

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Dermatitis atopik (DA) adalah penyakit inflamasi kulit kronis yang umumnya ditandai dengan pruritus menetap, kulit kering, dan perjalanan penyakit yang bersifat berulang, dengan awitan yang sering terjadi sejak masa kanak-kanak.<sup>1</sup> Perkembangan penyakit ini dipengaruhi oleh hubungan kompleks antara predisposisi genetik, faktor lingkungan, kerusakan sawar kulit, dan disregulasi sistem imun. Kondisi tersebut tidak hanya menimbulkan manifestasi pada kulit, tetapi juga dapat memengaruhi kualitas hidup melalui gangguan tidur, keterbatasan aktivitas, serta dampak psikososial.<sup>2</sup> Analisis kualitas hidup pada tahun 2022 terhadap pasien DA dari beberapa negara menggunakan *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) menunjukkan bahwa 44% dari 2314 pasien memiliki skor >10, yang mencerminkan dampak besar terhadap kualitas hidup. Dampak tersebut terutama ditemukan pada pasien dengan DA derajat sedang hingga berat serta penyakit yang berulang.<sup>3,4</sup>

Dermatitis atopik termasuk penyakit inflamasi kulit kronis yang memiliki beban epidemiologis tinggi dan jumlah kasus yang terus bertambah. Berdasarkan *Global Burden of Disease Study* (GBD), estimasi jumlah kasus DA di seluruh dunia mencapai sekitar 107 juta pada tahun 1990 dan meningkat menjadi 129 juta pada tahun 2021. Analisis proyeksi GBD memperkirakan jumlah kasus tersebut dapat melebihi 148 juta pada tahun 2050.<sup>5,6</sup> Berdasarkan laporan tahun 2023 dari 13 Poliklinik Dermatologi Venereologi pada Rumah Sakit Institusi Pendidikan Dokter

Spesialis di Indonesia, tercatat 243 kasus DA pada anak (0,9%) dan 223 kasus pada dewasa (0,86%) dari total 25.930 kunjungan. Data RSUP Dr. M. Djamil Padang menunjukkan prevalensi DA pada anak sebesar 1,1% pada tahun 2022, 1,8% pada tahun 2023, dan 2,7% pada tahun 2024 (Data non publikasi).

Dermatitis atopik memiliki etiologi yang melibatkan berbagai faktor.<sup>7</sup> Predisposisi genetik, termasuk perubahan pada gen yang berkaitan dengan fungsi sawar epidermis, dapat mengganggu integritas sawar kulit dan meningkatkan *Transepidermal Water Loss* (TEWL). Kondisi tersebut menyebabkan kulit lebih kering dan meningkatkan penetrasi alergen maupun mikroorganisme.<sup>8</sup> Faktor lingkungan turut memengaruhi perjalanan penyakit, antara lain paparan alergen inhalan seperti tungau debu rumah, polusi udara, bahan iritan kimia, dan stres psikologis.<sup>9</sup> Pada fase akut DA, respons imun didominasi oleh aktivitas sel T helper 2 (Th2) dengan produksi berbagai sitokin, termasuk interleukin-4 (IL-4), IL-5, IL-13, dan IL-31.<sup>10</sup>

Di antara mediator tersebut, IL-4 dan IL-13 memiliki peran penting dalam patogenesis DA karena keduanya mengaktifkan jalur pensinyalan *Janus kinase-signal transducer and activator of transcription* (JAK-STAT).<sup>11</sup> Aktivasi reseptor yang melibatkan IL-4R $\alpha$  oleh IL-4 dan IL-13 selanjutnya mengaktifkan komponen Janus kinase, yaitu JAK1, JAK3, dan TYK2.<sup>11</sup> Aktivasi tersebut menyebabkan fosforilasi STAT6 dan pembentukan dimer STAT6 yang kemudian mengalami translokasi ke nukleus. Proses ini mengatur transkripsi berbagai gen yang berkaitan dengan inflamasi dan respons alergi. Aktivasi sumbu IL-4/IL-13-STAT6 selanjutnya memperkuat respons Th2 dan produksi imunoglobulin E (IgE).<sup>11,12</sup> Selain memengaruhi respons imun, IL-4 dan IL-13 juga mengganggu fungsi sawar

epidermis melalui penekanan ekspresi protein struktural, termasuk filaggrin, loricrin, dan involucrin. Gangguan tersebut dapat meningkatkan permeabilitas epidermis dan mempertahankan proses inflamasi pada DA. Sitokin lainnya seperti IL-5 utamanya berperan dalam regulasi diferensiasi eosinofil, dan IL-31 dominan dalam mekanisme pruritus melalui aktivasi serabut saraf sensorik. Jalur sitokin IL-4 dan IL-13 memiliki pengaruh yang lebih luas dan sentral dalam patogenesis DA.<sup>11,12</sup>

Penatalaksanaan DA meliputi berbagai modalitas topikal dan sistemik. Kortikosteroid topikal tetap digunakan sebagai salah satu terapi utama karena kemampuannya mengendalikan inflamasi. Penggunaan dalam jangka panjang dapat dibatasi oleh risiko atrofi kulit, telangiectasis, dan fenomena rebound.<sup>13</sup> Inhibitor kalsineurin topikal, seperti takrolimus dan pimekrolimus, dapat menjadi pilihan alternatif, meskipun penggunaannya dapat disertai sensasi terbakar dan biaya terapi yang relatif tinggi.<sup>14</sup> Sejumlah terapi yang lebih baru menargetkan jalur IL-4 dan IL-13 sebagai mediator utama inflamasi DA dan telah menunjukkan efektivitas klinis yang tinggi. Pendekatan tersebut terutama diterapkan melalui terapi sistemik, termasuk agen biologik seperti dupilumab. Ketersediaan agen topikal berbahan alam yang secara spesifik ditujukan untuk memodulasi jalur IL-4 dan IL-13 masih terbatas.

Pemanfaatan tanaman herbal sebagai sumber kandidat terapi untuk penyakit inflamasi kulit terus mendapat perhatian dalam penelitian. Salah satu tanaman yang berpotensi adalah seledri (*Apium graveolens* L.), yang banyak ditemukan dan dibudidayakan di Indonesia, termasuk Sumatera Barat. Seledri mengandung berbagai senyawa bioaktif, antara lain flavonoid berupa apigenin, apigetrin, dan

luteolin, serta furanokumarin, fitosterol, dan minyak atsiri.<sup>15</sup> Berbagai komponen tersebut telah dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, imunomodulator, dan mendukung proses regenerasi jaringan. Apigenin sebagai salah satu flavonoid utama seledri memiliki beragam aktivitas biologis, termasuk kemampuan memodulasi respons inflamasi dan sistem imun.<sup>16</sup>

Pemanfaatan ekstrak seledri secara langsung menghadapi beberapa kendala, terutama terkait standardisasi kadar bahan aktif yang dapat dipengaruhi oleh kondisi lingkungan, metode ekstraksi, dan penyimpanan.<sup>17</sup> Aspek keamanan juga perlu diperhatikan karena furanokumarin memiliki sifat fototoksik dan berpotensi menimbulkan reaksi kulit setelah paparan ultraviolet.<sup>18</sup> Laporan klinis serta kajian toksikologi menunjukkan bahwa ekstrak seledri dapat berkaitan dengan iritasi, fotosensitisasi, maupun dermatitis kontak pada individu tertentu.<sup>19,20</sup> Oleh karena itu, penelitian terhadap komponen aktif yang lebih terdefinisi seperti apigenin dapat memberikan pendekatan yang lebih terarah dibandingkan penggunaan ekstrak seledri secara langsung.

Apigenin terdapat pada berbagai tanaman, termasuk seledri (*Apium graveolens* L.), chamomile (*Matricaria chamomilla*), dan peterseli (*Petroselinum crispum*). Seledri dipilih sebagai sumber apigenin dalam penelitian ini karena ketersediaannya relatif luas di Indonesia serta dapat dibudidayakan dengan mudah. Kandungan apigenin pada seledri yang relatif tinggi dibandingkan beberapa sumber tanaman lain juga mendukung pemanfaatannya sebagai bahan untuk memperoleh atau memurnikan apigenin.<sup>21</sup>

Bukti mengenai aktivitas antiinflamasi apigenin telah dilaporkan melalui berbagai penelitian. Tinjauan literatur tahun 2023 menunjukkan bahwa apigenin

dapat memodulasi beberapa jalur pensinyalan inflamasi, termasuk JAK/STAT, yang berpotensi memengaruhi produksi sitokin proinflamasi seperti IL-4 dan IL-13.<sup>22</sup> Selain itu, apigenin dilaporkan dapat memengaruhi ekspresi IL-31 melalui modulasi jalur MAPK dan NF- $\kappa$ B.<sup>23</sup> Pada model tikus rinitis alergi, pemberian apigenin juga dikaitkan dengan kadar IL-4, IL-5, dan IL-13 yang lebih rendah serta peningkatan IFN- $\gamma$ .<sup>24</sup> Apigenin yang diberikan secara injeksi intraperitoneal 25 mg/kg/hari ditemukan mampu menekan proliferasi keratinosit, ekspresi sitokin proinflamasi, serta jalur STAT3 dan NF- $\kappa$ B.<sup>25</sup>

Penelitian yang secara khusus mengevaluasi apigenin pada model dermatitis atopik masih terbatas. Yano dkk. (2009) meneliti pemberian apigenin melalui diet pada hewan model dermatitis atopik. Studi tersebut menunjukkan perbaikan skor dermatitis disertai kadar serum IgE dan IgG1 yang lebih rendah. Pemberian apigenin juga menghambat fosforilasi STAT6 yang diinduksi oleh IL-4.<sup>26</sup> Niu dkk. (2023) mengevaluasi aktivitas apigenin terhadap *Staphylococcus epidermidis* pada konteks dermatitis atopik dan melaporkan kemampuan apigenin yang lebih besar dibandingkan kuersetin dalam menghambat pertumbuhan bakteri serta pembentukan biofilm.<sup>27</sup>

Aktivitas apigenin dalam penggunaan topikal juga telah diteliti. Man dkk. (2012) menggunakan apigenin 0,1% yang dilarutkan dalam etanol pada mencit dengan dermatitis dan menemukan perbaikan klinis, histopatologi, serta fungsi sawar stratum korneum.<sup>28</sup> Hou dkk. (2013) menggunakan sediaan topikal apigenin 0,1% pada mencit dengan kulit normal dan melaporkan perbaikan fungsi sawar kulit, diferensiasi epidermis, serta metabolisme lipid.<sup>29</sup> Pada penelitian yang lebih

baru, Ruscinc dkk. (2024) melaporkan bahwa gel apigenin 0,1% dapat digunakan dengan aman pada manusia.<sup>30</sup>

Choi dkk. (2016) juga mengevaluasi penggunaan apigenin dalam sediaan topikal dan melaporkan bahwa krim apigenin 1% secara *in vitro* meningkatkan viabilitas fibroblas dermis manusia setelah paparan UVA serta menekan ekspresi MMP-1. Berdasarkan temuan tersebut dan penelitian terdahulu mengenai penggunaan apigenin secara topikal, penelitian ini menggunakan konsentrasi 0,1% dan 1% untuk mengevaluasi respons terapeutik pada model dermatitis atopik serta melihat perbedaan efek antara kedua konsentrasi tersebut. Sediaan krim dipilih sebagai bentuk formulasi karena apigenin memiliki sifat lipofilik dan kelarutan air yang rendah, serta menunjukkan stabilitas yang baik pada pH kulit. Karakteristik tersebut mendukung penggunaannya dalam formulasi berbasis krim.

Hingga saat ini, tidak ada satu pun model hewan coba yang dapat menyamai secara sempurna penyakit dermatitis atopik pada manusia. Mencit *Mus musculus* strain BALB/c banyak digunakan sebagai model dalam penelitian imunologi dermatitis atopik karena kecenderungannya menghasilkan respons imun tipe Th2. Karakteristik tersebut menjadikan BALB/c sesuai untuk digunakan dalam pemodelan patogenesis dermatitis atopik.<sup>31</sup>

odel dermatitis atopik pada mencit BALB/c dapat dibentuk melalui induksi menggunakan 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB), yaitu hapten kimia yang mampu menembus kulit dan berinteraksi dengan protein intraseluler sehingga memicu respons hipersensitivitas tipe lambat serta inflamasi kronis.<sup>32</sup> Induksi tersebut menghasilkan karakteristik klinis dan histopatologis yang menyerupai DA pada manusia, termasuk eritema, likenifikasi, peningkatan IgE serum, serta ekspresi

sitokin Th2 seperti IL-4 dan IL-13. Dibandingkan induksi menggunakan ovalbumin, DNCB memiliki prosedur yang relatif sederhana, cepat, dan ekonomis serta dapat menghasilkan lesi kulit atopik secara konsisten.<sup>32</sup> Kombinasi BALB/c dan DNCB karena itu dapat digunakan sebagai model praklinis untuk mempelajari imunopatogenesis dan mengevaluasi kandidat terapi DA.

Pada pasien dermatitis atopik, derajat keparahan penyakit secara klinis dapat dinilai menggunakan instrumen seperti SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) dan EASI (*Eczema Area and Severity Index*).<sup>33</sup> Pada model hewan, salah satu parameter yang digunakan adalah DSS (*Dermatitis Severity Score*) untuk menilai manifestasi inflamasi kulit setelah induksi. Penilaian DSS mencakup eritema, edema, ekskoriiasi, dan kulit kering, dengan masing-masing komponen diberi skor 0 untuk tidak ada, 1 untuk ringan, 2 untuk sedang, dan 3 untuk berat.<sup>34</sup>

Berdasarkan berbagai temuan tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh krim apigenin konsentrasi 0,1% dan 1% terhadap kadar IL-4 dan IL-13 pada model dermatitis atopik mencit BALB/c yang diinduksi DNCB. Penelitian yang menguji apigenin dengan formulasi dan parameter tersebut masih belum ditemukan sebelumnya. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan dasar bagi pengembangan kandidat terapi berbahan alam yang berpotensi digunakan sebagai terapi adjuvan pada dermatitis atopik.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian krim apigenin memengaruhi derajat keparahan klinis berdasarkan *Dermatitis Severity Score* serta kadar IL-4 dan IL-13 pada model dermatitis atopik mencit BALB/c?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian krim apigenin terhadap derajat keparahan klinis berdasarkan *Dermatitis Severity Score* serta kadar IL-4 dan IL-13 pada model dermatitis atopik mencit BALB/c.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

- 1.3.2.1 Mengetahui pengaruh pemberian krim apigenin 0,1% dan 1% terhadap kadar IL-4 pada model dermatitis atopik mencit BALB/c dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (basis krim) dan kontrol positif (mometason 0,1%).
- 1.3.2.2 Mengetahui pengaruh pemberian krim apigenin 0,1% dan 1% terhadap kadar IL-13 pada model dermatitis atopik mencit BALB/c dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (basis krim) dan kontrol positif (mometason 0,1%).
- 1.3.2.3 Mengetahui pengaruh pemberian krim apigenin 0,1% dan 1% terhadap derajat keparahan klinis (*Dermatitis Severity Score*) pada model dermatitis atopik mencit BALB/c dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (basis krim) dan kontrol positif (mometason 0,1%).

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Penelitian di Bidang Ilmu Pengetahuan

- 1.4.1.1 Menambah pengetahuan tentang peranan krim apigenin 0,1% dan 1% terhadap derajat keparahan klinis berdasarkan *Dermatitis Severity Score* (DSS), kadar IL-4 dan IL-13 model dermatitis atopik mencit BALB/c.

1.4.1.2 Menjadi penelitian dasar dalam melakukan penelitian lanjutan dan uji klinis dengan pemberian krim apigenin sebagai terapi dermatitis atopik.

#### **1.4.2 Manfaat untuk Praktisi Kesehatan**

Penelitian ini dapat memberikan informasi kepada praktisi kesehatan lainnya mengenai pengaruh krim apigenin pada dermatitis atopik.

