

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN S. AUREUS DAN IL-17 SERUM DENGAN TINGKAT
KEPARAHAN DERMATITIS ATOPIK PADA ANAK**

***CORRELATION S. AUREUS COLONIZATION AND SERUM IL-17 WITH
SEVERITY OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN***

WELLY WIJAYANTI

C115171004



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

**HUBUNGAN S. AUREUS DAN IL-17 SERUM DENGAN TINGKAT
KEPARAHAN DERMATITIS ATOPIK PADA ANAK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

WELLY WIJAYANTI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN S. AUREUS DAN IL-17 SERUM DENGAN TINGKAT
KEPARAHAN DERMATITIS ATOPIK PADA ANAK**

Disusun dan diajukan oleh :

WELLY WIJAYANTI

Nomor Pokok : C115171004

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 1 Juni 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasehat,



**Prof. Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK(K),
Sp.KK Sp.KK(K), FINS DV, FAADV**

Pembimbing Utama



**Dr. dr. Nurelly N Waspodo,
FINS DV**

Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas



dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP: 19680518 199802 2 001

Dekan,
Wakil Dekan Bidang Akademik,
Riset dan Inovasi



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP: 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Welly Wijayanti

No. Stambuk : C115171004

Program Studi : Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin

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, 18 Agustus 2020



menyatakan

Welly Wijayanti

PRAKATA

Puji dan Syukur Kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat selesai. Saya mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berperan sehingga saya dapat menempuh Pendidikan Dokter Spesialis I sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan banyak terima kasih atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, juga kepada yang terhormat Ketua Program Studi Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang juga penguji tesis saya Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat, serta inspirasinya selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing I tesis saya, juga kepada pembimbing II tesis saya Dr. dr. Nurelly N. Waspodo, Sp.KK, FINS DV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat serta masukan selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada yang terhormat Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai pembimbing statistik saya dan kepada yang terhormat penguji tesis saya, dr. Rizalinda Sjahris, M.Sc, Ph.D atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan pembimbing dan penguji tesis ini dibalas dengan kebaikan dan berlimpah keberkahan dari Tuhan Yang Maha Esa.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bimbingan dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan lancar, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi era globalisasi mendatang.

Terima kasih yang dalam kepada orang tuaku tercinta, ayahanda Ruslan Effendi, SE dan Almarhuma ibunda Sukmawati atas segala cinta, kasih sayang, doa,

dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Kupanjatkan doa kepada Sang Maha Kuasa agar mereka senantiasa dilimpahkan keberkahan, kesehatan, rezeki yang baik, dan kebaikan yang tak pernah putus. Kepada kakakku Hellina Effendi, Aan Febrianto, Andriansyah, Novriyanto dan adikku Yoanda Septeza tersayang yang telah mendampingi saya serta memberikan semangat dan dukungan doa serta ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti dalam menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa menghimpun segala kebaikan dan menyimpannya di tengah keluarga yang bahagia.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan pengertian teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terkhusus kepada sahabat-sahabat saya di "Furious 8" dr. Andi Nurhaerani, dr. Dewi Nurkomalasari, dr. Erlian Dimas Anggraini, dr. Irene Djuardi, dr. Kirana Prasanty Mokoagow, dr. Yulia Asmarani, dan dr. Olivia Wibisono, dr. Ivan Kurniadi, serta teman-teman sekalian atas segala perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini.

Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tapi telah membantu dalam proses pendidikan penulis dan telah menjadi inspirasi dan peajaran berharga bagi penulis. Doa terbaik terpanjatkan agar kiranya Tuhan Yang Maha Esa memberi balasan berkali-kali lipat untuk setiap amalan dan masukan dalam proses pendidikan ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita.

Makassar, 18 Agustus 2019

Welly Wijayanti

HUBUNGAN S. AUREUS DAN IL-17 SERUM DENGAN TINGKAT KEPARAHAN DERMATITIS ATOPIK PADA ANAK

Welly Wijayanti^{1,2,3}, Farida Tabri^{1,2,3}, Nurelly N Waspodo^{1,4}, Khairuddin Djawad^{1,2}, Rizalinda⁵, Arifin Seweng⁶

¹Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.

²Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

³Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

⁴Rumah Sakit Ibnu Sina, Makassar, Indonesia

⁵Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.

⁶Departemen Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

Pendahuluan: Dermatitis atopi (DA) adalah salah satu kelainan kulit bersifat kronis yang ditandai dengan keluhan pruritus yang bersifat kronis dan paling umum terjadi pada bayi dan anak-anak. Patogenesis DA belum dipahami sepenuhnya, namun penelitian terbaru menunjukkan bahwa IL-17 memiliki peranan penting sebagai sitokin proinflamasi dan mikrobiota kulit terutama *Staphylococcus aureus* merupakan kolonisasi utama yang berkaitan dengan DA.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan kolonisasi *Staphylococcus aureus* dan IL-17 serum terhadap tingkat keparahan dermatitis atopi pada anak.

Metode: Dua puluh empat pasien DA yang ditentukan berdasarkan kriteria Williams menggunakan penelitian deskriptif observasional potong lintang. Sampel darah diambil dari vena perifer dan kadar IL-17 serum diukur menggunakan metode nzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Kultur dan identifikasi bakteri *Staphylococcus aureus* menggunakan Vitek2.

Hasil: Rerata kadar IL-17 serum pada pasien DA adalah $73,19 \pm 22,41$ ng/L, dengan rerata DA derajat ringan $50,90 \pm 1,71$ ng/L dan derajat berat $96,85 \pm 23,94$ ng/L. Kolonisasi *Staphylococcus aureus* positif 83.3% pada seluruh pasien DA.

Kesimpulan: IL-17 serum dan kolonisasi *Staphylococcus aureus* berkaitan dengan tingkat keparahan dermatitis atopi pada anak

Kata kunci: Anak, Dermatitis Atopi, ELISA, Interleukin-17, *Staphylococcus aureus*

CORRELATION S. AUREUS COLONIZATION AND SERUM IL-17 WITH SEVERITY OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

Welly Wijayanti^{1,2,3}, Farida Tabri^{1,2,3}, Nurelly N Waspodo^{1,4}, Khairuddin Djawad^{1,2}, Rizalinda⁵, Arifin Seweng⁶

¹Departement of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia.

²Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, Indonesia.

³Hasanuddin University Hospital, Makassar, Indonesia.

⁴Ibnu Sina Hospital, Makassar, Indonesia

⁵Departement Microbiology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia.

⁶Departement of Public Health, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia.

Introduction: Atopic dermatitis (AD) is a chronic skin disorder associated with chronic pruritus and is most common in infants and children. The pathogenesis of AD has not yet been realized, but recent studies have shown that IL-17 has a role as a proinflammatory cytokine and skin microbiota, especially *Staphylococcus aureus*, which is the main colonization associated with AD.

Objective: To evaluate the relationship between *Staphylococcus aureus* colonization and serum IL-17 on the severity of atopic dermatitis in children changes through dysplasia scores.

Methods: Twenty-four AD patients who defined according to the criteria of Williams were included in this descriptive observational cross-sectional study. Samples were taken from peripheral veins and serum IL-17 levels were measured using the Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Culture and identification of *Staphylococcus aureus* bacteria using Viteck2.

Result: Mean serum IL-17 level was $73,19 \pm 22,41$ ng/L, with the mean mild degree AD $50,90 \pm 1,71$ ng/L and severe degree $96,85 \pm 23,94$ ng/L. *Staphylococcus aureus* colonization was positive 83.3% in all AD patients.

Conclusion: Serum IL-17 and *Staphylococcus aureus* colonization are seems to have a role in the severity of atopic dermatitis in children

Keywords: Atopic dermatitis, Children, ELISA, Interleukin-17, *Staphylococcus aureus*

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL

DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GRAFIK	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	vii
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
1.1 <i>Latar Belakang Masalah</i>	1
1.2 <i>Rumusan Masalah</i>	5
1.3 <i>Tujuan Penelitian</i>	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 <i>Hipotesis Penelitian</i>	6
1.5 <i>Manfaat Penelitian</i>	6
BAB II	7
TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. <i>DERMATITIS ATOPIK</i>	7
2.1.1. Definisi	7
2.1.2. Epidemiologi.....	8
2.1.3. Etiologi dan Patogenesis	10
2.1.4. Gambaran Klinis.....	20
2.1.5. Tingkat Keparahan Dermatitis Atopik	22
2.1.6. Kriteria Diagnosis	23
2.2. <i>INTERLEUKIN-17 (IL-17) PADA DERMATITIS ATOPIK</i>	24
2.3. <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS PADA DERMATITIS ATOPIK</i>	29
2.4. <i>LANDASAN TEORI</i>	33
2.5. <i>KERANGKA TEORI</i>	34
2.6. <i>KERANGKA KONSEP</i>	35
BAB III	36
METODE PENELITIAN.....	36
3.1. <i>Rancangan Penelitian</i>	36

3.2.	<i>Tempat dan Waktu Penelitian</i>	36
3.3.	<i>Populasi Penelitian</i>	36
3.4.	<i>Sampel Penelitian</i>	36
3.5.	<i>Kriteria Inklusi dan Eksklusi</i>	37
3.5.1.	Kriteria Inklusi:.....	37
3.5.2.	Kriteria Eksklusi:.....	37
3.6.	<i>Prosedur Penelitian</i>	38
3.6.1.	Persiapan	38
3.6.2.	Penjelasan dan penandatanganan <i>Informed Consent</i>	38
3.6.3.	Teknik Pelaksanaan.....	39
3.6.4.	Pemeriksaan Kadar IL-17 Serum.....	40
3.6.5.	Kultur dan Identifikasi Bakteri (Isolasi <i>S. aureus</i>)	44
3.7.	<i>Alur Penelitian</i>	47
3.8.	<i>Identifikasi Variabel</i>	48
3.9.	<i>Definisi Operasional</i>	48
3.10.	<i>Metode Analisis</i>	50
3.11.	<i>Izin Penelitian dan Kelayakan Etik</i>	50
BAB IV	51
HASIL PENELITIAN	51
4.1	<i>Karakteristik Subjek Penelitian</i>	51
4.2	<i>Hubungan Kadar IL-17 serum dengan skor SCORAD</i>	52
4.3	<i>Hubungan IL-17 dengan kategori SCORAD</i>	52
4.5.	<i>Hasil Staphylococcus aureus pada kultur</i>	53
4.6	<i>Hubungan Staphylococcus aureus dengan kategori SCORAD</i>	54
4.7	<i>Hubungan Kadar IL-17 Serum dengan Staphylococcus aureus</i>	54
BAB V	56
PEMBAHASAN	56
BAB VI	64
PENUTUP	64
1.	<i>Kesimpulan</i>	64
2.	<i>Saran</i>	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	70

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Karakteristik Subjek Penelitian	51
2. Mean IL-17 menurut katagero SCORAD	52
3. Hasil Kultur Staphylococcus aureus dengan kategori SCORAD	54
4. Mean IL-17 menurut Jenis Bakteri	54

DAFTAR GRAFIK

Nomor	Halaman
1. Hubungan Kadar IL-17 serum dengan skor SCORAD	52
2. Hubungan Kadar IL-17 serum dengan kategori SCORAD	53

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Etiologi Dermatitis Atopi	13

DAFTAR LAMPIRAN

1. Pemeriksaan ELISA	70
2. Pemeriksaan Kultur	72
3. Hasil Deskriptif	73
4. Hasil Uji Statistik	75
5. <i>Informed Consent</i>	76
6. Keterangan Kelayakan Etik (<i>Ethical Clearance</i>)	77

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

AMP	<i>Antimicroba Peptida</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FLG	Filagrin
HOME	<i>Harmonizing Outcome Measures in Eczema</i>
IFN	Interferon
IgE	Immunoglobulin E
IL	Interleukin
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
KLK	Kalikrin
KSDAI	Kelompok Studi Dermatologi Anak
LEKTI	<i>Lymphoepithelial Kazal-type Trypsin Inhibitor</i>
NMFs	<i>Natural Moisturizing Factors</i>
RAST	<i>Radio Alergo Sorbent Test</i>
SCORAD	<i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
SEA	<i>Staphylococcus Enterotoxin A</i>
SEB	<i>Staphylococcus Enterotoxin B</i>
SPINK	<i>Serine Protease Inhibitor Kazal</i>
SPPR	<i>Small Proline Rich Protein</i>
SST	<i>Serum Separator Tube</i>
TEWL	<i>Trans Epidermal Water Loss</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TSST-1	Toksik Superantigen Stafilokokus Toksin-1

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Dermatitis atopi (DA) adalah salah satu kelainan kulit bersifat kronis yang ditandai dengan keluhan pruritus yang bersifat kronis dan paling umum terjadi pada bayi dan anak-anak. (James William D, Elston Dirk M, 2011) (Leung Donald Y.M, Lawrence F.Eichenfield, 2012) DA juga merupakan penyakit genetik yang kompleks dan sering disertai dengan gangguan atopik lainnya seperti rinokonjungtivitis alergi, asma, alergi makanan, dan esofagitis eosinofilik yang lebih jarang. (McAleer Maeve A, O'Regan Grainne M, 2018)

Istilah eksim atau *eczema* sering digunakan, namun istilah DA merupakan istilah yang lebih tepat untuk menggambarkan reaksi inflamasi pada kulit. Konsep *atopy* (berasal dari kata atopia dari Yunani, yang berarti berbeda atau tidak pada tempatnya) yang pertama kali dicetuskan oleh Coca dan Cooke pada tahun 1923. Walaupun pada awalnya hanya asma dan rhinitis alergi yang termasuk dalam kategori ini, Wise dan Sulzberger pada tahun 1933 menciptakan istilah dermatitis atopi. (Paller Amy S, 2016)

Angka kejadian DA pada anak di Indonesia sebesar 23,67% menurut Kelompok Studi Dermatologi Anak (KSDAI), dimana DA menempati peringkat pertama dari 10 besar penyakit kulit anak. (Evina, 2015) Kusumawati et al melaporkan sebuah studi yang dilakukan di Surabaya dan

ditemukan bahwa DA prevalensi lebih tinggi pada pria dari pada wanita dengan 18 orang laki-laki (52,9%) dan wanita 16 orang (47,1%). (Kusumawati, Rosita and Prakoeswa, 2017) Secara umum, DA mempengaruhi sekitar 5-20% anak-anak dan 1-3% orang dewasa dan meskipun risiko kematiannya sangat rendah, penyakit ini memiliki dampak tinggi dalam hal morbiditas dan kualitas hidup pasien. (Lipnharski Caroline, Bessa Giancarlo, D'azevedo Pedro Alves, 2013)

Secara umum diketahui bahwa DA memiliki karakteristik berupa adanya infiltrat inflamasi pada dermis, dengan dominasi peranan Th2 pada DA fase akut dan dominasi Th1 pada fase kronik. (Park *et al.*, 2015) Peneliti terbaru saat ini menyatakan bahwa Th-17 memiliki peran dalam reaksi inflamasi pada asma alergi dan penyakit alergi lainnya. Pada DA interleukin (IL)-17 memiliki peranan penting sebagai sitokin proinflamasi yang dihasilkan dari berbagai proses inflamasi yang terkait gen pada sel target seperti keratinosit dan fibroblast. Dari berbagai penelitian didapatkan bahwa IL-17 memiliki peranan dalam proses inflamasi pada reaksi alergi. Beberapa penelitian menyatakan bahwa produksi IL-17 didapatkan pada DA akut yang diperiksa baik dari lesi kulit berupa histologi ataupun dari serum darah pasien DA. (Tan *et al.*, 2017)

Gambaran karakteristik DA termasuk pruritus dan perjalanan penyakit yang kronis, biasanya dimulai pada masa bayi (onset dini) tetapi kadang-kadang berkembang pertama kali pada usia dewasa (onset lambat).

Kondisi ini dapat muncul secara bersamaan atau berkembang secara berurutan. (McAleer Maeve A, O'Regan Grainne M, 2018)

Diagnosis DA secara umum ditegakkan berdasarkan gejala klinis. Penyakit ini memiliki karakteristik berupa gatal disertai bercak kemerahan yang sering disertai dengan luka bekas garukan dan cairan kering di atasnya. Gambaran klinis dari DA berkaitan dengan fase penyakit tersebut. Terdapat fase akut dengan gambaran bercak merah yang merah terang disertai lesi yang basah, sedangkan pada fase kronis dengan gambaran plak kemerahan disertai likenifikasi. (Malajian and Guttman-yassky, 2014) Terdapat dua hipotesis dalam menegakan patogenesis DA yaitu ekstrinsik dan instrinsik. Pada hipotesis ekstrinsik, gangguan barrier kulit merupakan proses utama. Gangguan pada stratum korneum dapat disebabkan oleh ketidakseimbangan *Trans Epidermal Water Loss* (TEWL), penetrasi allergen, peningkatan kolonisasi dan infeksi oleh mikroba pathogen, dan proses sensitisasi allergen sistemik dengan dua faktor predisposisi yaitu alergi makanan dan asma. Pada hipotesis intrinsik menyatakan dasar dari penyakit ini adalah aktivitas sitokin dan reaksi hiperplasia epidermis yang disebabkan oleh aktivasi imunologi. (Mansouri and Guttman-yassky, 2015) Pathogenesis DA juga merupakan suatu interaksi yang kompleks antara lingkungan dan host, perubahan dari barrier kulit, system imun dan reaksi gatal. (Peng and Novak, 2015)

Studi terbaru menyoroti dampak mikrobiota kulit pada DA karena mikrobiota telah terungkap terlibat baik dalam homeostasis maupun kondisi

patogenik kulit. Pada pasien DA, dybiosis temporal didominasi oleh *S. aureus* selama flare penyakit telah dilaporkan. Kuman komensal *S. epidermidis* juga meningkat secara signifikan selama lesi aktif. Sebaliknya, spesies *Streptococcus*, *Propionibacterium*, dan *Corynebacterium* meningkat pasca terapi. Selain itu, dalam model tikus yang menyajikan lesi kulit seperti AD, diamati dysbiosis signifikan dengan *S. aureus* yang menonjol. Studi-studi ini menunjukkan bahwa peran penting *S. aureus* dan / atau dysbiosis selama peradangan atopik aktif. Eksaserbasi peradangan kulit ini dapat dimediasi oleh superantigen, seperti *staphylococcus enterotoxins-A* dan-B, dan toksin sindrom syok toksik (TSST)-1, yang menyebabkan aktivasi poliklonal sel T. (Egawa and Weninger, 2015)

Komposisi dari mikroba kulit dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia, jenis kelamin dan paparan antigen mikroba. Selain itu komposisi tersebut juga sangat dipengaruhi oleh pH kulit, suhu dan paparan sinar matahari serta *natural moisturizing factors* (NMFs) yang dapat dengan mudah berubah-ubah. Perubahan secara spesifik terhadap mikroba kulit berkaitan dengan kejadian DA atau manifestasi alergi. (Hulshof *et al.*, 2017) *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) telah diketahui sebagai kolonisasi yang berkaitan dengan DA, penyakit kulit kronik yang berkaitan dengan gangguan barrier kulit, dan dapat meningkatkan perkembangan penyakit asma menjadi lebih berat. (Kobayashi *et al.*, 2015)

Pada penelitian berikut ini untuk melihat gambaran kolonisasi *S. aureus* pada pasien dengan dermatitis atopik dan ekspresi IL-17 serum

pada dermatitis atopik yang dihubungkan dengan tingkat keparahan dermatitis atopik pada anak.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian tersebut diatas, maka timbul permasalahan sebagai berikut :

- Bagaimana peranan kolonisasi *S. aureus* dan IL-17 serum terhadap tingkat keparahan dermatitis atopi pada anak?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peranan kolonisasi *S. aureus* dan IL-17 serum terhadap tingkat keparahan dermatitis atopi pada anak

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada penderita dermatitis atopi anak
2. Mengetahui kadar IL-17 serum pada penderita dermatitis atopi anak
3. Mengetahui tingkat keparahan dermatitis atopi anak
4. Mengetahui hubungan kolonisasi *S. aureus* dengan tingkat keparahan dermatitis atopi anak
5. Mengetahui hubungan kolonisasi kadar IL-17 serum dengan tingkat keparahan dermatitis atopi anak

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Kolonisasi *S. aureus* dan kadar IL-17 serum tinggi pada dermatitis atopi anak
2. Kolonisasi *S. aureus* berhubungan dengan tingkat keparahan dermatitis atopi anak
3. IL-17 serum berhubungan dengan tingkat keparahan dermatitis atopi anak
4. Terdapat hubungan antara kolonisasi *S. aureus* dan IL-17 serum dengan tingkat keparahan dermatitis atopi anak

1.5 Manfaat Penelitian

1. Dapat menjadi panduan untuk mengetahui hubungan kolonisasi *S. aureus* dan kadar IL-17 terhadap dermatitis atopi anak
2. Dapat menjadi bahan pertimbangan sebagai penanda keparahan dermatitis atopi anak

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. DERMATITIS ATOPIK

2.1.1. Definisi

Dermatitis atopi (DA) adalah salah satu kelainan kulit bersifat kronis yang ditandai dengan keluhan pruritus yang bersifat kronis dan paling umum terjadi pada bayi dan anak-anak. (James Wiliam D, Elston Dirk M, 2011) (Leung Donald Y.M, Lawrence F.Eichenfield, 2012) DA juga merupakan penyakit genetik yang kompleks dan sering disertai dengan gangguan atopik lainnya seperti rinokonjungtivitis alergi, asma, alergi makanan, dan esofagitis eosinofilik yang lebih jarang. (McAleer Maeve A, O'Regan Grainne M, 2018)

Hubungan antara DA dengan rhinitis alergi dan asma pertama kali dikenali oleh Besnier pada tahun 1882. Istilah "atopy" berasal dari kata Yunani atopos yang berarti aneh atau tidak biasa; pertama kali diterapkan pada tahun 1920-an, termasuk penggunaan "atopic eczema". Satu dekade kemudian, Hill dan Sulzberger mengusulkan nama "dermatitis atopik". Daftar kriteria karakteristik yang diusulkan oleh Hanifin dan Rajka pada tahun 1980 membantu menyatukan konsep klinis DA. Pada tahun 1994, Williams dan rekan kerja menyederhanakan kriteria Hanifin dan Rajka untuk menetapkan Kriteria Diagnostik Partai Kerja Inggris untuk DA, yang divalidasi untuk tujuan studi klinis; kriteria ini sedikit dimodifikasi oleh Williams pada tahun 2005. Pada tahun 2003, sebuah konferensi konsensus

yang dipelopori oleh American Academy of Dermatology menyarankan revisi kriteria Hanifin dan Rajka yang lebih ramping dan berlaku untuk berbagai usia pasien. (McAleer Maeve A, O'Regan Grainne M, 2018)

Menurut Organisasi Alergi Dunia (WAO), istilah "atopi" terkait erat dengan keberadaan antibodi IgE spesifik alergen dalam serum, seperti yang didokumentasikan oleh immunoassay enzim fluoresensi positif (radio alergo sorbent tes [RAST]) atau tes tusuk kulit. Dengan demikian, bentuk dermatitis terkait alergi atau IgE, yang sebelumnya dikenal sebagai DA ekstrinsik. Sisa 20-30% pasien dengan fenotipe klinis DA yang tidak memiliki bukti sensitisasi IgE dikategorikan memiliki bentuk dermatitis yang tidak terkait IgE atau non-alergi. sebelumnya dikenal sebagai DA intrinsik. Namun, dermatitis yang terkait IgE / alergi "benar" dan non-IgE / non-alergi memiliki tumpang tindih yang substansial dan tidak dapat dianggap sebagai dua penyakit terpisah; misalnya, yang terakhir sering mewakili bentuk transisi awal dari IgE terkait DA. (McAleer Maeve A, O'Regan Grainne M, 2018)

2.1.2. Epidemiologi

Angka kejadian DA pada anak di Indonesia sebesar 23,67% menurut Kelompok Studi Dermatologi Anak (KSDAI), dimana DA menempati peringkat pertama dari 10 besar penyakit kulit anak. (Evina, 2015) Prevalensi DA pada anak sebesar 10% di Amerika, Eropa Barat, Afrika, Jepang dan Australia. Berdasarkan laporan dari *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* menyatakan bahwa DA

merupakan penyakit dengan prevalensi yang tinggi baik di negara berkembang ataupun negara maju. (Simpson *et al.*, 2019)

Kusumawati *et al* melaporkan sebuah studi yang dilakukan di Surabaya dan ditemukan bahwa DA prevalensi lebih tinggi pada pria dari pada wanita dengan 18 orang laki-laki (52,9%) dan wanita 16 orang (47,1%). (Kusumawati, Rosita and Prakoeswa, 2017)

Prevalensi DA pada usia dewasa sebesar 2-4% dan pada anak sebesar 20%. Sebanyak 60% kasus DA dimulai pada usia 1 tahun pertama, dan lebih dari 90% terjadi saat usia sebelum 5 tahun. Pada anak usia dini insiden berdasarkan jenis kelamin sama, sedangkan pada usia lebih dari 6 tahun anak perempuan lebih banyak dibandingkan anak laki-laki yaitu 3:2. DA pada usia dewasa dapat merupakan DA persisten anak, awitan DA pada usia dewasa, atau DA rekuren. Perjalanan penyakit DA, sebesar 40-80% akan mengalami perbaikan pada usia kurang dari 5 tahun, dan 60-80% sebelum usia 15 tahun. (Agustin Triana, 2018)

The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) menggunakan kuesioner cross-sectional untuk sampel anak-anak sekolah usia 6-7 tahun dan 13-14 tahun di 56 pusat di seluruh dunia. Prevalensi pada anak-anak Norwegia dari usia 7 hingga 13 tahun adalah 19,7%. Pada anak-anak Denmark hingga usia 7 tahun adalah 22,9%, sedangkan di Jerman dan Swedia masing-masing 13,1% dan 15,5%. Di Inggris, prevalensi pada anak-anak berusia 3 hingga 11 tahun ditemukan 11,5-14% dan prevalensi pada 1 tahun pertama dilaporkan sebagai 11,5%.

Di Jepang, angka 9,5 dan 20% masing-masing telah dilaporkan untuk anak-anak sekolah dasar dan 3 tahun. Sebaliknya, di Tanzania, prevalensi pada anak usia 7-8 tahun ditemukan hanya 0,7%. (Friedmann P.S, Arden-Jones M.R, 2010)

2.1.3. Etiologi dan Patogenesis

DA merupakan penyakit kulit kronik disertai pruritus yang dihasilkan dari interaksi kompleks antara genetic, kerusakan sistem barrier kulit, gangguan pada sistem imun dan tingginya respon imunologis terhadap allergen ataupun antigen microbial. (McAleer Maeve A, O'Regan Grainne M, 2018)

2.1.3.1. Faktor Genetik

Banyak penyelidikan klinis telah mengamati adanya kerentanan genetik yang kuat untuk DA. Tingginya kejadian dalam studi kembar monozigot dan laporan kasus yang menggambarkan perkembangan selanjutnya dari DA setelah transplantasi sumsum tulang sangat menggambarkan dasar genetik untuk DA. Penemuan terobosan dalam pengobatan molekuler di seluruh dunia telah secara mengidentifikasi 46 gen yang terkait dengan DA. Gen yang mengkode protein pengatur yang terlibat dalam diferensiasi terminal keratinosit, serta faktor sistem imun bawaan dan adaptif. Mutasi yang paling sering dijelaskan melibatkan variasi dalam gen filaggrin (FLG), yang mempengaruhi ekspresi protein filaggrin filamen menengah. Mutasi FLG ditemukan pada 10% - 50% individu

dengan DA diseluruh dunia. (Guttman-yassky, Emma, Waldman Andrea, Ahluwalia Jusleen, Ong Peck Y, 2017)

Filaggrin dilepaskan dari granul keratohyalin F sebagai protein prekursor tidak aktif dan kemudian diubah menjadi FLG setelah proteolisis dan defosforilasi. Fungsi utamanya adalah untuk mengikat sitoskeleton keratin dan membentuk makrofibril. Modifikasi degradasi FLG menjadi peptida pendek dan asam amino bebas menyebabkan kurangnya asam amino higroskopis, yang mengakibatkan penurunan retensi air epidermis. Selain itu, FLG tampaknya juga terlibat dalam regulasi transkripsi protein lain dari kompleks diferensiasi epidermal. (Novak and Simon, 2011)

Pasien dengan mutasi null filaggrin sering mengalami onset dini, eksim berat, sensitisasi alergen tingkat tinggi, dan dapat berkembang menjadi asma di kemudian hari. Dari catatan, gen filaggrin ditemukan pada kromosom 1q21 yang mengandung gen (termasuk loricrin dan protein pengikat kalsium S100) di kompleks diferensiasi epidermal, yang diketahui diekspresikan selama diferensiasi terminal epidermis. Analisis microarray DNA telah menunjukkan peningkatan regulasi protein pengikat kalsium S100 dan penurunan regulasi loricrin dan filaggrin pada DA. Pendekatan gen juga terlibat varian dalam gen SPINK5, yang diekspresikan dalam epidermis paling atas di mana produknya, LEKT1, menghambat dua protease serin yang terlibat dalam deskuamasi dan peradangan (enzim stratum korneum tryptic dan stratum corneum chymotryptic enzyme). Enzim stratum corneum tryptic dan ekspresi enzim stratum korneum tryptic

meningkat pada DA, menunjukkan bahwa ketidakseimbangan aktivitas protease versus protease inhibitor dapat berkontribusi pada peradangan kulit atopik. (Leung Donald Y.M, Lawrence F.Eichenfield, 2012)

2.1.3.2. Disfungsi Sawar Kulit

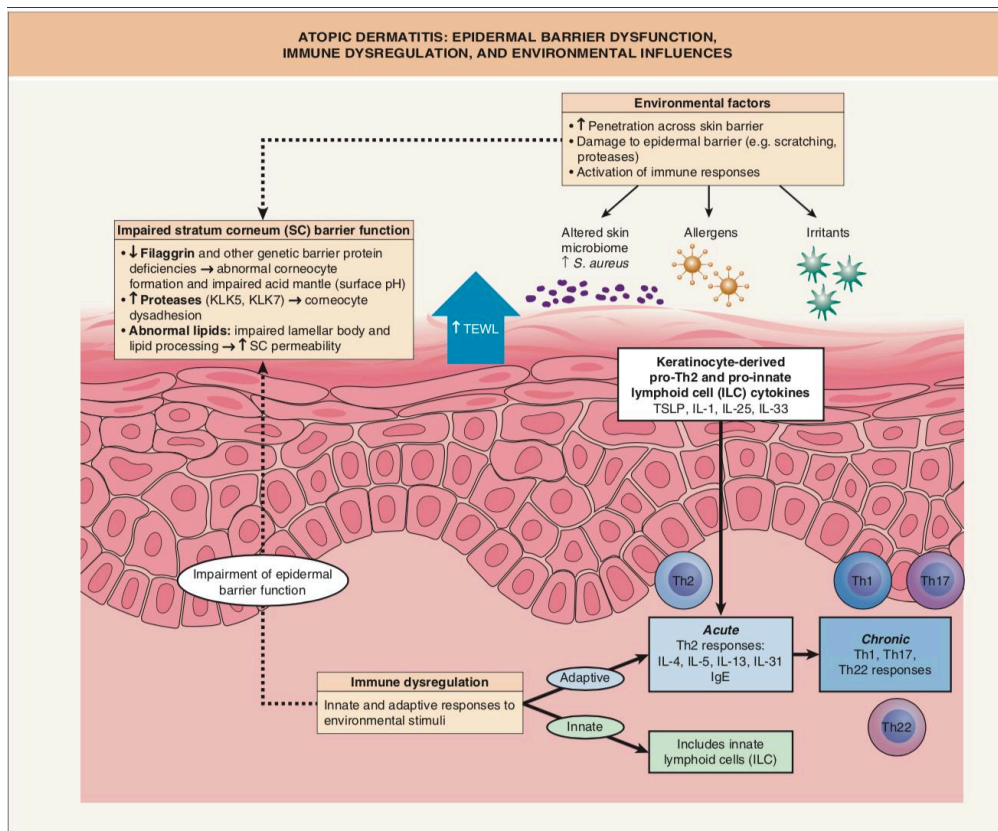
DA dikaitkan dengan penurunan pada fungsi sawar kulit karena penurunan regulasi dari gen envelope cornified (filaggrin dan loricrin), berkurangnya kadar ceramide, peningkatan kadar enzim proteolitik endogen, dan peningkatan Trans-Epidermal Water Loss (TEWL). Pemberian sabun dan deterjen pada kulit dapat meningkatkan pH, sehingga meningkatkan aktivitas protease endogen, yang menyebabkan kerusakan lebih lanjut fungsi sawar epidermis. Sawar kulit juga dapat rusak oleh paparan protease eksogen dari tungau debu rumah dan *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Ini diperparah dengan kurangnya inhibitor protein endogen tertentu pada kulit atopik. Perubahan epidermal ini kemungkinan berkontribusi pada peningkatan penyerapan alergen ke dalam kulit dan kolonisasi mikroba. (Leung Donald Y.M, Lawrence F.Eichenfield, 2012)

Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap gangguan sawar kulit yaitu :

2.1.3.2.1. Filagrin dan struktur protein lain

Filaggrin (FLG) adalah protein agregat filamen keratin yang berfungsi sebagai komponen struktural utama stratum korneum. Mutasi FLG mewakili faktor risiko genetik terkuat untuk DA dan juga bertanggung

jawab atas ichthyosis vulgaris, dengan frekuensi pembawa hingga 10% di Eropa dan 3% pada populasi Asia Timur. Sekitar 20–50% anak-anak di Eropa dan Asia dengan DA derajat sedang hingga parah memiliki setidaknya satu mutasi FLG. Hal ini berimplikasi pada disfungsi sawar epidermal dalam inisiasi DA, dengan perkembangan selanjutnya dari respon imun. Dari catatan, ekspresi FLG juga dipengaruhi oleh variasi jumlah salinan intragenik dan berkurang peningkatan pH lokal, aktivitas protease, dan kadar sitokin Th2.



Gambar 1. Etiologi Dermatitis Atopi (McAleer Maeve A, O'Regan Grainne M, 2018)

Mutasi FLG dikaitkan dengan onset awal DA, tingkat keparahan penyakit yang lebih besar, dan bertahan hingga dewasa serta peningkatan kepekaan epikutan dan peningkatan risiko dermatitis kontak iritan, eksim tangan, infeksi virus herpes simpleks (HSV), dan alergi makanan. Mutasi FLG juga telah dikaitkan dengan peningkatan risiko untuk asma dan keparahan asma yang lebih besar; Namun, efek ini hanya terlihat pada pasien dengan DA yang sudah ada sebelumnya. (McAleer Maeve A, O'Regan Grainne M, 2018)

Produk pemecahan FLG seperti histidin berkontribusi terhadap hidrasi epidermal, pembentukan mantel asam, pemrosesan lipid, dan berfungsi sebagai sawar kulit. Profil ekspresi gen dan analisis imunohistokimia lesi kulit dan tanpa lesi dari pasien DA telah menunjukkan gangguan yang luas pada diferensiasi terminal, dengan downregulasi protein sawar epidermal lainnya seperti loricrin, corneodesmosin, involucrin, protein kaya prolene kecil 3/4 (SPRR3 / 4), claudin-1, dan protein cornified envelope. (McAleer Maeve A, O'Regan Grainne M, 2018)

2.1.3.2.2. Lipid stratum korneum

Lipid hidrofobik membentuk 'mortar' stratum korneum dan berfungsi untuk memperkuat dan mempertahankan hidrasi dari lapisan epidermis. Keratinosit dalam stratum granulosum melepaskan prekursor lipid dan enzim pemroses lipid dari butiran lamelar di lapisan paling atas epidermis. Prekursor-prekursor lipid yang dominan terdiri dari glikosilseramid, spingomielin dan fosfolipid, yang diproses secara enzimatik untuk

membentuk seramid, kolesterol dan asam lemak bebas. Pada kulit yang sehat, seramid merupakan lipid dominan. Bukti awal yang melibatkan lipid dalam fungsi sawar yang terganggu pada DA berasal dari studi mikroskop elektron yang mengungkapkan pematangan dan ekstrusi tubuh lamelar yang terganggu atau tidak lengkap. Sejak saat itu, beberapa penelitian telah secara meyakinkan menunjukkan tidak hanya penurunan kadar seramid tetapi juga perubahan dalam komposisi atau rasio seramide : kolesterol pada kulit DA. Selain itu, untuk perubahan kuantitatif dalam komposisi lipid, asam lemak dan seramid yang ditemukan pada kulit DA memiliki panjang rantai yang lebih pendek daripada pada kulit normal, yang dapat meningkatkan permeabilitas sawar kulit. Kelainan ini telah dikorelasikan dengan lipid abnormal dalam stratum korneum pasien DA sebagaimana dinilai oleh studi difraksi elektron. Penurunan kadar seramid pada kulit DA mungkin timbul dari peningkatan ekspresi enzim pemroses lipid seperti spingomielinase dan spingomielinase deakilase, atau dari ekspresi enzim baru seperti glukosilseramid deakilase. Di luar aspek tersebut, penelitian lain telah melibatkan sistem kekebalan dalam mengubah metabolisme lipid pada DA. Dalam model kulit manusia *ex vivo*, IL-4 dan IL-6 menurunkan kadar ceramide, sedangkan IFN- γ dan TNF- α memiliki efek sebaliknya. Namun, dalam penelitian lain, IFN- γ menurunkan ceramide dengan asam lemak rantai panjang yang menunjukkan bahwa hal itu dapat berkontribusi terhadap perubahan profil ceramide pada kulit AD. IFN- γ dapat diekspresikan pada level tinggi pada kulit AD di mana ia memediasi

peningkatan apoptosis keratinosit dengan cara yang bergantung pada Fas. Dengan demikian, sitokin ini bekerja melalui banyak jalur untuk merusak penghalang kulit. (Agrawal and Woodfolk, 2014)

2.1.3.2.3. Protease dan penghambat protease

Protease dan penghambat protease merupakan pusat homeostasis penghalang dengan mempertahankan proses deskuamasi. Keduanya membantu dalam degradasi korneo-desmosom, yang melekatkan korneosit berdekatan, dengan demikian memfasilitasi pelepasan korneosit dari stratum corneum tanpa mengganggu integritas pelindung kulit. Protease juga bertindak untuk mengatur tingkat enzim pemroses lipid dan peptida antimikroba, dan terlibat dalam kemotaksis, ekspresi sitokin, peradangan, perbaikan jaringan dan apoptosis. (Agrawal and Woodfolk, 2014)

Kulit DA menunjukkan peningkatan kadar protease serin endogen, kallikrein 5 dan 7 (KLK 5 / 7), karena ketidakseimbangan dalam aktivitas enzim proteolitik dan inhibitor protease ini seperti *lymphoepithelial Kazal-type trypsin inhibitor* (LEKTI) yang dikodekan oleh *serine protease inhibitor LETKI* (SPINK). Mutasi SPINK5 yang kehilangan fungsi secara paralel mendasari sindrom Netherton, yang memiliki fungsi sawar kulit dan atopi yang sangat terganggu, sementara polimorfisme SPINK5 telah dikaitkan dengan peningkatan risiko DA pada beberapa populasi. Faktor lain yang meningkatkan proteolisis meliputi peningkatan pH permukaan kulit dan protease eksogen dari alergen (seperti tungau debu rumah, serbuk sari), *Staphylococcus aureus*, dan *Malassezia*. Kekurangan LEKTI

mengakibatkan degradasi berlebihan komponen korneodesmosomal desmoglein-1 (Dsg1), menyebabkan detasemen stratum korneum abnormal dan dengan demikian mengganggu sawar epidermal. Protein V8 S. aureus ekstraseluler, yang memiliki urutan yang mirip dengan toksin eksfoliatif S. aureus, juga diperkirakan menurunkan Dsg1. Selain itu, aktivitas protease yang tidak terkendali menyebabkan degradasi enzim pemroses lipid dan peptida antimikroba serta aktivasi sitokin proinflamasi. (McAleer Maeve A, O'Regan Grainne M, 2018)

2.1.3.3. Abnormalitas Immunologi

Ada beberapa argumen yang mendukung kelainan imun sebagai proses patogen utama pada DA. Sementara mutasi filaggrin telah memberikan bagian penting dari teka-teki patogenik. Selain itu, tidak seperti penyakit lain yang terkait dengan mutasi FLG (seperti Ichthyosis vulgaris), yang memengaruhi seluruh area permukaan kulit, individu dengan DA menampilkan bercak lesi dan nonlesional, menunjukkan bahwa faktor lain berperan dalam menciptakan fenotipe penyakit.

Efek sitokin inflamasi pada epidermis mendukung hipotesis dalam-luar, memproduksi banyak komponen fenotip kulit DA. Ekspresi protein diferensiasi terminal (filaggrin, loricrin, involucrin) dalam keratositosit epidermal manusia ditekan setelah pengobatan dengan sitokin IL-4, IL-13, IL-22, IL-22, IL-25 dan IL-31. Ketidakseimbangan sitokin, khususnya peningkatan Th2 dan Th22, telah terbukti mengurangi protein diferensiasi terminal lainnya, termasuk loricrin dan involucrin, dan untuk meningkatkan

regulasi kallikreins jaringan manusia (protease serin yang bertanggung jawab untuk degradasi protein corneodesmosome di kulit). Sitokin Th22, IL-22, terbukti secara langsung menginduksi hiperplasia epidermal, yang merupakan fitur umum dari kulit AD kronis. (Malajian and Guttman-Yassky, 2014)

Paradigma ketidakseimbangan Th1/Th2 sebelumnya dijelaskan dalam DA, dengan peningkatan kadar IgE serum pada 80% pasien, pelepasan pola sitokin biphasic dengan dominasi sel Th yang mengekspresikan IL-4 dan IL-13 (sitokin Th2) pada fase akut, dan profil Th1 dominan pada fase kronis (IL-12 dan IFN- γ). Namun, temuan terbaru dalam DA mengubah paradigma Th1/Th2 eksklusif dengan penemuan sel T Th17 yang mensintesis IL-17 dan IL-22. Banyak penyakit Th1 memiliki sinyal IL-17 yang kuat, peningkatan jumlah sel Th17 dan peningkatan ekspresi IL-17 berkontribusi terhadap neutrofil dan peningkatan ekspresi peptida antimikroba. Peran sel T Th17 dalam DA, masih belum jelas. Ada beberapa bukti dalam model hewan tentang hubungan defisiensi FLG dengan inflamasi kulit yang didominasi Th17, perkembangan lesi kulit eczematous dengan usia dan kepekaan pada kontak dengan protein. (Batista et al., 2014)

2.1.3.4. Antigen Mikrobial

Kolonisasi mikroba memainkan peran yang sangat penting dalam DA. Kolonisasi *Staphylococcus aureus* yang sudah berlangsung lama memperkuat peradangan kulit, yang pada akhirnya memperburuk gejala

DA. *Staphylococcus aureus* memiliki kemampuan khusus untuk menjajah kulit pasien dengan eksim dan DA. Pada lesi kulit pasien DA 80-100% diinvasi dengan *S. aureus*. Sebaliknya, *S. aureus* dapat diisolasi dari kulit orang normal hanya 5-30% dari, terutama di daerah intertriginosa. Kepadatan kolonisasi *S. aureus* dapat mencapai hingga 10 unit koloni cm tanpa tanda-tanda klinis infeksi pada pasien dengan DA. Kepadatan *S. aureus* telah terbukti berkorelasi dengan peradangan kulit. Sebuah korelasi antara keparahan eksim dan kolonisasi *S. aureus* telah dibuktikan, dan telah ditentukan bahwa kolonisasi bakteri merupakan mekanisme penting yang memperburuk lesi kulit. (Gong *et al.*, 2006)

Kolonisasi *S. aureus* dan pelepasan eksotoksin yang dihasilkan telah terbukti menginduksi proliferasi sel T, IL-31, IL-17 dan IL-22 pada pasien DA. (Eyerich and Novak, 2013) *S. aureus* juga menghasilkan kadar protease serin yang tinggi, yang diketahui menurunkan lapisan epidermis. Selain itu, flora kulit komensal bertanggung jawab untuk memproduksi peptida antimikroba yang mengurangi pertumbuhan berlebih *S. aureus*; pasien dengan DA yang secara rutin menggunakan antibiotik topikal dapat menunjukkan penurunan bakteri komensal, memungkinkan *S. aureus* kemampuan berkoloni. Dibandingkan dengan psoriasis, epidermis pasien DA telah terbukti kurang dalam memproduksi peptida antimikroba (AMP) yang diperlukan untuk penghancuran mikroba bakteri dan virus. (Malajian and Guttman-yassky, 2014)

2.1.4. Gambaran Klinis

DA memiliki spektrum klinis luas yang bervariasi tergantung pada usia pasien. Ini dibagi menjadi infantil, masa kanak-kanak, dan remaja/tahap dewasa. Pada setiap tahap, pasien dapat memberikan gambaran lesi eksematosa akut, subakut, dan kronis, yang semuanya sangat gatal dan sering disertai ekskoriasi. Lesi akut mendominasi pada DA infantil dan ditandai dengan edema, papula dan plak eritematosa yang mungkin menunjukkan vesikulasi dengan cairan ataupun krusta. Lesi eksematosa subakut menunjukkan eritema, skuama, dan likenifikasi yang bervariasi. Lesi kronis, yaitu tahap remaja / dewasa, hadir dengan gambaran plak yang menebal dengan likenifikasi serta skuama; lesi seperti nodul prurigo juga bisa terjadi. Pada setiap tahap DA, eritroderma eksfoliatif dapat terjadi pada pasien yang berat kondisinya. Semua jenis lesi DA dapat meninggalkan hiperpigmentasi ataupun hipopigmentasi. (McAleer Maeve A, O'Regan Grainne M, 2018)

2.1.4.1. DA Infantil (usia kurang dari 2 tahun)

Tahap ini biasanya timbul setelah bulan kedua kehidupan, seringkali pada awalnya muncul sebagai papula edematosa dan papulovesikel di pipit, lesi dapat berevolusi untuk membentuk plak besar, eksudatif dan krusta. Kulit kepala, leher, ekstensor dari ekstremitas, dan batang tubuh juga mungkin terlibat. Dalam 6 bulan pertama kehidupan, wajah terkena pada > 90% pasien dengan DA. Bayi yang masih kecil mungkin berusaha menghilangkan rasa gatal melalui gerakan menggosok pada tempat tidur

mereka, sedangkan bayi yang lebih besar lebih mampu secara langsung menggaruk daerah yang terkena.

2.1.4.2. DA Anak

Lesi cenderung kurang eksudatif dan sering menjadi likenifikasi. Predileksi klasik adalah fossa antecubital dan poplitea (eksim flexural). Lokasi umum lainnya termasuk pergelangan tangan, tangan, pergelangan kaki, kaki, leher, dan kelopak mata, meskipun area mana pun dapat terlibat. Xerosis biasanya menjadi jelas dan meluas. Lesi seringkali berupa plak disertai likenifikasi dan papul yang mengalami ekskoriiasi. Pruritus adalah fitur konstan dan sebagian besar perubahan kulit bersifat sekunder dengan gatal yang hilang timbul. Sebuah lingkaran setan mungkin telah diterbitkan, pruritus menyebabkan garukan dan garukan dapat menimbulkan gatal

2.1.4.3. DA Dewasa

Sebagian besar DA dewasa memiliki riwayat DA pada masa kanak-kanak, hanya sekitar 6-14% pasien yang terdiagnosa DA pertama kali diatas usia 18 tahun. Gambaran lesi subakut sampai kronis, likenifikasi, dan dapat berlanjut menyebabkan lesi lipatan. Orang dewasa dengan DA sering mengalami dermatitis tangan kronis yang memiliki komponen endogen dan eksogen, sementara yang lain memiliki dermatitis wajah, seringkali dengan keterlibatan kelopak mata yang parah. Pasien yang menderita DA terus menerus sejak kecil lebih mungkin untuk memiliki penyakit luas yang resisten terhadap pengobatan. Selain itu mungkin mengalami ekskoriiasi

parah dan lesi kulit papular kronis karena kebiasaan menggaruk dan menggosok. Gatal pada DA dewasa terjadi sesekali atau paroksismal terutama malam hari ketika pasien sedang beristirahat.

2.1.4.4. DA Senilis (usia lebih dari 60 tahun)

Ditandai dengan adanya xerosis. Sebagian besar dari pasien ini tidak memiliki lesi lipatan dan likenifikasi yang merupakan gambaran khas DA pada anak-anak dan orang dewasa.

2.1.5. Tingkat Keparahan Dermatitis Atopik

Dermatitis atopik (AD) dapat hadir dengan manifestasi heterogen dan berbagai tingkat keparahan. Saat ini tidak ada standar emas untuk mengevaluasi tingkat keparahan dan tingkat AD. Penilaian tingkat keparahan untuk DA didasarkan pada penilaian tingkat keparahan dan tingkat lesi, dan / atau gejala yang berhubungan dengan penyakit. Sebuah tinjauan sistematis baru-baru ini oleh *Harmonizing Outcome Measures in Eczema* (HOME), sebuah kelompok konsensus internasional yang bertujuan untuk membakukan hasil dalam uji klinis untuk AD, mengidentifikasi 56 pengukuran yang berbeda dengan nama dan tanpa tujuan dari tingkat keparahan penyakit. Penilaian hasil yang direkomendasikan untuk tanda-tanda AD adalah *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD). (Hsu *et al.*, 2017)

SCORAD terdiri dari tanda-tanda objektif dari penyakit (luas penyakit dan intensitas penyakit), dengan gejala jangka pendek yang subyektif

(pruritus dan kurang tidur), skor ini merupakan indeks yang umum digunakan dalam menetapkan tingkat keparahan DA (skor : 0-103 poin dengan skor tinggi yang mengindikasikan keparahan penyakit). Adapun pembagian tingkat keparahan berdasarkan SCORAD dibagi menjadi tiga yaitu, tingkat keparahan ringan apabila skor < 15, tingkat keparahan sedang apabila skor diantara 15 – 40, dan tingkat keparahan berat apabila skor lebih dari 40. (Holm *et al.*, 2016)

Cara perhitungan indeks SCORAD :

- a. Menilai luas penyakit dengan menggunakan *rule of nine*.
- b. Penilaian intensitas : parameter yang dipakai adalah eritem, edema/papul, eksudasi atau krusta, ekskoriiasi, likenifikasi, kulit kering. Sebagai pegangan untuk penilaian adalah : 0 = tidak ditemukan kelainan; 1 = ringan; 2 = sedang, 3 = berat. Kulit kering dinilai dari kulit diluar lesi.
- c. Gejala subjektif : Gatal dan gangguan tidur dinilai rata – rata 3 hari atau 3 malam dengan rentang nilai 0 – 10.

Penilaian indeks SCORAD = $A/5 + 7 B/2 + C$.

2.1.6. Kriteria Diagnosis

Hanifin dan Rajka mengusulkan kriteria utama dan minor berdasarkan pengalaman klinis mereka. Kriteria ini memungkinkan keseragaman diagnosis untuk rumah sakit dan eksperimental tetapi dianggap tidak membantu untuk populasi yang banyak. Akibatnya, Williams memperbaiki kriteria Hanifin dan Rajka menjadi kriteria diagnostik untuk

dermatitis atopik yang telah divalidasi ulang. Pedoman diagnostik ini berlaku untuk orang dewasa, anak-anak dan kelompok etnis non-kulit putih yang menderita dermatitis atopik. Dalam kriteria Williams ini, harus ditemukan keluhan gatal (dapat berupa laporan dari orang tua bahwa anaknya menggarus) disertai tiga atau lebih kriteria dibawah ini : (Friedmann P.S, Arden-Jones M.R, 2010)

1. Onset di bawah usia 2 tahun (tidak digunakan bila anak usia di bawah 4 tahun)
2. Riwayat keterlibatan kulit (termasuk pipi pada anak di bawah 10 tahun)
3. Riwayat kekeringan kulit
4. Riwayat penyakit atopi lainnya pada penderita (atau riwayat menderita atopi pada keluarga pada anak dibawah usia 4 tahun)
5. Dermatitis pada daerah lipatan (atau dermatitis pada pipi / dahi dan bagian luar ekstremitas pada anak dibawah usia 4 tahun)

2.2. INTERLEUKIN-17 (IL-17) PADA DERMATITIS ATOPIK

Interleukin-17 (IL-17) pertama kali diidentifikasi pada tahun 1993 oleh Rouvier dkk. IL-17 ini mempunyai 6 anggota keluarga yaitu IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, dan IL-17F. Terdapat dua IL-17 yang identik (60%) yaitu IL-17A dan IL-17F dan berperan pada berbagai respon biologik yang dihasilkan oleh sel TH-17. (Gaffen, 2008) IL-17A dan IL-17F dapat

memberikan respon terhadap infeksi bakteri dan jamur, sedangkan IL-17E lebih cenderung berperan terhadap respon infeksi parasit. (Pappu, Ramirez-Carrozzi and Sambandam, 2011)

Studi awal dengan IL-17 menunjukkan bahwa itu mengaktifkan induksi IL-6, IL-8 dan G-CSF dalam sel-sel non-imun seperti fibroblas dan sel epitel, setidaknya sebagian melalui aktivasi faktor transkripsi NF- κ B. Ketika pemahaman kita tentang fungsi IL-17 telah meningkat, tema umum ini berlaku, dan target gen utama untuk IL-17 termasuk kemokin proinflamasi, sitokin hematokinetik, gen respons fase akut, dan zat antimikroba. Studi *in vivo* menunjukkan bahwa IL-17 adalah aktivator yang sangat kuat dari neutrofil, baik melalui perluasan garis keturunan melalui regulasi G-CSF dan reseptor G-CSF serta perekrutan melalui regulasi ekspresi chemokine. Ekspresi ektopik IL-17 merangsang respons neutrofilik yang kuat dan defisiensi IL-17 pada tikus dikaitkan dengan cacat neutrofil yang menyebabkan kerentanan penyakit. (Gaffen, 2008)

Patofisiologi DA kompleks, dan telah dikaitkan dengan interaksi berbagai faktor genetik, imunologis, dan lingkungan. DA telah lama ditandai oleh infiltrat inflamasi dermal, dengan profil Th2 dominan selama fase akut dan karakteristik profil Th1 dominan pada tahap kronis. Studi terbaru menunjukkan bahwa sel Th17, berbeda dari sel Th1 dan Th2, berperan dalam peradangan pada asma dan penyakit alergi lain yang dimediasi Th2. (Park *et al.*, 2015)

Sel-sel Th17 menghasilkan sitokin dari keluarga sitokin Th17, yang terdiri dari enam anggota bernama IL-17A hingga IL-17F. Pada manusia, tingkat IL-17A dan IL-17F telah terbukti terlibat dalam penyakit radang kronis seperti psoriasis, multiple sclerosis, dan rheumatoid arthritis. Baru-baru ini, IL-17F telah dilaporkan mengaktifkan eosinofil untuk melepaskan sitokin profibrotik yang terlibat dalam peradangan dan perbaikan jaringan. Peningkatan produksi IL-17F telah dilaporkan dalam sel-sel mononuklear darah perifer yang distimulasi dan cairan bronchoalveolar dari penderita asma. Lebih lanjut, ekspresi gen IL-17F yang telah diregulasi telah dilaporkan di tempat-tempat yang menjadi tantangan alergen, dan varian H161R pada gen IL-17F dikaitkan dengan perlindungan terhadap asma dalam kelompok di Jepang. Sampai saat ini, beberapa penelitian tentang peran IL-17F dalam patogenesis AD telah dilakukan. (Park *et al.*, 2015)

Sitokin yang bertanggung jawab untuk perkembangan sel Th-17 adalah TGF- β bersama dengan IL-6, IL-21, dan IL-1. IL-23 juga tampaknya memainkan peran penting dalam diferensiasi sel Th-17. Peran utama sel Th-17 tampaknya menjadi pertahanan kekebalan tubuh terhadap infeksi dengan bakteri ekstraseluler juga seperti *Propionibacterium acnes*, *Citrobacter rodentium*, *Klebsiella pneumoniae*, spesies *Bacteroides*, dan spesies *Borrelia*. IL-17 bekerja melalui reseptor IL-17, yang sebagian besar diekspresikan pada sel parenkim. (Hofmann, Kiecker and Zuberbier, 2016)

Interleukin-17 (IL-17, juga dikenal sebagai IL-17A) adalah anggota IL-17. IL-17 adalah sekelompok sitokin yang baru-baru ini diidentifikasi.

Terdapat enam anggota: IL-17A (yang umumnya dikenal sebagai IL-17), IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (juga dikenal sebagai IL-25), dan IL-17F. IL-17 telah dikaitkan dengan keterlibatan dalam beberapa proses peradangan, seperti psoriasis, radang sendi, penyakit radang usus dan reaksi alergi. IL-17 diproduksi terutama oleh subpopulasi sel T CD4, sel T-helper (Th-17). Menariknya, sel-sel Th-17 telah terbukti terlibat dalam reaksi alergi. IL-17 adalah sitokin inflamasi yang bersifat homo-dimerik dan diproduksi terutama oleh subset sel T CD4 (sel CD45RO), yang bernama sel Th-17. Lebih jauh lagi, IL-17 dapat diproduksi oleh sel imun bawaan seperti sel T. (Hofmann, Kiecker and Zuberbier, 2016)

Pada DA IL-17 memiliki peranan penting sebagai sitokin proinflamasi yang dihasilkan dari berbagai proses inflamasi yang terkait gen pada sel target seperti keratinosit dan fibroblast. Dari berbagai penelitian didapatkan bahwa IL-17 memiliki peranan dalam proses inflamasi pada reaksi alergi. Beberapa penelitian menyatakan bahwa produksi IL-17 didapatkan pada DA akut yang diperiksa baik dari lesi kulit berupa histologi ataupun dari serum darah pasien DA. (Tan *et al.*, 2017)

Ma et al. menemukan bahwa pasien DA menunjukkan persentase sel Th-17 yang secara signifikan lebih tinggi, dan persentase IL-17 dan IL-23 dalam sirkulasi perifer juga lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dermatitis kontak alergi dan pasien sehat tetapi lebih rendah daripada pasien psoriasis. Menariknya, T-reg berkurang pada dermatitis atopik dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Mereka menyatakan bahwa

ketidakseimbangan Th-17 dan Treg yang ada tampaknya memainkan peran penting dalam patogenesis DA. (Hofmann, Kiecker and Zuberbier, 2016)

Park et al. melakukan penelitian kadar IL-17 serum pada DA anak, ditemukan bahwa kadar IL-17F serum meningkat secara signifikan pada anak-anak dengan DA dibandingkan kontrol, dan kadar IL-17F berkorelasi dengan tingkat keparahan DA. Studi ini menunjukkan bahwa serum IL-17F dapat berperan dalam patogenesis DA. (Park *et al.*, 2015)

DA juga diketahui menunjukkan kolonisasi yang hampir permanen dari *Staphylococcus aureus*, yang berkorelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit. Seperti yang ditunjukkan bahwa bakteri *Staphylococcus aureus* enterotoksin B dari bakteri dapat memicu sekresi IL-17, rangsangan mikroba mungkin mengaktifkan sekresi IL-17 pada pasien AD. (Hofmann, Kiecker and Zuberbier, 2016) (Novak and Simon, 2011)

Niebuhr et al. menunjukkan bahwa *Staphylococcus aureus* enterotoksin A menginduksi produksi IL-17 dalam sel Th17 dari individu atopik. Peningkatan ekspresi IL-17 yang memperburuk respon inflamasi selanjutnya dapat berkontribusi pada sifat kronis DA. (Park *et al.*, 2015)

2.3. STAPHYLOCOCCUS AUREUS PADA DERMATITIS ATOPIK

S. aureus dapat berkoloni pada kulit atau saluran pernapasan pada pasien yang sehat dan menjadi patogen pada kondisi tertentu seperti kerusakan sawar kulit dan berkurangnya kekebalan tubuh. Pasien DA lebih rentan terhadap infeksi kulit stafilokokus. Penelitian telah menunjukkan bahwa antara 80% sampai 100% pasien dengan dermatitis atopik menunjukkan kolonisasi oleh *S. Aureus* pada hidung atau kulit, sedangkan prevalensinya adalah 5% - 30% pada individu tanpa DA. Korelasi antara tingkat keparahan DA dan kolonisasi *S. aureus* telah didokumentasikan dengan baik, dan secara umum diketahui bahwa kolonisasi ini merupakan mekanisme penting yang terlibat dalam pemburukan penyakit pada beberapa pasien. (Weber *et al.*, 2017)

Bukti terbaru menunjukkan bahwa produksi peptida antimikroba pada manusia, seperti defensin dan katelisidin, menurun pada pasien dengan DA, yang berkontribusi terhadap kolonisasi yang lebih besar. Selain itu, kerusakan sawar kulit yang terjadi pada dermatitis atopik memudahkan bakteri untuk menembus kulit. Perubahan pada kulit pasien ini terjadi karena perubahan dalam pengaturan filaggrin dan involucrin, defisiensi lipid (kolesterol, asam lemak bebas, ceramides), peningkatan kehilangan air melalui kulit, dan aktivitas enzim proteolitik yang lebih besar. (Weber *et al.*, 2017)

Kolonisasi oleh *S. aureus* pada dermatitis atopik terkait dengan induksi disfungsi imun dengan toksisitas terhadap keratinosit dan apoptosis

limfositik dan stimulasi limfosit untuk menghasilkan IFN. Produk yang dikeluarkan oleh bakteri ini terkait dengan reseptor sel T dan memprovokasi aktivasi poliklonal, selain mengaktifkan makrofag dan sel penyaji antigen (APC) dan menginduksi produksi IgE spesifik superantigen (berfungsi sebagai alergen). Proses ini memuncak pada aktivasi basofil dan peradangan IgE, yang dimediasi oleh produksi superantigen. Dalam praktek klinis, diyakini bahwa pasien-pasien dengan eritema dan sensasi terbakar pada lesi memiliki tingkat keparahan yang lebih besar. (Weber *et al.*, 2017)

Penelitian terbaru telah banyak berkontribusi pada pemahaman kita tentang potensi patofisiologis *S. aureus* pada dermatitis atopik. *S. aureus* menghasilkan eksotoksin yang dapat bertindak sebagai superantigen, dan mengaktifkan dan memperluas sel-T tanpa pemrosesan antigen sebelumnya. Korban sindrom syok toksik, yang disebabkan oleh sindrom syok toksik superantigen stafilokokus toksin-1 (TSST-1), cenderung mengalami dermatitis berikutnya. Penerapan ekstrak superantigen untuk kulit yang sehat menghasilkan reaksi inflamasi lokal. Superantigen telah terbukti meningkatkan regulasi antigen terkait limfosit kulit (CLA), dan dengan demikian meningkatkan sel-sel T ke lokasi peradangan kulit. Strain penghasil superantigen ditemukan pada 45-60% isolat *S. aureus* dari pasien dengan dermatitis atopik. (Lubbe, 2006)

Nada *et al.* menyebutkan kemampuan *S. aureus* untuk menyebabkan penyakit manusia tergantung pada produksi adhesin

permukaan-sel, faktor antiphagocytic, dan exotoxins yang disekresikan, yang fungsinya tampak sebagai pengamanan nutrisi untuk mikroba dan menunda fungsi sistem kekebalan tubuh. Di antara faktor-faktor yang dikeluarkan adalah keluarga besar eksotoksin superantigen. Superantigen staphylococcal termasuk enterotoksin staphylococcal (SE) dan toxic shock syndrome toksin-1 (TSST-1). Superantigen ditentukan oleh kemampuannya untuk merangsang pelepasan sitokin dari sel T dan makrofag. Infeksi *S. aureus* berkontribusi terhadap memburuknya peradangan kulit pada DA. Organisme ini telah terbukti menghasilkan superantigen, termasuk SEA, SEB, SEC, SED, dan TSST-1. (Nada *et al.*, 2012)

Farajzadeh *et al.* menganalisis 50 pasien dengan DA di Iran dan menemukan 74% pasien positif terisolasi *S. aureus*. Resistensi bakteri terhadap satu dari antimikroba yang diuji ditemukan pada 94%. Resistensi penisilin terdeteksi pada 90% pasien, resistensi eritromisin ditemukan pada 66,7%, dan resistensi terhadap sefalekssin ditemukan pada 13,8%. (Farajzadeh *et al.*, 2008)

Pada akhir abad ke-20, Cork, Abeck, dan Shuichi menemukan bahwa *S. aureus* memainkan peran yang sangat penting dalam patogenesis AD melalui produksi superantigen termasuk enterotoksin stafilocokus A dan B, dan sindrom syok toksik toksin-1. Superantigen ini menembus penghalang kulit dan berkontribusi pada persistensi dan

eksaserbasi peradangan kulit melalui stimulasi sel T masif. (Van *et al.*, 2019)

Pada lebih dari 90% pasien dengan DA, kolonisasi oleh *S. aureus* terdeteksi pada permukaan epidermis. Lebih dari 70% pewarnaan *S. aureus* yang diisolasi mampu menghasilkan eksotoksin, termasuk enterotoksin stafilokokus A, B, dan C (SEA, SEB, dan SEC) serta sindrom syok toksik toksin-1 (TSST-1). Eksotoksin ini bertindak sebagai superantigen. Mereka menembus penghalang epidermis dan memperburuk perjalanan peradangan. Banyak penelitian saat ini menekankan hubungan antara kolonisasi oleh *S. aureus* dan tingkat keparahan DA. (Nowicka and Grywalska, 2018)

Hofmann *et al.* menyebutkan bahwa jumlah kolonisasi dari *Staphylococcus aureus* berkorelasi positif dengan tingkat keparahan DA. Selain itu diketahui bahwa enterantoksin *Staphylococcal* superantigen yang berasal dari bakteri dapat memicu sekresi IL-17, rangsangan mikroba mungkin mengaktifkan sekresi IL-17 pada pasien DA. (Hofmann, Kiecker and Zuberbier, 2016)

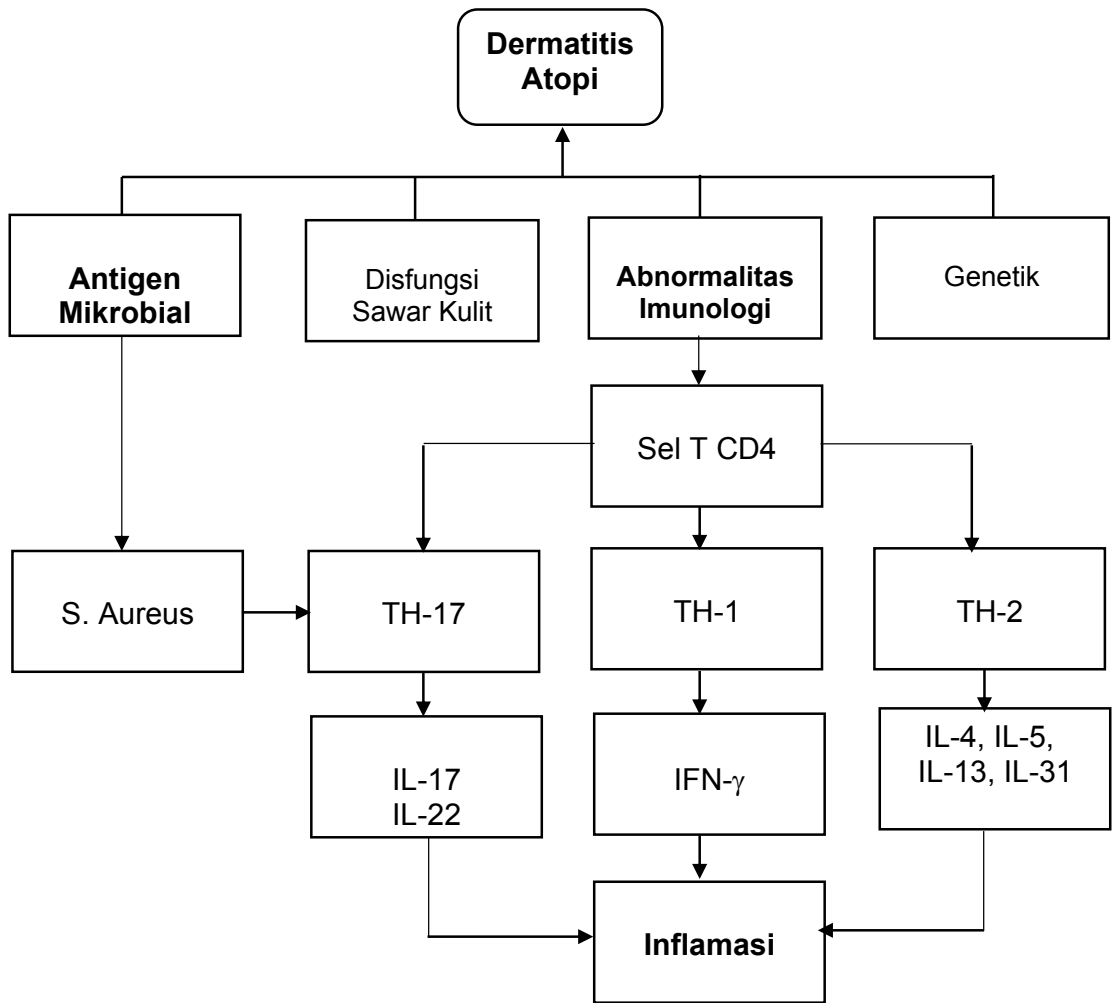
Niebuhr *et al.* menunjukkan bahwa alfa toksin dari *Staphylococcus aureus* menginduksi produksi IL-17 dalam sel Th17 dari individu DA. Peningkatan ekspresi IL-17 yang memperburuk respon inflamasi selanjutnya dapat berkontribusi pada sifat kronis DA. (Niebuhr *et al.*, 2011) (Park *et al.*, 2015)

Eyerich et al. menyatakan bahwa enterotoksin stafilokokus seperti *Staphylococcus Enterotoxin A* (SEA), *Staphylococcus Enterotoxin B* (SEB), dan TSST bertindak sebagai superantigen yang merangsang sel T melalui rantai Vbeta reseptor sel T tertentu. SEB menginduksi sitokin Th17 / Th22 IL-17 dan IL-22 serta sitokin pruritik IL-31. Baik Th17 dan Th22 sangat penting untuk homeostasis epitel dan menginduksi acanthosis, yang membantu untuk memahami mengapa DA kronis memiliki kesamaan aspek klinis dan histologis dengan psoriasis. (Eyerich and Novak, 2013)

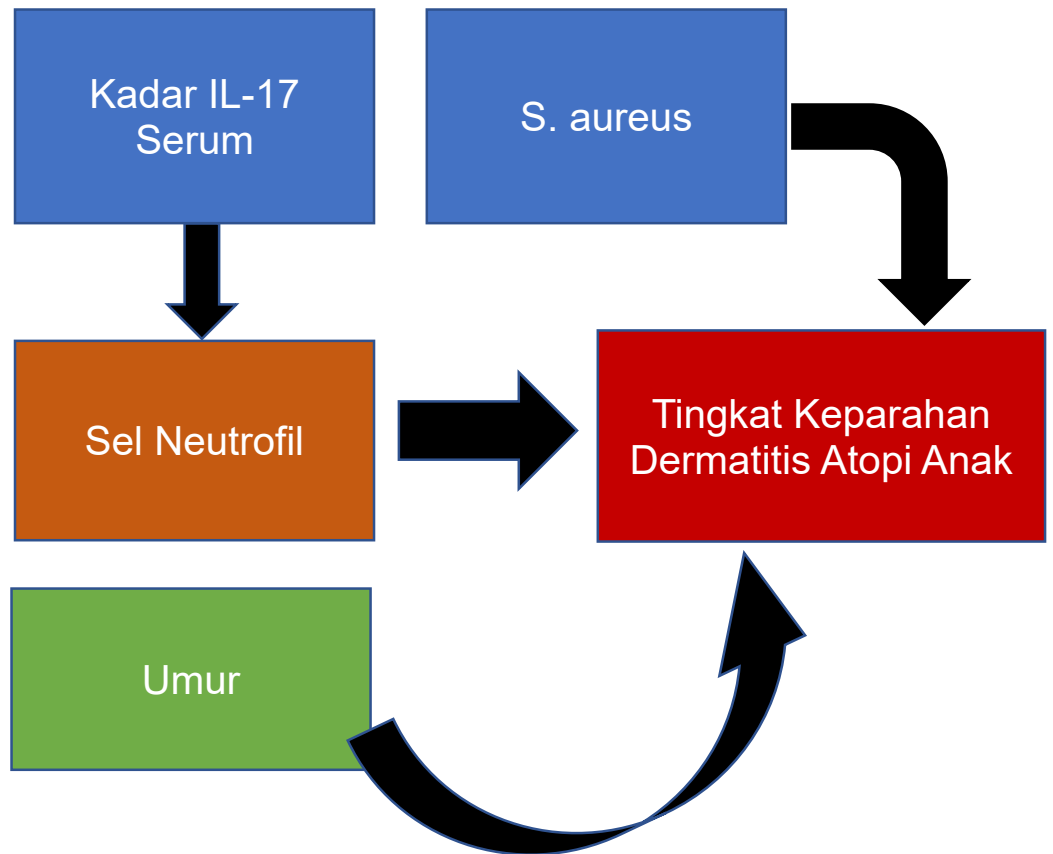
2.4. LANDASAN TEORI

1. Angka kejadian DA pada anak di Indonesia sebesar 23,67% menurut Kelompok Studi Dermatologi Anak (KSDAI), dimana DA menempati peringkat pertama dari 10 besar penyakit kulit anak.
2. Dalam spesimen biopsi kulit pasien dengan DA dan imunohistokimia telah menunjukkan bahwa IL-17 secara signifikan meningkat.
3. Produksi peptida antimikroba pada manusia, seperti defensin dan katelisin, menurun pada pasien dengan DA.
4. 80% sampai 100% pasien dengan dermatitis atopik menunjukkan kolonisasi oleh *S. Aureus* pada hidung ataupun kulit.
5. Enterotoksin *Staphylococcus aureus* menginduksi produksi IL-17 dalam sel Th17 dari individu DA

2.5. KERANGKA TEORI



2.6. KERANGKA KONSEP



- **Variabel Tergantung**
- **Variabel Antara**
- **Variabel Bebas**
- **Variabel Kendali**

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *cross sectional* untuk mengetahui kolonisasi *S. aureus* dan kadar IL-17 dengan tingkat keparahan dermatitis atopi pada anak

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dan Rumah Sakit Jejaring. Waktu penelitian yaitu dari bulan November 2019 – Januari 2020.

3.3. Populasi Penelitian

Populasi terjangkau penelitian ini adalah semua penderita dermatitis atopi anak yang sesuai kriteria William dan datang berkunjung ke Unit Rawat Jalan Subbagian Dermatologi Anak Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RS. Wahidin Sudirohusodo, dan RS. Universitas Hasanuddin serta RS. Jejaring di Makassar yang berusia 2-18 tahun.

3.4. Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi, bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Pemilihan sampel penelitian dilakukan secara

consecutive sampling yaitu pengambilan sampel sesuai kedatangan pasien.

Perkiraan besar sampel berdasarkan rumus proporsi finit :

$$n_1 = n_2 = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \cdot S^2}{(x_1 - x_2)^2} = \frac{(1,96 + 0.84)^2 \cdot 32,6^2}{(32,6-11,45)^2} = 18$$

Keterangan :

Z_α = 1.96 untuk $\alpha = 0.05$

Z_β = 0.84 untuk $\beta = 0.02$

S = Standart deviasi IL-17

$n_1 = n_2$ = Perkiraan jumlah sampel

$x_1 - x_2$ = Perbedaan IL-17 serum pada dermatitis atopik dan kontrol

Berdasarkan rumus tersebut didapatkan perhitungan besar sampel minimal (n) sebanyak 18 sampel.

3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1. Kriteria Inklusi:

1. Penderita DA yang memenuhi kriteria William
2. Penderita berusia 2 – 18 tahun
3. Tidak menderita penyakit sistemik lainnya

3.5.2. Kriteria Eksklusi:

1. Penderita DA yang menderita penyakit kulit lain seperti infeksi jamur dan infeksi bakteri

2. Penderita DA yang menderita penyakit lain seperti penyakit jantung, ginjal, diabetes mellitus, HIV, ataupun keilangan imun seperti psoriasis, pemphigus vulgaris dan lainnya
3. Penderita yang sedang menjalani pengobatan lain seperti kortikosteroid topikal atau sistemik, obat immunosupresive, atau antibiotik topikal dan sistemik

3.6. Prosedur Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tahap-tahap kegiatan sebagai berikut :

3.6.1. Persiapan

1. Peneliti diberi surat ijin untuk melaksanakan penelitian oleh Bagian Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RS. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.
2. Rancangan penelitian diajukan ke Komite Etik Penelitian RS.Wahidin Sudirohusodo untuk mendapatkan persetujuan (*ethical clearance*). *Informed consent* akan diberikan pada penderita yang hanya akan dilaksanakan bila telah diperoleh ijin tertulis dari penderita/wali.

3.6.2. Penjelasan dan penandatanganan *Informed Consent*

Subjek penelitian atau wali diberi penjelasan mengenai penelitian yang akan dilakukan, bila bersedia ikut dalam penelitian, maka diminta untuk menandatangani *informed consent*. Pada penelitian ini dilakukan

anamnesis dengan pengisian kuisisioner, kemudian dilakukan pengambilan darah dan kerokan pus.

3.6.3. Teknik Pelaksanaan

1. Seleksi pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.
2. Pengambilan data dengan menggunakan kuesioner yang meliputi:
 - Anamnesis : Identitas penderita, keluhan utama, perjalanan penyakit, dan riwayat atopi.
 - Pemeriksaan fisis mengenai karakteristik kelainan kulit dan pengambilan foto
3. Pasien diterangkan terlebih dahulu prosedur penelitian, cara kerja dan efek samping yang mungkin terjadi selama penelitian.
4. Pasien menandatangani *informed consent*.
5. Dilakukan pemeriksaan fisis dan pengambilan foto dokumentasi awal pada semua sampel.
6. Dilakukan penghitungan skor SCORAD terhadap pasien, untuk menentukan tingkat keparahan lesi nya.

Cara perhitungan skor SCORAD :

- a. Menilai luas penyakit dengan menggunakan *rule of nine*.
- b. Penilaian intensitas : parameter yang dipakai adalah eritem, edema/ papul, eksudasi atau krusta, ekskoriiasi, likenifikasi, kulit kering. Sebagai pegangan untuk penilaian adalah : 0 = tidak ditemukan kelainan; 1 = ringan; 2 = sedang, 3 = berat. Kulit kering dinilai dari kulit diluar lesi.

- c. Gejala subjektif : Gatal dan gangguan tidur dinilai rata – rata 3 hari atau 3 malam dengan rentang nilai 0 – 10.

Penilaian indeks SCORAD = $A/5 + 7 B/2 + C$.

7. Subjek penelitian dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu :
- Kelompok 1 : Penderita DA derajat ringan dengan skor SCORAD < 15
 - Kelompok 2 : Penderita DA derajat sedang dengan skor SCORAD 15-40
 - Kelompok 3 : Penderita DA derajat berat dengan skor SCORAD > 40
8. Pengambilan darah untuk pemeriksaal IL-17 menggunakan ELISA
9. Pengambilan swab kulit ataupun pus pada lesi untuk pemeriksaan kultur bakteri
10. Pencatatan efek samping, berdasarkan keluhan dengan gejala klinis yang ada; gatal, eritema, nyeri dan rasa terbakar.
11. Pengambilan foto dokumentasi

3.6.4. Pemeriksaan Kadar IL-17 Serum

Pemeriksaan IL-17 dengan metode ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) menggunakan kit yang berasal dari *Bioassay Technology Laboratory*. Kit ini digunakan khusus hanya untuk penelitian. Dengan sampel serum mempunyai nilai standar untuk IL-17 dengan kadar 2 ng/L – 600 ng/L.

Alat dan Bahan :

1. ELISA (Organon Reader)
2. Inkubator dengan suhu 37°C
3. Spuit disposable 3ml
4. Tabung Pipet 500ul
5. Micropalate reader dengan gelombang 450 nm

Prosedur pemeriksaan :

1. Menyiapkan sampel serum : darah sampel diambil dari vena kubiti dengan cara septic memakai jarum suntik disposable 3ml, dimasukkan kedalam *serum separator tube* (SST) dan dibiarkan selama 10 - 20 menit agar terbentuk pembekuan. Darah dalam tabung diputar selama 20 menit dengan kecepatan 2000-3000 rpm.
2. Persiapkan semua reagen, solusi standar, dan sampel sesuai instruksi. Bawa semua reagen ke suhu kamar sebelum digunakan. Pengujian dilakukan pada suhu kamar.
 - a. Pembuatan Larutan Standart
 - Larutan Standart 5
Ambil 120 ul larutan standart original (1280 ng/L) + 120 ul Larutan standart diluent sehingga konsentrasinya menjadi 640 ng/L

- Larutan Standart 4

Ambil 120 ul larutan standart 5 (640 ng/L) + 120 ul Larutan standart diluent sehingga konsentrasinya menjadi 320 ng/L

- Larutan Standart 3

Ambil 120 ul larutan standart 4 (320 ng/L) + 120 ul Larutan standart diluent sehingga konsentrasinya menjadi 160 ng/L

- Larutan Standart 2

Ambil 120 ul larutan standart 3 (160 ng/L) + 120 ul Larutan standart diluent sehingga konsentrasinya menjadi 80 ng/L

- Larutan Standart 1

Ambil 120 ul larutan standart 2 (80 ng/L) + 120 ul Larutan standart diluent sehingga konsentrasinya menjadi 40 ng/L

- b. Pembuatan Larutan Wash Buffer 1x

20 ml Larutan Wash Buffer Konsentrasi 25x di tambahkan aquadest sampai volume 500 ml sehingga konsentrasinya menjadi 1X.

3. Tentukan jumlah sampel yang diperlukan untuk pengujian. Masukkan strip di bingkai untuk digunakan. Strip yang tidak digunakan harus disimpan pada 2-8 ° C.

4. Tambahkan 50µl standar ke wadah standar. Catatan: Jangan menambahkan antibodi ke standar dengan baik karena larutan standar mengandung antibodi yang terbiotinilasi.
5. Tambahkan 40µl sampel ke wadah sampel dan kemudian tambahkan 10µl anti-IL-17 antibodi ke wadah sampel, kemudian tambahkan 50µl streptavidin-HRP ke wadah sampel dan wadah standar, campur dengan baik. Tutupi plate dengan sealer. Inkubasi 60 menit pada suhu 37 ° C.
6. Lepas sealer dan cuci plate 5 kali dengan buffer cuci. Rendam wadah dengan setidaknya 0,35 ml buffer cuci selama 30 detik hingga 1 menit untuk setiap kali pencucian. Untuk pencucian otomatis, aspirasi semua wadah dan cuci 5 kali dengan buffer pencuci, wadah yang kelebihan pengisian dengan buffer pencuci. Blot plate ke tisu kertas atau bahan penyerap lainnya.
7. Tambahkan larutan substrat 50µl A ke setiap lubang lalu tambahkan larutan substrat 50µl B ke masing-masing lubang. Pisahkan plate yang ditutup dengan sealer baru selama 10 menit pada suhu 37 ° C dalam gelap.
8. Tambahkan 50µl Stop Solution ke masing-masing wadah, warna biru akan segera berubah menjadi kuning.
9. Tentukan kerapatan optik (nilai OD) dari masing-masing wadah segera menggunakan pembaca lempeng mikro diatur ke 450 nm dalam 10 menit setelah menambahkan *stop solution*.

3.6.5. Kultur dan Identifikasi Bakteri (Isolasi *S. aureus*)

Alat dan Bahan :

1. Swab steril
2. *Amies Transport Medium*
3. *Plate Count Agar*
4. Blood Agar
5. Viteck2

Prosedur Pemeriksaan Kultur Bakteri

1. Pemilihan lokasi untuk diambil apusan
2. Dilakukan apusan pada lesi dan ditaruh ke media transport (*Amies Transport Medium*)
3. Sampel dalam *Amies Transport Medium* ditanam pada medium Nutrient Agar Plate, Inkubasi pada suhu 37 C selama 18 – 24 jam
4. Amati pertumbuhan koloni yang tumbuh, untuk gambaran koloni staphylococcus aureus didapat gambaran koloni yg berbentuk bulat, halus, menonjol dan terkadang menghasilkan pigmen yang berwarna kuning sampai kuning emas
5. Dari koloni yang tumbuh dilakukan pewarnaan gram untuk mengetahui bentuk dan sifat gram dari koloni yang tumbuh pada medium. Untuk bakteri Staphylococcus aureus bakterinya berbentuk coccus (bergerombol seperti buah anggur dengan sifat gram positif).

6. Koloni yang tumbuh dilakukan tes katalase.

Untuk bakteri *Staphylococcus aureus* didapatkan hasil tes katalase positif.

7. Koloni yang tumbuh dilakukan tes koagulase.

Untuk bakteri *Staphylococcus aureus* didapatkan hasil tes koagulase positif.

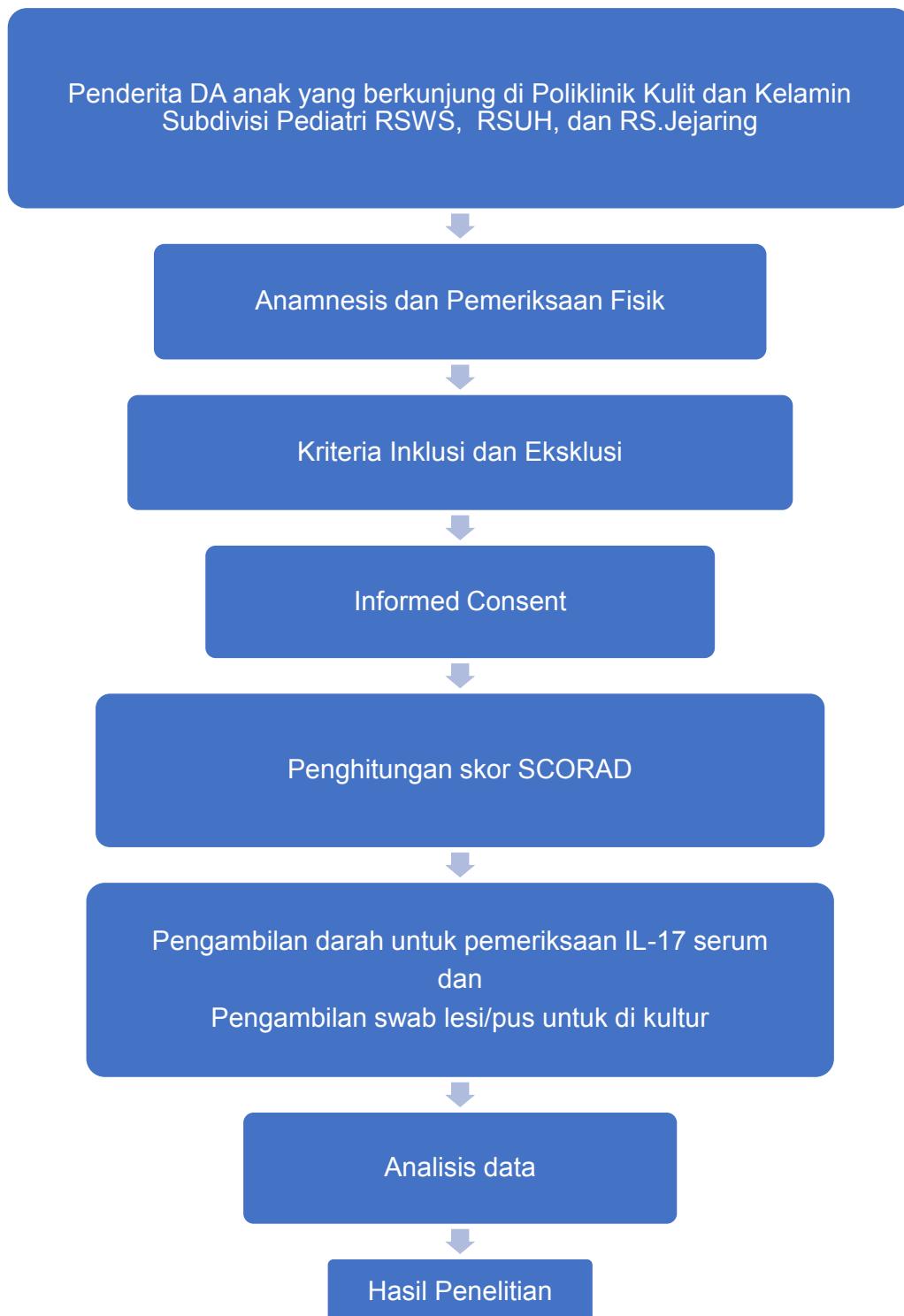
Prosedur Identifikasi Bakteri *S. aureus* menggunakan Viteck2

1. Hubungkan alat dengan arus listrik, lalu pastikan tombol utama berada pada posisi "ON".
2. Tekan tombol "ON" pada alat.
3. Masukkan Password.
4. Siapkan tabung Steril dan isi dengan 3 mL saline Buffer 0,45% sebanyak 1 tabung per-isolat. Buat suspensi bakteri yang akan diuji hingga mencapai kekeruhan 0,5-0,63 Mc Farland.
5. Masukkan data pasien pada mesin Vitek, scan barcode cassette dan hubungkan data kartu ID.
6. Masukkan GP cassette kedalam masing-masing tabung. Selanjutnya siap dimasukkan kedalam alat Vitek 2 Compact.
7. Tekan " Star Fill " tunggu 2 menit.
8. Setelah pengisian selesai, lampu indikator berkedip status filter complete, dan status loader transfer.
9. Pindahkan cassette ke loader.
10. Kartu akan diproses sebagai berikut : reading, scaling, loading,

tunggu sampai seluruh kartu selesai di loading ke inkubator
(Status Loader : Remove).

11.Keluarkan Caset dari loader, biarkan Mesin bekerja setelah
selesai hasil akan terprint keluar.

3.7. Alur Penelitian



3.8. Identifikasi Variabel

1. Variabel Bebas : S. aureus dan IL-17 Serum
2. Variabel Tergantung : Tingkat Keparahan Dermatitis Atopik
3. Variable Antara : Sel Neutrofil
4. Variabel Kendali : Usia

3.9. Definisi Operasional

1. Dermatitis Atopik (DA) adalah salah satu kelainan kulit bersifat kronis yang ditandai dengan keluhan pruritus dan bersifat kronik. Penyakit ini umumnya muncul pada waktu bayi dan anak-anak. Penyakit ini erat hubungannya dengan kondisi alergi seperti asma dan rhinokonjungtivitis alergi atau yang disebut dengan riwayat atopi.
2. Kriteria Williams adalah kriteria yang digunakan dalam menegakan diagnosis dermatitis atopik. Dalam kriteria ini, harus ditemukan keluhan gatal (dapat berupa laporan dari orang tua bahwa anaknya menggarus) disertai tiga atau lebih kriteria dibawah ini :
 - a. Onset di bawah usia 2 tahun (tidak digunakan bila anak usia di bawah 4 tahun)
 - b. Riwayat keterlibatan kulit (termasuk pipi pada anak di bawah 10 tahun)
 - c. Riwayat kekeringan kulit

- d. Riwayat penyakit atopi lainnya pada penderita (atau riwayat menderita atopi pada keluarga pada anak dibawah usia 4 tahun)
 - e. Dermatitis pada daerah lipatan (atau dermatitis pada pipi / dahi dan bagian luar ekstremitas pada anak dibawah usia 4 tahun)
3. SCORAD terdiri dari tanda-tanda objektif dari penyakit (luas penyakit dan intensitas penyakit), dengan gejala jangka pendek yang subyektif (pruritus dan kurang tidur), skor ini merupakan indeks yang umum digunakan dalam menetapkan tingkat keparahan DA
 4. Kolonisasi *S. aureus* memainkan peran yang sangat penting dalam DA. Kolonisasi *Staphylococcus aureus* yang sudah berlangsung lama memperkuat peradangan kulit, yang pada akhirnya memperburuk gejala DA
 5. IL-17 adalah sitokin inflamasi yang bersifat homo-dimerik dan diproduksi terutama oleh subset sel T CD4 (sel CD45RO), yang bernama sel Th-17. IL-17 dapat diproduksi oleh sel imun bawaan seperti sel T.
 6. Usia adalah satuan waktu yang mengukur waktu keberadaan suatu benda atau makhluk, baik yang hidup ataupun yang mati.
 7. Menurut Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 23 Tahun 2002 tentang Perlindungan Anak, pasal 1 Ayat 1, Anak adalah

seseorang yang belum berusia 18 (delapan belas) tahun, termasuk anak yang masih dalam kandungan.

3.10. Metode Analisis

Analisis data akan dilakukan menggunakan program SPSS . Analisis yang akan digunakan adalah uji statistic Sperman, Kruskal-Wallis, dan Chi Square. Hasil uji statistic signifikan jika nilai $P < 0.05$. semua hasil analisis akan disajikan dalam bentuk tabel atau grafik.

3.11. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Penelitian ini dilakukan sesuai dengan pedoman Deklarasi Helsinki 1975 dan telah disetujui Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di Unit Rawat Jalan Subbagian Dermatologi Anak Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RS. Wahidin Sudirohusodo, dan RS. Universitas Hasanuddin serta RS. Jejaring di Makassar. Waktu penelitian selama 3 bulan yaitu bulan November 2019 – Januari 2020 dengan subyek penelitian adalah penderita Dermatitis Atopi pada anak yang memenuhi kriteria inklusi, serta bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

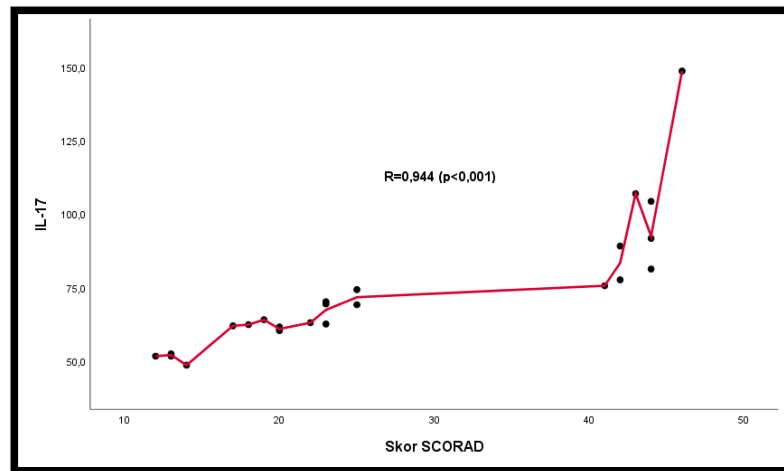
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Jumlah sampel pada penelitian ini adalah 24 orang dengan jenis kelamin dominan pria yaitu 66,67%. Seluruh sampel berumur antara 2 – 18 tahun dengan rata-rata usia dengan DA ringan $10,50 \pm 4,50$, kelompok DA sedang $12,33 \pm 4,21$ dan kelompok DA berat adalah $11,62 \pm 4,96$. (Tabel.1)

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Dermatitis Atopik			
	Ringan (n=4)	Sedang (n=12)	Berat (n=8)	Total (n=24)
Usia (tahun)	10,50±4,50	12,33±4,21	11,62±4,96	11,79±4,36
Jenis Kelamin				
Pria	2	8	6	16 (66,67%)
Wanita	2	4	2	8 (33,33%)
SCORAD	13±0,81	21,25±2,63	43,25±1,58	27,21±12,14
IL-17 (ng/L)	50,90±1,71	64,84±4,55	96,85±23,94	73,19±22,41

4.2 Hubungan Kadar IL-17 serum dengan skor SCORAD



Grafik 1. Hubungan Kadar IL-17 serum dengan skor SCORAD

*Uji Korelasi Spearman

Keterangan:

Terdapat korelasi positif yang signifikan antara skor SCORAD dengan kadar IL-17, dimana semakin tinggi kadar IL-17 semakin tinggi skor SCORAD ($p < 0,05$)

4.3 Hubungan IL-17 dengan kategori SCORAD

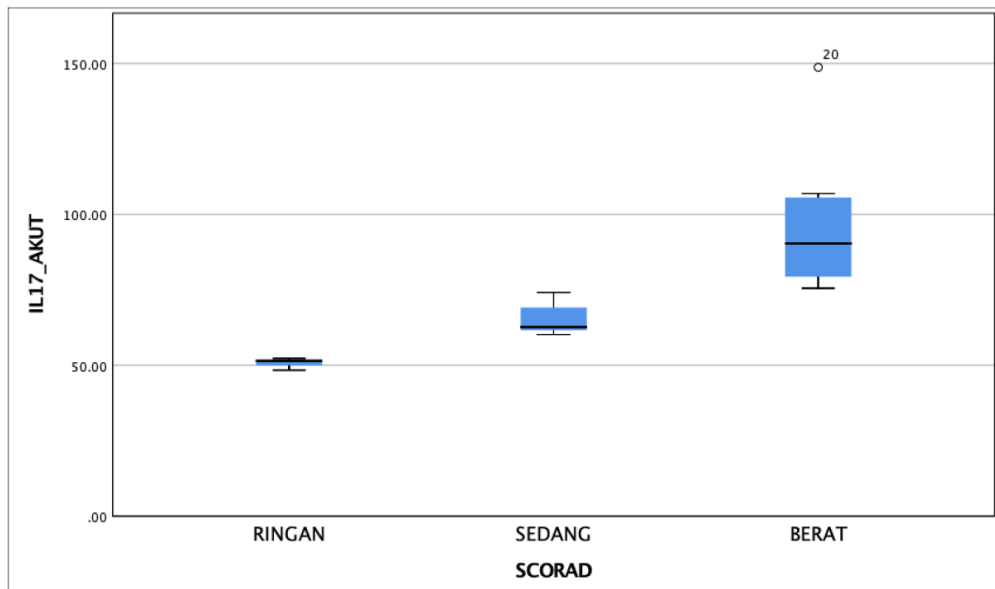
Tabel 2. Mean IL-17 menurut Kategori SCORAD

SCORAD	n	Mean	SD	p
Ringan	4	50,90	1,71	
Sedang	12	64,84	4,55	0,0001
Berat	8	96,85	23,94	

*Uji Kruskal-Wallis

Keterangan:

Kadar IL-17 ditemukan signifikan paling tinggi pada SCORAD berat (96,85) dan paling rendah pada SCORAD ringan (50,90). Hal ini menunjukkan adanya hubungan signifikan antara beratnya penyakit dengan tingginya kadar IL-17 ($p < 0,05$)



Grafik 2. Hubungan Kadar IL-17 serum dengan kategori SCORAD

4.5. Hasil *Staphylococcus aureus* pada kultur

Pada kultur yang dilakukan pada kelompok kasus dan kontrol, mayoritas mikroorganisme penyebab adalah *Staphylococcus aureus*. Distribusi penyebaran mikroorganisme tersebut tercantum pada tabel 4, didapatkan *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri penyebab dominan yaitu sebesar 83,33%.

Tabel 3. Hasil Kultur *Staphylococcus aureus*

		Frekuensi	Persen (%)
Valid	Positif	20	83,3
	Negatif	4	16,7
	Total	24	100,0

4.6 Hubungan *Staphylococcus aureus* dengan kategori SCORAD

Tabel 4 *Staphylococcus aureus* dengan kategori SCORAD

		Kelompok			Total	
		Ringan	Sedang	Berat		
S. aureus	Positif	n	3	11	6	20
		%	75,0%	91,7%	75,0	83,3%
	Negatif	n	1	1	2	4
		%	25,0%	8,3%	25,0	16,7%
Total		n	4	12	8	24
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

*Uji Chi-square

Keterangan:

Staphylococcus aureus dominan pada semua kategori SCORAD, dan didapatkan pada kelompok sedang lebih tinggi disbanding kelompok ringan. (P 0.549)

4.7 Hubungan Kadar IL-17 Serum dengan *Staphylococcus aureus*

Tabel 5. Mean IL-17 menurut Jenis Bakteri

		N	Mean	SD	P
<i>Staphylococcus aureus</i>					
	Positif	20	73,893	24,1105	0,290
IL-17	Negatif	4	69,663	12,1996	

*Uji Independent

Keterangan:

Kadar IL-17 serum lebih tinggi pada *Staphylococcus aureus* positif dibandingkan yang negatif.

BAB V

PEMBAHASAN

Dermatitis atopi (DA) adalah salah satu kelainan kulit bersifat kronis yang ditandai dengan keluhan pruritus yang bersifat kronis dan paling umum terjadi pada bayi dan anak-anak. (James William D, Elston Dirk M, 2011) (Leung Donald Y.M, Lawrence F.Eichenfield, 2012)

Pemilihan kelompok usia anak pada penelitian ini berdasarkan pertimbangan bahwa angka kejadian DA pada anak di Indonesia cukup tinggi yaitu sebesar 23,67% menurut Kelompok Studi Dermatologi Anak (KSDAI), dimana DA menempati peringkat pertama dari 10 besar penyakit kulit anak. (Evina, 2015) Prevalensi DA pada anak sebesar 10% di Amerika, Eropa Barat, Afrika, Jepang dan Australia. Berdasarkan laporan dari *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* menyatakan bahwa DA merupakan penyakit dengan prevalensi yang tinggi baik di negara berkembang ataupun negara maju. (Simpson *et al.*, 2019) Pada studi ini didapatkan rata-rata usia 11,79±4,36 tahun. Dalam penelitian ini usia anak yang digunakan sesuai dengan Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 23 Tahun 2002 tentang Perlindungan Anak, pasal 1 Ayat 1, Anak adalah seseorang yang belum berusia 18 (delapan belas) tahun, termasuk anak yang masih dalam kandungan.

Jenis kelamin pada penelitian ini didapatkan pria lebih dominan pada pria yaitu 66,67% dengan rasio pria dan wanita sebesar 2 : 1. Penelitian

sebelumnya yang dilakukan di makassar oleh shinta memiliki hasil yang sama, yaitu lebih dominan pada pria dibanding wanita. (Rambu, 2011) Hal ini sesuai dengan sebuah studi yang dilakukan di surabaya dan ditemukan bahwa DA prevalensi lebih tinggi pada pria dari pada wanita dengan 18 orang laki-laki (52,9%) dan wanita 16 orang (47,1%). (Kusumawati, Rosita and Prakoeswa, 2017) Hasil serupa juga didapatkan oleh Shi et al, yaitu suatu studi yang dilakukan di china dari 1008 pasien DA didapatkan pria lebih dominan dari pada wanita dengan rasio 1,63 : 1 untuk pria dibanding wanita. (Shi *et al.*, 2011)

Sebagian besar subjek pada penelitian ini mengalami DA dengan tingkat keparahan sedang yaitu sebanyak 12 orang (50%) dengan rata-rata nilai SCORAD $21,25 \pm 2,63$, diikuti dengan tingkat keparahan berat pada 8 orang (33,33%) dengan rata-rata nilai SCORAD $43,25 \pm 1,58$, dan tingkat keparahan ringan pada 4 orang (16,67%) dengan rata-rata nilai SCORAD $13 \pm 0,81$. Penelitian sebelumnya yg dilkakukan di makassar pada tahun 2011 oleh airin juga didapatkan bahwa dominasi DA dengan derajat sedang pada 30 (56,7%).(Nurdin, 2011) Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Shi et al di RS Xinhua Cina, dari 1008 pasien dengan DA didapatkan tingkat keparahan ringan sebanyak 22,7%, tingkat keparahan sedang 66,6% dan tingkat keparahan berat sebanyak 10,7%.(Shi *et al.*, 2011) Penelitian keparahan DA yang dievaluasi dengan SCORAD juga dilakukan oleh Celakovska et al pad atahun 2016 terhadap 283 pasien DA dan didapatkan tingkat keparahan ringan sebanyak 89 orang (31%), tingkat

keparahan sedang sebanyak 169 orang (60%) dan tingkat keparahan berat sebanyak 25 orang (9%). (Celakovská and Bukač, 2016)

Hasil dari beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar IL-17 serum tampaknya berkaitan dengan tingkat keparahan penyakit, yaitu kadar IL-17 serum cenderung mengalami peningkatan seiring dengan peningkatan tingkat keparahan DA. Hasil penelitian yang kami lakukan menunjukkan bahwa rerata kadar IL-17 serum pada pasien DA dengan tingkat keparahan ringan adalah $50,90 \pm 1,71$ ng/L, dengan tingkat keparahan sedang adalah $64,84 \pm 4,55$ ng/L, dan tingkat keparahan berat adalah $96,85 \pm 23,94$ ng/L. Dapat dilihat bahwa pasien DA dengan tingkat keparahan berat cenderung memiliki kadar IL-17 serum yang lebih tinggi dibandingkan pasien DA dengan tingkat keparahan sedang maupun ringan, dan pasien DA dengan tingkat keparahan sedang cenderung memiliki kadar il-17 serum yang lebih tinggi dibandingkan pasien DA dengan tingkat keparahan ringan. Dan dari hasil statistik didapatkan SCORAD berkorelasi signifikan dengan kadar il-17 serum dengan Uji Kruskal-Wallis dan $p < 0,0001$. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Leonardi et al terhadap 181 pasien DA anak menunjukkan hal yang serupa yaitu nilai SCORAD berkorelasi signifikan dengan kadar IL-17 serum dimana kadar tertinggi IL-17 serum ditemukan pada kelompok DA anak dengan tingkat keparahan berat yaitu $82,87 \pm 3,07$ pg/mL dan pada kelompok tingkat keparahan sedang yaitu $74,08 \pm 2,54$ pg/mL serta pada tingkat keparahan ringan yaitu $59,30 \pm 3,22$ pg/mL. (Leonardi *et al.*, 2015) Hasil penelitian

potong lintang yang dilakukan oleh Park et al terhadap 290 pasien DA anak dan menemukan bahwa nilai SCORAD berkorelasi signifikan dengan kadar IL-17 serum dengan Spearman $r=0,285$ dan $P<0.05$. (Park et al., 2015)

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *Staphylococcus aureus* sebagai bakteri utama yaitu sebesar 83,33%. Telah didapatkan beberapa laporan mengenai *Staphylococcus aureus* sebagai penyebab utama DA. Di Arab Saudi pada tahun 2013 dilakukan penelitian oleh Elenizi D.A didapatkan kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada DA dengan lesi sebesar 65%, DA tanpa lesi sebesar 30% dan anak yang sehat 13,33%. Secara statistik perbedaan ketiga hal tersebut bermakna ($P=0.0001$). (Alenizi, 2014) Gomes et al melakukan penelitian terhadap pasien DA dan didapatkan bahwa kolonisasi *Staphylococcus aureus* kulit ditemukan pada 57 pasien (57%) dibandingkan dengan 10 pasien kontrol (8%). (Gomes et al., 2011) Pada tahun 2012 Nada et al melakukan penelitian terhadap 30 pasien DA, dan didapatkan bahwa 26 pasien (87%) positif memiliki kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada lesinya ($P<0.005$). (Nada et al., 2012) Penelitian yang dilakukan oleh Weber et al pada tahun 2017 menyatakan pasien DA lebih rentan terhadap infeksi kulit stafilokokus. Dari penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa antara 80% sampai 100% pasien dengan dermatitis atopik menunjukkan kolonisasi oleh S. Aureus pada hidung atau kulit, sedangkan prevalensinya adalah 5% - 30% pada individu tanpa DA. (Weber et al., 2017)

Pada penelitian ini (Tabel 4) didapatkan bahwa *Staphylococcus aureus* dominan pada ketiga kelompok SCORAD yaitu pada tingkat keparahan ringan sebesar 75% (3 dari 4 pasien), pada tingkat keparahan sedang 91,7 % (11 dari 12 pasien) dan pada tingkat keparahan berat sebesar 75,0% (6 dari 8 pasien). Dapat dilihat dari data tersebut bahwa *Staphylococcus aureus* pada tingkat keparahan sedang lebih tinggi dibandingkan tingkat keparahan ringan. Tingkat keparahan berat tidak lebih tinggi dibandingkan tingkat keparahan, hal ini juga dikarenakan pada seluruh kelompok kasus lebih dominan tingkat keparahan sedang. Hal ini sesuai dengan penelitian potong lintang yang dilakukan oleh Samosir et al di Medan terhadap 86 DA anak pada tahun 2017 didapatkan 56 (65,1%) pasien terdapat infeksi bakteri. Dari 56 kasus tersebut didapatkan bahwa *Staphylococcus aureus* terdapat pada 30 (34.8%) DA dengan lesi dan 12 (13,9%) pada DA tanpa lesi. Dan berdasarkan tingkat keparahan DA, didapatkan *Staphylococcus aureus* sebesar 53,55% pada DA tingkat keparahan ringan, 51,52% pada DA tingkat keparahan sedang dan 62,5% pada DA tingkat keparahan berat.(Samosir, Ruslie and Rusli, 2018) Hasil penelitian yang dilakukan oleh Alenizi et al juga menunjukkan bahwa kolonisasi *Staphylococcus aureus* berbanding lurus dengan tingkat keparahan DA. Dimana kolonisasi *Staphylococcus aureus* sebesar 51,43% pada tingkat keparahan ringan, 77,78% pada tingkat keparahan sedang, dan 100% pada tingkat keparahan berat. (Alenizi, 2014) Selain itu Gomes et al juga mendapatkan hasil yang serupa dimana kolonisasi kolonisasi

Staphylococcus aureus pada pasien DA didapatkan pada tingkat keparahan ringan sebesar 28 pasien (46%), tingkat keparahan sedang sebesar 22 pasien (73%), dan seluruh 9 pasien (100%) dengan tingkat keparahan berat. (Gomes *et al.*, 2011) Pada tahun 2011 di Roma, Pascolini *et al* melakukan studi terhadap 117 pasien DA anak dan didapatkan 66 pasien (57%) positif terdapat kolonisasi *Staphylococcus aureus*. Berdasarkan tingkat keparahan DA didapatkan 15% pada tingkat keparahan ringan, 52% pada tingkat keparahan sedang, dan 75.7% pada tingkat keparahan berat. (Pascolini *et al.*, 2011)

Peningkatan kolonisasi *Staphylococcus aureus* seiring dengan peningkatan tingkat keparahan DA ini kemungkinan disebabkan oleh aksi biologi langsung dari bakteri, atau dengan reaksi imunologis terhadap antigen bakteri ataupun superantigen. Hal ini sesuai dengan Niebuhr M sebutkan bahwa defisiensi dari peptida antimikrobal endogen (beta-defensi dan cathelidins) menyebabkan kerentanan terhadap kolonisasi *Staphylococcus aureus*. Setelah mendapatkan akses ke kulit, koloni *Staphylococcus aureus* tumbuh tak terkendali karena defisiensi peptida tersebut. (Niebuhr, 2011) Selain itu diketahui bahwa α -toksin dari *S. aureus* merupakan sitotoksin yang larut dalam air yang membentuk ikatan heptameric β -barrel pada pori membrane sel yang menyebabkan lisis pada membrane sel ataupun keratinosit. Toksin tersebut juga dapat menghasilkan lebih dari 10 protease yang dapat menstimulasi protease pada keratinosit yang juga berperan dalam proses kerusakan barrier kulit.

(Geoghegan, Irvine and Foster, 2018; Paller *et al.*, 2019) Pada penelitian oleh Yamazaki *et al* diketahui bahwa reaksi peradangan kulit disebabkan oleh δ -toksin dari *S. aureus* yang menginduksi terjadinya degranulasi sel mast termasuk histamin, IL-4 dan IL-13 yang memicu reaksi inflamasi akibat Th2 termasuk produksi IgE. (Yamazaki and Nakamura, 2017; Geoghegan, Irvine and Foster, 2018) Pada akhir abad ke-20, Cork, Abeck, dan Shuichi menemukan bahwa *S. aureus* memainkan peran yang sangat penting dalam patogenesis AD melalui produksi superantigen enterotoksin stafilokokus A, B, dan C (SEA, SEB, dan SEC) serta sindrom syok toksik toksin-1 (TSST-1). Superantigen ini menembus penghalang kulit dan berkontribusi pada persistensi dan eksaserbasi peradangan kulit melalui stimulasi sel T masif. (Van *et al.*, 2019) Selain itu *Staphylococcus aureus* dan metabolitnya menginduksi aktivasi limfosit T, makrofag, dan sel APC yang dapat meningkatkan produksi IgE yang merupakan khas suatu respon terhadap allergen. Anti-*S. aureus*-spesifik IgE diidentifikasi dan diukur pada pasien DA dan ternyata levelnya sesuai dengan tingkat keparahan penyakitnya. Hal ini juga merupakan salah satu penjelasan mengapa kolonisasi *Staphylococcus aureus* berbanding lurus dengan tingkat keparahan penyakit DA. (Reginald *et al.*, 2010)

Pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar IL-17 serum lebih tinggi pada kolonisasi *Staphylococcus aureus* yang positif daripada yang negatif. Hal ini sesuai dengan pernyataan Liu *et al* menunjukkan bahwa paparan *S.aureus* epikutan dapat menyebabkan terjadinya reaksi peradangan pada

kulit yang dikarenakan oleh produksi IL-17 yang diinduksi oleh IL-36R pada sel T. IL-36R adalah sitokin dependen yang dominan menyebabkan reaksi inflamasi akibat paparan *S. aureus*. Selain IL-36 pada epidermis, terdapat IL-1 β yang dihasilkan selama infeksi intradermal yang disebabkan oleh *S. aureus* juga menyebabkan respon terhadap IL-17 oleh sel-T yang memperberrat reaksi peradangan. (Liu *et al.*, 2018) Niebuhr *et al* pada tahun 2010 melakukan sebuah penelitian yang dapat menyimpulkan bahwa α -toksin *S. aureus* menginduksi pelepasan IL-17A yang menyebabkan reaksi inflamasi. (Niebuhr *et al.*, 2011) Pada tahun 2012 Yu Jinho *et al* melaporkan sebuah penelitian eksperimen terhadap tikus yang ditambahkan *Staphylococcus aureus* yaitu SEB topikal dan didapatkan hasil bahwa tidak hanya peningkatan respon TH2 sistemik tetapi juga didapatkan peningkatan Th17/IL-17 yang berlebihan. (Yu *et al.*, 2012) Hofmann *et al.* yang menyebutkan bahwa jumlah kolonisasi dari *Staphylococcus aureus* berkorelasi positif dengan tingkat keparahan DA. Selain itu diketahui bahwa enterantoksin Staphylococcal superantigen yang berasal dari bakteri dapat memicu sekresi IL-17, rangsangan mikroba mungkin mengaktifkan sekresi IL-17 pada pasien DA. (Hofmann, Kiecker and Zuberbier, 2016) Seperti diketahui bahwa enterotoksin *Staphylococcus aureus* yaitu SEB diketahui menginduksi sitokin Th17 dan Th22 (IL-17 dan IL-22) serta sitokin pruritic yaitu IL-31. (Eyerich and Novak, 2013).

BAB VI

PENUTUP

1. Kesimpulan

- a. *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri dominan pada pasien DA
- b. Kolonisasi *Staphylococcus aureus* berhubungan dengan tingkat keparahan dermatitis atopi pada anak
- c. Kadar IL-17 serum berhubungan dengan tingkat keparahan dermatitis atopi pada anak.
- d. Terdapat hubungan antara kadar IL-17 serum dan kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada dermatitis atopi anak

2. Saran

- a. Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah terdapat perubahan kadar IL-17 dan kolonisasi *Staphylococcus aureus* setelah diberi pengobatan pada dermatitis atopi anak
- b. Pada penelitian selanjutnya sebaiknya dilakukan penelitian terhadap kolonisasi *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus haemolyticus*

DAFTAR PUSTAKA

Agrawal, R. and Woodfolk, J. A. (2014) 'Skin Barrier Defects in Atopic Dermatitis'. doi: 10.1007/s11882-014-0433-9.

Agustin Triana (2018) 'Tatalaksana Terkini Dermatitis Atopik', in Sugito Titi Lestari, Boediardja Siti Aisah, Diana Inne Arline, Rahmayunita Githa, A. R. (ed.) *Diagnosis dan Tata Laksana Terkini Untuk Luka dan Kulit Kering pada Anak*. Indonesia: Kelompok Studi Dermatologi Anak Indonesia (KSDAI), pp. 218–237.

Alenizi, D. A. (2014) 'Prevalence of Staphylococcus aureus and antibiotic resistance in children with atopic dermatitis in Arar , Saudi Arabia', *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*. Saudi Society of Dermatology and Dermatologic Surgery, 18(1–2), pp. 22–26. doi: 10.1016/j.jssdds.2013.11.001.

Batista, D. I. S. *et al.* (2014) 'Profile of skin barrier proteins (filaggrin , claudins 1 and 4) and Th1 / Th2 / Th17 cytokines in adults with atopic dermatitis', (II), pp. 1–5. doi: 10.1111/jdv.12753.

Celakovská, J. and Bukač, J. (2016) 'The severity of atopic dermatitis evaluated with the SCORAD index and the occurrence of bronchial asthma and rhinitis, and the duration of atopic dermatitis', *Allergy & Rhinology*, 7(1), pp. 8–13. doi: 10.2500/ar.2016.7.0144.

Egawa, G. and Weninger, W. (2015) 'Pathogenesis of atopic dermatitis: A short review', *Cogent Biology*, 1(1), pp. 1–10. doi: 10.1080/23312025.2015.1103459.

Evina, B. (2015) 'Clinical Manifestations and Diagnostic Criteria of Atopic Dermatitis', *J Majority*, 4(4), pp. 23–30.

Eyerich, K. and Novak, N. (2013) 'Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1 / Th2 paradigm', 68(5), pp. 974–982. doi: 10.1111/all.12184.

Farajzadeh, S. *et al.* (2008) 'Bacterial Colonization and Antibiotic Resistance in Children with Atopic Dermatitis', *Derm Online J*, 14(21).

Friedmann P.S, Arden-Jones M.R, H. C. . (2010) 'Atopic Dermatitis', in Burns Tony, Breatnach Stephen, Cox Neil, G. G. (ed.) *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th edn. UK: Wiley Blackwell, pp. 24.1-24.25.

Gaffen, S. L. (2008) 'Cytokine An overview of IL-17 function and signaling', 43, pp. 402–407. doi: 10.1016/j.cyto.2008.07.017.

Geoghegan, J. A., Irvine, A. D. and Foster, T. J. (2018) 'Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship', *Trends in Microbiology*. Elsevier Ltd, 26(6), pp. 484–497. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.008.

Gomes, P. L. R. *et al.* (2011) 'Characteristics of Staphylococcus aureus colonization in patients with atopic dermatitis in Sri Lanka', *Clinical and Experimental Dermatology*, 36 (2), pp. 195–200. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03962.x.

Gong, J. Q. *et al.* (2006) 'Skin colonization by Staphylococcus aureus in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial', *British Journal of Dermatology*, 155(4), pp. 680–687. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07410.x.

Guttman-yassky, Emma, Waldman Andrea, Ahluwalia Jusleen, Ong Peck Y, E. L. F. (2017) 'Atopic dermatitis: pathogenesis', in *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. Frontline Medical Communications, pp. 100–103.

Hofmann, M. A., Kiecker, F. and Zuberbier, T. (2016) 'O PINION A systematic review of the role of interleukin-17 and the interleukin-20 family in inflammatory allergic skin diseases', pp. 451–457. doi: 10.1097/ACI.0000000000000310.

Holm, J. G. *et al.* (2016) 'Quality of life and disease severity in patients with atopic dermatitis', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(10), pp. 1760–1767. doi: 10.1111/jdv.13689.

Hsu, D. Y. *et al.* (2017) 'Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis', *British Journal of Dermatology*, 177(5), pp. 1316–1321. doi: 10.1111/bjd.15641.

Hulshof, L. *et al.* (2017) 'Role of microbial modulation in management of atopic dermatitis in children', *Nutrients*, 9(8), pp. 1–14. doi: 10.3390/nu9080854.

James Wiliam D, Elston Dirk M, B. T. G. (ed.) (2011) 'Atopic Dermatitis, Eczema, and Noninfectious Immunodeficiency Disorders', in *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. 10th edn. Elsevier, pp. 62–70.

Kobayashi, T. *et al.* (2015) 'Dysbiosis and Staphylococcus aureus Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis', *Immunity*. Elsevier Inc., 42(4), pp. 756–766. doi: 10.1016/j.immuni.2015.03.014.

Kusumawati, D., Rosita, C. and Prakoeswa, S. (2017) 'Profil Kadar Interleukin-31 Serum pada Pasien Dermatitis Atopik (Profile of Serum Interleukin-31 Levels in Atopic Dermatitis)', *periodical of dermatology and veneeology*, 29(2), pp. 142–50.

Leonardi, S. *et al.* (2015) 'Serum interleukin 17, interleukin 23, and interleukin 10 values in children with atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDES): Association with clinical severity and phenotype', pp. 74–81. doi: 10.2500/aap.2015.36.3808.

Leung Donald Y.M, Lawrence F.Eichenfield, M. B. (2012) 'Atopic Dermatitis', in Goldsmith Lowell A, Katz Stephen I, Gilchrest Barbara A, Paller Amy S, Leffel David J, W. K. (ed.) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th edn. New York: Mc Graw Hill, pp. 165–184.

Lipnharski Caroline, Bessa Giancarlo, D'azevedo Pedro Alves, B. R. R. (2013) 'Colonization by *S. Aureus* increases the EASI and the number of appointments by patients with atopic dermatitis: cohort with 93 patients*.pdf'. *An Bras Dermatol*, pp. 518–521.

Liu, H. *et al.* (2018) 'Staphylococcus aureus epicutaneous exposure drives skin inflammation via IL-36-mediated T cell responses', 22(5), pp. 653–666. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.006.Staphylococcus.

Lubbe, J. (2006) 'Secondary Infections in Patients with Atopic Dermatitis', *American Journal of Clinical Dermatology*, 4(9), pp. 641–654. doi: 10.2165/00128071-200304090-00006.

Malajian, D. and Guttman-yassky, E. (2014) 'Cytokine New pathogenic and therapeutic paradigms in atopic dermatitis', *CYTOKINE*. Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.cyto.2014.11.023.

Mansouri, Y. and Guttman-yassky, E. (2015) 'Immune Pathways in Atopic Dermatitis , and Definition of Biomarkers through Broad and Targeted Therapeutics', pp. 858–873. doi: 10.3390/jcm4050858.

McAleer Maeve A, O'Regan Grainne M, I. A. D. (2018) 'Atopic Dermatitis', in Bologna Jean L, Schaffer Julie V, C. L. (ed.) *Dermatology*. 4th edn. USA: Elsevier, pp. 208–225.

Nada, H. A. *et al.* (2012) 'Skin colonization by superantigen-producing *Staphylococcus aureus* in Egyptian patients with atopic dermatitis and its relation to disease severity and serum interleukin-4 level', *International Journal of Infectious Diseases*. International Society for Infectious Diseases, 16(1), pp. e29–e33. doi: 10.1016/j.ijid.2011.09.014.

- Niebuhr, M. (2011) 'Infections and Bacterial Colonization Including Treatment', 15, pp. 90–100.
- Niebuhr, M. *et al.* (2011) 'Staphylococcal Alpha-Toxin Is a Strong Inducer of Interleukin-17 in Humans', *Infection and Immunity*, 79(4), pp. 1615–1622. doi: 10.1128/iai.00958-10.
- Novak, N. and Simon, D. (2011) 'Atopic dermatitis – from new pathophysiologic insights to individualized therapy', 66, pp. 830–839. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02571.x.
- Nowicka, D. and Grywalska, E. (2018) 'The Role of Immune Defects and Colonization of Staphylococcus aureus in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis', *Analytical cellular pathology (Amsterdam)*, 2018, p. 1956403. doi: 10.1155/2018/1956403.
- Nurdin, A. R. (2011) *KOLONISASI MIKROORGANISME PADA LESI KULIT PENYAKIT DERMATITIS ATOPIK ANAK DI MAKASSAR*. Hasanuddin University.
- Paller, A. S. *et al.* (2019) 'The microbiome in patients with atopic dermatitis', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Elsevier Inc., 143(1), pp. 26–35. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.015.
- Paller Amy S, M. A. J. (2016) 'Eczematous Eruptions in Childhood', in *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*. 5th edn. USA, pp. 38–54.
- Pappu, R., Ramirez-Carrozzi, V. and Sambandam, A. (2011) 'The interleukin-17 cytokine family: Critical players in host defence and inflammatory diseases', *Immunology*, 134(1), pp. 8–16. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03465.x.
- Park, Y. A. *et al.* (2015) 'Relationship Between Serum Interleukin-17F Level and Severity of Atopic Dermatitis in Children', 28(2), pp. 112–116. doi: 10.1089/ped.2014.0482.
- Pascolini, C. *et al.* (2011) 'Molecular and Immunological Characterization of Staphylococcus aureus in Pediatric Atopic Dermatitis: Implications for Prophylaxis and Clinical Management', *Clinical and Developmental Immunology*, 2011. doi: 10.1155/2011/718708.
- Peng, W. and Novak, N. (2015) 'Pathogenesis of atopic dermatitis Experimental Allergy', (Dc), pp. 566–574. doi: 10.1111/cea.12495.
- Rambu, S. J. . T. (2011) *HUBUNGAN KADAR IMUNOGLOBULIN-E SPESIFIK DENGAN HASIL UJI TUSUK KULIT PENDERITA DERMATITIS ATOPIK ANAK*. Hasanuddin University.

Reginald, K. *et al.* (2010) 'Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients Clinical & Experimental Allergy', pp. 357–369. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03655.x.

Samosir, C. T., Ruslie, R. H. and Rusli, R. E. (2018) 'Bacterial pattern and antibiotic sensitivity in children and adolescents with infected atopic dermatitis Bacterial pattern and antibiotic sensitivity in children and adolescents with infected atopic dermatitis', *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*1, 125. doi: 10.1088/1755-1315/125/1/012054.

Shi, M. *et al.* (2011) 'Clinical features of atopic dermatitis in a hospital-based setting in China', pp. 1206–1212. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03953.x.

Simpson, E. L. *et al.* (2019) 'Atopic Dermatitis', in Kang, S. *et al.* (eds) *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th edn. New York: Mc Graw Hill, pp. 363–81.

Tan, Q. *et al.* (2017) 'Establishing a Role for Interleukin-17 in Atopic Dermatitis-Related Skin Inflammation', (136). doi: 10.1177/1203475417697651.

Van, T. C. *et al.* (2019) 'Superantigens of Staphylococcus Aureus Colonization in Atopic Dermatitis and Treatment Efficacy of Oral Cefuroxim in Vietnamese Patients', *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(2), pp. 243–246. doi: 10.3889/oamjms.2019.061.

Weber, M. B. *et al.* (2017) 'Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis', *Anais Brasileiros de Dermatologia*, pp. 729–734. doi: 10.1590/s0365-05962012000500010.

Yamazaki, Y. and Nakamura, Y. (2017) 'Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis', *Allergology International*, 66. doi: 10.1016/j.alit.2017.08.004.

Yu, J. *et al.* (2012) 'Epicutaneous Exposure to Staphylococcal Superantigen Enterotoxin B Enhances Allergic Lung Inflammation via an IL-17A Dependent Mechanism', 7(7). doi: 10.1371/journal.pone.0039032.

LAMPIRAN

1. Pemeriksaan ELISA



dr.welly kulkel IL.17 - SkanIt 3.1

Home | Layout | Protocol | Results | Reports

New | Open... | Save | Save As... | Import... | Export... | Settings... | Verification... | Help | Disconnect | Plate In | Plate Out | Start

Recent Sessions

- dr.welly kulkel IL.17
- nuri
- Creatinin urin plate 2
- Creatinin urin plate 1
- New Session_180
- LeptinHM117 2018 half plate
- LeptinHM117 2018
- Demo3: Kinetic session
- Demo2: Dual wavelength session
- Demo1: Single wavelength session

Session Summary
dr.welly kulkel IL.17

Ready to run

Layout

Protocol Shake1, Photometric

Calculations QuantitativeCurveFit

Reports <Not defined>

Multiskan FC (96) - 357-994120 - Connected | Disconnect | admin | 12:29 PM
2/27/2020

dr.welly kulkel IL.17 - SkanIt 3.1

Home | Layout | Protocol | Results | Reports

Fill With... | Edit... | Paste | New Plate | Show Original... | Preview... | Start

Fill | Samples | Plates | Layout

96-well plate | Plate 1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Cal_0001 1/1 Assay 320 mg/L	Un_0004 1/1 Assay	Un_0012 1/1 Assay	Un_0020 1/1 Assay	Un_0028 1/1 Assay	Un_0036 1/1 Assay	Un_0044 1/1 Assay	Un_0052 1/1 Assay	Un_0060 1/1 Assay	Un_0068 1/1 Assay	Un_0076 1/1 Assay	Un_0084 1/1 Assay
B	Cal_0002 1/1 Assay 160 mg/L	Un_0005 1/1 Assay	Un_0013 1/1 Assay	Un_0021 1/1 Assay	Un_0029 1/1 Assay	Un_0037 1/1 Assay	Un_0046 1/1 Assay	Un_0053 1/1 Assay	Un_0061 1/1 Assay	Un_0069 1/1 Assay	Un_0077 1/1 Assay	Un_0085 1/1 Assay
C	Cal_0003 1/1 Assay 80 mg/L	Un_0006 1/1 Assay	Un_0014 1/1 Assay	Un_0022 1/1 Assay	Un_0030 1/1 Assay	Un_0038 1/1 Assay	Un_0046 1/1 Assay	Un_0054 1/1 Assay	Un_0062 1/1 Assay	Un_0070 1/1 Assay	Un_0078 1/1 Assay	Un_0086 1/1 Assay
D	Cal_0004 1/1 Assay 40 mg/L	Un_0007 1/1 Assay	Un_0015 1/1 Assay	Un_0023 1/1 Assay	Un_0031 1/1 Assay	Un_0039 1/1 Assay	Un_0047 1/1 Assay	Un_0055 1/1 Assay	Un_0063 1/1 Assay	Un_0071 1/1 Assay	Un_0079 1/1 Assay	Un_0087 1/1 Assay
E	Cal_0005 1/1 Assay 20 mg/L	Un_0008 1/1 Assay	Un_0016 1/1 Assay	Un_0024 1/1 Assay	Un_0032 1/1 Assay	Un_0040 1/1 Assay	Un_0048 1/1 Assay	Un_0056 1/1 Assay	Un_0064 1/1 Assay	Un_0072 1/1 Assay	Un_0080 1/1 Assay	Un_0088 1/1 Assay
F	Un_0001 1/1 Assay	Un_0009 1/1 Assay	Un_0017 1/1 Assay	Un_0025 1/1 Assay	Un_0033 1/1 Assay	Un_0041 1/1 Assay	Un_0049 1/1 Assay	Un_0057 1/1 Assay	Un_0065 1/1 Assay	Un_0073 1/1 Assay	Un_0081 1/1 Assay	Un_0089 1/1 Assay
G	Un_0002 1/1 Assay	Un_0010 1/1 Assay	Un_0018 1/1 Assay	Un_0026 1/1 Assay	Un_0034 1/1 Assay	Un_0042 1/1 Assay	Un_0050 1/1 Assay	Un_0058 1/1 Assay	Un_0066 1/1 Assay	Un_0074 1/1 Assay	Un_0082 1/1 Assay	Un_0090 1/1 Assay
H	Un_0003 1/1 Assay	Un_0011 1/1 Assay	Un_0019 1/1 Assay	Un_0027 1/1 Assay	Un_0035 1/1 Assay	Un_0043 1/1 Assay	Un_0051 1/1 Assay	Un_0059 1/1 Assay	Un_0067 1/1 Assay	Un_0075 1/1 Assay	Un_0083 1/1 Assay	Un_0091 1/1 Assay

Description: | Zoom: []

Multiskan FC (96) - 357-994120 - Connected | Disconnect | admin | 12:29 PM
2/27/2020

2. Pemeriksaan Kultur



3. Hasil Deskripsi

No	Nama Pasien	JK	Usia (tahun)	SCORAD	SCORAD SCORE	Hasil Identifikasi	Hasil ELISA IL.17
1	Vega Y	W	14	Ringan	14	Staphylococcus aureus	48,40
2	Petrus P	P	18	Berat	42	Staphylococcus aureus	89,04
3	Syamil	P	5	Sedang	25	Staphylococcus aureus	69,01
4	Ahmad Zaky	P	13	Sedang	23	Staphylococcus aureus	62,44
5	Abd. Halim	P	13	Sedang	22	Staphylococcus aureus	62,90
6	M. Farhan	P	13	Berat	44	Staphylococcus aureus	91,64
7	Buchori H	P	11	Sedang	23	Staphylococcus aureus	69,27
8	Andi Fahmi	P	13	Berat	46	Staphylococcus aureus	148,73
9	M. Ismail	P	14	Sedang	20	Staphylococcus aureus	60,18
10	Firdaus F	P	13	Ringan	12	Staphylococcus aureus	51,48
11	Rizal Aswandi	P	18	Berat	44	Staphylococcus aureus	104,29
12	Ali Gaffar	P	4	Ringan	13	Staphylococcus aureus	52,26
13	Aqilla Khumairah F	W	8	Sedang	18	Staphylococcus aureus	62,23
14	Gizella W	W	11	Sedang	17	Staphylococcus aureus	61,82
15	Humairah	W	7	Berat	43	Staphylococcus aureus	106,91
16	Inayah	W	7	Sedang	19	Staphylococcus aureus	63,91
17	Syahrul	P	18	Sedang	20	Staphylococcus aureus	61,45
18	Zahrotunnisa	W	17	Sedang	25	Staphylococcus saprophyticus	74,16
19	Fayyadh	P	5	Berat	44	Staphylococcus aureus	81,20

20	Krisnove	P	18	Sedang	20	Staphylococcus aureus	60,63
21	Atilah R	P	13	Sedang	23	Staphylococcus aureus	70,04
22	Sella W	W	11	Ringan	13	Staphylococcus saprophyticus	51,48
23	M. Farel	P	12	Berat	41	Bacillus sp	75,50
24	Akilah Fatasya	W	7	Berat	42	Bacillus sp	77,51

4. Hasil Uji Statistik

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)
Pearson Chi-Square	1,200 ^a	2	,549
Likelihood Ratio	1,247	2	,536
Linear-by-Linear Association	,068	1	,795
N of Valid Cases	24		

a. 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,67.

Independent T-Test

	IL-17
Mann-Whitney U	36,500
Wilcoxon W	246,500
Z	-,271
Asymp. Sig. (2-tailed)	,786
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,794 ^b

a. Grouping Variable: Bakteri S. aureus

b. Not corrected for ties.

5. Informed Consent

FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN SETELAH MENDAPAT PENJELASAN

Setelah membaca informasi penelitian serta mendengar penjelasan dan menyadari pentingnya penelitian:

“HUBUNGAN S. AUREUS DAN IL-17 SERUM DENGAN TINGKAT KEPARAHAN
DERMATITIS ATOPIK PADA ANAK”

Maka saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama :
Umur :
Jenis kelamin :
Pekerjaan :
Alamat :

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa saya sebagai Orang Tua/Wali dari :

Nama :
Umur :
Jenis kelamin :

Dengan ini menyatakan SETUJU untuk dilakukan pengambilan sampel darah terhadap anak saya yang diambil dari vena mediana kubiti dengan menggunakan *vacutainer* sebanyak 3 cc (3/5 sendok teh) dengan cara aseptik menggunakan jarum suntik disposibel 3 cc dan dimasukkan dalam *serum separator tube* (SST). Selain itu akan dilakukan apusan pada lesi kulit saya/anak saya (pasien) dan ditaruh ke media transport (Amies Transport Medium). Kemudian darah dan apusan lesi akan di teliti di laboratorium NECHRI oleh Dokter Peneliti di Rumah Sakit Pendidikan UNHAS, Makassar. Saya mengerti sepenuhnya bahwa sampel yang diambil tidak akan mempengaruhi kondisi kesehatan anak saya dan hal ini semata-mata dilakukan untuk kepentingan penelitian. Saya mengetahui bahwa saya berhak untuk menolak ikut serta dalam

penelitian ini tanpa kehilangan hak saya untuk mendapatkan pelayanan kesehatan yang seharusnya saya peroleh.

Semua biaya pemeriksaan dan biaya pengobatan bila terjadi keluhan apapun sehubungan dengan penelitian ini, ditanggung oleh peneliti.

Bila masih ada hal yang masih belum saya mengerti atau saya ingin mendapatkan penjelasan lebih lanjut, saya bisa mendapatkannya dari dokter peneliti. Demikian persetujuan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Makassar,.....2019

Orang Tua/Wali
	(Nama Lengkap)	(Tanda Tangan)

Saksi
	(Nama Lengkap)	(Tanda Tangan)

6. Keterangan Kelayakan Etik (*Ethical Clearance*)

 <p style="text-align: center;">KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245. Contact Person: dr. Agussalim Bukhari.,M.Med.PH.D.,SpGK. TELP. 081241850858. 0411 5780103. Fax : 0411-581431</p> 			
REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK			
Nomor : 941/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2019			
Tanggal: 14 Oktober 2019			
Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :			
No Protokol	UH19080648	No Sponsor	
Peneliti Utama	dr. Welly Wijayanti	Sponsor	
Judul Peneliti	Hubungan S.Aureus dan IL-17 Serum Dengan Tingkat Keparahan Dermatitis Atopik Pada Anak		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	2 Oktober 2019
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	2 Oktober 2019
Tempat Penelitian	RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin, RS Tadjuddin Chalid , Balai Pengobatan Kulit Sul-Sel dan RS Jejaring di Makassar		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input type="checkbox"/> Expedited <input checked="" type="checkbox"/> Fullboard Tanggal 18 September 2019	Masa Berlaku	Frekuensi review lanjutan
		14 Oktober 2019 sampai 14 Oktober 2020	
Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)	Tanda tangan	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)	Tanda tangan	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Lapo SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan