

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dermatitis atopik (DA), yang biasa dikenal sebagai eksim atopik, merupakan inflamasi kronis berulang akibat reaksi hipersensitivitas tipe 1 pada kulit (Goldsmith et al. 2012). DA umumnya terjadi pada anak-anak, terutama pada bayi, dan menghilang pada 50% individu usia remaja, tetapi bisa menetap sampai individu mencapai usia dewasa. Menurut data dari *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, lebih dari 20% anak di beberapa negara menderita DA, dengan angka kejadian yang berbeda-beda di setiap negara. Asia Pasifik, Mediterania Timur, dan India memiliki angka kejadian sekitar 2-6%. Prevalensi DA di Australia, Inggris, dan Skandinavia mencapai 20%. Di Indonesia, berdasarkan data Kelompok Studi Dermatologi Anak Indonesia, kejadian DA tertinggi dari 10 besar penyakit kulit pada anak, dengan 611 kasus atau 23,67% (Kelompok Studi Dermatologi Anak Indonesia 2014).

Penanganan DA bertujuan untuk menghilangkan gejala dan mencegah kekambuhan penyakit. Penatalaksanaan non medikamentosa dilakukan dengan edukasi dan konseling pasien dan orang tua, modifikasi gaya hidup, dan mengontrol serta menghilangkan siklus gatal dan garukan (Kelompok Studi Dermatologi Anak Indonesia 2014; Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit Indonesia 2017). Penatalaksanaan medikamentosa dilakukan dengan pemberian kortikosteroid topikal pada kasus ringan-sedang dan sistemik pada kasus berat (Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit Indonesia 2017). Kortikosteroid topikal menjadi pilihan utama dalam pengobatan karena dapat menghambat respons inflamasi dengan menghambat enzim fosfolipase A dan IL-1 α (Johan 2015). Penggunaan kortikosteroid topikal yang berkepanjangan atau intens dapat menyebabkan atrofi kulit, telangietaksis, hipertrikosis, dermatitis perioral, hiperpigmentasi,

hipopigmentasi, fotosensitivitas, *striae*, purpura, dan erupsi akneiformis (Johan 2015; Gabros et al. 2020). Pengobatan untuk mengatasi efek samping penggunaan kortikosteroid topikal yaitu menghentikan penggunaan secara perlahan maupun langsung sesuai dengan potensi dan lama pemakaian kortikosteroid topikal.

Pegagan (*Centella asiatica* Linn.) dan kunyit (*Curcuma longa* Linn.) merupakan tanaman yang tersebar luas di Indonesia. Pegagan merupakan tumbuhan yang berasal dari daerah tropis, seperti di Indonesia, India, dan Tiongkok. Pegagan biasa disebut sebagai daun kaki kuda dan antanan. Sejak zaman dahulu pegagan biasa digunakan sebagai pengobatan tradisional karena memiliki berbagai macam kandungan yang baik untuk kesehatan. Pegagan mengandung *pentacyclic triterpenes* yang berperan dalam efek anti alergi, anti inflamasi, anti fibrotik, anti oksidan, dan anti bakteri (Chandrika and Prasad Kumara 2015). Pada DA terjadi peningkatan sitokin inflamasi yang menyebabkan penyakit menjadi bertambah parah. Pada penelitian sebelumnya ditemukan bahwa pemberian ekstrak pegagan secara oral mengandung *asiatic acid* (30%), *madecassic acid* (30%), dan *asiaticoside* (40%) yang dapat menurunkan aktivasi makrofag dan sitokin IL-1 β , menurunkan regulasi dari iNOS dan COX-2 serta menurunkan pelepasan TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 (Park et al. 2017).

Kunyit (*Curcuma longa* Linn.) merupakan tanaman yang tersebar di wilayah Asia Tenggara. Sejak zaman dahulu, kunyit sering digunakan untuk berbagai pengobatan karena bersifat anti inflamasi, anti oksidan, anti bakteri, anti virus, dan anti fungi (Yuan Shan and Iskandar 2018). Kunyit juga biasa digunakan sebagai pewarna dan pengharum. Kunyit mengandung kurkumin dan minyak atsiri yang bersifat anti inflamasi dan anti oksidan (Vaughn et al. 2016; Kocaadam and Şanlier 2017). Kurkumin dapat mengatasi penyakit kulit dengan karakteristik hiperproliferasi dan diferensiasi abnormal keratinosit (Vaughn et al. 2016). Pada penelitian sebelumnya, kurkumin juga berperan sebagai anti alergi dan anti inflamasi dengan menyeimbangkan sel Th1 dan sel Th2 (Shin et al. 2015). Pada DA, terjadi peningkatan asam arakidonat dan fosfolipid seluler yang menyebabkan inflamasi dan pada penelitian sebelumnya kurkumin dapat menekan produksi asam arakidonat dan fosfolipid seluler dengan menghambat aktivitas fosfolipase A2

(Yuan Shan and Iskandar 2018). Pada DA juga terjadi peningkatan aktivasi sel Th2 yang merupakan sel yang merangsang produksi sitokin inflamasi pada DA. Kurkumin secara oral dapat menurunkan aktivasi sel Th2 dan sitokin inflamasi pada DA dengan menurunkan regulasi transkripsi faktor dari sel Th2 yaitu GATA-3 dan STAT-6. Efek samping penggunaan jangka panjang pegagan dan kunyit dalam pengobatan juga jarang ditemukan. Dalam penelitian ini digunakan salep dengan bahan aktif ekstrak etanol pegagan dan ekstrak etanol kunyit sebagai pengobatan alternatif DA.

Penelitian ini dilakukan pada model mencit yang diinduksi ovalbumin untuk membentuk model DA. Mekanisme sensitisasi alergi oleh ovalbumin yaitu dengan menggeser respons imun hewan percobaan ke sel Th2 (Yoo et al. 2014). Salep hidrokortison 1% yang merupakan obat golongan kortikosteroid topikal umumnya digunakan sebagai terapi utama DA digunakan sebagai pembanding dari salep ekstrak etanol pegagan dan salep ekstrak etanol kunyit.

1.2. Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, identifikasi masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

- Apakah salep ekstrak etanol pegagan mengurangi diameter lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.
- Apakah salep ekstrak etanol pegagan mengurangi jumlah sel PMN pada lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.
- Apakah salep ekstrak etanol kunyit mengurangi diameter lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.
- Apakah salep ekstrak etanol kunyit mengurangi jumlah sel PMN pada lesi DA model pada mencit yang diinduksi ovalbumin.
- Apakah potensi salep ekstrak etanol pegagan dan salep ekstrak etanol kunyit setara dalam mengurangi diameter lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.

- Apakah potensi salep ekstrak etanol pegagan dan salep ekstrak etanol kunyit setara dalam mengurangi jumlah sel PMN pada lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.

1.3. Maksud dan Tujuan

Maksud dan tujuan penelitian ini yaitu,

- Mengetahui efektivitas salep ekstrak etanol pegagan dalam mengurangi diameter lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.
- Mengetahui efektivitas salep ekstrak etanol pegagan dalam mengurangi jumlah sel PMN pada lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.
- Mengetahui efektivitas salep ekstrak etanol kunyit dalam mengurangi diameter lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.
- Mengetahui efektivitas salep ekstrak etanol kunyit dalam mengurangi jumlah sel PMN pada lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.
- Mengetahui kesetaraan potensi salep ekstrak etanol pegagan dan salep ekstrak etanol kunyit dalam mengurangi diameter lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.
- Mengetahui kesetaraan potensi salep ekstrak etanol pegagan dan salep ekstrak etanol kunyit dalam mengurangi jumlah sel PMN pada lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

Manfaat akademik dari penelitian ini adalah untuk memberi pengetahuan tentang efek salep ekstrak pegagan dan kunyit sebagai zat anti inflamasi terhadap dermatitis atopik.

1.4.2. Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah untuk menemukan terapi alternatif untuk dermatitis atopik.

1.5. Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

1.5.1. Kerangka Pemikiran

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit kulit yang bersifat inflamasi kronis. DA terjadi karena tiga faktor utama yaitu disfungsi sawar kulit, disregulasi sistem imun, dan ketidakseimbangan mikroba. DA juga dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan (Goldsmith et al. 2012; Boothe et al. 2017; Kim et al. 2019). Disfungsi sawar kulit meningkatkan daya penetrasi antigen di sel Langerhans, sel dendritik epidermal, dan sel dendritik dermal yang mengalami inflamasi. Hal ini menyebabkan sel Th2 teraktivasi untuk memproduksi IL-4 dan IL-13. Sebagai anti inflamasi, pegagan akan menekan ekspresi dari mRNA yang dihasilkan oleh sel Th2 (George et al. 2009; Griana 2019). Aktivasi sel Th2 dan sitokin inflamasi juga dapat ditekan oleh kurkumin dengan menurunkan regulasi transkripsi faktor dari sel Th2 yaitu GATA-3 dan STAT-6 (Sharma et al. 2020). Sel keratinosit yang mengalami inflamasi akan menghasilkan *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP). TSLP akan mengaktivasi OX40 *ligand-expressing* dDCs untuk merangsang sel Th2 mengeluarkan IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, COX-2 eotaxins, CCL17, CCL18 yang menstimulasi infiltrasi DCs, sel mast, dan eosinofil. Kandungan *pentacyclic triterpenes* pada pegagan dapat menekan IL-4, IL-5, IL-6, dan COX-2 yang merupakan sitokin inflamasi pada DA. Penurunan sel Th2 oleh kurkumin pada kunyit akan menekan IL-5 sehingga terjadi penurunan kadar eosinofil yang menyebabkan gangguan infiltrasi eosinofil ke jaringan (Ningrum et al. 2016).

Tiga fase disregulasi sistem imun pada DA yaitu fase sensitisasi, fase inisiasi, dan fase lambat. Pada fase sensitisasi, akan terjadi perkembangan sel T dan sel B. Alergen masuk akan dikenali oleh *dendritic cell* di epidermis yang akan mengubah

Th0 menjadi Th1 dan Th2. Th2 mengeluarkan sitokin inflamasi yang merangsang terbentuknya IgE dan mengaktivasi eosinofil. Kandungan *madecassic acid* pada pegagan dapat menghambat pelepasan TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 sehingga mengganggu pembentukan IgE dan aktivitas eosinofil. Kurkumin menghambat kemotaksis eosinofil ke jaringan dengan menekan mediator sel mast melalui jalur *Mitogen-Activated Protein Kinase*. Pada fase inisiasi, ikatan silang antara IgE dan F ϵ ERI akan menghasilkan respons inflamasi pada DA. Fase ini akan menyebabkan pelepasan histamin, COX-2, *platelet-activating factor*, LTC 4, LTD 4, LTE 4, IL-4, IL-5, IL-13 (Kim et al. 2019). Pegagan dan kunyit secara oral dapat menghambat fase inisiasi DA dengan menekan produksi *Nuclear factor-kappa B* (NF- κ B) yang berperan dalam respons inflamasi DA. Pada fase lambat, kemokin akan menyebabkan migrasi sel T spesifik alergen ke area yang terpapar antigen. Sel Th1 yang memproduksi IFN- γ dan TNF- α akan mengaktivasi dan mengapoptosis keratinosit pada kulit, sel epitel bronkus, dan sel otot polos paru. Pegagan dan kunyit sebagai anti alergi pada DA menurunkan IFN- γ dan TNF- α yang merupakan sitokin yang menstimulasi sitokin inflamasi lainnya pada keratinosit (George et al. 2009; Griana 2019).

Ketidakeimbangan mikroba disebabkan kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada kulit. *S. aureus* merangsang ekspansi *T-cell-independent B-cell*, meningkatkan regulasi sitokin pro inflamasi seperti TSLP, IL-4, IL-12, IL-22, serta merangsang degranulasi sel mast yang menyebabkan inflamasi pada kulit (Boothe et al. 2017; Kim et al. 2019).

Ovalbumin (OVA) merupakan salah satu protein dalam putih telur yang dapat menyebabkan reaksi alergi. Melalui pemeriksaan RT-PCR kuantitatif *real time*, OVA terbukti dapat meningkatkan sitokin inflamasi yang berperan pada DA seperti IL-4, IL-13, dan IFN- γ (Wang et al. 2007). IL-4 dan IL-13 akan merangsang sel B menghasilkan antibodi IgE yang menginduksi respons imun terhadap alergen. Sel yang berperan penting dalam DA seperti sel eosinofil dan sel mast juga meningkat dengan sensitisasi OVA yang berulang (Wang et al. 2007).

Parameter yang digunakan secara makroskopis yaitu diameter lesi dan secara mikroskopis yaitu jumlah sel polimorfonuklear (PMN). Secara makroskopis,

Universitas Kristen Maranatha

pegagan dan kunyit dapat mengurangi diameter lesi DA dengan menurunkan ketebalan epidermis dan infiltrasi dermis dari sel-sel inflamasi (Shin et al. 2015; Kocaadam and Şanlier 2017). Sel PMN termasuk dalam sel darah putih yang memiliki kemampuan untuk fagositosis. Reaksi dari sitokin inflamasi akan menginduksi sel PMN yang berasal dari aliran darah menuju lokasi peradangan. Sel PMN yang terdiri dari eosinofil, neutrofil, dan basofil merupakan sel yang berperan dalam penyakit inflamasi (De Benedetto et al. 2009). Sel eosinofil merupakan sel yang berperan penting dalam perjalanan penyakit DA. Sel eosinofil yang diaktivasi oleh IL-3 dan IL-5 akan menyebabkan peningkatan *nitric oxide synthase* (iNOS) sehingga jumlah sel eosinofil pada lesi DA semakin meningkat. Hal ini memperparah rusaknya jaringan pada lesi DA sehingga menyebabkan inflamasi menjadi kronis. Pegagan dan kunyit berperan sebagai zat antioksidan dengan menekan ekspresi iNOS. Pemeriksaan selisih jumlah sel PMN secara mikroskopis bertujuan untuk melihat kondisi jaringan yang terkena DA dengan lebih detail.

1.5.2. Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka pemikiran di atas, hipotesis penelitian ini adalah :

- Salep ekstrak etanol pegagan mengurangi diameter lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.
- Salep ekstrak etanol pegagan mengurangi jumlah sel PMN pada lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.
- Salep ekstrak etanol kunyit mengurangi diameter lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.
- Salep ekstrak etanol kunyit mengurangi jumlah sel PMN pada lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.
- Salep ekstrak etanol pegagan dan salep ekstrak etanol kunyit setara dalam mengurangi diameter lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.
- Salep ekstrak etanol pegagan dan salep ekstrak etanol kunyit setara dalam mengurangi jumlah sel PMN pada lesi model DA pada mencit yang diinduksi ovalbumin.