

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA IMUNOGLOBULIN-G DAN
IMUNOGLOBULIN-M ANTI HELICOBACTER PYLORI
DENGAN KEJADIAN DERMATITIS ATOPIK DEWASA**

*CORRELATION BETWEEN IMUNOGLOBULIN-G AND
IMUNOGLOBULIN-M ANTI HELICOBACTER PYLORI WITH ATOPIC
DERMATITIS IN ADULT*



Isnada Putriani Said

P1507210055

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2013

ABSTRAK

ISNADA PUTRIANI SAID. Hubungan Antara Imunoglobulin-G Dan Imunoglobulin-M Anti *Helicobacter pylori* Dengan Kejadian Dermatitis Atopik Dewasa.(Dibimbing oleh Farida Tabri Dan Faridha Ilyas).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar IgG dan IgM anti *Helicobacter pylori* pada penderita Dermatitis Atopik Dewasa.

Penelitian dilakukan di Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit jejaring. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi RS Pendidikan Universitas Hasanuddin Makassar. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *cross sectional study*. Sampel penelitian sebanyak 50 sampel yang terdiri atas 25 sampel pasien dermatitis atopik, 25 sampel untuk kontrol normal (non dermatitis atopik). Kelompok pasien dermatitis dewasa ditentukan berdasarkan kriteria William. Dilakukan pengambilan darah pada vena mediana cubiti sebanyak ± 3 cc dan kemudian dilakukan pemeriksaan ELISA (*enzyme linked immunoabsorbant assay*). Prinsip pemeriksaan ELISA yaitu mereaksikan antigen dengan antibodi yang dilabel dengan enzim sehingga terbentuk kompleks antigen antibodi.

Hasil penelitian menunjukkan Indeks IgG dan IgM Anti *Helicobacter pylori* lebih tinggi pada kelompok dermatitis kontak (DA) dibandingkan kelompok kontrol. Pada subyek DA dengan riwayat menderita gangguan saluran cerna, ditemukan indeks IgM anti *Helicobacter pylori* lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol. Sedangkan indeks IgG anti *Helicobacter pylori* lebih tinggi pada subyek DA yang tidak ada riwayat menderita gangguan saluran cerna.

Kunci : Dermatitis Atopik, *Helicobacter pylori*, Imunoglobulin-G, Imunoglobulin-M, ELISA

ABSTRACT

ISNADA PUTRIANI SAID. *Correlation between Immunoglobulin-G and Immunoglobulin M Anti-Helicobacter pylori In Adult Patients with Atopic Dermatitis. (Supervised by Farida Tabri And Faridhallyas).*

The aim of this study is to assess the correlation of IgG and IgM levels of anti Helicobacter pylori in adult patients with Atopic Dermatitis.

The research was conducted at Dermatology Clinic of Dermatovenereology Department, Dr. Wahidin Sudirousodo hospital and hospital networks. Investigation performed at the Laboratory of Microbiology Teaching Hospital of Hasanuddin University, Makassar. Design of research is cross sectional study. Sample were included 50 samples consisting of 25 samples of atopic dermatitis patients, 25 samples of normal controls (non atopic dermatitic). Adult patient groups establish based William Dermatitis criteria. Blood sample taken at mediana cubiti venous for about 3 cc and assess with ELISA. (enzyme linked immunoabsorbant assay)

Principle is reacting antigen ELISA antibody labeled with the enzyme to form an antibody-antigen complex.

The results showed IgG and IgM Index Anti Helicobacter pylori is higher in the atopic dermatitis (AD) group compared to the control group. AD in subjects with a history of gastrointestinal disorder, found anti-Helicobacter pylori IgM index higher than the control. While the anti-Helicobacter pylori IgG index was higher in subjects that AD had no history of gastrointestinal disorders.

Keywords: Atopic Dermatitis, Helicobacter pylori, Immunoglobulin G, Immunoglobulin M, ELISA

**HUBUNGAN ANTARA IMUNOGLOBULIN-G DAN IMUNOGLOBULIN-M
ANTI HELICOBACTER PYLORI DENGAN KEJADIAN DERMATITIS
ATOPIK DEWASA**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Derajat Magister

Program Studi Biomedik

Disusun dan Diajukan Oleh

ISNADA PUTRIANI SAID

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2013

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **dr. Isnada Putriani said**
No.Stambuk : P1507210055
Program Studi : Biomedik
Konsentrasi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu
FK.UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Oktober 2013

Yang menyatakan

dr. Isnada Putriani Said

PRAKATA

Alhamdulillahirabbilaalamin, puji dan syukur senantiasa kami panjatkan kehadiran Allah SWT, Shalawat dan Salam tak lupa kami haturkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW karena atas segala karunia dan anugerah-Nya kami dapat menyelesaikan laporan penelitian ini sebagai karya tulis akhir pada Program Studi Biomedik, Konsentrasi Program Dokter Spesialis Terpadu Ilmu kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Pada kesempatan ini, banyak sekali terima kasih yang ingin saya ucapkan kepada berbagai pihak yang telah berperanan sehingga tesis ini dapat selesai dan saya dapat menyelesaikan pendidikan ini pada akhirnya.

Kepada Direktur Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan banyak terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FK- UNHAS.

Terima kasih saya ucapkan kepada dr. Alwi A. Mappiasse, Sp.KK, Ph.D, FINS DV, SH selaku kepala bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FK-UNHAS, dan seluruh staf pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FK-UNHAS, terima kasih atas segala bimbingannya sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan lancar,

semoga ilmu yang telah diberikan dapat bermanfaat untuk saya dan orang lain disekitar saya nantinya.

Terima kasih yang tak terhingga kepada Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK (K), sebagai pembimbing I tesis saya, atas perhatian, didikan, bimbingan, dorongan, nasehat dan petunjuk selama pendidikan hingga tersusunnya karya tulis akhir ini. Kepada Dr. dr. Faridha Ilyas, Sp.KK selaku pembimbing II tesis saya, atas perhatian, didikan, bimbingan, dorongan, nasehat dan petunjuk selama pendidikan hingga tersusunnya karya tulis akhir ini. Kepada Dr. dr. Khaeruddin Djawad, Sp.KK(K) selaku pembimbing III tesis saya, atas perhatian, didikan, bimbingan, dorongan, nasehat dan petunjuk selama pendidikan hingga tersusunnya karya tulis akhir ini. Kepada Dr. dr. Arifin Seweng, MPH selaku pembimbing statistik tesis, atas perhatian, didikan, bimbingan, dorongan, nasehat dan petunjuk selama pendidikan hingga tersusunnya karya tulis akhir ini. Kepada dr. Rizalinda Sjahril, M.Sc., PhD selaku pembimbing tesis, atas perhatian, didikan, bimbingan, dorongan, nasehat dan petunjuk selama pendidikan hingga tersusunnya karya tulis akhir ini. Kepada staf pengajar RSAL. Mintohardjo dan RSPAD Gatot Subroto yang telah tulus membimbing dan memotivasi penulis selama proses pendidikan.

Terima kasih yang tidak bisa saya ucapkan dengan kata-kata untuk keluarga saya, orang tua saya tercinta, bapak saya DR. H.M. Said Saggaf, M.Si, ibu saya Hj.Aisyah Said, ibu mertua saya Hj. Nurbani Alwi

yang selalu dengan penuh kesabaran, pengertian, dukungan dan doa restunya kepada saya dalam menyelesaikan pendidikan.

Kepada suamiku tercinta dr. Muhammad Gafur, Sp.An, M.Kes dan buah hatiku tersayang Muh. Azka Anggana Gafur dan Afiqah Anggina Ghassania Gafur terima kasih atas kasih sayang, kesabaran, ketabahan, dukungan moril dan materil serta doa sepenuh hati yang telah diberikan kepada Bunda. Kepada kakak-kakak saya Mario Said, Widiawati Said, Taufik Said dan seluruh keluarga besarku, terima kasih atas dukungan dan doanya.

Kepada sahabat-sahabatku "EQZISTER Crew" kak Uji, kak Lily, Kak Phia, lisa, Ida, mbak Martha, dan mas arie beserta teman seperjuangan ujian nasional "SCORTEN" mbak wiwin dan tati. Terima kasih telah menjadi sahabat-sahabat saya yang begitu baik, tulus, dikala senang maupun susah selama menjalani pendidikan bersama, semoga Allah SWT mempermudah jalan kita semua untuk menyelesaikan pendidikan ini. Kepada teman-teman sejiwaku "Arisan Cantik" Chicha, Yuyun, Diano, Yunita, Vivi, Rini, Shanty dan Risma terima kasih atas persahabatan, dukungan dan doanya. Kepada sahabat kecilku terkasih Ulfa terima kasih atas persahabatan yang tulus, berbagi suka dan duka, support serta doanya. Kepada seluruh tenaga medis dan non medis bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FK UNHAS/RS dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Jejaring Pendidikan, terima kasih atas kerjasama dan bantuannya. Kepada Bu Darma, Pak Mahyuddin, Pak Haruna, Kak

Nona, Rauf, Aldri, Nasrun dan Ebiet; Karyawan Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FK UNHAS/ RS dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Jejaring Pendidikan.

Terima kasih juga penulis sampaikan kepada seluruh pasien dan teman-teman sejawad yang telah menjadi sampel dalam penelitian ini, karena tanpa mereka penelitian ini tidak mungkin berjalan dan dari mereka penulis dapat belajar banyak hal.

Semoga Allah SWT membalas semua amal kebaikan mereka, Amin YRA.

Akhir kata Penulis berharap semoga karya tulis ini dapat bermanfaat bagi semua pihak dan segala kritik serta saran yang membangun akan diterima dengan tangan terbuka.

Makassar, Oktober 2013

Isnada Putriani Said

DAFTAR ISI

	halaman
Abstrak	i
<i>Abstract</i>	ii
Daftar Isi	iii
Daftar Tabel	v
Daftar Gambar	vi
Daftar Singkatan	vii
Daftar Lampiran	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang Masalah	1
I.2 Rumusan Masalah	6
I.3 Tujuan Penelitian	6
I.4 Manfaat Penelitian	7
I.5 Hipotesis Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
II.1 Dermatitis Atopik	8
II.1.1 Definisi	8
II.1.2 Epidemiologi	8
II.1.3 Patogenesis	9
II.1.4 Manifestasi Klinis	13
II.1.5 Faktor Resiko dan Faktor Pencetus	15
II.1.6 Diagnosis	18

II.2	<i>Helicobacter pylori</i>	20
II.3	Imunoglobulin G dan Imunoglobulin M pada Dermatitis atopik	24
II.4	Landasan Teori	28
II.5	Kerangka Teori	31
II.6	Kerangka Konsep	32
BAB III	METODE PENELITIAN	33
III.1	Desain Penelitian	33
III.2	Tempat dan Waktu Penelitian	33
III.3	Populasi Penelitian	33
III.4	Sampel Penelitian	33
III.5	Perkiraan Besar Sampel	33
III.6	Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	34
III.7	Ijin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	36
III.8	Cara Kerja	36
III.9	Alur Penelitian	38
III.10	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	38
III.11	Definisi Operasional	39
III.12	Pengolahan dan Analisis Data	40
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	41
IV.1	Hasil Penelitian	41
IV.2	Pembahasan	48
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	54
V.1	Kesimpulan	54
V.2	Saran	54
DAFTAR PUSTAKA		55
LAMPIRAN		61

DAFTAR TABEL

nomor		halaman
1.	Sebaran karakteristik sampel menurut kelompok	42
2.	Perbandingan indeks IgG dan IgM anti <i>Helicobacter pylori</i> menurut kelompok	44
3.	Perbandingan indeks IgG dan IgM anti <i>Helicobacter pylori</i> menurut riwayat gangguan saluran cerna	45
4.	Hubungan kadar IgG anti <i>Helicobacter pylori</i> dengan dermatitis atopik	47
5.	Hubungan kadar IgM anti <i>Helicobacter pylori</i> dengan dermatitis atopik	48

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang\Singkatan	Arti dan keterangan
DA	Dermatitis atopik
APC	<i>antigen presenting cell</i>
Ig	Imunoglobulin
IgE	Imunoglobulin E
IgG	Imunoglobulin G
IgM	Imunoglobulin M
<i>H.pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
ELISA	<i>enzyme linked immunoabsorbant assay</i>
<i>et al</i>	dan kawan-kawan
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
PG	Prostaglandin
SAG	<i>Super antigen</i>
IFN- γ	interferon-gamma
TEWL	Transepidermal water loss
IL	Interleukin
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
SL	Sel langerhans
ASI	Air susu ibu
UVA	Ultra violet A

UVB	Ultra violet B
MI	Mikro liter
CagA	<i>Cytotoxin-associated gene antigen</i>
VacA	<i>Vacuolating cytotoxin-associated gene antigen</i>
Mg/ml	Miligram per mililiter
N	Nilai
P	nilai p

DAFTAR LAMPIRAN

nomor

1. Tabel Induk
2. Rekomendasi Persetujuan Etik
3. Formulir Penelitian
4. *Informed Consent*
5. Hasil Pengolahan Data Statistik Menggunakan SPSS

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit radang kulit kambuhan yang sangat gatal dan disertai kelainan kulit lain seperti xerosis, ekskoriiasi, dan likenifikasi. Dermatitis atopik paling sering terjadi pada masa bayi dan kanak-kanak, namun dapat juga terjadi pada remaja atau dewasa. Dermatitis atopik sering dihubungkan dengan peningkatan kadar Immunoglobulin E (IgE) dalam serum dan adanya riwayat atopik pada penderita sendiri ataupun keluarganya seperti asma dan rhinitis alergi. (Bieber T., 2010, Ong P et al., 2002, Soeberyo R., 2004, Leung D et al., 2008)

Dermatitis atopik biasanya ditemukan mulai dari umur 2 bulan dan sekitar 1 tahun pada 60% pasien, 30% terlihat pertama kali pada usia 5 tahun, dan hanya 10% timbul dermatitis atopik antara usia 6 sampai 20 tahun. (Moreno JC., 2000, Paller AS., 2006)

Prevalensi DA pada anak dalam dekade terakhir cenderung meningkat dibanding dewasa karena DA sangat jarang muncul pada usia dewasa. Prevalensi dermatitis atopik pada anak di Iran dan China kurang lebih sebanyak 2%, di Australia, England dan Scandinavia sebesar 20%. Prevalensi yang tinggi juga didapatkan di negara

Amerika Serikat dan negara industri lainnya yaitu sebesar 17,2%.(Watson., 2011, Tanjung C., 2007)

Prevalensi dermatitis atopik pada orang dewasa di Korea sebesar 2,6%. (Kim JM., 2010) Sedangkan di Asia Tenggara didapatkan prevalensi dermatitis atopik pada orang dewasa sebesar kurang lebih 1-3%. Perbandingan antara pria dan wanita adalah 1,5:1.(Gimenez M., 2000) Penelitian dengan 60% orangtua yang menderita dermatitis atopik, mempunyai anak yang juga menderita penyakit yang sama. Prevalensi pada anak tinggi, yaitu sekitar 80% apabila kedua orangtuanya menderita DA. (Amiruddin D,2003) Angka prevalensi DA di Indonesia sendiri juga bervariasi. Data dari tujuh RS di lima kota besar di Indonesia pada tahun 2000 menemukan DA masih menempati peringkat pertama (23,67%) dari 10 besar penyakit kulit anak. (Anonymous-1, 2000) Data lainnya pada tahun 2005 dari 10 RS besar di seluruh Indonesia menemukan angka 36% dari seluruh kasus. (Anonymus-2., 2005)

Etiologi dan patogenesis DA sampai saat ini belum diketahui dengan jelas. Penyakit ini dipengaruhi multifaktorial, baik eksogen atau endogen, maupun keduanya. DA merupakan hasil interaksi yang kompleks dari beberapa faktor seperti: 1) suseptibilitas genetik, 2) paparan alergen, iritan, atau perubahan cuaca yang berasal dari lingkungan, 3) disfungsi sawar kulit, 4) stresor psikologik, serta 5) abnormalitas pola reaksi imunologi. (Leung D *et al.*, 2008, Leung and

Soter., 2001, Friedmann P., 2004) Intereaksi kompleks ini dapat menyebabkan reaksi alergi menjadi faktor penting pada seorang pasien DA, tetapi pada pasien lain faktor yang lebih berperan mungkin oleh karena adanya gangguan fungsi sawar kulit, infeksi atau stressor fisik atau psikis. (Leung and Soter., 2001).

Helicobacter pylori merusak mukosa gastrointestinal, yang dapat memicu reaksi alergi. Peningkatan antibodi *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) juga dapat mempengaruhi DA. Peningkatan serum IgE dapat menginduksi pengeluaran sitokin yang terjadi pada DA. (Hernando-Harder AC., 2009)

Prevalensi infeksi *Helicobacter pylori* sangat bervariasi antar negara maupun kelompok populasi dalam satu negara. Secara keseluruhan prevalensi infeksi *Helicobacter pylori* mencapai 40%. (Hardin FJ., 2002, Suerbaum S., 2002) Studi sero-epidemiologi beberapa kota di Indonesia didapatkan frekuensi IgG anti *H. pylori* positif yaitu Malang, Solo dan Medan (34-37%), Mataram 54%, Denpasar 35%, Surabaya 36%, Jakarta 50- 67%, dan Trenggalek 45,6%. (Kusumobroto H., 2002)

Beberapa penelitian mengungkapkan hubungan *H. pylori* dengan DA, Hernando-Harder AC, et al memaparkan hubungan infeksi *H.pylori* dengan beberapa penyakit kulit diantaranya dermatitis atopik. (Hernando-Harder AC., 2009) Murakami K,et al melaporkan satu kasus DA pada anak perempuan usia 14 tahun yang menunjukkan titer

IgG anti *H.pylori* yang tinggi kemudian di terapi terhadap infeksi *H.pylori* dan memberikan perbaikan lesi DA. (Murakami K.,1996) Galadari IH melaporkan studi pada 20 pasien DA dengan pemeriksaan C-urea breath test positif dan titer IgG anti *H.pylori* yang signifikan, dengan terapi pada infeksi *H.pylori* memberikan perbaikan klinis pada DA. (Galadari IH,2006) Deron E, memaparkan efek infeksi *H. Pylori* pada progresivitas beberapa penyakit kulit terutama penyakit alergi, diantaranya DA. (Deron E., 2002)

Tes serologi terutama berguna untuk mengidentifikasi pasien yang telah terinfeksi *H. pylori*. Antibodi dapat dideteksi dalam serum atau darah utuh sehingga adanya antibodi IgG terhadap *H. pylori* dapat dideteksi. (Hardin FJ., 2002).

Imunoglobulin M (IgM) merupakan respon imun primer yang terjadi beberapa hari setelah pemaparan antigen yang pertama kali muncul dan masuk ke dalam tubuh. Bila antigen pertama kali masuk ke dalam tubuh, terjadilah respon imun primer yang ditandai dengan munculnya IgM beberapa hari setelah pemaparan. Saat antara pemaparan antigen dan munculnya IgM disebut *lag phase*. Kadar IgM mencapai puncaknya setelah kira-kira 7 hari. Enam sampai 7 hari setelah pemaparan, dalam serum mulai dapat dideteksi IgG sedangkan IgM mulai berkurang sebelum kadar IgG mencapai puncaknya yaitu 10-14 hari setelah pemaparan antigen. Kadar antibodi kemudian berkurang dan umumnya hanya dapat dideteksi 4-5 minggu setelah pemaparan.

Bila pemaparan antigen terjadi kedua kali, terjadi respon imun sekunder yang sering juga disebut respon anamnestic atau booster.

Imunoglobulin M adalah antibodi pertama yang bersirkulasi terhadap pemaparan awal antigen. Hal ini secara diagnostik bermanfaat karena kehadiran IgM umumnya mengindikasikan adanya infeksi baru oleh patogen yang menyebabkan pembentukannya. IgM berfungsi sebagai reseptor permukaan sel B untuk tempat antigen melekat dan disekresikan dalam tahap-tahap awal respon sel plasma. IgM sangat efisien untuk reaksi aglutinasi dan reaksi sitolitik, dan karenanya timbul sangat cepat setelah infeksi dan tetap tinggal dalam darah, maka IgM merupakan daya tahan tubuh penting pada infeksi bakteri maupun parasit. (Abbas et al., 2007)

Imunoglobulin G (IgG) merupakan imunoglobulin utama yang dibentuk atas rangsangan antigen. Di antara semua kelas imunoglobulin, IgG paling mudah berdifusi ke dalam jaringan ekstrasvaskular dan melakukan aktivitas antibodi di jaringan. IgG umumnya melapisi mikroorganisme sehingga partikel itu lebih mudah difagositosis, dan IgG mampu menetralkan toksin dan virus. IgG ditemukan meningkat pada infeksi kronik. (Goodman., 1991)

Indikasi pengukuran kadar IgG spesifik di antaranya adalah untuk mengetahui apakah seseorang pernah terpapar pada antigen tertentu atau untuk memantau respon imun humoral terhadap antigen. (Kresno., 2010)

IgM maupun IgG kadarnya cepat meningkat secara nyata dengan *lag phase* yang pendek. Puncak kadar IgM pada respon sekunder ini umumnya tidak melebihi puncaknya pada respon primer, sebaliknya kadar IgG meningkat jauh lebih tinggi dan berlangsung lebih lama. Perbedaan dalam respon di atas disebabkan adanya sel B dan sel T memori akibat pemaparan yang pertama. Sifat pengikatan antibodi dengan antigen juga berubah dengan waktu, yaitu afinitas antibodi terhadap antigen makin lama makin besar, dan kompleks antigen-antibodi terhadap antigen juga makin lama makin stabil. (Abbas et al., 2007)

Penelitian ini mencari hubungan antara Imunoglobulin-G dan Imunoglobulin-M pada antibodi *Helicobacter pylori* dengan kejadian Dermatitis atopik dewasa di Makassar. Penelitian ini belum pernah dilakukan sebelumnya.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Apakah terdapat hubungan infeksi *Helicobacter pylori* dengan kejadian DA dewasa?

I.3. TUJUAN PENELITIAN

I.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar IgG dan IgM anti *Helicobacter pylori* pada penderita DA dewasa.

I.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menilai kadar IgG dan IgM *Helicobacter pylori* pada penderita DA dewasa.
- b. Mengetahui kadar IgG dan IgM *Helicobacter pylori* pada kontrol.
- c. Membandingkan kadar IgG dan IgM *Helicobacter pylori* antara penderita DA tipe dewasa dan kontrol.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

1. Memberikan konfirmasi ilmiah hubungan infeksi *Helicobacter pylori* pada penderita DA dewasa.
2. Merupakan referensi bagi penulis lainnya dalam membahas korelasi infeksi *Helicobacter pylori* pada penderita DA dewasa.
3. Sebagai bahan perbandingan penelitian di masa yang akan datang.
4. Bila ditemukan hubungan kuat antara infeksi *Helicobacter pylori* pada penderita dermatitis atopik dewasa maka dapat dikembangkan terapi dari aspek tersebut.

I.5. HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis penelitian yang diajukan adalah terdapat hubungan antara infeksi *Helicobacter pylori* (IgG dan IgM anti *Helicobacter pylori*) terhadap DA.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Dermatitis Atopik

II.1.1. Definisi

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit kulit yang bersifat kronis dan residif, dapat menyebabkan gatal yang parah. Umumnya muncul pada waktu bayi, anak-anak dan dewasa. (Paller A., 2006, Habif T., 2004, Jamal., 2007) Seringkali dihubungkan dengan peningkatan serum IgE dan adanya riwayat atopi, asma dan rinitis alergi pada penderita atau keluarganya. (Kang K., 2003, Ong P., 2002)

Istilah atopik yang diungkapkan oleh Perry digunakan oleh Coca dan Cooke untuk mendiskripsikan triad yang terdiri dari eksim, atopik, rinitis alergi, dan asma. Pada tahun 1930, Hill dan Sulzbarger menamai triad tersebut sebagai 'dermatitis atopik'. (Kang K., 2003).

II.1.2. Epidemiologi

Dermatitis atopi biasanya ditemukan mulai dari umur 2 bulan dan sekitar 1 tahun pada 60% pasien, 30% terlihat pertama kali pada usia 5 tahun, dan hanya 10% timbul dermatitis atopik antara usia 6 sampai 20 tahun. (Moreno JC., 2000, Paller AS., 2006) Prevalensi DA pada anak lebih tinggi dibanding DA pada orang dewasa. Prevalensi dermatitis atopi pada anak di Iran dan China kurang lebih sebanyak 2%, di Australia, England dan Scandinavia sebesar 20%.

Prevalensi yang tinggi juga didapatkan di negara Amerika Serikat dan negara industri lainnya yaitu sebesar 17,2%.(Watson., 2011, Tanjung C., 2007) Prevalensi dermatitis atopik pada orang dewasa di Korea adalah sebesar 2,6%. (Kim JM., 2010) Sedangkan di Asia Tenggara didapatkan prevalensi dermatitis atopi pada orang dewasa adalah sebesar kurang lebih 1-3%. Perbandingan antara pria dan wanita adalah 1,5:1.(Gimenez M., 2000)

Diduga, dermatitis atopi disebabkan oleh interaksi faktor lingkungan dan genetik. Sedangkan riwayat atopik orang tua merupakan salah satu faktor resiko terkuat penyakit atopik. Banyak ahli yang beranggapan bahwa faktor lingkungan berperan dalam peningkatan prevalensi dermatitis atopik. Beberapa penelitian variasi geografis regional tentang insiden dermatitis atopik menunjukkan bahwa iklim dan tingkat urbanisasi adalah faktor lingkungan yang berperan. (Kang K.,2003)

II.1.3. Patogenesis

Beberapa faktor yang mempunyai peran penting dalam patogenesis dermatitis atopik adalah

a. Disfungsi sawar kulit

Kelainan fungsi sawar kulit mengakibatkan peningkatan transepidermal water loss (TEWL) 2-5 kali normal, kulit akan makin kering dan merupakan port d'entry untuk terjadinya penetrasi allergen, iritasi, bakteri dan virus. Penderita DA pada umumnya memiliki kulit

yang relatif kering baik di daerah lesi maupun non lesi dan terkait erat dengan kerusakan sawar kulit, dengan hilangnya ceramide pada kulit yang berfungsi sebagai molekul utama pengikat air di ruang ekstraselular stratum korneum, dianggap sebagai penyebab kelainan fungsi sawar kulit. Bakteri pada pasien dermatitis atopik mensekresi *ceramidase* yang menyebabkan metabolisme ceramide menjadi *sphingosine* dan asam lemak, selanjutnya dapat mengurangi ceramide di stratum korneum. (Soebaryo., 2004).

Faktor luar (eksogen) yang dapat memperberat keringnya kulit adalah suhu panas, kelembaban yang tinggi, serta keringat berlebih. Penggunaan sabun yang bersifat lebih alkalis dapat mengakibatkan gangguan sawar kulit. Gangguan sawar kulit tersebut meningkatkan rasa gatal, terjadilah garukan berulang (siklus gatal-garuk-gatal) yang menyebabkan kerusakan sawar kulit, sehingga penetrasi alergen, iritasi, dan infeksi menjadi lebih mudah (Boediardja., 2006, Wuthrich et al., 2007, Proksch and Elias., 2002, Lawrence., 2003).

Disfungsi sawar kulit akan merangsang pengeluaran sitokin yang berasal dari keratinosit. Keratinosit merupakan sel terbanyak di epidermis dan dapat dirangsang berbagai stimulus, misalnya sinar radiasi, bahan iritan, dan produk bakteri untuk terjadinya proses inflamasi. (Soebaryo., 2004)

b. Abnormalitas Imunologi

Ketidaknormalan imunologik termasuk disregulasi sel T, peningkatan kadar IgE, dan penurunan jumlah IFN- γ memegang peranan yang penting dalam patofisiologi dari DA. (Blauvelt, 2003) Sel Langerhans (SL) epidermis dan sel dendritik dermis sebagai sel penyaji antigen (antigen presenting cell, APC) pada DA dapat mengaktifkan sel T alergen spesifik melalui antibodi IgE alergen spesifik yang terikat pada reseptor FcIgE. (Wollenberg, 2002) Aktivasi sel T yang berlebihan pada lesi kulit merupakan ciri khas dari DA. Sel T pada dermatitis atopik akut akan mengeluarkan sitokin Th2 yang akan menginduksi respon lokal IgE untuk menarik sel-sel inflamasi (limfosit dan eosinofil) sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan dan pengeluaran dari molekul adhesi. (Helen., 2008) Dermatitis atopik kronik, juga terjadi peningkatan pengeluaran dari sitokin Th1 seperti IFN- γ dan IL-12 yang akan memicu terjadinya infiltrasi dari limfosit dan makrofag. (Wollenberg., 2002, Leung and Soter., 2001, Bos., 2005)

Sel T menunjukkan peran sentral dalam proses terjadinya DA. Sel T mempunyai subpopulasi yang berperan dalam terjadinya DA, yaitu Th1 dan Th2. Pada DA akut yang berperan adalah IL-4, IL-5 dan IL-13 yang meninggi melalui jalur Th2, sedangkan untuk DA kronis yang berperan adalah IL-5, IL-12 dan IFN- γ yang lebih meninggi pada jalur Th1. Perkembangan sel T menjadi sel Th2 dipacu oleh IL-10 dan Prostaglandin (PG)E. Sel Th2 mengeluarkan IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-

10 dan IL-13. Interleukin 4, IL-5 dan IL-13 menyebabkan peningkatan level IgE dan eosinofil serta menginduksi molekul adesi yang terlibat pada migrasi sel inflamasi ke lesi kulit. Sel Th1 menginduksi produksi IL-1, IFN- γ dan TNF, mengaktivasi makrofag dan memperantarai reaksi hipersensitivitas tipe lambat. IFN- γ akan menghambat proliferasi sel Th2, ekspresi IL-4 pada sel T, dan produksi IgE. (Werfel and Kapp., 2002)

c. Imunoregulasi cell mediated

Sel-sel langerhans monosit/magrofag, limfosit, eosinofil, sel mast/basofil dan keratinosit adalah tipe-tipe sel utama yang berperan aktif dalam imunoregulasi DA. Sel langerhans adalah sel dendritik penghasil antigen [APC] yang terdapat dalam dermis. Pada kulit normal, terjadi kompartementalisasi fenotip sel langerhans. Sel langerhans epidermal adalah CD1a, CD1b+ dan CD36-. Namun dalam kulit lesi DA sel langerhans dermal dan epidermal mengeluarkan CD1a dan b serta CD38, CD32 dan Fc ϵ R1 dalam jumlah besar. SL tersebut disebut sebagai sel-sel epidermal dendritik inflamasi. Fc ϵ R1 adalah reseptor IgE berafinitas tinggi yang ekspresi rata-ratanya meningkat pada sel langerhans penderita DA. Pengaruh fungsional kelainan fenotip ini belum dipahami dengan jelas, namun sel langerhans diduga berhubungan dengan peningkatan aktivitas produksi antigen terhadap sel T autoreaktif. (Kang K., 2003)

d. Peran Superantigen Stafilokokus

Agen mikroba terutama *Staphylococcus aureus* berkoloni pada 90% lesi kulit DA. Eksotoksin *Staphylococcus aureus* dapat menginduksi reaksi imunologik dan dikenal sebagai superantigen. Superantigen *staphylococcus* ini akan berikatan langsung pada sisi luar molekul MHC II, ikatan ini akan menginduksi pengeluaran sitokin TNF- α dan IL-6 oleh sel penyaji antigen. Setelah berikatan dengan sel penyaji antigen, selanjutnya superantigen akan berikatan juga pada reseptor sel T pada rantai V β . Antibodi IgE spesifik terhadap superantigen *Staphylococcus* (SAG) dapat ditemukan pada DA. SAG yang disekresi di kulit dapat berpenetrasi melalui kulit yang meradang dan merangsang sel-sel langerhans untuk memproduksi IL-1, TNF- α , dan IL-2. Sel T akan teraktivasi dan berproliferasi serta melepaskan bermacam-macam sitokin yang berperan dalam proses peradangan. (Laonita R., 2000, Leung D., 2002)

II.1.4. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis yang utama adalah adanya gatal, yang berhubungan dengan kronisitas penyakit, morfologi dan distribusi lesi. DA dapat dibagi dalam 3 tipe berdasarkan umur penderita dan gambaran klinisnya, yaitu : (Leung et al., 2008, Soebaryo., 2004, Krafchick B., 2003)

a. Tipe Bayi (*infantile type*)

Umumnya gejala mulai terlihat sekitar usia 6-12 minggu. Pertama kali timbul di pipi dan dagu sebagai bercak-bercak kemerahan, bersisik dan basah. Kulitpun kemudian mudah terinfeksi. Selain itu sisik tebal berwarna kuning 'kerak' juga sering di temukan pada bayi di kepala (cradle cap), yang dapat meluas ke daerah muka.

Bersamaan dengan proses tumbuh kembang bayi, saat bayi lebih banyak bergerak dan mulai merangkak, maka daerah yang terkena dapat meluas ke lengan dan tungkai. Lesi kulit muncul sebagai bintil-bintil merah kecil yang sangat gatal dan dapat bergabung menjadi bercak yang berukuran besar dengan lesi polimorfik cenderung eksudatif, kadang-kadang disertai dengan infeksi sekunder atau pioderma. Usia 18 bulan kulit bayi mulai memperlihatkan tanda-tanda perbaikan. Walaupun demikian bayi tersebut cenderung mempunyai resiko yang lebih tinggi untuk mempunyai kulit kering dan dermatitis atopi di kemudian hari.

b. Tipe anak (*childhood type*)

Timbul pada masa kanak – kanak (2 – 12 tahun). Sebagian besar merupakan kelanjutan fase bayi. Tempat predileksi cenderung di daerah lipatan lutut, lipatan siku, dan sangat jarang di daerah wajah. Selain itu juga dapat mengenai sisi leher (bagian anterior dan lateral), sekitar mulut, pergelangan tangan, pergelangan kaki, dan kedua tangan. Lesi kering, likenifikasi, batas tidak tegas, karena garukan terlihat pula

ekskoriasi memanjang dan krusta. Sering ditemukan lipatan *Denni Morgan* yaitu lipatan kulit dibawah kelopak mata.

c. Tipe Dewasa (*adult type*)

Sebagian orang yang mengalami dermatitis atopik pada masa anak juga mengalami gejala pada masa dewasanya (>12 tahun). Namun, penyakit ini dapat pula pertama kali timbul pada saat telah dewasa. Gambaran penyakit saat dewasa serupa dengan yang terlihat pada fase akhir anak. Gejala utama adalah pruritus, ditemukan adanya penebalan kulit di daerah belakang lutut dan fleksural siku serta tengkuk leher.

Akibat adanya garukan secara berulang dan perjalanan penyakit yang kronis, lesi ditandai dengan adanya hiperpigmentasi, hiperkeratosis dan likenifikasi. Distribusi lesi biasanya simetris. Lokasi lesi menjadi luas, selain fosa kubiti dan poplitea, juga dapat ditemukan bagian lateral leher, tengkuk, badan bagian atas dan dorsum pedis. Namun, dapat pula terbatas hanya pada beberapa bagian tubuh, misalnya hanya tangan dan kaki. Pada fase remaja, area disekitar puting susu juga dapat terkena.

II.1.5. Faktor resiko dan faktor pencetus

DA merupakan proses yang disebabkan oleh multifaktor, yaitu sebagai hasil peran kerjasama faktor genetik, lingkungan berupa paparan alergen, iritan atau perubahan cuaca, stres psikologis, disfungsi sawar kulit dan abnormalitas imunologi. Faktor resiko

terjadinya DA antara lain : (Kang K., 2003, Simpson E., 2005, Leung D., 2008, Abramovits W., 2005, Boediardja., 2006)

a. Genetik

Pendapat tentang faktor genetik diperkuat dengan bukti, yaitu terdapat DA dalam keluarga. Jumlah penderita DA di keluarga meningkat 50% apabila salah satu orangtuanya DA, 75% bila kedua orangtuanya menderita DA. Risiko terjadi DA pada kembar monozigot sebesar 77% sedangkan kembar dizigot sebesar 25%. Dari berbagai penelitian terungkap tentang polimorfisme gen dihubungkan dengan DA. Selain itu pada penderita DA atau keluarga sering terdapat riwayat rinitis alergik dan alergi pada saluran napas.

Observasi klinis mendorong para peneliti untuk menyelidiki gen-gen spesifik yang terlibat dalam atopi dan DA. Terdapat dua metode yang digunakan. Pertama, linkage analisis yang menentukan hubungan antara fenotif DA dengan kromosom tertentu. Kedua, menyelidiki hubungan DA dengan polimorfisme atau mutasi gen spesifik. Beberapa kromosom diduga berhubungan dengan faktor-faktor imunologis esensial yang mengkode AD dan berperan dalam pathogenesis penyakit ini. Kromosom 5q31 mengandung cluster family gen IL-4, termasuk gen sitokin multiple yang mengkode sitokin-sitokin Th2, seperti IL-4, IL-5 dan IL-13.

b. Laktasi

Terjadi perbedaan bayi yang mendapat air susu ibu (ASI) dengan yang non ASI. Makin panjang waktu mendapat ASI makin kecil kemungkinan untuk mendapat DA.

c. Sosioekonomi

Lebih banyak ditemukan pada status sosial yang tinggi dibandingkan dengan status sosial yang lebih rendah.

d. Lingkungan

Faktor lingkungan yang kurang bersih berpengaruh pada kekambuhan DA, misalnya asap rokok, polusi udara (nitrogen dioksida, sulfur dioksida), walaupun secara pasti belum terbukti. Suhu yang panas, kelembaban, dan keringat yang banyak akan memicu rasa gatal dan kekambuhan DA. Di negara 4 musim, musim dingin memperberat lesi DA, mungkin karena penggunaan heater (pemanas ruangan). Pada beberapa kasus DA terjadi eksaserbasi akibat reaksi fotosensitivitas terhadap sinar UVA dan UVB.

e. Jumlah anggota keluarga

Kejadian DA berbanding terbalik dengan banyaknya jumlah anggota keluarga.

f. Faktor Psikis

Berdasarkan laporan orang tua, antara 22-80% penderita DA menyatakan lesi DA bertambah buruk akibat stres emosi.

II.1.6. Diagnosis

DA didiagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Berdasarkan gambaran klinis Hanifin dan Rajka menggunakan kriteria mayor dan minor untuk dasar diagnosis DA. Kriteria mayor biasanya konsisten ditemukan pada kasus DA, sedangkan kriteria minor umumnya ditemukan pada kelompok kontrol. Oleh karena itu William bersama kelompok studi United Kingdom, membuat kriteria yang dapat digunakan untuk diagnosis dengan cepat, terutama untuk kepentingan epidemiologi dan skrining di lapangan. (Friedmann and Holden, 2004, Eichenfield et al., 2003)

Menurut Hanifin dan Rajka gambaran diagnostik DA adalah : (Bohme M, 2000, Boguniewicz M, 2000, Abramovits, 2005)

- Rasa gatal (pruritus)
- Morfologi dan regio yang khas, likenifikasi fleksural pada orang dewasa, lesi pada wajah dan ekstensor pada bayi dan anak.
- Eksim yang menahun dan kambuhan.
- Riwayat atopi (asma, rhinitis alergi atau DA) pada diri sendiri atau keluarga (Stigmata atopik).

Kriteria minor 3 atau lebih :

- Kulit kering (Xerosis).
- Garis telapak tangan yang lebih jelas (hiperlinearitas palmaris)
- Bintil keras disiku, lutut (Keratosi pilaris)
- Uji kulit positif.

- Peningkatan IgE serum.
- Dermatitis didaerah palmo-plantar.
- Kulit pecah/luka di sudut bibir (Kheilitis).
- Dermatitis didaerah kepala.
- Kemudahan mendapat infeksi *Staphylococcus aureus* dan herpes simpleks.
- Papul perifolikuler hyperkeratosis diatas lesi hiperpigmentasi.
- Garis lipatan di bawah mata (Garis Dennie Morgan).
- Kemerahan atau keputihan di wajah.
- Perjalanan penyakit dipengaruhi faktor lingkungan dan emosi.
- Pitiriasis Alba: bercak-bercak putih bersisik.
- Dermatitis di puting susu.
- *White Dermographism* : bila kulit digores tumpul, timbul bengkak berwarna keputihan ditempat goresan
- Katarak dan keratokonus.

Seseorang dianggap menderita dermatitis atopi bila ditemukan minimal 3 gejala mayor dan 3 gejala minor.

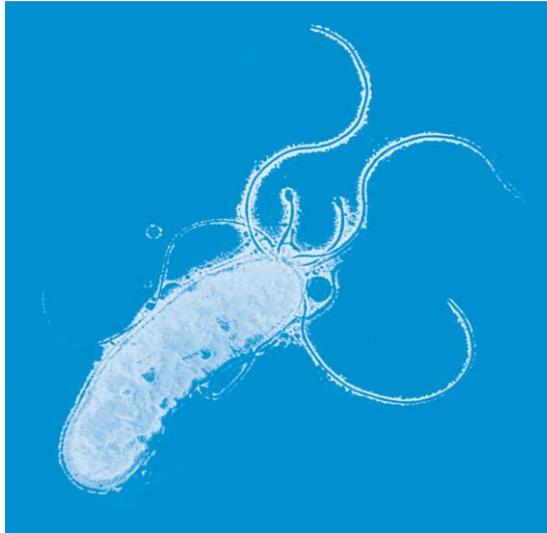
Sedangkan Kriteria William dalam diagnosis DA : (Reitamo, 2001, Friedmann and Holden,2004) Harus ada : Gatal (riwayat menggaruk pada anak-anak). Ditambah 3 atau lebih :

1. Onset dibawah usia 2 tahun (tidak digunakan bila anak usia dibawah 4 tahun).

2. Riwayat Keteliban kulit (termasuk pipi pada anak di bawah 10 tahun)
3. Riwayat kekeringan kulit
4. Riwayat penyakit atopik lainnya pada penderita (atau riwayat menderita atopi pada keluarga, pada anak dibawah 4 tahun).
5. Dermatitis flexura yang nyata (atau dermatitis pada pipi/dahi dan bagian luar ekstremitas pada anak dibawah 4 tahun).

II.2. *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) merupakan basil gram negatif, berbentuk spiral, mikroaerofilik, oksidase, katalase dan urease positif. (Nedrud J, 1997) Memiliki 4-6 flagela yang memudahkan motilitasnya. (Goodwin CS, 1993) Kuatnya potensi terhadap urease membedakannya dari bakteri basil oksidase dan katalase positif yang lain. *H. pylori* merupakan agen penyebab utama dari ulkus peptik. Mikroorganisme ini terlibat juga dalam patogenesis non atrofi dan multifokal gastritis atrofi, kanker gaster dan limfoma gaster. (Parsonnet J, 1991) Ada 2 kelompok *H.pylori* berdasarkan fenotipik, tipe I yang mengekspresikan *cytotoxin-associated gene antigen* (CagA) dan *vacuolating cytotoxin-associated gene antigen* (VacA). Tipe II yang tidak mengekspresikan kedua antigen tersebut. Tipe I lebih patogen dan lebih menyebabkan respon inflamasi daripada tipe II. (Xiang Z, 1995)



Helicobacter pylori

H. pylori mudah beradaptasi dalam lingkungan kavum gaster. Bentuk spiralnya memudahkan untuk menembus dan melintasi lapisan lendir gaster, dan untuk berkolonisasi pada mukosa gaster. (Hazzel SL., 1986) Flagela yang dimiliki memudahkan pergerakan dalam lingkungan yang sangat kental seperti mukosa gaster, produksi urease dapat melindungi *H. pylori* dari pengaruh asam lambung. (El Nujumi AM., 1992) *H. pylori* mengkolonisasi mukosa lambung dan menginduksi respon inflamasi dengan melepaskan sejumlah zat sitotoksik baik oleh bakteri itu sendiri maupun oleh hostnya.

H. pylori seropositif bervariasi di populasi umum di berbagai wilayah dunia dan meningkat seiring usia. Seroprevalensi *H. Pylori* berhubungan langsung dengan usia dan berbanding terbalik dengan kelas sosio-ekonomi. Di negara berkembang, prevalensi serum antibodi *H. Pylori* sangat rendah di kalangan anak muda dan meningkat kurang dari 20% pada penduduk di bawah 30 tahun, dan meningkat 50-60%

pada usia di atas 60 tahun. Di negara tersebut, angka kenaikan kejadian 1% setiap tahunnya. Di beberapa negara belum berkembang infeksi diperoleh di usia sangat dini, kondisi hidup waktu bayi menjadi faktor risiko utama terjadinya infeksi. (Thomas J., 1999)

Diagnosis infeksi *H. pylori* dapat ditegakkan melalui metode invasif dan non-invasif. Metode invasif menggunakan endoskopi dengan mengumpulkan sampel untuk di biopsi dan mencakup uji urease cepat, analisis histologi dan kultur. Metode non invasif mencakup pemeriksaan serologis dan *breath tests*. Distribusi infeksi *H. pylori* tidak beraturan ke seluruh mukosa, sehingga pengambilan sampel melalui endoskopi dilakukan baik dari antrum dan corpus gaster. (van Zwet AA., 1996) Metode non invasif dapat mendeteksi keberadaan *H. pylori* dalam seluruh lambung, meskipun penyebaran bakteri dalam lambung tidak teratur. Metode ini memiliki resiko dan biaya lebih kecil dan mengurangi ketidaknyamanan bagi penderita, sehingga metode non invasif merupakan pilihan pertama ketika informasi tambahan yang dapat diperoleh melalui endoskopi tidak diperlukan.

H.pylori mudah beradaptasi dengan lingkungan gaster, sehingga manusia dan primata lainnya memperoleh infeksi secara natural. (Taylor DN, 1991) Kemampuan bakteri menginduksi inflamasi di mukosa gaster, biasanya dalam tingkatan yang ringan atau sedang.

Orang yang terinfeksi dan menunjukkan gejala hanya 10% dan sisanya asimtomatis.

H.pylori dianggap sebagai patogen lambat yang pertama terdeteksi, yang tanpa terapi dapat bertahan selama beberapa dekade. *H.pylori* dapat menyebabkan infeksi lokal tanpa penyebaran sistemik disebabkan mekanisme proteksi umum.

Gambaran histopatologi infeksi *H.pylori* kronis pada mukosa gaster berupa kerusakan jaringan dan peningkatan jumlah makrofag, neutrofil, eosinofil, basofil dan limfosit. (Correa P., 1999) Sel-sel fagosit mencerna mikroorganisme, dan proses penghancurannya melalui mekanisme tergantung dan tidak tergantung oksigen. Pelepasan oksigen radikal bebas oleh neutrofil dapat berperan dalam terjadinya inflamasi kronis dan perkembangan ulkus peptik. Penghancuran sel ditingkatkan oleh pelepasan amonium yang diasosiasikan dengan pelepasan radikal bebas oksigen. (Suzuki M., 1992)

Beberapa data menunjukkan bahwa peningkatan antibodi *H. pylori* dapat terjadi pada DA. Infeksi *H. Pylori* pada mukosa lambung dapat merusak mukosa lambung tersebut, dan memicu reaksi alergi makanan. Kemudian, peningkatan kadar IgE serum menginduksi sintesis dan pelepasan sitokin, sehingga terjadi respon alergi kronis, seperti yang terjadi pada DA. (Hernando-Harder AC., 2009)

Infeksi *H. pylori* menginduksi respon antibodi lokal dan sistemik. Pola yang khas berupa peningkatan sementara IgM diikuti peningkatan

IgA dan IgG yang persisten selama terjadinya infeksi. Antibodi ini dapat dideteksi melalui pemeriksaan *enzyme-linked immunoassay* (ELISA) atau menggunakan metode aglutinasi latex. Sampel yang dinilai menggunakan serum, dan dilakukan pengukuran IgG spesifik. Pengukuran IgA dilakukan sebagai alternatif kedua bilamana pengukuran IgG memberikan hasil negatif. Pengukuran IgG ELISA yang tersedia secara komersial mempunyai sensitifitas 90-95% dan spesifitas 80-90%. Tes serologi cepat akhir-akhir ini telah tersedia, berdasarkan *solid-phase* ELISA (Graham DY., 1996) atau aglutinasi latex (Lozniewski A., 1996) dengan nilai sensitifitas 80-85% dan spesifitas 75-80%. (Glupoznski., 1999)

II.3. Immunoglobulin G dan Immunoglobulin M pada Dermatitis Atopik

Imunoglobulin atau antibodi adalah sekelompok glikoprotein yang terdapat dalam serum atau cairan tubuh pada hampir semua mamalia. Immunoglobulin termasuk dalam famili glikoprotein yang mempunyai struktur dasar sama, terdiri dari 82-96% polipeptida dan 4-18% karbohidrat. Komponen polipeptida membawa sifat biologik molekul antibodi tersebut. Molekul antibodi mempunyai dua fungsi yaitu mengikat antigen secara spesifik dan memulai reaksi fiksasi komplemen serta pelepasan histamin dari sel mast.

Imunoglobulin merupakan substansi pertama yang diidentifikasi sebagai molekul dalam serum yang mampu menetralkan sejumlah mikroorganisme penyebab infeksi. Molekul ini disintesis oleh sel B

dalam 2 bentuk yang berbeda, yaitu reseptor permukaan (untuk mengikat antigen), dan sebagai antibodi yang disekresikan ke dalam cairan ekstraseluler. Antibodi yang disekresikan dapat berfungsi sebagai adaptor yang mengikat antigen melalui *binding-sites* yang spesifik, sekaligus merupakan jembatan yang menghubungkan antigen dengan sel-sel sistem imun atau mengaktivasi komplemen. (Abbas et al., 2007) Struktur dasar imunoglobulin terdiri atas 2 macam rantai polipeptida yang tersusun dari rangkaian asam amino yang dikenal sebagai rantai H (rantai berat) dengan berat molekul 55.000 dan rantai L (rantai ringan) dengan berat molekul 22.000. Tiap rantai dasar imunoglobulin (satu unit) terdiri dari 2 rantai H dan 2 rantai L. Kedua rantai ini diikat oleh suatu ikatan disulfida sedemikian rupa sehingga membentuk struktur yang simetris.

IgG mempunyai struktur dasar imunoglobulin yang terdiri dari 2 rantai berat H dan 2 rantai ringan L. Pada orang normal IgG merupakan 75% dari seluruh jumlah imunoglobulin. Imunoglobulin G terdiri dari 4 subkelas, masing-masing mempunyai perbedaan yang tidak banyak, dengan perbandingan jumlahnya sebagai berikut: IgG1 40-70%, IgG2 4-20%, IgG3 4-8%, dan IgG4 2-6%. Masa paruh IgG adalah 3 minggu, kecuali subkelas IgG3 yang hanya mempunyai masa paruh 1 minggu. Sel makrofag mempunyai reseptor untuk IgG1 dan IgG3. Ikatan antibodi dan makrofag secara pasif akan memungkinkan makrofag memfagosit antigen yang telah dibungkus antibodi (opsonisasi). Bagian

Fc dari IgG mempunyai bermacam proses biologik dimulai dengan kompleks imun yang hasil akhirnya pemusnahan antigen asing. Reseptor Fc memegang peranan pada transport IgG melalui sel plasenta dari ibu ke sirkulasi janin.(Roitt IM., 1988)

IgG merupakan imunoglobulin utama yang dibentuk atas rangsangan antigen. IgG dapat menembus plasenta dan masuk ke dalam peredaran darah janin, sehingga pada bayi baru lahir IgG yang berasal dari ibu yang melindungi bayi terhadap infeksi. Dalam serum orang dewasa normal, kadar IgG adalah 13 mg/ml. IgG merupakan 75% dari imunoglobulin total dan dijumpai dalam bentuk monomer. Di antara semua kelas imunoglobulin, IgG paling mudah berdifusi ke dalam jaringan ekstrasvaskular dan melakukan aktivitas antibodi di jaringan, dapat melapisi mikroorganisme sehingga partikel itu lebih mudah difagositosis dan mampu menetralkan toksin dan virus.(Goodman., 1991)

Pada umumnya semua subkelas dapat dibentuk atas rangsangan antigen, walaupun antigen tertentu lebih sering merangsang pembentukan subkelas tertentu dibanding yang lain, misalnya anti-faktor VIII pada hemofilia biasanya terdiri atas IgG4 dan anti trombosit biasanya IgG3. Selain perbedaan diatas, perbedaan sifat biologik lainnya adalah bahwa IgG1 dan IgG3 mudah mengikat komplemen dan melekat pada monosit sedangkan IgG4 tidak atau kurang. IgG4 menunjukkan kecepatan migrasi lebih tinggi dibanding

subkelas yang lain. Selain itu, IgG4 diketahui dapat menghambat pengikatan antigen oleh IgE, sedang subkelas yang lain tidak. IgG3 mempunyai half life pendek dibanding subkelas yang lain dan dapat menggumpal secara spontan. (Goodman., 1991) Imunoglobulin M merupakan 10% dari seluruh jumlah imunoglobulin. Antibodi IgM adalah antibodi yang pertama kali timbul pada respon imun terhadap antigen dan antibodi yang utama pada golongan darah secara alami. Gabungan antigen dengan satu molekul IgM cukup untuk memulai reaksi kaskade komplemen. Molekul monomer dihubungkan satu dengan lainnya dengan ikatan disulfida menyerupai gelang dan tiap monomer dihubungkan satu dengan lain pada ujung permulaan dan akhirnya oleh protein J yang berfungsi sebagai kunci. (Abbas AK., 1991)

Antibodi IgM dapat ditemukan dalam darah dan cairan getah bening. Antibodi IgM mengaktifkan komplemen, komponen utama dari sistem kekebalan tubuh yang terlibat dalam membunuh patogen asing. Bila antigen pertama kali masuk ke dalam tubuh, terjadilah respon imun primer yang ditandai dengan munculnya IgM berberapa hari setelah pemaparan. Saat antara pemaparan antigen dan munculnya IgM disebut *lag phase*. Kadar IgM mencapai puncaknya setelah kira-kira 7 hari. Enam sampai 7 hari setelah pemaparan, dalam serum mulai dapat dideteksi IgG sedangkan IgM mulai berkurang sebelum kadar IgG mencapai puncaknya yaitu 10-14 hari setelah pemaparan antigen. Kadar antibodi kemudian berkurang dan umumnya hanya dapat

dideteksi 4-5 minggu setelah pemaparan. Bila pemaparan antigen terjadi kedua kali, terjadi respon imun sekunder yang sering juga disebut respon anamnestic atau booster. Baik IgM maupun IgG kadarnya cepat meningkat secara nyata dengan *lag phase* yang pendek. Puncak kadar IgM pada respon sekunder ini umumnya tidak melebihi puncaknya pada respon primer, sebaliknya kadar IgG meningkat jauh lebih tinggi dan berlangsung lebih lama. Perbedaan dalam respon di atas disebabkan adanya sel B dan sel T memori akibat pemaparan yang pertama. Sifat pengikatan antibodi dengan antigen juga berubah dengan waktu, yaitu afinitas antibodi terhadap antigen makin lama makin besar, dan kompleks antigen-antibodi terhadap antigen juga makin lama makin stabil. (Abbas et al., 2007b)

II.4. Landasan Teori

Berdasarkan tinjauan pustaka tersebut diatas, pokok pokok pikiran yang dijadikan landasan untuk melihat hubungan IgG dan IgM H. Pylori pada dermatitis atopik dewasa adalah sebagai berikut:

1. Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit radang kulit kambuhan yang sangat gatal dan disertai kelainan kulit lain seperti xerosis, ekskoriiasi, dan likenifikasi. Dermatitis atopi paling sering terjadi pada masa bayi dan kanak-kanak, namun dapat juga terjadi pada remaja atau dewasa. Dermatitis atopi sering dihubungkan dengan peningkatan kadar Immunoglobulin E (IgE) dalam serum dan adanya riwayat atopi

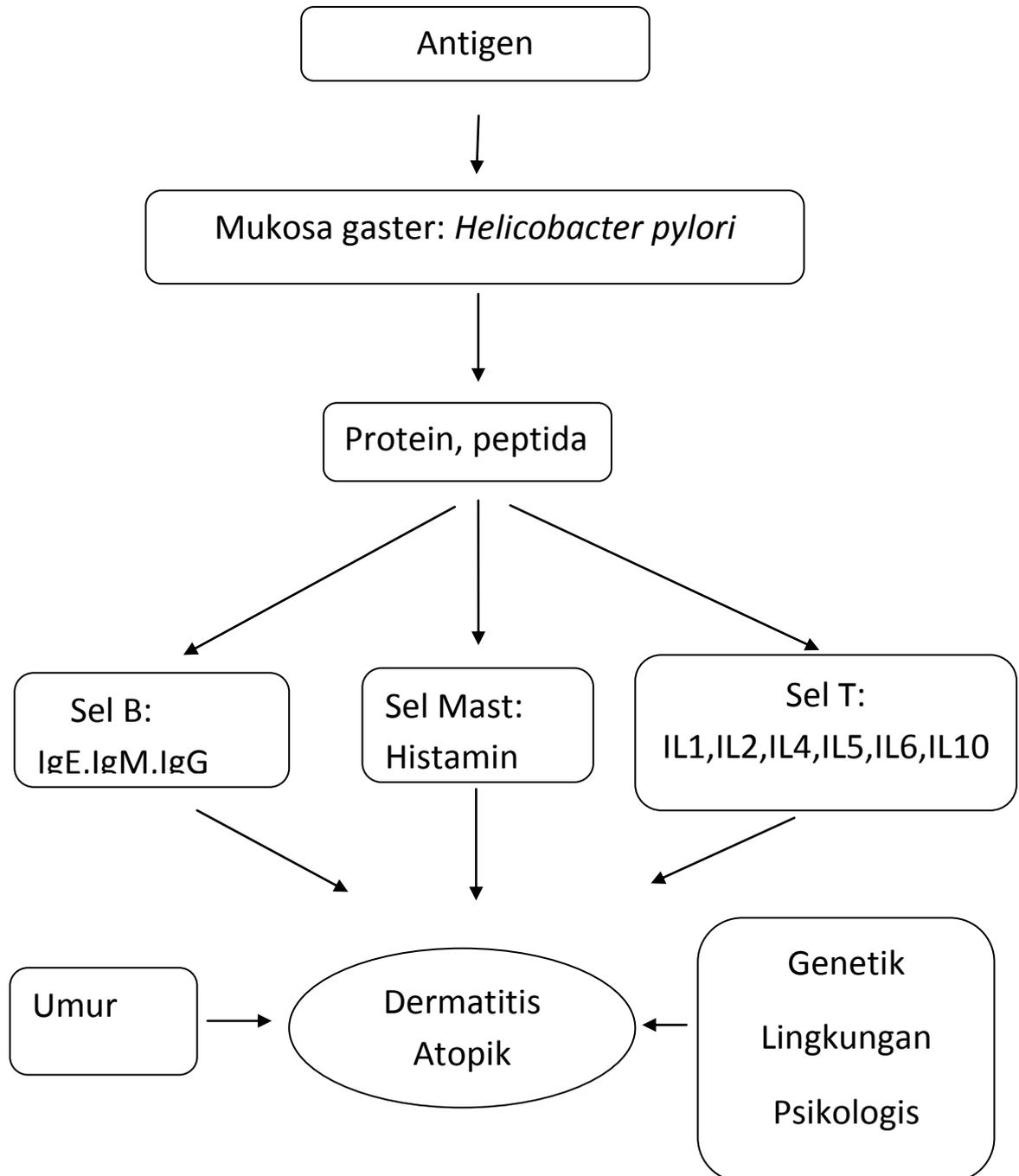
pada penderita sendiri ataupun keluarganya seperti asma dan rhinitis alergi.

2. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) merupakan basil gram negatif, berbentuk spiral, mikroaerofilik, oksidase, katalase dan urease positif. (Nedrud J, 1997) Memiliki 4-6 flagela yang memudahkan motilitasnya. (Goodwin CS, 1993) Kuatnya potensi terhadap urease membedakannya dari bakteri basil oksidase dan katalase positif yang lain. *H. pylori* merupakan agen penyebab utama dari ulkus peptik. Mikroorganisme ini terlibat juga dalam patogenesis non atrofi dan multifokal gastritis atrofi, kanker gaster dan limfoma gaster. (Parsonnet J., 1991) Gambaran histopatologi infeksi *H.pylori* kronis pada mukosa gaster berupa kerusakan jaringan dan peningkatan jumlah makrofag, neutrofil, eosinofil, basofil dan limfosit. (Correa P., 1999) Sel-sel fagosit mencerna mikroorganisme, dan proses penghancurannya melalui mekanisme tergantung dan tidak tergantung oksigen. Pelepasan oksigen radikal bebas oleh neutrofil dapat berperan dalam terjadinya inflamasi kronis dan perkembangan ulkus peptik. Penghancuran sel ditingkatkan oleh pelepasan amonium yang diasosiasikan dengan pelepasan radikal bebas oksigen.(Suzuki M., 1992)

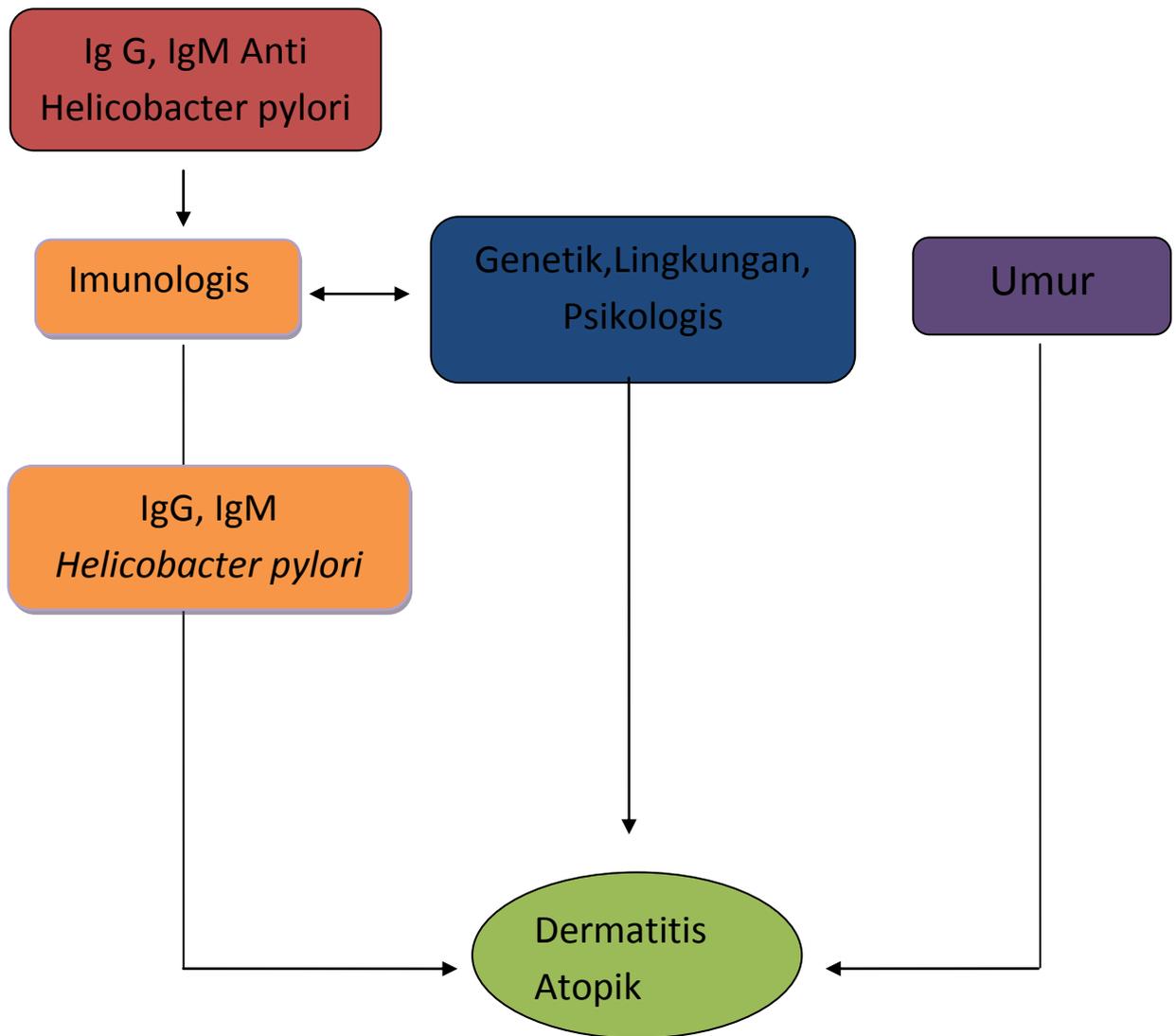
Infeksi *H. pylori* menginduksi respon antibodi lokal dan sistemik. Pola yang khas berupa peningkatan sementara IgM diikuti peningkatan IgA dan IgG yang persisten selama terjadinya infeksi. Antibodi ini dapat dideteksi melalui pemeriksaan *enzyme-linked immunoassay* (ELISA) atau

menggunakan metode aglutinasi latex. Sampel yang dinilai menggunakan serum, dan dilakukan pengukuran IgG spesifik. Pengukuran IgA dilakukan sebagai alternatif kedua bilamana pengukuran IgG memberikan hasil negatif. Pengukuran IgG ELISA yang tersedia secara komersial mempunyai sensitifitas 90-95% dan spesifitas 80-90%. Tes serologi cepat akhir-akhir ini telah tersedia, berdasarkan *solid-phase* ELISA (Graham DY., 1996) atau aglutinasi latex (Lozniewski A., 1996) dengan nilai sensitifitas 80-85% dan spesifitas 75-80%. (Glupoznski., 1999)

II.5. Kerangka Teori



II.6. Kerangka Konsep



Keterangan :

