

Sel Punca Mesenkimal Sebagai Terapi Dermatitis Atopik yang Menjanjikan

Ni Made Ariyuliami Savitri, Putu Ristyaning Ayu

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Dermatitis atopik merupakan peradangan pada kulit yang berlangsung kronis dan residif, disebabkan oleh berbagai faktor pemicu seperti genetik, abnormalitas sawar kulit epidermis, respon imun tubuh yang berlebihan, serta asupan makanan yang dikonsumsi. Gejala utamanya adalah gatal yang berkepanjangan terutama pada malam hari dan menyebabkan timbulnya kelainan kulit berupa papul, likenifikasi, eritema, erosi, eksudasi, dan krusta. Predileksi dan lesi dermatitis atopik bergantung pada usia terjadinya dermatitis. Sel punca mesenkimal memiliki kemampuan imunomodulator yang unik dengan menekan produksi dari mediator-mediator inflamasi, sehingga dapat digunakan untuk mengobati berbagai penyakit inflamasi. Sel punca mesenkimal merupakan pilihan terapi yang menjanjikan pada dermatitis atopik. Efikasi dan mekanisme kerjanya telah terbukti secara preklinis dan klinik. Pada uji preklinis yang dilakukan pada hewan coba sel punca mesenkimal mampu menghambat sel TH2 sehingga mengurangi produksi dari IL-4 dan IgE. Pada percobaan klinis yang dilakukan pada penderita dermatitis atopik sedang dan berat, terjadi perbaikan klinis berupa pengurangan area dermatitis, penurunan angka pruritus, penurunan jumlah eosinofil dan penurunan produksi dari IgE. Pada percobaan preklinis maupun klinis tidak terdapat efek samping yang berarti, reaksi yang timbul dikarenakan cara pemberian obat yang dilakukan.

Kata kunci: dermatitis atopik, imunomodulator, sel punca mesenkimal

Mesenchymal Stem Cell As Promising Therapy of Atopic Dermatitis

Abstract

Atopic dermatitis is a chronic and residual inflammation of the skin, caused by various trigger factors such as genetics, abnormalities of the skin barrier epidermis, excessive body immune response, and intake of food consumed. The symptoms of rashes are prolonged at night and the cause of skin disorders with papules, lichenification, erythema, erosion, exudation, and crusting. Predilection and atopic dermatitis lesions depend on the elderly of dermatitis. Mesenchymal stem cells have unique immunomodulatory capabilities with the production of inflammatory mediators, so they can be used to treat various inflammatory diseases. Mesenchymal stem cells are a promising treatment option in atopic dermatitis. efficacy and mechanisms in preclinical and clinical has proven. In preclinical tests performed on animals models mesenchymal stem cells inhibit TH2 cells thus reducing the production of IL-4 and IgE and In clinical trials conducted in patients with moderate and severe atopic dermatitis, clinical clearance of the atopic dermatitis area, decreased pruritic numbers, decreased eosinophil count and decreased production of IgE. In both preclinical and clinical trials there were no significant side effects, reactions arising from the way the drug was administered.

Keyword: atopic dermatitis, Immunomodulatory, mesenchymal stem cells

Korespondensi: Ni Made Ariyuliami Savitri, alamat vila mutiara, Jl Bumi Manti I, Labuan Ratu, Kedaton, Bandar Lampung, Lampung, HP 081213494046, e-mail yuliami.made@gmail.com

Pendahuluan

Dermatitis atopik (DA) merupakan peradangan kulit kronis dan residif, disertai rasa gatal, umumnya dermatitis atopik terjadi selama masa bayi dan anak-anak dikarenakan berbagai faktor, antara lain peningkatan kadar IgE serum, kelainan sawar kulit, kelainan imunologik dan riwayat keluarga yang menderita penyakit atopi seperti asma bronkial, konjungtivitis alergi dan rinitis alergi, kelainan kulit yang timbul berupa papul yang gatal yang kemudian mengalami ekskoriasi dan likenifikasi pada daerah lipatan.¹

Berbagai penelitian menyatakan bahwa prevalensi dari dermatitis atopik makin meningkat sehingga merupakan masalah kesehatan besar. Di Amerika, Eropa, Jepang, Australia serta negara industri lainnya prevalensi

DA anak mencapai 20% sedangkan pada orang dewasa hanya 1-3%.² Di negara agraris prevalensi DA jauh lebih rendah dengan rasio pria dan wanita 1:3 yang artinya lebih banyak wanita yang menderita dermatitis atopik.¹ DA sebagian besar muncul pada tahun pertama (eksema infantil) ditandai dengan kemerahan, bersisik yang mengenai pipi dan kulit kepala serta daerah popok, sebagian besar akan sembuh pada usia 5 tahun. Rasa gatal dan rasa sakit yang hebat adalah keluhan utama penderita DA, rasa gatal tersebut akan memicu penderita untuk menggaruk bagian tubuh yang gatal sehingga mengalami abrasi atau fisura, mengakibatkan bakteri terutama stafilokokus dan virus herpes simpleks menginfeksi lapisan

epidermis kulit dapat menimbulkan erupsi generalisata serta demam.³

Dermatitis atopik cenderung diturunkan 75 % pada kembar monozigot dan 30% pada kembar dizigot, lebih dari seperempat anak dari seorang ibu yang mengalami DA akan mengalami DA.⁴ Bila salah satu orang tua menderita penyakit atopi maka separuh lebih dari anak akan cenderung mengalami atopi juga.¹

Asia Pasifik membuat penatalaksanaan DA yang holistik yang tertuang pada 5 pilar penatalaksanaan DA yang meliputi edukasi pasien, pencegahan dan modifikasi faktor pencetus, peningkatan fungsi sawar kulit yang optimal, penatalaksanaan kelainan kulit dan inflamasi, serta mengontrol siklus gatal garuk.⁵ Kepatuhan terapi DA yang rendah serta penyakit yang bersifat kronis dan residif membuat ketidakpuasan pada terapi DA. Kegagalan atau terapi yang tidak adekuat akan menyebabkan lesi radan yang rekuren yang dapat mengganggu kualitas hidup pasien.⁵

Pengembangan terapi untuk mengobati penyakit kulit telah dilakukan selama bertahun-tahun, salah satunya adalah pengobatan menggunakan *stem cell* (sel punca). Sel punca merupakan sel yang belum memiliki kemampuan untuk membentuk jaringan tubuh, sel punca memiliki 2 sifat khas yaitu kemampuan berdiferensiasi menjadi sel lain dan kemampuan meregenerasi dirinya sendiri.⁶ Salah satu jenis sel punca yang digunakan untuk terapi adalah *mesenchymal stem cell* (sel punca mesenkimal), sel punca mesenkimal terdapat pada seluruh organ tubuh terutama di daerah perivaskuler dengan terbanyak kandungan sel punca terdapat pada tali pusat, sumsum tulang dan jaringan adiposa.⁷

Sel punca mesenkimal memiliki sifat imunomodulator yang unik yang dapat digunakan untuk penyakit inflamasi pada kulit, studi menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal dapat digunakan sebagai terapi penyakit inflamasi kronis seperti dermatitis atopik.⁸

Isi

Dermatitis atopik diakibatkan oleh multifaktorial diantaranya adalah:

1. Genetik

Genetik memainkan peran penting pada dermatitis atopik, kromosom 5q31-33 mengandung kumpulan famili gen sitokin IL-3, IL-4, IL-13, dan GM-CSF yang

diekspresikan oleh sel TH2. IL-4 berperan penting dalam DA. IL-4 mempengaruhi predisposisi DA dan terdapat hubungan yang erat antara polimorfisme spesifik gen kinase sel mas dan DA.¹

2. Sawar Kulit

Sawar kulit terletak pada lapisan epidermis paling atas, yaitu stratum korneum, stratum korneum berfungsi mengatur permeabilitas kulit, mempertahankan kelembaban kulit, melindungi kulit dari mikroorganisme dan sinar ultraviolet, serta menghantarkan rangsang motorik dan sensorik. Stratum korneum terbentuk dari korneosit yang dikelilingi sel lemak, terdiri dari *ceramide*, kolesterol, dan asam lemak bebas. *Ceramide* akan berikatan dengan korneosit akan menghalangi hilangnya air dari lapisan kulit. Korneosit yang mengalami pemecahan filagrin akan memproduksi *natural moisturizing factor* (NMF). Pada penderita DA terdapat terdapat abnormalisasi pada sawar epidermis menyebabkan gangguan dari permeabilitas, pertahanan mikroorganisme, dan kandungan lipid yang berubah, ukuran korneosit berubah menjadi lebih kecil mengakibatkan bahan-bahan iritan, alergen, dan mikroba mudah masuk dalam kulit, hal ini terjadi karena pada penderita DA terjadi mutasi gen filagrin sehingga terjadi gangguan dalam pembentukansawar kulit.⁹

3. Respon imun pada kulit

Penderita DA lebih rentan terhadap infeksi bakteri dan virus, pada fase awal DA respon sel T akan didominasi oleh TH2, namun setelah itu terjadi pergeseran dan didominasi oleh sitokin TH1 yang mengakibatkan pelepasan kemokin dan sitokin proinflamasi seperti IL-4, IL-5 dan TNF yang merangsang produksi IgE serta respon inflamasi sistemik, akibatnya timbul gatal pada kulit.^{1,9}

4. Faktor pemicu lain

Pada anak-anak makanan dapat berperan dalam patogenesisnya, makanan yang paling sering menyebabkan DA adalah telur, susu, gandum, kedelai, dan kacang tanah.¹

Manifestasi klinis dari DA umumnya kulit penderita *xerosis* (kering), pucat/redup, dan kehilangan air lewat epidermis meningkat, kaki mungkin mengalami hiperlinearitas, rambut

kering dan mudah rapuh, dan pada bawah mata menjadi lebih gelap dan terdapat lipatan ganda.⁴

Dermatitis atopik dibagi menjadi 3 fase, yaitu:

1. Dermatitis infantil
Dermatitis infantil terjadi saat usia 2 bulan sampai 2 tahun, lesi pada dahi dan pipi berupa eritema, papulovesikel yang halus, karena gatal digosok lalu pecah, eksudatif pada akhirnya membentuk krusta. Lesi kemudian meluas ketempat lain seperti scalp, leher, pegelangan tangan, lengan dan tungkai. Rasa gatal yang mengganggu membuat anak gelisah, susah tidur, dan sering menangis.^{1,4}
2. Dermatitis pada anak-anak
Lesi yang timbul dapat merupakan kelanjutan dari DA infantil atau timbul sendiri, lesi pada anak-anak biasanya lebih kering, tidak begitu eksudatif, lebih banyak papul, likenifikasi, dan sedikit squama, DA yang berat lebih dari 50% bagian tubuh dapat memperlambat pertumbuhan.^{1,4}
3. Dermatitis pada remaja dan dewasa
Lesi yang timbul pada remaja berupa plak papular-erimatosus dan bersquama, atau plak likenifikasi yang gatal, predileksinya biasanya pada siku, lipatan lutut, samping leher, dahi, dan sekitar mata. Pada dewasa distribusi lesi kurang karakteristik. Penderita atopik beresiko 70% dapat menderita dermatitis tangan, biasanya pemicunya sabun dan air.¹

Diagnosis dermatitis atopik berdasarkan pada kriteria Hanifin dan Rajka, diagnosis DA harus memiliki 3 kriteria mayor dan 3 kriteria minor yaitu¹:

Kriteria mayor :

- a. Pruritus
- b. Dermatitis di muka atau ekstensor pada bayi dan anak
- c. Dermatitis di fleksura pada dewasa
- d. Dermatitis kronis atau residif
- e. Riwayat atopi pada penderita atau keluarganya

Kriteria mayor:

- a. Xerosis
- b. Infeksi kulit
- c. Dermatitis non spesifik pada tangan atau kaki
- d. Iktiosis/hiperlinier palmaris/ keratosis pilaris
- e. Pitiriasis alba
- f. Dermatitis di papila mammae

- g. *White dermographism* dan *delayed blanch response*
- h. Keilitis
- i. Lipatan intra orbita
- j. Konjungtivitis berulang
- k. Karatokonius
- l. Katarak subkapsular anterior
- m. Orbita menjadi gelap
- n. Muka pucat atau eritem
- o. Gatal bila berkeringat
- p. Intoleransi wol atau pelarut lemak
- q. Aksentuasi perifolekular
- r. Hipersensitif terhadap makanan
- s. Perjalanan penyakit dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan emosi
- t. Tes alergi kulit tipe dadakan positif
- u. Kadar IgE serum meningkat
- v. Awitan pada usia dini

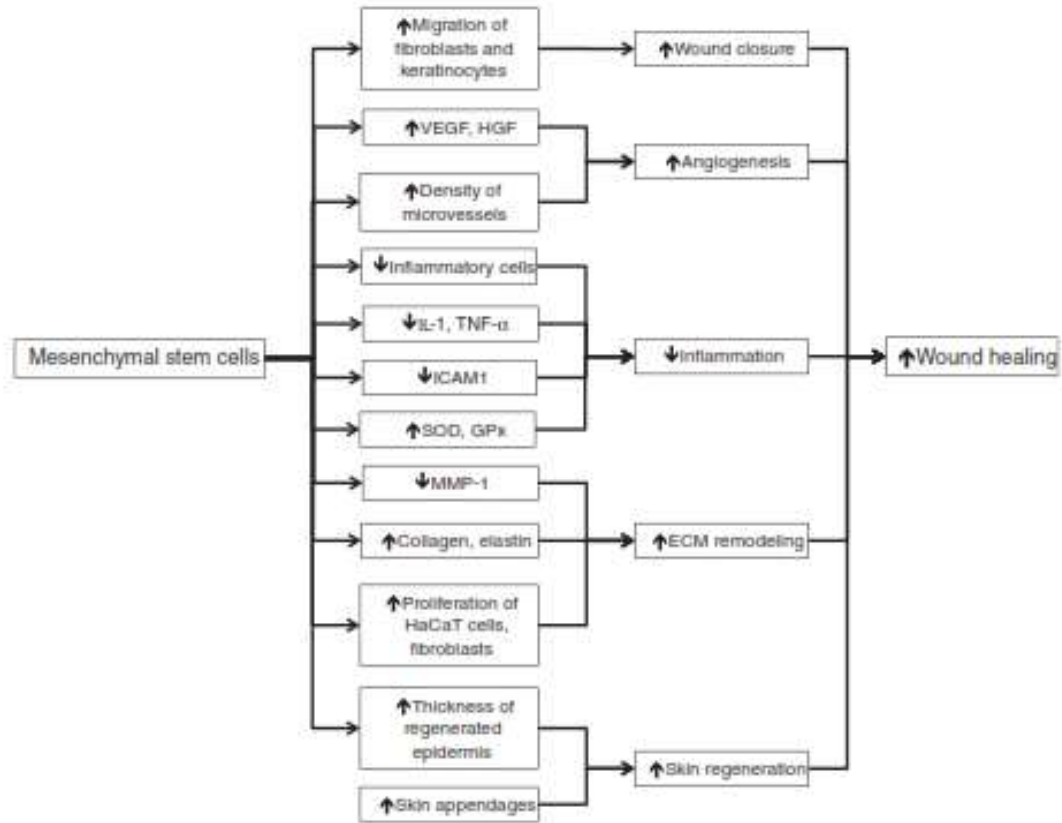
Kriteria diagnosis Hanifin dan Rajka disederhanakan oleh William dkk sehingga menjadi satu set kriteria untuk pedoman diagnosis yang dapat diulang dan divalidasi, pedoman ini dapat digunakan pada orang dewasa, anak, berbagai ras, dan telah divalidasi didalam populasi, kriteria William dkk yaitu:¹⁰

1. Harus ada: rasa gatal pada anak yang ditandai dengan garukan dan gosokan
2. Ditambah 3 atau lebih kriteria berikut:
 1. Lesi pada lipatan kulit seperti pada siku, belakang lutut, bagian depan pergelangan kaki atau sekeliling leher (termasuk pipi pada anak dibawah 10 tahun)
 2. Riwayat asma bronkial atau *hay fever* (riwayat penyakit atopi pada keluarga tingkat pertama dari anak dibawah umur 4 tahun)
 3. Riwayat kulit kering pada tahun terakhir
 4. Ekzema pada lipatan
 5. Mulai terkena pada usia dibawah 2 tahun (tidak digunakan pada anak <4 tahun)

Sel punca mesenkimal memiliki kemampuan yang sangat baik dengan bekerja melalui 5 jalur utama yaitu:¹¹

1. Kemampuan imunomodulator dengan menekan migrasi sel inflamasi, menekan produksi IL-1, TNF- α , ICAM1 dan meningkatkan produksi SOD, GPx, IL-10
2. Meningkatkan remodeling ekstra seluler matriks melalui peningkatan kolagen, serat elastis, fibroblas dan menurunkan produksi MMP-1

3. Meningkatkan regenerasi kulit dengan meningkatkan ketebalan epidermis yang diregenerasi dan melengkapi struktur kulit yang hilang
4. Meningkatkan proses angiogenesis dengan meningkatkan produksi VEGF, HGF serta meningkatkan kepadatan dari pembuluh darah
5. Pada luka sel punca mesenkimal bekerja dengan meningkatkan migrasi dari fibroblas dan keratinosit sehingga mempercepat penutupan luka



Gambar 1. Mekanisme kerja sel punca mesenkimal¹¹

Meski saat ini telah berkembang berbagai pengobatan untuk DA, namun hingga saat ini DA tidak dapat disembuhkan sepenuhnya. Oleh karena itu beberapa penelitian meneliti tentang efek sel punca mesenkimal pada DA. Penelitian dengan penyuntikan IV klonal sel punca mesenkimal sum-sum tulang *syngeneic* dan *allogeneic* yang dilakukan pada hewan coba, mampu mengurangi tingkat keparahan DA dengan mengurangi ekspresi dari IL-4 kulit dan mengurangi kadar IgE serum, ini terjadi akibat mekanisme dari sel punca mesenkimal yang mampu menekan respon peradangan melalui inhibisi dari aktivitas sel TH2. Selain sel punca mesenkimal sum-sum tulang yang dilakukan melalui injeksi IV, sel punca mesenkimal tali pusat manusia (hUCB-MSC) yang diberikan secara lokal pada hewan coba menunjukkan potensi terapeutik yang sangat luar biasa dibanding dengan pemberian IV.⁸

Efikasi dari sel punca mesenkimal tali pusat manusia secara konsisten dikonfirmasi pada uji klinis fase I/IIa dengan pasien DA derajat sedang dan berat, pemberian sel punca mesenkimal tali pusat manusia dosis tunggal secara *subcutan* menunjukkan efikasi klinis yang berbeda bergantung pada dosis yang diberikan, 6 dari 11 (55%) pasien dengan dosis tinggi (5×10^7 sel) mengalami pengurangan 50% pada area eksim, penurunan angka pruritus sebesar 58%, dan penurunan jumlah eosinofil serta penurunan serum IgE, tidak terjadi efek samping yang berarti, efek samping yang timbul karena reaksi lokal seperti kemerahan, indulasi, memar atau nyeri disekitar tempat suntikan.¹²

Ringkasan

Dermatitis atopik (DA) merupakan peradangan kulit kronik dan residif yang sering terjadi pada bayi dan anak-anak. DA disebabkan

karena beberapa faktor seperti kelainan imunologik, kelainan sawar kulit, riwayat keluarga menderita penyakit atopi dan produk makanan tertentu seperti susu, kacang, telur. DA biasanya muncul pada tahun pertama kelahiran ditandai dengan kemerahan, kulit kepala dan pipi bersisi, dapat terjadi juga pada daerah popok bayi. Penderita DA umumnya memiliki kulit yang kering, pucat/redup, kadar lipid epidermis berkurang dan terjadi peningkatan kehilangan air melalui epidermis. Keluhan utama penderita DA adalah nyeri dan gatal sehingga membuat penderita menggaruk bagian lesi hingga timbul berbagai macam kelainan kulit berupa papul, likenifikasi, eritema, erosi, eksudasi, dan krusta. Menurut fase usia, DA dibagi menjadi 3 yaitu DA infantil yang terjadi pada usia 2 bulan sampai 2 tahun, DA pada anak-anak usia 2 sampai 10 tahun, dan DA pada remaja dan dewasa. Diagnosis DA dapat ditegakkan dengan kriteria yang dibuat oleh Hanifin dan Rajka yang terdiri atas kriteria mayor dan kriteria minor, atau dengan kriteria

Hanifin dan Rajka yang telah di modifikasi oleh Wiliam dkk.

Saat ini banyak terapi yang ada untuk pengobatan DA namun DA tidak dapat dihilangkan sepenuhnya. Terapi menggunakan sel punca mesenkimal menjadi pilihan terapi yang dapat berpotensi menyembuhkan DA dengan baik. Sel punca mesenkimal memiliki efek menekan respon inflamasi dengan menekan migrasi sel-sel inflamasi, menekan produksi dari IL-1, TNF- α , dan sitokin lain, serta dapat meregenerasi kulit dengan cepat.

Simpulan

Sel punca mesenkimal memiliki kemampuan imunomodulator yang unik, mampu mempercepat proses remodeling matriks ekstraseluler, dan meningkatkan proses regenerasi sehingga sel punca mesenkimal menjadi terapi yang menjanjikan untuk dermatitis atopik, disamping itu juga tidak terdapat efek samping yang berarti pada penggunaannya.

Daftar Pustaka

1. Sularsito SA, Djuanda S. Dermatitis. Dalam: Djuanda A, Hamzin M, Aisah S, editor. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2013. hlm. 138-46.
2. Kim HS, Yun JW, Shin TH, Lee SH, Lee BC, Yu KR, et al. Human umbilical cord blood mesenchymal stem-derived PGE2 dan TGF- β 1 alleviate atopic dermatitis by reducing mast cell degranulation. *Stem Cells*. 2015; 33(4):1254-66.
3. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi konsep klinis proses-Proses penyakit. Jakarta: EGC; 2006.
4. Thomsen SF. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN Allergy*. 2014;1(1):1-7.
5. Herwanto N, Hutomo M. Studi Retrospektif : penatalaksanaan dermatitis atopik (retrospective study : management of atopic dermatitis) [internet]. Surabaya: E-journal Universitas Airlangga; 2014 [disitasi tanggal 27 Agustus 2017]. Tersedia dari: http://e-journal.unair.ac.id/index.php/BIKK/article/download/2344/pdf_1
6. Jusuf AA. Aspek dasar sel punca embrionik (Embryonic Stem Cell) dan Potensi Pengembangannya [internet]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2008 [disitasi tanggal 20 juli 2017]. Tersedia dari: <http://staff.ui.ac.id>.
7. Chen G, Yue A, Ruan Z, Yin Y, Wang R, Ren Y, Dkk. Comparison of biological characteristics of mesenchymal stem cells derived from maternal-origin placenta and Wharton's jelly. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):228.
8. Shin TH, Kim HS, Choi S, Kang KS. Mesenchymal stem cell therapy for inflammatory skin diseases: clinical potential and mode of action. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):244.
9. Movita T. Tatalaksana dermatitis atopik. *Cdk-222*. 2014;41(11):828-31.
10. Evina B. Clinical manifestations and diagnostic criteria of atopic dermatitis. *Majority*. 2015;4(4):23-30.
11. Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):37.
12. Kim H, Lee JH, Roh K-H, Jun HJ, Kang KS, Kim TY, Dkk. Clinical trial of human umbilical cord blood-derived stem cells for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis : phase I/IIa. *Stem Cells*. 2016;35(1):248-55.

