

Korelasi derajat lesi dermatitis atopik terhadap koloni

Staphylococcus aureus

dan

Asosiasi derajat lesi dermatitis atopik terhadap

Staphylococcus aureus enterotoxin-B

RETNO INDAR WIDAYATI

Laporan Penelitian Program Studi

Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Program Pendidikan Dokter Spesialis I

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro



BAGIAN/SMF KULIT DAN KELAMIN

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO

RSUP DR KARIADI SEMARANG

2004

Dipertahankan di depan Panitia Penguji Karya Akhir
Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi
S e m a r a n g

Menyetujui

Pembimbing I

Prof Dr. Kabulrachman Sp KK (K)
NIP 130354867

Pembimbing II

dr. Subakir, SpKK (K)
NIP 130520506

Karya Akhir ini dikerjakan
Di Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi
S e m a r a n g

Ketua Bagian / SMF



Dr. Sugastiasri Sumaryo, SpKK (K)

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan YME atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan Karya Akhir ini dengan judul “Korelasi derajat lesi dermatitis atopik terhadap koloni *Staphylococcus aureus* dan asosiasi derajat lesi dermatitis atopik terhadap *Staphylococcus aureus enterotoxin-B*” yang merupakan salah satu syarat bagi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Direktur RSUP Dr.Kariadi Semarang, saya ucapkan terima kasih atas ijin dan kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan spesialis dibagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr.Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini perkenankan saya menyampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya dan ucapan terimakasih kepada yang saya hormati:

1. Ibu dr.Sugastiasri Sumaryo, SpKK(K). Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr.Kariadi Semarang, selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr.Kariadi Semarang telah memberikan bimbingan serta petunjuk kepada saya.
2. Bapak dr.Moch Affandi, SpKK(K). Ketua Program Studi Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr.Kariadi Semarang dengan penuh kesabaran memberikan dorongan, bimbingan dan pengarahan selama menempuh pendidikan.
3. Bapak Prof.dr.Kabulrachman, SpKK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang dan pembimbing utama penelitian, saya ucapkan terima kasih yang tidak terhingga atas kesediannya memberikan bimbingan, pengarahan dan

dorongan sebagai nara sumber dalam pembuatan karya akhir ini dan juga pada saat saya menempuh pendidikan.

4. Bapak dr.Subakir, SpKK(K) selaku pembimbing penelitian yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan dalam pelaksanaan penelitian ini.
5. Ibu dr. Sutjiningrum Indrayanti, SpKK(K) selaku sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP Semarang yang telah memberikan masukan saya selama menyusun karya akhir dan selama mengikuti pendidikan.
6. Ibu dr.Meilien Himbawani, SpKK(K) selaku sekretaris Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr.Kariadi Semarang yang telah memberi pengarahan dan membimbing saya selama mengikuti pendidikan
7. Seluruh staf Pengajar Bagian /SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang atas segala bimbingan, dorongan dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan
8. Bapak Dr.Winarto, SpM selaku Kepala Bagian Mikrobiologi yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk melakukan pemeriksaan laboratorium dan segala bantuan serta bimbingan sehingga penelitian ini dapat terselenggara dengan baik.
9. Seluruh staf pengajar Bagian Mikrobiologi dan seluruh karyawan/karyawati Bagian Mikrobiologi atas segala bantuan dan bimbingan dalam pemeriksaan laboratorium sehingga penelitian dapat terselenggara baik.
10. Ibu drh.Hasdiana Rohan, MSi, staf di Pusat Veterinaria Farma Suarabaya, yang telah memberikan arahan dan bimbingan kepada saya dalam pemeriksaan laboratorium sehingga penelitian ini dapat terselenggara dengan baik

11. Khusus kepada ibu saya, Almarhumah Soedaryatun yang telah memberikan keteladanan dalam kehidupan serta perjuangan mencapai cita-cita, Ayahanda Kusumo Sarodjo yang tidak pernah lepas berdoa dan memberikan semangat.
12. Kepada putriku tercinta, Felecia Helena Wardhani, saya ucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya atas pengertian, kesabaran dan pengorbanan selama saya menempuh pendidikan.
13. Terakhir kepada semua teman sejawat Residen Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/ RSUP Dr.Kariadi Semarang dan sejawat di Puskesmas Pandanaran dan Puskesmas Bandarhardjo Semarang atas kesediaannya membantu pencarian pasien dermatitis atopik.

Semoga karya akhir ini dapat memberikan manfaat bagi yang membacanya dan atas segala kritik dan saran yang diberikan akan saya terima dengan senang hati.

Kiranya Tuhan selalu melimpahkan rahmat kepada kita semua, Amin

Semarang, 7-2-2004

Peneliti,

Retno Indar Widayati

DAFTAR ISI

Kata pengantar.....	i
Daftar isi.....	iv
Daftar gambar, tabel dan grafik	vi
Intisari	vii
Summary.....	viii
Bab I. Pendahuluan	1
I.1. Latar belakang masalah	1
I.2. Rumusan masalah	2
I.3. Tujuan penelitian.....	2
I.4. Manfaat penelitian.....	2
Bab II. Tinjauan pustaka.....	3
2.1. Faktor genetik	4
2.2. Abnormalitas kulit pada penderita DA.....	5
2.3. <i>Staphylococcus aureus (S.aureus)</i>	8
2.4. Korelasi derajat lesi DA terhadap koloni <i>S.aureus</i> dan asosiasi derajat lesi DA terhadap SE-B	14
2.5. Mekanisme perkembangan sistem imun terhadap antigen.....	17
Bab III. Kerangka teori dan konseptual	21
3.1. Kerangka teori	21
3.2. Kerangka konsep.....	22
Bab IV. Hipotesis	23
Bab V. Metodologi Penelitian.....	24
5.1. Metode penelitian.....	24
5.2. Tempat dan waktu penelitian.....	24
5.3. Populasi dan sampel penelitian.....	24
5.4. Kriteria inklusi dan eksklusi	24

5.5. Bahan dan alat	25
5.6. Cara penelitian.....	25
5.7. Pengolahan dan analisis data.....	31
5.8. Definisi operasional.....	31
Bab 6. Hasil penelitian dan pembahasan.....	32
6.1. Karakteristik penderita	32
6.2. Derajat lesi.....	33
6.3. Koloni <i>S.aureus</i>	34
6.4. Anti <i>S.aureus</i> Enterotoksin B (SE-B).....	35
6.5. Korelasi antara derajat lesi DA terhadap jumlah koloni <i>S.aureus</i> dan asosiasi derajat lesi DA terhadap SE-B.....	36
6.5.1. Korelasi antara derajat lesi DA terhadap jumlah koloni <i>S.aureus</i> ...	36
6.5.2. Asosiasi derajat lesi DA terhadap SE-B.....	37
6.6. Hubungan perkembangan sistem imun tubuh terhadap koloni <i>S.aureus</i> dan toksin SE-B.....	40
Bab 6. Keterbatasan penelitian.....	44
Bab 7. Simpulan dan saran.....	45
Daftar Pustaka.....	46
Lampiran <i>inform consent</i>	50
Lampiran lembar penelitian.....	51
Lampiran hasil penelitian.....	54
Lampiran analisa data statistik.....	55
Lampiran foto penelitian.....	57

DAFTAR GAMBAR, TABEL dan GRAFIK

Gambar 1. Mekanisme terjadinya DA	4
Gambar 2. Metabolisme sfingolipid	6
Gambar 3. Regulasi faktor transkripsi pada ekspresi gen inflamasi	7
Gambar 4. <i>Scanning electron micrograph</i> dari <i>S.aureus</i>	8
Gambar 5. <i>Virulence determinants</i> dari <i>S.aureus</i>	9
Gambar 6. Superantigen dan stimulasi sel T non-spesifik.....	11
Gambar 7. Interaksi seluler dan sitokin yang terlibat dalam patogenesis DA.....	12
Gambar 8. Kadar serum IgG, IgM, IgA pada fetus dan bayi pada tahun pertama kehidupan	18
Gambar 9. Respon imun spesifik, <i>memory</i> dan <i>self-limitation</i>	19
Gambar 10. Kurve imunopresipitasi	29
Gambar 11. Presipitat pada <i>Ouchterlony</i>	29
Tabel 1. Jenis kelamin	32
Tabel 2. Usia penderita	32
Tabel 3. Derajat lesi	33
Tabel 4. Jumlah koloni <i>S.aureus</i>	34
Tabel 5. Tingkat pengenceran toksin SE-B.....	35
Tabel 6. Tabel skor lesi DA dengan jumlah koloni <i>S.aureus</i>	36
Tabel 7. Skor ADSI lesi DA dan titer SE-B.	37
Tabel 8. Jumlah koloni <i>S.aureus</i> dan titer SE-B	39
Tabel 9. Usia, titer toksin SE-B, koloni <i>S.aureus</i> dan ADSI	40
Grafik 1. Korelasi derajat lesi DA terhadap jumlah koloni <i>S.aureus</i>	36
Grafik 2. Asosiasi derajat lesi DA terhadap titer SE-B	38
Grafik 3. Korelasi jumlah koloni <i>S.aureus</i> terhadap SE-B	40
Grafik 4. Hubungan usia dengan titer toksin SE-B	41
Grafik 5. Hubungan usia dengan skor lesi DA	42

INTISARI

S.aureus merupakan salah satu pencetus yang dapat mempengaruhi derajat lesi Dermatitis Atopi (DA) baik dalam bentuk koloni maupun toksinnya. Toksin yang dihasilkan oleh *S.aureus* adalah *Staphylococcus enterotoxin-A* (SE-A), SE-B, SE-C, SE-D, SE-E dan TSST-1, dimana SE-B merupakan toksin yang paling berpengaruh terhadap derajat lesi DA.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi derajat lesi dermatitis atopik terhadap jumlah koloni *S.aureus* dan asosiasi derajat lesi dermatitis atopik terhadap titer *Staphylococcus enterotoxin-B* (SE-B). Penelitian dilakukan dengan metode *cross sectional* selama 5 bulan pada 14 penderita DA di Poliklinik IP Kulit dan Kelamin RSUP Dr Kariadi Semarang dan Puskesmas di Kodya Semarang. Penilaian DA dengan Hanifin & Rajka, derajat lesi dengan indeks ADSI dan koloni dengan kultur pada media agar darah. Sampel diambil dari lesi DA seluas diameter 1cm² dengan menggunakan kapas steril kemudian dilakukan kultur pada media agar darah untuk mendapatkan jumlah koloni. Satu koloni dari *S.aureus* diambil untuk pemeriksaan toksin SE-B dengan metode imunodifusi (*Ouchterlony*).

Hasil penelitian pada 14 penderita DA didapatkan hasil bahwa tidak ada hubungan antara derajat lesi DA dengan jumlah koloni *S.aureus*. Tidak ada hubungan antara derajat lesi DA dengan titer toksin SE-B.

SUMMARY

Staphylococcus aureus is one of the triggers that can affect the extent of Atopic Dermatitis (AD) both in the colony form and its toxin. The toxins produced by *S.aureus* are Staphylococcus enterotoxin-A (SE-A), SE-B, SE-C, SE-D, SE-E and TSST-1, and SE-B to the most influential toxin toward the stage of AD's lesion.

The aim of this study is to reveal the correlation between the stage of lesion in AD toward *S.aureus* and the association of the stage of lesion in AD toward Staphylococcus enterotoxin-B (SE-B). The study was conducted employing cross-sectional methode in the time span of 4.5 months on 14 AD patients coming to the Dermatology and Venerology outpatients clinic in Dr.Kariadi General Hospital in Semarang. The assessment of AD was with Hanifin & Rajka, the stage of the lesion with the ADSI index and the colony with culture in blood agar media. Sample was obtained from AD'lesion with 1cm in diameter using sterile cotton, followed by making a culture in a blood agar media to obtain the quantity of the colony. One colony of *S.aureus* was treated to SE-B toxin examination using immunodifusion (Ouchterlony) methode.

Out of the 14 AD patients were revealed no correlation found between the stage of lesion with quantity of *S.aureus* colony and no association found between the stage of lesion in AD with SE-B toxin.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Dermatitis atopik (DA) merupakan suatu penyakit inflamasi kulit yang ditandai dengan gatal berlebihan, bersifat kronik residif dan distribusi yang spesifik. Lesi dimulai dengan eritem, papulovesikuler, bila berlanjut berkembang menjadi skuamasi. Distribusi lesi tergantung umur penderita.¹

Insiden DA cenderung meningkat dari tahun ketahun. Menurut Sampson dan Hanifin (1991), DA terjadi pada 1.9-4.3% populasi anak, tetapi saat ini DA menyerang 10-15% anak diseluruh dunia. Beberapa peneliti menemukan bahwa 50-70% penyakit atopik ini akan menetap sampai bertahun-tahun^{1,2,3}

Faktor predisposisi adalah genetik yang dipicu oleh suatu keadaan psikis, perubahan lingkungan, infeksi, makanan dan faktor lain yang belum diketahui.⁴ Hal yang sangat menarik perhatian adalah timbulnya inflamasi pada kulit karena kolonisasi *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) pada kebanyakan penderita DA. Kolonisasi mikroba tersebut meningkat akibat gangguan barier kulit, unsur aderen *S.aureus*, dihasilkannya toksin *S.aureus*, respon imun menurun, dengan demikian dapat memperberat derajat inflamasi kulit⁵.

S.aureus terdapat pada lebih dari 90% penderita dermatitis atopik terutama toksin *S.aureus* seperti enterotoksin (SE)-A, SE-B dan *Toxic Shock Syndrome Toxin-1* (TSST-1). Seperti pada umumnya toksin dapat berperan sebagai antigenik maupun superantigen yang dapat menstimulasi sel T untuk menghasilkan sitokin yang merupakan media inflamasi. Pada penelitian Nomura dkk, peran enterotoksin yang paling berpengaruh pada lesi DA adalah SE-B disamping toksin yang lain^{5,6,7}.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan hal tersebut di atas maka masalah yang timbul adalah apakah derajat lesi kulit pada DA berkorelasi dengan jumlah koloni *S.aureus* dan titer SEB yang diproduksi oleh *S.aureus*.

1.3 Tujuan penelitian

Berdasarkan permasalahan yang telah diuraikan diatas, maka dapat dinyatakan tujuan penelitian adalah sebagai berikut:

1.3.1 Tujuan umum

- Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jumlah koloni dan SE-B yang diproduksi *S.aureus* terhadap lesi dermatitis atopik

1.3.2. Tujuan khusus

A. Mengetahui adanya korelasi antara

- Derajat kelainan lesi kulit pada DA terhadap jumlah koloni *S.aureus*

B. Mengetahui adanya asosiasi antara

- Derajat kelainan lesi kulit pada DA terhadap SE-B

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Bagi perkembangan ilmu pengetahuan

Mendukung kearah teori bahwa lesi DA dipengaruhi oleh koloni *S.aureus* dan toksin SE-B.

1.4.2. Bagi kepentingan masyarakat

Menurunkan atau mencegah lesi yang lebih hebat dengan pengelolaan yang lebih tepat.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

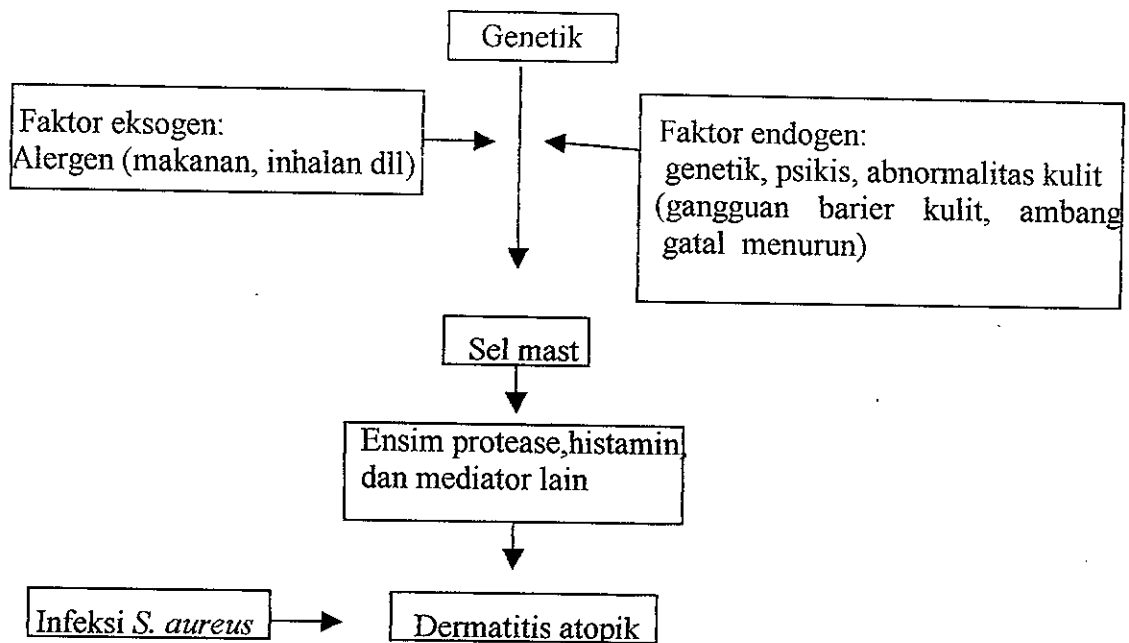
Dermatitis atopik (DA) merupakan suatu penyakit inflamasi kulit yang ditandai dengan gatal berlebihan, bersifat kronik residif dan distribusi yang spesifik. DA pada umumnya dimulai sejak bayi, 60% penderita terkena pada tahun pertama kehidupan dan 85% pada 5 tahun pertama kehidupan. Lesi diawali dengan eritem, papulovesikuler yang berlanjut menjadi skuamasi dan likenifikasi. Distribusi lesi bervariasi tergantung dari usia. Pada bayi (3-6 bulan sampai 2 tahun), lesi terdapat di pipi, ekstensor lengan dan kaki, sedangkan pada usia anak (2-12 tahun) di fleksor, leher, pergelangan tangan, pergelangan kaki. Pada remaja dan dewasa terdapat pada permukaan fleksura, periorbita, tangan dan kaki¹

Insiden DA cenderung meningkat dari tahun ketahun. Rajka melaporkan bahwa 60-70% pasien dengan DA mempunyai riwayat atopi pada keluarga maupun dirinya sendiri. Beberapa peneliti menemukan bahwa 50-70% penyakit atopi akan menetap sampai bertahun-tahun^{1,2,3}

Faktor predisposisi dipicu oleh psikis, perubahan lingkungan, infeksi, makanan dan faktor lain yang belum diketahui. Hal yang sangat menarik perhatian adalah lebih dari 90% penderita DA terdapat kolonisasi *S.aureus*. Kolonisasi mikroba tersebut meningkat akibat gangguan barier kulit, unsur aderen *S.aureus*, respon imun menurun, toksin yang dikeluarkan oleh *S.aureus*. Oleh karena jumlah koloni yang besar maka inflamasi kulit bertambah hebat^{4,5}.

Sampai saat ini etiologi dan patogenesis DA masih belum semuanya terungkap. Berbagai faktor endogen maupun eksogen menyebabkan reaksi kombinasi imunologik maupun non-imunologik dan tidak berdiri sendiri-sendiri. Faktor eksogen antara lain perubahan suhu, alergen makanan atau alergen hirup, bahan iritan, infeksi jamur, virus maupun bakteri, sedangkan faktor endogen antara lain abnormalitas kulit penderita DA yang kering, ambang rangsang gatal yang rendah dan stres emosional.

Gambar dibawah ini menggambarkan mekanisme terjadinya DA secara ringkas.⁸



Gambar 1. Mekanisme terjadinya DA.⁸

Rasa gatal yang sering terjadi pada penderita DA akibat nilai ambang gatal yang lebih rendah dari normal. Rasa gatal pada DA ini juga terjadi akibat dilepaskannya mediator histamin dan sitokin yang lain dari sel mast karena interaksi alergen dan IgE yang terikat pada permukaan sel mast. Sehingga kadar histamin pada penderita DA lebih tinggi dari normal. Selain itu, adanya toksin yang dilepaskan *S.aureus* pada DA menjadi pemicu timbulnya kekambuhan maupun kronisitas DA⁸

Disamping mediator tersebut diatas juga terdapat mediator lain yang dapat menimbulkan rasa gatal yaitu mediator yang dikeluarkan sel syaraf berupa neuropeptida. Tetapi menurut Wall dkk, peranan histamin hanya minimal sedangkan neuropeptida cukup besar.^{9,10}

2.1. Faktor genetik

DA berhubungan erat dengan faktor genetik. Diduga lebih dari 20 gen yang terlibat pada DA. Diantaranya adalah gen pada kromosom 13, 3q21, 1q21, 17q25,

20p dan 5q31-33. Kromosom 13 mengatur sel mast dan 3q21, 1q25, 20p mengatur imunitas kulit dan inflamasi sedangkan 5q31-33 yang mengatur sitokin IL-3,IL-4,IL-5,IL-13 dan GM-CSF^{10,11}

2.2. Abnormalitas kulit pada penderita DA.

2.2.A. Abnormalitas lipid kulit pada DA

Keratinosit merupakan unsur penting dari epidermis. Proliferasi keratinosit terjadi pada lapisan basal epidermis. Selama diferensiasi keratinosit dari stratum spinosum dan granulosum terjadi pula perubahan komposisi lipid. Pada awalnya lipid keratinosit terdiri dari fosfolipid, glukosilceramid, sterol bebas dan enzim hidrolitik (asam fosfatase, protease, lipase dan glikosidase). Setelah mencapai stratum korneum lipid berupa ceramid, sterol bebas dan asam lemak bebas. Lipid ini akan membentuk barier bilayer membran untuk menahan hilangnya air sehingga kelembaban tetap terjaga. Selain itu stratum korneum juga berfungsi mencegah masuknya organisme dan toksin.¹²

Secara klinis kulit penderita atopi tampak kering. Pada penelitian Imokawa dkk terdapat korelasi antara kekeringan kulit dengan sensitivitas terhadap alergen atau iritan. Pada kulit kering terdapat kepekaan yang lebih tinggi terhadap gatal dan alergen atau iritan. Kulit kering pada DA disebabkan kadar ceramid yang lebih rendah dari normal. Patogenesisnya tampak pada gambar 2, dimana pada DA terdapat ekspresi gen enzim sfingomielin deasilase. Enzim ini mengubah sfingomielin menjadi sfingosilfosforilkolin. Perubahan ini akan menurunkan kadar ceramid, jadi kerja enzim ini sebagai kompetitor terhadap pembentukan ceramid.¹³

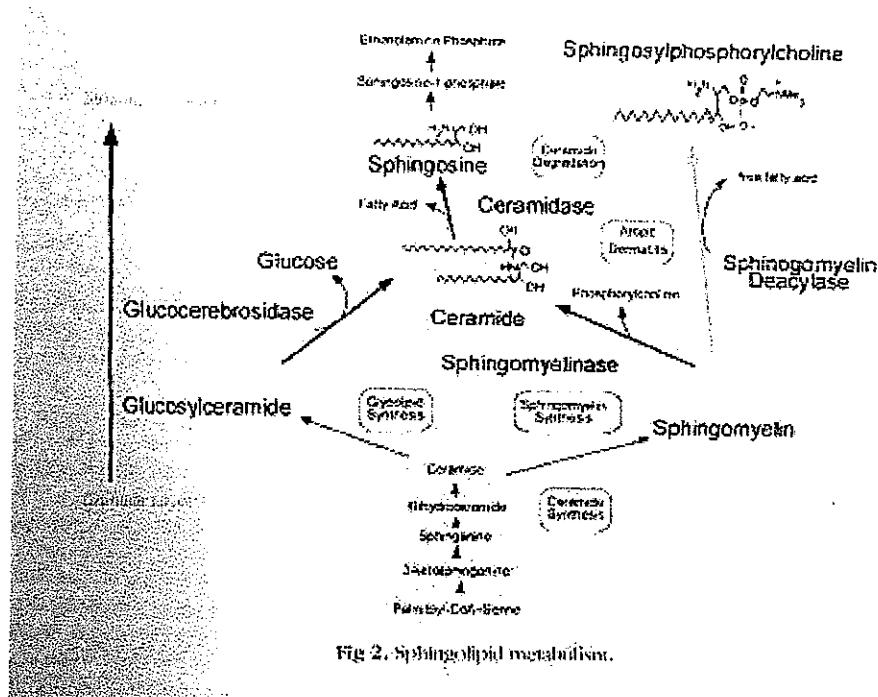


Fig 2. Sphingolipid metabolism.

Gambar 2. Metabolisme sfingolipid ¹³

2.2.B. Keratinosit pada penderita dermatitis atopik

Pada keratinosit penderita DA, tampak ekspresi berlebihan Granulosit Monosit-Colony Stimulating Faktor (GM-CSF). Ekspresi ini tampak nyata pada proses inflamasi yang terus menerus dari penderita atopi. GM-CSF akan aktif bila ada signal dari IL-1 α , TNF- α , IFN- γ , IL-4 dan IL-17 akibat rangsangan antigen. Mediator tersebut akan berefek pada sel dendritik, sel T, monosit dan eosinofil ¹⁴

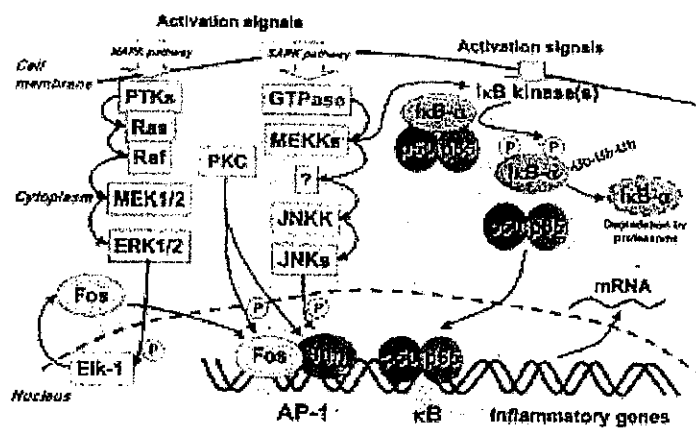
Penelitian pada kultur keratinosit dari kulit DA non-lesi juga menunjukkan ekspresi GM-CSF dan respon terhadap IL-1 α , IFN- γ lebih tinggi daripada normal. GM-CSF tersebut akan menstimulasi *Peripher Blood Mononuclear Cells* (PBMNC) yang akan berdeferensiasi menjadi sel dendritik. Hal tersebut dapat menerangkan timbulnya infiltrasi yang sangat banyak sel dendritik pada kulit DA ¹⁴

2.2.C. Disregulasi signal transduksi inflamasi

Gen inflamasi ini dibawah kontrol faktor transkripsi yang bekerja pada keadaan sinergik atau antagonis. Terdapat 3 jalur ranskripsi yaitu *mitogenic activated*

protein kinase (MAPK), *stress-activated protein kinase* (SAPK) dan *ikB kinase*. Kedua jalur ini melibatkan *Activated Protein-1* (AP-1), dimana AP-1 bersama dengan *kB* merupakan faktor transkripsi. AP-1 merupakan bentuk heterodimer dari Fos dan Jun. *kB* juga merupakan heterodimer dari p50 dan p-65. Jalur MAPK terutama untuk signal mitogen dan jalur SAPK terbatas pada signal sitokin dan radiasi UV. Dengan melalui beberapa tahapan kedua jalur ini akan mengaktifkan AP-1, yang diikuti dengan *kB* sehingga terjadi transduksi signal inflamasi. Protein Kinase C dapat secara langsung mengaktifkan AP-1¹⁴

Pada keratinosit DA ditemukan ekspresi gen GM-CSF mRNA yang tinggi akibatnya setelah terjadi transduksi signal AP-1 dan *kB* menyebabkan inflamasi yang berlebihan. Proses ini khas pada DA dimana pada pemeriksaan kadar sitokin (IL-1, IL-12 dan TNF- α) lebih tinggi dari normal. Disregulasi signal transduksi ini juga saling terkait dengan gangguan lain pada DA. Seperti diketahui bahwa pada penderita DA terjadi penurunan kadar ceramid, yang akan berakibat terjadi peningkatan aktivitas Protein Kinase C (PKC), yang berperan untuk meningkatkan proliferasi sel basal sehingga terjadi penebalan stratum korneum, yang selanjutnya akan meningkatkan aktivitas *Activator Protein-1* (AP-1) dan terjadi hiperproduksi GM-CSF dan sitokin proinflamatory yang lain.¹⁴



Gambar 3. Regulasi faktor transkripsi pada ekspresi gen inflamasi¹⁴

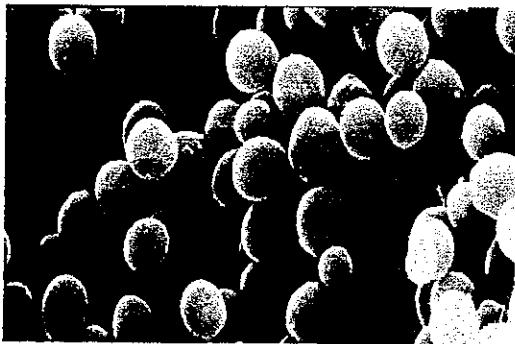
2.3. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)

Bakteri ini merupakan salah satu flora normal pada kulit. Jumlah koloni tergantung pada lokasi dan kelembaban kulit. Menurut Hauscer kepadatan *S. aureus* pada lesi eksudatif DA mencapai 14×10^6 koloni/m², pada lesi kronik mencapai 5×10^6 /m². Genus Stafilocokus terdiri dari 30 spesies. Klinis yang terpenting Ada 3 yaitu *S. aureus*, *S. epidermidis* dan *S. saprophytus*. *S. aureus* dapat dibedakan dengan spesies lain dengan tes koagulasi yang positif.^{8,15,16}

2.3.A. Morfologi

S. aureus merupakan kuman kokus, gram positif yang tumbuh bergerombol. Nama aureus berarti "golden", pigmentasi koloni *S. aureus* berwarna *bronze*. Kuman ini dapat bertahan hidup optimal pada suhu 37⁰C, meskipun dapat juga tumbuh pada suhu 10⁰C - 46⁰C sehingga dapat bertahan pada berbagai keadaan. Merupakan salah satu bakteri non-spora yang paling tahan dan dapat hidup paling lama pada objek kering selama beberapa bulan dan juga relatif tahan panas, dan lebih dapat bertahan pada segala kehidupan lingkungan. Kuman ini dapat resisten terhadap beberapa desinfektan dan antibiotik^{16,17}

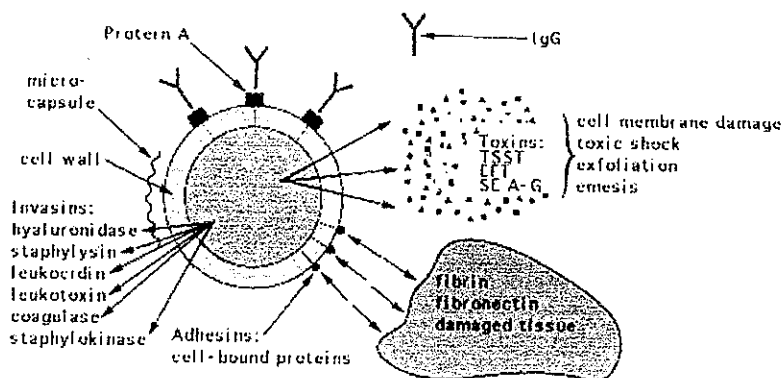
Kolonisasi menunjukkan adanya mikroorganisme pada bagian tubuh tersebut dan secara langsung menunjukkan permulaan kerusakan jaringan dengan tanda dan gejala dari penyakit tersebut.¹⁸



Gambar 4. *Scanning electron micrograph* dari *S. aureus*¹⁹

2.3.B.Struktur antigenik

S. aureus mengekspresikan beberapa faktor virulensi yang potensial: (1).**surface proteins** yang menyebabkan kolonisasi pada jaringan induk; (2) invasi yang menyebabkan bakteri dapat menyebar ke jaringan (**leukocidin, kinases, hyaluronidase**); (3) faktor permukaan yang dapat menghambat fagositosis (**capsule, Protein A**); (4) sifat biokimia yang meningkatkan daya tahan terhadap fagositosis (**carotenoids, catalase production**); (5) menyamarkan efek imunologi sehingga tidak tertangkap oleh respon imun tubuh (**Protein A, coagulase**); and (6) *membrane-damaging toksins* yang melisiskan membran sel eukariotik (**hemolysins, leukotoksin, leukocidin**); (7) exotoksins yang merusak jaringan induk atau menimbulkan gejala penyakit (**SEA-G, TSST, ET**); (8) **resisten terhadap agen antimikrobal** ^{16,19,20}



Gambar 5. *Virulence determinants* dari *S. aureus* ²¹

2.3.C. Perubahan genotip dan fenotip *S.aureus*

Variabilitas genotip *S.aureus* terjadi melalui proses mutasi, transduksi dan transformasi. Perubahan genotip sangat penting terhadap agen antimikrobal yang dibawa plasmid. Jika genotip bakteri tersebut menerima plasmid baru maka dengan kondisi tersebut dapat terjadi perubahan struktur antigenik pada bakteri dan host resisten terhadap terapi. Selama proses transduksi material genetik (plasmid) dibawa ke sel bakteri oleh bakteriofag. Perubahan genetik *Staphylococcus* juga mengubah *bacterial growth rate* dan permukaan sel bakteri, seperti halnya perubahan strain *Staphylococcus* yang dapat menurunkan virulensi. ²⁰

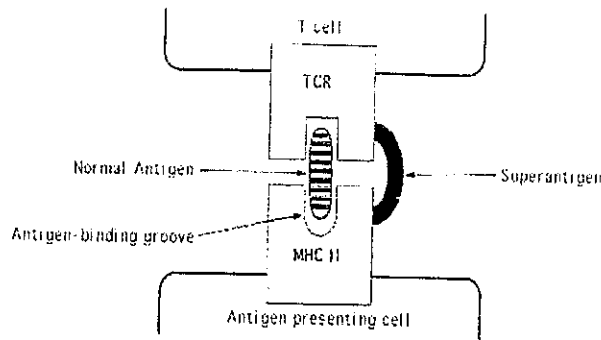
Karakteristik fenotip pada struktur dinding sel dan virulensi sangat bervariasi sesuai dengan lingkungan dimana bakteri tumbuh. Proses keadaan dimana *Staphylococcus* yang dikultur pada media hipertonik atau media yang mengandung penisilin, tumbuh sebagai *small protoplasmic bodies* tanpa dinding sel atau yang disebut L-forms. Bentuk ini dapat kembali seperti semula jika kondisi penghambat dihilangkan atau tetap menjadi bentuk L-forms. Bentuk ini memegang peranan pada persistensi bakterial selama terapi atau kekambuhan. Virulensi L-forms sangat menurun dibanding strain induknya. Pada lesi DA pola genotip *S.aureus* sangat heterogen dan tidak ada pola yang khusus.^{20,22}

2.3.D. Penggolongan strain *S.aureus*

Strain *S.aureus* digolongkan menjadi beberapa ratus jenis faga melalui pengamatan kemampuan melisis anti *S.aureus* bakteriofag. Strain *S.aureus* dari berbagai jenis faga dapat dikelompokkan menjadi 3 besar kelompok faga yaitu kelompok faga I, II dan III. Kelompok faga I, termasuk strain *S.aureus* yang menyebabkan epidemi di rumah sakit contohnya adalah strain 80 dan 52A/79. Kelompok faga II, termasuk strain *S.aureus* yang menyebabkan sepsis pada area diluar rumah sakit dan kelompok penyebab impetigo dan pemfigus neonatorum (strain 71 dan 3B/3C/55). Kelompok faga III, termasuk strain *S.aureus* resisten antibiotik (strain 47/53/75/77) dan strain penghasil enterotoksin.²³

2.3.E. Toksin

S.aureus memproduksi beberapa eksotoksin termasuk TSST-1, enterotoksin SE-A, SE-B, SE-C, SE-D, SE-E dan Exfoliative Toxin. Enterotoksin dapat menyebabkan inflamasi melalui 2 jalur yang berbeda yaitu sebagai superantigen (SAg) yang mengaktifkan sel T poliklonal dan sebagai alergen yang dapat menginduksi terbentuknya antibodi spesifik terhadap eksotoksin.^{24,25}



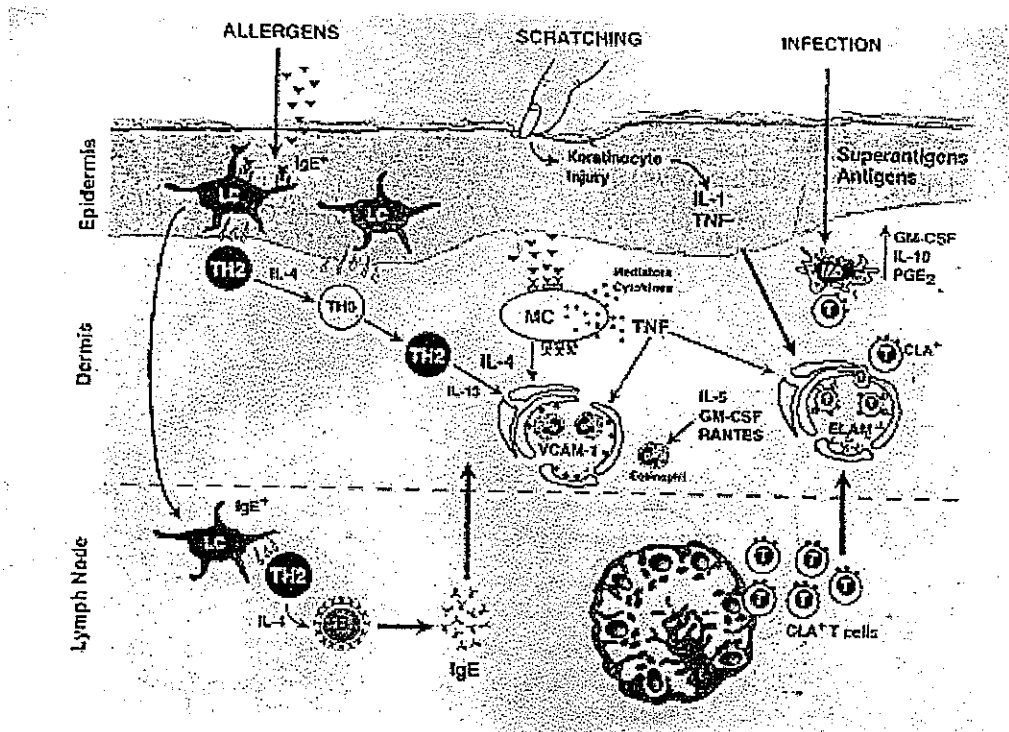
Gambar 6. Superantigen dan stimulasi sel T non-spesifik. Superantigen langsung mengikat MHC-II sehingga dapat mengaktifkan sel T lebih banyak. Akibatnya sitokin juga dikeluarkan berlebihan²¹

Definisi superantigen adalah suatu modulator kuat sistem imun pada sel T, Antigen Presenting Cell (APC) dan sel MHC-II dan beberapa sel lain secara langsung. Terminologi superantigen diperkenalkan untuk protein atau glikoprotein yang dapat mengaktifkan sejumlah sel T (sampai 30% seluruh sel T) tanpa melalui proses antigen oleh *Antigen Presenting Cells* (APC) terlebih dahulu. Hal ini berbeda dengan proses antigen normal, dimana memerlukan proses APC dan mengaktifkan sel T spesifik (biasanya kurang dari 0.1% dari seluruh sel T). Pada proses normal sejumlah antigen dikenal oleh semua elemen variabel reseptor sel T ($V\alpha$, $J\alpha$, $V\beta$, $D\beta$, $J\beta$) dan tidak hanya proporsi variabel dari rantai β saja seperti superantigen. Akibatnya sitokin akan dikeluarkan dan diaktifkan ke dalam darah terutama pada area infeksi lokal.²⁶

Efek dari superantigen dapat berupa eksematosa kulit yaitu eritem dan indurasi pada lesi. Hal yang menarik hanya beberapa nanogram superantigen diperlukan sebagai pemicu inflamasi kulit. Proses ini diawali dengan superantigen *S.aureus* yang penetrasi ke kulit dan menstimulasi sel epidermis Langerhans atau makrofag untuk memproduksi IL-1, TNF-alfa dan IL-12. IL-1 dan TNF menginduksi ekspresi E-selectin pada endotel vaskuler, menyebabkan beredarnya *Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen (CLA) memory* atau sel efektor. IL-12 dapat meningkatkan ekspresi CLA dan menyebabkan proliferasi dan diferensiasi sel T yang berakibat inflamasi.²⁷

Paparan dalam bentuk alergen menyebabkan penurunan beberapa produksi sitokin misalnya $IFN-\gamma$ yang diproduksi oleh sel Th1 dan peningkatan IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 dan

Paparan dalam bentuk alergen menyebabkan penurunan beberapa produksi sitokin misalnya IFN- γ yang diproduksi oleh sel Th1 dan peningkatan IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 dan GM-CSF. Peningkatan sitokin menyebabkan migrasi dan diferensiasi komponen inflamasi yaitu Ig-E dan eosinofil. Alergen-stimulated mast cell dapat memproduksi IL-4 yang dapat menghambat IFN- γ sehingga terjadi peningkatan sintesis Ig-E dan aktivasi sel T tetap berlangsung.²⁷



Gambar 7. Interaksi seluler dan sitokin yang terlibat dalam patogenesis DA.²⁷

2.3.F. Mekanisme peningkatan kolonisasi *S.aureus*

Delapan puluh sampai 100% penderita DA terdapat koloni *S.aureus*, dimana pada individu normal hanya ditemukan 5-30% koloni *S.aureus*. *S.aureus* tersebut dapat diisolasi dari kulit yang utuh maupun yang tidak utuh baik pada keadaan akut maupun kronis. Kepadatan koloni *S.aureus* pada pasien DA lebih tinggi daripada individu sehat dan jumlah bakteri lebih tinggi pada kulit yang ada lesinya. Kepadatan kolonisasi dapat mencapai 10^7 CFU/cm² tanpa adanya tanda klinis.²⁵

Kemampuan kolonisasi *S.aureus* pada penderita DA disebabkan karena stratum korneum penderita atopi tidak utuh sehingga reseptor fibronektin dan fibrinogen epidermal dan dermal tampak terbuka sehingga terjadi perlekatan dengan adhesin dari *S.aureus*. Ikatan ini membentuk struktur fibrilar diantara *S.aureus* dengan kulit. Jadi, fibronektin dan fibrinogen memegang peranan penting pada peningkatan ikatan *S.aureus* ke kulit penderita DA. Menurut Cho dkk, pada pemeriksaan dengan pengecatan imunositokemikal tampak redistribusi fibronektin pada stratum korneum yang hanya tampak pada kulit DA dan tidak tampak pada individu sehat. Kemampuan bakteri *S.aureus* untuk penetrasi menunjukkan bahwa lipid pada penderita mengalami perubahan, dimana fungsi asam lemak bebas dan lipid polar mempunyai aktivitas antimikrobia.²⁸

Terbentuknya koloni yang semakin banyak jumlahnya akan memperberat lesi. Pada isolasi dari penderita DA kurang lebih 60% koloni *S.aureus* yang mengeluarkan eksotoksin dan 78% dari penderita mempunyai antibodi terhadap enterotoksin *S.aureus*. Antibodi tersebut menyebabkan pengeluaran histamin dan leukotrien dari sel basofil. Mekanisme ini membuktikan bahwa *S.aureus enterotoxin* dapat berperan sebagai alergen yang menyebabkan proses inflamasi dan pruritik. Lebih lanjut disebutkan bahwa peranan *S.aureus enterotoxin* sebagai SAg dapat memperberat DA dengan aktivasi sel T yang menyebabkan kerusakan jaringan. Pada kepustakaan ini juga disebutkan bahwa SAg tidak hanya dijumpai pada pasien DA tetapi pada semua pasien sehingga kemungkinan terdapat faktor tambahan lain yang ikut berperan^{29,30,31}

Eksotoksin yang diproduksi oleh *S.aureus* berupa *S.aureus enterotoxin A* (SE-A), SE-B, SE-C, SE-D, SE-E dan *Toxic Shock Syndrome Toxin-1* (TSST-1). Diantara toksin tersebut yang terbanyak menyebabkan lesi yang berat adalah SE-B disamping toksin yang lain. Apabila toksin tersebut berperan sebagai SAg, lesi akan bertambah hebat seperti bentuk eksematoid. SAg ini juga menyebabkan inflamasi dapat bertahan lama.^{7,25,32,33}

Proses inflamasi ini diatur oleh respon imun tubuh dengan *program cell death* (*apoptosis*). Diduga mRNA GM-CSF pada DA mempengaruhi produksi monosit dimana kurang respon terhadap IL-4 yang menginduksi apoptosis sehingga proses apoptosis tidak berlangsung, akibatnya proses inflamasi berlangsung lama. Pada

kepastakaan disebutkan SE-B dapat meningkatkan monosit individu DA sebanyak dua kali normal sehingga proses inflamasi dapat berlangsung lama.^{27,34}

2.4. Korelasi derajat lesi DA terhadap jumlah koloni *S.aureus* dan asosiasi derajat lesi DA terhadap SE-B.

Masih merupakan suatu perdebatan apakah derajat beratnya lesi DA dipengaruhi oleh jumlah koloni, jumlah toksin yang dikeluarkan oleh *S.aureus*, kemampuan imun seseorang terhadap infeksi, derajat gangguan barrier kulit ataukah kombinasi dari semua unsur tersebut. Pada penelitian ini hanya diambil salah satu dari faktor yang mempengaruhi derajat lesi DA akibat *S.aureus*.

Pada DA sering dijumpai suatu keadaan kulit yang tidak utuh (lesi) sehingga keadaan ini memudahkan timbulnya koloni. Pengaruh jumlah koloni terhadap derajat lesi masih menjadi perdebatan. Beberapa peneliti mengatakan bahwa jumlah koloni berpengaruh terhadap derajat lesi tetapi Taskapan dkk mengatakan bahwa jumlah koloni pada suatu lesi tidak berkorelasi dengan derajat lesi.^{29,35}

Anggapan lain mengatakan bahwa berat ringannya lesi ditentukan oleh jumlah *S.aureus* karena pada penelitian Matsui ternyata pada lesi kulit jumlah *S.aureus* lebih banyak secara bermakna dibanding non lesi dan SAg tidak berbeda secara bermakna antara kulit lesi dan non lesi³⁶

Kepadatan *S.aureus* dan virulensi bakteri pada seseorang adalah sangat khas karena berhubungan dengan genetik bakteri dan respon seluler. Adanya gen *agr* pada bakteri *S.aureus* sebagai sensor untuk menentukan kepadatan *S.aureus* pada lingkungan. Apabila lingkungan memungkinkan, bakteri tersebut dapat memperbanyak diri.³⁷

Seperti dikatakan didepan bahwa hanya kurang lebih 60% strain *S.aureus* yang mengeluarkan eksotoksin antara lain enterotoksin SE-A, SE-B, SE-C, SE-D, SE-E dan TSST-1 dimana enterotoksin tersebut dapat berperan sebagai SAg dan alergen. SAg akan menginduksi sel T dan alergen dengan induksi antibodi. Diantara toksin tersebut diatas yang paling banyak berperan adalah SE-B walaupun tidak menutup kemungkinan toksin yang lain ikut berperan.^{7,26,30,38}

SAg yang merupakan salah satu pencetus penyebab lesi kulit DA dapat menginduksi proliferasi sel T dengan hebat secara langsung tanpa melalui proses antigenik terlebih dahulu dan tampak pada pemeriksaan timbunan sel T pada kulit. Akibatnya terjadi inflamasi dan kerusakan jaringan kulit, hal ini menunjukkan peranan SAg pada fase eksaserbasi akut. Disamping itu, SAg dapat menginduksi CLA⁺ sel T untuk melepas sel *T memory* dan sitokin ke sirkulasi untuk dapat menginduksi CLA kembali sehingga seperti suatu siklus yang berakibat inflamasi semakin hebat. Dengan demikian tampak jelas bahwa sel T merupakan sel yang paling penting pada sistem imun tubuh baik Th1 atau Th2. Pada sebagian besar pasien DA menunjukkan dominasi Th2 dengan adanya IgE yang meningkat^{27,35}.

Mekanisme peranan toksin sebagai alergen dapat menyebabkan peningkatan IgE. IgE menyebabkan degranulasi sel mast, eosinofil dan basofil yang akan mengeluarkan mediator inflamasi antara lain histamin dan leukotrien yang berperan juga pada proses inflamasi^{25,39}.

Penelitian lebih lanjut pada kadar IgE spesifik terhadap SE-A dan SE-B dimana didapatkan pada lebih dari setengah penderita DA ternyata terdapat korelasi SE-B dengan beratnya derajat lesi. Menurut Nomura dkk peningkatan IgE anti SE-B terjadi pada usia kurang dari 7 tahun, lebih dari usia tersebut titer IgE spesifik SE-B tidak meningkat secara bermakna karena dinetralisir oleh IgG walaupun pada lesi dijumpai bakteri *S.aureus*. Disimpulkan bahwa derajat lesi tidak sesuai dengan eksotoksin^{7,40,41}.

Toksin yang lain dalam perannya pada lesi DA sedikit dibahas pada kepustakaan antara lain toksin TSST-1 dan SE-A. Landhani mengatakan bahwa TSST-1 dapat menimbulkan rash dan deskuamasi. Menurut Bunikowski dkk, dari 40 koloni toksigenik ternyata dijumpai SE-C(n=12), SE-A(n=12), SE-B(n=9), TSST-1(n=9), SE-D(n=3), diantaranya terdapat toksin campuran lebih dari satu.⁴²

Pada prinsipnya proses inflamasi kulit pada DA melalui 5 mekanisme potensial yaitu :

1. Efek SAg pada keratinosit, sel Langerhans dan dendritik

INF- γ yang disekresi oleh keratinosit MHC-II dapat mempresentasikan SAg ke sel T. Keratinosit tidak hanya dapat mempresentasikan SAg ke sel T, tetapi dapat

juga memproduksi sitokin proinflamasi antara lain TNF- α dan ekspresi molekul adesi ICAM-1 pada permukaannya dimana dapat memfasilitasi infiltrasi epidermis oleh imunosit. Sel Langerhan dapat mempresentasikan SAg ke sel T lebih hebat daripada dengan antigen biasa, diduga SAg tidak memerlukan proses seperti antigen biasa. Paparan SAg pada kulit mengakibatkan berkurangnya sel Langerhan yang diduga karena aktivasinya. Jika sel dendritik yang digunakan untuk presentasi Ag ke sel T maka sebagai jalur ko-stimulasi adalah B7/CD₂₈. Sel dendritik adalah presenter paling kuat dari SAg dan mengikat 200 kali lebih tinggi daripada sel B atau monosit.³⁰

2. Stimulasi proliferasi sel T (SAg terikat pada reseptor sel T)

Stimulasi antigenik kronik menyebabkan diferensiasi sel T (CD₄⁺) menjadi Th1 atau Th2. Th1 merupakan imunitas seluler dan mensekresi IFN- γ , IL-2 dan TNF- β . IL-2 menstimulasi pertumbuhan sel T dan IFN- γ menstimulasi monosit dan makrofag. Sel Th2 berperan pada imunitas humoral dengan mensekresi IL-4, -5, -6, -10 dan -13. IL-4 membantu sintesis IgE dan IL-5 menyebabkan diferensiasi dan kelangsungan eosinofil. Kedua jalur imunitas seluler dan humoral terjadi pada lesi DA. Penelitian lain mengungkapkan bahwa Th2 berperan pada fase akut dan Th1 berperan pada fase kronik, mekanisme ini secara pasti belum diketahui.¹⁰

Paparan ulang atau kronik terhadap SAg tidak hanya meningkatkan respon imun, tetapi juga menghambat respon imun seperti halnya SAg dapat menginduksi anergi, berkurangnya sel T reaktif dan beberapa supresi²⁶

3. Ekspansi *skin-homing Cutaneous Lymphocyte Antigen* (CLA⁺) sel T

SAg dapat menyebabkan eksaserbasi akut atopik eksema khususnya *S.aureus* yang dapat mensekresi SAg enterotoksin. SAg dapat meningkatkan CLA pada sel T, suatu homing-reseptor terhadap sel T kulit yang menyebabkan inflamasi. Eksema atopik dapat diperburuk oleh peningkatan infiltrasi epidermis akibat SAg²⁶

4. Mekanisme antigen sebagai alergen

Mekanisme ini melalui respon terhadap limfosit Th2 yang memproduksi IL-4 dan IL-10. Setelah terpapar alergen, sitokin IL-3,-4,-5,-6 dan GM-CSF menyebabkan

migrasi & diferensiasi komponen utama DA yaitu IgE dan eosinofil. *Allergen-stimulated mast cells* dapat memproduksi IL-4 dan monosit/makrofag. Pada DA kronik terjadi ekspresi IL-10 dan PGE₂ yang berlebihan, keduanya dapat menghambat IFN- γ dan akan meningkatkan sintesis IgE dan aktivasi sel T terus menerus. Mekanisme ini sering ditemui pada DA kronik.²⁷

5. Penurunan apoptosis

Apoptosis merupakan program kematian sel. Mekanisme ini diperlukan untuk mengontrol dan menghentikan proses inflamasi jaringan. Mempertahankan sel inflamasi pada suatu jaringan dapat menyebabkan proses inflamasi kronik. Data-data menunjukkan bahwa IL-4 dapat meningkatkan apoptosis pada monosit normal, tetapi pada DA terjadi hal yang berlawanan karena pada penderita DA terjadi peningkatan GM-CSF oleh monosit sirkulasi. Perubahan dari proses lesi akut ke kronik penderita DA karena terjadi penurunan yang bermakna ekspresi IL-4 dan peningkatan ekspresi IL-5. Perubahan ekspresi gen sitokin berhubungan peningkatan sejumlah aktivitas oleh IL-5 antara lain eosinofil dan sel T pada lesi kronik. Jadi lesi kronik terjadi karena pengaruh IL-5 dan GM-CSF²⁷

2.5. Mekanisme perkembangan sistem imun terhadap antigen

Perkembangan sistem imun dimulai pada awal fetal yaitu minggu ke 4-5 gestasi. Perkembangan limfosit original dari liver dan sumsum tulang disebabkan karena adanya prekursor limfosit yang berasal dari *yolk sac*.⁴³

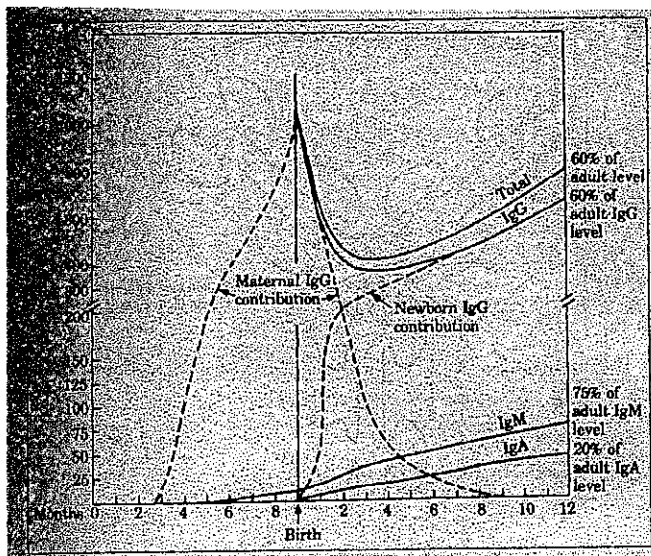
Pertumbuhan sel B diawali pada sumsum tulang dimana permukaan membran sel B terdapat IgM atau IgM dan IgD. Aktivasi antigen menyebabkan proliferasi sel B dan diferensiasi menjadi sel sekreting antibodi (sel plasma). Fetus dapat mensintesa antibodi IgM pada 10,5 minggu gestasi, IgG pada 12 minggu gestasi dan IgA pada 30 minggu gestasi. IgG dapat menembus plasenta dan masih terdeteksi pada bayi baru lahir dan mulai menghilang pada usia 9 bulan dimana pada saat itu kadar IgG bayi sudah cukup tinggi. IgM dan IgA muncul pada saat lahir dan imunoglobulin ini murni berasal dari bayi.⁴³

Perkembangan sel T diawali oleh sel *T precursor* yang migrasi melalui timus dan dibawah pengaruh sitokin tubuh mengalami diferensiasi dan delesi. Perkembangan fungsional respon seluler menjadi matur sesuai perkembangan fetus, bayi sampai dewasa.⁴³

Perkembangan sel fagosit terjadi pada stadium hematopoiesis *yolk sac* pada fetus 2 bulan gestasi sebagai mielosit dan histiosit. Monosit pertama kali tampak pada lien dan limfosit pada gestasi 4-5 bulan dan maturasi bertahap sesuai usia fetus. Pada neonatus fungsi kemotaksis leukosit dan monosit masih lemah.⁴³

Sesuai dengan perkembangan usia bayi, antibodi maupun sel fagosit semakin matang. Antibodi yang timbul pun lebih bervariasi dan jumlahnya semakin meningkat mendekati kadar orang dewasa. Pada 6 bulan awal kehidupan terjadi masa kritis dimana pada saat itu timbul perubahan imunologi. Perubahan imunologi tersebut yang memungkinkan timbulnya atopi karena kadar sitokin Th1 meningkat dan IFN- γ menurun.^{44,45}

Pada gambar 8 tampak bahwa antibodi berkembang sesuai dengan perkembangan usia bayi.

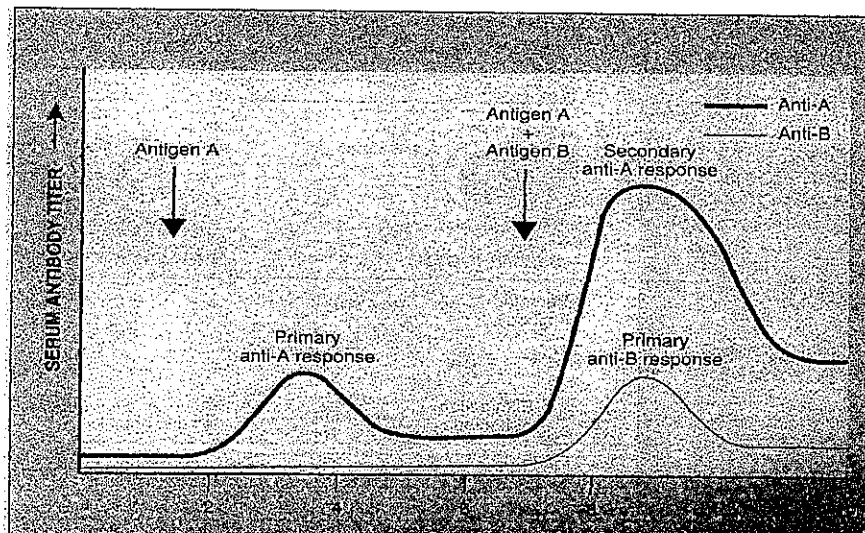


Gambar 8. Kadar serum IgG, IgM, IgA pada fetus dan bayi pada tahun pertama kehidupan.

Secara singkat dapat diuraikan bahwa sistem imun tubuh terdiri dari spesifik dan non spesifik dimana dalam fungsi kerjanya saling tumpang tindih (*overlapping*

function). Imunitas spesifik terdiri *antibody-mediated* dan *cell-mediated* yang mempunyai spesifitas dan *memory* terhadap antigen yang pernah terpapar sebelumnya. Sedangkan non-spesifik terdiri dari sel fagosit dan protein komplemen. Oleh karena tidak mempunyai spesifitas, sel ini merupakan imunitas natural yang dapat mengeliminasi berbagai mikroorganisme⁴³.

Imunitas antibodi diawali dengan ikatan antigen ke *membrane-bound Ig* pada sel B. Dengan pengaruh sitokin yang dikeluarkan dari makrofag dan sel T, sel B kemudian berdeferensiasi menjadi sel plasma yang dapat mensekresi sejumlah besar antibodi. Sebagian kecil sel B menjadi sel *B memory* yang dapat memberikan respon setelah paparan ulang terhadap antigen yang sama. Terdapat 4 tahap respon imun primer yaitu tahap 1) tidak ada antibodi yang terdeteksi selama 4-5 hari, tahap 2) titer antibodi timbul pada hari ke 10-14, tahap 3) titer antibodi stabil, tahap 4) penurunan antibodi selama beberapa bulan sampai tahun. Tampak pada gambar 9, paparan kedua dan seterusnya terhadap antigen yang sama menyebabkan antibodi timbul lebih cepat, lebih lama dan mencapai titer lebih tinggi.⁴³



Gambar 9. Imun respon spesifik, *memory* dan *self-limitation*

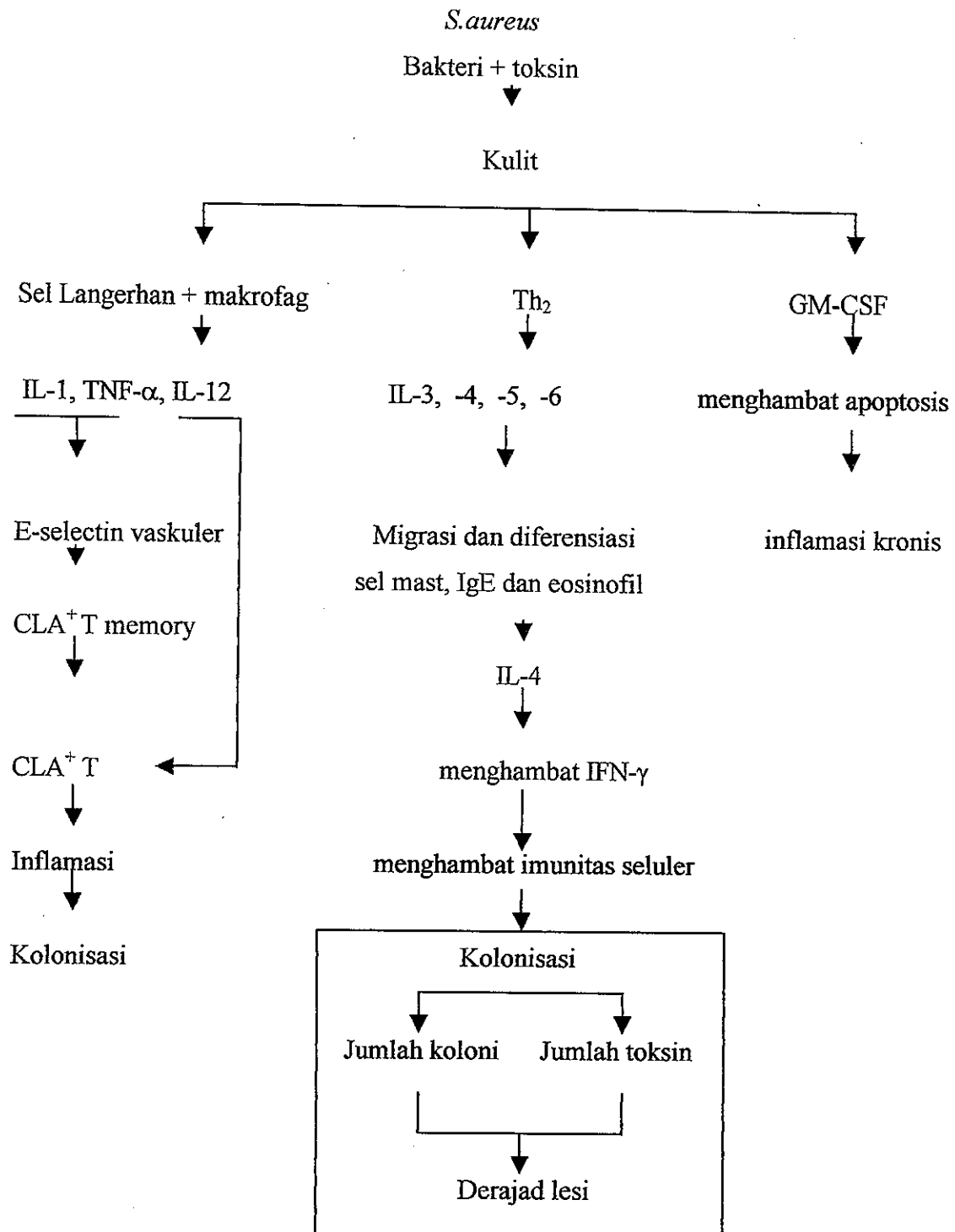
Klas imunoglobulin terbagi menjadi 5 klas utama atau isotypes yaitu IgG, IgM, IgA, IgD dan IgE.^{43,44,46}

- IgG: terutama terlibat pada respon imun sekunder atau *recall*. Kemampuan IgG untuk masuk kedalam jaringan tubuh sangat efisien sehingga memudahkan untuk eliminasi antigen.
- IgM: berperan pada respon antibodi awal.
- IgA: terdapat pada permukaan mukosa dan kelenjar eksokrin.
- IgD: jumlahnya sangat sedikit pada serum dan fungsinya sampai saat ini belum jelas.
- IgE: pada keadaan normal konsentrasinya sangat rendah. Peningkatan terjadi pada keadaan atopi dan penyakit tertentu. Kadar Ig E pada bayi normal 10 mg/dl dan pada usia 1-5 tahun mencapai 60 mg/dl (dewasa 120 mg/dl). Terdapat 4 faktor yang mendukung regulasi sintesis IgE yaitu 1) herediter, 2) riwayat paparan alergi, 3) antigen alami dan 4) sel Th dan sitokin yang lain.
 - 1) Herediter : terjadi abnormalitas peningkatan sintesis IgE pada penyakit tertentu dan atopi. Pada individu atopi hampir selalu menunjukkan peningkatan IgE dimana mempunyai kemampuan membentuk antibody IgE spesifik terhadap antigen
 - 2) Paparan ulang IgE : riwayat paparan antigen menentukan tingkat spesifitas antibody IgE. Reaksi atopi disebabkan paparan ulang terhadap antigen tertentu.
 - 3) Antigen alami: antigen bersifat alergen yang dapat memberikan reaksi hipersensitivitas cepat.
 - 4) Sel Th dan sitokin : sel Th2 mensekresi sitokin IL-4 yang diperlukan untuk *switching* ke IgE dan menyebabkan penarikan eosinofil dan IL-5 menyebabkan aktivasi eosinofil. Individu atopi mempunyai lebih banyak sejumlah alergen spesifik IL-4 secreting T cell pada sirkulasi daripada individu normal. Disamping itu, produksi IL-4 lebih banyak daripada individu normal.

Imunitas fagositik diperankan oleh sel fagosit yang akan bermigrasi bila ada signal biokimia. Gerakan langsung tersebut disebut kemotaksis. Rangsang biokimia tersebut salah satunya dapat berasal dari produk bakterial.⁴³

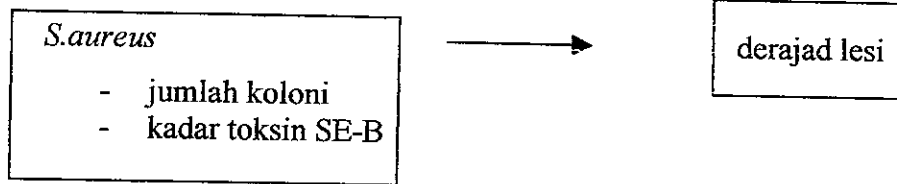
BAB 3
KERANGKA TEORI dan KONSEPTUAL

3.1. Kerangka teori



3.2.Kerangka konsep

Derajat lesi tergantung beratnya penyakit dimana jumlah koloni dan toksin yang dihasilkan sangat berpengaruh.



BAB 4
HIPOTESA

Terdapat korelasi antara lesi kulit DA dengan jumlah koloni *S.aureus* dan asosiasi derajat lesi dermatitis atopik terhadap *S.aureus* enterotoksin-B

BAB 5

METODOLOGI PENELITIAN

5.1. Metode penelitian

Survei analitik dengan pendekatan *cross-sectional*

5.2. Tempat dan waktu penelitian

Poliklinik Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin RSUP Dr.Kariadi Semarang dan Puskemas di Kodya Semarang selama 3 bulan dari tanggal 1 Agustus 2003 sampai 15 Oktober 2003. Dilanjutkan dengan pemeriksaan toksin menggunakan imunodifusi di PUSVETMA Surabaya dari tanggal 15 Oktober 2003 selama kurang lebih 2 bulan.

5.3. Populasi dan sampel penelitian

Populasi penelitian adalah penderita dermatitis atopik yang berkunjung ke poliklinik Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin RSUP Dr.Kariadi Semarang, Puskemas Bandarhardjo dan Puskemas Pandanarang Semarang. Sampel penelitian yaitu semua penderita yang di diagnosis secara klinis dermatitis atopik (menurut kriteria Hanifin dan Rajka) yang berusia 0 bulan sampai dewasa dan memenuhi kriteria inklusi.

5.4. Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi

- Berusia 0 hari sampai usia dewasa, pria atau wanita dan keadaan umum baik
- Secara klinis didiagnosis menderita dermatitis atopik (kriteria Hanifin & Rajka)
- Bersedia dilakukan pemeriksaan dengan usapan pada lesi /swab untuk kultur mikrobiologi *S.aureus* dan titer *S.aureus enterotoxin-B* dari koloni.

Kriteria eksklusi

Menderita penyakit kulit yang lain

5.5 Bahan dan alat

Pemeriksaan mikrobiologi (koloni S.aureus)

- plate agar darah
- ose
- inkubator
- colony counter

Pemeriksaan imunodifusi (Ouchterlony)

Hewan coba: -Kelinci jantan usia 1 bulan dengan berat badan 1-3 kg

-Kandang kelinci

-Pakan kelinci

Media agarose 1% presipitasi dibuat dari :

NaCl 9 gr

KCl 0.037gr

NaHPO₄ 0.01gr

Glukosa 0.1gr

TRIS 0.1gr

HCl 0.18gr

NaN₃ 0.2gr

Aquadest 100ml

Agar Noble 1%

- Antistaphylococcal enterotoxin B (Sigma 9008)

5.6. Cara penelitian

Berdasarkan hal tersebut diatas untuk mengukur adanya korelasi antara derajat lesi dengan jumlah koloni dan toksin *S.aureus* dilakukan dengan :

1. Kriteria pemilihan pasien DA dengan skor Hanifin and Rajka

2. Derajat lesi kulit DA berdasarkan The Atopic Dermatitis Severity Index (ADSI) dari van Leent ⁴⁷

gejala yang digunakan untuk penilaian adalah

1. pruritus
2. eritem
3. eksudasi
4. ekskoriiasi
5. likenifikasi

Penilaian derajat gejala	Nilai
Absen	0
Ringan	1
Sedang	2
Berat	3

Skor ADSI = jumlah 5 gejala

Interpretasi: Skor minimum : 0

Skor maksimum : 15

Makin tinggi skor, makin berat penyakit DA

Kriteria masing-masing gejala:

1. Pruritus : 0 = tidak ada gejala pruritik

1 = pruritik tapi tidak mengganggu pekerjaan

2 = pruritik yang mengganggu pekerjaan

3 = pruritik sampai mengganggu tidur

2. Eritem : 0 = tidak ada eritem

1 = kemerahan ringan

2 = antara 1-3

3 = merah terang

3. Eksudasi : 0 = tidak ada eksudasi

1 = sedikit serum (basah)

2 = antara 1-3

3 = banyak serum (meleleh)

4. Ekskoriiasi : 0 = tidak ada ekskoriiasi

1 = bekas-bekas garukan ringan

2 = antara 1-3

3 = kerusakan jaringan karena garukan (lecet-lecet)

5. Likenifikasi : 0 = tidak ada ekskoriiasi

1 = skuamasi

2 = antara 1-3

3 = kulit menebal

Derajat lesi

Ringan : skor 1-5

Sedang : skor 6-10

Berat : skor 11-15

Pengambilan usapan dan perhitungan koloni

Pertama kali lokasi lesi dibersihkan dengan NaCl steril kemudian letakkan plastik steril yang berlubang ditengah dengan diameter lubang 1x1cm dan dilakukan usapan dengan ose steril pada daerah yang berlubang.

Goreskan dengan ose tersebut pada agar darah dan simpan pada incubator selama 24 jam. Perhitungan jumlah koloni dilakukan dengan *counter colony*.

Pemeriksaan *S.aureus* enterotoksin B

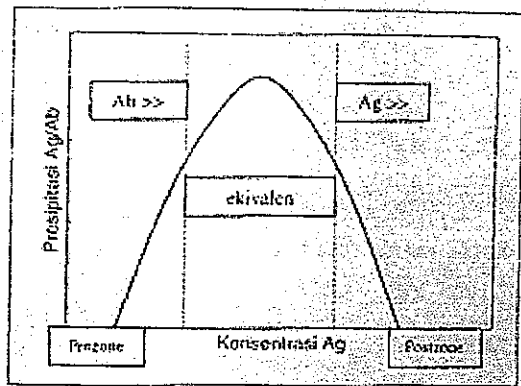
Satu koloni yang terdapat pada agar darah diambil dengan ose steril kemudian dimasukkan ke tabung yang berisi 5cc PBS kemudian disentrifus 155rpm selama 10 menit. Ambil endapan 1cc dan tambahkan 1cc Freud adjuvan kemudian

suntikkan ke subkutan perut kelinci jantan. Booster dilakukan pada hari ke 7 dan 14. Serum diambil adari jantung kelinci pada hari ke 21. Langkah selanjutnya adalah pelaksanaan pemeriksaan imunodifusi. Imunodifusi merupakan salah satu teknik imunopresipitasi yang masih banyak dipakai untuk menganalisa atau mengukur kadar antigen atau antibodi. Antibodi yang direaksikan dengan antigen spesifik membentuk kompleks yang tidak larut (presipitat). Reaksi presipitasi dapat dilangsungkan dalam media cair maupun semisolid (gel)⁴⁸

Teknik ini mempunyai keterbatasan. Hal yang paling menentukan adalah spesifitas antiserum atau antibodi yang digunakan. Disamping itu aviditas antibodi juga berpengaruh karena menentukan derajat stabilitas kompleks antigen-antibodi pada tempat ikatan (*antigen binding site*). Selain itu pengaruh faktor pH, suhu dan molaritas. Optimalisasi dapat tercapai apabila pH netral (6-7.5), suhu optimal 0^o C atau 37^o C dan larutan yang dipakai sebaiknya larutan dengan molaritas 0.15M agar presipitasi optimal.⁴⁸

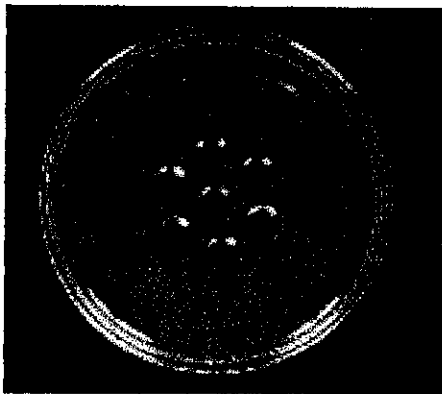
Pembentukan presipitasi terjadi apabila konsentrasi antigen dengan antibody tercapai keseimbangan. Antigen yang berlebihan mengakibatkan melarutnya kembali kompleks yang terbentuk (*postzone effect*), sedangkan antibodi yang berlebihan menyebabkan kompleks antigen-antibodi tetap ada dalam larutan tanpa membentuk presipitat (*prozone effect*).⁴⁹

Keseimbangan antara antigen-antibodi terjadi pada zone ekuivalen. Zone ekuivalen akan sempit bila antigen mempunyai sifat mudah larut, sebaliknya zone ekuivalen lebar apabila antigen tidak mudah larut dan bermolekul besar atau bila dalam larutan terdapat beberapa jenis antigen (multikomponen). Jadi bila menerapkan teknik imunopresipitasi yang menggunakan gel semisolid perlu diusahakan supaya reaksi presipitasi berlangsung dalam zone ekuivalen.⁴⁸



Gambar 10. Kurve imunopresipitasi⁴⁹

Tes ini dilakukan pada medium agar yang diletakkan pada piring petri, kemudian dibuat sumuran sebanyak 7 buah dengan jarak antar sumuran 7.5mm. Kemudian bahan antigen dan antibodi diletakkan pada sisi yang berlawanan dan dibiarkan terjadi difusi selama 18-24jam. Hasil presipitasi tampak garis diantara sumuran antigen dan sumuran antibodi yang menggambarkan kompleks antigen-antibodi.⁴⁹



Gambar 11. Presipitat pada *Ouchterlony*⁴⁹

Metode kerja untuk pemeriksaan *Ouchterlony*

- Serum positif

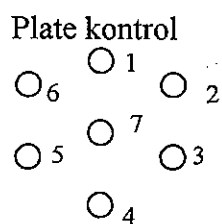
Pembuatan serum positif dilakukan dengan menginjektikan antigen *S.aureus* pada hewan kelinci.

Serum positif yang diperlukan adalah serum positif kuat. Cara mendapatkan serum positif dengan menginjeksikan 1ml antigen *S.aureus* dicampurkan kedalam 1ml Freud adjuvant. Satu minggu kemudian diinjeksikan kembali 1ml antigen *S.aureus* dan 1ml Freud adjuvant sebagai booster 1. Satu minggu berikutnya dilakukan booster ke 2 (hari ke 14). Pada hari ke 21 dilakukan pengambilan serum sebagai "parameter positif kuat".

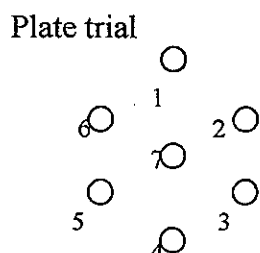
- Serum negatif
Diambil dari serum manusia
- Serum *reference*

Serum ini berasal dari anti *S.aureus* enterotoksin dari Sigma (Ig Rabbit) No S9008. Serum *reference* adalah serum kontrol positif yang sudah merupakan standar internasional karena sudah mengalami pemurnian sehingga dipakai sebagai standar kontrol positif.⁵⁰

- Agar
"agar" dibuat dari agarose 1%
- Penempatan serum pada *Ouchterlony plate*



- 1)serum positif kuat
- 2)serum *reference* Sigma
- 3)serum positif kuat
- 4)serum *reference* Sigma
- 5)kontrol negatif
(human serum)
- 6)serum *reference* Sigma
- 7.antigen



- 1-6. pengenceran antigen :
- 1)1:2
 - 2)1:4
 - 3)1:8
 - 4)1:16
 - 5)1:32
 - 6)1:64
 - 7)serum *reference*

5.7. Pengolahan dan analisis data

Data yang didapat dimasukkan kedalam tabel dan grafik untuk menggambarkan karakteristik subyek penelitian dan kemudian disampaikan secara diskriptif. Analisis uji korelasi dengan menggunakan Spearman's rho. Semua analisis dilakukan dengan bantuan komputer menggunakan program SPSS 10.15 for Window

Korelasi masing-masing variabel dianalisis dengan uji korelasi Spearman. Batas kemaknaan yang diambil adalah $p < 0,05$

5.8. Definisi operasional

- a) Dermatitis atopik adalah peradangan kulit (dermatitis) yang ditandai dengan rasa gatal, berlangsung kronik dan berulang, serta terjadi pada penderita maupun kerluarga dengan riwayat atopi. Diagnosis DA menggunakan kriteria Hanifin & Rajka, yang meliputi minimal 3 kriteria major dan 3 atau lebih kriteria minor.
- b) Derajat lesi DA dinilai dengan menggunakan kriteria *Atopic Dermatitis Severity Index (ADSI)* dengan gejala pruritus, eritem, eksudasi, ekskoriiasi dan likenifikasi. Masing – masing gejala diberi skor 0 sampai 3. Derajat lesi dibagi menjadi tiga kategori yaitu ringan skor 1- 5, sedang 6 – 10 dan berat 11-15.
- c) Swab dari lesi dilakukan kultur di media agar darah untuk menghitung jumlah koloni per 1cm^2 .
- d) Satu koloni diambil dengan ose yang diberi larutan 5cc PBS, kemudian 1cc endapannya diambil dan dilarutkan dengan 1cc Freud adjuvan kemudian diinjeksikan ke subkutan perut kelinci. Dilakukan booster dua kali pada hari ke 7 dan 14. Pada hari ke 21, darah diambil dari jantung kelinci untuk dilakukan penghitungan titer antibodi toksin terhadap *S.aureus* enterotoksin-B

BAB 6

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik penderita

Penelitian dilakukan di Poliklinik Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin RSUP Dr.Kariadi Semarang dan Puskesmas Kodya Semarang selama 2,5 bulan dari tanggal 1 Agustus 2003 sampai 15 Oktober 2003 dan didapatkan 14 penderita yang memenuhi kriteria penelitian (kriteria inklusi) yang terdiri dari 10 pria (71.00%) dan 4 wanita (29.00%). Kemudian diteruskan di PUSVETMA Surabaya selama 2 bulan untuk pemeriksaan toksin SE-B.

Tabel 1. Jenis Kelamin

Jenis kelamin	Frekuensi	Persentase
Pria	10	71%
Wanita	4	29%

Berbagai hasil penelitian menunjukkan hasil yang berbeda-beda tentang distribusi jenis kelamin. Beberapa pendapat menyatakan bahwa kejadian DA pada pria lebih banyak daripada wanita.⁵¹ Tetapi ada pula yang menyebutkan bahwa wanita lebih banyak daripada pria.⁵² Berdasarkan distribusi populasi menurut jenis kelamin menunjukkan pria sebanyak 10 orang (71%) dan wanita sebanyak 4 orang (29%) dengan rerata: 1.3571 (SD = 0.4972). Disini tampak kejadian DA pada pria lebih banyak daripada wanita.

Tabel 2. Usia

Usia	Frekuensi	Persentase
< 2 tahun	5	35,7%
2 – 12 tahun	6	42,7%
> 12 tahun	3	21,3%

Pada penelitian ini untuk membantu diagnosis klinis penderita DA dengan kriteria Hanifin dan Rajka, dilakukan pelompokan umur yang dibedakan menjadi 3 kelompok, yaitu kurang dari 2 tahun, 2-12 tahun dan lebih dari 12 tahun. Pembagian kelompok umur tersebut didasarkan pada pola variasi distribusi lesi sesuai dengan usia¹. Berdasarkan usia penderita yang tampak pada diagram 2, usia kurang dari 2 tahun sebanyak 5 orang (35.7%), antara 2-12 tahun sebanyak 6 orang (42.7%) dan lebih dari 12 tahun sebanyak 3 orang (21.3%) dengan rerata 6.15136 (SD = 6.75755)

6.2 Derajat lesi

Tabel 3. Derajat lesi

Derajat lesi	Frekuensi	Persentase
Ringan (skor 1-5)	2	14%
Sedang (skor 6-10)	5	36%
Berat (skor 11-15)	7	50%

Pengukuran derajat lesi kulit DA berdasarkan The Atopic dermatitis Severity Index (ADSI) dari van Leent. Kriteria ini didasarkan atas gambaran klinik yang didiskripsikan oleh Hanifin⁴⁷. Pada diagram 3 tampak derajat lesi ringan 2 penderita (14%), sedang 5 penderita (36%) dan berat 7 penderita (50%) dengan rerata: 10.3571 (SD = 4.1437).

Derajat lesi DA dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain faktor genetik, imunologik, lingkungan dan infeksi. Oleh karena terdapat sejumlah faktor gen yang mempengaruhi DA tersebut akan menyebabkan derajat DA pada tiap individu tidak sama^{4,11}. Pada penelitian ini terdapatnya pengaruh faktor genetik dilakukan dengan anamnesis pasien yang ternyata semua penderita mempunyai riwayat atopi pada diri sendiri maupun riwayat keluarga atopi.

Disamping itu faktor abnormalitas barrier penderita DA menyebabkan kekeringan kulit, gatal (pruritik) dan rentan terhadap infeksi^{12,13,14}. Kekeringan kulit menyebabkan rasa gatal (pruritik) akibatnya terjadi garukan yang terus menerus

menyebabkan barrier kulit semakin terbuka dan reseptor fibronektin dan fibrinogen dari epidermis dan dermis dapat untuk perlekatan adhesin dari *S.aureus*. Pada penelitian ini, rasa gatal (pruritik), skuamasi termasuk dalam salah satu kategori yang dinilai dengan skor ADSI.

Disamping pruritik dan kekeringan kulit pada skor ADSI juga dinilai derajat inflamasi. Proses inflamasi ini disebabkan karena pada penderita DA terjadi ekspresi GMCSF keratinosit berlebihan¹⁴. Sehingga dengan adanya *S.aureus* beserta produknya dapat sebagai pemicu terjadinya inflamasi yang lebih hebat.

Sejumlah kepustakaan menghubungkan adanya korelasi derajat lesi DA dengan *S.aureus* sehingga fokus dari penelitian ini adalah mengukur derajat lesi DA terhadap infeksi *S.aureus*.

6.3 Koloni *S.aureus*

Tabel 4. Jumlah koloni

Jumlah koloni	Frekuensi	Persentase
< 1000	9	65%
1000-2000	3	21%
2000-3000	0	0%
3000-4000	0	0%
4000-5000	1	7%
5000-6000	1	7%

Kepadatan *S.aureus* pada lesi eksudatif DA mencapai 14×10^6 koloni/m² dan lesi kronik mencapai 5×10^6 koloni/m².⁸ Pada penelitian ini pengambilan sampel dilakukan dengan luas per sentimeter persegi. Sehingga pada lesi eksudatif mencapai 1400 koloni/cm² dan lesi kronik 500 koloni/cm². Pendapat lain mengatakan bahwa kepadatan kolonisasi pada DA dapat mencapai 10^7 koloni/cm².^{25,26}

Pada tabel 4 dijumpai koloni kurang dari 1000 sebanyak 9 orang (65%), 1000-2000 koloni sebanyak 3 orang (21%), 2000-3000 koloni dan 3000-4000 koloni tidak dijumpai (0%), 4000-5000 koloni sebanyak 1 orang (7%) dan 5000-6000 koloni sebanyak 1 orang (7%) dengan rerata 1281 (SD = 1692.8772)

Kepadatan *S.aureus* dan virulensi bakteri pada seseorang adalah sangat khas karena berhubungan dengan genetik bakteri (*agr*) dan *host*.³⁷ Apabila lingkungan mendukung maka bakteri tersebut akan memperbanyak diri. Lingkungan yang dimaksud adalah faktor *host* antara lain abnormalitas barrier kulit dan imunitas tubuh, sedangkan faktor bakteri adalah produk toksin yang dihasilkan.

6.4 Anti *S.aureus* Enterotoksin B (SE-B)

Tabel 5. Tingkat pengenceran toksin SE-B

No	Titer SE-B	Frekuensi	Persen
1	1:2	2	14,3
2	1:4	0	0
3	1:8	0	0
4	1:16	2	14,3
5	1:32	8	57,1
6	1:64	2	14,3

Pada kepustakaan disebutkan bahwa *S.aureus* dapat memproduksi eksotoksin antara lain SE-A,SE-B,SE-C,SE-D,SE-E dan TSST-1. Eksotoksin yang paling berpengaruh terhadap derajat lesi kulit adalah SE-B, walaupun tidak menutup kemungkinan toksin yang lain juga berperan pada derajat lesi^{24,25,41,42}

Pada penelitian ini dilakukan pengukuran kadar SE-B yang diambil dari koloni *S.aureus* dari lesi kulit DA. Tampak pada tabel 5 bahwa pengenceran toksin 1:2 dijumpai pada 2 orang (14.3%), 1:16 pada 2 orang (14.3%), 1:32 pada 8(57,1%) dan 1:64 pada 2 orang (14.3%) dengan rerata 1.30 (SD = 18.1955). Kadar toksin terbanyak pada pengenceran 1:32. Pada penelitian ini tidak dijumpai titer toksin SE-B 1:4 dan 1:8. Pada kepustakaan tidak disebutkan pada titer SE-B tertentu yang dapat memperberat lesi DA. Secara umum, semakin tinggi titernya maka kadar toksisitasnya semakin berat. Berat ringannya lesi akibat enterotoksin juga dipengaruhi oleh mekanisme toksin tersebut apakah sebagai alergen atau superantigen.

6.5 Korelasi antara derajat lesi DA terhadap jumlah koloni *S.aureus* dan asosiasi derajat lesi DA terhadap SE-B

6.5.1. Korelasi derajat lesi DA terhadap jumlah koloni *S.aureus*

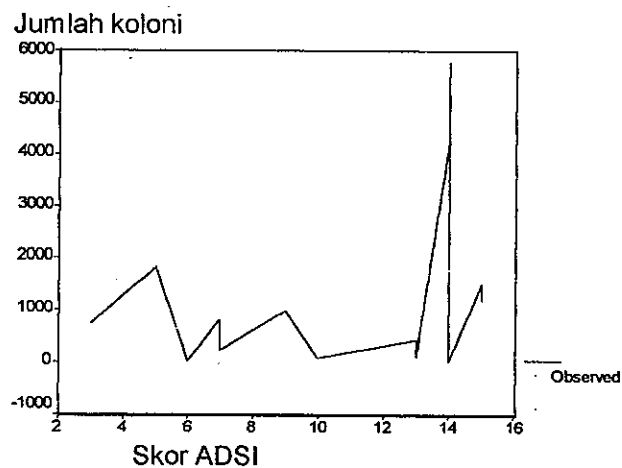
Tabel 6. Tabel skor lesi DA dengan jumlah koloni *S.aureus*

No	Skor lesi	Jumlah koloni <i>S.aureus</i>
1	9	972
2	3	756
3	7	226
4	6	39
5	5	1836
6	7	824
7	14	4196
8	15	1500
9	15	1192
10	10	82
11	13	430
12	13	96
13	14	5756
14	14	29

$P = 0,363$ ($p > 0,05$)

Pada tabel 6 tampak tidak adanya kesesuaian antara skor lesi DA dengan jumlah koloni pada masing-masing sampel pasien penelitian. Lebih jelasnya dapat dilihat pada grafik 1 korelasi derajat lesi DA terhadap jumlah koloni *S.aureus* dibawah ini.

Grafik 1. Korelasi derajat lesi DA terhadap jumlah koloni *S.aureus*



Hal ini terbukti pada perhitungan statistik dengan dengan $p > 0,05$. Sehingga hipotesa bahwa terdapat korelasi derajat lesi DA terhadap koloni *S.aureus* ditolak. Tidak adanya korelasi ini disebabkan oleh berbagai faktor antara lain faktor respon imun dan faktor bakteri *S.aureus*. Kerusakan jaringan kebanyakan disebabkan karena respon imun tubuh terhadap antigen dalam hal ini bakteri *S.aureus*. Derajat respon imun DA tiap individu tidak sama karena berbagai macam gen yang terlibat pada DA sedangkan bakteri sendiri tergantung dari berbagai faktor antara lain virulensi dan faga^{11,20,22,23}. Sehingga walaupun terdapat jumlah koloni yang tinggi tetapi tidak seluruhnya dapat memproduksi eksotoksin dan respon inflamasi yang timbul tergantung derajat DA dari individu tersebut.

6.5.2. Asosiasi derajat lesi DA terhadap *Stafilokokus aureus enterototoksin-B*

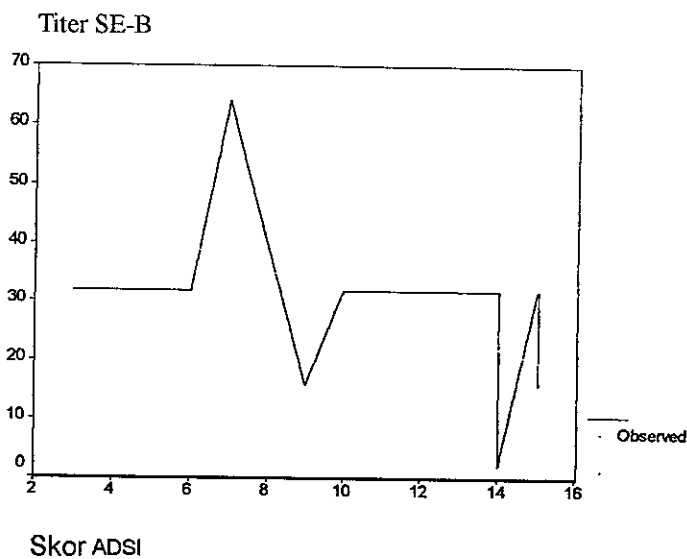
Tabel 7. Skor ADSI lesi DA dan titer SE-B

No	Skor ADSI	Titer SE-B
1	9	16
2	3	32
3	7	64
4	6	32
5	5	32
6	7	64
7	14	32
8	15	32
9	15	16
10	10	32
11	13	32
12	13	32
13	14	2
14	14	2

$P = 0,069$ ($p > 0,05$)

Pada tabel 7 tampak tidak adanya kesesuaian antara lesi DA dengan titer SE-B antar sampel penelitian ($p > 0,05$). Hal ini lebih jelas pada grafik 2, dimana semakin tinggi skor ADSI tidak diiringi dengan titer SE-B yang semakin tinggi. Sehingga hipotesa bahwa terdapat asosiasi derajat lesi DA terhadap SE-B ditolak.

Grafik 2. Asosiasi derajat lesi DA terhadap titer SE-B



Tidak adanya asosiasi ini disebabkan oleh berbagai faktor diantaranya mekanisme toksin terhadap sistem imun tubuh dan adanya toksin yang lain dalam peranannya terhadap lesi kulit

S.aureus dapat memproduksi berbagai macam eksotoksin diantaranya SE-B. Eksotoksin ini berpengaruh dalam memperberat derajat lesi kulit DA, tetapi menurut berbagai kepustakaan yang banyak berperan adalah SE-B^{24,25,41,42}.

Terdapat dua jalur mekanisme toksin terhadap sistem imun tubuh yaitu (1) sebagai superantigen (SAg) yang mengakibatkan aktivasi sel T poliklonal dan (2) sebagai alergen yang dapat menginduksi terbentuknya sel T spesifik untuk meningkatkan antibodi IgE spesifik.^{25,31,32}

Apabila enterotoksin tersebut berperan sebagai superantigen maka lesi menjadi lebih berat karena aktivasi sel T lebih hebat, sedangkan apabila berperan sebagai alergen maka imunitas humoral yaitu IgE spesifik yang lebih berperan sehingga memegang peranan pada proses eksaserbasi dan durasi DA. Belum diketahui pasti kapan suatu toksin dapat berperan sebagai SAg, alergen atau keduanya.

Seperti disebutkan didepan bahwa hanya kurang lebih 60% strain *S.aureus* yang mengeluarkan eksotoksin antara lain enterotoksin SE-A, SE-B, SE-C, SE-D,

SE-E dan TSST-1 dan menurut beberapa kepustakaan yang paling berperan pada derajat lesi adalah SE-B.^{7,23,30} Menurut Bunikowski dan Meilke, SE-A dan SE-C yang banyak ditemukan pada lesi DA⁴³

Pada penelitian ini ternyata titer pengenceran toksin SE-B tidak mempunyai asosiasi terhadap derajat lesi kulit, kemungkinan terdapat toksin lain yang lebih berperan. Kapan toksin berperan sebagai alergen atau SAg belum diketahui dengan pasti.

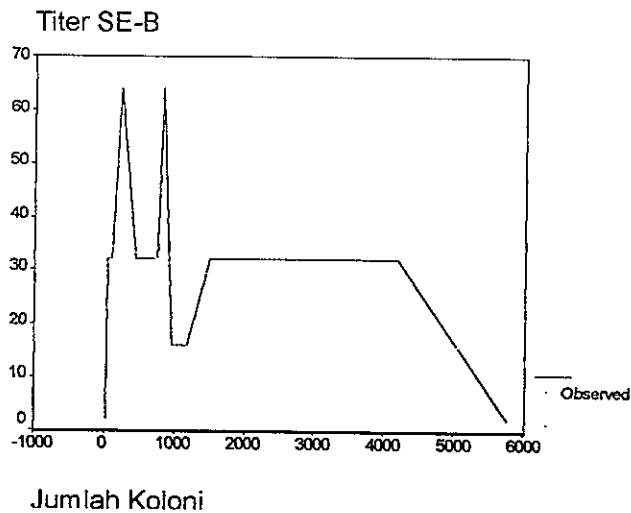
Tabel 8. Jumlah koloni *S.aureus* dan titer SE-B

No	Jumlah koloni <i>S.aureus</i>	Titer toksin SE-B
1	972	16
2	756	32
3	226	64
4	39	32
5	1836	32
6	824	64
7	4196	32
8	1500	32
9	1192	16
10	82	32
11	430	32
12	96	32
13	5756	2
14	29	2

$P = 0,617 (p > 0,05)$

Menurut kepustakaan disebutkan bahwa tidak semua koloni menghasilkan toksin³⁵. Pada tabel 8 tampak bahwa tidak ada kesesuaian antara jumlah koloni dan titer toksin SE-B antar masing-masing sampel penelitian ($p > 0,05$). Tampak jelas pada grafik 3 bahwa jumlah koloni yang tinggi belum tentu menghasilkan toksin SE-B yang tinggi pula

Grafik 3. Korelasi jumlah koloni *S.aureus* terhadap SE-B



Hal ini berarti bahwa semua koloni tidak mengeluarkan toksin atau toksin yang dihasilkan oleh koloni *S.aureus* tidak semuanya SE-B mungkin toksin yang lain juga diproduksi.

6.6. Hubungan perkembangan sistem imun tubuh terhadap jumlah koloni *S.aureus* dan titer SE-B

Tabel 9. Usia, titer toksin SE-B, koloni *S.aureus* dan ADSI

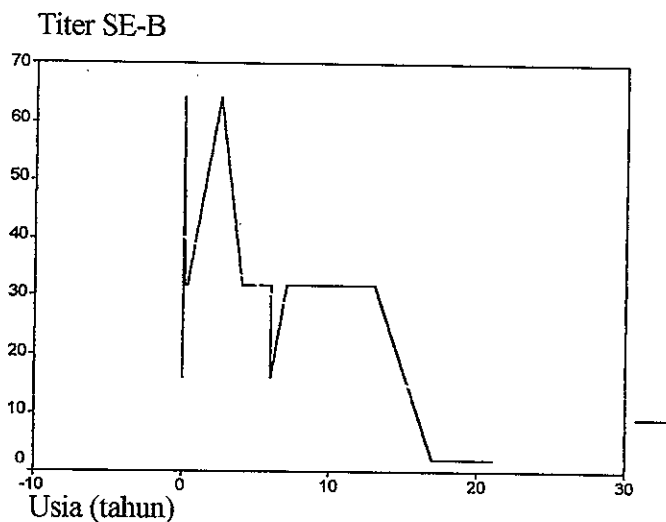
No	Usia (tahun)	Titer toksin SE-B	Jumlah koloni <i>S.aureus</i>	ADSI
1	0,041	16	972	9
2	0,041	32	756	3
3	0,062	64	226	7
4	0,145	32	39	6
5	0,33	32	1836	5
6	2,5	64	824	7
7	4	32	4196	14
8	6	32	1500	15
9	6	16	1192	15
10	7	32	82	10
11	9	32	430	13
12	13	32	96	13
13	17	2	5756	14
14	21	2	29	14

Timbulnya infeksi bakteri tergantung dari sistem imun tubuh dan kondisi fisiologis. Sistem imun tubuh dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain usia, genetik dan gizi seseorang. Pada bayi baru lahir, produksi maupun respon imun masih belum sempurna. Pada berbagai kepustakaan disebutkan bahwa jumlah antibodi pada bayi masih rendah dibandingkan dewasa. Selain itu antibodi pada bayi masih belum sempurna sehingga belum mengenal berbagai antigen.^{43,46}

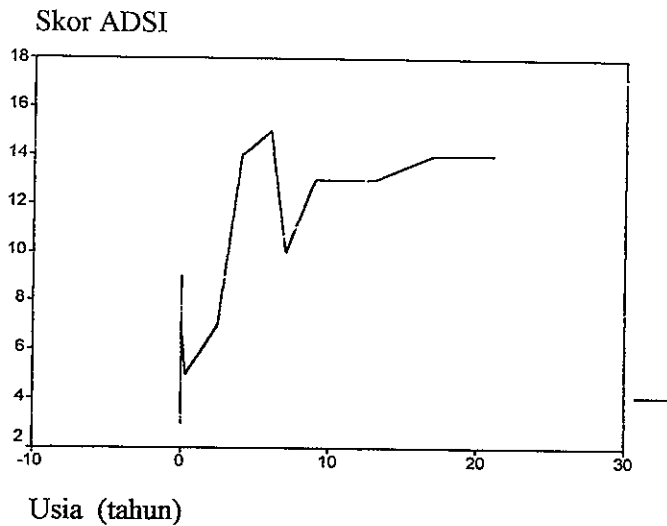
Disamping itu antibodi masih menunjukkan dalam perkembangan. Demikian pula limfosit pada pematangannya di timosit mengalami *rearrangement* lebih lanjut. Pada kepustakaan juga disebutkan perkembangan atopi dimulai pada bayi usia kurang dari 6 bulan dimana pada usia tersebut merupakan masa kritis terjadinya perubahan imunologis yang dapat menimbulkan atopi. Kegagalan produksi IFN-gamma pada periode neonatal tersebut menyebabkan peningkatan profil sitokin Th2. Perkembangan sistem imun baik kualitas maupun kuantitas antibodi mendekati dewasa setelah usia 12 bulan^{43,44,45}

Oleh karena sistem imun pada bayi yang belum sempurna, menyebabkan antigen yang masuk kedalam tubuh belum bisa dikenal dengan sempurna pula.

Grafik 4. Hubungan usia dengan titer toksin SE-B



Grafik 5. Hubungan usia dengan skor lesi DA



Tampak pada grafik 4 dan grafik 5 diatas bahwa pada usia bayi, usia dibawah 1 tahun, toksin yang terdeteksi lebih tinggi dengan derajat lesi ringan sampai sedang (skor ADSI kurang dari 10) dibandingkan dengan usia lebih dari 1 tahun dimana toksin yang dijumpai lebih rendah tetapi derajat lesinya berat. Hal ini disebabkan karena usia lebih dari 1 tahun sampai dewasa kadar imunoglobulinnya lebih tinggi dan mekanisme imunitasnya sudah lebih sempurna. Tampak pada grafik 4 dan 5, pada usia lebih dari 1 tahun walaupun kadar toksin SE-B hampir sama dengan bayi kurang dari 1 tahun tetapi timbul lesi kulit lebih berat bahkan pada usia dewasa walaupun titer SE-B 1:2 tetapi lesi yang timbul tergolong berat.

Bertambahnya usia pada individu menyebabkan pematangan sel imun semakin sempurna, tetapi pada penderita yang atopi terjadi penyimpangan keseimbangan sistem imun dimana cenderung ke pola Th2. Pada perkembangan selanjutnya peranan IgE pada mekanisme eliminasi toksin SE-B pada penderita DA tampak lebih dominan, tetapi IgE ini timbul dalam masa perkembangan lebih lanjut dalam pembentukannya.⁵³ Pada bayi non atopi kadar IgE adalah 10mg/dl dan akan meningkat cepat setelah usia 1 tahun. Pada anak atopi dimana sebagian besar IgE nya

lebih tinggi dapat menimbulkan reaksi imunitas yang berlebihan. Hal ini menunjang hasil penelitian bahwa timbulnya lesi semakin berat pada usia lebih dari 12 bulan.

Pada penderita atopi dimana sel B lebih dominan, dengan paparan antigen dapat meningkatkan produksi imunoglobulin yang lebih tinggi. Apabila paparan antigen berulang antibodi yang timbul semakin meningkat.⁵⁴ Hal tersebut tampak pada grafik 4 dan 5, semakin bertambahnya usia yang berarti semakin sempurnanya sistem imun dan semakin berulangnya paparan antigen *S.aureus* menyebabkan timbulnya antibodi *memory* yang lebih tinggi sehingga dengan kadar toksin SE-B lebih rendah dapat menimbulkan lesi lebih hebat.

Pada kepustakaan disebutkan bahwa koloni yang timbul tidak mempunyai korelasi dengan derajat lesi dibandingkan dengan toksin yang dihasilkan oleh bakteri tersebut³⁵ Meskipun demikian, sejumlah antigenik virulensi pada permukaan bakteri *S.aureus* tetap dapat menimbulkan reaksi imun. Pada bakteri ekstraseluler seperti halnya *S.aureus* dapat cepat dieliminasi oleh sistem imun tubuh dengan fagositosis. Sedangkan toksin memerlukan mekanisme yang lebih kompleks karena mekanisme toksin dapat sebagai superantigen maupun alergen dan melibatkan sistem imunitas spesifik dimana kadar antibodi yang timbul lebih tinggi dan lebih bervariasi setelah usia anak lebih dari 12 bulan.

Tampaknya faktor gizi juga berpengaruh pada derajat lesi penderita karena peranannya terhadap pembentukan kualitas antibodi. Antibodi terbentuk dari glikoprotein⁵⁵. Fungsi antibodi ini dapat menurunkan kolonisasi *S.aureus* pada kulit melalui mekanisme imunitas humoral. Semakin baik gizi seseorang maka semakin efektif eliminasi terhadap bakteri.

BAB VI

KETERBATASAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan yang bertujuan untuk melihat korelasi derajat lesi dermatitis atopik terhadap koloni *Stafilokokus aureus* dan asosiasi derajat lesi dermatitis atopik terhadap *Staphylococcus aureus enterotoxin-B*".

Sampai saat ini patogenesis DA memang belum begitu jelas. Akan tetapi telah diketahui bahwa faktor genetik, imunitas, lingkungan dan infeksi merupakan faktor pencetus penyakit DA. Pada penelitian ini peneliti mencoba menghubungkan antara derajat lesi DA dengan infeksi, dalam hal ini infeksi *S.aureus* baik pengaruh koloni maupun toksinnya.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, sehingga berbagai faktor dapat mempengaruhi hasil dari penelitian ini. Reagen yang digunakan pada penelitian ini harus disimpan maupun dilaksanakan pada suhu dan kelembaban tertentu. Pelaksanaan ini juga harus dikerjakan sebelum waktu kadaluarsa dari reagen. Disamping itu reagen ini tidak dapat disimpan dalam pendingin karena dapat mempengaruhi presipitasi. Faktor kesalahan peneliti dalam pelaksanaan juga dapat mempengaruhi hasil karena penelitian ini memerlukan presisi yang akurat.

Oleh karena keterbatasan biaya dan waktu, penelitian ini hanya ditujukan pada pemeriksaan toksin SE-B saja. Diharapkan pada penelitian lanjutan sebaiknya dilakukan pemeriksaan terhadap toksin yang lain antara lain SE-A, SE-C, SE-D, SE-E dan TSST-1 serta menambah jumlah sampel dengan distribusi usia yang merata. Pemeriksaan IgE spesifik terhadap bayi sampai usia dewasa sebaiknya juga diperiksa untuk melihat perkembangan imunitas spesifik pada penderita atopi terhadap antigen khususnya *S.aureus*.

BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

Derajat lesi DA tidak mempunyai korelasi terhadap koloni *S.aureus* dan tidak ada asosiasi derajat lesi DA terhadap SE-B disebabkan karena :

1. Tergantung kemampuan sistem imun tubuh terhadap bakteri khususnya *S.aureus* dalam mencegah terbentuknya koloni ataupun produk toksinnya.
2. Koloni yang terbentuk belum tentu semuanya menghasilkan toksin
3. Toksin yang terbentuk tidak semuanya SE-B, tetapi dapat SE-A, SE-C, SE-D dan TSST-1. Pada beberapa kepustakaan SE-B merupakan enterotoksin yang paling berpengaruh pada beratnya lesi DA, tetapi tidak menutup kemungkinan toksin yang lain lebih berperan.
4. Peranan toksin dapat sebagai SAg dan alergen, dimana SAg dapat mengaktifkan sel T lebih hebat daripada alergen sehingga dapat menyebabkan lesi lebih berat. Kapan suatu toksin dapat berperan sebagai SAg ataupun alergen, masih perlu penelitian lebih lanjut.
5. Perkembangan usia sangat berpengaruh pada sistem imun tubuh terhadap antigen

7.2 Saran:

- Peneliti* : 1. Perlu diteliti lebih lanjut pengaruh *S.aureus* beserta toksinnya terhadap lesi DA.
2. Perlu diteliti IgE spesifik *S.aureus* pada DA sesuai dengan perkembangan usia
 3. Penelitian selanjutnya perlu dilakukan penggolongan sesuai dengan usia karena pengaruh sistem imun terhadap antigen sangat besar.
- Penderita* : 1. Disarankan kepada penderita untuk mengobati lesi sedini mungkin untuk mencegah lesi yang lebih hebat, diduga kemungkinan timbulnya berbagai macam toksin dapat memperparah lesi dan memperparah kondisi tubuh secara umum.
2. Diusahakan mencegah faktor pencetus yang dapat menimbulkan DA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sampson HA, Hanifin J. Atopic dermatitis. In: Jordon RE. Immunologic Diseases of The Skin. Appleton & Lange. Connecticut, 1991:229-38.
2. Hanifin J, Saurat JH. Understanding atopic dermatitis: Pathophysiology and etiology-Introduction. J Am acDA Dermatol suppl, 2001; vol 45(1):S1.
3. Christophers E, Folster-Holst R. Atopic dermatitis versus infantile eczema. J Am AcDA Dermatol, 2001, vol 45(1): S2-3.
4. Diepgen TL. Atopic dermatitis: The Role of environmental & social factors, The European experience. J.Am.AcDA Dermatol, 2001:vol 45 (1): S 44-48.
5. Leung DYM. atopic dermatitis and the immune system: The Role of Superantigens and bacteria. J. Am AcDA Dermatol suppl, 2001; vol 45(1): S13-20.
6. Manders SM. Toxin Mediated Streptococcal and staphylococcal disease. J Am AcDA Dermatol suppl, 1993; vol 39 (3): 383-395.
7. Nomura I, Tanaka K, Tomita H, Katsunuma T, Ohya Y, Ikeda N, Takeda T, Saito H, Akasawa A. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific igE in childhood atopic dermatitis. J All Clin Immunol, 1999; vol 104(2):441-446
8. Boediardja SA. Peran Staphylococcus aureus pada dermatitis atopik dan penatalaksanaannya. Pada: Lunch Simposium, PIT-Ujung Pandang, 2001
9. Reitamo S, Ansel JC, Luger TA. Itch in atopic dermatitis. J Am AcDA Dermatol, 2001, vol 45 (1): S55-60
10. Wall DJ, Tharp MD. Atopic dermatitis. Best Practice of Medicine, 2001
11. Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis: Strategies, candidate genes, and genome screens. J Am AcDA Dermatol. vol 45(1), July 2001:S7-12.
12. Schurer N. Barrier function of the skin. www.google.com
13. Imokawa G. Lipid abnormalities in atopic dermatitis. J Am AcDA Dermatol, 2001, vol 45(1):S29-32.
14. Girolomoni G, Pastore S. The Role of keratinocytes in the pathogenesis of atopic dermatitis. J Am AcDA Dermatol, 2001, vol 45(1): S25-8.
15. Boyd RF. The Staphylococci. In: Basic Medical Microbiology. 5th ed. Little Brown and Co.:1995, New York: 247-50.
16. Jawetz, Melnick, Adelberg. The Staphylococci. In: Medical Microbiology. 21th ed. Prentice-Hall Int., 1995, USA: 186-91.

17. Tally FP., Barg NI Staphylococci: Abscesses and Other Diseases. In: Mechanisms of Microbial Disease, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1989:135-139.
18. Schaechter M, Medoff G, Schlessinger D. Mechanisms of Microbial Disease. William & Wilkins, Baltimore, 1989
19. Talaro K, Talaro A. General characteristic of the staphylococci. In: Microbiology. 2nd ed. Wm.C.Brown Publ;1996:551-7.
20. Verhoef J, Peterson PK, Quie PG. Immunology of Staphylococci. In: Nahmias AJ, O'Reilly RJ. Immunology of Human Infection. Plenum Publ Co, New York, 1981:93-106.
21. Kenneth Todar. University of Wisconsin-Madison Department of Bacteriology. 2002. www@goggle.com
22. Capuluongo E, Giglio AA, Lavieri MM, Lesnoni-La P, Ferraro C, Cristaudo A, Belardi M, Leonetti F, Mastroianni A, Cambieri A, Amerio P, Ameglio F. Genotypic and phenotypic characterization of Staphylococcus aureus strains isolated in subjects with atopic dermatitis. Higher prevalence of exfoliative B toxin production in lesional strains and correlation between the markers of disease intensity and colonization density. J dermatol Sci 2001 Jun;26(2):145-55.
23. Cruickshank R, Duguid JP, Marmion BP, Swain RHA. Staphylococcus. In: Medical Microbiology: A guide to the laboratory diagnosis and control of infection. 20 eds. vol 1. Churchill livingstone, 1973:236-42.
24. Shamez , Christopher LJ, Denise PL, Robert WE, Susan MP. Clinical, microbial, and biochemical aspects of the exfoliative toxins causing Staphylococcal Scalded-Skin Syndrome. Clin Microbiology Reviews, vol 12(9), April 1999: 224-42.
25. Werfel T. Bacterial infection and Atopic dermatitis. In: World Allergy Forum: Bacterial Infection and Allergy.
26. Saloga J, Knop J. Superantigens in skin diseases. Eur J Dermatol, 1999; vol 9(7): 586-90.
27. Leung DYM. Atopic dermatitis: The skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. J Allergy Clin Immunol, 1995, vol 96(3):302-18.
28. Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of Staphylococcus aureus to atopic skin. J Allergy Clin Immunol 2001, August;108(2Pt1):269-74.
29. Ravenscroft JC, Williams HC, Weston V, Page J, William R. Interventions to reduce Staphylococcus aureus for atopic eczema. 2002, jcravenscroft@doctors.net.uk
30. Wehner J, Neuber K. Staphylococcus aureus enterotoxins induce histamine & leukotriene release in patients with atopic eczema. Br J Dermatol 2001, August;145 (2):302-5.
31. Zollner TM, Wichelhaus TA, Hartung A, Mallinckrodt C, Wagner TO, BrDAe V, kaufmann R. Colonization with superantigen-producing Staphylococcus aureus is

- associated with increased severity of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000, Jul; 30(7):994-1000.
32. Skov L, Baadsgaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. *Clin Exp Dermatol* 2000 Jan; 25(1):57-61.
 33. Strange P, Skov L, Lisby S, Nielsen PL, Baadsgaard O. Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis *Arch dermatol* vol 132 (1), Jan 1996
 34. Davison S, Allen M, Vaughan R, Barker J. Staphylococcal toxin-induced T cell proliferation in atopic eczema correlates with increased use of superantigen-reactive vbeta-chains in cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA)-positive lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 2000 Aug;12(2):181-6
 35. Taskapan MO, Kumar P. Role of Staphylococcal superantigens in atopic dermatitis: from colonization to inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*,2000,vol84(1):3-10.
 36. Matsui, Nishikawa A, Suto H, Tsuboi R, Ogawa H. Comparative study of *Staphylococcus aureus* isolated from lesional and non lesional skin of atopic dermatitis patients. *Microbiol Immunol* 2000;44(11):945-7.
 37. Deresiewicz RL, Parsonnet J. Staphylococcal infections. In:Harison's Principles of Internal Medicine. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL,Hauser SL, Longo DL. 14th ed, vol 1. McGraw-Hill:1998 :875-81.
 38. Thestrup-Pedersen. Which factors are of relevance in the pathogenesis of atopic dermatitis?. *Eur J Dermatol*, 1997, vol 7(8):549-53
 39. Aeckermann L, Pelkonen J, Harvima IT. Staphylococcal enterotoxin B inhibits the production of interleukin-4 in a human mast-cell line HMC-1. *Immunol*, vol 94(2),1998:247-52.
 40. Morishita Y, Tada j, Sato A, Toi Y, Kanzaki H, Akiyama H, Arata J. Possible influences of *staphylococcus aureus* on atopic dermatitis- the colonizing features and the effects of staphylococcal enterotoxins. *Clin exp allergy* 1999 Aug;29(8):1110-7.
 41. Breuer K, Wittmann M, Bosche B, Kapp A, Werfel T. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B. *Allergy* 2000 Jun;55(6):551-5.
 42. Bunikowski R, Mielke MEA, Skarabis H. Evidence for disease-promoting effect of *staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:814-9.
 43. Adelman DC, Kesarwala HH, Fischer TJ. Introduction to the immune system. In: Lawlor GJ, Fischer TJ, Adelman DC. *Manual of allergy and immunology*. 3th ed.Little Brown. USA;1995:1-14.
 44. Janeway CA, Travers P. *Immunobiology : The immune system in health and disease*. 2nd ed. Garland Publ, New York,1996:5.21,6.11-12

45. van der Velden VH, Laan MP, Baert MR, de Waal Malefyt R, Neijens HJ, Savelkoul HF. Selective development of a strong Th2 cytokine profile in high-risk children who develop atopy: risk factors and regulatory role of IFN-gamma, IL-4 and IL-10. *Clin Exp Allergy*, 2001, Jul; 31(7):997-1006.
46. Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS. Immunity in defense and disease. In : *Cellular and molecular Immunology*. 2nd ed. WB Saunders Co, USA, 1994:317-23.
47. The Medical Algorithms Project, chapter 21. <http://www.org/docs>
48. Diagnosis dan Prosedur Laboratorium. Dalam : *Imunologi*. Siti Boedina Kresno, Balai Penerbit FKUI, edisi 4, 2001:407-10.
49. Clinical Laboratory Methods for detection of antigen and antibodies. Dalam: Stites DP. *Basic and Clinical Immunology*, 8th ed. London: Appleton & Lange, 1994:151-4.
50. Anti-staphylococcal enterotoxin B. sigma
51. Kay J, Gawkrödger, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*, 1994; 30:35-9
52. Kraftchik BR, Fritsch P. Atopic Dermatitis. *eMed J*, Jan 2002, Vol 3 (1).
53. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, Herz U, Bergmann RL, Wahn U, Renz H. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*- derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* Jan, 1999: 119-24
54. Parslow TG The immune response. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB. *Medical Immunology*. 10th ed. USA; McGraw-Hill, 2001:61-71
55. Geoghegan WD. Humoral mechanisms of skin disease. In: Jordon RE. *Immunologic diseases of the skin*. Appleton & Lange, 1992:37-50.