

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Dermatitis atopik merupakan peradangan kulit pada epidermis dan dermis sebagai respon terhadap pengaruh faktor ekstrinsik dan intrinsik sehingga menimbulkan kelainan klinis berupa ruam polimorfik dan gatal-gatal. Penyakit ini bersifat kronis dan berulang serta menyerang bagian tubuh tertentu, terutama wajah bayi (pada masa bayi) dan daerah fleksor ekstremitas (pada masa kanak-kanak) (Djuanda, 2007). Penyakit ini dapat menyerang pria dan wanita dari berbagai ras, anak-anak dan orang dewasa, dan lebih sering terjadi pada keluarga dengan riwayat penyakit atopik lain seperti asma bronkial atau rinitis alergi. Namun, penyakit ini lebih sering terjadi pada masa kanak-kanak dan dimulai dengan lesi akut di bagian belakang wajah dan bagian ekstremitas. Pada anak yang lebih besar, penyakit ini dapat mengenai leher dan daerah fleksura (Torres *et al.*, 2019).

Etiologi dari derma titis atopik masih belum diketahui dengan jelas. Penyakit ini diduga disebabkan oleh berbagai faktor risiko, antara lain imunodefisiensi, kerentanan genetik, faktor lingkungan, dan gangguan fungsi pelindung kulit (Patel *and* Feldman, 2017). Disfungsi pelindung kulit adalah salah satu mekanisme paling umum pada penderita dermatitis atopik. Hal ini tidak hanya meningkatkan permeabilitas kulit terhadap rangsangan eksogen, tetapi juga meningkatnya *trans-epidermal water loss* (TEWL), yang nantinya dapat menyebabkan xerosis (Grobe *et al.*, 2019). Selain itu, dermatitis atopik juga berhubungan dengan ketidakseimbangan T helper (Th) 1 dan Th2. Hal ini menginduksi sekresi sitokin Th2 seperti interleukin (IL)-4, IL-5, dan IL-13, sehingga meningkatkan produksi IgE dan jumlah *Staphylococcus aureus* pada kulit pasien (Lee *et al.*, 2018).

Dermatitis atopik dibagi menjadi tiga tahap berdasarkan usia dan distribusi lesi. Tahap pertama adalah masa bayi, saat pasien berusia kurang dari 2 tahun, pada tahap ini papula dan lepuh eritematosa biasanya muncul di pipi, dahi, dan kulit kepala, disertai rasa gatal yang parah. Daerah yang terkena rentan terhadap edema parah, disertai keluarnya cairan dan pengerasan kulit. Berikutnya adalah fase anak, tahap ini mungkin merupakan kelanjutan dari masa bayi dan berkisar antara usia 2

tahun hingga remaja. Area yang paling sering terkena adalah tangan, kaki, pergelangan tangan, pergelangan kaki, siku, dan area di belakang lutut. Tahap selanjutnya adalah masa dewasa, pada tahap ini, kerutan, wajah dan leher, lengan atas dan punggung, kaki dan jari sering terkena. Ruam ini ditandai dengan papula dan plak eritematosa kering, bersisik, dan plak likenifikasi besar yang terbentuk saat lesi menjadi kronis (Spergel *and* Paller, 2003).

Angka kejadian dermatitis atopik diperkirakan mencapai 230 juta orang, menjadikan penyakit ini menjadi salah satu penyakit kronis paling umum terjadi di seluruh dunia (Tsai *et al.*, 2019). Prevalensinya berkisar antara 15-30% pada anak-anak dan 5-10% pada orang dewasa (Rusu *et al.*, 2019). Selain itu, angka kejadian di negara maju terus meningkat sekitar dua hingga tiga kali lipat sejak tahun 1970 (Katayama *et al.*, 2017). Menurut Kelompok Studi Dermatologi Anak Indonesia (KSDAI), dermatitis atopik menempati urutan pertama dalam 10 penyakit kulit terbanyak pada anak. Angka kejadiannya mencapai 611 kasus atau 23,67% (Keles *et al.*, 2016). Penyakit ini biasanya pertama kali muncul pada 5 tahun pertama kehidupan, dengan insiden tertinggi terjadi antara usia 3 dan 6 bulan. Di antara anak-anak yang menunjukkan gejala sebelum berumur 2 tahun, 20% mengalami gejala yang menetap dan 17% mengalami gejala berulang pada usia 7 tahun. Sebaliknya, hanya sekitar 16,8% pasien dewasa yang tidak menunjukkan gejala seperti pada usia anak-anak (Avena-Woods, 2017).

Menurut WHO *Global Burden of Diseases*, dermatitis atopik merupakan penyebab utama beban penyakit non-fatal di bidang dermatologi (Torres *et al.*, 2019). Penyakit ini mempunyai dampak yang signifikan terhadap kualitas hidup individu yang terkena dampak dan keluarganya, termasuk: Gangguan tidur dan masalah psikososial pada penderita (Tsai *et al.*, 2019). Studi yang dilakukan di kawasan Asia-Pasifik (Hong Kong, Korea Selatan, Singapura, Taiwan, Tiongkok, Malaysia, Thailand, India, Indonesia, Filipina, dan Vietnam) menunjukkan bahwa dermatitis atopik memiliki dampak signifikan terhadap kualitas hidup. Pasien dengan gejala berat mengalami penurunan skor kualitas hidup. Selain itu, neurodermatitis juga dapat menimbulkan rasa malu bagi pengidapnya. Hal ini berkaitan dengan kondisi kulit pasien sehingga menimbulkan masalah kosmetik dan

menurunnya rasa percaya diri pasien (Drucker, 2017). Selain itu, pengobatan berkelanjutan yang harus dijalani pasien dapat menimbulkan permasalahan finansial dan psikologis bagi pasien dan keluarganya (Saini *and* Pansare, 2019).

Perawatan standar untuk dermatitis atopik tidak memperhitungkan patogenesis penyakit pasien. Menurut pedoman yang ada, pengobatan penyakit ini terutama berfokus pada tingkat keparahan peradangan kulit (Cabanillas *et al.*, 2017). Tidak ada perbedaan besar dalam pengobatan pasien dewasa dan anak-anak. Pasien dapat diberitahu tentang pengobatan dasar dan pencegahan kambuhnya penyakit, emolien dan *bath oils* dapat diberikan, dan kontak dengan alergen dapat dihindari (Wollenberg *et al.*, 2018).

Berdasarkan tingkat keparahan penyakit menurut indeks SCORAD, pada kasus dermatitis atopik ringan atau eksim sementara, pasien dapat menerima terapi responsif dengan kortikosteroid topikal (TCS) atau penghambat kalsineurin kelas 2 topikal (TCI); dan menerima antihistamin untuk mengendalikan alergi atau pruritus. Selain itu, bahan pengawet yang mengandung perak dan tekstil berlapis perak dapat diberikan. Untuk eksim sedang atau berulang, pengobatan agresif dengan TCI atau TCS kelas 2 atau 3, terapi bungkus basah, terapi sinar ultraviolet (UVB 311 nm, UVA1 dosis sedang), konseling psikosomatis, dan terapi iklim dapat dilakukan. Untuk eksim yang parah atau persisten pada anak-anak, pasien diberikan immunosupresan sistemik siklosporin A, metotreksat, azathioprine, dan mikofenolat mofetil. Sedangkan pasien dewasa dapat diobati dengan immunosupresan sistemik, siklosporin A, glukokortikosteroid oral, dupilumab, metotreksat, azathioprine, mikofenolat, mofetil, psoralene + sinar UVA (PUVA), dan alitretinoin (Li *et al.*, 2021).

Saat memberikan kortikosteroid, baik sistemik maupun lokal, efek sampingnya harus dipantau. Kortikosteroid sistemik harus digunakan untuk eksaserbasi penyakit Alzheimer akut dan parah yang tidak membaik dengan pengobatan lain. Pemberian steroid sistemik sebaiknya dikurangi sekaligus meningkatkan efektivitas steroid topikal dan meningkatkan hidrasi kulit. Hal ini dilakukan untuk menghindari efek *rebound* pada AD. Aturan umum saat menggunakan steroid topikal adalah memulai dengan steroid yang paling tidak manjur dan membatasi frekuensi

penggunaan. Untuk pengobatan jangka pendek (kurang dari 3 minggu), berbagai jenis kortikosteroid sistemik dapat digunakan, antara lain prednison, deksametason, betametason, triamsinolon, dan metilprednisolon. Deksametason dan betametason cocok untuk pengobatan peradangan akut yang memerlukan efek antiinflamasi yang kuat dan jangka pendek. Steroid sistemik yang paling umum digunakan dalam adalah prednison pada (56%), diikuti oleh deksametason (37,6%). Steroid sistemik diberikan kepada pasien DA pediatrik dengan penyakit DA akut dan subakut (Gök *et al.*, 2024).

Namun penggunaan kortikosteroid jangka panjang dan berulang tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan efek samping yang serius pada pasien. Misalnya: Dapat menyebabkan penyakit kulit, gangguan elektrolit, gangguan neuropsikologis, dan kelainan bawaan (Bae *et al.*, 2013). Sebuah studi intervensi acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo dilakukan pada 50 anak antara usia 4 dan 17 tahun untuk mengobati *Bifidobacteriumlactis* CECT 8145, *B. longum* CECT 7347, dan *Lactobacillus casei* CECT probiotik diberikan dalam bentuk kapsul yang berisi campuran probiotik. Hal ini menunjukkan bahwa rata-rata penurunan indeks SCORAD lebih besar dibandingkan kelompok kontrol, menunjukkan adanya penurunan kebutuhan TCS yang signifikan (Yu *et al.*, 2020).

Produksi cumi-cumi di Indonesia pada tahun 2021 mencapai volume 240.156ton atau meningkat 5,46% dari tahun sebelumnya. Di wilayah Sumatera Barat, produksi cumi-cumi mencapai volume 2.122,08ton pada tahun 2021 (Kementerian Kelautan dan Perikanan, 2022). Cumi-cumi biasanya hanya digunakan untuk kebutuhan konsumsi, tintanya seringkali tidak dimanfaatkan yang berakibat pada penumpukan limbah. Padahal, limbah tinta cumi-cumi ini dapat dimanfaatkan untuk pengembangan salah satu agen terapi. Hal ini karena limbah tinta cumi-cumi (*Loligo sp.*) mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, terpenoid, alkaloid, saponin, tanin, melanin dan lainnya yang berkhasiat sebagai antibakteri, antioksidan, antiinflamasi, antialergi dan antikanker (Jeyasanta and Patterson, 2020).

Penelitian farmasi memiliki proses yang sangat mahal, memerlukan waktu lebih dari satu dekade mulai dari penemuan hingga persetujuan. Penelitian farmasi telah



berkembang pesat dalam beberapa dekade terakhir. Kemajuan signifikan dalam penelitian ilmiah dan inovasi teknologi telah memungkinkan pengembangan kandidat obat baru yang lebih efektif dan efisien. Salah satu capaian perkembangan teknologi dalam penemuan obat adalah ditemukannya metode *in silico* (An and Cockrell, 2022). Istilah "*in silico*" mengacu pada model komputasi yang mengeksplorasi hipotesis farmakologis menggunakan metode seperti *database*, penambangan data, model homologi, pembelajaran mesin, farmakofor, hubungan struktur-aktivitas kuantitatif, dan alat analisis jaringan. Pendekatan *in silico* telah menjadi bagian penting dalam proses pengembangan obat (Bender and Cortés-Ciriano, 2021). Metode ini dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas biologis suatu senyawa terhadap suatu target. Selain itu, metode ini dapat digunakan untuk menentukan afinitas pengikatan agen terapeutik potensial terhadap targetnya dan untuk memprediksi sifat fisikokimia berbagai senyawa berdasarkan fitur molekuler dan strukturalnya. Berdasarkan keunggulan metode *in silico*, skrining komputasi (*in silico*) menjadi metode penting dalam penelitian untuk menghemat biaya, waktu, dan tenaga dibandingkan metode penemuan obat tradisional. Namun, harus ditekankan bahwa metode *in silico* merupakan pelengkap, dan bukan pengganti, penelitian eksperimental tingkat lanjut seperti *in vitro* dan *in vivo* (Gold and Edwards, 2022).

Pemanfaatan senyawa bioaktif ekstrak tinta cumi-cumi sebagai kandidat terapi dermatitis atopik dapat dieksplorasi menggunakan pendekatan komputasi (*in silico*). Hal ini didasarkan pada keunggulan metode ini dalam memprediksi sifat dan efektivitas kandidat agen terapi dalam menargetkan protein target. Tidak hanya itu, keunggulan senyawa bioaktif sebagai agen terapeutik dengan spesifisitas yang tinggi dan toksisitas rendah berpotensi dimanfaatkan sebagai antiinflamasi dermatitis atopik. Sehingga pada akhirnya, peneliti sangat tertarik untuk melakukan studi analisis bioinformatika senyawa bioaktif ekstrak tinta cumi-cumi sebagai antiinflamasi pada dermatitis atopik dengan metode *in silico*.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa bioaktif ekstrak tinta cumi memenuhi parameter sebagai kandidat agen terapi dermatitis atopik dari segi *drug likeness* dan bioaktivitas secara *in silico*?
2. Apakah senyawa aktif ekstrak tinta cumi memenuhi parameter sebagai kandidat agen terapi dermatitis atopik dari segi adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas secara *in silico*?
3. Apakah senyawa aktif ekstrak tinta cumi memiliki potensi dalam menghambat inflamasi sel menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis potensi senyawa bioaktif ekstrak tinta cumi sebagai agen terapi dermatitis atopik melalui penghambatan progresi inflamasi sel secara *in silico*.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui senyawa aktif ekstrak tinta cumi memenuhi parameter sebagai kandidat agen terapi dermatitis atopik dari segi *drug likeness* dan bioaktivitas secara *in silico*
2. Mengetahui senyawa aktif ekstrak tinta cumi memenuhi parameter sebagai kandidat agen terapi dermatitis atopik dari segi adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas secara *in silico*
3. Mengetahui hasil *molecular docking* antara senyawa aktif ekstrak tinta cumi dengan protein target dalam *pathway* ROS

## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Institusi

Data hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi dan dasar pertimbangan kepada para akademisi dan klinisi mengenai potensi pemanfaatan senyawa aktif ekstrak tinta cumi sebagai agen terapi dermatitis atopik berlebih melalui penghambatan inflamasi sel.

2. Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan kepada masyarakat mengenai khasiat tinta cumi dalam bidang kesehatan, terutama pada anti inflamasi.

3. Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Data hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai referensi untuk penelitian selanjutnya dalam proses penemuan obat (drug discovery) anti-inflamasi berbahan alam dari tinta cumi.

