



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Memilah Informasi dan Data bagi Klinisi di Era Digital

Peran uji tempel nevirapin dalam pelacakan penyebab erupsi obat penderita HIV

Generalized fixed drug eruption: sebuah laporan kasus jarang

Penatalaksanaan psoriasis tipe plak dengan kombinasi terapi secukinumab dan metotreksat : serial kasus

Vulvar Intraepithelial Neoplasia Differentiated (dVIN) yang tegak dengan pemeriksaan imunohistokimia P40 dan Ki67

Kelainan imunodefisiensi primer di bidang dermatologi

Modalitas terapi bedah eksisi dan liposuction sebagai tatalaksana bromhidrosis aksilaris

Pigmented purpuric dermatoses

Etiopatogenesis kelainan kulit kering pada diabetes melitus tipe 2

Peran *zinc oxide* pada dermatitis atopik

MDVI	Vol. 48	No. 3	Hal. 95 - 153	Jakarta Juli 2021	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	---------------	----------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial : Memilah Informasi dan Data bagi Klinisi di Era Digital	<i>Anesia Tania</i>	95
ARTIKEL ASLI		
Peran Uji Tempel Nevirapin dalam Pelacakan Penyebab Erupsi Obat Penderita HIV	<i>Risna Handriani*, Niken Indrastuti, Satiti Retno Pudjiati</i>	96 - 99
LAPORAN KASUS		
<i>Generalized Fixed Drug Eruption</i> : Sebuah Laporan Kasus Jarang	<i>Joses Saputra*, Rahadi Rihatmadja, Eylene Meisyah Fitri, Endi Novianto, Cinthia Christina Dewi</i>	100 - 104
Penatalaksanaan Psoriasis Tipe Plak dengan Kombinasi Terapi Secukinumab dan Metotreksat : Serial Kasus	<i>Lukman Ariwibowo*, Densy Violina Haryanti, Eka Narayana, Eko Riyanto, Dian Ardiana</i>	105 - 109
<i>Vulvar Intraepithelial Neoplasia Differentiated (dVIN)</i> yang Tegak dengan Pemeriksaan Imunohistokimia P40 dan Ki67	<i>Kharisma Yuliasis Widiastri*, Yulia Eka I, Paranita Ferronika, Satiti Retno Pudjiati, Yohanes Widodo Wirohadidjo</i>	110 - 114
TINJAUAN PUSTAKA		
Kelainan Imunodefisiensi Primer di Bidang Dermatologi	<i>Rhida Sarly Amalia*, Windy Keumala Budianty, Nia Kurniati, Evita Halim Effendi</i>	115 - 122
Modalitas Terapi Bedah Eksisi dan Liposuction sebagai Tatalaksana Bromhidrosis Aksilaris	<i>Ratih Purnamasari Nukana*, IGN Darmaputra</i>	123 - 129
<i>Pigmented Purpuric Dermatoses</i>	<i>Grady Garfendo*, Fitriani Fitriani, Inda Astri Aryani, Soenarto K, Nopriyati, Sarah Diba</i>	130 - 139
Etiopatogenesis Kelainan Kulit Kering pada Diabetes Melitus Tipe 2	<i>Lili Legiawati</i>	140 - 146
Peran <i>Zinc Oxide</i> pada Dermatitis Atopik	<i>Wieka Budhiwidayanti*, Agustina Tri Pujiastuti</i>	147 - 153

MEMILAH INFORMASI DAN DATA BAGI KLINISI DI ERA DIGITAL

Pandemi COVID-19 masih menjadi salah satu topik utama di tahun ini, meskipun secara perlahan kehidupan mulai kembali menuju normal. Selama menjalani pandemi dan pembatasan sosial ini, salah satu yang paling menonjol adalah fokus masyarakat pada kesehatan dan banjirnya informasi mengenai kesehatan, terutama dalam bentuk digital. Banyak pendapat baik dari ahli maupun non-ahli yang sering kali menyebabkan informasi menjadi simpang siur dan memancing kontroversi. Data dan informasi yang salah akan memicu perilaku kesehatan yang salah sehingga mengakibatkan kondisi fisik dan mental yang menurun. Berbagai insiden karena salah informasi dilaporkan di berbagai negara, termasuk Indonesia. Beberapa contoh yang bisa kita lihat adalah perilaku berjemur berlebihan, konsumsi obat keras seperti hidoksiklorokuin dan ivermektin secara bebas, serta penolakan vaksin karena berbagai hoaks yang beredar.

Sebagai dokter dan klinisi yang berhadapan dengan data dan informasi baru setiap hari, kita memiliki tanggung jawab terhadap pasien dan masyarakat untuk dapat memilah dan membagikan informasi yang benar serta berbasis bukti dan penelitian. Karena itulah kita harus menghargai jurnal ilmiah dan pertemuan ilmiah, baik digital maupun non digital, sebagai sumber informasi yang terpercaya. Meski demikian, kita tetap harus kritis dan skeptis dalam menerima data baru dan membaca penelitian yang sudah dipublikasi. Beberapa kali penelitian di jurnal yang cukup terpercaya pun dapat ditarik kembali pada kemudian hari, karena adanya masalah dalam pengolahan data.

Seorang dokter juga harus memahami bahwa ada kemungkinan bias dalam memilah informasi baru. Kepercayaan dan prejudis tiap individu akan mempengaruhi bagaimana kita menilai suatu informasi. Kita mempercayai para pelopor dan ahli di bidang kita, terutama yang berpikir, bicara, dan berpenampilan seperti kita. Hal ini disebut *ethnocentrisme*, yaitu tendensi untuk lebih menghargai hal yang berkaitan dengan kelompok kita sendiri. Ini membuat kita memiliki sense of belonging dalam kelompok atau spesialisasi kita sendiri, namun cenderung kurang meyakini hal baru yang datang dari kelompok luar. Dalam sejarah, hal ini sangat sering terjadi, misalnya mengenai perilaku mencuci tangan oleh Semmelweis pada zamannya, yang

dianggap tidak sesuai dengan praktik sehari-hari, padahal hal tersebut saat ini merupakan kunci untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien.

Bagaimana caranya agar seseorang bisa memilah apakah suatu data baru itu salah atau memang merupakan inovasi? Jawabannya adalah dengan menelaah data baru tersebut berkali-kali. Penelitian menunjukkan bahwa seseorang yang sudah lebih berpengalaman cenderung lebih sulit menerima ide baru, mulai dari alat dan obat baru, *telemedicine*, media sosial dan hal-hal baru lainnya. Penting untuk mengenali bias kita dan jangan terlalu cepat mengesampingkan ide atau hal baru yang berbeda dengan pendapat atau keseharian kita.

Kami di MDVI menghargai dan membuka pintu lebar-lebar untuk penelitian dan publikasi ilmiah dari berbagai sumber, termasuk para residen dan SpDV baru, dan juga spesialisasi selain dermatologi venereologi yang dapat memperluas wawasan kita. Kami juga menyambut beberapa staf baru di tim editorial dan akan mengundang sejawat yang lain untuk menjadi mitra bestari kami. Pada edisi ini, terdapat artikel asli mengenai “Peran Uji Tempel Nevirapin untuk Mengetahui Penyebab Alergi Obat pada Pasien HIV”. Selain itu, terdapat laporan kasus jarang seperti “*Generalized Fixed Drug Eruption*”, serial kasus penggunaan kombinasi terapi baru, yaitu “Secukinumab dan Metotreksat, pada Psoriasis Tipe Plak yang Luas”, dan “Penggunaan Pemeriksaan Imunohistokimia untuk Menegakkan Diagnosis *Vulvar Intraepithelial Neoplasia Differentiated*”. Untuk memperbarui ilmu kita, terdapat artikel tinjauan pustaka “*Liposuction* sebagai Terapi Bromhidrosis”, “*Pigmented Purpuric Dermatitis*” dan “*Kelainan Defisiensi Imun Primer di Bidang Dermatologi*”. Kami harap edisi ini dapat dinikmati dan menambah wawasan kita semua, serta berguna dalam keseharian praktik. Kami mengundang sejawat sekalian untuk terus mengirimkan karya ilmiah ke MDVI dan mendukung kami untuk terus meningkatkan kualitas.

Anesia Tania
Tim Editorial MDVI

PERAN ZINC OXIDE PADA DERMATITIS ATOPIK

Wieka Budhiwidayanti, Agustina Tri Pujiastuti*

RSU Denisa Gresik, Indonesia

ABSTRAK

Dermatitis atopik (DA) merupakan bentuk eksim yang paling umum dijumpai, dengan perkiraan prevalensi global mencapai 22,5% atau melebihi seperlima populasi global. Patogenesis DA merupakan proses kompleks dan multifaktorial yang melibatkan interaksi antara faktor intrinsik seperti imunitas dan genetik dengan faktor ekstrinsik seperti lingkungan, sinar ultraviolet (UV), alergen, dan gaya hidup dapat berperan dalam perkembangan DA. Tata laksana DA terdiri dari identifikasi dan pencegahan faktor pencetus, mempertahankan integritas sawar kulit, mengurangi proses inflamasi, dan mencegah infeksi sekunder. Saat ini, penggunaan zinc oxide (ZnO) sebagai terapi potensial pada DA telah banyak dipelajari. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa ZnO memiliki efek positif terhadap DA. Pemberian ZnO topikal telah diketahui memiliki banyak efek terapeutik pada DA karena ZnO memiliki sifat anti-inflamasi, antioksidan, dan antibakterial, yang sesuai dengan prinsip tata laksana DA, sehingga ZnO dapat digunakan sebagai salah satu strategi pengobatan DA. Namun, beberapa penelitian lain juga menemukan beberapa efek samping ZnO yang perlu diperhatikan, seperti potensi alergi dan toksisitas ZnO. Penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk mengetahui peran dan pertimbangan penggunaan ZnO topikal dalam tata laksana DA.

Kata kunci : dermatitis atopik, eksim, tata laksana topikal, zinc oxide

THE ROLE OF ZINC OXIDE IN ATOPIC DERMATITIS

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is the most common form of eczema, with an estimated global prevalence of 22.5% or more than one-fifth of the global population. The pathogenesis of AD is a complex and multifactorial process involving the interaction between intrinsic factors including immunity and genetics, with extrinsic factors including the environment, ultraviolet (UV) light, allergens, and lifestyle that might play a role in the development of AD. AD management include identifying and preventing precipitating factors, maintaining the skin barrier integrity, reducing the inflammatory process, and preventing infection. Currently, the use of zinc oxide (ZnO) as AD therapy has been studied. Various studies have shown that ZnO has positive effects on AD patients. Topical ZnO has been known to have many therapeutic effects because of its anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial properties, which are in accordance with the principles of AD management. Therefore, ZnO can be used as one of the AD treatment strategies. However, several other studies have also found some side effects of ZnO such as allergic reaction and toxicity. Further research is still needed to determine the role and considerations of using topical ZnO as AD treatment.

Keywords: atopic dermatitis, eczema, topical treatment, zinc oxide

Korespondensi:

Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 736 Gresik
Telp: 081331434172 / (031) 3950552
E-mail: w13ka@yahoo.com

PENDAHULUAN

Dermatitis atopik (DA) merupakan suatu kondisi inflamasi kulit kronik akibat interaksi kompleks faktor imunologis, hereditas, dan lingkungan, dengan tingkat rekurensi yang tinggi.¹ Prevalensi DA secara global telah meningkat dalam 30 tahun terakhir, dengan perkiraan antara 0,9% hingga 22,5%,² dan lebih sering terjadi pada populasi anak yaitu sekitar 20% dibandingkan dengan populasi dewasa sebesar 3%.³ Etiologi DA belum diketahui secara pasti. Faktor genetik dan lingkungan diduga terlibat sebagai faktor risiko DA. Patogenesis DA merupakan suatu proses kompleks yang melibatkan berbagai komponen, yaitu (1) kerusakan genetik yang menyebabkan defek sawar kulit sehingga terbentuk respons imun (hipotesis *outside-in*), (2) perubahan imunologis dari dalam hingga memicu kerusakan sawar kulit (hipotesis *inside-out*), dan (3) disbiosis atau perubahan komposisi mikrobioma komensal.^{2,4,5}

Peran mikronutrisi telah dikaitkan dengan perubahan pada ketiga mekanisme terjadinya DA. Elemen yang diduga memiliki peranan besar adalah *zinc* (Zn). Meskipun mekanisme pasti dari hubungan antara status Zn dalam tubuh dan munculnya DA masih kurang dipahami, konsentrasi Zn yang rendah diduga dapat menyebabkan DA melalui ketiga mekanisme tersebut. Zn merupakan suatu mikronutrien penting yang mengkatalisis aktivitas enzim, berkontribusi pada struktur protein dan mengatur ekspresi gen. Zn memiliki sifat antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, dan *ultraviolet* (UV)-*protective* sehingga sering digunakan dalam bidang dermatologi. Keunggulan dan sifat Zn tersebut diduga relevan dalam patogenesis dan tata laksana DA.^{2,6} Beberapa penelitian telah menunjukkan tata laksana dengan suplementasi Zn oral dapat mengatasi DA terkait konsentrasi Zn yang rendah.^{7,8} *well-defined, erythematous, erosive plaques on the abdomen* (Panel A Namun, baru-baru ini juga telah diusulkan bahwa *zinc oxide* (ZnO) topikal memberikan efek antioksidan dan antibakterial pada kulit, sehingga baik untuk digunakan sebagai tata laksana DA. ZnO topikal juga diketahui dapat digunakan pada eksim ringan hingga sedang sebagai monoterapi tanpa efek samping yang signifikan atau, jika diperlukan, sebagai terapi tambahan dengan agen farmakologis lainnya. Penggunaan jangka panjang ZnO juga cenderung bersifat aman.^{2,9} Tinjauan pustaka ini akan membahas mengenai peran dan fungsi ZnO topikal sebagai tata laksana DA.

FISIOLOGI ZINC DALAM TUBUH MANUSIA

Zn berperan penting dalam regulasi dan pemeliharaan semua jaringan tubuh manusia, termasuk perkembangan, diferensiasi, dan pertumbuhan sel, karena merupakan kofaktor untuk lebih dari 1.000 reaksi enzimatik dan lebih dari 2.000 faktor transkripsi. Dalam keratinosit, Zn secara substansial terlibat dalam diferensiasi serta proses penyembuhan luka dan antiinflamasi. Pada orang dewasa, kadar Zn dipertahankan 2–3 gram secara fisiologis yang terdistribusi pada berbagai jaringan (60% pada otot rangka, 30% pada tulang, 5% pada hati, 5% pada kulit dan 2–3% pada jaringan lain). Sedangkan pada serum, kadar Zn yang tersimpan hanya kurang 0,1% total Zn tubuh. Dalam prakteknya, nilai normal kadar Zn serum orang dewasa berkisar antara 80-120 µg/dL (12.24-18.36 µmol/L). Pada anak laki-laki dan perempuan yang berusia kurang dari sepuluh tahun, nilai normal kadar Zn serum yaitu >66 µg/dL. Sedangkan pada anak laki-laki dan perempuan yang berusia 10 tahun keatas, nilai normal kadar Zn serum yaitu >74 µg/dL dan ≥70 µg/dL.¹⁰⁻¹²

Zn endogen berasal dari pankreas dan sekresi empedu, sedangkan sumber Zn eksogen adalah dari diet. Sekitar 0,1% dari total Zn diperoleh dari asupan makanan harian. Diet yang kaya akan Zn yaitu daging, makanan laut, produk susu (termasuk ASI), sayuran, dan biji-bijian.¹³ Untuk mempertahankan homeostasis, tubuh dapat menyesuaikan hingga sepuluh kali lipat peningkatan asupan Zn harian. Zn dari makanan diserap terutama di usus halus. Kemampuan tubuh untuk menyerap Zn meningkat hingga 90% bila ketersediaan Zn terbatas. Ketika terlalu banyak Zn yang diambil, Zn dikeluarkan dari saluran pencernaan dan dibuang melalui sel-sel epitel yang mengelupas dari mukosa. Saat Zn didistribusikan di dalam tubuh, setiap pengangkut Zn secara ketat mengatur kadar Zn sesuai dengan jaringan, jenis sel, dan tingkat organ. Homeostatis Zn dalam tubuh diregulasi oleh dua tipe *transporter* (*solute-linked carrier families*, SLC) yaitu *zinc transporters ZnT*, yang dikodekan oleh gen SLC30A1 hingga SLC30A10, serta protein *transporter Zrt-like* dan *Irt-like ZIP*, yang dikode oleh gen SLC39A1 ke SLC39A14. ZnT dan ZIP mengangkut Zn ke arah yang berlawanan. ZIP meningkatkan kadar Zn dalam sitosol, sedangkan ZnT memediasi pengangkutan Zn dari sitosol ke dalam kompartemen ekstraseluler atau intraseluler lainnya.¹⁰⁻¹²

Tabel 1. Etiologi Defisiensi Zinc (disadur dari Glutsch, dkk).¹⁰

Asupan yang tidak mencukupi (tipe I)	Peningkatan ekskresi Zn (tipe II)	Malabsorpsi (tipe III)	Peningkatan kebutuhan Zn (tipe IV)
<ul style="list-style-type: none"> • Bayi: Kadar Zn serum rendah pada wanita menyusui Kadar Zn rendah dalam ASI • Nutrisi parenteral • Diet tertentu • Anoreksia nervosa • Bulimia 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal: Diare persisten Fistula usus • Urin: Sirosis hati Infeksi Penyakit ginjal Diabetes mellitus Alkohol Diuretik • Luka bakar • Keringat berlebihan • Hemodialisis • Hemolisis 	<ul style="list-style-type: none"> • Herediter Akrodermatitis Enteropatika <i>Cystic fibrosis</i> • Gastrointestinal: Penyakit Crohn Kolitis ulseratif Penyakit celiac <i>Irritable bowel syndrome (IBS)</i> Penyakit hati dan pankreas • Obat-obatan: Penisilamin Diuretik Valproat • Asupan asam fitat / tembaga/besi yang tinggi • Operasi bariatrik 	<ul style="list-style-type: none"> • Kehamilan • Menyusui • Bayi prematur • Usia lanjut

DEFISIENSI ZINC

Sebagian besar literatur medis tentang defisiensi Zn membahas *acrodermatitis enteropathica* (AE) yang merupakan suatu bentuk penyakit hereditas langka.⁸ Namun, defisiensi Zn yang didapat (*acquired*) sebenarnya jauh lebih umum dijumpai. Defisiensi Zn yang didapat disebabkan berbagai hal dan diklasifikasikan menjadi empat jenis berdasarkan etiologinya, yaitu penurunan *intake*, penurunan kadar Zn, malabsorpsi, dan peningkatan kebutuhan (Tabel 1).¹⁰

Gambaran klinis dari defisiensi Zn sangat beragam. Trias khas manifestasi klinis defisiensi Zn yaitu dermatitis periorifisial, alopecia, dan diare yang sering disertai gejala nonspesifik lain misalnya gangguan penyembuhan luka, disgeusia, disosmia, rabun senja, dan/atau imunodefisiensi. Pasien yang mengalami defisiensi Zn lebih mudah mengalami infeksi bakteri dan jamur, tidak hanya pada kulit. Hal tersebut kemungkinan disebabkan oleh efek yang dimediasi Zn pada fungsi leukosit tertentu. Defisiensi Zn juga dapat menyebabkan gangguan tumbuh kembang pada anak. Manifestasi defisiensi Zn pada kulit terdiri dari plak eksim atau psoriasiform berbatas tegas, seringkali disertai kerak dan skuama perifer. Selanjutnya,

vesikel atau pustul mungkin muncul. Lesi biasanya terjadi di daerah akral, periorifisial, dan anogenital. Oleh karena itu, lesi tersebut dikenal sebagai dermatitis akral *pluriorifisial*. Tanpa pengobatan yang tepat, erosi ekstensif terkait predisposisi kolonisasi jamur (misalnya *Candida albicans*) atau bakteri (misalnya *Staphylococcus aureus*) dapat terjadi, hingga menyebabkan alopecia difus berat.¹⁰⁻¹²

ETIOPATOGENESIS DERMATITIS ATOPIK

Etiologi serta patogenesis DA hingga saat ini masih belum diketahui dengan jelas, namun diduga terjadi akibat mekanisme yang kompleks dan multifaktorial yang melibatkan interaksi antara faktor intrinsik seperti imunitas dan genetik dengan faktor ekstrinsik seperti lingkungan, sinar UV, alergen, dan gaya hidup dapat berperan dalam perkembangan DA.^{2,14}

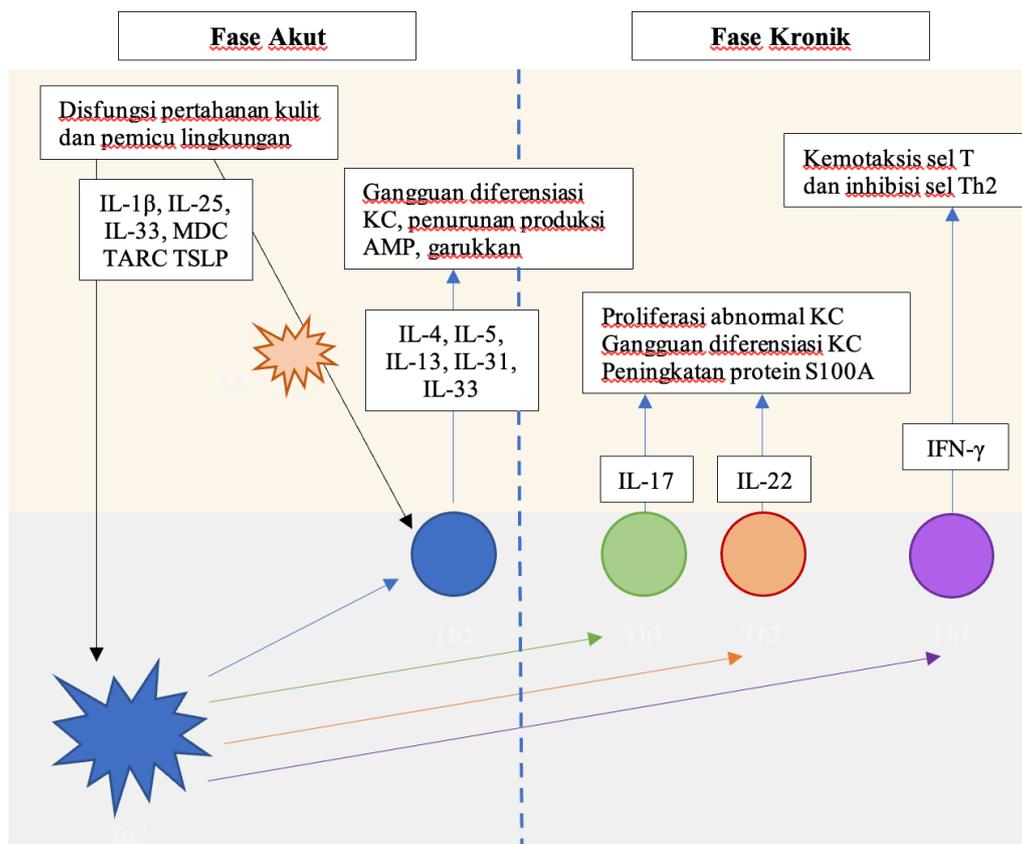
Disfungsi Sawar Kulit dan Predisposisi Genetik

Terjadinya disfungsi sawar kulit merupakan temuan patologis yang paling signifikan pada DA. Disfungsi sawar kulit dapat terjadi karena penurunan seramid, peningkatan enzim proteolitik, pajanan terhadap protease

eksogen (dari tungau atau superantigen *S. aureus*), serta penurunan aktivitas *filaggrin*. Secara intraseluler, filamen keratin terikat erat oleh molekul *filaggrin*, produk degradasi *filaggrin* merupakan sumber penting dari faktor pelembab alami yang mengatur hidrasi dan pH stratum korneum. *Filaggrin*, *transglutaminase*, keratin, dan protein antar sel adalah protein kunci yang bertanggung jawab untuk fungsi epidermis.¹⁵⁻¹⁷ Gangguan fungsi *filaggrin* dapat menyebabkan hilangnya cairan *transepidermal*, perubahan pH, dan dehidrasi, sehingga menyebabkan disfungsi sawar kulit, peningkatan sensitivitas terhadap alergen, rasa gatal yang memicu garukan sehingga menyebabkan erosi hingga eksoriasi, dan pada akhirnya meningkatkan penetrasi alergen dan mikroba ke dalam kulit sehingga memicu inisiasi kaskade inflamasi yang menyebabkan dermatitis. Mutasi *filaggrin* yang dipengaruhi oleh faktor genetik juga menjadi salah satu pendorong utama terjadinya DA.¹⁸

Disregulasi Sistem Imun

Sistem imun merupakan suatu sistem yang memfasilitasi pertahanan terhadap antigen yang masuk ke dalam tubuh dan melibatkan berbagai media inflamasi. Pada kulit pasien yang mengalami DA, terjadi disregulasi sistem imun. Gangguan fungsi sawar kulit dan adanya antigen eksternal dapat secara langsung memicu proses inflamasi kulit pada DA, kerusakan epitel menyebabkan aktivasi imunitas bawaan yang memicu pelepasan sitokin proinflamasi dan kemokin (IL-1, IL-25, IL-33, MDC [macrophage-derived chemokine], TARC [thymus and activation-regulated chemokine], dan TSLP [thymic stromal lymphopoietin]), serta presentasi antigen oleh sel Langerhans yang menetap di kulit dan sel dendritik dermal. Aktivasi berlebihan dari sel-T diduga menjadi mekanisme utama perkembangan DA.¹⁴ Pola peningkatan sel-T pada DA biasanya bersifat bifasik, yaitu: fase akut didominasi oleh sitokin *T helper-2*, sedangkan fase kronis



Gambar 1. Efek sitokin proinflamasi pada epidermis pasien dermatitis atopik (disadur dari Kim, dkk).²⁰

Keterangan: AD=atopic dermatitis; AMP=antimicrobial peptide; DC=dendritic cell; IFN=interferon; IL=interleukin; KC=keratinocyte; LC=Langerhans cell; MDC=macrophage-derived chemokine; S100A=S100 calcium-binding protein A; Th=T-helper type; TARC=thymus and activation-regulated chemokine; TSLP=thymic stromal lymphopoietin.

Tabel 2. Distribusi dan fungsi transporter Zn pada kulit (disadur dari Ogawa, dkk).¹¹

Transporter Zn	Fungsi pada kulit
ZIP2 dan ZIP4	Memfasilitasi proliferasi dan diferensiasi KC
ZIP10	Berperan dalam pembentukan jaringan epidermal yang tepat
ZnT5	Terlibat dalam produksi sitokin inflamasi di MC
ZnT dan ZIP	Mengatur ekspresi MHC kelas II di DC
ZIP8	Terlibat dalam produksi interferon- γ (IFN- γ) dalam sel T
ZIP7 dan ZIP13	Pembentukan dermal dan pensinyalan protein morfogenetik tulang/transforming growth factor- β (BMP/TGF- β) dalam fibroblas
ZIP13	Menghambat diferensiasi sel lemak dalam adiposit
ZIP14	Menekan peradangan berlebihan dalam adiposit

didominasi oleh sitokin *T helper-1*.¹⁹ Mekanisme tersebut disajikan pada **Gambar 1**.²⁰

Alergen dan Superantigen (Mikrobioma)

Faktor eksogen berupa alergen inhalasi (debu, tungau), alergen makanan, ataupun alergen lain telah terbukti meningkatkan kadar IgE dan faktor inflamasi lainnya. Selain itu, peran superantigen dari mikrobioma juga telah terbukti menjadi faktor terjadinya DA. Berbagai studi menghubungkan antara angka kolonisasi *S. aureus* dan keparahan DA. Disfungsi sawar kulit (yang diukur dengan *transepidermal water loss*/TEWL) berkorelasi dengan kolonisasi *S. aureus* yang lebih tinggi.^{17,20,21}

PERAN ZINC PADA ETIOPATOGENESIS DERMATITIS ATOPIK

Zn merupakan zat logam yang dibutuhkan dalam regulasi berbagai proses fisiologis pada eukariota termasuk pada jaringan kulit. Setiap bagian kulit mengandung sel-sel berikut: epidermis mengandung keratinosit (KC), sel Langerhans (LCs), dan melanosit; dermis mengandung *antigen-presenting cells* (APC), sel dendritik (DC), makrofag, dan monosit), sel T, sel mast (MC), fibroblas, sel endotel, dll.; jaringan subkutan mengandung adiposit. Setiap sel kulit mengekspresikan banyak *transporter* Zn yang berbeda. Namun, ekspresi dan peran *transporter* Zn dalam sel kulit belum sepenuhnya dipahami. Beberapa tinjauan terhadap fungsi Zn dan *transporter* Zn disajikan pada **Tabel 2**.¹¹

Zn merupakan suatu mikronutrien penting yang mengkatalisis aktivitas enzim, berkontribusi pada struktur protein dan mengatur ekspresi gen. Zn berfungsi sebagai kofaktor dalam pertumbuhan, proliferasi, dan regenerasi sel. Zn memiliki sifat antiinflamasi dan suplementasi Zn

telah terbukti menekan produksi sitokin inflamasi. Zn memiliki sifat antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, dan proteksi ultraviolet sehingga sering digunakan di bidang dermatologi. Keunggulan dan sifat Zn tersebut diduga relevan dalam patogenesis dan tata laksana DA.^{2,6} Zn berperan penting dalam pertumbuhan sel, penutupan luka, dan pembentukan sawar kulit.^{22,23}

Defisiensi Zn dapat menyebabkan perubahan berbagai fungsi normal dalam tubuh. Meskipun hubungan yang pasti antara defisiensi Zn dan DA masih belum jelas, diduga hal tersebut berperan dalam proses penyakit. Telah diketahui bahwa defisiensi Zn dapat menyebabkan kondisi kulit yang disebut *acrodermatitis enteropathica*, yang secara morfologis menyerupai erupsi pada DA.^{2,4,6} Hal tersebut didukung oleh sebuah penelitian terhadap 65 anak dengan DA dan 79 kontrol sehat, diperoleh hasil bahwa anak dengan DA memiliki kadar Zn serum yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kontrol yang sehat ($p < 0,0001$).⁴ Karabacak dkk., melakukan penelitian serupa terhadap 67 pasien DA dan 49 kontrol sehat (usia rata-rata 17,9 tahun) menggunakan kadar Zn serum dan *eritrosit zinc* (EZ) (ukuran status nutrisi Zn), dan menemukan bahwa pasien DA memiliki level EZ rata-rata yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kontrol yang sehat (34,4 mg/g : 40,4 mg/g; $p < 0,001$). Bukti yang melaporkan hubungan negatif antara tingkat keparahan DA dan kadar EZ menunjukkan bahwa Zn mungkin bermanfaat dalam mengurangi gejala yang terkait dengan DA.²²

TATA LAKSANA DERMATITIS ATOPIK

Penyebab DA belum diketahui secara pasti, sehingga pengobatan bersifat simptomatis. Tata laksana DA terdiri dari identifikasi dan pencegahan faktor pencetus,

mempertahankan fase remisi, dan mencegah rekurensi. Terapi awal pada DA bertujuan untuk melindungi integritas sawar kulit melalui penggunaan emolien, pencegahan terhadap faktor pemicu, dan perawatan kulit yang baik. Agen antiinflamasi topikal, termasuk kortikosteroid dan penyekat kalsineurin (takrolimus dan pimekrolimus) merupakan pilihan lini pertama untuk DA yang berperan dalam regulasi sitokin proinflamasi. Imunosupresan sistemik, termasuk siklosporin, metotreksat, dan azatioprin, digunakan pada pasien dengan gejala berat dan sulit diobati. Namun, obat-obatan tersebut memiliki keterbatasan dan reaksi yang merugikan sehingga pemilihan subjek terapi harus sangat berhati-hati. Pada kondisi terjadinya infeksi sekunder, penggunaan antibiotik terkadang diperlukan.^{3,20}

PERAN ZINC PADA TATALAKSANADERMATITIS ATOPIK

Pemberian ZnO topikal telah diketahui memiliki banyak efek terapeutik, yaitu efek antimikroba, antikanker, imunomodulator, dan antioksidan. Hal tersebut mendukung potensi penggunaannya pada terapi dermatitis atopik. Secara teori, DA dapat diatasi dengan pemberian ZnO topikal. Pertama, mekanisme munculnya DA terkait disfungsi sawar kulit terutama akibat penurunan aktivitas *filaggrin* mungkin dapat dikembalikan dengan pemberian ZnO karena Zn sendiri merupakan komponen integral dari *matrix metalloproteinases* (MMP) yang berperan dalam mengontrol degradasi dan *remodelling* jaringan kulit serta peningkatan aktivitas protein *filaggrin*. Kedua, mekanisme disregulasi sistem imun yang memicu peradangan kulit berpotensi ditekan dengan pemberian ZnO melalui efek imunomodulator yang dimilikinya. Sebuah studi metaanalisis telah melaporkan efek antiinflamasi dari ZnO terhadap jaras sel mast manusia. Ketiga, mekanisme terkait perubahan biodiversitas mikrobioma pada kulit yang menginisiasi terjadinya DA secara teori dapat ditangani dengan efek antibakteri yang dimiliki oleh ZnO. Sifat antibakterial ZnO telah dilaporkan terhadap berbagai strain bakteri seperti *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens*, dan strain jamur seperti *Aspergillus flavus* dan *Aspergillus fumigatus*. Penggunaan ZnO dapat dipertimbangkan untuk menekan kolonisasi *Staphylococcus aureus* yang berlebihan yang terjadi pada DA.^{23,24}

Saat ini, studi mengenai penggunaan ZnO terutama dalam bidang dermatologi telah mengalami peningkatan

yang signifikan. Kapasitas antioksidan yang tinggi dan aktivitas antibakteri yang kuat dari ZnO telah ditunjukkan dalam beberapa penelitian. Selain memiliki biokompatibilitas yang sangat baik dan dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien DA, perbaikan cepat dari keparahan DA, pruritus, dan kualitas tidur subjektif diamati pada pasien DA yang diobati dengan ZnO topikal. Hal tersebut menunjukkan bahwa ZnO berpotensi untuk aplikasi masa depan. Dengan demikian, diharapkan bahwa ZnO secara luas dapat digunakan untuk terapi penyakit kulit termasuk DA dalam waktu dekat.²⁴⁻²⁶

EFEK SAMPING ZINC

ZnO memiliki efek ganda tergantung pada konsentrasi, jaringan atau organ target, rute pemberian, serta durasi dari paparan yang diberikan. Secara umum, pada konsentrasi yang lebih rendah yaitu kurang dari 100 mg/mL (in vitro) dan 100 mg/kg (in vivo), banyak penelitian melaporkan efek menguntungkan dari pemberian ZnO. Namun, terdapat berbagai kemungkinan toksisitas seperti mutagenisitas dan toksisitas paru terkait dengan penggunaan partikel tersebut. Selain menentukan kadar konsentrasi yang bermanfaat, rute pemberian, dan durasi pengobatan ZnO dalam kondisi tertentu, keamanan partikel ini harus diselidiki secara menyeluruh untuk potensi toksisitasnya sebelum digunakan. Selain itu, terdapat juga banyak kekhawatiran yang berkembang tentang potensi alergi dan toksisitas ZnO topikal karena hubungannya yang erat dengan kulit manusia. Dalam sebuah studi hewan oleh Wang, dkk. mengenai paparan jangka panjang nanopartikel ZnO, ditunjukkan bahwa dengan paparan kulit berulang selama 28 hari pada tikus Sprague-Dawley, ZnO menunjukkan toksisitas tergantung dosis pada kolagen di kulit, alasan potensial yang mungkin yaitu karena ZnO dengan ukuran nanopartikel melewati kulit karena ukurannya yang kecil.^{27,28} compared to non-nanomaterials. Commercial nano ZnO with different sizes (50 nm and 100 nm Namun, Muhammad, dkk. menyatakan bahwa aplikasi ZnO topikal berulang pada kulit tampaknya aman pada manusia, tanpa bukti penetrasi ZnO ke dalam epidermis atau toksisitas pada epidermis di bawahnya. Hal ini terkait dengan pelepasan dan penetrasi ion Zn ke dalam kulit, namun ini tampaknya tidak menyebabkan toksisitas lokal.²⁹

KESIMPULAN

Saat ini, penggunaan ZnO topikal sebagai terapi potensial pada DA telah diteliti. Berbagai literatur telah menunjukkan bahwa ZnO memiliki efek positif terhadap DA, diantaranya melalui aktivitas *remodelling* sawar kulit, antibakteri, antioksidan, serta sebagai imunomodulator. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk membuktikan efektifitas dan profil keamanan partikel tersebut sebelum digunakan secara rutin sebagai terapi DA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Silvestre-Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic dermatitis in adults: a diagnostic challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):78-88.
2. Gray NA, Dhana A, Stein DJ, Khumalo NP. Zinc and atopic dermatitis: a systematic review and meta analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(6):1042-50.
3. Yong AM, Tay YK. Atopic dermatitis: racial and ethnic differences. *Dermatol Clin*. 2017;35(3):395-402.
4. Vaughn AR, Foolad N, Maarouf M, Tran KA, Shi VY. Micronutrients in atopic dermatitis: a systematic review. *J Alternate Compliment Med*. 2019;25(6):567-77.
5. Sacotte R, Silverberg JI. Epidemiology of adult atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):595-605.
6. Maarouf M, Vaughn AR, Shi VY. Topical micronutrients in atopic dermatitis—An evidence based review. *Dermatol Ther*. 2018;31(5):1-9.
7. Schröder SD, Griehl S-W. Zinc deficiency-associated dermatitis. *N Engl J Med*. 2020;383(18):e103.
8. Lin PH, Sermersheim M, Li H, Lee PHU, Steinberg SM, Ma J. Zinc in wound healing modulation. *Nutrients*. 2018;10(1):1-20.
9. Dall'Oglio F, Musumeci ML, Puglisi DF, Micali G. A novel treatment of diaper dermatitis in children and adults. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(S1):1-4.
10. Glutsch V, Hamm H, Goebeler M. Zinc and skin: an update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(6):589-96.
11. Ogawa Y, Kinoshita M, Shimada S, Kawamura T. Zinc and skin disorders. *Nutrients*. 2018; 10(2), 199-218.
12. Hara T, Takeda T, Takagishi T, Fukue K, Kambe T, Fukada T. Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis. *J Physiol Sci*. 2017;67: 283-301.
13. Sudiarmanto AR, Sumarmi S. Hubungan asupan kalsium dan zink dengan kejadian stunting pada siswi smp unggulan bina insani Surabaya. *Media Gizi & Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga*. 2020;9(1): 1-9.
14. Lestari W. Manifestasi klinis dan tata laksana dermatitis atopik. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medika*. 2018;1(1):84-90.
15. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: essential topics to prevent the atopic march. *J Allerg Clin Immunol*. 2016;138(2):350-8.
16. Schleimer RP, Berdnikovs S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139:1752-61.
17. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):464-74.
18. Boothe WD, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic dermatitis: pathophysiology. Dalam: Forstner EA, Feldman SR, Strawd LC, penyunting. *Management of atopic dermatitis; methods and challenges*. 2017. 21-37.
19. Idris J, Wijayadi LJ. Penatalaksanaan lini pertama pada dermatitis atopik. *Ebers Papyrus*. 2017;16(3):171-83.
20. Kim J, Kim BE, Leung DY. Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019; 40 (2):84 -92.
21. Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, Chun KA, Narala S, Geha RS, dkk. *Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression*. *J Invest Dermatol*. 2016; 136:2192-200.
22. Karabacak E, Aydin E, Kutlu A, dkk. Erythrocyte zinc level in patients with atopic dermatitis and its relation to SCORAD index. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(5):349-52.
23. Hershinkel M. The zinc sensing receptor, ZnR/GPR39, in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):439-58.
24. Keerthana S, Kumar A. Potential risks and benefits of zinc oxide nanoparticles: a systematic review. *Crit Rev Toxicol*. 2020;50(1):47-71.
25. Piquero-Casals J, Carrascosa JM, Morgado-Carrasco D, Narda M, Trullas C, Granger C, dkk. The role of photoprotection in optimizing the treatment of atopic dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(2):315-25.
26. Ji H, Li XK. Oxidative stress in atopic dermatitis. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016(Figure 1).
27. Vinardell MP, Llanas H, Marics L, Mitjans M. In vitro comparative skin irritation induced by nano and non-nano zinc oxide. *Nanomaterials*. 2017;7(3).
28. Wang C, Lu J, Zhou L, Li J, Xu J, Li W, dkk. Effects of long-term exposure to zinc oxide nanoparticles on development, zinc metabolism and biodistribution of minerals (Zn, Fe, Cu, Mn) in mice. *PLoS One*. 2016;11(10):1-14.
29. Mohammed YH, Holmes A, Haridass IN, Sanchez WY, Studier H, Grice JE, dkk. Support for the safe use of zinc oxide nanoparticle sunscreens: Lack of skin penetration or cellular toxicity after repeated application in volunteers. *J Invest Dermatol*. 2019;139(2):308-15.

UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan rahmat-Nya sehingga tinjauan pustaka ini dapat diselesaikan dengan baik. Penulis mengucapkan terimakasih kepada keluarga yaitu orang tua, suami dan anak tercinta atas doa dan dukungan yang telah diberikan. Ucapan terima kasih penulis sampaikan untuk teman sejawat atas bantuan dan masukan selama proses penulisan tinjauan pustaka ini.