

KETIDAKSEIMBANGAN TH-2 DAN TH-1 PADA DERMATITIS ATOPIK

¹ Endang Sutedja, ¹ Sudigdoadi, ² Hardyanto Soebono, ³ Ponpon S. Idjradinata

¹ Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS. Hasan Sadikin Bandung

² Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada/RSUP Dr. Sardjito Jogjakarta

³ Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS. Hasan Sadikin Bandung

ABSTRAK

Dermatitis atopik (DA) adalah suatu penyakit kulit spesifik, dasarnya reaksi atopik dan kekambuhannya dipengaruhi oleh berbagai faktor lingkungan. Pengaruh lingkungan tersebut menyebabkan perubahan limfosit T-helper 0 (Th-0) ke arah Th-2. Suatu penelitian dirancang untuk melihat pengaruh pemajanan kasein susu sapi sebagai alergen terhadap kultur limfosit darah perifer anak penderita DA dan kontrol terhadap perubahan aktivitas Th-2 dan Th-1. Diagnosis DA ditegakkan berdasarkan kriteria Hanifin-Rajka, kelompok kontrol adalah anak yang menderita penyakit kulit selain DA yang tidak mempunyai dasar atopi dan anak sehat yang tidak mempunyai dasar atopi. Studi eksperimental terhadap kultur limfosit yang dipajani kasein susu sapi. Aktivitas Th-2 dan Th-1 diukur dengan menghitung kadar IL-4 dan IFN- γ dengan metode ELISA. Dari 19 anak penderita DA yang terdiri dari 6 laki-laki dan 13 wanita dengan umur rata-rata 6 tahun, kasein susu sapi dapat meningkatkan kadar IL-4 ($170,15 \pm 39,56$ pg/ml) lebih tinggi dibandingkan IFN- γ ($97,68 \pm 36,79$) dengan $p < 0,01$. Dari 17 anak kelompok kontrol yang terdiri dari 9 laki-laki dan 8 wanita dengan umur rata-rata 7 tahun, peningkatan kadar IFN- γ ($17,67 \pm 8,59$ pg/mL) lebih tinggi daripada IL-4 ($9,71 \pm 5,28$ pg/mL) dengan $p < 0,01$. Kesimpulan: kasein susu sapi dapat menyebabkan ketidakseimbangan Th-2 dan Th-1 pada kultur limfosit darah perifer anak penderita dermatitis atopik.

Kata kunci: Dermatitis atopi, alergi susu sapi, kasein susu sapi, interleukin-4, interferon gama

TH-1 AND TH-2 IMBALANCE IN ATOPIC DERMATITIS

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a specific skin disease based on atopic reaction and its recurrence is caused by several environment factors. These factors were said to induce changes within the cluster of lymphocyte helpers (from Th-0 to Th-2). An experimental study of the effect of the lymphocytes peripheral blood culture exposure to casein element in cow's milk was done by recruiting numerous numbers of children diagnosed with atopic dermatitis as the study group and children without previous history of atopic of any kind as the control group. The activities of Th-2 and Th-1 were then measured by calculating the value of IL-4 and γ -IFN through ELISA method. Out of a total 19 children in the study group consisting of 6 boys and 13 girls with rate of age 6 years old, it is found that casein was able to increase the value of IL-4 (170.15 ± 39.56 pg/mL) compared to γ -IFN (97.68 ± 36.79 pg/mL) ($p < 0.01$). In control group consisting of 9 boys and 8 girls with rate of age 7 years old, casein causes a higher increase in the value of γ -IFN (17.67 ± 8.59 pg/mL) compared to IL-4 (9.71 ± 5.28 pg/mL) ($p < 0.01$). The conclusion derived from this study is that casein causes an imbalance of Th-2 and Th-1 in the lymphocytes peripheral blood culture of children with atopic dermatitis.

Key words: Atopic dermatitis, cow's milk allergy, cow's milk casein, interleukin-4, γ -interferon

PENDAHULUAN

Dermatitis atopi (DA) merupakan peradangan kulit spesifik, ditandai dengan rasa gatal yang intensif disertai lesi kulit yang karakteristik. Penyakit ini berjalan kronik dan residif, ditemukan pada semua usia dan merupakan salah satu bentuk penyakit atopi yang sering ditemukan pada anak sebelum usia 5 tahun.¹ DA merupakan penyakit yang disebabkan oleh berbagai faktor (*multifactorial disease*).² Para peneliti sepakat bahwa DA mempunyai predisposisi genetik serta faktor lain yang digolongkan kedalam faktor lingkungan hidup penderita.^{3,4} Sebagai penyakit yang diturunkan secara genetik, DA diturunkan melalui interaksi yang kompleks pada beberapa gen yang terletak pada lebih dari satu lokus genetik. Beberapa kromosom yang diketahui bertanggung jawab dalam produksi IgE berlebih di antaranya adalah lokus DR pada kromosom 6, yang berperan pada pengenalan aeroalergen, kromosom 5q, yang berperan pada pelepasan sitokin yang mempengaruhi produksi IgE, serta kromosom 11, yang berperan sebagai reseptor IgE dengan afinitas kuat pada mastosit.⁵ Sedangkan lingkungan terbukti merupakan faktor penting sebagai pencetus pada penderita yang mempunyai predisposisi genetik,² sehingga pengendalian lingkungan memberikan harapan sebagai salah satu upaya untuk mengendalikan DA.

Di antara faktor lingkungan yang mempengaruhi kekambuhan DA pada bayi dan anak adalah makanan, terutama makanan yang banyak mengandung protein seperti susu sapi, telur ayam, ikan laut, dan kacang-kacangan.⁷ Jenis molekul protein yang merupakan unsur utama sebagai alergen makanan adalah glikoprotein yang pada umumnya larut dalam air, tahan panas, serta stabil dalam suasana asam, dengan berat molekul 10 – 70 kilodalton.⁸ Berbagai laporan tentang hubungan antara alergi susu sapi dan kekambuhan DA telah banyak dilaporkan para peneliti di dunia, termasuk di Asia dan Indonesia.⁹⁻¹¹ Kasein merupakan alergen utama yang terdapat pada susu sapi dengan konsentrasi 80%.¹² Baby dkk. menemukan bahwa pada penderita DA yang alergi terhadap susu sapi, kasein memberi reaksi positif terhadap tes kulit serta menyebabkan peninggian IgE terhadap kasein.¹²

Limfosit T memegang peranan penting dalam respons imun spesifik yang dapat bertindak sebagai sel efektor maupun sebagai sel regulator. Fungsi tersebut dimungkinkan dengan adanya ekspresi molekul permukaan yang berperan sebagai *reseptor cutaneous lymphocyte antigen (CLA)*,¹⁴ serta sitokin yang dihasilkan secara selektif. Dalam kasus atopi yang sangat berperan adalah sel T helper (CD4+). Dalam perkembangannya, limfosit T helper perawan (Th-0) akan mengalami perubahan ke arah Th-1 atau Th-2, tergantung pada antigen yang mempengaruhinya. Pada orang atopi, perubahan akan bergeser ke arah Th-2 sehingga akan menyebabkan bertambahnya produksi IL-4. Ternyata IL-4 merupakan sitokin kunci untuk produksi IgE.^{15,16}

Dari berbagai penelitian dapat disimpulkan bahwa susu sapi mengandung kasein yang bersifat alergen, yang akan menjadi faktor risiko untuk terjadinya DA pada orang atopi. Penelitian di bawah ini dimaksudkan untuk melihat perubahan aktivitas Th-1 dan Th-2 dari penderita DA setelah dipajan dengan kasein susu sapi.

SUBJEK DAN METODE

Penelitian ini adalah penelitian kasus kontrol dilanjutkan dengan penelitian eksperimental terhadap kultur limfosit dari kedua kelompok yang diberi perlakuan dengan pemajanan ekstrak kasein susu sapi dengan beberapa fraksinya. Pada kasus kontrol dilakukan pengukuran kadar IgE total di dalam serum, kadar IgE spesifik terhadap susu sapi, serta pemeriksaan uji kulit terhadap susu sapi. Sedangkan pada penelitian eksperimental dilakukan pengukuran aktivitas limfosit Th-2 dengan mengukur kadar IL-4 dan aktivitas limfosit Th-1 dengan mengukur kadar IFN- γ .

Peserta penelitian adalah anak umur 2–14 tahun yang menderita dermatitis atopik (DA) sebagai subjek penelitian, sedangkan kelompok kontrol adalah anak sehat atau yang menderita penyakit kulit lain selain DA dan menurut anamnesis tidak termasuk kedalam golongan yang atopi.

Pemeriksaan klinis dilakukan di Sub Unit Alergi dan Imunologi Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin/Fakultas Kedokteran

Universitas Padjadjaran Bandung, sedangkan kelompok kontrol diambil penderita penyakit kulit lain selain DA di rumah sakit di atas dan anak sehat yang diambil dari Yayasan Anak Yatim Alfin dalam rangka pemeriksaan rutin.

Pemeriksaan laboratorium darah rutin serta pemeriksaan kadar IgE total dan IgE spesifik terhadap susu sapi dilakukan di laboratorium klinik Prodia Bandung, sedangkan pemeriksaan kultur limfosit, pemajanan kasein serta perhitungan IL-4 dan IFN γ dilakukan di Laboratorium Ilmu Hayati Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

Diagnosis berdasarkan anamnesis dan klinis kriteria Hannifin-Rajka, sedangkan untuk mengukur gradasi gejala klinis pada kelompok DA diukur dengan mengukur skor dari beratnya penyakit berdasarkan metode SCORAD dari *European Task Force on Atopic Dermatitis*.¹⁷

Tes kulit diukur dengan metode uji gores,¹⁸ berdasarkan mekanisme reaksi tipe I terhadap susu sapi di daerah volar antebrahii, dengan jarum steril no 26, dengan bahan uji ekstrak susu sapi dari Laboratorium Alergen Pertama Indonesia (LAPI), dr. Indrajana Jakarta. Kadar IgE di dalam serum subjek penelitian diukur dengan metode *microparticle enzyme immunoassay (MEIA) technology*, menggunakan kit The Ixq Total IgE assay dari pabrik Abbott Laboratories Diagnostics Division USA. Pemeriksaan kadar IgE spesifik dalam serum dilakukan di Laboratorium Klinik Prodia Bandung dengan teknik imunoenzimatik, menggunakan reagens "Ala STAT EIA Allergen-Specific IgE" buatan pabrik "Diagnostics Products Corporation Los Angeles USA". Kadar IgE spesifik diukur dengan Phagedas reading unit per mililiter (pru/mL), gradasinya dinyatakan dengan semikuantitatif dalam lima kelas.

Studi eksperimental dilakukan terhadap limfosit T dari kedua kelompok yang berasal dari darah perifer setelah dilakukan proses pemisahan limfosit dengan metode *ficoll histopaque density gradient*. Kemudian limfosit tersebut di kultur dengan menggunakan mikroplat dengan sumur 8x12. Pada sumur dipapar dengan PHA sebagai mitogen umum dan kasein sebagai alergen spesifik, dieramkan dalam inkubator CO₂, dilakukan panen setelah hari ketiga untuk yang dipapar PHA dan hari keenam untuk yang dipajan

kasein. Untuk mengukur kadar IL-4 dan IFN γ dalam keadaan tanpa dipajan, setelah dipajan dengan PHA, serta setelah dipajan dengan kasein susu sapi dengan metode ELISA. Pengukuran dinyatakan dalam *optical density (OD)*, selanjutnya dikonversi menjadi pikogram per mililiter (pg/mL).

Analisis statistik yang dilakukan adalah analisis interim untuk mengukur besaran sampel, t tes untuk melihat kesetaraan, dan uji statistik dengan MANOVA (*multiple analysis of variance*) untuk membuktikan perbedaan kadar IL-4 dan IFN γ yang diproduksi limfosit dalam kultur masing-masing kelompok perlakuan, di antara kasus dan kontrol. Juga dilakukan analisis delta, yaitu selisih kadar IFN γ dan IL-4 tanpa pajanan, serta dengan berbagai pajanan, serta uji Spearman dan Pearson untuk melihat korelasi.

HASIL PENELITIAN

Selama kurun waktu penelitian diperoleh subjek penelitian sebanyak 36 orang, yang terdiri dari 19 orang penderita dermatitis atopik (DA), 6 laki-laki dan 13 perempuan dengan usia $6,9 \pm 2,8$ tahun dan 17 orang kelompok kontrol (9 laki-laki dan 8 perempuan dengan usia $7,9 \pm 3,0$ tahun). Dari 19 penderita DA, sebanyak tujuh orang (36,8%) tergolong ringan, tiga orang (15,8%) tergolong sedang, dan sembilan orang (47,4%) tergolong berat (SCORAD). Kadar IgE total pada kelompok DA adalah $526,61 \pm 1273,41$ SI, sedangkan pada kelompok kontrol kadar IgE total $342,19 \pm 807,55$ SI. Hasil tersebut secara statistik perbedaannya tidak bermakna ($p > 0,05$). Dari 19 orang kelompok studi didapatkan tujuh orang yang memberikan hasil IgE spesifik terhadap susu sapi positif, yang terdiri dari dua orang yang positif kelas 3, seorang positif kelas 2, dan empat orang positif kelas 1, sedangkan 12 orang di antaranya IgE spesifik susu sapi negatif. Pada kelompok kontrol (17 orang) semuanya memberikan hasil negatif. Dengan menggunakan uji statistik Fisher exact test, ternyata nilai $p = 0,006$.

Hasil uji kulit dengan susu sapi didapatkan dari 19 subjek penelitian, ditemukan empat anak (21,05%) memberikan hasil uji kulit positif, dan 15 anak (78,95%) memberikan hasil negatif. Dengan uji Fisher ternyata tidak ada hubungan antara hasil uji kulit dengan

ekstrak susu sapi dengan diagnosis DA ($p > 0,05$).

Kadar IL-4 pada kelompok DA dan kontrol pada penyakit atopi terdapat suatu model atau paradigma ketidakseimbangan antara produksi sitokin yang berasal dari sel Th-1 dan Th-2. Secara konseptual sel Th-2 adalah limfosit yang bisa secara langsung mengenali alergen protein (*peptide allergen*), dan di dalam proses

alergi ia berperan di dalam aktivasi mastosit dan eosinofil.²¹ Sekresi utama Th-2 adalah IL-4, sehingga dalam penelitian kami mencoba mengukur IL-4 sebagai parameter adanya perubahan aktivitas limfosit. Hasil pemeriksaan IL-4 sebelum dan sesudah dipajan dengan kasein pada kultur limfosit dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 1 Kadar IL-4 pada Kultur Limfosit (pg/mL) Tanpa dan dengan Pemajanan Antigen/Mitogen

	DA (n=19)	Kontrol (n=17)	p
TP	27,33 ± 22,04	37,42 ± 18,02	0,1449
PHA	69,82 ± 10,86	41,54 ± 17,10	0,0000
Kasein	197,49 ± 42,29	47,14 ± 17,48	0,0000
δ (delta)	170,15 ± 39,56	9,71 ± 5,28	0,0000

Ket:

TP = tanpa paparan

PHA = setelah dipapar dengan phytohaemagglutinin (mitogen)

Kasein = setelah dipapar dengan kasein susu sapi (antigen)

δ (delta) = perbedaan kadar yang tanpa paparan (TP) dengan yang dipapar Kasein

Dari tabel di atas nampak bahwa limfosit T sebelum adanya pemajanan akan menghasilkan kadar IL-4 yang tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok. Setelah pemaparan dengan PHA sebagai mitogen umum, terjadi peningkatan kadar IL-4 pada kelompok DA dan kontrol dengan perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Demikian pula setelah pemaparan dengan kasein susu sapi, terjadi peningkatan kadar IL-4 yang berbeda bermakna pada DA dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Peningkatan kadar IL-4 setelah dipapar dengan kasein susu sapi dilihat

dari delta, ternyata pada kelompok DA peningkatannya lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,001$).

Kadar IFN-γ pada Kelompok DA dan Kontrol

Untuk melihat adanya ketidakseimbangan antara Th-1 dan Th-2, maka selain pengukuran kadar IL-4, pada penelitian ini diukur pula kadar IFN-γ baik sebelum dipajan, sesudah dipajan dengan PHA, serta setelah dipajan dengan kasein susu sapi.

Tabel 2 Kadar IFN-γ pada Kultur Limfosit (pg/mL) tanpa dan dengan Pemajanan Antigen/Mitogen

	DA (n=19)	Kontrol (n=17)	p
TP	20,10 ± 18,09	21,02 ± 14,03	0,8655
PHA	44,44 ± 13,80	29,75 ± 13,01	0,0024
Kasein	117,78 ± 36,48	38,70 ± 11,15	0,0001
δ (delta)	97,68 ± 36,79	17,67 ± 8,59	0,0001

Keterangan: TP = tanpa pajanan; PHA = setelah dipajan dengan *phytohaemagglutinin* (mitogen)

Kasein = setelah dipajan dengan kasein susu sapi (antigen); δ (delta) = perbedaan kadar yang tanpa pajanan (TP) dengan yang dipajan Kasein

Dari tabel di atas tampak bahwa baik pada kelompok DA maupun kelompok kontrol, sebelum dilakukan pemajanan ternyata menghasilkan IFN-γ dengan kadar hampir sama ($p > 0,05$). Setelah dipajan dengan PHA, pada kedua kelompok terjadi peningkatan kadar IFN-γ, akan tetapi

peningkatan pada kelompok DA lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Setelah dipajan dengan kasein susu sapi, peningkatan kadar IFN-γ pada kelompok DA lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$).

Tabel 3. Peningkatan Kadar (Delta) IL-4 dan IFN- γ (pg/mL) Tanpa dan Sesudah Dipajan Kasein pada Kelompok DA dan Kontrol

	Delta IL-4	Delta IFN- γ	p
DA (n=19)	170,15 \pm 39,56	97,68 \pm 36,79	0,000
Kontrol (n=17)	9,71 \pm 5,28	17,67 \pm 8,59	0,000

Tabel di atas menunjukkan bahwa pada kelompok DA setelah dipajan kasein susu sapi terjadi peningkatan kadar IL-4 lebih besar daripada kadar IFN- γ pada kultur limfosit yang sama ($p < 0,01$).

Kesimpulan dari penelitian ini didapatkan bahwa sebelum dilakukan pemajanan, ternyata pada kelompok DA menghasilkan IL-4 yang hampir sama dengan kelompok kontrol ($p > 0,05$), demikian pula halnya IFN- γ . Setelah dirangsang dengan alergen (PHA sebagai mitogen umum atau kasein susu sapi sebagai alergen spesifik), pada kelompok DA akan menghasilkan baik IL-4 maupun IFN- γ yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pemajanan kasein susu sapi sebagai alergen spesifik pada penderita DA (atopi) akan menyebabkan ketidakseimbangan Th-2 dan Th-1 (aktivitas Th-2 lebih tinggi dibandingkan dengan Th-1), yang secara bermakna berbeda terbalik dengan kelompok kontrol, yaitu aktivitas Th-1 lebih tinggi dibanding Th-2.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian kami mengenai kadar IgE pada DA memperkuat penelitian yang dilakukan oleh Sudigdoadi bahwa IgE total tidak dapat lagi dipertahankan sebagai suatu petanda pada DA, oleh karena DA tidak selalu diikuti peningkatan IgE total.¹⁸ Hal tersebut dapat diterangkan karena IgE total merupakan hasil produksi yang dikontrol dari beberapa gen (poligenik), sehingga peningkatan IgE total bukan pada penyakit atopi saja akan tetapi juga terdapat pada penyakit psoriasis,¹⁹ infestasi parasit dalam usus, dan pada keadaan sindrom hiper IgE.²⁰ Selain itu hasil penelitian kami mengenai spesifisitas IgE terhadap susu sapi mengisyaratkan bahwa kadar IgE spesifik terhadap susu sapi ada hubungan dengan diagnosis DA secara Hanifin-Rajka. Dengan kata lain, pemeriksaan IgE spesifik terhadap susu sapi dapat dipakai sebagai petanda diagnosis DA pada anak ($p = 0,006$). Hasil tersebut sesuai dengan hasil penelitian

Sudigdoadi yang menyatakan bahwa pemeriksaan IgE spesifik dapat diterima sebagai pemeriksaan petanda atopi bagi penderita DA.¹⁸

Penelitian kami juga menunjukan juga hasil uji kulit (SS) tidak dapat dipakai sebagai petanda diagnostik DA pada anak. Berbeda dengan hasil penelitian Sudigdoadi, uji kulit dengan tungau debu rumah (TDR) dapat dipakai sebagai petanda diagnosis DA pada orang dewasa.¹⁹

Parameter yang secara langsung menunjukkan adanya respons imun terhadap pajanan alergen adalah sekresi sitokin dari limfosit T. Pada DA ada suatu keadaan yang disebut sebagai ketidakseimbangan pola sekresi Th-2 dan Th-1.

Hasil penelitian kami mengenai fungsi limfosit T menunjukan bahwa limfosit pada kelompok DA sebelum dirangsang dengan alergen tertentu akan menghasilkan IL-4 dan IFN- γ dalam jumlah yang setara dengan kelompok kontrol. Hal ini membuktikan bahwa pada keadaan tidak terangsang dengan alergen tertentu, limfosit T pada kelompok DA menunjukkan aktivitas yang sama dengan kelompok kontrol dalam memproduksi IL-4 dan IFN- γ . Setelah dirangsang dengan PHA sebagai mitogen umum, pada kelompok DA akan menghasilkan IL-4 maupun IFN- γ yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.²² Demikian pula halnya setelah dirangsang kasein susu sapi, terjadi peningkatan IL-4 dan IFN- γ . Peningkatan tersebut pada kelompok DA jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dari hasil tersebut di atas dapat disimpulkan bahwa aktivitas limfosit T (Th-1 atau Th-2) pada kelompok DA apabila dirangsang dengan mitogen, akan terjadi aktivitas berlebih dibandingkan dengan limfosit T pada kelompok kontrol. Respons tersebut disebabkan oleh karena limfosit T penderita DA memiliki reseptor (TCRA) yang dapat bereaksi dengan kasein susu sapi.¹³ Dengan kata lain, pada tingkat selular, perangsangan alergen tertentu dapat menyebabkan respons imun. Hal tersebut akan menunjang mekanisme

inflamasi imunologik yang terjadi pada penderita DA. Untuk menyokong hipotesis bahwa DA merupakan suatu penyakit kulit dengan spektrum "Th-2 disease", yang berarti pada DA terjadi disregulasi imun, yaitu terjadi pergeseran ke arah Th-2, maka dilakukan pengukuran peningkatan kadar IL-4 dan IFN- γ pada keadaan tanpa pajanan dan sesudah dipajan dengan kasein susu sapi (δ), baik pada kelompok DA maupun kelompok kontrol, dan selanjutnya dibandingkan antara peningkatan kadar IL-4 dan IFN- γ pada kedua kelompok tersebut.

Penelitian kami mengenai tingginya kadar IL4 dibandingkan dengan IFN- γ pada kelompok DA setelah dipajan kasein susu sapi menunjukkan bahwa terjadi peningkatan aktivitas Th-2 lebih tinggi dibandingkan aktivitas Th-1. Hasil tersebut di atas dapat diartikan bahwa pada perangsangan kasein susu sapi dari luar terhadap penderita DA akan terjadi peningkatan sitokin IL-4 juga IFN- γ . Peningkatan IL-4 akan merangsang limfosit B menghasilkan IgE, sedangkan IFN- γ akan menghambat pembentukan IgE, akan tetapi oleh karena peningkatan IL-4 lebih besar dibandingkan dengan IFN- γ , maka akan mengakibatkan peningkatan IgE dan hal tersebut akan menyebabkan eksaserbasi DA. Di lain pihak, yaitu pada kelompok kontrol, pemajanan kasein susu sapi tersebut menyebabkan peningkatan kadar IFN- γ lebih besar daripada peningkatan IL-4 pada kultur yang sama ($p < 0,01$), atau dapat disimpulkan pada kelompok kontrol terjadi peningkatan aktivitas Th-1 yang lebih besar dibandingkan dengan Th-2. Hasil tersebut dapat menerangkan pada kontrol apabila dirangsang dengan kasein susu sapi, akan menimbulkan peningkatan IFN- γ lebih besar daripada IL-4, sehingga keadaan ini akan menyebabkan penghambatan produksi IgE oleh limfosit B. Dengan kondisi tersebut tidak terjadi proses peradangan dan tidak menyebabkan kelainan kulit. Dari hasil di atas dapat disimpulkan, hasil penelitian ini sesuai dengan hipotesis dari Romagnani, bahwa pada atopi umumnya dan DA khususnya terjadi pergeseran ke arah Th-2.²³ Keadaan tersebut disebabkan oleh karena faktor genetik yang menyebabkan kelainan produksi IL-4 dan aktivitas Th-2, dan faktor lingkungan yang berperan mempengaruhi perubahan Th-0 menjadi Th-2. Kelainan genetik disebabkan oleh karena adanya

defek intrinsik dari sekresi IFN- γ sehingga tidak dapat menghambat peningkatan IL-4 apabila dirangsang oleh alergen lingkungan.²⁴ Kelainan intrinsik tersebut dapat menyebabkan respons Th-2 yang persisten sejak lahir sampai anak-anak, pada anak atopi dan akhirnya dapat menyebabkan penyakit.²⁵

DAFTAR PUSTAKA

1. Robinowitz LG, Esterly NB. Atopic dermatitis and ichtiosis vulgaris. *Ped.* in Rev. 1994;15: 220-62.
2. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis (atopic eczema). Dalam: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, Goldsmith LA, dkk, penyunting. *Dermatology in general medicine*. Edisi ke-6. New York: McGraw-Hill Inc; 2003. h. 1180-94.
3. Rajka G. On definition and framework of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989;144 (Suppl): 10-2.
4. Larsen FS. Genetic epidemiology of atopic dermatitis. Dalam: Williams HC, penyunting. *Atopic dermatitis, the epidemiology, causes, and prevention of atopic eczema*. Cambridge University Press; 2000. h. 113-24.
5. William HC. Epidemiology of atopic dermatitis: recent advances and future predictions. Dalam: Wuthrich B, penyunting. *Current problems in dermatology. The atopy syndrome in third millennium*; 1999;28.h.7-16.
6. Cauto RV, Frieden I, Krafcick BR. Diet and dermatitis atopic. *J Am Acad Dermatol*. 1986; 15: 543-5.
7. Reese G, Lehrer SB. Food allergen. Dalam: Marianne, Freeri, Brett, penyunting. *Food hypersensitivity and adverse reactions*. Marcel Dekker Inc; 1999. h. 69-89.
8. Sutedja E. Evaluasi system nilai Svensson pada diagnosis dermatitis atopik di rumah sakit Hasan Sadikin Bandung. Tesis. Universitas Indonesia;1988.
9. David TJ. Anaphylactic shock during elimination diets for severe atopic eczema. *Arch. Dis. Childhood*. 1984;59: 983-6.
10. Widianoro Y. Alergi makanan pada penderita dermatitis atopik di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Tesis. Bandung: FK UNPAD; 1995.

11. Benton EC, Barnetson RC. Skin reaction to food in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1985.h.129-32.
12. Babi LFS, Picker LJ, Soter MTP. Circulating allergenreactive T cells from patients with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis express the skin-selective homing receptor the cutaneous lymphocyte associated antigen (CLA). *J Exp Med.* 1995;181.h.1935-40.
13. Romagnani S. The Th-2 hypothesis in allergy "eppur si muove". *Allergy Clin. Immunol. Intern.* 1998: h.14-20.
14. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological, and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994;5(suppl 5): 5-36.
15. Buckley H. IgE and the pathogenesis of atopic eczema. Dalam: Pichler WJ, Stagler BM, Dahinden CA, penyunting. *Progress in allergy and clinical immunology.* Toronto: Hogrefe & Huber Publisher; 1989. h.336-9.
16. Leung DYM, Hamid Q. The immunology of atopic dermatitis. Dalam: Leung DYM, penyunting. *Atopic dermatitis: from pathogenesis to treatment.* Texas: RG Landes Co. and Chapman & Hall; 1996.h.113-4.
17. Naorman PS. Skin testing. Dalam: Rose NR, Fridman H, and Fabey J, penyunting. *Manual of clinical laboratory. Immunology.* Edisi ke-3. Washington DC: American Society for Microbiology;1986. h.660-3.
18. Sudigdoadi. Molekul IgE pada sel Langerhans epidermal sebagai petanda diagnosis dermatitis atopik. *Desertasi.* Bandung: Unpad; 1995.
19. Juhlin L, Johansson SGO, Benich H, Hogman C, Thyresson N. Immunoglobulin E ion dermatoses. *Arch Dermatol.* 1969;100. h.12-6.
20. Suomalainen H, Soppi E. Lymphocyte response to cow's milk proteins in patients with cow's milk allergy: relationship to antigen exposure. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994;5:20-6.
21. Wahn U, Ganster G. Cow's milk proteins as allergen. *Eur J Pediatr.* 1982: 138-94.
22. Romagnani S. Regulation of the development of type 2 T helper cells in allergy. *Curr Opin Immunol.* 1994;6: 838.
23. Prescoff SC Macaubas C, Smoelacombe T, Hold BJ. Development of allergen specific T cell memory. Dalam: *Atopic and normal children.* *Lancet.* 1998;353:196-200.
24. Koning H, Neijens HJ, Boest MRM, orange T cell subset and cytokines in allergic and non-allergic children, analysis of IL-4, IFN- γ and IL 13 mRNA expression and protein production cytokine. 1997.h.417-24.