kali lipat pada negara-negara industri sejak tahun 1970.^{4,12} Menurut Kelompok Studi Dermatologi Anak Indonesia (KSDAI) dermatitis atopik menempati peringkat pertama dari 10 besar penyakit kulit anak. Angka kejadiannya mencapai 611 kasus atau sebesar 23,67%.¹³ Penyakit ini biasanya muncul pertama kali pada 5 tahun pertama kehidupan, dengan insiden tertinggi terjadi di rentang usia 3 hingga 6 bulan. Pada anak-anak yang memiliki gejala pada usia kurang dari 2 tahun, 20% di antaranya akan memiliki gejala yang menetap, dan 17% akan memiliki gejala yang berulang pada usia 7 tahun. Sedangkan pada pasien dewasa, hanya sekitar 16.8% pasien yang belum pernah memiliki gejala di usia anak-anak.⁴

Menurut data dari *WHO Global Burden of Diseases*, dermatitis atopik menjadi penyebab utama beban penyakit non-fatal dalam dermatologi.² Penyakit ini memberi dampak yang signifikan terhadap penurunan kualitas hidup penderita maupun keluarganya, seperti gangguan tidur serta masalah terhadap psikososial penderita.^{2,3,5} Sebuah survei yang dilakukan di wilayah Asia Pasifik-Hong Kong, Korea Selatan, Singapur, Taiwan, China, Malaysia, Thailand, India, Indonesia, Filipina dan Vietnam-

ditemukan bahwa dermatitis atopik memiliki pengaruh yang signifikan terhadap *quality of life* (QoL), di mana nilai QoL lebih buruk ditemukan pada pasien dengan gejala yang parah.⁵ Selain itu, dermatitis atopik juga dapat menyebabkan timbulnya rasa malu pada penderitanya. Hal ini berkaitan dengan kondisi kulit pasien yang menyebabkan masalah pada penampilan dan turunnya rasa percaya diri pasien.¹⁴ Tidak hanya itu, terapi berkelanjutan yang harus didapatkan oleh pasien dapat menyebabkan masalah finansial maupun mental bagi pasien dan keluarga.³ Hal ini dibuktikan dari sebuah survei yang dilakukan di wilayah Asia Pasifik yang melibatkan 1028 responden tentang pengeluaran rumah tangga akibat dermatitis atopik di 12 negara termasuk Indonesia, diperkirakan menghabiskan sekitar \$US 583 pada dermatitis atopik derajat sedang.⁵

Etiologi dari dermatitis atopik masih belum diketahui secara pasti, diduga penyakit ini terjadi akibat berbagai faktor risiko seperti disregulasi imun, kerentanan genetik, faktor lingkungan serta terganggunya fungsi sawar kulit.^{5,15} Disfungsi sawar kulit menjadi salah satu mekanisme yang paling sering terjadi pada penderita dermatitis atopik.^{16,17} Hal ini dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas kulit terhadap rangsangan eksogen serta peningkatan *trans-epidermal water loss* (TEWL) yang nantinya akan berujung pada terjadinya xerosis.¹⁷ Tidak hanya itu, dermatitis atopik juga dikaitkan dengan ketidakseimbangan *T helper* (Th) 1 dan Th2. Hal ini dapat menyebabkan induksi sekresi sitokin Th2, seperti *interleukin* (IL)-4, IL-5, dan IL-13, serta meningkatkan produksi IgE dan jumlah *Staphylococcus aureus* pada kulit pasien.¹⁸

Beberapa kondisi yang mengganggu dermatologi juga menunjukkan bahwa terdapat gangguan pada gastrointestinal, begitupun sebaliknya. Hubungan tiga arah antara usus, kulit dan otak ini telah dikenalkan sejak pertengahan awal abad ke-20, terutama oleh dermatologis bernama Stokes dan Pillsbury. Baru-baru ini, pembahasan tentang *gut-skin axis* ini dihidupkan kembali dengan penelitian yang menunjukkan bahwa pemberian *lactobacillus* tertentu kepada tikus dapat secara nyata mengubah fenotip kulit tikus secara keseluruhan.¹⁸ Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa terdapat perbedaan antara jumlah mikrobiota usus pada pasien dermatitis atopik dengan

orang sehat.^{19,20} Pada sebuah penelitian *case-control*, anak-anak dan dewasa muda dengan dermatitis atopik secara signifikan memiliki konsentrasi *Bifidobacteria* yang lebih rendah di dalam ususnya dibanding dengan orang sehat, hal ini diukur menggunakan analisis sampel tinja pasien. Konsentrasi bakteri ini berbanding terbalik dengan tingkat keparahan penyakit pasien.¹⁸⁻²⁰

Kriteria diagnosis dari dermatitis atopik yang paling sering digunakan secara global adalah kriteria diagnosis Hanifin dan Rajka.^{21,22} Selain itu, berdasarkan “*Definition and Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis*” yang dikeluarkan oleh *Japanese Dermatology Association*, terlepas dari tingkat keparahannya, seseorang dikatakan menderita dermatitis atopik jika memiliki tiga gejala klinis berupa pruritus, distribusi dan morfologi eksim yang khas, serta perjalanan penyakit yang kronis maupun berulang.²³ Setelah diagnosis ditegakkan, tingkat keparahan penyakit secara keseluruhan harus ditentukan dengan mengevaluasi gejala objektif dan subjektif yang nantinya akan dinilai berdasarkan *scoring of atopic dermatitis* (SCORAD). Dermatitis atopik dengan indeks SCORAD di atas 50 dikategorikan sebagai dermatitis atopik derajat berat, pada tingkat sedang indeks SCORAD bernilai 25-50, dan pada derajat ringan indeks SCORAD pasien kurang dari 25.²²

Rumus dalam menghitung indeks SCORAD yaitu $A/5 + 7B/2 + C$, di mana A merupakan luas luka yang diukur menggunakan *the rule of nine* dengan skala penilaian 1-100. B merupakan tanda inflamasi berupa eritema, edema/ papul, ekskorsiasi, likenifikasi, krusta, dan kulit kering yang dinilai dari skala 0-3. Dan C yang merupakan gejala subjektif yang terdiri dari pruritus dan gangguan tidur yang masing-masing dinilai dengan *visual analogue scale* dengan skala 0-10. Nilai maksimal yang bisa didapatkan adalah 103.²⁴

Terapi standar dermatitis atopik tidak memperhitungkan patogenesis penyakit pasien. Menurut pedoman yang ada, tatalaksana penyakit ini terutama berfokus pada tingkat keparahan peradangan kulit.^{25,26} Tatalaksana untuk pasien dewasa maupun anak-anak tidak memiliki banyak perbedaan. Untuk terapi dasar dan pencegahan *flare* pada pasien dapat dilakukan edukasi lalu diberikan emolien, *bath oils*, serta menghindari kontak dengan alergen.^{22,26} Berdasarkan tingkat keparahan penyakit yang

dinilai dari indeks SCORAD, pada dermatitis atopik ringan atau eksim bersifat transien, pasien diberikan terapi reaktif dengan *topical corticosteroids* (TCS) kelas 2 atau *topical calcineurin inhibitor* (TCI), antihistamin untuk mengontrol alergi atau pruritus, antimikrobia simptomatik, crisaborole topikal. Selain itu juga dapat diberikan antiseptik yang mengandung *silver*, dan *silver coated textiles*. Pada derajat sedang atau eksim berulang, dapat diberikan terapi proaktif dengan TCI atau TCS kelas 2 atau 3, *wet wrap therapy*, terapi sinar UV (311 nm UVB, dosis medium UVA1), konseling psikosomatik serta *climate therapy*. Pada derajat berat atau eksim persisten, pada anak-anak, pasien di rawat, lalu diberi imunosupresan sistemik, cyclosporine A, methotrexate, azathioprine, dan mycophenolate mofetil. Sedangkan pada dewasa, pasien dapat dirawat, lalu diberi imunosupresan sistemik, cyclosporine A, oral glukokortikosteroid, dupilumab, methotrexate, azathioprine, mycophenolate, mofetil, psoalen + sinar UVA (PUVA), dan alitretinoin.^{21,22}

Namun penggunaan kortikosteroid dalam jangka waktu lama dan berulang ini tidak dianjurkan karena dapat memberikan efek samping yang serius bagi pasien. Seperti gangguan pada kulit, kelainan elektrolit, gangguan neuropsikologis, hingga dapat menyebabkan malformasi kongenital.^{26,27} Sebuah penelitian dengan metode *randomized, double-blind, placebo-controlled intervention trial* yang dilakukan pada 50 anak-anak usia 4-17 tahun yang diberikan kapsul yang mengandung probiotik campuran berupa *Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *B. longum* CECT 7347, dan *Lactobacillus casei* CECT dengan dosis 1×10^9 CFU, menunjukkan bahwa rerata penurunan indeks SCORAD lebih besar dibanding grup kontrol dengan penurunan kebutuhan TCS yang lebih besar.^{10,21,28}

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa mikrobiota usus memiliki potensi untuk meningkatkan kesehatan kulit. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan pada 32 sukarelawan ras Kaukasia, suplementasi *L. paracasei* diberikan selama 2 bulan. Pada akhir masa penelitian, sensitivitas kulit terhadap capsacin, dan TEWL diukur dan didapatkan hasil bahwa terjadi penurunan sensitivitas kulit dan TEWL pada grup yang diberi *L. paracasei*. Hal ini juga dikaitkan dengan peningkatan *transforming growth factor beta* (TGF- β), yaitu sebuah sitokin yang diketahui memiliki efek

menguntungkan terhadap integritas barrier. Penelitian-penelitian inilah yang mendukung konsep bahwa kulit dan usus dihubungkan melalui modulasi sistem imun melalui mikrobioma.^{29,30}

Mikrobioma usus dapat memodulasi *gut-skin axis* melalui jalur langsung dan tidak langsung. Secara langsung, triptofan yang dihasilkan oleh mikrobioma usus dapat menyebabkan sensasi gatal di kulit, sedangkan famili *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* dapat menghasilkan asam γ -aminobutirat (GABA) yang dapat menghambat rasa gatal pada kulit. Sedangkan secara tidak langsung, mikrobioma usus dapat memodulasi kadar sitokin dalam aliran darah yang nantinya akan mempengaruhi fungsi otak, ansietas, dan stres. Selain itu, kortisol yang biasanya dilepaskan dalam kondisi stres dapat mengubah permeabilitas epitel usus dan fungsi barrier dengan mengubah komposisi mikrobioma usus. Hal ini juga dapat mengubah tingkat molekul neuroendokrin yang bersirkulasi, seperti triptamin, trimetilamina, serta serotonin, yang kemudian akan memodifikasi sawar kulit dan inflamasi kulit.¹⁸

Kemungkinan adanya hubungan antara kondisi gastrointestinal dengan patogenesis penyakit ini, serta penelitian yang menyebutkan bahwa rendahnya konsentrasi *Bifidobacteria* maupun *Lactobacillus* di dalam usus berkaitan dengan kejadian dermatitis atopik, menjadi alasan agar jumlah bakteri ini ditingkatkan melalui suplementasi probiotik oral. Hal ini diharapkan dapat menjadi strategi pencegahan dan terapi baru yang menjanjikan untuk dermatitis atopik.^{20,28} Probiotik merupakan bakteri baik yang apabila dikonsumsi dalam jumlah yang tepat dapat memberikan manfaat bagi kesehatan inangnya.²⁰ Probiotik dapat mengembalikan keseimbangan mikrobioma di usus dengan meregulasikan sel T yang akan mengurangi inflamasi.²⁸ Mikroorganisme yang paling sering digunakan sebagai probiotik adalah bakteri dari famili *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, dan *Streptococcus*.^{10,31}

Mengingat tingginya prevalensi dari dermatitis atopik baik di Indonesia maupun dunia, serta cukup banyaknya penelitian yang dilakukan terkait topik ini, maka diperlukan sebuah tinjauan sistematis untuk menggambarkan dan mengetahui lebih jauh apakah suplementasi probiotik oral dapat dijadikan sebagai terapi tambahan pada pasien dermatitis atopik, tidak hanya pada usia anak-anak saja, namun juga pada usia

dewasa. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk membuat tinjauan sistematis yang berjudul Efek Suplementasi Probiotik Oral Sebagai Terapi Tambahan pada Pasien Dermatitis Atopik: Sebuah Tinjauan Sistematis. Diharapkan tinjauan sistematis ini dapat berkontribusi merangkum hasil penelitian-penelitian primer yang telah dilakukan sebelumnya guna menyajikan data yang lebih ringkas dan komprehensif.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan sebelumnya, rumusan masalah dalam tinjauan sistematis ini adalah: bagaimana efek suplementasi probiotik oral sebagai terapi tambahan pada pasien dermatitis atopik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tinjauan ini dilakukan secara sistematis untuk mengetahui efek suplementasi probiotik oral sebagai terapi tambahan pada pasien dermatitis atopik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengidentifikasi efek yang diberikan probiotik oral pada pasien dermatitis atopik.
2. Untuk mengetahui dosis, frekuensi, serta lama pemberian suplementasi probiotik oral pada pasien dermatitis atopik.
3. Untuk mengetahui *outcome* suplementasi probiotik terhadap pengurangan keparahan gejala dan perbaikan kualitas hidup pasien dermatitis atopik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Memberikan sumbangan kajian literature dan menjadi sarana pembelajaran untuk penelitian dalam bidang kesehatan serta meningkatkan pengetahuan dan kemampuan peneliti dan pembaca terkait manfaat suplementasi probiotik oral sebagai terapi tambahan pada pasien dermatitis atopik.

1.4.2 Bagi Institusi

Menjadi sumber referensi atau rujukan dalam melakukan penelitian berikutnya terkait manfaat suplementasi probiotik oral sebagai terapi tambahan pada pasien dermatitis atopik.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Menambah pengetahuan masyarakat luas tentang manfaat suplementasi probiotik oral sebagai terapi tambahan pada pasien dermatitis atopik. Selain itu tinjauan ini juga diharapkan dapat mengedukasi masyarakat bahwa suplementasi probiotik oral dalam dosis yang adekuat dapat dijadikan terapi tambahan dermatitis atopik.

