

PENGARUH *EXPOSOME* TERHADAP DERMATITIS ATOPIKVannia Christianto Teng¹¹Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya**Corresponding Author:** Vannia Christianto Teng, Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia.E-Mail: vanniachristianto@hotmail.com

Received November 02, 2020

Accepted November 07, 2020

Online Published Januari 06, 2021

Abstrak

Dermatitis atopik (DA) adalah penyakit inflamasi kulit yang sering ditemui dan banyak terjadi pada anak – anak. Data menunjukkan adanya variasi dan peningkatan prevalensi DA di dunia. Mekanisme terjadinya penyakit ini dipengaruhi oleh genetik, disfungsi sistem imun, dan adanya faktor lingkungan. *Exposome* merupakan paparan yang berasal dari lingkungan yang dialami oleh individu selama hidupnya. Diduga peningkatan dan variasi DA yang terjadi dipengaruhi oleh adanya paparan lingkungan. Tujuan dari tulisan ini adalah mengetahui lebih lanjut mengenai pengaruh beberapa faktor lingkungan terhadap DA.

Keywords: *Dermatitis atopik; DA; exposome; paparan lingkungan; faktor lingkungan***PENDAHULUAN**

DA merupakan penyakit inflamasi kulit kronis, ditandai dengan adanya lesi eksim yang gatal dan sering terjadi eksaserbasi pada perjalanan penyakitnya. Pada tahun 2010, diperkirakan sebanyak 230 juta penduduk dunia mengalami DA. Prevalensi DA secara global sebesar 25% - 35%. Menurut studi yang dilakukan oleh *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, didapatkan prevalensi DA yang bervariasi pada beberapa negara dan terjadi peningkatan prevalensi DA terutama pada kelompok usia 6 – 7 tahun. Selain itu, prevalensi DA semakin meningkat selama 6 dekade terakhir.¹

DA merupakan kondisi dengan penyebab kompleks dan multifaktorial. Faktor risiko yang berkaitan dengan penyakit ini

adalah genetik, lingkungan, disregulasi sistem imun, dan disfungsi sawar kulit. Peningkatan prevalensi DA di seluruh dunia dalam beberapa dekade terakhir diduga berkaitan dengan faktor lingkungan.² Terdapat banyak sekali faktor yang berasal dari lingkungan yang berpengaruh dengan DA, baik faktor yang berbahaya ataupun protektif. Paparan dari lingkungan sekitar ini disebut sebagai dengan *exposome*. *Exposome* merupakan total paparan terhadap suatu individu selama hidup dan dampaknya pada status kesehatan.³ Paparan tersebut dapat berasal dari lingkungan, diet, gaya hidup, dan lain – lain. Terdapat 3 domain dalam *exposome* yang saling bertumpang tindih, yaitu lingkungan eksternal secara umum, lingkungan eksternal spesifik, dan lingkungan internal.⁴ Setiap

komponen dalam domain tersebut memiliki peranan yang berbeda terhadap kejadian DA, baik peran membahayakan ataupun protektif. Interaksi antara genetik dan paparan dari lingkungan yang akhirnya akan mencegah, memicu dan atau menyebabkan eksaserbasi dari DA. Tujuan dari penulisan ini adalah untuk membahas pengaruh beberapa paparan lingkungan terhadap DA.

ISI

Dermatitis Atopik

Dermatitis atopik merupakan penyakit inflamasi kulit kronis berulang dan biasanya muncul pertama kali saat usia anak – anak. Onset DA biasaya pada usia 5 tahun dengan insidensi tertinggi pada usia 3 bulan sampai 6 bulan.⁵ Prevalensi DA pada anak – anak sebesar 20% dan 5% - 10% pada orang dewasa.^{6,7} Prevalensi DA di Asia Tenggara bervariasi. Prevalensi DA sebesar 1,1% pada usia 13-14 tahun di Indonesia dan sebesar 17,9% pada usia 12 tahun di Singapura.⁸

Penyakit ini juga dikenal dengan eksim atau eksim atopik. DA ditandai dengan adanya rasa gatal yang hebat disertai lesi *eczematous*. DA berhubungan dengan kondisi atopik lainnya seperti asma, alergi makanan, rinitis alergi, dan konjungtivitis alergi. Sering kali DA muncul pertama kali sebelum kondisi atopik lainnya muncul. Kondisi ini menimbulkan hipotesis adanya sensitisasi alergen melalui kulit akan meyebabkan respon alergi pada saluran respirasi atau digestif.

Mekanisme terjadinya DA melibatkan hubungan yang kompleks antara disfungsi

sawar kulit, abnormalitas mikrobiom kulit, dan disregulasi sistem imun, terutama Th2.⁹ Kerusakan sawar kulit terjadi akibat adanya defisiensi *filaggrin* yang menyebabkan inflamasi dan infiltrasi sel T. Adanya kolonisasi dari bakteri *Staphylococcus aureus* mengakibatkan kerusakan sawar kulit dan menginduksi respon inflamasi. Respon inflamasi ini akan menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada fungsi sawar dan menimbulkan rasa gatal.

Defisiensi *filaggrin* yang terjadi pada DA terjadi akibat adanya mutasi gen FLG dimana gen ini mengatur pre protein *filaggrin*. Adanya mutasi pada gen FLG menyebabkan berkurangnya ekspresi protein *filaggrin* sebanyak 50%. *Filaggrin* akan mengalami degradasi yang akan menghasilkan *urocanic acid* dan *pyrrolidine carboxylic acid*. Komponen tersebut memiliki fungsi menjaga hidrasi dan keasaman pH kulit.¹⁰ Mutasi dari gen FLG akan menyebabkan kerusakan fungsi sawar kulit dan meningkatkan risiko terjadinya DA. Selain mutasi gen FLG, polimorfisme beberapa gen sistem imun juga berhubungan dengan peningkatan risiko DA, seperti IL-4 dan IL-13. Polimorfisme gen tersebut akan mengurangi ekspresi *filaggrin* yang juga akan menyebabkan kerusakan sawar kulit.¹¹ Mutasi gen lainnya yang berhubungan dengan DA adalah IL-31, IL-33, *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) dan reseptornya (IL-7R dan TSLPR), *toll-like receptor 2*, dan lain – lain.^{12,13}

Sitokin imun Th2 seperti IL-4 dan IL-13 berperan dalam kerusakan sawar kulit, produksi kemokin, supresi *antimicrobial peptides* (AMP), dan inflamasi. Ekspresi TSLP ditemukan meningkat pada epidermis pasien DA dan produksi TSLP ini dipicu oleh adanya paparan terhadap faktor lingkungan seperti alergen, mikroorganisme, asap rokok, dan iritan kimiawi.^{14,15} Sitokin lain yang banyak ditemukan pada epidermis DA adalah IL-17 dan IL-22. Pada DA tipe intrinsik akan terjadi peningkatan produksi sitokin IL-17 dan jumlah IgE yang normal dibandingkan dengan tipe ekstrinsik.^{16,17} Hal menarik lainnya adalah kombinasi antara *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α) dan sitokin Th2 dapat mengganggu diferensiasi dari asam lemak bebas rantai panjang dan *ester linked ω -hydroxy* (EO) *ceramides*.¹⁸ Beberapa studi menunjukkan adanya peranan sel limfoid bawaan grup 2 dalam pathogenesis DA. Lesi kulit pasien DA memiliki sel limfoid tersebut dalam jumlah yang banyak dan sel tersebut dapat diaktivasi oleh sitokin sel epitel, seperti IL-25, IL-33, dan atau TSLP. Adanya sitokin tersebut akan menghasilkan sitokin tipe 2 dan menyebabkan inflamasi alergi pada kulit.¹⁹

IL-4, IL-13, IL-31, dan IL-33 dapat menyebabkan berkurangnya produksi protein epidermis yang bersifat protektif, seperti FLG, keratin, *locicrin*, dan molekul adesi sel (*corneodesmosin*). Defek pada protein pertahanan epidermis dapat memperburuk disregulasi respon sistem imun terhadap antigen eksternal dan menyebabkan respon inflamasi kulit dan sistemik. *Cathelicidin* (LL-

37) dan *human β -defensins* merupakan AMP pada kulit. Komponen ini dihasilkan oleh keratinosit dan memiliki peran penting dalam pertahanan kulit. Ekspresi dari AMP dapat dihambat oleh sitokin Th2 dan hal ini berhubungan dengan tingginya kolonisasi *Staphylococcus aureus*. Kondisi ini dapat memperburuk DA. Kerusakan pada sawar epidermis tidak hanya meningkatkan risiko DA, tetapi juga meningkatkan kepekaan terhadap alergen dan berkontribusi terhadap risiko alergi makanan dan hiperaktivitas saluran udara.

Exposome

Exposome merupakan semua paparan yang terjadi pada individu selama hidupnya. Sejak saat masih di dalam kandungan, seorang individu sudah mendapat paparan. Paparan yang ada berasal dari sel – sel *in vitro*. Terdapat 3 kategori paparan non genetik pada setiap individu, yaitu internal, eksternal spesifik, dan eksternal umum. Paparan internal merupakan proses internal pada tubuh seperti metabolisme, hormon endogen, inflamasi, mikroflora usus, stres oksidatif dan penuaan. Seluruh proses ini akan berpengaruh terhadap lingkungan seluler dan dideskripsikan sebagai faktor endogen. Paparan yang termasuk dalam eksternal spesifik antara lain agen infeksi, kontaminan kimia, polusi lingkungan, diet, gaya hidup (merokok, alkohol), pekerjaan, dan intervensi medis. Kondisi ekonomi, psikologis, stres mental, pendidikan, iklim, dan lingkungan perkotaan dan pedesaan merupakan paparan eksternal umum.⁴

Efek Paparan Internal Terhadap DA

Mikroflora pada saluran pencernaan merupakan salah satu faktor yang sering dikaitkan dengan DA. Kolonisasi bakteri pada usus mulai terjadi saat lahir dan berlanjut hingga usia 2 – 3 tahun, dimana pada saat ini kolonisasi yang ada sudah seperti dengan usia dewasa.²⁰ Proses persalinan dapat memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan mikroba usus di masa awal kehidupan. Spesies *Bifidobacterium* dan *Bacteroides* ditemukan dalam jumlah yang tinggi pada bayi yang dilahirkan secara pervaginam.^{21,22} Kolonisasi bakteri tersebut akan menyebabkan penurunan respon inflamasi. Bayi yang dilahirkan melalui *cesarean sectio* lebih sering ditemukan spesies *Streptococcus*, *Staphylococcus*, dan *Clostridium difficile* di dalam usus.^{23,24}

Selain proses persalinan, metode pemberian makan pada bayi juga dapat memengaruhi kolonisasi mikroflora usus di awal kehidupan. Bayi yang diberi susu melalui botol memiliki jumlah kolonisasi *Escherichia coli* dan *Clostridium* yang tinggi.²⁵ Spesies *Bifidobacterium* banyak ditemukan pada bayi yang diberi Air Susu Ibu (ASI) secara langsung melalui payudara.²⁶

Pasien DA memiliki jumlah *Bifidobacterium*, *Bacteroidetes*, dan *Bacteroides* yang lebih rendah dibandingkan populasi sehat. Jumlah *Bifidobacterium* juga berbeda tergantung keparahan penyakit, dimana DA berat memiliki *Bifidobacterium* yang lebih sedikit dibandingkan DA ringan.

Selain itu, *Staphyococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* ditemukan dalam jumlah yang banyak pada mikrobioma usus pasien DA dibandingkan populasi sehat.^{27,28}

Bagaimana mikrobioma usus berpengaruh terhadap DA? DA merupakan kondisi yang terjadi akibat adanya disfungsi respon imun. Penyakit ini berhubungan dengan ketidakseimbangan Th1/Th2 yang akan menginduksi terjadinya peningkatan sekresi sitokoin Th2, seperti IL-4, IL-5, dan IL-13. Semua hal tersebut menyebabkan produksi IgE meningkat. Kolonisasi bakteri usus pada bayi berhubungan dengan perkembangan sistem imun.²⁹ Perubahan sel T naif menjadi beberapa tipe sel seperti Th1, Th2, dan Th17 sebagian besar bergantung pada flora usus.³⁰ Sel Treg mencegah sel T naif berdiferensiasi menjadi sel Th dan mengontrol inflamasi melalui penghambatan aktivitas sel mast, eosinofil, dan basofil. Selain itu, produksi IgE juga dihambat oleh sel Treg. Sel Treg ini berfungsi mengontrol inflamasi mukosa yang diperantai oleh Th2. *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, dan metabolitnya memiliki kemampuan untuk menginduksi produksi sel Treg.³¹ Sedikitnya jumlah bakteri tersebut dapat berdampak pada produksi sel Treg dan dapat mengakibatkan disfungsi respon imun yang bermanifestasi sebagai DA. Mikroflora usus menghasilkan produk metabolit yang disebut dengan *short chain fatty acid* (SFCA). Pada DA terjadi penurunan *short chain fatty acid* (SFCA) menyebabkan perubahan pertahanan epitelial dan penurunan efek anti

inflamasi. Adanya kerusakan pertahanan epitel dapat menyebabkan penetrasi toksin, makanan yang sulit tercerna, dan mikroba masuk ke dalam sirkulasi dan menuju kulit. Ketika benda asing tersebut sampai di kulit, akan muncul respon Th2 yang kuat dan menyebabkan kerusakan jaringan yang signifikan.^{32,10}

Mikroflora usus dapat memproduksi suatu molekul neuroendokrin yang berperan dalam aksis usus – kulit. Data yang ada memperkirakan bahwa mikrobioma usus berhubungan dengan pembentukan beberapa neurotransmitter dan neuromodulator yang berdampak pada tingkat keparahan gejala DA. Selain itu, disregulasi sistem imun dan disfungsi mekanis pertahanan kulit dapat terjadi akibat adanya komponen molekul tersebut. Triptofan yang dihasilkan oleh mikroflora usus menyebabkan sensasi gatal pada kulit.³³ Spesies *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* dapat menghasilkan γ -aminobutyric acid (GABA) yang menghambat gatal pada kulit.³⁴ Pigmentasi kulit diperantai oleh serotonin yang dihasilkan oleh spesies *Escherichia* dan *Enterococcus*.³⁵

Efek Paparan Eksternal Umum Terhadap DA

Salah satu paparan eksternal umum yang sering dikaitkan dengan DA adalah iklim. Iklim dipengaruhi oleh beberapa hal seperti temperatur, kelembaban, curah hujan, angin, paparan sinar ultraviolet, dan musim. Masing – masing komponen memiliki

pengaruh yang berbeda terhadap DA. Hingga saat tulisan ini dibuat, hasil penelitian mengenai pengaruh iklim terhadap DA masih bervariasi.

Temperatur

Data mengenai hubungan antara temperatur dan prevalensi DA masih bertentangan satu sama lain. Survey yang dilakukan ISAAC fase 3 menunjukkan hubungan negatif antara temperatur lingkungan luar dengan DA.³⁶ Hasil ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Silverberg et al. Penelitian tersebut menemukan bahwa prevalensi DA lebih rendah pada daerah dengan temperatur yang lebih tinggi.³⁷ Mekanisme protektif dari temperatur yang lebih tinggi terhadap DA masih belum diketahui secara pasti, namun diduga bahwa temperatur lingkungan berdampak secara langsung pada keratinosit. Suhu lingkungan yang lebih tinggi dapat meningkatkan fungsi pertahanan kulit dan mengurangi kemungkinan terjadinya stres mekanik.³⁸ Temperatur yang lebih rendah menyebabkan pelepasan sitokin pro inflamasi dan kortisol oleh keratinosit. Selain itu terjadi pula peningkatan sel mast pada dermis. Seluruh kondisi ini dapat menyebabkan kulit menjadi lebih reaktif baik terhadap iritan ataupun alergen.²⁷

Penelitian lainnya menunjukkan bahwa temperatur yang lebih tinggi berhubungan dengan DA yang tidak terkontrol.³⁹ Panas memiliki dampak yang negatif pada pasien DA

dengan menginduksi produksi keringat. pH keringat yang asam dapat berfungsi sebagai agen iritan pada kulit dan menyebabkan respon inflamasi yang dimediasi oleh Th2.⁴⁰ Lingkungan yang lebih hangat juga menginduksi terjadinya evaporasi air pada permukaan kulit, yang dapat memperparah DA melalui peningkatan kekeringan kulit.³⁹

Hingga saat ini hubungan antara suhu lingkungan dan gejala gatal pada DA masih kontroversi. Rasa gatal dapat diinduksi oleh temperatur yang tinggi melalui aktivasi nervus sensorik terminal pada kulit, yaitu serabut saraf *slow conducting myelinated* (Ad) dan *unmyelinated* (C).^{41,42} Sedangkan penelitian lain menunjukkan adanya perbaikan gejala dari DA pada anak – anak dengan yang tinggal selama 4 minggu di daerah subtropis⁴³

Pengaruh temperatur terhadap DA membutuhkan penelitian lebih lanjut mengingat masih banyaknya perbedaan hasil beberapa penelitian. Kemungkinan yang dapat dipertimbangkan adalah temperatur yang lebih tinggi memiliki efek protektif baik secara langsung ataupun tidak langsung pada populasi sehat, sedangkan kondisi ini tidak dapat ditoleransi dengan baik oleh penderita DA.

Kelembaban

Dari hasil beberapa penelitian, pengaruh kelembaban terhadap DA masih kontroversi. Penelitian yang dilakukan oleh Silverberg et al mendapatkan hasil kelembaban yang tinggi memiliki efek

protektif terhadap DA.³⁷ Kelembaban yang tinggi diduga dapat memperbaiki fungsi pertahanan kulit. Pada tikus yang ditempatkan di lingkungan dengan kelembaban yang rendah dalam jangka lama akan meningkatkan sintesis DNA epidermis, hiperplasia epidermis, dan peningkatan ekspresi dari IL-1 α . Seluruh hal tersebut akan memperparah kerusakan fungsi pertahanan kulit.⁴⁴

Hasil lain didapatkan oleh Srgen et al. Dari penelitian tersebut ditemukan bahwa kelembaban yang tinggi memiliki efek yang buruk terhadap DA.³⁹ Lingkungan dengan kelembaban tinggi menyebabkan produksi keringat dan efek iritasi dari keringat tersebut akan mengurangi ekspresi filaggrin.⁴⁰ Selain itu evaporasi air pada permukaan kulit meningkat dan akan memperparah kekeringan kulit. Mekanisme pasti bagaimana kelembaban tinggi memperburuk DA masih belum diketahui.

Radiasi sinar UV

Terapi sinar UVA dan UVB merupakan salah satu terapi pilihan untuk DA pada anak dan dewasa. Secara logika dapat dikatakan bahwa paparan radiasi sinar UV berfungsi sebagai efek protektif terhadap DA. Hal ini didukung oleh penelitian Silverberg et al yang menemukan prevalensi DA yang rendah pada daerah dengan indeks UV tinggi. Pada daerah dengan *stratospheric ozone* yang tinggi, ditemukan prevalensi DA yang tinggi.³⁷ Hal ini disebabkan *ozone* tersebut akan menyaring radiasi UVB dan UVC.

Radiasi sinar UV memiliki efek yang baik terhadap DA melalui beberapa mekanisme. Sinar UV membantu konversi *transurocanic acid* menjadi *cis-urocanic acid* yang memiliki efek immunosupresif.⁴⁵ Selain itu, UVA dan UVB dapat menekan produksi superantigen oleh *Staphylococcus aureus*. UVB menstimulasi sintesis previtamin D pada kulit yang berasal dari 7-dehidrokolesterol. Kadar serum vitamin D yang rendah sering ditemukan pada pasien DA dan gangguan atopik lainnya.⁴⁶ Defisiensi vitamin D dihipotesiskan berkontribusi terhadap penyakit atopik.⁴⁷

Garis lintang

Ekuator merupakan garis lintang 0°. Semakin jauh dari garis ekuator, maka nilai garis lintang akan semakin meningkat. Penelitian yang dilakukan oleh ISAAC mendapatkan hasil adanya hubungan positif antara garis lintang dengan prevalensi DA pada anak - anak.³⁶ Hal ini bertentangan dengan hasil penelitian yang dilakukan di Brazil. Dari penelitian tersebut tidak didapatkan hubungan antara garis lintang dengan prevalensi DA anak usia 6 – 7 tahun dan didapatkan hubungan terbalik antara garis lintang dengan prevalensi dan tingkat keparahan DA pada remaja. Penelitian yang dilakukan di Australia menemukan prevalensi DA yang lebih tinggi pada daerah selatan dimana daerah tersebut memiliki jarak yang jauh dari garis ekuator.⁴⁸

Efek Paparan Eksternal Terhadap DA

Polusi Udara

Polusi udara merupakan zat partikulat atau gas di udara yang berbahaya bagi kesehatan manusia. Polusi udara berpotensi berbahaya karena paparannya secara langsung terhadap kulit. Zat partikulat tersebut dapat berinteraksi dengan kulit melalui cara berikatan dengan stratum korneum, penetrasi ke dalam epidermis, dan masuk ke dalam sistem sirkulasi melalui kapiler dermis.⁴⁹ Hubungan positif antara polusi lalu lintas dengan DA ditemukan pada penelitian yang dilakukan pada 317,926 anak di Taiwan.⁵⁰ Penelitian lain menunjukkan adanya hubungan kejadian DA dengan paparan polutan kendaraan bermotor, seperti NO_x, CO, NO₂, PM₁₀, dan benzena.⁵¹

Polusi udara yang berasal dari dalam ruangan dapat berasal dari kompor, bahan bangunan, sumber biologis, dan produk pembakaran. Beberapa penelitian menemukan adanya hubungan yang positif antara polusi dalam ruangan yang berasal dari aktivitas renovasi dalam ruangan (cat, pelapis lantai, perabotan baru, *wallpaper*) dengan DA.^{52,53} Kondisi ini diduga berkaitan dengan tingginya *volatile organic compounds*.

Diet

Pengaruh diet terhadap DA perlu diurai berdasarkan beberapa tahap kehidupan, mulai dari prenatal atau dalam kandungan, anak – anak, dan dewasa. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan terbalik antara konsumsi ikan oleh ibu dengan kejadian DA pada 2 tahun pertama kehidupan anak.⁵⁴

Konsumsi ikan secara dini pada saat bayi dapat mencegah terjadinya DA.⁵⁵ Efek positif dari ikan ini diduga karena adanya anti inflamasi dari *omega-3 polyunsaturated fatty acids*.^{54,56}

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh ISAAC, didapatkan hasil bahwa ada hubungan antara kebiasaan diet spesifik saat masa kecil terhadap DA pada anak dan remaja. Beberapa jenis diet tersebut adalah makan cepat saji, mentega, margarin, dan pasta.⁵⁷ Sedangkan makanan seperti telur, buah, daging, dan susu memiliki hubungan yang terbalik dengan DA. Seluruh penemuan ini membuktikan bahwa diet sehat dengan gizi seimbang dapat membantu mencegah kejadian DA.

Gaya Hidup

Paparan terhadap asap rokok dapat memengaruhi sistem imun baik humoral dan seluler. Kondisi ini menyebabkan iritasi pada kulit, kerusakan oksidatif, dan kerusakan fungsi sawar kulit.⁵⁸ Hasil meta-analisis 86 penelitian dari 39 negara didapatkan adanya hubungan yang signifikan terhadap DA dengan perokok aktif dan pasif.⁵⁹

Selain rokok, riwayat konsumsi alkohol pada masa kehamilan juga dikaitkan dengan terjadinya DA. Hasil penelitian meta-analisis ditemukan adanya hubungan antara konsumsi

alkohol oleh ibu selama kehamilan dengan terjadinya DA pada anaknya dan tidak adanya hubungan antara DA dengan riwayat konsumsi alkohol pada remaja dan dewasa. Mekanisme konsumsi alkohol selama kehamilan menyebabkan terjadinya DA pada anak dikaitkan dengan sifat alkohol yang dapat memicu terjadinya inflamasi. Penelitian yang dilakukan pada manusia menemukan adanya peningkatan IgE setelah konsumsi alkohol. Pada Kehamilan normal akan terjadi deviasi Th2 dimana kondisi ini juga terjadi pada neonatus selama beberapa bulan kehidupan.⁶⁰ Paparan terhadap alergen, lingkungan, dan penggunaan alkohol selama kehamilan dapat terjadi peningkatan IgE dan memperburuk deviasi Th2. Kondisi ini akan meningkatkan risiko terjadinya DA pada anak.^{60,61}

SIMPULAN

DA merupakan penyakit inflamasi kronis dengan penyebab multifaktorial. Selain genetik, faktor lingkungan juga memiliki hubungan yang erat dengan DA dan diduga menjadi salah satu penyebab terjadinya peningkatan prevalensi dan variasi DA secara global. Namun, perlu diingat bahwa tidak semua faktor lingkungan memiliki efek yang buruk terhadap DA. Pemahaman mengenai hubungan paparan dari lingkungan dengan DA perlu dipahami dapat membantu untuk mengembangkan target terapi dan pencegahan penyakit

1. Deckers IAG, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP,

DAFTAR PUSTAKA

- Sheikh A. Investigating International Time Trends in the Incidence and Prevalence of Atopic Eczema 1990–2010: A Systematic Review of Epidemiological Studies. PLoS ONE [Internet]. 2012 Jul 11 [cited 2020 Oct 24];7(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3394782/>
2. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020 Jan;75(1):63–74.
 3. Wild CP. Complementing the Genome with an “Exposome”: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 2005 Aug 1;14(8):1847–50.
 4. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*. 2012 Feb;41(1):24–32.
 5. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. GUIDELINES OF CARE FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):338–51.
 6. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primer*. 2018 Dec;4(1):1.
 7. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1284–93.
 8. Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, Weng SCK, Gabriel TM, Villafuerte LL, et al. Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: An Asia-Pacific perspective. *J Dermatol*. 2013 Mar;40(3):160–71.
 9. Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead G, et al. The pruritus- and T H 2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Aug;138(2):500–508.e24.
 10. Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 Sep 15;8:479–83.
 11. Hussein YM, Shalaby SM, Nassar A, Alzahrani SS, Alharbi AS, Nouh M. Association between genes encoding

- components of the IL-4/IL-4 receptor pathway and dermatitis in children. *Gene*. 2014 Jul;545(2):276–81.
12. Kaufman BP, Guttman-Yassky E, Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups-Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol*. 2018 Apr;27(4):340–57.
 13. Bin L, Leung DYM. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016 Oct 19 [cited 2020 Oct 27];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5069938/>
 14. Landheer J, Giovannone B, Mattson JD, Tjabringa S, Bruijnzeel-Koomen CAFM, McClanahan T, et al. Epicutaneous application of house dust mite induces thymic stromal lymphopoietin in nonlesional skin of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Nov;132(5):1252–4.
 15. Takai T. TSLP Expression: Cellular Sources, Triggers, and Regulatory Mechanisms. *Allergol Int*. 2012;61(1):3–17.
 16. Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C, et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug;132(2):361–70.
 17. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, et al. IL-22-producing “T22” T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jun;123(6):1244-1252.e2.
 18. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, Dyjack N, Rios C, Jung J, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight*. 2018 Feb 22;3(4):e98006.
 19. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med*. 2013 Dec 16;210(13):2939–50.
 20. Arrieta M-C, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B.

- The Intestinal Microbiome in Early Life: Health and Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2014 Sep 5 [cited 2020 Oct 25];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155789/>
21. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2016 Jul 30 [cited 2020 Oct 25];16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967522/>
 22. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. 2014 Feb;20(2):159–66.
 23. Krebs NF, Sherlock LG, Westcott J, Culbertson D, Hambidge KM, Feazel LM, et al. Effects of Different Complementary Feeding Regimens on Iron Status and Enteric Microbiota in Breastfed Infants. *J Pediatr*. 2013 Aug;163(2):416-423.e4.
 24. Bergström A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM, Christensen LB, Ejlerskov KT, et al. Establishment of Intestinal Microbiota during Early Life: a Longitudinal, Explorative Study of a Large Cohort of Danish Infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014 May;80(9):2889–900.
 25. Suzuki TA, Worobey M. Geographical variation of human gut microbial composition. *Biol Lett*. 2014 Feb;10(2):20131037.
 26. Lin A, Bik EM, Costello EK, Dethlefsen L, Haque R, Relman DA, et al. Distinct Distal Gut Microbiome Diversity and Composition in Healthy Children from Bangladesh and the United States. Aziz RK, editor. *PLoS ONE*. 2013 Jan 22;8(1):e53838.
 27. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Feb;129(2):434-440.e2.
 28. Nylund L, Nermes M, Isolauri E, Salminen S, de Vos WM, Satokari R. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota

- diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy*. 2015 Feb;70(2):241–4.
29. Gensollen T, Blumberg RS. Correlation between early life regulation of immune system by microbiota and allergy development. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr;139(4):1084–91.
 30. Belkaid Y, Hand T. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27;157(1):121–41.
 31. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013 Dec 19;504(7480):446–50.
 32. Johnson CC, Ownby DR. The Infant Gut Bacterial Microbiota and Risk of Pediatric Asthma and Allergic Diseases. *Transl Res J Lab Clin Med*. 2017 Jan;179:60–70.
 33. Jin U-H, Lee S-O, Sridharan G, Lee K, Davidson LA, Jayaraman A, et al. Microbiome-Derived Tryptophan Metabolites and Their Aryl Hydrocarbon Receptor-Dependent Agonist and Antagonist Activities. *Mol Pharmacol*. 2014 May;85(5):777–88.
 34. Akiyama T, Iodi Carstens M, Carstens E. Transmitters and Pathways Mediating Inhibition of Spinal Itch-Signaling Neurons by Scratching and Other Counterstimuli. Baccei ML, editor. *PLoS ONE*. 2011 Jul 27;6(7):e22665.
 35. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Oct;13(10):701–12.
 36. Suárez-Varela MM, García-Marcos Alvarez L, Kogan MD, González AL, Gimeno AM, Ontoso IA, et al. Climate and prevalence of atopic eczema in 6- to 7-year-old school children in Spain. *ISAAC PhASE III*. *Int J Biometeorol*. 2008 Nov;52(8):833–40.
 37. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic Factors Are Associated with Childhood Eczema Prevalence in the United States. *J Invest Dermatol*. 2013 Jul;133(7):1752–9.
 38. Engebretsen KA, Johansen JD, Kezic S, Linneberg A, Thyssen JP. The effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function

- and dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Feb;30(2):223–49.
39. Sargen MR, Hoffstad O, Margolis DJ. Warm, Humid, and High Sun Exposure Climates are Associated with Poorly Controlled Eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) Cohort, 2004–2012. *J Invest Dermatol.* 2014 Jan;134(1):51–7.
 40. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest.* 2012 Feb 1;122(2):440–7.
 41. McGlone F, Reilly D. The cutaneous sensory system. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 Feb;34(2):148–59.
 42. Pfab F, Valet M, Sprenger T, Huss-Marp J, Athanasiadis GI, Baurecht HJ, et al. Temperature modulated histamine-itch in lesional and nonlesional skin in atopic eczema – a combined psychophysical and neuroimaging study: Temperature modulated histamine-itch. *Allergy.* 2010 Jan;65(1):84–94.
 43. Sasaki T, Furusyo N, Shiohama A, Takeuchi S, Nakahara T, Uchi H, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are not a predisposing factor for atopic dermatitis in an Ishigaki Island under subtropical climate. *J Dermatol Sci.* 2014 Oct;76(1):10–5.
 44. Ashida Y, Ogo M, Denda M. Epidermal interleukin-1alpha generation is amplified at low humidity: implications for the pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Br J Dermatol.* 2001 Feb;144(2):238–43.
 45. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy.* 2014 Jan;69(1):3–16.
 46. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children: Atopic dermatitis and vitamin D. *Br J Dermatol.* 2011 May;164(5):1078–82.
 47. Vähävihi K, Ala-Houhala M, Peric M, Karisola P, Kautiainen H, Hasan T, et al. Narrowband ultraviolet B treatment improves vitamin D balance and alters antimicrobial peptide expression in skin lesions of psoriasis and atopic dermatitis: Narrowband UVB and vitamin D in

- psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2010 Mar 17;163(2):321–8.
48. Osborne NJ, Ukoumunne OC, Wake M, Allen KJ. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3):865–7.
 49. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov;134(5):993–9.
 50. Lee Y-L, Su H-J, Sheu H-M, Yu H-S, Guo YL. Traffic-Related Air Pollution, Climate, and Prevalence of Eczema in Taiwanese School Children. *J Invest Dermatol*. 2008 Oct;128(10):2412–20.
 51. Penard-Morand C, Raheison C, Charpin D, Kopferschmitt C, Lavaud F, Caillaud D, et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. *Eur Respir J*. 2010 Jul 1;36(1):33–40.
 52. Herbarth O, Fritz GJ, Rehwagen M, Richter M, Röder S, Schlink U. Association between indoor renovation activities and eczema in early childhood. *Int J Hyg Environ Health*. 2006 May;209(3):241–7.
 53. Lee JH, Suh J, Kim EH, Cho JB, Park HY, Kim J, et al. Surveillance of home environment in children with atopic dermatitis: a questionnaire survey. *Asia Pac Allergy*. 2012;2(1):59.
 54. LISA Study Group, Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B, Lehmann I, Borte M, et al. Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2007 Feb 1;85(2):530–7.
 55. Oien T, Storro O, Johnsen R. Do early intake of fish and fish oil protect against eczema and doctor-diagnosed asthma at 2 years of age? A cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2010 Feb 1;64(2):124–9.
 56. Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Ribas-Fitó N, Antó JM, et al. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy*. 2007 Apr;37(4):518–25.
 57. Ellwood P, Asher MI, García-Marcos L, Williams H, Keil U, Robertson C, et al. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the

International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Thorax*. 2013 Apr;68(4):351–60.

58. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jan 2;13(1):15–26.
59. Kantor R, Kim A, Thyssen J, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Dec;75(6):1119-1125.e1.
60. McFadden JP, Thyssen JP, Basketter DA, Puangpet P, Kimber I. T helper cell 2 immune skewing in pregnancy/early life: chemical exposure and the development of atopic disease and allergy. *Br J Dermatol*. 2015 Mar;172(3):584–91.
61. Hicks WB, Nageotte CG, Wegienka G, Havstad S, Johnson CC, Ownby DR, et al. The association of maternal prenatal IgE and eczema in offspring is restricted to non-atopic mothers: Maternal prenatal IgE and eczema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Nov;22(7):684–7.