

**EFEKTIVITAS ORAL GLUTATION TERHADAP KADAR
INTERLEUKIN-1 α , *NITRIC OXIDE* DAN EKSPRESI L-GLUTATION
SERTA PERBAIKAN KLINIS PASIEN AKNE VULGARIS RINGAN-SEDANG**

**Ferra Olivia Mawu
C013182010**



**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**EFEKTIVITAS ORAL GLUTATION TERHADAP KADAR
INTERLEUKIN-1 α , *NITRIC OXIDE* dan EKSPRESI L-GLUTATION
SERTA PERBAIKAN KLINIS
PASIEN AKNE VULGARIS RINGAN-SEDANG**

Disertasi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor
Program Studi Ilmu Kedokteran**

Disusun dan diajukan oleh:

Ferra Olivia Mawu

Nomor Pokok: C013182010

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

DISERTASI

EFEKTIVITAS ORAL GLUTATHION TERHADAP KADAR
INTERLEUKIN-1 α , NITRIC OXIDE DAN EKSPRESI L-GLUTATHION
SERTA PERBAIKAN KLINIS PASIEN AKNE VULGARIS RINGAN-SEDANG

*Effectivity Of Oral Glutathione In
Interleukin-1 α Level, Nitric Oxide Level, Gsh Expression, And
Clinical Improvement Of Mild To Moderate Acne Patients*

Disusun dan diajukan
Oleh

Ferra Olivia Mawu
C013182010

Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 25 Januari 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui
Promotor,

Prof. Dr. dr. Anis Irawan, Sp.KK(K), FINS DV-FAADV
Nip. 19620627 198903 1 001

Co. Promotor

Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K)
Nip. 19660213199603 1 001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,

dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)
Nip. 19700821 199903 1 001

Co. Promotor

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK
Nip. 19670910 199603 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
Nip. 19661213 199503 1 009



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297

EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Ferra Olivia Mawu
NIM : C013182010
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

Efektivitas Oral Glutation terhadap Kadar Interleukin-1 α , Nitric Oxide dan Ekspresi L-Glutation serta terhadap PErbaikan Klinis Pasien Akne Vulgaris Ringan-Sedang

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 15 Desember 2021

Yang menyatakan,

Ferra Olivia Mawu

ABSTRACT

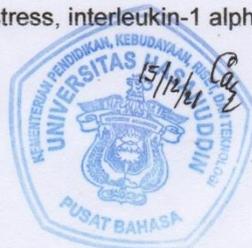
FERRA OLIVIA MAWU. *Effectivity of Oral Glutathione in Interleukin-1 α Level, Nitric Oxide Level, L-Glutathione Expression, and Clinical Improvement of Mild to Moderate Acne Vulgaris Patients* (Supervised by Anis Irawan Anwar, Khairuddin Djawad, and Muh. Nasrum Massi)

The aim of this study is to determine the effect of oral glutathione on levels of IL-1 α , NO and GSH expression on clinical improvement of mild to moderate acne vulgaris. Acne vulgaris is a chronic skin disorder on pilosebaceous unit and still becomes a burden on most society. The AV treatment is still becoming a challenge nowadays. Recently, the oxidative stress has become the focus on AV pathogenesis. Oxidative stress in AV causes inflammation either prior or trigger the increasing of pro-inflammatory cytokine interleukin-1alpha (IL-1 α), oxidative stress biomarker nitric oxide (NO), and decreasing L-glutathione (GSH).

This study was performed on 40 patients with mild to moderate AV degree with age range of 19-30 years old who visited outpatient clinic of Central General Hospital of Prof. dr. R.D. Kandou Manado, Indonesia. Patients were being categorized into two groups which were 22 patients as experiment group, given oral glutathione 500 mg and 18 patients as control group, given placebo for 4 weeks. The measurement of IL-1 α , NO, and GSH expression were done before and after intervention, as well as the outcome of AV improvement which measured based on the lesion numbers before and after intervention on both groups.

The IL-1 α level on experiment group are lower (1065-3905, 1 pg/ml), compared to the control group (1309-6000, 0 pg/ml) although the different level of decrease between both of groups is not significant. The NO level on experiment group is not different compared to the control group. The increased expression of GSH is found higher on experiment group (0.47-8.03) compared to the control group (0.61-2.88) although the difference is not significant. The clinical improvement of AV is statistically more significant on experiment group with lower number of inflammatory lesions after intervention (5-60) compared to the control group after intervention (15-125), with $p < 0.001$. The administration of oral glutathione 500 mg in patients with mild to moderate AV can possibly affect the decrease level of IL-1 α , NO, and GSH expression because it is proven to improve the clinical outcome of mild to moderate AV.

Keywords: acne, oxidative stress, interleukin-1 alpha, nitric oxide, glutathione



ABSTRAK

FERRA OLIVIA MAWU. *Efektivitas Oral Glutation terhadap Kadar Interleukin-1a, Nitric Oxide dan Ekspresi GSH serta Perbaikan Klinis Pasien Akne Vulgaris Ringan-Sedang* (dibimbing oleh Anis Irawan Anwar, Khairuddin Djawad, Muh. Nasrum Massi).

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek oral glutatation terhadap kadar IL-1a, NO dan Ekspresi GSH terhadap perbaikan klinis akne vulgaris ringan-sedang.

Studi ini melakukan penelitian terhadap 40 pasien AV derajat ringan-sedang dengan rentang usia 19-30 tahun yang datang di Poli Kulit dan Kelamin RSUP dr. RD Kandou Manado, Indonesia. Pasien dibagi dalam dua kelompok yaitu 22 pasien pada kelompok eksperimen yang diberikan oral glutatation 500mg dan 18 pasien pada kelompok kontrol yang diberikan plasebo selama 4 minggu. Pengukuran kadar IL-1a, NO dan ekspresi GSH dilakukan sebelum dan sesudah intervensi, demikian juga penilaian perbaikan AV yang dilihat dari jumlah lesi yang dihitung sebelum dan sesudah intervensi pada kedua kelompok.

Hasil penelitian menunjukkan: Kadar IL-1a pada kelompok eksperimen lebih rendah (1065-3905,1pg/ml), dibandingkan dengan kelompok kontrol (1309-6000,0pg/ml) walaupun penurunan tidak bermakna $p=0,055$. Kadar NO pada kelompok eksperimen tidak mengalami perbedaan dengan kelompok kontrol. Peningkatan ekspresi GSH didapatkan lebih tinggi pada kelompok eksperimen (0,47-8,03) dibandingkan dengan kelompok kontrol (0,61-2,88) walaupun perbedaan tidak signifikan. Perbaikan klinis AV secara statistik lebih bermakna pada kelompok eksperimen dengan jumlah lesi inflamasi yang lebih rendah sesudah intervensi (15-125) dengan nilai $p<0,001$. Pemberian oral glutatation 500mg pada pasien AV ringan-sedang kemungkinan mempengaruhi penurunan kadar IL-1a, NO dan Peningkatan ekspresi GSH karena terbukti dapat menyebabkan perbaikan klinis AV ringan-sedang.

Kata kunci: Akne, Stress Oksidatif, Interleukin-1Alfa, Nitric Oxide, Glutation.



DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR SINGKATAN	vi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Akne Vulgaris	5
2.2 Stres Oksidatif	8
2.2.1 Definisi	8
2.2.2 Mekanisme terbentuknya ROS dan RNS	9
2.2.3 Peran ROS/RNS dalam Patogenesis Akne	11
2.3 Sitokin pro-inflamasi dan biomarker stres oksidatif AV	15
2.3.1 Interleukin-1 α	16
2.3.2 Nitric Oxide.....	16
2.4 Glutation	18
2.4.1 Definisi.....	18
2.4.2 Struktur.....	18
2.4.3 Manfaat dan ketersediaan.....	21
2.4.4 Hubungan defisiensi Glutation dan Akne Vulgaris.....	22
2.5 Kerangka Teori	24
2.6 Kerangka Konsep Penelitian	25
2.7 Hipotesis Penelitian	25
BAB III METODE PENELITIAN.....	26
3.1 Desain Penelitian	26
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	26

3.3 Populasi Penelitian	26
3.4 Besar Sampel Penelitian	26
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	27
3.6 Variabel Penelitian	27
3.7 Prosedur Penelitian	27
3.8 Prosedur Penyediaan/Pengadaan Spesimen	28
3.8.1 Pengambilan Spesimen Serum.....	28
3.8.2 Alat dan Bahan	29
3.8.3 Prosedur Pemeriksaan Elisa	30
3.8.4 Prosedur Pemeriksaan PCR	30
3.9 Bagan Alur Penelitian	32
3.10 Definisi Operasional	33
3.11 Kriteria Obyektif	33
3.12 Pengolahan Data.....	34
3.13 Etik Penelitian.....	34
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	35
4.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	35
4.2 Perbedaan kadar IL-1 α serum sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok.....	35
4.3 Perbandingan kategori perubahan kadar IL-1 α serum antara kedua kelompok setelah perlakuan.....	36
4.4 Perbandingan kategori perubahan kadar IL-1 α serum antara kedua kelompok dengan stratifikasi derajat klinis.....	37
4.5 Perbedaan kadar NO serum sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok.....	38
4.6 Perbandingan kategori perubahan kadar NO serum antara kedua kelompok.....	39
4.7 Perbandingan kategori perubahan kadar NO serum antara kedua kelompok dengan stratifikasi derajat klinis.....	40
4.8 Perbedaan ekspresi GSH serum sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok	41
4.9 Perbandingan kategori perubahan kadar GSH antara kedua kelompok.....	42
4.10 Perbandingan kategori perubahan kadar GSH serum antara kedua kelompok	

dengan stratifikasi derajat klinis.....	43
4.11 Perubahan klinis sesudah perlakuan pada kedua kelompok	44
4.12 Hubungan perubahan derajat klinis dengan kategori perubahan kadar IL-1 α , kadar NO, dan ekspresi GSH.....	46
BAB V DISKUSI	48
5.1 Perbedaan kadar IL-1 α serum sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok.....	49
5.2 Perbedaan kadar NO serum sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok.....	50
5.3 Perbedaan ekspresi GSH serum sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok.....	52
5.4 Perubahan klinis sesudah perlakuan pada kedua kelompok dan perbaikan derajat klinis akne vulgaris berdasarkan kelompok.....	52
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	55
6.1 Kesimpulan	55
6.2 Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56
Lampiran.....	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Klasifikasi umum penyebab stres oksidatif.....	8
Gambar 2.2	Formasi ROS dan RNS.....	9
Gambar 2.3	Berbagai kelainan kulit yang berhubungan dengan stres oksidatif dan sistem antioksidan yang terganggu.....	11
Gambar 2.4	Skema molekul glutation.....	16
Gambar 2.5	Keseimbangan antara GSH dan GSSG.....	17

DAFTAR TABEL & GRAFIK

Tabel 2.1	Gradasi Akne menurut Lehmann.....	7
Tabel 2.2	Algoritma Terapi Akne.....	7
Tabel 2.3	Beberapa kondisi medis yang berhubungan dengan kadar rendah glutation.....	19
Tabel 4.1	Karakteristik subyek penelitian.....	33
Tabel 4.2	Perubahan klinis setelah perlakuan pada kedua kelompok.....	34
Grafik 4.1	<i>Box Plot</i> perbandingan jumlah lesi sebelum dan sesudah perlakuan antara kelompok Eksperimen dan Kontrol.....	34
Tabel 4.3	Perubahan derajat klinis berdasarkan kelompok.....	35
Grafik 4.2	<i>Bar Chart</i> distribusi frekuensi perubahan derajat klinis antara kedua kelompok.....	35
Tabel 4.4	Perbedaan kadar IL-1 α serum sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok.....	36
Grafik 4.3	<i>Box Plot</i> perbandingan kadar IL-1 α serum sebelum dan sesudah perlakuan antara kedua kelompok.....	36
Tabel 4.5	Perbandingan kategori perubahan kadar IL-1 α serum antara kedua kelompok setelah perlakuan.....	37
Grafik 4.4	<i>Bar Chart</i> distribusi frekuensi perubahan IL-1 α serum pada kedua kelompok setelah perlakuan.....	37
Tabel 4.6	Perbandingan kategori perubahan kadar IL-1 α serum antara kedua kelompok dengan stratifikasi derajat klinis.....	36
Grafik 4.5	<i>Bar Chart</i> distribusi frekuensi perubahan IL-1 α serum antara kedua kelompok dengan stratifikasi derajat klinis.....	36
Tabel 4.7	Perbedaan kadar NO serum sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok.....	39
Grafik 4.6	<i>Box plot</i> perbandingan kadar NO serum sebelum dan sesudah perlakuan antara kedua kelompok.....	39
Tabel 4.8	Perbandingan kategori perubahan kadar NO serum antara kedua kelompok.....	39
Grafik 4.7	<i>Bar Chart</i> distribusi frekuensi perubahan NO serum antara kedua kelompok.....	40
Tabel 4.9	Perbandingan kategori perubahan kadar NO serum antara kedua kelompok dengan stratifikasi derajat klinis.....	40
Grafik 4.8	<i>Bar Chart</i> distribusi frekuensi perubahan NO serum antara kedua kelompok dengan stratifikasi derajat klinis.....	41
Tabel 4.10	Perbedaan ekspresi GSH serum sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok.....	41
Grafik 4.9	<i>Box Plot</i> perbandingan kadar GSH serum sebelum dan sesudah perlakuan antara kelompok Eksperimen dan Kontrol.....	42
Tabel 4.11	Perbandingan kategori perubahan kadar GSH	

	antara kedua kelompok.....	42
Grafik 4.10	<i>Bar Chart</i> distribusi frekuensi perubahan GSH serum antara kedua kelompok.....	43
Tabel 4.12	Perbandingan kategori perubahan kadar GSH serum antara kedua kelompok dengan stratifikasi derajat klinis.....	43
Grafik 4.11	<i>Bar Chart</i> distribusi frekuensi perubahan GSH serum antara kedua kelompok dengan stratifikasi derajat klinis.....	44
Tabel 4.13	Hubungan perubahan derajat klinis dengan kategori perubahan kadar IL-1 α serum pada kelompok eksperimen.....	45
Tabel 4.14	Hubungan perubahan derajat klinis dengan kategori perubahan kadar NO serum pada kelompok eksperimen.....	45
Tabel 4.15	Hubungan perubahan derajat klinis dengan kategori perubahan ekspresi GSH serum pada kelompok eksperimen.....	45

DAFTAR SINGKATAN

AV	Akne Vulgaris
C. acnes	<i>Cutibacterium acnes</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RNS	<i>Reactive Nitrogen Species</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
O ₂ ⁻	Anion superoksida
OH	Hidroksil
HO ₂	Hidroperoksil
H ₂ O ₂	Hidrogen peroksida
O ₃	Ozon
TLR	<i>Toll Like Receptors</i>
PPAR	<i>Peroxisome proliferator-activated reseptors</i>
mTOR	<i>Mechanistic target of rapamycin</i>
IL-1 α	Interleukin 1 alfa
IL-1 β	Interleukin 1 beta
GSH	Glutation yang tereduksi
GSSG	Glutation yang teroksidasi
DHT	Dihidrotestosteron
DHEA-S	Dihidroepiandrosteron sulfat
IL-8	Interleukin 8
IL-12	Interleukin 12
TNF- α	Tumour Necrosis Factor alpha
HSD	Hidroksisteroid dihidrogenase
FGFR	<i>Fibroblast growth factor receptor</i>
(1)O ₂ ⁻	Oksigen tunggal
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
(1)O ₂ ⁻	Oksigen tunggal
ONOO ⁻	Peroksinitrit anion
IMS	<i>Inner Membrane Space</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NOX	NADPH oksidase
ONOOH	<i>Peroxynitrous acid</i>
Gpxs	<i>Glutathione peroxidases</i>
Prxs	<i>Peroxiredoxins</i>
LPS	<i>Lipopolysaccharides</i>
5-LOX	<i>5-lipoxygenase</i>
PI3K	<i>Phosphatidyl 3-kinase</i>
IGF-1	<i>insulin-like growth factor-1</i>
FoxO1	<i>Forkhead Box Transcription factor O1</i>
mTORC1	<i>mTOR complex 1</i>
ET-1	<i>Endothelin-1</i>
NOS	<i>Nitric Oxide Synthase</i>
iNOS	<i>inducible NOS</i>
GCL	<i>Glutamate cysteine ligase</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
GRAS	<i>Generally recognized as safe</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GAGS	<i>Global Acne Grading System</i>
SOD	<i>Superoxide dismutase</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
SPSS	<i>Statistical Programme for Social Sciences</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Akne vulgaris (AV) adalah salah satu penyakit kulit tersering yang bersifat kronik yang masih menjadi masalah utama pada sebagian besar populasi masyarakat terutama pada kelompok usia remaja dan dewasa muda, yang membuat pasien selalu berusaha mencari solusi perawatan dan pengobatan untuk mengatasi kondisi ini. Penyebab terjadinya AV belum diketahui secara pasti, namun terdapat empat faktor patogenesis utama yang terlibat pada proses terjadinya AV yaitu hiperproliferasi folikular, peningkatan sekresi sebum, inflamasi, dan kolonisasi *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) yang saat ini diberi penamaan baru sebagai *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) (Dreno et al., 2018), (Kang et al., 2019).

Pada beberapa tahun terakhir, para peneliti mulai melihat peran stres oksidatif dalam patofisiologi akne. Stres oksidatif adalah suatu kondisi dimana terjadi pembentukan senyawa *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan yang mengawali kerusakan protein, lipid, dan asam nukleat. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa pada penderita akne ditemukan adanya peningkatan stres oksidatif di kulit dan sistemik. Beberapa penelitian terbaru menyangkut patogenesis AV, makin banyak yang menitikberatkan pada pentingnya stres oksidatif yang mempengaruhi kerja dan mekanisme pertahanan antioksidan (Sarici et al., 2010), (Sahib et al, 2013). Dari beberapa studi juga ditemukan bahwa beban potensial stress oksidatif pada kulit kemungkinan dapat terefleksi dalam darah pasien akne (Chiba et al., 2001), (Sahib et al, 2013).

Selain itu ada juga kondisi stres nitrosatif yang memegang peran penting dalam patogenesis berbagai penyakit. Komponen penting stres nitrosatif adalah *Nitric Oxide* (NO) yang merupakan unsur utama *reactive nitrogen species* (RNS). Peran potensial NO dalam patogenesis adalah berikatan dengan anion oksigen menjadi agen poten nitrat teroksidasi yang menginduksi modifikasi asam nukleat dan protein endogen yang menyebabkan gangguan homeostasis oksidatif/nitrosatif (Shobaili et al., 2013)

Berbagai penelitian telah melihat bahwa ROS/RNS memegang peranan penting dalam patogenesis berbagai penyakit. Ketidakseimbangan produksi *reactive oxygen/nitrogen species* dan kapasitas seluler antioksidan menyebabkan akumulasi efek stres oksidatif/nitrosatif. Namun demikian peran tersebut masih belum dapat menjelaskan bagaimana konsekuensi modifikasi stres oksidatif/nitrosatif dan terganggunya sistem

oksidan-antioksidan dalam hubungannya dengan progresivitas penyakit. Walaupun sudah jelas bahwa komponen stress oksidatif/nitrosatif terdiri dari radikal bebas seperti *nitric oxide* (NO), anion superoksida (O₂⁻), hidroksil (OH) dan non-radikal seperti hidrogen peroksida (H₂O₂) dan ozon (O₃), adalah penyebab mutase, keganasan, inflamasi dan penuaan (Sahib et al, 2013), (Kardeh et al., 2019).

Senyawa kimia dan reaksi yang dapat menghasilkan spesies oksigen yang potensial bersifat toksik atau spesies oksigen reaktif dinamakan pro-oksidan. Sebaliknya, senyawa dan reaksi yang mengeluarkan atau menghilangkan spesies oksigen tersebut dengan menekan pembentukannya atau melawan kerjanya disebut sebagai antioksidan. Dalam sebuah sel normal terdapat keseimbangan oksidan dan antioksidan yang tepat. Meskipun demikian, keseimbangan ini dapat bergeser ke arah pro-oksidan ketika produksi spesies oksigen tersebut sangat meningkat atau ketika kadar antioksidan menurun. Keadaan ini dinamakan "stres oksidatif" dan dapat mengakibatkan kerusakan sel yang berat jika stres tersebut masif atau berlangsung lama (Yadav et al., 2016), (Addor, 2017).

Satu studi sistematik review yang melakukan telaah beberapa studi untuk menilai peran stres oksidatif dalam pathogenesis akne, menyimpulkan bahwa ROS/RNS berkontribusi secara signifikan dalam patobiologi AV melalui empat mekanisme yaitu *toll-like receptor* (TLR), *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR), jalur *mechanistic target of rapamycin* (mTOR), dan *innate immune system*. Mekanisme inilah yang memegang peranan dalam inisiasi peningkatan dan pelepasan beberapa sitokin pro-inflamasi termasuk interleukin-1 yang terdiri dari alfa dan beta (IL-1 α , IL-1 β) (Kardeh et al., 2019).

Antioksidan adalah substansi yang diperlukan tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terhadap sel normal, protein, dan lemak. Antioksidan menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas tersebut (Yadav et al., 2016).

Dengan demikian pemberian antioksidan topikal atau sistemik atau kombinasi keduanya untuk kondisi stres oksidatif/nitrosatif pada pasien akne kemungkinan dapat memperbaiki progresivitas AV menunjukkan suatu pilihan yang rasional.

Glutation dikenal sebagai '*mother of antioxidants*' karena multiproperti yang dimilikinya yaitu sebagai pembuat dan meregulasi sistem respon imun, pelindung dan memperbaiki kerusakan sel, metabolisme toksin, karsinogen, xenobiotik, detoksifikasi, memperbaiki organ dan kulit, serta merangsang produksi antioksidan lain. Glutation adalah senyawa tripeptida yang diproduksi dari dalam tubuh dan juga diperoleh dari luar tubuh

berupa asupan makanan atau suplemen. Di dalam sel glutathion terdiri dari dua tipe yaitu glutathion yang tereduksi (GSH) dan glutathion yang teroksidasi (GSSG) (Hunaiti, 2020). Beberapa penelitian membuktikan bahwa penurunan kadar glutathion terjadi pada kulit dan sistemik pada pasien dengan AV sehingga glutathion yang menurun dianggap turut mempengaruhi kejadian AV (Chiba et al., 2001). Bagaimana glutathion dapat memberikan perbaikan pada akne masih belum dapat dijelaskan secara pasti. Banyak faktor dari dalam dan luar tubuh yang mempengaruhi proses ini.

Glutathion sebagai antioksidan kemungkinan dapat mengatasi kondisi stres oksidatif / nitrosatif yang terjadi dalam jalur inflamasi patogenesis AV dan mengurangi radikal bebas sebagai hasil kondisi stres oksidatif tersebut. Studi glutathion di bidang dermatologi sebagian besar membuktikan efek *anti aging* melalui efek sintesis kolagennya dan *skin lightening* melalui efek inhibisinya terhadap enzim tirosinase (Sonthalia et al., 2018). Penggunaan beberapa antioksidan untuk mengatasi AV sudah pernah diteliti namun penelitian khusus menggunakan antioksidan glutathion yang ditujukan untuk mengatasi atau memperbaiki klinis AV sampai saat ini belum pernah diteliti. Demikian juga belum ada penelitian yang melihat pengaruh antioksidan glutathion terhadap sitokin pro-inflamasi dan radikal bebas pada pasien AV.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efek oral glutathion terhadap kadar IL-1 α , NO dan ekspresi GSH serta terhadap perbaikan klinis akne vulgaris ringan-sedang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek oral glutathion terhadap kadar IL-1 α , NO dan ekspresi GSH serta terhadap perbaikan klinis akne vulgaris ringan-sedang.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar IL-1 α , NO dan ekspresi GSH sebelum dan sesudah pemberian oral glutathion.
- b. Menganalisis hubungan pemberian oral glutathion dengan kadar IL-1 α , NO dan ekspresi GSH pada pasien AV derajat ringan-sedang serta terhadap perbaikan klinis AV setelah pemberian oral glutathion.

- c. Membandingkan lesi AV ringan-sedang sebelum dan sesudah diberikan oral glutathion.

1.4 Manfaat Penelitian

- Memberikan informasi mengenai hubungan oral glutathion dengan IL-1 α , NO, GSH dan perbaikan klinis AV.
- Memberikan pilihan pengobatan alternatif ataupun ajuvan berupa antioksidan glutathion untuk pasien dengan AV derajat ringan-sedang.
- Menjadi bahan referensi dalam penulisan karya ilmiah terutama yang membahas kondisi stres oksidatif yang berhubungan dengan patogenesis AV serta penatalaksanaannya.
- Menjadi dasar penelitian selanjutnya di bidang yang berhubungan atau bidang yang sama.
- Menambah wawasan penulis menyangkut penelitian yang dikerjakan.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Akne Vulgaris

Akne Vulgaris (AV) adalah kelainan kulit pada unit pilosebacea yang sering ditemukan terutama pada remaja dan dewasa muda. Hampir semua kasus AV memberi gambaran klinis pleomorfik mulai dari komedo, papul, pustul dan nodul dengan derajat keparahan yang berbeda-beda. Pada sebagian besar penderita, kejadian AV sangat mempengaruhi psikologis terutama bila disertai sekuele berupa pembentukan skar.

Akne vulgaris sering terdapat pada remaja dan berkurang seiring dengan bertambahnya usia. Akne vulgaris umumnya terjadi pada umur 14-17 tahun untuk wanita dan 16-19 tahun untuk pria. Pada wanita AV biasanya terjadi sebelum masa haid dan dapat berangsur-angsur berkurang, namun dapat menetap sampai dekade umur tiga puluhan atau lebih (Kang et al., 2019).

Penyebab terjadinya AV belum diketahui secara pasti. Pemahaman saat ini adalah bahwa AV merupakan penyakit inflamasi yang multifaktorial dan kompleks. Berbagai studi dalam beberapa tahun terakhir memberikan hasil yang lebih detail tentang mekanisme seluler dan molekuler yang terlibat dalam patogenesis AV dan pentingnya proses inflamasi dan respon imun. Terjadinya AV dipengaruhi berbagai faktor namun demikian terdapat empat faktor patogenesis yang telah menjadi elemen utama dan diketahui sejak lama yaitu hiperproliferasi folikular, peningkatan sekresi sebum, kolonisasi *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) atau *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), dan respon inflamasi (Platsidaki et al., 2018) (Kang et al., 2019).

Semua lesi AV diawali dengan mikrokomedo yang berkembang menjadi lesi klinik komedo, inflamasi, dan skar. Hiperproliferasi folikular epidermal membentuk mikrokomedo. Epitel folikel rambut bagian atas yaitu infundibulum menjadi hiperkeratotik dengan peningkatan kohesi keratinosit yang menyebabkan obstruksi ostium folikular dimana keratin, sebum, dan bakteri mulai berakumulasi didalam folikel dan menyebabkan dilatasi folikel rambut sehingga terbentuklah mikrokomedo. Proses inisiasi dan stimulasi hiperproliferasi dan peningkatan adhesi keratinosit sampai saat ini belum diketahui pasti. Beberapa faktor yang diduga mencetus proses ini adalah stimulasi hormone androgen, penurunan asam linoleat, peningkatan aktivitas interleukin 1 alpha (IL-1 α) dan efek dari *C. acnes* (Zaenglein et al., 2012).

Dihidrotestosteron (DHT) adalah hormon androgen poten yang berperan dalam AV. Hormon DHT dirubah dari dihidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S) oleh 17- β hidrosisteroid dihidrogenase (HSD) dan enzim 5- α reduktase. Keratinosit folikular meningkatkan 17- β HSD dan 5- α reduktase yang akan meningkatkan produksi DHT. Hormon ini menstimulasi proliferasi keratinosit folikular (Elsaie, 2016).

Proliferasi keratinosit folikular juga diatur oleh asam linoleat yang merupakan asam lemak esensial di kulit. Kadarnya yang rendah akan menginduksi hiperproliferasi keratinosit folikular dan produksi sitokin proinflamasi (Ottaviani et al., 2010).

Selain androgen dan asam linoleat, sitokin IL-1 α juga berkontribusi terhadap hiperproliferasi keratinosit folikular dan formasi mikrokomedo yang akan dihambat oleh reseptor antagonis IL-1. Fase awal yang mengatur produksi IL-1 α belum diketahui pasti. *Fibroblast growth factor receptor* (FGFR)-2 juga terlibat dalam hiperkeratinisasi folikular. Jalur (FGFR)-2 adalah jalur tergantung androgen yang berperan dalam mekanisme AV termasuk peningkatan produksi IL-1 α dan 5- α reduktase (Thiboutot, 2014), (Kang et al., 2019).

Patogenesis kedua adalah produksi sebum dari kelenjar sebacea. Komponen utama dari sebum adalah trigliserida yang dipecah menjadi asam lemak bebas oleh *C. acnes*.

Sebaliknya asam lemak bebas ini menyebabkan kolonisasi *C. acnes* dan menginduksi inflamasi. Lipoperoksida juga ditemukan di sebum yang menginduksi sitokin proinflamasi dan mengaktifasi jalur PPAR, berakhir dengan peningkatan sebum (Ottaviani et al., 2010).

Cutibacterium acnes dianggap sebagai faktor utama patogenesis AV yaitu dengan elisitasi respon inflamasi pejamu. Terdapat peningkatan signifikan kolonisasi *C. acnes* di masa pubertas, masa dimana akne paling sering terjadi. Strain *C. acnes* tertentu yang telah diidentifikasi melalui multilokus sekuens ternyata sangat berhubungan dengan kejadian AV, strain tersebut adalah tipe IA₁ atau IC. Induksi inflamasi dilakukan oleh *C. acnes* melalui berbagai mekanisme. Dinding *C. acnes* mengandung antigen karbohidrat yang menstimulasi terbentuknya antibodi. Pasien dengan derajat keparahan AV yang tinggi akan memiliki titer antibodi yang tinggi pula. Antipropionibakterium antibodi meningkatkan respon inflamasi dengan mengaktifasi komplemen untuk menginisiasi kaskade proinflamasi. *Cutibacterium acnes* juga memfasilitasi terjadinya inflamasi dengan mencetuskan respon hipersensitivitas tipe lambat dengan memproduksi lipase, protease, hyaluronidase, dan faktor kemotaktik (Mayslich et al., 2021). Mekanisme respon imun oleh *C. acnes* adalah dengan menginduksi sekresi sitokin proinflamasi IL-8, IL-12, dan TNF- α dalam monosit, hal ini menunjukkan

keterlibatan TLR2, yang diekspresikan oleh makrofag sekitar folikel sebacea dan epidermis lesi akne (Platsidaki et al., 2018).

Gradasi Akne

Secara klinis, gambaran AV dibagi dalam gradasi atau derajat. Gradasi atau derajat atau tingkat berat ringannya penyakit AV belum ada yang disepakati secara universal. Terdapat berbagai sistem gradasi berdasarkan jenis lesi, jumlah lesi, ada tidaknya inflamasi, dan luasnya lesi (Hayashi et al., 2008). Sistem gradasi yang dibuat oleh Lehmann pada tahun 2002 adalah sistem gradasi AV yang sering dipakai di Indonesia.

Tabel 2.1 Gradasi Akne menurut Lehmann

Derajat	Lesi
Ringan	Komedo <20 atau pustul <15 atau kista = 0 Total lesi <30
Sedang	Komedo 20-100 atau pustul 15-50 atau kista <5 Total lesi 30-125
Berat	Komedo >100 atau pustul >50 atau kista >5 Total lesi >125

(Lehmann et al., 2002)

Penatalaksanaan

Prinsip terapi mengacu pada empat patogenesis utama AV. Terapi AV ditentukan sesuai dengan derajat AV, dapat berupa terapi topikal dan sistemik seperti yang telah dirumuskan dalam Panduan Praktek Klinis Perdoski yang disusun oleh Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia (PPK Perdoski 2017).

Tabel 2.2 Algoritma Terapi Akne

	Derajat Ringan	Derajat Sedang	Derajat Berat
Lini 1	<p>Topikal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asam retinoat 0,01-0,1% - Benzoil peroksida - Kombinasi asam retinoat + benzoil peroksida - Ibu hamil/menyusui: benzoil peroksida 	<p>Topikal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asam retinoat + benzoil peroksida atau bila perlu antibiotik. - Ibu hamil/menyusui: benzoil peroksida. <p>Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doksisisiklin 50-100 mg - Ibu hamil/menyusui: eritromisin 500-1000 mg/hari 	<p>Topikal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antibiotik - Ibu hamil/menyusui: benzoil peroksida <p>Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Azitromisin <i>pulse dose</i> (hari pertama 500 mg dilanjutkan hari ke 2-4 250mg) - Ibu hamil: eritromisin 500-1000 mg/hari
Lini 2	<p>Topikal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asam azeleik 20% 	<p>Topikal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asam azelaik - Asam salisilat atau - Kortikosteroid intralesi - Dapson gel <p>Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antibiotik lainnya 	<p>Topikal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asam azelaik - Asam salisilat - Kortikosteroid intralesi - Ibu hamil/menyusui: benzoil peroksida

		- Ibu hamil/menyusui: eritromisin 500-1000 mg/hari Tambah kombinasi oral kontrasepsi atau spironolakton (untuk perempuan) atau oral isotretinoin.	Oral: - Wanita: anti androgen - Laki-laki: isotretinoin oral (Isotret O) 0,5-1 mg/kgBB/hari Ibu hamil: eritromisin 500-1000 mg/hari
Lini 3	Topikal - Asam retinoat + benzoil peroksida - Asam retinoat + antibiotik topikal	Topikal: - Asam azelaik - Asam salisilat atau - Kortikosteroid intralesi - Dapson gel Oral: - Antibiotik lainnya - Ibu hamil/menyusui: eritromisin 500-1000 mg/hari Tambah kombinasi oral kontrasepsi atau spironolakton (untuk perempuan) atau oral isotretinoin	Topikal: - asam azelaik - asam salisilat - kortikosteroid intralesi - Ibu hamil/menyusui: benzoil peroksida. Oral: - Wanita: isotretinoin oral - Ibu hamil/menyusui: eritromisin 500-1000 mg/hari Pemberian asam azelaik dan isotretinoin oral harus mengikuti standar operasional prosedur (SOP) masing-masing.
	Evaluasi setiap 6-8 minggu	Evaluasi setiap 6-8 minggu	

(PPK Perdoski 2017)

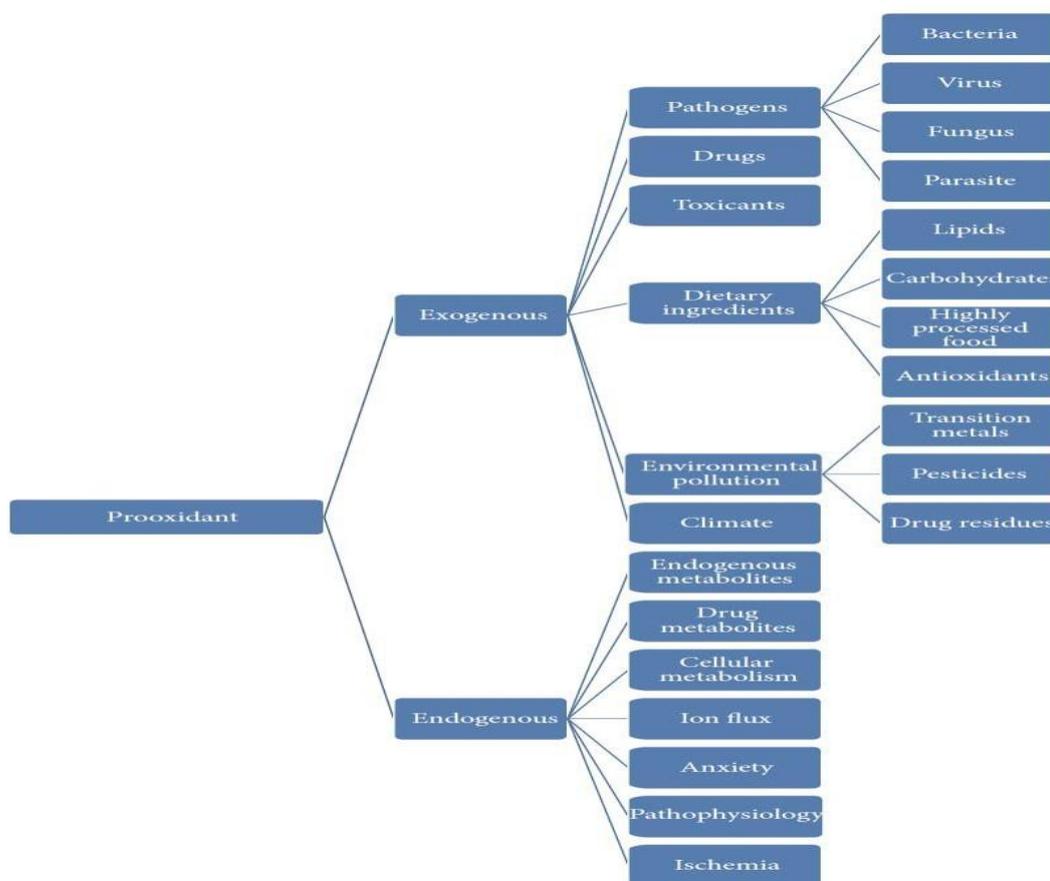
2.2 Stress Oksidatif

2.2.1 Definisi

Stress oksidatif adalah suatu kondisi di dalam sel yang terjadi ketika level ROS/RNS melampaui kapasitas selular antioksidan, akibatnya sistem pertahanan antioksidan menjadi terganggu yang menyebabkan kerusakan molekul biologi seperti lemak, protein, *deoxyribonucleic acid* (DNA), dan lain-lain. Definisi stres disini merujuk pada berbagai perubahan dalam homeostasis yang menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas jauh di atas kemampuan detoksifikasi jaringan lokal (Rahal et al., 2014), (Sies, 2020).

Besarnya jumlah radikal bebas ini kemudian berinteraksi dengan molekul di dalam sel dan menyebabkan kerusakan oksidatif terhadap protein, membran, dan gen. Dalam proses ini tercipta lebih banyak lagi radikal bebas, yang menghasilkan rantai kerusakan lebih luas. Implikasi kerusakan oksidatif ini adalah terciptanya berbagai kondisi seperti penyakit kardiovaskular, degenerasi neural, depresi imun, dan kanker, bahkan juga berefek terhadap proses penuaan tubuh (Bickers et al., 2006).

Stres oksidatif juga dapat menyebabkan perubahan respon terhadap agen terapi. Paling penting diketahui bahwa stres oksidatif menjadi dasar penyebab penyakit yang dicetuskan oleh pro-oksidan. Pro-oksidan adalah material atau kondisi yang menginduksi stres oksidatif dengan menciptakan ROS/RNS atau dengan menghambat anti oksidan. Pro-oksidan dapat berasal dari dalam maupun luar tubuh seperti yang terlihat dalam gambar 2.1. Berdasarkan durasi dan onset, stres oksidatif dapat bersifat akut dan kronik. Stres akibat paparan terhadap panas atau dingin, latihan fisik atau imobilisasi pada umumnya adalah bentuk akut. Stres yang dicetuskan oleh makanan dan lingkungan merupakan proses yang berlangsung dalam waktu lama sehingga menciptakan stres kronik (Rahal et al., 2014).

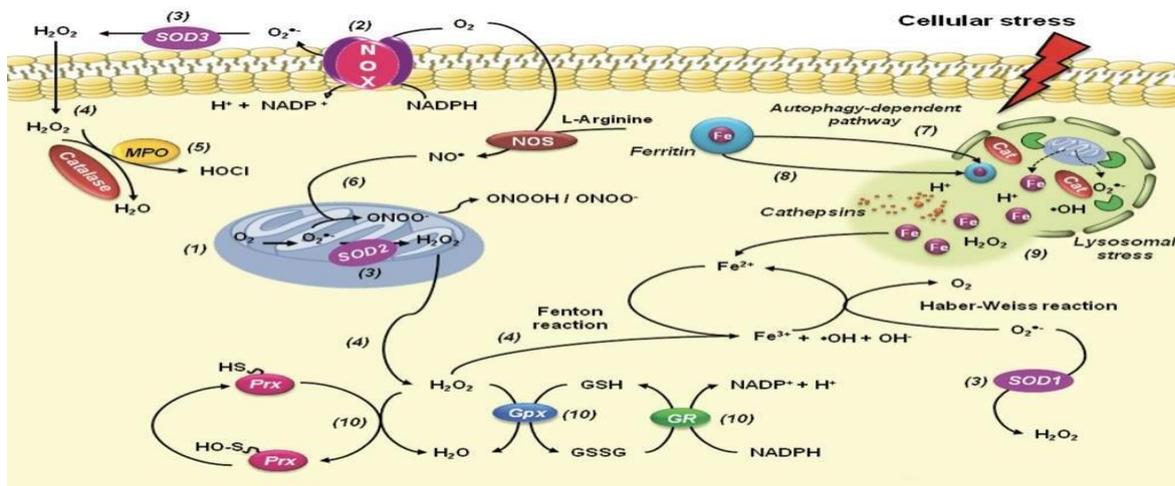


Gambar 2.1 Klasifikasi umum penyebab stres oksidatif (Rahal et al., 2014)

2.2.2 Mekanisme terbentuknya ROS dan RNS

ROS dihasilkan di setiap sel selama oksidasi normal. Komponen ROS yang paling penting meliputi: anion superoksida (O₂⁻), radikal hidroksil (OH), radikal hidroperoksil (HO₂), hidrogen peroksida (H₂O₂) dan oksigen tunggal ((¹O₂⁻). ROS dapat bereaksi dengan struktur dan molekul seluler utama yang merubah fungsi biologisnya. Demikian pula

RNS seperti NO atau peroxinitrit anion (ONOO⁻) memiliki aktivitas fisiologis atau bereaksi dengan berbagai jenis molekul untuk membentuk produk toksik. ROS dan RNS penting dalam proses produksi energi, peroksidasi lipid, oksidasi protein dan DNA, nitrasi, nitrosasi atau nitrosilasi dan respon katekolamin. Reactive oxygen/nitrogen species (RONS) dinetralkan oleh aktivitas enzimatik atau antioksidan alami yang menghentikan pembentukan awal radikal bebas (Rutkowski et al., 2007).



Gambar 2.2 Formasi ROS dan RNS

(1) Mitochondria adalah sumber utama ROS, dimana O₂⁻ diproduksi terutama di matriks mitokondria. (2) Enzim NADPH oxidase (NOX) juga merupakan sumber penting untuk O₂⁻. (3) Pertahanan seluler yang paling penting untuk melawan O₂⁻ adalah *superoxide dismutases* (SODs), yang menghasilkan hidrogen peroksida (H₂O₂). (4) H₂O₂ dapat berdifusi melintasi membran dan bereaksi dengan beberapa molekul atau logam untuk menghasilkan radikal hidroksil (OH) melalui reaksi Fenton. (5) *Myeloperoxidases* (MPO) menghasilkan asam hipoklorit (HOCl) dari H₂O₂ dan anion klorida (Cl⁻). (6) *Nitric oxide* yang dihasilkan oleh *nitric oxide synthases* (NOS) juga memiliki kemampuan untuk melintasi membran dan bereaksi dengan O₂⁻, menghasilkan produksi *peroxynitrite* (ONOO⁻). (7) Lisosom merupakan sumber penting besi (Fe²⁺) dan ROS. Besi dapat dilepaskan dari ferritin dengan menargetkan ferritin ke lisosom melalui mekanisme yang melibatkan autofagi dalam kondisi kekurangan besi. Sebaliknya, (8) penargetan lysosomal ferritin dalam kondisi kaya besi tidak melibatkan autofagi. (9) Respon terhadap stres seluler, permeabilisasi membran lisosom berkontribusi terhadap stres oksidatif melalui pelepasan besi dan ROS dari organel yang rusak. (10) Sejumlah pertahanan antioksidan seperti SODs, katalase, *glutathione peroxidases* (GPXs), dan *peroxiredoxins* (Prxs) berkontribusi pada kontrol ketat keseimbangan redox di dalam sel. GR, *glutathione* (GSH) *reductase*; GSSG, *glutathione disulfide*; NADP(H), *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*; ONOOH, *peroxynitrous acid* (Navarro-Yepes et al., 2014).

Beberapa organel di dalam sel memiliki kemampuan untuk memproduksi ROS. Termasuk didalamnya peroksisom, retikulum endotelial, autofagosom/lisosom, endosom, dan nukleus. Namun, sumber utama ROS adalah mitokondria, di mana O₂⁻ diproduksi di dalam matriks oleh O₂ yang mengalami reduksi satu elektron melalui mitokondria kompleks I, dan di dalam matriks dan *inner membrane space* (IMS) melalui mitokondria kompleks III dari rantai transport elektron. Sumber utama yang kedua produksi ROS adalah keluarga enzim *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) *oxidase* (NOX) yang

mengkatalisis produksi O_2^- dari O_2 dan NADPH. Pertahanan selular yang paling penting untuk melawan O_2^- adalah *superoxide dismutases* (SODs) dengan 3 macam isoform yang berlokasi di dalam matriks mitokondria, IMS, peroksisom, nukleus, atau sitosol, dan melekat pada permukaan sel. *Superoxide dismutases* menghasilkan H_2O_2 yang dapat berfungsi sebagai pemberi pesan kedua oleh karena rendahnya reaktivitas dan spesifisitas terhadap residu sistein dan kemampuan untuk berdifusi menembus membran. Lagipula, H_2O_2 bereaksi dengan beberapa molekul atau logam ion dan memproduksi OH melalui reaksi Fenton (Lee et al., 2012).

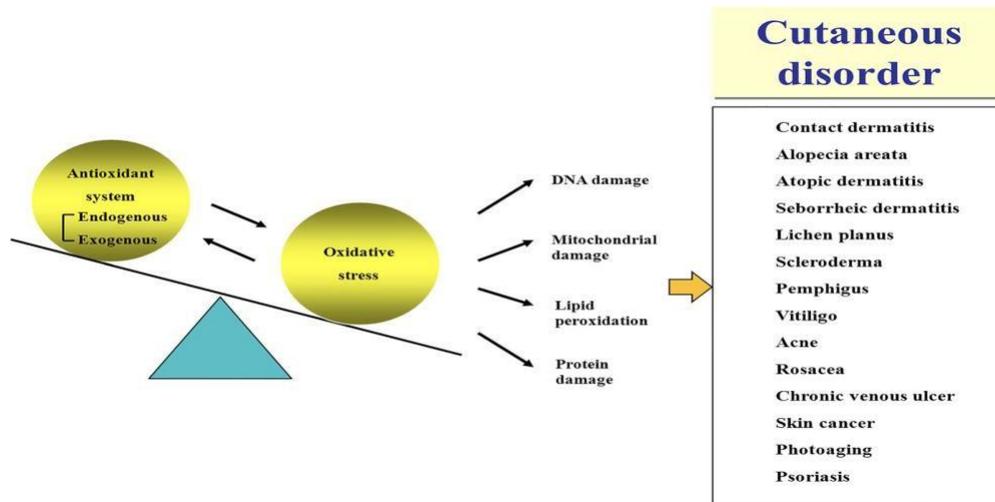
Nitric Oxide adalah molekul hidrofobik yang berdifusi bebas melalui membran dan diproduksi dari Larginin oleh *nitric oxide synthase* (NOS). Reaksi O_2^- dengan NO, menghasilkan ONOO⁻, yang juga mampu menembus membran melalui saluran anion dalam bentuk anionik, dan dengan difusi pasif dalam bentuk protonasi nya yaitu *peroxynitrous acid* (ONOOH) (Radi, 2018).

Terdapat sejumlah pertahanan seluler melawan peroksida. Katalase yang utamanya berlokasi di peroksisom memediasi dekomposisi H_2O_2 . *Glutathione peroxidases* (Gpxs) adalah selenoprotein yang mengurangi peroksida. *Glutathione peroxidases* dikodekan oleh berbagai variasi gen yang berbeda lokasi selular dan spesifisitas substratnya. *Glutathione peroxidase-1* ditemukan terutama di sitoplasma dan secara khusus mencari H_2O_2 , sementara Gpx4 menghidrolisis hidroperoksida lipid dalam kompartemen sitosolik dan mitokondria. *Peroxiredoxins* (Prxs) adalah peroksidase thiol yang terdapat dimana-mana. *Peroxiredoxin1, 2, 6* ditemukan di sitoplasma, Prx4 di retikulum endotelial, Prx3 di mitokondria, dan Prx5 di berbagai kompartemen dalam sel, termasuk peroksisom dan mitokondria (Navarro-Yepes et al., 2014), (Weidinger et al., 2015).

2.2.3 Peran ROS dalam Patogenesis Akne

Molekul ROS mengaktivasi proliferasi sel dan proses *signaling* untuk pertahanan sel dan dapat merusak DNA, membran lipid, struktur kolagen, dan fungsi mitokondria. *Reactive oxygen species* diproduksi oleh keratinosit dan semua tipe sel sebagai respon terhadap *signal* dari sitokin, *growth factors*, polutan udara, radiasi UV, pewarna/pengawet makanan, kosmetik, obat-obatan, dan juga rangsangan fisiologis. Pada mulanya, telah dianggap bahwa stres oksidatif berhubungan dengan kelainan kulit seperti ulkus kronik, reaksi alergi, dan vitiligo. Namun terdapat peningkatan bukti beberapa penelitian menemukan bahwa stres oksidatif/nitrosatif terlibat dalam sejumlah penyakit kulit. Kulit merupakan organ terbesar dari tubuh manusia sehingga meningkatkan kecenderungannya untuk menjadi sasaran stres

oksidatif. Kondisi stres oksidatif ini mempengaruhi keparahan sejumlah penyakit kulit (Polevka et al., 2012), (Baek et al., 2016).



Gambar 2.3 Berbagai kelainan kulit yang berhubungan dengan stres oksidatif dan sistem antioksidan yang terganggu.
(Baek et al.,2016)

Telah terbukti bahwa ROS/RNS memegang peran penting pada berbagai penyakit inflamasi kulit (Thomas et al., 2011). Pada kondisi AV, unit pilosebaceus yang banyak terdapat pada wajah, punggung, dan dada, terdiri dari kelenjar sebaceus yang menghasilkan substansi berminyak yang disebut sebum yang secara normal dibuang ke permukaan kulit melalui pembukaan folikel yang disebut pori-pori. Rambut, sebum, dan keratinosit yang melalui jalur folikel yang sempit dapat menyebabkan plug, yang merupakan tanda awal akne. Campuran lemak dan sel ini membuat lingkungan yang tepat untuk *P. acnes* bertumbuh. Kumpulan *P. acnes* kemudian mencetuskan faktor kemotaktik dan enzim yang menyebabkan akumulasi netrofil di sekitar peradangan komedo (Wong et al., 2016). Akibat adanya fagositosis, netrofil yang terakumulasi ini memproduksi ROS yaitu sekelompok spesies oksigen reaktif berumur pendek. Stres oksidatif menjadi transduser penanda ke arah inflamasi. Akumulasi netrofil ini juga melepaskan faktor inflamasi seperti enzim lisosomal, yang menyebabkan inflamasi dan kerusakan epitel folikular (Wong et al., 2016), (Sahib et al., 2013).

Walaupun patogenesis AV melibatkan berbagai faktor, sejumlah studi mengindikasikan bahwa stres oksidatif akibat ketidakseimbangan produksi ROS/RNS dan produksi antioksidan merupakan salah satu faktor dalam patogenesis AV (Al Shobaili, 2014), (Bowe et al., 2012), (Sahib et al., 2013), (Sarici et al., 2010).

Akne vulgaris menjadi salah satu penyakit kulit di mana stres oksidatif terbukti menjadi salah satu patogenesis yang mendukung progresivitas penyakit ini. Seperti telah disebutkan dalam pendahuluan, dari satu studi sistematik review dengan batasan penelitian-penelitian yang mengukur stres oksidatif pada pasien AV dalam rentang waktu kurang lebih 40 tahun, disimpulkan bahwa ROS berkontribusi secara signifikan dalam patobiologi AV melalui empat mekanisme yaitu melalui TLR, PPAR, mTOR, dan *innate immune system* atau sistem kekebalan bawaan (Kardeh et al, 2019).

Toll-Like Receptors

Toll-like receptor (TLRs) adalah sekelompok glikoprotein transmembran yang terdiri dari reseptor pengenal pola ekstra dan intraseluler yang diketahui bertanggung jawab untuk membentuk pertahanan dalam berbagai jenis sel seperti keratinosit dan sel langerhans pada kulit dan monosit, makrofag, sel dendritik, sel mast, dan limfosit di antara sel-sel sistem kekebalan tubuh. TLRs akan menginduksi produksi faktor proinflamasi dalam tubuh manusia (Goh et al., 2019).

Melihat peran signifikan faktor proinflamasi dalam peradangan AV, beberapa peneliti mengungkapkan bahwa *C. acnes Lipopolysaccharides* (LPS) berpotensi memprovokasi TLR2 dalam monosit yang diikuti oleh sekresi TNF- α , IL-1 β , dan IL-8 yang bertindak sebagai *chemoattractant* untuk sel-sel imun lainnya (Kim et al., 2002). Studi lainnya melaporkan peningkatan produksi TLR2 melalui *C. acnes* LPS pada monosit pasien akne dibandingkan dengan monosit kelompok kontrol yang sehat (Dispenza et al., 2012). Peneliti lain mengamati produksi signifikan TLR2 yang teraktivasi untuk memproduksi IL-1 α dari keratinosit primer manusia, hal ini yang menjelaskan tingginya level IL-1 α di area lokasi akne. TLR kemudian dianggap penginduksi produksi ROS dalam berbagai sel seperti sel dendritik, PBMCs, dan makrofag. Lebih jauh lagi, diyakini bahwa LPS-*activated* TLR meregulasi terjadinya ROS melalui aktivasi NADPH oksidase. Penting diketahui bahwa stres oksidatif dan peradangan selanjutnya yang terjadi pada AV kemungkinan merupakan hasil aktivasi reseptor TLR di berbagai sel di kulit yang dicetuskan oleh *C. acnes* LPS (Dispenza et al., 2012), (Selway et. al., 2013).

PPAR

Peroxisome Proliferator-activated receptors (PPARs) termasuk famili faktor transkripsi *ligand-activated nuclear* yang diekspresikan cukup tinggi di organ katabolik asam lemak. PPAR β/δ , yang diasumsikan sebagai regulator fungsi-fungsi penting seperti

proliferasi dan diferensiasi sel, terlihat nyata tersedia di kulit di antara berbagai *isotype*. Namun, pada sel sebosit, diyakini bahwa PPAR α dan PPAR γ adalah mediator utama metabolisme lemak (Ottaviani et al., 2010). Selanjutnya, PPAR α dan γ tampaknya dipicu oleh produk *5-lipoxygenase* (5-LOX) yang juga diyakini mengalami upregulasi dalam AV, dan beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa inhibitor 5-LOX seperti zileuton berpotensi mengurangi manifestasi klinis AV. Tampaknya aktivasi 5-LOX diikuti oleh produksi faktor inflamasi seperti IL-6 dan IL-8 pada pasien AV. Penelitian telah menunjukkan bahwa PPAR dapat dipicu oleh peroksidasi lipid, sebagai hasil dari kerusakan molekuler yang disebabkan oleh stres oksidatif pada patologi AV. Stres oksidatif terutama menyebabkan produksi lipid dari sebosit melalui PPAR γ . Melihat peran penting PPARs dalam menginduksi produksi lipid dan inflamasi dalam sebosit, keterlibatan PPARs dalam patologi akne tidak dapat disangkal (Montilla et al., 2019).

mTOR

Sebagai bagian famili protein *phosphatidyl 3-kinase* (PI3K)- *related kinase*, *mechanistic target of rapamycin* (mTOR) adalah sebuah *evolutionarily-conserved serine/threonine kinase* yang sebagai respon terhadap berbagai signal ekstraseluler dari status gizi, pertumbuhan faktor, dan sinyal stres, bertindak sebagai pengatur pusat metabolisme sel, pertumbuhan, proliferasi, homeostasis dan kelangsungan hidup. Karena jalur ini mengatur banyak proses sel yang utama dan overaktivasi mTOR diimplikasikan dalam berbagai gangguan kesehatan termasuk penuaan, obesitas, diabetes tipe 2, dan juga akne, maka akhir-akhir ini beberapa penelitian telah didedikasikan untuk mengembangkan obat yang dapat menargetkan enzim ini. Sebelumnya, penelitian-penelitian klinis telah mengaitkan sensitivitas insulin yang rendah serta diet tinggi glikemik, yang bisa meningkatkan signal insulin/*insulin-like growth factor-1* (IGF-1) dengan patogenesis akne. *Forkhead Box Transcription factor O1* (FoxO1) dan mTOR complex 1 (mTORC1) adalah mediator utama dalam memproses status nutrisi seluler (Goh et al., 2019), (Laplante et al., 2012).

Lebih lanjut, FoxO1 dan mTORC1 berinteraksi dengan berbagai jalur penting dari homeostasis kelenjar sebacea termasuk hiperplasia kelenjar sebacea dan lipogenesis, sinyal androgen, aktivitas *innate and adaptive immunity* serta respon inflamasi seperti TNF- α , yang semuanya menyatu dalam patofisiologi akne. Karena mTOR berperan utama dalam metabolisme sel dan keseimbangan energi, efeknya pada tingkat ROS sangat penting. Sejauh ini, berbagai penelitian telah mengevaluasi ekspresi sinergis dari peningkatan mTOR dan

ROS *in vitro* dan *in vivo*. Meskipun tidak ada keraguan bahwa konsentrasi ROS yang berbeda dapat mengatur aktivitas mTORC1, hubungan antara stres oksidatif dan mTOR tampaknya sangat tergantung pada konteks *microenvironmental* dan dosis ROS (Pierdominici et al., 2012). Studi terbaru menunjukkan tingginya tingkat ekspresi mTOR dan FoxO1 dalam biopsi kulit yang diambil dari pasien akne seiring dengan peningkatan level serum IGF-1. Juga, terdapat bukti langsung deviasi penanda FoxO1/mTORC1 dalam induksi AV *sebofollicular inflammasomopathy*, yang berperan utama dalam inisiasi jalur mediasi oksidatif. Oleh karena itu, agen yang dapat menargetkan mTOR adalah pilihan terapi anti akne yang potensial melalui banyak jalur dari patomekanisme akne (Melnik et al., 2016).

Innate Immune System

Cutibacterium acnes memiliki potensi untuk memicu serangkaian reaksi dalam kulit yang menghasilkan produksi IL-1 α , IL-8, dan TNF- α dari sel-sel kulit seperti sebosit dan keratinosit, sebagai respons terhadap senyawa mikroba seperti LPS. Selain efek inflamasi umum dari molekul-molekul ini, IL-8 dapat memicu kemotaksis neutrofil yang diikuti oleh sekresi sejumlah besar ROS oleh neutrofil untuk menghancurkan *C. acnes*. Selanjutnya, neutrofil pasien akne tampaknya mengeluarkan lebih banyak hidrogen peroksida dibandingkan dengan neutrofil normal. Dinding folikel dihancurkan oleh serangan *neutrophil-derived* ROS dan peroksidasi lipid, yang kemudian memicu ekspresi dan sekresi faktor pro-inflamasi yang lebih banyak seperti IL-1 α . Lebih lanjut, IL-1 dapat menginduksi leukosit endotelial dan polimorfonuklear untuk mensekresi ROS (terutama O₂⁻) yang menyebabkan perubahan dan kerusakan lebih lanjut pada struktur jaringan di sekitarnya dan menyebabkan peradangan (Kardeh et al., 2019).

2.3 Sitokin pro-inflamasi dan biomarker stres oksidatif AV

Sitokin pro-inflamasi yang berperan signifikan dalam patogenesis AV masih merupakan sasaran penelitian. Terdapat beberapa publikasi menyangkut keterlibatan sitokin pro-inflamasi ini. Reseptor TLR2 memegang peranan penting dalam etiologi AV. Stimulasi TLR2 oleh *P.acnes* menyebabkan peningkatan konsentrasi IL-8 dan IL-12. Penggunaan metode imunohistokimia telah memperlihatkan ekspresi IL-1 α dan IL-1 β yang nyata di dalam kelenjar sebacea. Level IL-1 α ditemukan meningkat pada subklinis dan fase awal pasien AV (Bergler-Czop et al., 2014)

Terdapat beberapa biomarker stres oksidatif/nitrosatif dalam AV yang dianggap berperan penting dalam patogenesis AV baik sebagai mediator ataupun sebagai pertahanan. Salah satu biomarker adalah radikal bebas NO yang terbukti meningkat pada pasien dengan AV. Walaupun telah banyak studi melihat kadar atau ekspresi radikal bebas, namun mekanisme elisitasi respon dan kontribusi terhadap progresivitas penyakit masih belum jelas (Al-Shobaili et al., 2013).

2.3.1 Interleukin-1 α

Interleukin-1 adalah sebutan bagi beberapa polipeptida sitokin yang memainkan peran penting dalam regulasi sistem imun dan peradangan. IL-1 terdiri dari dua macam sitokin yaitu IL-1 α dan IL-1 β . Jumlah IL-1 α protein bervariasi untuk berbagai tipe sel, namun sel barrier seperti sel endothelial dan epitelial mengekspresikan sitokin ini secara terus menerus. Induksi ekspresi IL-1 α bergantung pada keberadaan faktor transkripsi sehingga dapat meningkatkan ekspresi IL-1 α ini yang spesifik untuk sel tertentu. Variasi dari gen ini mengkode mediator pro-inflamasi yang kemungkinan mempengaruhi homeostasis seluler dan suseptibilitas terhadap berbagai penyakit inflamasi dengan cara mengganggu regulasi dan fungsi gen untuk memproduksi proteinnya (Thiboutot, 2014).

Kompleks genetik IL-1 α yang terlibat dalam patogenesis AV dan perannya didalam *microenvironment* unik yang terbentuk selama perkembangan lesi akne masih belum dapat dijelaskan sehingga masih memerlukan studi lanjut terutama pada populasi yang berbeda untuk mendapat gambaran yang lebih jelas (Thiboutot, 2014). Beberapa studi sudah memperlihatkan bagaimana IL-1 α berperan dalam proses inflamasi pada AV antara lain, oleh Kealey et al., mendapatkan bahwa IL-1 α menyebabkan hiperkeratinisasi segmen infundibular folikel pada pola yang sama dengan yang terlihat pada mikrokomedo akne fase awal (Kealey, 1998a), (Kealey, 1998b). Studi lainnya menemukan material yang diekstraksi dari komedo pasien AV menunjukkan aktivitas IL-1 α yang tinggi (Ingham et al., 1992). Interleukin-1 α memainkan peran penting dalam proses inflamasi dan fibrosis pada berbagai jaringan. Studi invitro dan invivo menunjukkan sekresi keratinosit IL-1 α yang distimulasi oleh *C. acnes*. IL-1 α menyebabkan hiperkeratinisasi infundibular folikel yang adalah proses awal komedogenesis (Younis et al., 2014).

2.3.2 Nitric Oxide

Nitric oxide (NO) adalah salah satu molekul penting yang diproduksi oleh tubuh yang berperan sebagai regulator untuk menjalani fungsi vital fisiologis seperti tekanan

darah, respon imun dan komunikasi neural. Endotelium yang sehat ditentukan oleh kemampuannya untuk memproduksi level NO yang adekuat. *Reactive oxygen species* memainkan peran penting pada penanda sel yang mengandung NO. *Reactive oxygen species* dapat mempengaruhi availabilitas NO mulai dari produksi sampai post produksi yang berujung pada kelainan vaskular sebagai respons terhadap fungsi NO. Hasil penelitian Bryan, et al tahun 2004 menyatakan bahwa deteksi akurat dari NO dan kuantitasnya dalam matriks biologis penting sebagai marker stress oksidatif (Pierini et al., 2015).

Pada pathogenesis akne hanya sedikit diketahui tentang mekanisme hiperkeratinisasi dan akumulasi sebum. Beberapa studi terakhir menunjukkan adanya hubungan kelenjar parakrin dengan beberapa sitokin (seperti TNF- α , IL-8, IL-1 α , IL-1 β) pada sel-sel epidermal, *endothelin-1*(ET-1) dan NO. *Endothelin-1* dan NO adalah dua mediator aktif yang penting pada banyak jaringan tubuh. *Nitric oxide* adalah molekul penanda multi fungsi yang disintesis oleh berbagai tipe sel yang ada di kulit dan makin banyak studi mengindikasikan bahwa molekul inorganik sederhana ini berperan sebagai mediator parakrin pada berbagai proses regulasi kompleks yang terjadi di seluruh lapisan kulit. Sejumlah studi menemukan keberadaan berbagai isoform *Nitric Oxide Synthase* (NOS), satu enzim yang bertanggungjawab dalam sintesis NO pada hampir semua sel kulit termasuk keratinosit, fibroblast, langerhans dan endothelial vaskular. Peningkatan serum nitrat/nitrit pada psoriasis dan korelasinya dengan derajat penyakit sudah dilaporkan. Juga telah dinyatakan bahwa ekspresi *inducible* NOS (iNOS) pada sel kulit sangat berhubungan dengan proses inflamasi awal dalam respons imun kutaneus, termasuk juga yang terjadi pada patogenesis AV (Saral et al., 2008).

Pada kondisi fisiologis tertentu seperti menjalankan fungsi imun, ROS dan RNS terbentuk normal untuk menjalankan kondisi tersebut. Namun pada kondisi stres oksidatif yang berlebihan misalnya seperti pada kondisi kronis AV, NO menjadi komponen utama RNS dan bersifat toksik. Terciptalah produksi berlebihan ROS dan RNS yang menyebabkan terjadinya modifikasi protein endogen yang difasilitasi oleh RONS (RONS-mediated protein endogenous) dan peningkatan formasi biomarker protein oksidatif yang dapat menjadi penanda stres oksidatif/nitrosatif pada pasien AV (Al-Shobaili et al., 2013), (Nakai et al., 2006).

Dalam satu studi mengenai produksi radikal bebas, disimpulkan bahwa *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS), enzim yang menghasilkan NO, secara sinergis dengan xanthine oxidase (XO) membentuk radikal lipid dan nitrotirosin pada fase awal inflamasi kulit yang disebabkan oleh LPS (Nakai et al., 2006). Studi lainnya menyangkut NO sebagai

radikal bebas, menyimpulkan hasil review penelitian bahwa mekanisme NOS membentuk radikal bebas sekunder dapat mengawali terjadinya proses-proses patologis bersamaan dengan properti penanda sel NO, O₂⁻, dan H₂O₂ (Porasuphatana et al., 2003).

Peningkatan stres oksidatif dan nitrosatif terutama konsekuensinya terhadap modifikasi protein dan terganggunya keseimbangan sistem oksidan-antioksidan dalam progresivitas penyakit belum dapat dipastikan. Namun, peneliti lain berhipotesa bahwa over produksi *reactive oxygen and nitrogen species* (RONS) menyebabkan modifikasi berbagai RONS-mediated protein endogenous seperti peningkatan formasi biomarker protein oksidatif yang mengandung karbonil, peroksidasi lipid oleh produk *malondialdehyde* (MDA), dan nitrosatif biomarker NO, yang menyebabkan stress oksidatif dan nitrosatif pasien AV. Hasilnya, bukan hanya membuktikan adanya asosiasi antara stress oksidatif/nitrosatif dan AV, melainkan juga menunjukkan bahwa marker stress oksidatif/nitrosatif cukup berperan dalam mengevaluasi progresivitas AV dan dalam hal memberi gambaran mekanisme patogenesis penyakit yang lebih jelas (Al-Shobaili et al., 2013).

2.4 Glutation

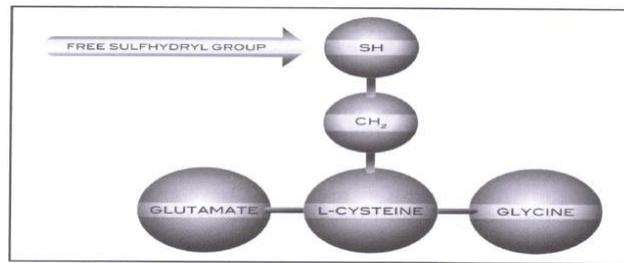
2.4.1 Definisi

Glutation adalah suatu senyawa yang disusun oleh tripeptida atau tiga protein asam amino yaitu asam glutamat, sistein dan glisin yang ditemukan dalam level cukup tinggi yaitu pada konsentrasi 5milimolar di hampir semua sel. Nama berdasarkan struktur kimia adalah γ -L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine (Pizzorno, 2014).

2.4.2 Struktur

Dari tiga komponen glutation, sistein adalah komponen terpenting. Sistein membatasi produksi glutation dan dianggap sebagai asam amino esensial sesuai kondisi yang ada, dalam arti bila tubuh tidak cukup membuat glutation, maka harus ada asupan dari luar. Glutation terdiri dari grup sulfhidril (SH), yang dengan mudah memberikan elektron yang akan menetrealisasi radikal bebas atau berinteraksi dengan molekul lainnya yang juga mengandung grup sulfhidril. Suatu senyawa yang juga tergolong antioksidan dan sangat berpengaruh terhadap keberadaan glutation adalah *N-acetyl-cysteine* (NAC). Senyawa ini merupakan residu sistein asetilasi, suatu thiol redox optimal yang berperan utama meningkatkan kemampuan proteksi sel terhadap stres oksidatif. Dalam hubungannya dengan ketersediaan glutation, NAC menyediakan dan mempertahankan sistein di dalam

darah. Sistein adalah substrat dalam jumlah terbatas yang diperlukan untuk re-sintesis glutation (Aquilano et al., 2014).



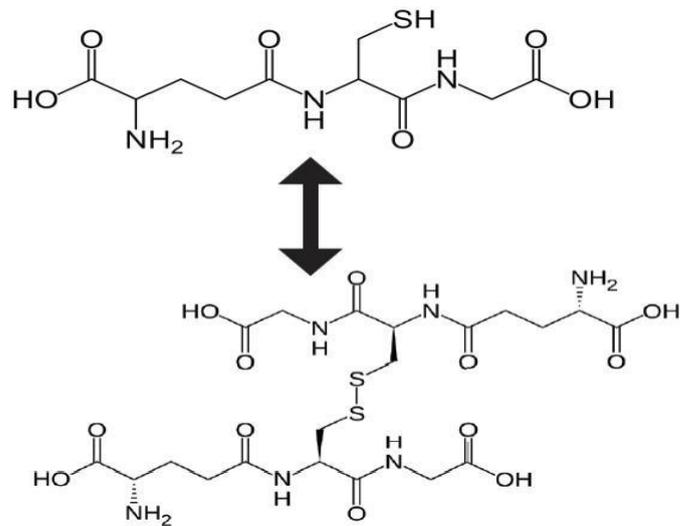
Gambar 2.4 Skema molekul glutation
(Aquilano et al., 2014)

Glutation ditemukan di setiap sel tubuh. Terkonsentrasi di hati sebagai *detoxifier* dan limpa sebagai sistem pertahanan tubuh namun sejumlah besar ditemukan di kulit. Konsentrasi glutation ribuan kali lebih banyak daripada vitamin seperti vitamin A, C, E (MedRev drugs.com., 2021),(Pizzorno, 2014).

Dalam setiap sel, glutation berada dalam dua bentuk yaitu GSH dan GSSG. Antioksidan fungsional atau bentuk tereduksi disebut sebagai glutation (GSH). Bentuk kedua adalah bentuk glutation teroksidasi (sudah terpakai), berubah susunan kimianya menjadi molekul glutation teroksidasi dan disebut dengan GSSG. Proses GSH menetralkan radikal bebas dan membentuk kompleks dengan molekul glutation teroksidasi membuat glutation adalah antioksidan yang unik sebab antioksidan yang lain akan menjadi radikal bebas setelah menghancurkan radikal bebas. Hal inilah yang menjelaskan mengapa diperlukan multipel antioksidan untuk menciptakan reaksi berantai dalam menetralkan radikal bebas untuk perlindungan tubuh. Glutation tidak memerlukan rantai reaksi, keberadaannya yang bersifat tunggal, pada berbagai organisme hidup, menunjukkan fungsi vitalnya yang secara alami tidak menyimpan atau mempertahankan sesuatu yang tidak penting. Glutation bersifat larut dalam air dan banyak terdapat di bagian tubuh yang mengandung banyak air termasuk darah dan yang terutama adalah kompartemen sitosol setiap sel (Allen et al., 2011).

Glutation teroksidasi sebenarnya adalah 2 glutation tereduksi yang terikat dengan atom sulfur. Rasio GSH terhadap GSSG menentukan status redox sel. Sel yang sehat dalam keadaan istirahat memiliki rasio GSH/GSSG >100, bilamana terjadi penurunan rasio antara 1-10 maka sel dianggap terpapar stres oksidatif. Glutation dikenal dengan grup sulfhidril yang mempertahankan buffer thiol berbagai protein dalam bentuk tereduksi. Glutation

diproduksi secara khusus di dalam sitosol dan secara aktif dipompakan ke dalam mitokondria (Pizzorno, 2014).



Gambar 2.5 Keseimbangan antara GSH dan GSSG²⁴
(Pizzorno, 2014)

Glutation dibuat tersedia di dalam sel melalui 3 cara:

1. Sintesis de novo melalui proses katalisasi 2 langkah oleh enzim *glutamate cysteine ligase* (GCL) dan *glutathione synthetase* (memerlukan *adenosine triphosphate* (ATP))
2. Regenerasi GSSG teroksidasi menjadi GSH tereduksi oleh enzim *glutathione reductase* (memerlukan NADPH)
3. Mendaur ulang sistein dari glutation terkonyugasi melalui GGTP (memerlukan NADPH).

Ketiga proses ini memerlukan energi, sintesis, regenerasi, dan daur ulang. Tingkat sintesis, regenerasi, dan daur ulang ditentukan oleh 3 faktor:

1. Sintesis de novo glutation dikontrol oleh asam amino sistein tingkat selular, dalam hal ini ketersediaannya sesuai yang dibutuhkan
2. Aktivitas GCL sebagian diatur oleh umpan balik penghambatan GSH
3. Apabila GSH menurun akibat stres oksidatif, inflamasi, atau paparan terhadap xenobiotik, sintesis de novo GSH diatur melalui peningkatan ketersediaan sistein melalui daur ulang GSSG.

(Allen et al., 2011), (Pizzorno, 2014).

2.4.3 Manfaat dan Ketersediaan

Sebagai master antioksidan glutathione memiliki beberapa fungsi antara lain: mentransport protein antara sel dan antara kompartemen sel, secara efektif mendetoksifikasi logam berat, pestisida, pengawet makanan, polutan lingkungan setelah lebih dulu telah diproses di hati dan diubah menjadi radikal bebas, mengaktifasi sistem imun dan meregenerasi antioksidan yang lain (Allen et al., 2011).

Pertimbangan pentingnya glutathione untuk kesehatan, banyak peneliti melihat berbagai cara untuk meningkatkannya dalam level intraselular dan intramitokondrial. Beberapa strategi efektif yang dapat dilakukan adalah mengurangi kebutuhan glutathione, yang berarti mengurangi beban toksik, membatasi konsumsi alkohol, mengurangi paparan terhadap polutan organik yang persisten, menghindari makanan yang berasal dari tanaman yang dirawat secara konvensional. Strategi lainnya adalah menyediakan antioksidan lain yang mengurangi stres oksidatif. Strategi yang paling jelas adalah administrasi glutathione secara oral, topikal, intravena, intranasal, atau nebuliser (Aquilano et al., 2014).

Pemberian oral glutathione dalam beberapa penelitian bervariasi dalam dosis. Preparat oral untuk terapi bidang dermatologi dianjurkan dosis 250-600mg per hari atau 1500mg per 2 hari yang dapat diberikan selama 4-12 minggu. Kontraindikasi belum pernah diidentifikasi sampai saat ini. Penggunaan pada ibu hamil dan laktasi belum ada informasi yang mencukupi sehingga dianjurkan untuk tidak konsumsi oral glutathione. Interaksi obat disebutkan bahwa dosis tinggi asetaminofen dapat menyebabkan deplesi glutathione terutama di dalam hati. Efek samping pada umumnya tidak mengalami kejadian yang bermakna walaupun beberapa laporan dapat menyebabkan kram abdominal, kembung, dan ruam kulit. Peneliti lain melaporkan sesak napas dan eksaserbasi asma pada pemberian intravena glutathione. Glutathione telah menerima status GRAS (*generally recognized as safe*) dari US Food and Drug Administration (FDA untuk digunakan sebagai produk atau suplemen makanan (MedRev drugs.com., 2021).

Tabel 2.3 Beberapa kondisi medis yang berhubungan dengan kadar rendah glutathione

Umum	Obesitas, <i>immune signaling</i> , disfungsi endotelial, alkoholisme, inflamasi, keracunan logam berat
Kardiovaskular	Angina dan spastik angina, <i>unstable angina</i> , serangan jantung, tes stres positif, reperfusi setelah operasi <i>bypass</i>
Pulmoner	COPD, fibrosis pulmoner, asma, <i>muscle wasting</i> COPD, bronkitis kronis, keracunan tembakau
Neurologis/psikologis	Migrain, Alzheimers', Parkinsons', demensia multi infark, autism, ADHD, penyakit bipolar, skizofrenia, penyakit Lou Gehrigs', Huntingtons' chorea, sklerosis multipel, depresi

Oftalmologi	Katarak, degenerasi makular
Penyakit infeksius/imunologi	Hepatitis A, B, C, herpes simpleks, herpes zoster, influenza dan flu burung, HIV, MRSA, infeksi virus umum (respiratorik atas, gastroenteritis), dll
Reumatologi	SLE, RA, MS, sindroma skleroderma, sindrom Behcets', fibromialgia, dll
Dermatologi	Kerutan, <i>aging</i> , akne, psoriasis, dermatitis atopik, eksim, dll
Onkologi (setiap kanker sudah diteliti)	Otak, kepala dan leher, tiroid, paru-paru, esofagus, perut, usus halus, hati, pankreas, ginjal, uterus, ovarium, prostat, leukemia, limfoma, MM, dll

(Pizzorno, 2014)

2.4.4 Hubungan defisiensi Glutation dan Akne Vulgaris

Salah satu patogenesis AV adalah adanya proses inflamasi meskipun belum dipahami secara pasti. Dalam beberapa dekade terakhir ini berbagai studi menunjukkan bahwa pasien dengan AV berada pada kondisi meningkatnya stres oksidatif kutaneus dan sistemik yang diketahui melalui observasi biomarker stres oksidatif. Stres oksidatif tentu saja bukan satu-satunya penyebab akne. Namun, stres oksidatif, secara khusus lipid peroksidasi, kemungkinan adalah tahap yang mengawali proses terjadinya akne. Stres oksidatif sebagai inisiator inflamasi dan komponen pertahanannya didalam unit pilosebacea merupakan proses awal penting untuk kelanjutan proses perjalanan akne. Oksidasi sebum menciptakan lingkungan yang mendukung *C. acnes* untuk berkembang juga menjadi faktor kontribusi penting pada tahap ini. Mekanisme ini mendukung pernyataan bahwa stres oksidatif menjadi target terapi pada penanganan AV (Al-Shobaili et al., 2013),(Al-Shobaili, 2014).

Beberapa studi membuktikan pada pasien dengan AV terdapat penurunan level glutathione bahkan sampai 20% (Ikeno et al., 2011). Terdapat beberapa studi yang membuktikan penurunan glutathione memegang peran penting terhadap patogenesis AV yang cukup mendukung dalam hal melihat kembali target penanganan AV.

Pada tahun 1984, Michaelsson *et al* menilai aktivitas glutathione-peroksidase (GSH-Px) dalam eritrosit pada 42 pria dengan akne berat, 47 wanita dengan akne dimana pada kelompok wanita sebanyak 26 orang akne sedang dan 21 orang akne berat. Pasien pria secara signifikan memiliki level GSH-Px lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Pasien wanita tidak memiliki perbedaan signifikan dengan kontrol. Pada *open trial* 29 pasien diberikan selenium 0,2 mg dan tokoferil suksinat 10 mg selama 6-12 minggu, terdapat peningkatan aktivitas GSH-Px (Michaelsson, 1984).

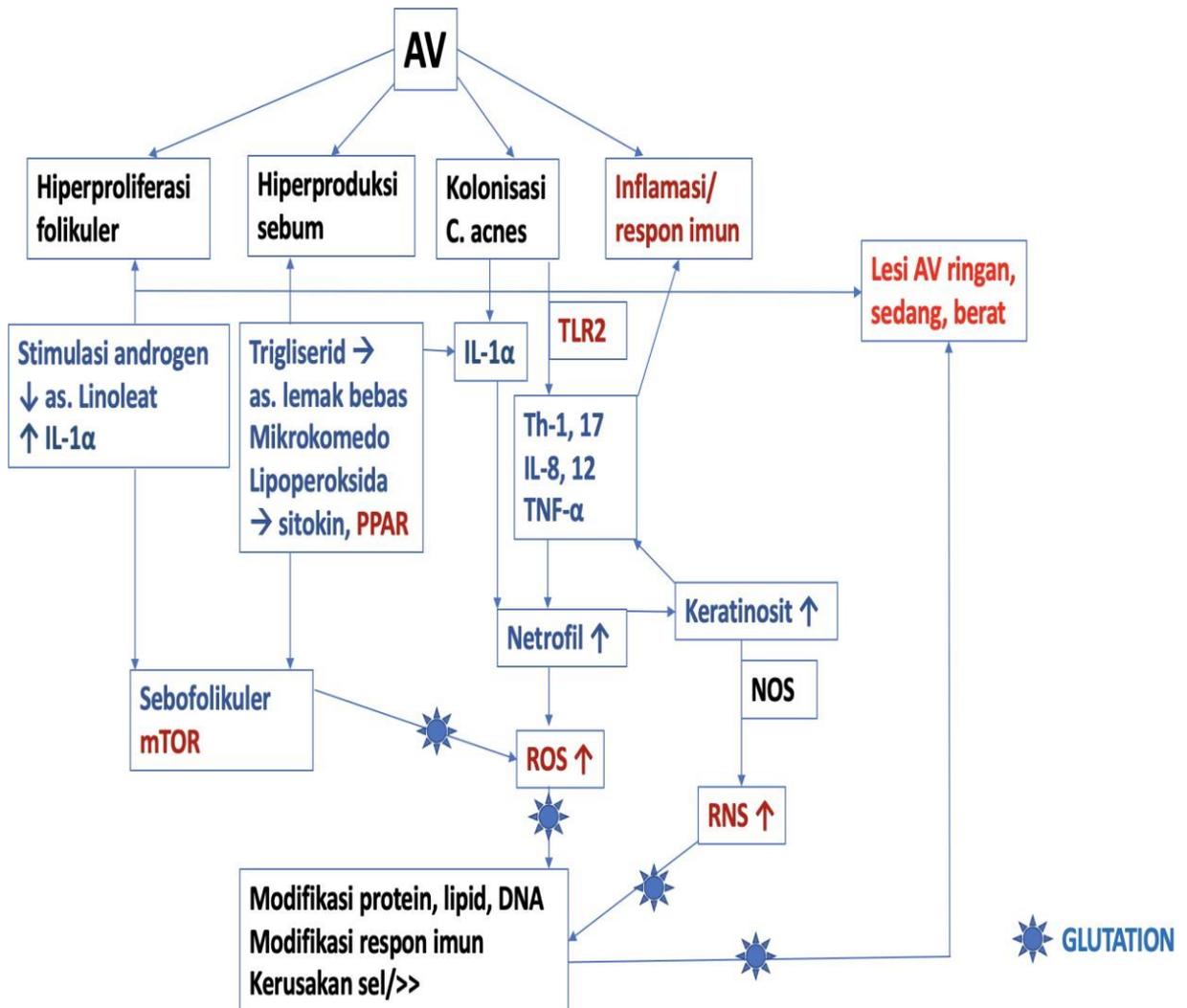
Ikeno *et al*, 2011, mengumpulkan sampel dari stratum korneum bagian wajah dengan akne, bagian wajah tanpa akne, dan sisi medial lengan atas pada kelompok pasien dengan AV. Hal yang sama dilakukan pada kelompok pasien tanpa AV. Kuantitas GSH stratum korneum secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan AV, meskipun GSH pada stratum korneum wajah dengan dan tanpa lesi akne tidak berbeda signifikan (Ikeno et al., 2011).

Penelitian oleh Al-Shobaili *et al* di tahun 2013 melakukan analisis serum pada 50 pasien AV derajat ringan, sedang, berat menurut *Global Acne Grading System* (GAGS) dan 40 pasien kontrol. Evaluasi serum untuk level *superoxide dismutase* (SOD) dan glutation (GSH) ditemukan lebih rendah pada pasien AV dibandingkan serum kelompok kontrol (Al-Shobaili et al., 2013).

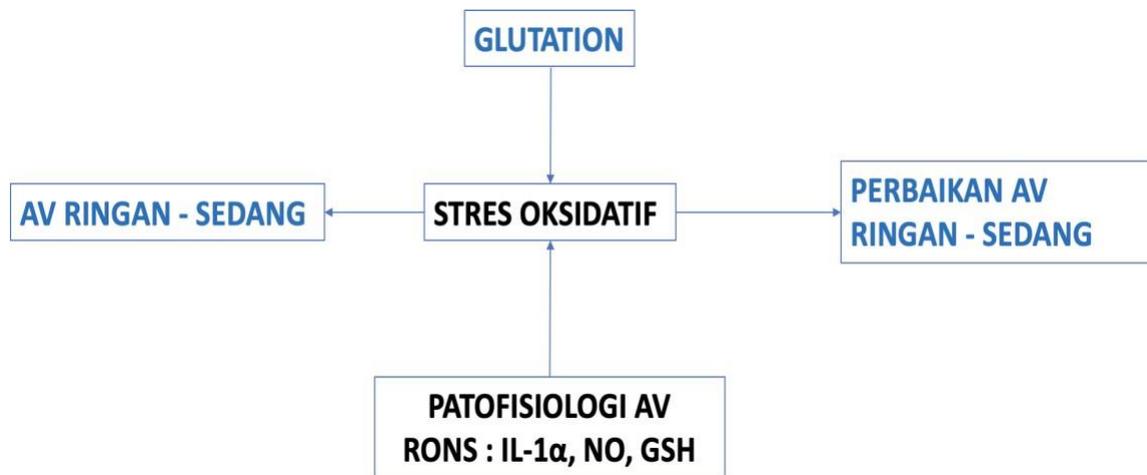
Glutation dikenal dengan master antioksidan dengan multifungsi mulai dari tingkat seluler sampai ke organ yang diproduksi secara terus menerus oleh tubuh dan mampu menstimulasi dan memperbanyak antioksidan yang lain. Mayoritas studi sudah membuktikan bahwa glutation oral dan topikal sangat bermanfaat dalam hal pemutih atau pencerah kulit. Salah satu studi dari Watanabe et al, yang menggunakan topikal glutation menemukan bahwa pemberian preparat ini tidak hanya menurunkan indeks melanin sehingga kulit tampak cerah, namun juga terdapat perbaikan kerutan, peningkatan elastisitas dan kelembaban serta kehalusan kulit, dengan kata lain membuat kondisi kulit menjadi lebih baik atau mengembalikan kondisi kulit ke keadaan normal (Watanabe et al., 2014). Dengan demikian melihat berbagai studi yang sudah ada, maka secara fungsi, kemungkinan besar glutation dapat pula bermanfaat dalam mengatasi AV.

Ketika level glutation rendah pada jaringan kulit, maka radikal bebas berkesempatan menyebar, mengoksidasi sebum dan merusak sel, membuat inflamasi baru atau memperberat inflamasi yang sudah ada. Pemberian antioksidan lokal dan sistemik seperti glutation kemungkinan cukup efektif dalam mengatasi akne karena dianggap dapat meningkatkan kembali level antioksidan glutation yang berarti meningkatkan pembasmian stres oksidatif dan radikal bebas (Shobaili, 2014).

2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep Penelitian



2.7 Hipotesis Penelitian

Pemberian oral glutathione 500mg selama 4 minggu dapat menurunkan kadar IL-1 α dan NO, meningkatkan ekspresi GSH, serta dapat memperbaiki kondisi klinis AV derajat ringan-sedang.