

RESPONS IMUN PADA PENYAKIT IMPETIGO: BIOMARKER KUANTITATIF UNTUK DIAGNOSIS DAN EVALUASI TERAPI

Dwi Indria Anggraini^{1*}, Irfannuddin², Yuli Kurniawati³, Nita Parisa⁴

¹⁻⁴Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Email Korespondensi: dwiindriaanggraini6@gmail.com

Disubmit: 21 Januari 2026 Diterima: 12 Agustus 2026 Diterbitkan: 01 September 2026
Doi: <https://doi.org/10.33024/mahesa.v6i9.24672>

ABSTRACT

Impetigo is a common bacterial skin infection in children. Impetigo, primarily caused by Staphylococcus aureus and Group A Streptococcus (GAS). Along with changes in microbiological patterns and increasing antibiotic resistance, a better understanding of immunopathogenesis and measurable biological parameters is needed to assist in the diagnosis and evaluation of therapy in impetigo. This study aims to discuss innate and adaptive immune responses in impetigo and identifies quantitative biomarkers that have the potential to be used in clinical practice and research. The literature search was conducted using Google Scholar, ProQuest, PubMed, ScienceDirect, and the Wiley Online Library for publications from 2015 to 2025. The results of the synthesis show that activation of the innate immune response begins with pathogen recognition through PRRs on keratinocytes, followed by the release of proinflammatory cytokines, recruitment of neutrophils/macrophages, formation of NETs, and an increase in antimicrobial proteins. In S. aureus infection, colonization is influenced by adhesins (ClfB, SasG) and tissue damage is mediated by exfoliative toxins (ET), while immune evasion involves SpA, leukocidins, and inhibition of adaptive immune response formation. In GAS infection, virulence is influenced by M protein and various toxins/enzymes that can disrupt chemotaxis and neutrophil function. Potential quantitative biomarkers include leukocyte and neutrophil counts, CRP, IL-6, ROS, as well as more specific candidates such as ET-A/ET-B, PVL-SA, and SpyCEP. In the adaptive immune response, anti-SpA IgG3 has the potential to be a more specific marker for S. aureus infection, whereas ASO and ADB can support confirmation of GAS infection by considering age and geographic variation. The combination of general inflammatory biomarkers and more pathogen-specific biomarkers has the potential to accelerate diagnostic confirmation and assist in monitoring therapeutic response in impetigo.

Keywords: Quantitative Biomarkers, Impetigo, Immunopathogenesis, Innate Immune Response, Adaptive Immune Response.

ABSTRAK

Impetigo merupakan infeksi bakteri kulit yang sering dijumpai pada anak. Penyebab utama impetigo adalah infeksi *Staphylococcus aureus* dan *Group A Streptococcus* (GAS). Seiring perubahan pola mikrobiologi dan meningkatnya resistensi antibiotik, diperlukan pemahaman imunopatogenesis yang lebih baik serta parameter biologis yang dapat diukur untuk membantu diagnosis dan

evaluasi terapi pada impetigo. Penelitian ini bertujuan untuk membahas respons imun bawaan dan adaptif pada impetigo, serta mengidentifikasi biomarker kuantitatif yang berpotensi digunakan dalam praktik klinis maupun penelitian. Penelusuran literatur dilakukan pada *Google Scholar*, *ProQuest*, *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Wiley online library* untuk publikasi tahun 2015-2025. Hasil sintesis menunjukkan bahwa aktivasi respons imun bawaan dimulai dari pengenalan patogen melalui PRR pada keratinosit, diikuti pelepasan sitokin proinflamasi, rekrutmen neutrofil/makrofag, pembentukan NETs, serta peningkatan protein antimikroba. Pada *S. aureus*, kolonisasi dipengaruhi adhesin (ClfB, SasG) dan kerusakan jaringan dimediasi oleh toksin eksfoliatif (ET), sementara evasi imun melibatkan SpA, leukosidin, dan penghambatan pembentukan respons adaptif. Pada GAS, virulensi dipengaruhi protein M dan berbagai toksin/enzim yang dapat mengganggu kemotaksis serta fungsi neutrofil. Biomarker kuantitatif yang potensial meliputi jumlah leukosit dan neutrofil, CRP, IL-6, ROS, serta kandidat yang lebih spesifik seperti ET-A/ET-B, PVL-SA, dan SpyCEP. Pada respons adaptif, IgG3 anti-SpA berpotensi menjadi penanda yang lebih spesifik untuk infeksi *S. aureus*, sedangkan ASO dan ADB dapat mendukung konfirmasi infeksi GAS dengan mempertimbangkan variasi usia dan geografis. Kombinasi biomarker inflamasi umum dan biomarker yang lebih spesifik terhadap patogen berpotensi mempercepat diagnosis dan membantu pemantauan respons terapi pada impetigo.

Kata Kunci: Biomarker Kuantitatif, Impetigo, Imunopatogenesis, Respons Imun Bawaan, Respons Imun Adaptif.

PENDAHULUAN

Impetigo merupakan infeksi bakteri pada kulit superfisial yang sering ditemukan pada anak-anak. Secara etiologis, penyakit ini disebabkan oleh bakteri *Group A Streptococcus* (GAS) atau *Streptococcus pyogenes*, dan *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Data mikrobiologi terbaru, menunjukkan bahwa *S. aureus* kini menjadi patogen tersering dalam kasus impetigo (Alotaibi et al., 2021). Hingga saat ini, impetigo tetap menjadi perhatian dalam praktik klinis, karena potensi penyebarannya yang cepat, meskipun secara klinis tergolong ringan dan sering kali dapat sembuh tanpa komplikasi.

Secara klinis, impetigo dapat diklasifikasikan menjadi dua tipe, yaitu bulosa dan non-bulosa. Kedua tipe ini, memiliki karakteristik morfologis dan etiologis yang berbeda, namun sama-sama

melibatkan aktivasi sistem imun bawaan dan adaptif sebagai respons terhadap invasi patogen. Respons inflamasi seluler pada impetigo ditandai oleh infiltrasi sel imun, terutama neutrofil, makrofag, dan limfosit T yang berperan dalam fagositosis dan sekresi sitokin proinflamasi. Studi imunohistologis menunjukkan bahwa lesi kulit dengan bula intraepidermal maupun subepidermal, mengalami peningkatan kepadatan sel CD68⁺, CD20⁺, serta sel T sitotoksik yang signifikan. Hal ini menandakan adanya aktivasi imun seluler yang intens pada fase akut penyakit ini (Feng et al., 2025). Keterlibatan toksin eksfoliasi serta enzim-enzim sitotoksik utama pada jaringan inang berperan penting dalam pembentukan antibodi spesifik yang menggambarkan respon imun adaptif terhadap bakteri. Peran antibodi spesifik ini, bersama dengan peran

autoantibodi dan protein struktural epidermis, juga penting dalam patogenesis impetigo (Robinson et al., 2023).

Pemahaman mengenai mekanisme imunologis dan inflamasi yang mendasari kedua tipe impetigo sangat penting, terutama untuk mengidentifikasi parameter biologis yang relevan bagi diagnosis, pemantauan perjalanan penyakit, dan pengembangan terapi berbasis imunomodulasi. Hingga saat ini, belum banyak penelitian yang secara khusus membahas parameter pendukung diagnosis maupun evaluasi impetigo, seperti ekspresi penanda sel imun, kadar sitokin, dan profil antibodi spesifik terhadap antigen epidermal. Berbagai penanda tersebut juga belum dinilai secara rutin dalam praktik klinis. Padahal, identifikasi parameter-parameter ini berpotensi mempercepat proses diagnosis dibandingkan kultur dan juga membuka peluang penerapan terapi yang lebih terarah serta intervensi klinis yang lebih personal (Hoffmann et al., 2021). Beberapa penelitian dan ulasan mengenai respons imunitas adaptif juga telah dilaporkan dalam konteks pengembangan vaksin terhadap *S. aureus* dan GAS (Pereira, 2014). Oleh karena itu, literatur review ini dilakukan untuk mengkaji bagaimana imunopatogenesis dan respon imun adaptif dan bawaan yang terlibat, serta apa biomarker yang dapat diukur secara kuantitatif yang bisa digunakan untuk mendukung diagnosa dan mengevaluasi efek terapi pada impetigo bulosa dan non-bulosa.

KAJIAN PUSTAKA

Impetigo merupakan pioderma superfisial yang infeksiya terbatas hanya pada epidermis. Secara klinis, impetigo dapat muncul dalam

bentuk bulosa maupun non bulosa (krustosa) (Johnson, 2020). Impetigo non bulosa umumnya memiliki predileksi pada area kulit terbuka seperti wajah, leher dan tangan. Berbeda dengan impetigo non bulosa, impetigo bulosa lebih sering dijumpai pada daerah lipatan serta telapak kaki dan tangan. Meskipun keluhan klinis pasien cenderung ringan, impetigo dapat menyebar dengan cepat dan bersifat sangat menular (Rosen et al., 2018). Oleh karena itu, pengendalian impetigo sangat penting dilakukan untuk membatasi penyebaran, meredakan gejala, meminimalkan ekskoriasi, dan mencegah komplikasi. Meskipun komplikasi relatif jarang terjadi, impetigo tetap dapat berlanjut menjadi kondisi yang lebih serius, seperti glomerulonefritis dan penyakit jantung rematik (Parks et al., 2012).

Penyebab terbanyak kasus impetigo secara keseluruhan adalah *Staphylococcus aureus*. Impetigo bulosa hampir selalu disebabkan oleh *S. aureus* akibat enterotoksin yang dihasilkannya. Saat ini, telah dilaporkan adanya peningkatan kasus impetigo akibat strain *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA), terutama pada impetigo non bulosa. Sementara itu, impetigo non bulosa lebih sering disebabkan oleh Grup A *Streptococcus* (GAS), meskipun pada beberapa kasus GAS juga bisa menyebabkan kedua tipe impetigo. Bakteri GAS merupakan bakteri gram positif yang menunjukkan pewarnaan ungu pada pewarnaannya karena dinding peptidoglikan yang tebal. Bentuknya bulat membentuk seperti rantai walaupun kadang berpasangan (Bryant et al., 2023). GAS juga bersifat fakultatif anaerob yang dibuktikan dengan gambaran zona hemolisis yang luas dan transparan disekitar koloni yang tumbuh di

media agar darah (Bowen et al., 2014; Sizar et al., 2023).

Imunitas kulit terhadap patogen melibatkan dua komponen utama, yaitu respons imun bawaan (*innate*) dan adaptif atau yang didapat. Pada saat patogen pertama kali menyerang kulit, respon imun bawaan akan diaktifkan terlebih dahulu. Respon imun ini mencakup penghalang fisik dan kimia kulit, keratinosit, sel Langerhans, sel dendrit dermal, makrofag, dan neutofil. Selanjutnya, respon imun adaptif terbentuk melalui mediasi sel T dan sel B, *Tissue-resident Memory T-cells* (Trm), serta Th-17, IL-17 yang menjadi faktor penting dalam pengendalian infeksi (Bear et al., 2023).

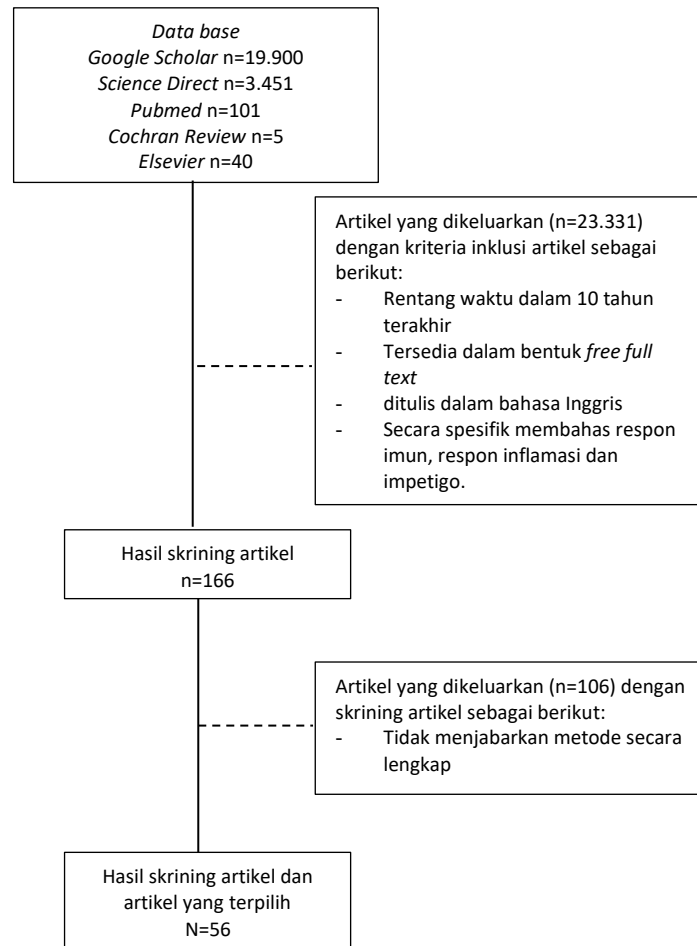
METODOLOGI PENELITIAN

Artikel ini merupakan literatur review yang disusun dengan pendekatan naratif untuk membahas imunopatogenesis dan respon imun, baik adaptif maupun bawaan, yang terlibat dalam impetigo, serta mengidentifikasi parameter biologis kuantitatif yang bisa digunakan untuk mendukung diagnose impetigo bulosa dan non-bulosa. Proses penyusunan artikel ini dilakukan secara sistematis melalui beberapa tahapan yang meliputi (1) penentuan topik kajian serta perumusan ruang lingkup pembahasan secara jelas dan terarah; (2) pelacakan, identifikasi, dan seleksi terhadap sumber-sumber literatur yang relevan, baik berupa artikel ilmiah maupun publikasi akademik lainnya; (3) pelaksanaan analisis kritis terhadap literatur yang telah dikumpulkan; (4) penyusunan dan pengorganisasian hasil analisis

kritis serta sintesis temuan secara naratif.

Strategi pencarian literatur dilakukan melalui beberapa basis data akademik, yaitu *Google Scholar*, *Proquest*, *PubMed*, *Science Direct*, dan *Wiley*. Pencarian difokuskan pada publikasi ilmiah yang terbit antara tahun 2015 hingga 2025 dengan akses penuh dalam format pdf. Kata kunci yang digunakan mencakup *immune response*, *immunopathogenesis*, *pathogenesis*, *histopathology*, *skin*, *staphylococcus*, *impetigo*, *bullous impetigo*. Penulis menggunakan *Boolean operator* (AND, OR), *truncation astrics* (*), dan *MeSH Terms* di *PubMed* untuk mengkombinasikan kata kunci yang digunakan agar pencarian lebih sensitif dan spesifik.

Literatur yang dipertimbangkan meliputi publikasi ilmiah dalam bentuk artikel asli (*original article*), meta-analisis, *systematic review*, dan *literature review* yang ditulis dalam bahasa Indonesia atau bahasa Inggris, dan membahas impetigo bulosa maupun non-bulosa dengan pelaporan parameter biologis yang berkaitan dengan respons imun. Studi yang tidak menyediakan akses teks lengkap, tidak berkaitan dengan topik impetigo, atau tidak memuat informasi mengenai parameter biologis atau imunologis yang dapat diukur secara kuantitatif dikeluarkan dari analisis. Beberapa artikel yang terbit sebelum tahun 2015 tetap disertakan sebagai rujukan apabila memuat konsep atau temuan yang dianggap penting dan belum ditemukan pembahasan serupa dalam publikasi terbaru.



Gambar 1. Diagram Alur Pencarian Artikel

HASIL PENELITIAN

Penelusuran literatur dilakukan menggunakan kata kunci terkait respons imun dan imunopatogenesis pada impetigo. Hasil penelusuran didapatkan 23.497 artikel dari *Google Scholar* (n=19.900), *Science Direct* (n=3.452), *Pubmed* (n=101), *Cochran Review* (n=5) dan *Elsevier* (n=40). Selanjutnya dilakukan penapisan dan pemilihan literatur secara bertahap

untuk memperoleh sumber yang paling relevan dan dapat diakses secara penuh. Penapisan artikel dilakukan dengan mempertimbangkan rentang publikasi 2015-2025 serta bahasa Inggris atau Indonesia. Proses tersebut menghasilkan 56 artikel kunci yang digunakan sebagai dasar sintesis naratif dan pembahasan.

PEMBAHASAN

Respon Imun Bawaan pada Impetigo

Salah satu pemeran utama dalam respon imun bawaan yang paling awal pada impetigo adalah

keterlibatan berbagai mikroba komensal yang ada pada kulit. Mikroba ini memainkan peranan yang penting dalam membentuk sistem imun bawaan. Salah satu mikroba

komensal, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), diketahui memiliki peran sentral dalam mempertahankan homeostasis kulit. Bakteri ini menyusun lebih dari 90% mikroba komensal kulit dan diketahui berperan dalam memperkuat barrier kulit, menghambat kolonisasi *S. aureus* maupun GAS. Bakteri ini juga menghasilkan bakteriosin dan imunomodulator yang menekan produksi sitokin proinflamasi. Efek ini terutama dimediasi oleh aktivasi reseptor imun bawaan, seperti *Toll-like Receptor* (TLR) pada keratinosit dan sel imun lokal lainnya. Temuan ini menunjukkan bahwa sistem imun bawaan kulit merupakan hasil interaksi kompleks yang melibatkan inang dengan komunitas mikroba komensal di kulit (Fitriyani & Murlistyarini, 2022).

Bakteri *S. aureus* merupakan penyebab terbanyak kasus impetigo. Hal ini disebabkan oleh kemampuan bakteri ini yang cenderung mudah berkolonisasi pada area kulit yang lembap dan kaya kelenjar sebacea, seperti regio axillaris, inguinalis, dan perineum. Kolonisasi ini dapat terjadi karena adanya adhesi pada korneosit menggunakan protein permukaan spesifik yaitu *Clumping factor B* (ClfB) dan *surface protein G* (SasG). Adhesi ini memfasilitasi ikatan dengan protein inang seperti *loricrin*, *involucrin*, dan sitokeratin yang melimpah pada lapisan kulit yang terkorifikasi (Touaitia et al., 2025). Protein ClfB dan SasG berfungsi sebagai jembatan molekuler yang memanfaatkan proses deskuamasi kulit untuk membangun kolonisasi yang persisten meskipun dalam kondisi higienis. Selain adhesi mekanik, kedua protein ini juga dapat memodulasi respon inflamasi inang dengan cara mengganggu aktivasi komplemen (Touaitia et al., 2025). Adanya kolonisasi yang persisten ini

menjadi pemicu awal dari rangkaian respon inflamasi lokal, terutama melalui aktivasi sel imun bawaan dan keratosit di sekitar lesi.

Pada fase awal invasi, kolonisasi *S. aureus* akan direspon oleh sel-sel PMN dengan memicu pembentukan *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs). Peningkatan NETs ini akan meningkatkan ekspresi *Damaged-associated molecular patterns* (DAMPs), termasuk HMGB1 di keratinosit. Respon ini juga akan menginduksi keratosit untuk menghasilkan spesies reaksi oksidatif (ROS), disertai dengan aktivasi jalur *nuclear factor κ B* (NF- κ B) dan MAPK yang menambah kemampuan *S. aureus* untuk berkolonisasi (Focken et al., 2023).

Sebagai respon awal ketika invasi *S. aureus* dan GAS terjadi pada kulit yang rusak, tubuh akan mengenali patogen melalui *pattern recognition receptors* (PRRs) yang ada pada sel keratinosit. Reseptor ini, akan mengenali *Pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dan DAMPs yang akan memicu respon imun bawaan pada kulit (Simmons & Gallo, 2024). Proses pengenalan ini selanjutnya akan memicu serangkaian respon inflamasi melalui TLR dan kelompok reseptor lain, seperti *Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors* (NLRs), *Retinoic acid-inducible gene 1* (RIG-I)-like helicase receptors (RLRs), dan *C-type lectin receptors* (CLRs) (Simmons & Gallo; Coates et al., 2018). Pada infeksi *S. aureus*, reseptor yang kerap berperan penting adalah TLR1, TLR2, TLR6, dan *Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2* (NOD2) yang ada pada sel keratinosit (Bisola et al., 2024).

Pengenalan bakteri via reseptor-reseptor tersebut menyebabkan sel keratosit menghasilkan protein antimikroba,

yang dikenal dengan *antimicrobial proteins* (AMPs). Protein AMPs bersifat bakterisidal, sehingga mampu melisis sel patogen. AMPs juga menghasilkan *cathelicidins*, *defensins*, dan *dermcidins* yang memberikan perlindungan luas terhadap bakteri gram positif dan negatif.^{25,26} Selain sel keratinosit, AMPs juga dihasilkan oleh neutrofil dan makrofag yang bergerak ke lokasi infeksi setelah digerakan oleh sitokin pro inflamasi. Sel-sel ini akan menginfiltrasi sel yang terinfeksi dan menghasilkan lebih banyak AMPs. Mereka juga bekerja sama dengan mikrobiota kulit untuk menghasilkan *antibiotic-like protection*.

Selain memiliki efek sebagai antimikroba, AMPs juga merupakan imunomodulator. Salah satu AMPs, yaitu LL-37, diketahui mampu menginduksi kemotaksis berbagai sel imun, termasuk neutrofil monosit, sel mast, dan sel T. Kadar LL-37 lebih menurun pada kondisi kronik dibandingkan dengan keadaan akut. Senyawa AMPs lain, *human beta-defensin 2* (hBD2), juga memiliki aktivitas yang mirip dengan kemokin, sehingga dapat mengaktifasi sel dendrit dan sel T, serta mengeluarkan histamin dan sel mast (Wang et al., 2025). AMPs juga berperan pada perbaikan jaringan, seperti yang terlihat pada *Regenerating islet-derived protein 3A* (REG3A), yang berperan dalam memproliferasi keratinosit (MacLeod & Mansbridge, 2016).

Selain protein AMPs, salah satu komponen respon imun bawaan yang juga penting adalah keterlibatan sel-sel fagosit seperti neutrofil dan makrofag. Aktivasi PRRs akan memulai kaskade inflamasi yang ditandai oleh peningkatan IL-1 β , TNF- α , dan IFN γ . Selain itu, keratinosit juga turut menghasilkan berbagai sitokin pro inflamasi lain (IL-1, IL-6, IL-17) dan kemokin yang mengatur rekrutmen neutrofil,

fungsi sel dendritik, homeostasis sel T, serta lipid bioaktif (Simmons & Gallo, 2024). Hal ini menyebabkan terjadinya rekrutmen neutrofil yang dipandu oleh CXC-chemokines containing *asparagine-leucine-arginine* (ELR) motifs, seperti CXCL1 dan IL-8 yang dipandu oleh aktivasi reseptor CXC-chemokine receptor 2 (CXCR2). Neutrofil selanjutnya akan bergerak melewati endotel kapiler menuju ke lokasi infeksi. Neutrofil kemudian memfagositosis patogen, dan memulai kaskade inflamasi. Sementara itu, makrofag (M1) merupakan sel imun yang paling berperan dalam mempertahankan dan menguatkan respons inflamasi (Krishna & Miller, 2012). Pada fase resolusi, *transforming growth factor β* (TGF β) mendorong peralihan makrofag M1 menjadi fenotipe antiinflamasi (M2) untuk memulai perbaikan jaringan dan penutupan luka (Coates et al., 2018).

Senada dengan *S. aureus*, infeksi GAS juga menghasilkan superantigen (SpeA, SpeC, SpeG-SpeM), *streptococcal superantigen A* (SSA), dan *streptococcal mitogenic exotoxin Z* (SMEZ). Superantigen berinteraksi langsung dengan APC dan sel T sebelum mengeluarkan sitokin (Walker et al., 2014). Superantigen juga berinteraksi dengan *mucosal-associated invariant T cell* (MAIT cell). Aktivasi tersebut akan mengeluarkan TNF dan IFN γ kemudian memanggil IL-18 dan IL-12 yang melepaskan sel imun dan epitel untuk berikatan dengan permukaan MAIT. Sel MAIT lalu menstimulasi sistem imun bawaan lainnya, dan meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi sehingga memulai kaskade inflamasi pada jaringan (Walker et al., 2014). Rangkaian respons imun bawaan tersebut kemudian beririsan dengan sistem imun adaptif, yang mencakup respons antibodi serta respons seluler yang dimediasi sel B dan sel

T, dengan penekanan pada jalur Th17/IL-17, antibodi spesifik, dan sel T memori.

Respon Imun Humoral pada Impetigo

Imunitas humoral terhadap patogen penyebab impetigo terutama diperantarai oleh antibodi spesifik yang dihasilkan oleh sel B dengan bantuan sel *T helper* (Th). Sel B kemudian berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi spesifik (IgG dan IgA). Selain antibodi spesifik, ada antibodi lain yang turut berperan dalam proses ini, yaitu anti-toksin (*a-toxin*, *B,γ-hemolysins*, PVL, dan enterotoksin), faktor firulensi (aureolisin, lsdA, dan superantigen), protein penyusun dinding sel (ClfA/B dan *fibronectin binding protein*), dan antigen non-protein (polisakarida kapsular, asam lipoteikoat, dan peptidoglikan) (Krishna & Miller, 2012). Sayangnya, berbagai respon ini dapat dihindari oleh mekanisme evasi *S. aureus* melalui keberadaan *S. aureus protein A* (SpA). Protein ini akan berikatan dengan immunoglobulin pada tempat yang tidak seharusnya, sehingga menghindari deteksi antibodi dan fagositosis yang dimediasi oleh antibodi (Leistner et al., 2022).

Pada impetigo bulosa, strain *S. aureus* penghasil toksin eksfoliatif (ET) terutama toksin A dan B, memainkan peranan yang sentral. Toksin tersebut berfungsi sebagai serin protease yang secara spesifik memotong *desmoglein-1* (Dsg1) pada desmosom keratinosit di epidermis superfisial. Hal ini menyebabkan hilangnya adhesi antar sel (akantolisis) dan membentuk lepuh yang terlokalisasi pada lapisan granular epidermis (Rouva et al., 2025). Oleh karena target toksin berada pada lapisan epidermis bagian atas, netralisasi toksin oleh

antibodi menjadi sangat penting secara klinis. Beberapa laporan kasus menyampaikan bahwa kadar dan fungsi antibodi anti-toksin berkorelasi dengan kemampuan mencegah pembentukan bula (Robinson et al., 2023). Pada impetigo, antibodi berfungsi melalui beberapa mekanisme protektif, antara lain opsonisasi yang meningkatkan fagositosis, aktivasi jalur klasik komplemen yang mempercepat lisis atau opsonisasi, dan netralisasi toksin ekstraseluler (ETA/ETB) (Krishna & Miller, 2012).

Selain menyebabkan kerusakan jaringan, *S. aureus* juga memiliki kemampuan untuk menghambat respons imun adaptif. Bakteri ini dapat menghasilkan ETA yang merusak sel Langerhans, serta leukosidin dan gamma toxin A/B yang memicu kematian sel dendrit. Proses penghambatan ini dipengaruhi oleh protein SpA yang berada pada dinding sel dan menargetkan sel B (Zhang et al., 2021). Akibatnya, antibodi yang sudah ada dapat berkurang efektivitasnya. SpA juga dilaporkan dapat mengubah dan menurunkan faktor-faktor yang diperlukan dalam lingkungan untuk membentuk *long-lived plasma cell* (LLPC). Protein *S. aureus* lainnya seperti *Similarity Ensemble Approach* (SEA) dan LukAB juga dapat menghambat transisi dari respons bawaan ke respons adaptif melalui kematian *antigen presenting cells* (APC), serta berasosiasi dengan disregulasi respons sel-T adaptif (Bear et al., 2023).

Pada GAS, protein M, terutama M1, memengaruhi faktor virulensi utama kolonisasi dan diseminasi bakteri (Valderrama et al., 2017). Protein M membantu invasi dan penghindaran fagositosis dengan cara berikatan pada IgG/IgA dan C4BP untuk menghindari pengenalan dan melindungi diri dari kaskade komplemen. GAS juga dilindungi

oleh kapsul asam hialuronat tebal yang mengurangi akses antibodi ke antigen permukaan dan meningkatkan kelangsungan hidup dalam NETs. GAS juga mensekresikan *Streptococcal inhibitor of complement-mediated lysis* (SIC) yang berikatan dengan kompleks imun. Selain itu, protein S pada permukaan GAS juga dapat berikatan secara selektif dengan membran eritrosit, membantu fagositosis, dan berkaitan dengan efek hemolisis pada inang (Walker et al., 2014).

GAS juga memiliki banyak toksin dan enzim yang melemahkan respon imun inang. *Streptolysin-O* (SLO) dan *streptolysin-S* (SLS) membentuk pori pada membran, sehingga menyebabkan apoptosis neutrofil, makrofag, dan sel epitel. SLO secara fungsional bekerja sama dengan toksin *NAD glycohydrolase* (NADase) dan berperan sitotoksik. Streptokinase juga merupakan plasminogen protein aktif yang bersifat poten pada manusia dan membantu penyebaran bakteri melalui proteolisis pada inang (Rouva et al., 2025). *S. pyogenes* juga memproduksi tiga enzim mayor yaitu *IgG-degrading enzyme of S. pyogenes* (IdeS) atau MAC-1, *endo-beta-N-acetylglucosaminidase of streptococci* (EndoS), dan Mac-2 yang menargetkan IgGs, serta *Streptococcal pyrogenic exotoxin B* (SpeB) yang mendegradasi berbagai protein inang, seperti immunoglobulin, sitokin, kemokin, IgA, IgD, IgE, IgI dan IgM. SpeB juga dapat merusak komponen pertahanan termasuk LL-37 dan mengaktifkan IL-1, sementara ketidakhadiran SpeB meningkatkan akumulasi ikatan plasmin permukaan yang mendukung infeksi GAS sistemik. Faktor lain, seperti *S. pyogenes cell envelope proteinase* (SpyCEP) dan *C5a peptidase* (ScpA) secara simultan menurunkan IL-8 dan C5a, sehingga menghambat

infiltrasi dan aktivasi neutrofil (Chowdhury, 2022). Selain itu, variasi antigenik dan kemampuan bakteri memodifikasi struktur permukaan membatasi terbentuknya imunitas steril jangka panjang, sehingga kolonisasi ulang dan reinfeksi tetap sering terjadi (Bisola et al., 2024).

Respons Imun Seluler pada Impetigo

Sel keratinosit epidermis memiliki peranan ganda dalam sistem imun, yaitu sebagai barrier fisik (respon imun bawaan) sekaligus sebagai sensor imun (respon imun adaptif).

Keratinosit mengekspresikan PPRs seperti TLR2, TLR1, TLR6, dan NOD2 yang mengenali komponen bakteri seperti lipopeptida, lipoteikoik acid dan peptidoglikan. Pengenalan ini akan mengaktifkan sinyal NF- κ B dan MAPK, sehingga memicu pelepasan beragam sitokin proinflamasi dan kemokin (Krishna & Miller, 2012; Miller & Cho, 2011).

Pada respon imun seluler, sel dendritik, termasuk Langerhans, menangkap antigen bakteri di epidermis, lalu bermigrasi ke kelenjar getah bening untuk mempresentasikan antigen ke sel T. Proses ini memicu diferensiasi sel T efektor dan pembentukan memori imun. Di antara subset sel T, jalur Th17 memainkan peranan sentral dalam pertahanan kulit terhadap *S. aureus* karena meningkatkan produksi AMPs oleh keratinosit dan meningkatkan rekrutmen neutrofil (Krishna & Miller, 2012).

Sel T, termasuk Th1, Th2 dan Th17, memainkan peranan yang penting dalam respon imun seluler terhadap impetigo. Sel Th1 menghasilkan IFN γ yang membantu aktivasi makrofag dan pembersihan bakteri yang teropsonisasi. Sementara itu, sel Th2 menghasilkan berbagai sitokin seperti IL-4 dan IL-3

yang berhubungan dengan respon antibodi. Secara umum, peran Th1 bersifat protektif terhadap kulit sedangkan Th2 sebaliknya. Dominasi respons Th2 dapat menurunkan ekspresi AMPs dan meningkatkan kerentanan terhadap kolonisasi *S. aureus* seperti pada dermatitis atopi. SelTh17 memproduksi IL-17, IL-21, IL-22, dan IL-26 untuk mendorong rekrutmen neutrofil dan pembentukan pus. Pada proses ini, IL-17 memegang kunci utama pada peran sel T adaptif (Krishna & Miller, 2012). IL-17 A dan F diproduksi oleh sel Th17, $\gamma\delta$ T cells, sel *natural killer* (NK) dan sel mast, serta neutrofil yang diaktivasi oleh TLR2, IL-1 α /B, IL-6, dan IL-23. Kedua sitokin ini bekerja melalui IL-17R pada keratinosit, dan bersama IL-1 mendorong rekrutmen neutrofil serta produksi AMPs untuk mengontrol infeksi *S. aureus* pada kulit (Liu et al., 2018). Adanya gangguan pada jalur IL-17 atau fungsi Th17 dapat berkontribusi pada peningkatan kerentanan terhadap infeksi *S. aureus* di kulit, termasuk impetigo (Miller & Cho, 2011b).

Seperti pada respons imun humoral, SpA juga dapat memodulasi reseptor sel T. SpA dilaporkan mengubah sel T CD4⁺ konvensional menjadi sel T regulator (Treg). Sel Treg ini menekan respons imun dengan aktivasi sistem komplemen melalui sitokin seperti IL-2 yang berfungsi sebagai *upregulator* Treg (Chinen et al., 2016). Pengaruh SpA terhadap repertoar sel T dapat menekan respon adaptif, sekaligus mengurangi ketersediaan sel T helper CD4⁺ demi mendukung peningkatan jumlah sel Treg (Uebele et al., 2020). Hal ini juga berkontribusi pada berkurangnya imunitas jangka panjang terhadap SpA, karena jumlah sel T memori (Trm) yang dipertahankan untuk perlindungan jangka panjang menjadi lebih sedikit.

Sel Trm juga turut berperan dalam respon imun seluler pada impetigo. Sel ini dapat dibagi menjadi dua bagian besar yaitu sentral yang menuju ke organ limfoid sekunder, dan efektor yang menembus jaringan limfoid. Sel Trm lebih banyak ditemukan di kulit dibandingkan dengan sirkulasi. Sebagian besar sel T di kulit manusia sehat adalah sel Trm kulit, yaitu CD69⁺CD103⁺ atau CD69⁺CD103⁻, mencakup 62% dan 27% sel T di epidermis serta 30% dan 49% sel T di dermis. Secara molekuler, ciri utama sel Trm adalah penutupan ekspresi gen reseptor *sphingosine-1-phosphate* (S1PR1 dan S1PR5) yang berfungsi untuk keluar dari jaringan, disertai peningkatan molekul spesifik jaringan yang memediasi retensi sel T (Braun et al., 2024). Terdapat beberapa jenis sel Trm, yaitu sel Trm tipe 1 (Trm1) dan sel Trm tipe 17 (Trm17). Secara fungsional, sel Trm1 menghasilkan IFN- γ dan lebih terkait dengan kontrol virus/tumor, sedangkan Trm17 menghasilkan IL-17 dan lebih berperan dalam pertahanan antibakteri dan penyembuhan luka. Studi terbaru menunjukkan bahwa sel Trm1 bergantung pada jalur T-bet-Hobit-IL-15, sedangkan sel Trm17 berkembang secara independen dari faktor-faktor tersebut. Sebaliknya, c-Maf mengendalikan program residen jaringan pada sel Trm17 secara paralel dengan Hobit pada Trm1 melalui jalur ICOS-c-Maf-IL-17. Oleh karena itu, penargetan jalur ini dapat menghapus sel Trm17 kulit tanpa mengganggu sel Trm1 (Fukuda et al., 2025).

Secara keseluruhan, respons imun terhadap impetigo merupakan hasil kerja sama yang kompleks antara respons humoral yang menarget bakteri ekstraseluler dengan produksi antibodi, serta respons seluler yang memanfaatkan

sel T helper dan sitokin proinflamasi untuk mengeliminasi bakteri tersebut dan meningkatkan inflamasi lokal. Ketidakseimbangan atau gangguan pada salah satu mekanisme ini dapat memperberat infeksi dan komplikasi, sehingga pemahaman mendalam tentang kedua respons imun ini sangat penting dalam pengembangan terapi dan pencegahan impetigo (Miller & Cho, 2011).

Biomarker Impetigo Kuantitatif

Pada praktik klinis, diagnosis impetigo umumnya ditegakan melalui kultur dan identifikasi bakteri dari swab krusta dan eksudat. Meskipun bukan termasuk parameter kuantitatif, namun pemeriksaan ini penting sebagai dasar diagnosis, pemetaan epidemiologi dan penentuan pemeriksaan lanjutan yang akan dilakukan (Bowen et al., 2014). Selain kultur, biomarker impetigo dapat bersifat umum, atau lebih spesifik terhadap penyebabnya, seperti GAS dan *S. aureus*. Pada kondisi tertentu, beberapa pemeriksaan tambahan terkait dengan antibodi dapat memberikan gambaran tentang kondisi imunitas inang terutama pada inang yang memiliki dermatitis atopik ataupun kondisi komorbid lainnya.

Biomarker pada Respons Imun Bawaan

Penanda inflamasi sistemik, seperti leukosit dan *c-reactive protein* (CRP) memberikan gambaran infeksi bakteri secara umum, namun tidak spesifik untuk impetigo. Peningkatan kedua kadar ini adalah hasil respons awal saat terjadi infeksi setelah terjadi kaskade inflamasi. Hal ini terbukti dengan adanya penelitian dari Liu et al. (2014), yang melaporkan adanya peningkatan kadar leukosit, CRP, IL-6 dan *procalcitonin* (PCT) pada

pasien impetigo bulosa, yang kemudian menurun seiring dengan terjadinya remisi (Liu et al., 2014; Zheng et al., 2014). Meskipun menunjukkan hasil yang spesifik pada impetigo bulosa, namun pemeriksaan ini tidak bisa dijadikan penanda diagnosis, namun lebih tepat diposisikan sebagai penanda respons imun awal infeksi impetigo.

Neutrofil juga dapat digunakan sebagai indikator inflamasi sistemik pada impetigo. Pemeriksaan ini relatif murah dan terjangkau karena bisa didapatkan melalui pemeriksaan darah lengkap. Peningkatan neutrofil telah terbukti berhubungan dengan kejadian infeksi bakteri (Urrechaga et al., 2018). Pada tikus model lesi kulit, peningkatan neutrofil terbukti berhubungan dengan infeksi *S. aureus* yang persisten (Focken et al., 2023). Selain itu, beberapa penelitian juga melaporkan bahwa kadar neutrofil dapat digunakan untuk memantau efektivitas respon IgG terhadap patogen (Boero et al., 2022), (Whitehouse et al., 2016). Oleh karena itu, parameter ini berpotensi digunakan dalam pemantauan klinis impetigo.

Pada tingkat lesi, interaksi antara PMN dan NETs dapat memicu pembentukan radikal bebas (ROS). Pada model infeksi kulit, kadar ROS meningkat dalam 24 jam pertama akibat hubungan keratinosit dengan neutrofil yang membentuk NETs. Namun demikian, produksi ROS ini tidak spesifik terhadap lesi tertentu, sehingga hanya dapat digunakan sebagai parameter kuantitatif pendamping (Focken et al., 2023). Komponen pertahanan bawaan lain yang juga berpotensi digunakan sebagai parameter adalah AMPs. Berbagai AMPs, seperti cathelicidin, defensin, dan dermcidin diketahui merupakan protein anti bakteri yang kuat terhadap *S. aureus* dan GAS. Beberapa penelitian telah melaporkan adanya peningkatan

kadar AMPs seperti *human β -defensin-1* (hBD1) dan cathelicidin LL-37 saat terjadi infeksi bakteri akut (Wei et al., 2021).

Pada kasus impetigo, terutama impetigo bulosa, biomarker yang lebih dekat dengan penyebabnya adalah toksin eksfoliatif (ET), terutama toksin A dan B. Variasi kadar dan tipe ET dilaporkan memiliki efek klinis yang berbeda. Oleh karena itu, pengukuran kuantitatif ET dapat menjadi dasar yang kuat untuk tatalaksana maupun riset lanjutan (Imanishi et al., 2019). Saat ini, beberapa sistem deteksi ET berbasis imunologi sudah dikembangkan dan dievaluasi untuk penggunaan rutin di lingkungan rumah sakit. Sementara ini dilaporkan bahwa metode deteksi ET berbasis PCR, *Western blot* dan *ELISA fragmen $F(ab')_2$* dianggap lebih menjanjikan untuk penggunaan rutin. Secara khusus, metode *ELISA $F(ab')_2$* memiliki keunggulan karena dapat mendeteksi ET langsung dari cairan biologis dan bersifat kuantitatif (Ladhani et al., 2001), (Ullah et al., 2022).

Pada infeksi *S. aureus*, parameter lain yang relevan adalah *Panton-Valentine leukocidin* (PVL)-*producing Staphylococcus aureus* (PVL-SA). PVL-SA diketahui menyebabkan lisis dan memicu apoptosis pada sel leukosit dan menghasilkan mediator inflamasi seperti ROS dan sitokin (Leistner et al., 2022). Penelitian yang dilakukan di Indonesia, menunjukkan bahwa PVL-SA hanya ditemukan pada infeksi MSSA, dan tidak ditemukan pada MRSA. Penelitian ini juga melaporkan bahwa pemantauan PVL-SA dapat digunakan untuk membantu evaluasi respon terapi antibiotik yang diberikan pada pasien impetigo (Santosaningsih et al., 2018), (Leistner et al., 2022).

Pada infeksi GAS, salah satu kandidat biomarker kuantitatif yang

menjanjikan adalah enzim SpyCEP. Enzim SpyCEP berperan dalam menginaktivasi IL-8 sehingga mengganggu rekrutmen dan fungsi neutrofil. Inaktivasi IL-8 oleh SpyCEP dapat mengurangi pembentukan NET dan bersinergi dengan DNase untuk melemahkan efek pembunuhan bakteri ekstraseluler yang dimediasi oleh NET (Zinkernagel et al., 2008).

Secara klinis, efek ini sejalan dengan temuan minimnya infiltrasi neutrofil di lokasi infeksi dan defisit primer fungsi kemotaktik pada sebagian kasus infeksi GAS. Oleh karena itu, pemeriksaan kadar SpyCEP ini berpotensi dipertimbangkan sebagai indikator kuantitatif respon terhadap impetigo yang disebabkan oleh infeksi GAS (Zinkernagel et al., 2008).

Biomarker pada Respons Imun Adaptif

Ada beberapa biomarker respon imun adaptif pada impetigo yang bisa diukur secara kuantitatif. Pada infeksi *S. aureus*, paparan awal dapat memicu pembentukan IgG yang mengenali SpA dan dapat diukur menggunakan ELISA. Beberapa penelitian melaporkan adanya korelasi positif Anti-SpA IgG yang menghambat fagositosis oleh neutrofil serta berinteraksi dengan reseptor sel B yang memicu aktivasi dan kematian sel. Kadar IgG yang rendah juga berkaitan dengan rendahnya kadar neutrofil. Selain itu, diketahui juga bahwa subkelas IgG, yaitu IgG3 lebih efektif dalam pengenalan dan aktivitas fagositosis dibandingkan dengan IgG1. IgG3 juga memiliki kemampuan berinteraksi dengan Fc γ Rs bahkan pada kadar antigen yang rendah. Oleh karena itu, kadar IgG3 berpotensi menjadi biomarker kuantitatif yang lebih spesifik untuk impetigo yang disebabkan oleh infeksi *S. aureus* (Boero et al., 2022; Whitehouse et al., 2016).

Pada infeksi GAS, antibodi *anti-streptolisin O* (ASO) dan *anti-deoxyribonuclease-B* (ADB) merupakan antibodi yang dapat digunakan untuk mengonfirmasi infeksi. Secara umum, ASO akan meningkat sekitar satu minggu setelah infeksi dan mencapai puncaknya pada minggu ke 3-5 sebelum menurun. ADB dapat meningkat lebih awal dibanding ASO dan pada beberapa laporan lebih spesifik untuk infeksi kulit akibat GAS (Bennett et al., 2022). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa titer ASO dan ADB dipengaruhi oleh usia, kondisi geografi, musim dan serotipe protein M (Delice et al., 2015) (Bennett et al., 2022) (Okello et al., 2020). Meskipun demikian, pemeriksaan ASO dan ADB tetap dapat menjadi penanda respons imun adaptif yang spesifik terhadap impetigo khususnya yang disebabkan oleh GAS, namun belum dapat ditentukan batas atas dan bawah minimal titer ASO dan ADB.

Selain antibodi, beberapa biomarker respon imun seluler pada impetigo juga dapat diukur secara kuantitatif. Sel Th17 merupakan sel yang berperan dalam meningkatkan respon neutrofil terhadap infeksi *S. aureus*. Pemeriksaan menggunakan flow cytometry menemukan adanya peningkatan sel Th17 yang bermakna saat terjadi infeksi *S. aureus* (Wilson et al., 2022). Selain sel Th17, sel Trm17 juga diketahui berperan mempromosikan pertahanan antibakteri dan penyembuhan luka. Sel ini menghasilkan IL-17 yang memberikan efek spesifik terhadap bakteri *S. aureus*. Oleh karena itu, pengukuran sel Trm17 berpotensi mencerminkan kapasitas inang dalam mengontrol infeksi dan penurunan sel trm17 apat berkaitan dengan respon inang yang melemah dan manifestasi klinis yang lebih berat (Fukuda et al., 2025).

KESIMPULAN

Impetigo bulosa dan non bulosa disebabkan oleh invasi bakteri *S. aureus* dan GAS pada kulit yang rusak dan memicu respon imun, baik bawaan maupun adaptif. Sejumlah biomarker pada respon imun bawaan maupun seluler dan humoral yang dapat diukur secara kuantitatif berpotensi digunakan untuk membantu diagnosis dan mengevaluasi efek terapi pada impetigo.

DAFTAR PUSTAKA

- Aleid, A. M., Nukaly, H. Y., Almunahi, L. K., Albwah, A. A., Al-Balawi, R. M. D., Alrashdi, M. H., Alkhars, O. A., Alrasheeday, A. M., Alshammari, B., Alabbasi, Y., & Al Mutair, A. (2024). Prevalence And Socio-Demographic And Hygiene Factors Influencing Impetigo In Saudi Arabian Children: A Cross-Sectional Investigation. *Clinical, Cosmetic And Investigational Dermatology*, 17, 2635. <https://doi.org/10.2147/Ccid.S472228>
- Alotaibi, A. R., Alshahrani, R. M., Alanazi, A. A., Almalki, M. Khalil I., Alsaadoon, S. A., Mahjari, A. A. A., & Alahmadi, D. A. (2021). Overview On The Causes And Updated Management Of Impetigo. *Journal Of Pharmaceutical Research International*, December 2021, 50-57. <https://doi.org/10.9734/Jpri/2021/V33i54b33764>
- Aprillia, G., & Wicaksono, I. S. (2025). *Treatment Strategies : A Systematic Review Of The Advancements Of Topical Antibiotics For Impetigo*. 7(2),

- 938-952.
- Barbieri, E., Porcu, G., Dona', D., Falsetto, N., Biava, M., Scamarcia, A., Cantarutti, L., Cantarutti, A., & Giaquinto, C. (2022). Non-Bullous Impetigo: Incidence, Prevalence, And Treatment In The Pediatric Primary Care Setting In Italy. *Frontiers In Pediatrics*, 10, 753694. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.753694>/Bibtex
- Bisola, M.-A. I., Olatunji, G., Kokori, E., Mustapha, A. A., Scott, G. Y., Ogieuh, I. J., Woldehana, N. A., Stanley, A. C., Olohita, O. A., Abiola, A. S., Olawade, D. B., & Aderinto, N. (2024). Emerging Challenges In Innate Immunity: Staphylococcus Aureus And Healthcare-Associated Infection. *Journal Of Medicine, Surgery, And Public Health*, 3(April), 100103. <https://doi.org/10.1016/J.Glmedi.2024.100103>
- Boero, E., Cruz, A. R., Pansegrau, W., Giovani, C., Rooijakkers, S. H. M., Van Kessel, K. P. M., Van Strijp, J. A. G., Bagnoli, F., & Manetti, A. G. O. (2022). Natural Human Immunity Against Staphylococcal Protein A Relies On Effector Functions Triggered By IgG3. *Frontiers In Immunology*, 13(March), 1-14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.834711>
- Bowen, A. C., Mahé, A., Hay, R. J., Andrews, R. M., Steer, A. C., Tong, S. Y. C., & Carapetis, J. R. (2015). The Global Epidemiology Of Impetigo: A Systematic Review Of The Population Prevalence Of Impetigo And Pyoderma. *Plos One*, 10(8), E0136789. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136789>
- Bowen, A. C., Tong, S. Y. C., Chatfield, M. D., & Carapetis, J. R. (2014). The Microbiology Of Impetigo In Indigenous Children: Associations Between Streptococcus Pyogenes, Staphylococcus Aureus, Scabies, And Nasal Carriage. *Bmc Infectious Diseases*, 14(1), 727. <https://doi.org/10.1186/S12879-014-0727-5/tables/2>
- Braun, C., Badiou, C., Guironnet-Paquet, A., Iwata, M., Lenief, V., Mosnier, A., Beauclair, C., Renucci, E., Bouschon, P., Cuzin, R., Briend, Y., Patra, V., Patot, S., Scharschmidt, T. C., Van Wamel, W., Lemmens, N., Nakajima, S., Vandenesh, F., Nicolas, J. F., ... Vocanson, M. (2024). Staphylococcus Aureus-Specific Skin Resident Memory T Cells Protect Against Bacteria Colonization But Exacerbate Atopic Dermatitis-Like Flares In Mice. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, 154(2), 355-374. <https://doi.org/10.1016/J.Jaci.2024.03.032>
- Bryant, A. E., Stevens, D. L., Redel, H., & Blaser, M. (2023). Streptococcus Pyogenes. *Mandell, Douglas, And Bennett's Principles And Practice Of Infectious Diseases, 9th Edition: Volume 1-2*, 2, 2446-2461.E5. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48255-4.00197-1>
- Chinen, T., Kannan, A. K., Levine, A. G., Fan, X., Klein, U., Zheng, Y., Gasteiger, G., Feng, Y., Fontenot, J. D., & Rudensky, A. Y. (2016). An Essential Role For The Il-2 Receptor In T Reg Cell Function. *Nature Immunology*, 17(11), 1322-1333. <https://doi.org/10.1038/Ni.3540>
- Cho, J. S., Pietras, E. M., Garcia, N.

- C., Ramos, R. I., Farzam, D. M., Monroe, H. R., Magorien, J. E., Blauvelt, A., Kolls, J. K., Cheung, A. L., Cheng, G., Modlin, R. L., & Miller, L. S. (2010). IL-17 Is Essential For Host Defense Against Cutaneous Staphylococcus Aureus Infection In Mice. *Journal Of Clinical Investigation*, 120(5), 1762-1773.
<https://doi.org/10.1172/Jci40891>
- Fitriyani, N. W., & Murlistyarini, S. (2022). Tinjauan Literatur: Mikrobiom Pada Kulit Dalam Perspektif Dermatologi. *Majalah Kesehatan*, 9(2), 109-120.
<https://doi.org/10.21776/Majalahkesehatan.2022.009.02.7>
- Focken, J., Scheurer, J., Jäger, A., Schürch, C. M., Kämereit, S., Riel, S., Schaller, M., Weigelin, B., & Schitteck, B. (2023). Neutrophil Extracellular Traps Enhance S. Aureus Skin Colonization By Oxidative Stress Induction And Downregulation Of Epidermal Barrier Genes. *Cell Reports*, 42(10), 113148.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113148>
- Fukuda, K., Ito, Y., & Amagai, M. (2025). Barrier Integrity And Immunity: Exploring The Cutaneous Front Line In Health And Disease. *Annual Review Of Immunology*, 43(1), 219-252.
<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-082323-030832/cite/refworks>
- Galli, L., Novelli, A., Ruggiero, G., Stefani, S., & Fortina, A. B. (2022). Pediatric Impetigo: An Expert Panel Opinion About Its Main Controversies. *Journal Of Chemotherapy*, 34(5), 279-285.
<https://doi.org/10.1080/1120009x.2021.1961185>
- Hall, L. M., Gorges, H. J., Van Driel, M., Magin, P., Francis, N., & Heal, C. F. (2022). International Comparison Of Guidelines For Management Of Impetigo: A Systematic Review. *Family Practice*, 39(1), 150-158.
<https://doi.org/10.1093/fampra/cmab066>
- Hatlen, T. J., & Miller, L. G. (2021). Staphylococcal Skin And Soft Tissue Infections. *Infectious Disease Clinics Of North America*, 35(1), 81-105.
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.10.003>
- Hoffmann, T. C., Peiris, R., Glasziou, P., Cleo, G., & Mar, C. Del. (2021). Natural History Of Non-Bullous Impetigo: A Systematic Review Of Time To Resolution Or Improvement Without Antibiotic Treatment. *British Journal Of General Practice*, 71(704), E237-E242.
<https://doi.org/10.3399/bjgp.20x714149>
- Imanishi, I., Nicolas, A., Caetano, A. C. B., Castro, T. L. De P., Tartaglia, N. R., Mariutti, R., Guédon, E., Even, S., Berkova, N., Arni, R. K., Seyffert, N., Azevedo, V., Nishifuji, K., & Le Loir, Y. (2019). Exfoliative Toxin E, A New Staphylococcus Aureus Virulence Factor With Host-Specific Activity. *Scientific Reports*, 9(1), 1-12.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-52777-3>;Techmeta
- Johnson, M. K. (2020). Impetigo. *Advanced Emergency Nursing Journal*, 42(4), 262-269.
<https://doi.org/10.1097/Tme.0000000000000320>
- Kang, S., Amagai, M., Bruckner, A. L., Enk, A. H., Margolis, & D. J., McMichael, A. J., Orringer, J. S. (2019). Fitzpatrick's Dermatology In General

- Medicine. In *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine* (9th Editio, Pp. 525-529). Mcgraw-Hill Education.
- Krishna, S., & Miller, L. S. (2012). Innate And Adaptive Immune Responses Against *Staphylococcus Aureus* Skin Infections. *Seminars In Immunopathology*, 34(2), 261-280.
<https://doi.org/10.1007/S00281-011-0292-6>
- Ladhani, S., Robbie, S., Garratt, R. C., Chapple, D. S., Joannou, C. L., & Evans, R. W. (2001). Development And Evaluation Of Detection Systems For *Staphylococcal Exfoliative Toxin A* Responsible For Scalded-Skin Syndrome. *Journal Of Clinical Microbiology*, 39(6), 2050.
<https://doi.org/10.1128/Jcm.39.6.2050-2054.2001>
- Leistner, R., Hanitsch, L. G., Krüger, R., Lindner, A. K., Stegemann, M. S., & Nurjadi, D. (2022). Skin Infections Due To *Panton-Valentine Leukocidin-Producing S. Aureus*. *Deutsches Ärzteblatt International*, 119(45), 775.
<https://doi.org/10.3238/Arztebl.M2022.0308>
- Liu, Q., Mazhar, M., & Miller, L. S. (2018). Immune And Inflammatory Responses To *Staphylococcus Aureus* Skin Infections. *Current Dermatology Reports*, 7(4), 338-349.
<https://doi.org/10.1007/S13671-018-0235-8>
- Macleod, A. S., & Mansbridge, J. N. (2016). The Innate Immune System In Acute And Chronic Wounds. *Advances In Wound Care*, 5(2), 65-78.
<https://doi.org/10.1089/Wound.2014.0608>
- Miller, L. S., & Cho, J. S. (2011a). Immunity Against *Staphylococcus Aureus* Cutaneous Infections. *Nature Reviews Immunology*, 11(8), 505-518.
<https://doi.org/10.1038/Nri3010;Subjmeta>
- Pereira, L. B. (2014). Impetigo - Review. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 89(2), 293-299.
<https://doi.org/10.1590/Abd1806-4841.20142283>
- Robinson, C., Jones, J., Chachula, L., & Neiner, J. (2023). Bullous Impetigo: A Mimicker Of Immune-Mediated Dermatoses. *Military Medicine*, 188(5-6), E1332-E1334.
<https://doi.org/10.1093/Milmed/Usab475>
- Rosen, T., Albareda, N., Rosenberg, N., Alonso, F. G., Roth, S., Zsolt, I., & Hebert, A. A. (2018). Efficacy And Safety Of Ozenoxacin Cream For Treatment Of Adult And Pediatric Patients With Impetigo: A Randomized Clinical Trial. *Jama Dermatology*, 154(7), 806.
<https://doi.org/10.1001/Jamadermatol.2018.1103>
- Rouva, G., Vergadi, E., Krasagakis, K., & Galanakis, E. (2025). Understanding Host's Response To *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome*. *Acta Paediatrica*, 114(2), 241-247.
<https://doi.org/10.1111/Apa.17462>
- Santosaningih, D., Santoso, S., Setijowati, N., Rasyid, H. A., Budayanti, N. S., Suata, K., Widhyatmoko, D. B., Purwono, P. B., Kuntaman, K., Damayanti, D., Prakoeswa, C. R. S., Laurens, M., Van Nierop, J. W. I., Nanninga, G. L., Oudenes, N., De Regt, M., Snijders, S. V., Verbrugh, H. A., & Severin, J. A. (2018).

- Prevalence And Characterisation Of Staphylococcus Aureus Causing Community-Acquired Skin And Soft Tissue Infections On Java And Bali, Indonesia. *Tropical Medicine And International Health*, 23(1), 34-44. <https://doi.org/10.1111/Tmi.13000>
- Simmons, J., & Gallo, R. L. (2024). The Central Roles Of Keratinocytes In Coordinating Skin Immunity. *Journal Of Investigative Dermatology*, 144(11), 2377-2398. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.06.1280>
- Sizar, O., Leslie, S. W., & Unakal, C. G. (2023). Gram-Positive Bacteria. *Encyclopedia Of Astrobiology, Second Edition*, 999-999. https://doi.org/10.1007/978-3-662-44185-5_664
- Touaitia, R., Mairi, A., Ibrahim, N. A., Basher, N. S., Idres, T., & Touati, A. (2025). Staphylococcus Aureus: A Review Of The Pathogenesis And Virulence Mechanisms. *Antibiotics* 2025, Vol. 14, Page 470, 14(5), 470. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14050470>
- Uebele, J., Habenicht, K., Ticha, O., & Bekerredjian-Ding, I. (2020). Staphylococcus Aureus Protein A Induces Human Regulatory T Cells Through Interaction With Antigen-Presenting Cells. *Frontiers In Immunology*, 11, 581713. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.581713>
- Ullah, A., Khan, A., Al-Harrasi, A., Ullah, K., & Shabbir, A. (2022). Three-Dimensional Structure Characterization And Inhibition Study Of Exfoliative Toxin D From Staphylococcus Aureus. *Frontiers In Pharmacology*, 13, 800970. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.800970>
- Urrechaga, E., Bóveda, O., Aguirre, U., García, S., & Pulido, E. (2018). Neutrophil Cell Population Data Biomarkers For Acute Bacterial Infection. *Journal Of Pathology And Infectious Diseases*, 1(1), 1-7. <https://doi.org/10.33309/2639-8893.010106>
- Valderrama, J. A., Riestra, A. M., Gao, N. J., Larock, C. N., Gupta, N., Ali, S. R., Hoffman, H. M., Ghosh, P., & Nizet, V. (2017). Group A Streptococcal M Protein Activates The Nlrp3 Inflammasome. *Nature Microbiology*, 2(10), 1425-1434. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0005-6>
- Walker, M. J., Barnett, T. C., McArthur, J. D., Cole, J. N., Gillen, C. M., Henningham, A., Sriprakash, K. S., Sanderson-Smith, M. L., & Nizet, V. (2014). Disease Manifestations And Pathogenic Mechanisms Of Group A Streptococcus. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(2), 264-301. <https://doi.org/10.1128/Cmr.00101-13>
- Wang, S., Peng, G., Abudouwanli, A., Yang, M., Sun, Q., Zhao, W., Ikeda, A., Tan, Y., Ma, L., Ogawa, H., Okumura, K., & Niyonsaba, F. (2025). The Interaction Between The Skin Microbiome And Antimicrobial Peptides Within The Epidermal Immune Microenvironment: Bridging Insights Into Atopic Dermatitis. *Allergy International*. <https://doi.org/10.1016/j.allit.2025.08.002>
- Wei, J., Cao, X., Qian, J., Liu, Z., Wang, X., Su, Q., Wang, Y., Xie, R., & Li, X. (2021).

- Evaluation Of Antimicrobial Peptide LL-37 For Treatment Of Staphylococcus Aureus Biofilm On Titanium Plate. *Medicine*, 100(44), E27426. <https://doi.org/10.1097/Md.00000000000027426>
- Whitehouse, J., Flaxman, A., Rollier, C., O'shea, M. K., Fallowfield, J., Lindsay, M., Gunner, F., Knox, K., Wyllie, D. H., & Yamaguchi, Y. (2016). Population Variation In Anti-S. Aureus Igg Isotypes Influences Surface Protein A Mediated Immune Subversion. *Vaccine*, 34(15), 1792-1799. <https://doi.org/10.1016/J.Vaccine.2016.02.034>
- Wilson, A. S., Randall, K. L., Pettitt, J. A., Ellyard, J. I., Blumenthal, A., Enders, A., Quah, B. J., Bopp, T., Parish, C. R., & Brüstle, A. (2022). Neutrophil Extracellular Traps And Their Histones Promote Th17 Cell Differentiation Directly Via Tlr2. *Nature Communications*, 13(1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/S41467-022-28172-4>;Techmeta
- Zeng, M., Guo, Z., Shen, S., & Liu, S. (2014). Value Of Serum Procalcitonin And Interleukin-6 In Patients With Bullous Impetigo And Staphylococcal Scalded Skin Syndrome. *The Journal Of Dermatology*, 41(11), 1028-1029. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12638>
- Zhang, R., Shebes, M. A., Kho, K., Scaffidi, S. J., Meredith, T. C., & Yu, W. (2021). Spatial Regulation Of Protein A In Staphylococcus Aureus. *Molecular Microbiology*, 116(2), 589-605. <https://doi.org/10.1111/Mmi.14734>
- Zinkernagel, A. S., Timmer, A. M., Pence, M. A., Locke, J. B., Buchanan, J. T., Turner, C. E., Mishalian, I., Sriskandan, S., Hanski, E., & Nizet, V. (2008). The Il-8 Protease Spycep/Scpc Of Group A Streptococcus Promotes Resistance To Neutrophil Killing. *Cell Host & Microbe*, 4(2), 170. <https://doi.org/10.1016/J.Chom.2008.07.002>