

ETIOPATOGENESIS DERMATITIS ATOPI

Thigita A. Pandaleke
Herry E. J. Pandaleke

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Manado
Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado
Email: th_pandaleke@yahoo.com

Abstract: Atopic dermatitis is a chronically relapsing skin disease that occurs most commonly during early infancy and childhood. It is a major public health problem worldwide with a prevalence in children 10-20% and 1-3% in adults. However, its main etiology is uncertain. There are some initiating factors that play important roles in the occurrence and progress of this dermatitis atopic, such as: decreased skin barrier function, dysfunction of the immune system, genetic factor, environmental factors, and infections, involving the immune system in the blood as well as in the skin, cytokines, and peptides.

Keywords: atopic dermatitis, initiating factors

Abstrak: Dermatitis atopi adalah penyakit kulit kronik kambuhan yang paling sering terjadi pada bayi dan anak-anak. Penyakit ini merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia, dengan prevalensi 10-20% pada anak dan 1-3% pada dewasa. Penyebab pasti dermatitis atopi belum diketahui. Terdapat beberapa faktor pencetus yang diduga turut berperan dalam terjadinya dan perlangsungan dermatitis atopi, antara lain: interaksi antara penurunan fungsi sawar kulit, disfungsi sistem imun, faktor genetik, faktor lingkungan, dan agen infeksi, dengan melibatkan berbagai sistem imun baik di dalam darah maupun pada kulit, sitokin, dan peptida.

Kata kunci: dermatitis atopi, faktor pencetus

Dermatitis atopi (DA) adalah penyakit kulit kronik kambuhan yang paling sering terjadi pada bayi dan anak-anak.^{1,2} DA dikenal juga sebagai eksema atopi, eksema konstitusional, eksema fleksural, neuro-dermatitis disseminata, dan prurigo Besnier.³ Istilah "atopi" pertama kali diperkenalkan oleh Coca dan Cooke pada tahun 1923, yang dipakai untuk sekumpulan penyakit pada individu yang mempunyai riwayat alergi dan hipersensitivitas.³⁻⁶

DA merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia, dengan prevalensi 10-20% pada anak, sedangkan pada orang dewasa 1-3%.^{4,7,8} Beberapa penelitian menyatakan bahwa kasus perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki dengan rasio 1,3 : 1,0.^{1,3,9} Sekitar 45% dari keseluruhan kasus dimulai pada 6 bulan awal

kehidupan, 60% pada usia 1 tahun, dan 85% sebelum usia 5 tahun.¹⁰

Penyebab DA belum diketahui pasti. Berbagai faktor diduga turut berperan dalam mencetuskan dermatitis atopi. Umumnya anak-anak dengan DA mempunyai riwayat keluarga dengan keluhan yang sama;¹¹⁻¹³ hal ini menunjukkan adanya peran faktor genetik. Selain itu, DA berhubungan erat dengan penyakit atopi lainnya seperti rinitis alergi dan asma bronkial.^{10,14} Faktor lain yang berperan dalam patogenesis DA ialah penurunan fungsi sawar kulit, faktor imunologik, dan faktor pencetus lain seperti makanan, aeroalergen, infeksi *staphylococcus aureus* dan stres.^{15,16}

Pengobatan DA antara lain mengeliminasi faktor-faktor pencetus di

atas, selain pengobatan medikamentosa dengan kortikosteroid topikal, antihistamin, dan simtomatis.^{3,16}

ETIOPATOGENESIS

Sampai saat ini penyebab pasti DA masih sulit dipahami.^{11,16} Pada beberapa kasus, DA merupakan masalah kulit yang berlangsung lama dan memerlukan lebih dari satu pengobatan.¹⁷ Beberapa penelitian menunjukkan kemungkinan DA berhubungan dengan interaksi antara penurunan fungsi sawar kulit, sistem imun, genetik, serta faktor pemicu lainnya seperti faktor lingkungan maupun agen infeksi.¹⁶

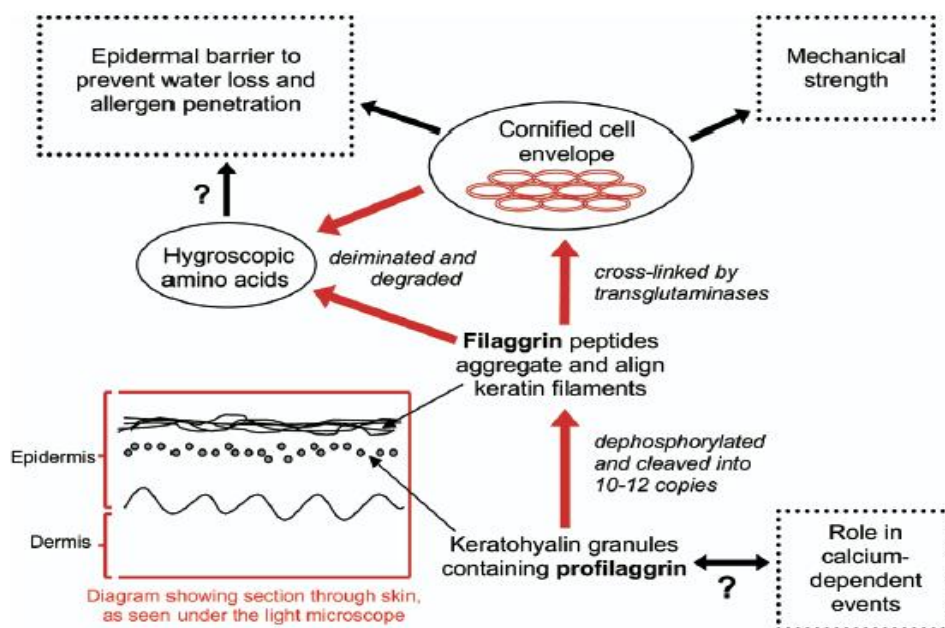
Penurunan fungsi sawar kulit

Kulit merupakan organ terluar yang melindungi tubuh dari lingkungan sekitarnya dan membantu tubuh berinteraksi dengan lingkungan.^{18,19} Fungsi kulit antara lain mencegah keluarnya cairan berlebihan dari dalam tubuh dan menahan substansi yang merugikan masuk ke dalam tubuh; hal ini terutama dilakukan oleh lapisan epidermis paling luar, yaitu stratum korneum.¹⁹⁻²¹

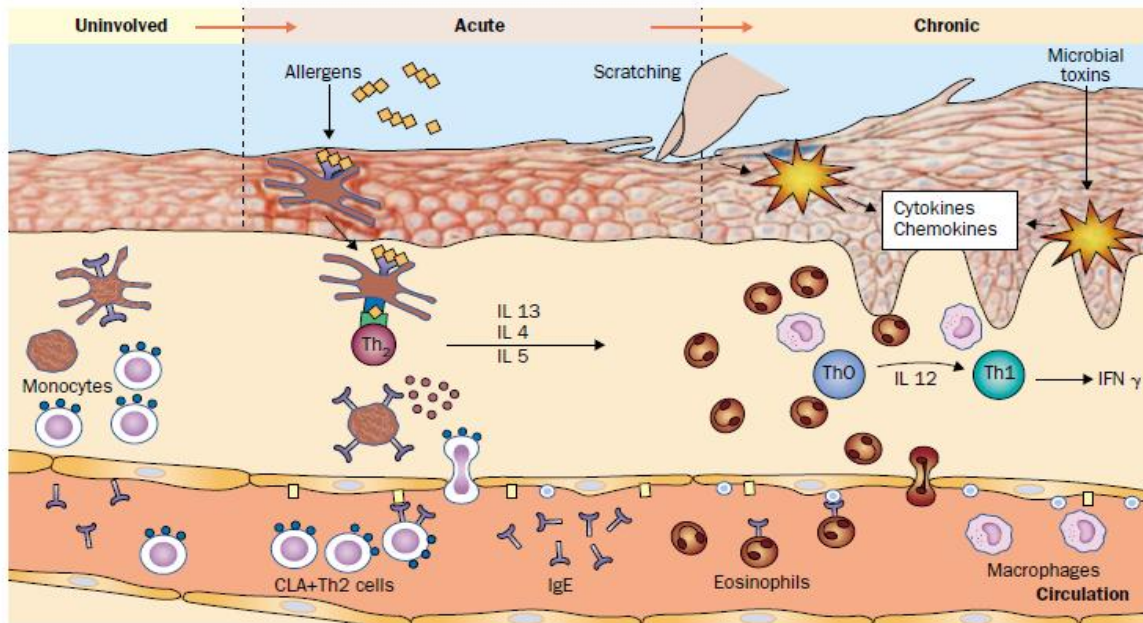
Pada DA kulit menjadi kering; hal ini berhubungan dengan disfungsi permeabilitas sawar epidermis yaitu hilangnya fungsi mutasi gen filaggrin (FLG). Gen ini mengkode protein profilargin sebagai prekursor struktur protein FLG pada diferensiasi kompleks epidermal.^{22,23} FLG tereksresi pada granula keratohialin selama diferensiasi terminal epidermis (**Gambar 1**). Setelah keratinosit menjadi padat, protein FLG melepaskan *natural moisturizing factor* (NMF).²⁴

Imunopatogenesis dermatitis atopik

Umumnya pasien DA memiliki peningkatan jumlah eosinofil dan kadar serum Immunoglobulin E (IgE).⁷ Hal ini berhubungan dengan mekanisme imunologi dan seluler yang berperan penting dalam patogenesis DA.² Kelainan imunopatogenesis utama DA berkaitan dengan sel *T helper* (Th), yang berfungsi mengenali antigen dan mengatur respon imun seperti inflamasi, pertahanan terhadap infeksi virus, serta proliferasi sel T dan B spesifik. Sel Th berperan utama dalam patogenesis DA dimana jumlah Th 2 lebih banyak pada penderita atopi sedangkan jumlah Th1 menurun.³



Gambar 1. Proses dan fungsi filaggrin pada epidermis. Sumber: Brown SJ dan Irvine AD, 2008.²⁴



Gambar 2. Fase akut dan kronik dari dermatitis atopi. Sumber: Leung Dym dan Bieber T, 2003.⁷

Pada DA terdapat 2 tipe sel dendritik dengan afinitas tinggi terhadap IgE (reseptor IgE yang mengandung mieloid) yaitu sel Langerhans (SL) dan sel epidermal dendritik inflamasi (SEDI). SL yang mengandung IgE tampaknya berperan penting pada presentasi alergen kulit pada sel Th2 yang memproduksi IL-4, dimana pada DA akut Th2 yang terlibat dan sitokin terutama IL-4, IL-5 dan IL-13 serta penurunan IFN- γ , yang memediasi perubahan isotype imunoglobulin ke sintesis IgE dan meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada sel-sel endotelial. Berbeda halnya dengan DA kronis yang melibatkan produksi sitokin Th1, IL-12, IL-18, dan IL-5, serta IFN- γ yang mengalami *upregulation* dalam keratinosit. (**Gambar 2**).¹

Genetik

Bila salah satu orang tua memiliki riwayat DA, maka insiden terkena DA menjadi dua kali lipat pada anaknya. Insiden ini menjadi tiga kali lipat bila riwayat DA ditemukan pada kedua orang tua.²⁵

Terdapat 2 kromosom yang berkaitan erat dengan DA yaitu kromosom 1q21 dan kromosom 17q25. Hal ini masih paradoks karena psoriasis dengan gambaran klinis

yang berbeda juga terkait dengan kromosom yang sama. Selain itu, kedua kromosom tersebut tidak terkait dengan penyakit atopi lainnya. Juga ditemukan peran kromosom lainnya seperti 5q31-33 sebagai penyandi gen sitokin Th2.^{3,26}

Faktor-faktor pencetus lainnya

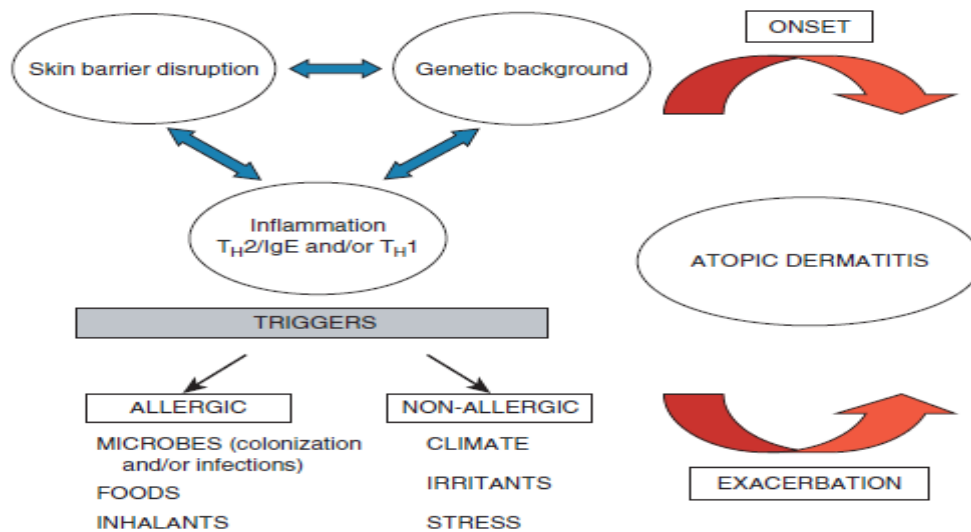
DA merupakan hasil interaksi kompleks dari berbagai faktor, antara lain genetik, sistem imun, disfungsi sawar kulit dan berbagai faktor pencetus lainnya baik yang bersifat alergik maupun non alergik (**Gambar 3**).¹⁵

Makanan

Banyak studi yang selama bertahun-tahun meneliti hubungan antara DA dan hipersensitifitas terhadap makanan pada anak dan dewasa.²⁷ Diperkirakan 30-40% bayi dan anak usia muda menderita DA sedang sampai berat dengan alergi makanan sebagai faktor pencetus. Prevalensi tertinggi alergi makanan dijumpai pada bayi, menurun pada usia anak, dan makin berkurang pada dewasa. Makanan yang paling sering sebagai faktor pencetus ialah telur, susu, gandum, kedele, dan kacang tanah (Tabel 1).^{2,7,25,28}

Tabel 1. Jenis makanan dan protein²⁷

Jenis makanan	Protein
Susu sapi	<i>Caseins:</i> α_1 -casein, α_2 -casein, β -casein, k-casein, γ -casein <i>Whey proteins:</i> β -lactoglobulin, α -lactalbumin, <i>Bovine serum</i> , albumin
Putih telur	Ovomucoid, ovalbumin, ovotransferrin/ conalbumin, Lisosime
Kacang Kedele	Vicilin, Conglutin, Glycinin, Gly m 1, Trypsin inhibitor



Gambar 3. Berbagai faktor penyebab dermatitis atopi. Sumber: Dahbi SM dan Renz H, 2008.¹⁵

Alergi makanan sering dimulai pada tahun pertama kehidupan dimana saluran cerna bayi baru lahir akan terpapar dengan protein makanan dalam ASI serta lingkungan sekitar yang dikelilingi bakteri. Hal ini merupakan suatu perubahan dramatis dengan kondisi bayi sebelumnya di dalam rahim yang hanya menelan air ketuban steril dan bebas alergen. Umumnya akibat proses sensitisasi dan reaksi hipersensitifitas spesifik terhadap protein makanan, terbentuk IgE spesifik terhadap makanan. Alergen makanan cepat diabsorpsi dan melewati sawar mukosa saluran cerna melalui aliran darah, kemudian dibawa ke seluruh tubuh dan menyebar ke sel mast di kulit sehingga menimbulkan rasa gatal dan menyebabkan lesi DA. Hampir 85% pasien dengan DA menunjukkan tingginya kadar total IgE.^{2,7,28}

Aeroalergen

Paparan terhadap alergen inhalan seperti serbuk sari, jamur, tungau, dan bulu binatang berhubungan dalam perjalanan penyakit pada beberapa kasus DA. Pertama kali dilaporkan oleh Walker (1918), alergen inhalan nampaknya sering pada anak-anak yang lebih tua dan orang dewasa yang mengakibatkan rasa gatal dan lesi atopik setelah individu tersebut tersensitisasi secara inhalasi bronkial. Perbaikan klinis dapat terjadi bila individu tersebut tidak terkena atau berada pada lingkungan yang kurang alergen. Kadar IgE meningkat pada individu yang sering tersensitisasi dengan tungau, serbuk sari, dan bulu binatang, serta berhubungan erat dengan tingkat keparahan penyakit.¹⁵

Mekanisme bagaimana alergen dapat memasuki tubuh dan memperberat eksema

masih dalam perdebatan, namun hal ini berhubungan dengan fungsi sawar kulit yang mendukung invasi alergen ke dalam epidermis. Penelitian Riley et al. mendapatkan bahwa sensitisasi terhadap alergen inhalan dapat juga melalui transkutan (**Tabel 2**).¹⁵

Tabel 2. Sensitisasi alergen inhalan pada dermatitis atopi¹⁵

Transkutan:
<ul style="list-style-type: none"> • Alergen tungau yang terikat sel Langerhans melalui IgE • Induksi lesi kulit terhadap aplikasi alergen epikutaneus • Terdapatnya tungau debu rumah pada kulit
Saluran napas:
<ul style="list-style-type: none"> • Eksaserbasi dermatitis atopik secara inhalasi • Lesi kulit baru yang diinduksi secara inhalasi

Staphylococcus aureus

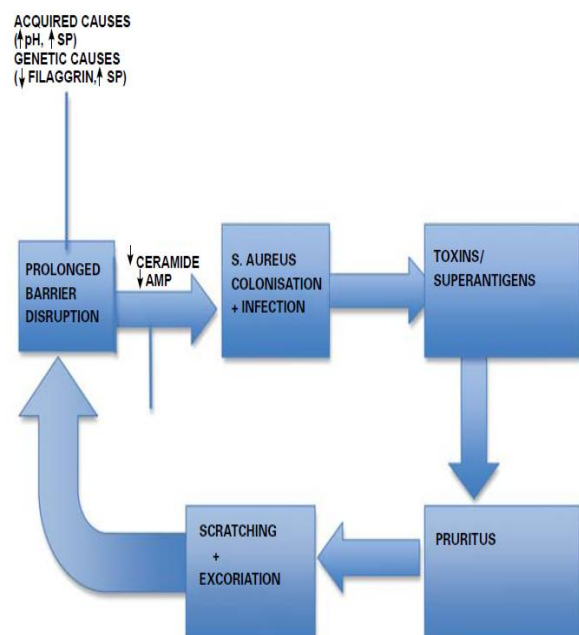
Infeksi *S. aureus* paling sering terjadi, diperkirakan sekitar 90% pada DA.^{18,20,29} Hal ini dikarenakan kemampuan bakteri tersebut untuk menyekresi toksin yang dikenal sebagai superantigen. Bahan ini akan menstimulasi aktivasi sel T dan makrofag. Mekanisme meningkatnya kolonisasi *S. aureus* pada DA masih belum diketahui pasti, diduga akibat kombinasi berbagai faktor (Tabel 3). Menggaruk merupakan salah satu faktor penting karena dapat meningkatkan pengikatan bakteri akibat terganggunya fungsi sawar kulit.^{29,30}

Tabel 3. Faktor-faktor yang berkontribusi pada infeksi atau kolonisasi²⁹

<i>S. aureus</i> pada dermatitis atopi
<ul style="list-style-type: none"> • Gangguan fungsi sawar kulit • Berkurangnya kadar lemak pada kulit dermatitis atopi • Peningkatan <i>adherence</i> kulit akibat meningkatnya fibronektin dan fibrinogen • Berkurangnya produksi endogen peptid antimikroba (betadefensins, LL-37) oleh keratinosit

Faktor-faktor ini didukung oleh berbagai studi, yaitu: 1) Lesi kulit pada DA akut dikolonisasi oleh *S. aureus* dengan jumlah lebih banyak dibandingkan pada DA kronik; 2) Pengobatan dengan anti inflamasi seperti kortikosteroid topikal atau inhibitor kalsineurin secara bermakna dapat mengurangi jumlah *S.aureus* pada kulit penderita atopik; 3) Studi pada tikus mendapatkan jumlah bakteri lebih besar pada kulit yang dimediasi oleh sel Th2 dibandingkan oleh sel Th1.³⁰

Kegagalan fungsi sawar kulit akibat pH meningkat, penurunan *antimicrobial peptides* (AMP), serta penurunan jumlah lemak dan *sphingosine* (prekursor *ceramides*) merupakan predisposisi infeksi dan kolonisasi *S. aureus*. Infeksi dan kolonisasi ini akan memperburuk disfungsi sawar. Strain toksigenik sering menyebabkan infeksi klinis dan merangsang terjadinya pruritus melalui enterotoksin dan induksi produksi IgE. Toksin yang bertindak sebagai superantigen akan merangsang proliferasi sel T. Il-13 yang diproduksi oleh aktivasi sel T menyebabkan pruritus (**Gambar 4**).¹⁸



Gambar 4. Peran *Staphylococcus aureus* pada patogenesis dermatitis atopi. Sumber: Cork MJ et al., 2008.²³

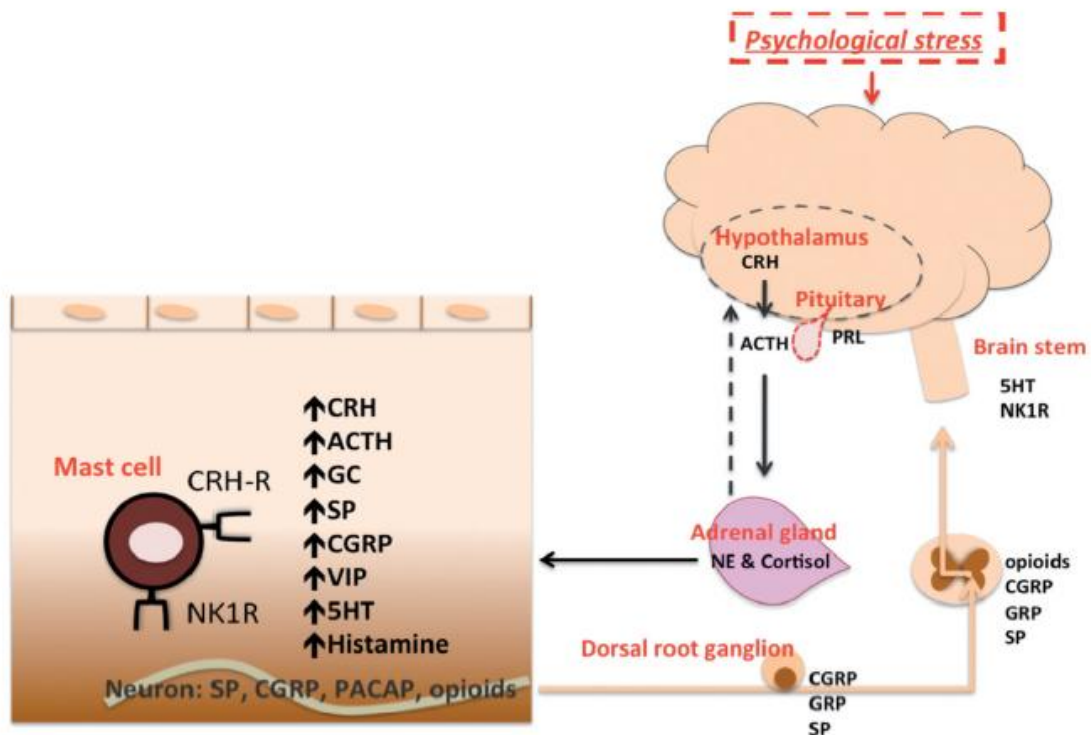
Stres

Studi terbaru menunjukkan faktor-faktor psiko-neuro-imunologi dan stres emosional berperan penting dalam terjadinya DA. Stres dapat menyebabkan rusaknya fungsi sawar kulit dan memicu terjadinya respon alergi atau Th2.³¹

Pada saat stres, saraf sensoris melepaskan neuromediator yang meregulasi inflamasi dan respon imun seperti pada penurunan fungsi sawar kulit. Respon *hypothalamus-pituitary-adrenal axis* (HPA) pada sistem saraf pusat akan berespon terhadap stres psikologis dengan meningkatkan regulasi hormon stres *corticotrophin-releasing hormone* (CRH) dan *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH). CRH dan ACTH menstimulasi norepinefrin (NE) dan pelepasan kortisol dari kelenjar adrenal, serta langsung menstimulasi sel imun dalam darah dan perifer melalui masing-masing reseptor. Akibatnya terjadi umpan balik negatif dari kortisol pada CRH dan ACTH, kemudian hipotalamus dan hipofisis. Produksi serotonin pada batang

otak (5HT) meningkat. Substansi P (SP), *gastrin-releasing peptide* (GRP), dan *calcitonin gene related peptide* (CGRP) pada ganglia spinalis dorsalis juga meningkat.³²

Pada kulit, sel-sel imun melepaskan sitokin, kemokin, dan neuropeptida, yang memodulasi respon inflamasi lokal. Selain itu, saraf sensoris melepaskan neuromediator yang memodulasi inflamasi kulit, nyeri, dan gatal, serta mengirimkan rangsangan sensorik melalui ganglia spinalis dorsalis dan medula spinalis ke area tertentu dari sistem saraf pusat. Sel mast kulit berhubungan erat dengan substansi P (SP), CGRP, *pituitary adenylate cyclase-activating protein* (PACAP), dan *opioid releasing neurons*. Kesemuanya akan memicu sintesis dan sekresi mediator inflamasi sebagai respon terhadap berbagai rangsangan fisik dan biokimia. Produksi lokal dari neurohormon dan neuropeptida dengan serabut saraf SP terjadi pada kulit sebagai respon terhadap stres (**Gambar 5**).³²



Gambar 5. Mekanisme stres menyebabkan dermatitis atopik. Sumber: Suarez AL et al., 2012.³²

SIMPULAN

Dermatitis atopi adalah penyakit kulit kronik kambuhan yang paling sering terjadi pada bayi dan anak-anak dengan penyebab pasti yang belum diketahui.

Faktor-faktor pencetus yang diduga turut berperan dalam terjadinya dan perlangsungan dermatitis atopi, antara lain: penurunan fungsi sawar kulit, disfungsi sistem imun, faktor genetik, faktor lingkungan, dan agen infeksi, dengan melibatkan berbagai sel-sel sistem imun baik di dalam darah maupun pada kulit, sitokin, dan peptida.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M.** Atopic Dermatitis. In: Goldsmith LA, Katz LI, Gilchrest BA, Paleer AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (Eight Edition). New York: McGraw Hill Companies; 2008: p. 146-58.
2. **Ou LS, Leung DYM.** Advances in atopic dermatitis. *Chang Gung Med J.* 2005;28:1-8.
3. **Sularsito SA, Djuanda A.** Dermatitis. In: Hamzah M, Aisah S, editors. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin (Edisi ke-5). Jakarta: FKUI, 2007; p.129-58.
4. **Turner JD, Schwartz RA.** Atopic dermatitis a clinical chalange. *Acta Dermatoven APA.* 2006;15:59-67.
5. **Remitz A, Reitamo S.** The clinical manifestations of atopic dermatitis. In: Reitamo S, Luger TA, Steinhoff M, editors. Textbook of Atopic Dermatitis. London: Informa UK Ltd, 2008; p.1-12.
6. **Gimenez JC.** Atopic dermatitis. *Alergol Immunol Clin.* 2000;15:279-95.
7. **Leung DYM, Bieber T.** Atopic dermatitis. *The Lancet.* 2003;361:151-60.
8. **Hennino A, Cornu C, Rozieres A, Augey F, Villard TF, Payot F, et al.** Influence of measles vaccination on the progression of atopic dermatitis in infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:385-90.
9. **Formosa MC.** Atopic dermatitis. *Malta Medical Journal.* 2007;9:46-51.
10. **Bieber T.** Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358:1483-94.
11. **Piliang M.** Atopic Dermatitis. Cleveland clinic: centers for continuing education [homepage on the Internet]. Januari 2009 [cited 2010 Apr 30]. Available from: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/dermatology/atopic-dermatitis/>.
12. **Bieber MD, Novak N.** Pathogenesis of atopic dermatitis new developments. *Current Allergy and Asthma Reports.* 2009 (9):4;291-4.
13. **Eaton A, Melonson A, Seals SE.** Atopic dermatitis in the pediatric population: pathogenesis, treatment and quality of life issues. *Us Pharm.* 2012;37(4):31-4.
14. **Leung DYM, Soter NA.** Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:S1-12.
15. **Dahbi SM, Renz H.** Role of inhalant allergens in atopic dermatitis. In: Reitamo S, Luger TA, Steinhoff M, editors. Text book of Atopic Dermatitis. London: Informa UK Ltd, 2008; p.101-15.
16. **Watson W, Kapur S.** Atopic dermatitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2011;7;S4.
17. **Dermatitis atopi.** WebMD [homepage on the Internet]. Nodate [cited 2010 April 30]. Available from: <http://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/eczema/tc/atopic-dermatitis-topic-overview>
18. **Esmail FT.** Skin barrier function and atopic eczema. *Current Allergy and Clinical Immunology.* 2011;24(4):193-8.
19. **Chu DH.** Development and structure of skin. In: Goldsmith LA, Katz LI, Gilchrest BA, Paleer AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (Eighth Edition). New York: McGraw Hill Inc, 2012; p.58-75.
20. **Wasitaatmadja SM.** Anatomi kulit. In: Hamzah M, Aisah S, editors. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin (Edisi ke-5). Jakarta: FKUI, 2007; p.3-6.
21. **Wasitaatmadja SM.** Faal kulit. In: Hamzah M, Aisah S, editors. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin (Edisi ke-5). Jakarta: FKUI, 2007; p.7-8.
22. **Pastore S, Mascia F, Giustizieri ML, Giannetti A, Girolomoni G.** Pathogenetic mechanisms of atopic dermatitis. *Archiv in Immunologic et*

- Terapie Experimentalis. 2000;48:497-504.
23. **Cork MJ, Danby S, Vasilopoulos Y, Moustafa M, MacGowan A, Varghese J, et al.** Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. In: Reitamo S, Luger TA, Steinhoff M, editors. Textbook of Atopic Dermatitis. London: Informa UK Ltd, 2008; p.35-57.
 24. **Brown SJ, Irvine AD.** Atopic eczema and the filaggrin story. *Semin Cuan Med Surg.* 2008;27:128-37.
 25. **Bieber T.** Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010; 22(2):125-37.
 26. **Soebaryo RW.** Imunopatogenesis dermatitis atopik. In: Boediardja SA, Sugito TL, Indriatmi W, Devita M, Prihianti S, editors. Dermatitis Atopik. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2009; p.1-11.
 27. **Heine RG, Hill DJ, Hosking CS.** Role of food allergens in atopic dermatitis. In: Reitamo S, Luger TA, Steinhoff M, editors. Textbook of Atopic Dermatitis. London: Informa UK Ltd, 2008; p.85-99.
 28. **Roesyanto ID.** Peran alergi makanan pada dermatitis atopik. In: Boediardja SA, Sugito TL, Indriatmi W, Devita M, Prihianti S, editors. Dermatitis atopik. Jakarta: Balai penerbit FKUI, 2009; p.12-20.
 29. **Leung DYM.** Staphylococcus aureus in atopic dermatitis. Dalam: Reitamo S, Luger TA, Steinhoff M, editor. Text book of Dermatitis atopik. London: Informa UK Ltd, 2008; p.59-68.
 30. **Remitz A, Reitamo S.** The clinical manifestations of atopic dermatitis. In: Reitamo S, Luger TA, Steinhoff M, editors. Textbook of Atopic Dermatitis. United Kingdom: Informa UK ltd, 2008; p.1-12.
 31. **Arndt J, Smith N, Tausk F.** Stress and atopic dermatitis. *Curr allergy asthma.* 2008;4:312-17.
 32. **Suarez AL, Feramisco JD, Koo J, Steinhoff M.** Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(1):7-15.