

**PERBANDINGAN KADAR INTERLEUKIN-12 LOKAL DAN
SISTEMIK PADA AKNE VULGARIS BERAT**

***COMPARISON LEVELS OF LOCAL AND SYSTEMIC INTERLEUKIN-12
IN SEVERE ACNE VULGARIS***

IDA RACHMAWATY SHABIR



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

**PERBANDINGAN KADAR INTERLEUKIN-12 LOKAL DAN
SISTEMIK PADA AKNE VULGARIS BERAT**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Biomedik

Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Disusun dan diajukan oleh

IDA RACHMAWATY SHABIR

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

TESIS
PERBANDINGAN KADAR INTERLEUKIN-12 LOKAL DAN SISTEMIK
PADA AKNE VULGARIS BERAT

Disusun dan diajukan oleh

IDA RACHMAWATY SHABIR
Nomor Pokok : P1507210053

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 16 September 2013
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasehat,

Dr. dr. H. Anis Irawan Anwar, Sp.KK(K)
Ketua

Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK(K)
Anggota

Ketua Program Studi Biomedik

Direktur Program Pascasarjana
Universitas Hasanuddin

Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D

Prof. Dr. Ir. Mursalim

Pembimbing karya akhir Program Pendidikan Dokter Spesialis I, program studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sesuai dengan SK Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin nomor: 916/UN4.7/PP.31/2013

Ketua : Dr. dr. H. Anis Irawan Anwar, Sp.KK(K)

Sekretaris : Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK(K)

Anggota : 1. Prof. Dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D
2. Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K)
3. Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS

Ketua Bagian : dr. Alwi A. Mappiasse, Sp.KK, Ph.D, FINSVD

Ketua Program Studi : Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K)

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Ida Rachmawaty Shabir
No.Stambuk : P1507210053
Program Studi : Biomedik
Konsentrasi : Program Pendidikan Dokter Spesialis
Terpadu FK.UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 30 September 2013

Yang menyatakan

Ida Rachmawaty Shabir

PRAKATA

Puji dan syukur senantiasa kami panjatkan kepada Allah SWT atas segala karunia-Nya sehingga tesis ini tercipta dan terselesaikan sebagai karya tulis akhir pada Program Studi Biomedik, Konsentrasi Program Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Pada kesempatan ini, saya mengucapkan terima kasih banyak kepada semua pihak yang telah berperan sehingga tesis ini dapat selesai.

Kepada Direktur Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan terima kasih atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Terima kasih saya ucapkan kepada dr. Alwi A. Mappiasse, Sp.KK, Ph.D, FINS DV selaku Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, kepada Dr. dr. H. Anis Irawan Anwar, Sp.KK(K) dan Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK(K) sebagai pembimbing tesis, terima kasih yang tak terhingga dalam membimbing dengan penuh kesabaran sehingga tersusunnya tesis ini. Terimakasih pula saya ucapkan kepada Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D dan Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS dan seluruh staf pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Universitas Hasanuddin, atas segala perhatian dan bimbingannya sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini

dengan lancar, semoga Allah SWT membalas semua amal kebaikan mereka, Amin.

Terimakasih tak terhingga kepada kedua orang tua saya H. Marham Shabir dan Hj. Nurhaedah yang telah banyak memberi dukungan, semangat serta doa sehingga saya bisa menyelesaikan pendidikan. Juga ucapan terima kasih sebesar-besarnya kepada suami saya dr. Muhammad Yusuf dan anak saya tercinta Ayasha Nur Khalila. Saya menyadari sepenuhnya berkat doa dan dukungan mereka yang sangat melimpah sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan.

Kepada teman – teman peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Universitas Hasanuddin dan angkatan Januari 2010 dr. Martha, dr. Dian Anggraeni, dr. Isnada P. Said, dr. Indira E. Alisa, dr. Harfiah, dr. Hijriah, dr. M. Arief B. Wahyudi dan dr. A. Ujjanti RM, terima kasih atas dukungan dan bantuannya selama pendidikan semoga Allah SWT mempermudah jalan kita semua dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada seluruh staf Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin dan pasien yang menjadi sampel penelitian ini. Terima kasih yang tidak terhingga saya sampaikan kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum dan banyak membantu selama penelitian dan proses penyelesaian tesis ini. Semoga Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkat dan karunia-Nya bagi kita semua.

Makassar, 30 September 2013

Ida Rachmawaty Shabir

ABSTRAK

IDA RACHMAWATY SHABIR. *Perbandingan Kadar Interleukin-12 Lokal dan Sistemik pada Akne Vulgaris Berat* (dibimbing oleh **Anis Irawan Anwar** dan **Farida Tabri**).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar interleukin-12 (IL-12) lokal dan sistemik pada penderita akne vulgaris berat.

Penelitian ini bersifat observasional dengan rancangan *cross sectional study* dengan membandingkan antara kadar IL-12 lokal dan sistemik pada penderita akne vulgaris berat. Penderita akne vulgaris berat yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pengambilan spesimen pus dan darah yang selanjutnya diperiksa IL-12 dengan menggunakan metode ELISA. Sampel penelitian sebanyak 40 penderita akne vulgaris berat dengan karakteristik subyek penelitian perempuan 55% dan laki - laki 45%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar IL-12 sistemik lebih tinggi secara signifikan dibandingkan IL-12 lokal pada penderita akne vulgaris berat dengan nilai $p = 0,00$.

Kata kunci: akne vulgaris berat, interleukin-12, ELISA

ABSTRACT

IDA RACHMAWATY SHABIR. *Comparison Levels of Local and Systemic Interleukin-12 in Severe Vulgaris Acne* (supervised by **Anis Irawan Anwar** and **Farida Tabri**).

The purpose of this study is to determine the differences in levels of interleukin 12 (IL-12) local and systemic in patients with severe vulgaris acne.

This is an observational study using a cross sectional design that compares the level of local IL-12 and systemic IL-12 in patients with severe vulgaris acne. Specimen of pus and blood collection were taken from severe vulgaris acne patients who meet the inclusion criteria by using ELISA method.

There were 40 patients of severe vulgaris acne which characterized 55% women and men 45%. The results indicated that the level of systemic IL-12 is significantly higher than local IL-12 with the value of $p = 0.00$.

Keywords: Severe vulgaris acne, Interleukin-12, ELISA

DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	i
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1 Latar belakang masalah	1
I.2 Rumusan masalah	5
I.3 Tujuan penelitian	5
I.4 Manfaat penelitian	6
I.5 Hipotesis penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1 Akne vulgaris	7
II.1.1 Definisi	7
II.1.2 Epidemiologi	7
II.1.3 Etiopatogenesis	8
II.1.4 Gambaran klinis	22
II.2 Interleukin-12	24
II.3 ELISA	26
II.4 Landasan teori	28
II.5 Kerangka teori	29
II.6 Kerangka konsep	30

BAB III. METODE PENELITIAN	31
III.1 Desain penelitian.....	31
III.2 Tempat dan waktu.....	31
III.3 Populasi dan sampel.....	31
III.3.1 Sampel	32
III.3.2 Kriteria inklusi dan eksklusi	32
III.3.3 Perkiraan besar sampel	33
III.4 Alat dan bahan penelitian	33
III.5 Langkah kerja	34
III.5.1 Pencatatan	34
III.5.2 Pemeriksaan fisik dan pengambilan foto.....	35
III.5.3 Pengambilan biospesimen.....	35
III.5.4 Kuantifikasi sitokin	36
III.6 Identifikasi variabel	37
III.7 Alur penelitian	38
III.8 Definisi operasional	39
III.9 Kriteria obyektif.....	40
III.10 Analisis data.....	40
III.11 Izin penelitian dan <i>ethical clearance</i>	41
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	42
IV.1 Hasil penelitian.....	42
IV.1.1 Karakteristik faktor risiko penderita AV berat.....	42
IV.1.2 Uji kesesuaian kadar IL-12 lokal dan sistemik pada penderita AV berat.....	55
IV.1.3 Perbandingan kadar IL-12 lokal dan sistemik pada penderita AV berat.....	57
IV.1.4 Hasil kultur pada lesi inflamasi AV.....	58
IV.2 Pembahasan.....	59

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	73
V.1 Kesimpulan.....	73
V.2 Saran.....	73
DAFTAR PUSTAKA	74
LAMPIRAN	80

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Distribusi penderita AV berat berdasarkan jenis kelamin	42
Tabel 2. Analisis faktor risiko jenis kelamin terhadap IL-12 swab pada penderita AV berat	43
Tabel 3. Analisis faktor risiko jenis kelamin terhadap IL-12 serum pada penderita AV berat	43
Tabel 4. Distribusi penderita AV berat berdasarkan umur	44
Tabel 5. Analisis faktor risiko umur terhadap IL-12 swab pada penderita AV berat	44
Tabel 6. Analisis faktor risiko umur terhadap IL-12 serum pada penderita AV berat	45
Tabel 7. Distribusi penderita AV berat berdasarkan suku	45
Tabel 8. Distribusi kebiasaan merokok pada penderita AV berat	46
Tabel 9. Analisis faktor risiko merokok terhadap IL-12 swab pada penderita AV berat	46
Tabel 10. Analisis faktor risiko merokok terhadap IL-12 serum pada penderita AV berat	47
Tabel 11. Distribusi riwayat konsumsi alkohol pada penderita AV berat	47
Tabel 12. Analisis faktor risiko konsumsi alcohol terhadap IL-12 swab pada penderita AV berat	48
Tabel 13. Analisis faktor risiko konsumsi alkohol terhadap IL-12 serum pada penderita AV berat	48
Tabel 14. Distribusi stres pada penderita AV berat	49
Tabel 15. Analisis faktor risiko stres terhadap IL-12 swab pada penderita AV berat	49

Tabel 16.	Analisis faktor risiko stres terhadap IL-12 serum pada penderita AV berat	50
Tabel 17.	Distribusi kebiasaan makan pada penderita AV berat	50
Tabel 18.	Analisis faktor risiko konsumsi makanan berminyak terhadap IL-12 swab pada penderita AV berat	51
Tabel 19.	Analisis faktor risiko konsumsi makanan berminyak terhadap IL-12 serum pada penderita AV berat	51
Tabel 20.	Distribusi aktivitas rutin penderita AV berat	52
Tabel 21.	Frekuensi riwayat keluarga terhadap kerentanan terjadinya AV	53
Tabel 22.	Analisis faktor risiko riwayat saudara menderita AV terhadap IL-12 swab pada penderita AV berat	53
Tabel 23.	Analisis faktor risiko riwayat saudara menderita AV terhadap IL-12 serum pada penderita AV berat	54
Tabel 24.	Uji kesesuaian kadar IL-12 swab pada penderita AV berat dengan test value 121	55
Tabel 25.	Uji kesesuaian kadar IL-12 swab pada penderita AV berat dengan test value 520	55
Tabel 26.	Uji kesesuaian kadar IL-12 serum pada penderita AV berat dengan test value 1.9	56
Tabel 27.	Uji kesesuaian kadar IL-12 serum pada penderita AV berat dengan test value 5.2	56
Tabel 28.	Uji kesesuaian kadar IL-12 serum pada penderita AV berat dengan test value 77	57
Tabel 29.	Perbandingan kadar IL-12 swab dan serum pada penderita AV berat	57
Tabel 30.	Distribusi jenis mikroorganisme yang ditemukan pada lesi inflamasi AV	58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Kerangka teori	29
Gambar 2. Kerangka konsep	30
Gambar 3. Alur penelitian	38

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1.** Rekomendasi persetujuan etik
- Lampiran 2.** Formulir persetujuan penelitian
- Lampiran 3.** Kuisisioner penelitian
- Lampiran 4.** Data induk
- Lampiran 5.** Hasil pengolahan data statistik menggunakan SPSS

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Keterangan
APC	: <i>Antigen-presenting cell</i>
ATRA	: <i>All-trans retinoic acid</i>
AV	: Akne vulgaris
BHIB	: <i>Brain Heart Infusion Broth</i>
HSC-10	: <i>Hopkins symptom checklist-10</i>
IFN- γ	: Interferon- γ
IGF-1	: <i>Insulin-like growth factor-1</i>
IGFBP-3	: <i>Insulin-like growth factor binding protein-3</i>
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
IL-8	: Interleukin-8
IL-12	: Interleukin-12
NET	: <i>Neutral endopeptidase</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
PBS	: Posfat buffer salin
<i>P. acnes</i>	: <i>Propionibacterium acnes</i>
PMN	: Polimorfonuklear
PSS	: <i>Percieve stress scale</i>
SHBG	: <i>Sex hormone binding globulin</i>
TLR	: <i>Toll like receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor-α</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Akne vulgaris (AV) merupakan penyakit inflamasi kronis pada folikel pilosebaceus yang ditandai komedo, papul, pustul, nodul dan skar. Komedo merupakan tanda awal dari lesi AV, sedangkan papul dan pustul terjadi akibat adanya inflamasi sehingga memberikan gambaran eritem dan edema yang dapat membesar membentuk nodul. Akne vulgaris biasanya mengenai daerah wajah, dada, punggung dan lengan atas.(Zaenglein A et al., 2008, Baz K et al., 2008)

Kejadian AV sering ditemukan oleh dermatologis terutama pada usia remaja dan biasanya berlanjut hingga usia dewasa dengan rentang umur 11 - 30 tahun, adapun puncak kejadian pada usia 18 tahun.(Ballanger F et al., 2006, Zaenglein A et al., 2008, Leyden J, 1998, Gawkrödger D, 2003) Di Amerika Serikat AV diderita oleh 40 - 50 juta penduduk setiap tahunnya(Baumann M, 2002) dan angka kunjungan di dokter ahli kulit sebesar 20% dari seluruh kunjungan.(Leyden J, 1998) Beberapa penelitian menyatakan bahwa prevalensi AV di beberapa negara mencapai 70 - 87%.(Dreno B et al., 2003) Berdasarkan laporan kunjungan pasien di poliklinik dermatologi kosmetik rumah sakit Ciptomangunkusumo Jakarta,

jumlah kunjungan pasien AV pada tahun 2010 mencapai 2498 kali kunjungan dengan kasus baru mencapai 756 pasien (30,37%).(Sitohang BS, 2011) Data dari rekam medik di poliklinik kulit dan kelamin RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar angka kunjungan penderita AV pustula-nodular pada tahun 2012 sebanyak 31 penderita (19,53% dari seluruh kunjungan penderita AV)

Etiologi AV belum diketahui secara pasti. Walaupun demikian, pada umumnya AV merupakan penyakit multifaktorial ditandai oleh hiperkeratinisasi folikuler, peningkatan aktifitas kelenjar sebacea, hiperkolonisasi *P. acnes*, inflamasi, genetik.(Baz K et al., 2008, He L et al., 2006, Zaenglein A et al., 2008, Simpson N et al., 2007). Adapun faktor eksternal meliputi stres, merokok, alkohol dan makanan, semua faktor ini saling mempengaruhi.(Zouboulis C et al., 2008) Akne vulgaris bisa terjadi dalam beberapa bentuk/gradasi yang tidak selalu sama pada setiap penderita. Kasus AV sering dijumpai oleh dermatologis terutama pada usia remaja. Akne vulgaris dapat menetap hingga usia pertengahan.(Zouboulis C et al., 2005)

Propionibacterium acnes merupakan suatu organisme *microaerophilic* pada lesi jerawat. Meskipun belum terbukti terdapat pada lesi awal mikrokomedo, namun keberadaannya pada beberapa lesi hampir dapat dipastikan. *Propionibacterium acnes* meningkatkan (*promote*) proses radang melalui berbagai mekanisme dan merangsang terjadinya inflamasi dengan

memproduksi mediator proinflamasi yang menyebar melalui dinding folikel.(Zouboulis C et al., 2005)

Propionibacterium acnes menginduksi *toll like receptor-2* (TLR-2) pada monosit dan sel polimorfonuklear (PMN) disekitar folikel sebasa menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-8, IL-12 dan TNF- α . Mekanisme ini menyebabkan terjadinya inflamasi dan kerusakan jaringan pada AV sehingga akan mempengaruhi timbulnya AV berat.(Gilbert B, 2004, Baz K et al., 2008, Zaenglein A et al., 2008) Nodul yang nyeri merupakan respon inflamasi pada AV berat, sehingga dapat menyebabkan masalah psikososial bagi penderitanya.(Webster G, 2007, Koreck A et al., 2006)

Aktivasi TLR-2 akibat *P. acnes* pada monosit sehingga menyebabkan pelepasan sitokin IL-12 serta *toll like receptors* (TLRs) lainnya dan sel-sel inflamasi dapat terlibat dalam patogenesis jerawat. Mengingat data ini, TLR-2 tampaknya menjadi target dalam intervensi terapi untuk menghambat respon sitokin inflamasi pada AV dan kondisi inflamasi lainnya.(Kim J, 2005) Pengobatan dengan *all-trans retinoic acid* (ATRA) dapat menurunkan regulasi TLR-2 dan mengurangi *P. acnes* yang menyebabkan pelepasan sitokin inflamasi, termasuk IL-12 dan TNF- α . Secara *in vitro* zinc juga dapat menghambat ekspresi TLR-2 oleh keratinosit.(Dessinioti C et al., 2010) Beberapa studi menyatakan IL-12 dapat memainkan peran penting dalam

mengobati berbagai penyakit seperti infeksi virus, bakteri dan kanker.(Hamza T et al., 2010)

Produksi sitokin IL-12 merupakan salah satu sitokin proinflamasi utama yang dihasilkan oleh monosit sebagai respon terhadap organisme gram positif.(Kim J et al., 2002) Kelebihan produksi IL-12 terdapat pada beberapa penyakit inflamasi yang melibatkan kerusakan jaringan.(Dessinioti C et al., 2010, Hamza T et al., 2010) Heymann melaporkan *P. acnes* dapat mengaktivasi IL-12p40 melalui jalur TLR-2.(Heymann W, 2006) Pada penelitian Sugisaki dkk juga melaporkan peningkatan IL-12p40 pada darah penderita AV lebih tinggi dibandingkan kontrol normal.(Sugisaki H et al., 2009)

Berdasarkan hal tersebut diatas perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dan sepanjang penulisan kami belum didapatkan penelitian membandingkan kadar IL-12 pada lesi dan serum penderita AV berat di Makassar.

I.2. Rumusan Masalah

- 1.2.1. Apakah ada perbedaan kadar IL-12 lokal dengan kadar IL-12 sistemik pada penderita AV berat?
- 1.2.2. Apakah ada perbedaan kadar IL-12 lokal berdasarkan faktor risiko AV berat?
- 1.2.2. Apakah ada perbedaan kadar IL-12 sistemik berdasarkan faktor risiko AV berat?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan umum

Mengetahui perbandingan kadar IL-12 lokal dan sistemik pada penderita AV berat dan menilai kadar IL-12 lokal dan sistemik berdasarkan faktor risiko AV berat

I.3.2. Tujuan khusus

- a. Menilai kadar IL-12 lokal pada lesi penderita AV berat
- b. Menilai kadar IL-12 sistemik pada serum penderita AV berat
- c. Membandingkan kadar IL-12 lokal dan sistemik pada penderita AV berat
- d. Membandingkan kadar IL-12 lokal dan sistemik berdasarkan faktor risiko AV berat

I.4. Manfaat Penelitian

- a. Memberikan pengetahuan yang lebih lanjut mengenai patogenesis AV
- b. Memberikan informasi ilmiah mengenai perbedaan kadar IL-12 lokal dan sistemik pada penderita AV berat
- c. Temuan yang ada dapat digunakan untuk membuka kemungkinan intervensi baru untuk terapi/pencegahan AV
- d. Memberikan sumber referensi dan perbandingan bagi peneliti lainnya mengenai peranan IL-12 pada penderita AV di bidang dermatologi khususnya kosmetik medik

I.5. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah kadar IL-12 lokal lebih tinggi dibandingkan kadar IL-12 sistemik pada penderita AV berat

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Akne Vulgaris

II.1.1. Definisi

Akne vulgaris adalah penyakit inflamasi kronik pada folikel pilosebacea ditandai terdapatnya komedo, papul, pustul, nodul dan skar. Komedo merupakan tanda lesi awal pada AV, sedangkan papul dan pustul terjadi akibat adanya inflamasi sehingga memberikan gambaran eritem dan edema yang kemudian dapat membesar membentuk nodul. Akne vulgaris biasanya mengenai daerah wajah, dada, punggung dan lengan atas.(James W et al., 2006)

II.1.2 Epidemiologi

Prevalensi AV berkisar antara 81 - 95% pada laki - laki dewasa dan 79- 82% pada wanita remaja.(Goulden V et al., 1999a) Lesi awal pada wanita berkisar antara umur 14 - 17 tahun sedangkan pada laki - laki umur 16 - 19 tahun. Umumnya AV menghilang secara spontan pada umur 20 - 25 tahun, walaupun sejumlah individu bisa tetap menderita sampai dewasa.(Harper J, 2004) Akne vulgaris berat sering terlihat pada laki - laki dan perokok.(Sidiropoulos M, 2006, Guy W, 2002)

Goulden dkk melaporkan lebih lanjut bahwa prevalensi klinis AV pada umur 25 - 34 berkisar 16% pada wanita dan 6% pada laki - laki. Prevalensi ini tidak signifikan menurun antara umur 35 - 44 tahun tetapi menurun secara bertahap setelah umur 45 tahun dan berpengaruh hanya 2% pada wanita dan 1% pada laki - laki. Hal ini tidak jelas mengapa AV tetap ada pada umur pertengahan dengan persentase kecil dari populasi, terutama wanita.(Goulden V et al., 1999a)

Data epidemiologi tentang penyakit kelenjar sebacea menunjukkan prevalensi AV dari empat negara (Macau, Guangzhou, Malaysia, dan Indonesia) sebesar 51,05%.(Zhang H et al., 2008) Di Indonesia berdasarkan catatan Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia (KSDKI) tercatat kasus AV sebanyak 23,6% pada tahun 2002 dan 23,8% pada tahun 2003. Untuk data penderita AV dari poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar dari 1 Januari 2003 - 31 Desember 2007 sebanyak 393 penderita.(Anwar A et al., 2007)

II.1.3. Etiopatogenesis

Penyebab AV belum diketahui secara pasti, tetapi informasi mengenai faktor - faktor yang diduga berperan dalam patogenesisnya telah dikemukakan. Penyebab AV bersifat multifaktorial melibatkan unit pilosebaceus, oleh karena itu paling sering didapatkan di area dengan jumlah

kelenjar sebacea paling banyak dan berukuran paling besar. Faktor - faktor yang memainkan peranan dalam patogenesisnya antara lain hiperkeratinisasi folikel, kolonisasi *P. acnes*, peningkatan produksi sebum, proses inflamasi serta ketidakseimbangan hormon, sedangkan peranan faktor herediter masih diperdebatkan. Terdapat empat faktor utama yang terlibat dalam etiologi AV.(Simpson N et al., 2007, Baran R et al., 2005)

a. Hiperaktivitas kelenjar sebacea

Sebum merupakan komponen terbesar lemak permukaan kulit, diduga tidak bertindak sebagai pelindung dan secara *in vivo* sebum tidak berperan sebagai anti bakteri atau anti jamur. Peningkatan sekresi sebum merupakan faktor yang sangat mempengaruhi perkembangan lesi AV.(Zouboulis C et al., 2008) Sebum berperan penting pada proses aknegensis didukung oleh beberapa fakta antara lain komedogenisitas, data menunjukkan bahwa kadar produksi sebum lebih tinggi pada penderita AV berat.(Baumann M, 2002, Simpson N et al., 2007) Kelenjar sebacea merupakan kelenjar holokrin, sekresinya terjadi melalui disintegrasi sel kelenjarnya. Fungsi utama kelenjar ini adalah memproduksi sebum dan peningkatan ekskresinya sebanding dengan timbulnya AV.(Zouboulis C et al., 2008)

Pada penderita AV ukuran folikel sebacea dan jumlah lobulus tiap kelenjar sebacea meningkat. Kelenjar sebacea mulai membesar dengan adanya stimulus hormon androgen sekitar usia 7 - 8 tahun yang mengakibatkan peningkatan ekskresi sebum. (Gollnick H et al., 2003) Sebum secara terus menerus akan disintesis oleh kelenjar sebacea dan disekresikan ke permukaan kulit melalui pori - pori folikel rambut. Ketidakseimbangan antara produksi sebum dan kemampuan sekresinya ini akan mengakibatkan tertimbunnya sebum di folikel rambut sehingga terbentuknya mikrokomedo yang selanjutnya akan menjadi lesi inflamasi. (Gollnick H et al., 2003, Baumann M, 2002)

Hormon androgen berperan pada perubahan sel sebosit dan sel keratinosit folikular yang menyebabkan terbentuknya mikrokomedo yang akan berkembang menjadi komedo dan lesi inflamasi. Sel sebosit dan keratinosit folikular memiliki mekanisme selular yang dibutuhkan mencerna hormon androgen yaitu 5- α -reduktase serta 3 β dan 17 β hidrosisteroid dehidrogenase, dengan berjalannya waktu sel sebosit mengalami diferensiasi kemudian terjadi ruptur dengan melepaskan lipid ke dalam duktus pilosebacea. Diferensiasi sel sebosit dimulai dengan hormon androgen yang mengikat reseptor androgen pada inti sel sebosit, selanjutnya akan menstimulasi transkripsi gen dan diferensiasi sebosit. (Gollnick H et al., 2003, Sitohang BS, 2011)

b. Hiperkeratinisasi folikuler

Pada saluran folikel rambut terjadi proses keratinisasi yang sama dengan di permukaan kulit, (Baumann M, 2002) sedangkan pada folikel normal keratinosit terlepas ke dalam lumen sebagai sel tunggal kemudian diekskresi. Pada pasien AV terjadi hiperproliferasi keratinosit dan folikel tidak mudah terlepas sehingga membentuk sumbatan dalam ostium folikel dan menyebabkan aliran keratin, sebum dan bakteri bertumpuk dalam folikel. (Gollnick H et al., 2003) Kumpulan bahan – bahan ini menyebabkan pelebaran folikel rambut dan membentuk mikrokomedo dan lesi primer akne. Folikel kemudian akan terisi dengan lipid, bakteri dan fragmen - fragmen sel dan akhirnya secara klinis terdapat lesi non inflamasi atau inflamasi yaitu bila *P. acnes* berproliferasi dan menghasilkan mediator - mediator inflamasi. (Gollnick H et al., 2003, Sitohang BS, 2011)

Beberapa teori telah diajukan untuk menjelaskan deskuamasi abnormal pada pasien AV. Penelitian imunohistokimia menunjukkan peningkatan laju proliferasi keratinosit basal dan diferensiasi abnormal keratinosit folikuler pada dinding folikel mikrokomedo. Suatu defek yang mengontrol androgen bisa memberi kontribusi pada proliferasi melalui enzim *5 α -reduktase* pada infundibulum. Hiperproliferasi

folikuler juga dipengaruhi oleh retinoid, sitokin lokal dan bakteri pada duktus.(Gollnick H et al., 2003)

c. Kolonisasi *Propionibacterium acnes*

Hasil penelitian ditemukan tiga organisme yang dapat diisolasi pada permukaan kulit dan saluran pilosebaceus penderita AV adalah *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* dan *Malassezia furfur*,(Simpson N et al., 2007) sedangkan mikroflora lainnya hanya < 0,01% dari total mikroflora yang ditemukan.(Till A et al., 2000)

Propionibacterium acnes merupakan mikroorganisme utama yang ditemukan didaerah infundibulum dan dapat mencapai permukaan kulit dengan mengikuti saluran sebum, jumlahnya akan bertambah banyak seiring dengan meningkatnya jumlah trigliserida dalam sebum yang merupakan nutrisi bagi *P. acnes*.(Gollnick H et al., 2003)

Propionibacterium acnes merupakan bakteri anaerob gram positif memiliki komponen peptidoglikan yang dapat memicu respon sitokin melalui TLR-2 yang merupakan *pattern recognition receptor* yang diaktivasi oleh *P. acnes* sehingga dapat menyebabkan kerusakan jaringan.(Arancibia S et al., 2007, Heymann W, 2006, Nagy I et al., 2005) *Propionibacterium acnes* secara langsung menstimulasi sel PMN dan monosit menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β ,

IL-8, IL-12, TNF- α melalui TLR-2.(Kim J, 2005, Pawin H et al., 2004, Petry V et al., 2009, Vowel B et al., 1995) Oleh karena itu derajat inflamasi pada AV tergantung dari respon imun individu terhadap *P. acnes*.(Gilbert B, 2004, Harper J, 2004)

Kulit normal menunjukkan perbedaan kolonisasi *P. acnes* menurut umur. Densitas *P. acnes* lebih tinggi pada bayi daripada anak-anak. Pada masa pubertas jumlah bakteri ini meningkat. Perubahan ini tampaknya berhubungan dengan produksi sebum. Diduga bahwa sebum merupakan substrat pertumbuhan bagi proliferasi *P. acnes* yang akan mempengaruhi sistem imunitas selular dan humoral, serta dapat bertahan di dalam makrofag dan meningkatkan kemotaksis lekosit polimorfonuklear. Produk lain yang dihasilkan oleh *P. acnes* adalah *phosphatase*, *neuramidase*, *deoxyribonuclease* dan prostaglandin yang penting untuk terjadinya inflamasi pada AV.(Loveckova Y et al., 2002)

Propionibacterium acnes telah terbukti memiliki aktivitas sel T mitogenik. Aktivitas tersebut dapat memberikan kontribusi peradangan pada lesi AV melalui aktivasi sel T dan pelepasan sitokin imunologi. *Toll like receptors* dapat menyebabkan peradangan pada AV melalui aktivasi TLR-2 dari makrofag oleh *P. acnes*. Pada folikel pilosebacea yang utuh, *P.acnes* tidak akan kontak dengan sel T atau makrofag

karena itu proses tersebut melibatkan aktivasi sel-sel oleh *P. acnes* dan menjadi signifikan jika terdapat folikel yang pecah. Kontak langsung antara *P. acnes* dan keratinosit bisa terjadi jauh di dalam folikel dan menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi. (Farrar MD et al., 2004)

Dinding sel *P. acnes* mengandung antigen karbohidrat yang menstimulasi pembentukan antibodi sehingga memicu proses inflamasi dengan mengaktifasi komplemen yang kemudian mengawali suatu *cascade* proinflamasi. *Propionibacterium acnes* juga memicu inflamasi melalui elisitasi respon hipersensitifitas tipe lambat dan memproduksi enzim lipase, protease, hialuronidase, faktor kemotaktik yang akan mengubah trigliserida menjadi asam lemak bebas. (Gilbert B, 2004, Baz K et al., 2008, Zaenglein A et al., 2008)

d. Inflamasi

Awalnya inflamasi diduga terjadi setelah terbentuk komedo, namun terdapat penemuan adanya inflamasi pada dermis mendahului terbentuknya komedo. Biopsi yang diambil dari kulit tanpa komedo di area wajah ditemukan peningkatan inflamasi pada dermis dibandingkan pada dermis yang tidak rentan komedo. Pada tahun 2003, Burkhart dkk melaporkan inflamasi didermis tidak disebabkan

oleh bakteri tetapi oleh mediator biologi yang diproduksi oleh flora seperti *P. acnes*.(Burkhart C et al., 2003)

Inflamasi yang dipicu melalui TLR-2 sangat penting dalam patogenesis AV. *Toll like receptors* adalah komponen dari sistem imunitas bawaan yang terlibat dalam pertahanan *host* terhadap bakteri, jamur, parasit, dan merupakan protein transmembran yang bagian ekstraselulernya terdapat banyak leusin dan bagian intraseluler homolog dengan sitoplasmik dari reseptor IL-1. Pada saat TLRs diaktifkan oleh ligan, daerah intraseluler mengarah ke translokasi nuklear dari transkripsi faktor nuklear-kB yang kemudian mengatur ekspresi dari gen respon imun. Secara khusus keratinosit dan sebosit pada unit pilosebacea dapat diaktifkan oleh *P. acnes* melau TLRs.(Dessinioti C et al., 2010)

Selain peran utamanya dalam melawan infeksi, sistem imunitas juga berperan dalam patogenesis penyakit tertentu. Bahkan, sistem imunitas memainkan peran penting dalam mediasi respon inflamasi yang menyebabkan kondisi penyakit. Infeksi oleh organisme bukanlah penyebab utama dari penyakit, melainkan respon inflamasi oleh agen mikroba yang menyebabkan penghancuran jaringan *host* termasuk pembentukan kompleks imun, aktivasi neutrofil dan monosit, pelepasan sitokin, dan pelepasan enzim. *Propionibacterium acnes*

merupakan mediator patogenesis pada peradangan AV.(Kim J et al., 2002) Inflamasi terjadi karena adanya sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh *P. acnes* dan terdapatnya *free fatty acid* yang terbentuk dari hidrolisis trigliserida sebum oleh enzim lipase yang dibentuk oleh *P. acnes*.(Baran R et al., 2005)

Fragmen peptidoglikan - polisakarida dinding sel *P. acnes* dapat menstimulasi makrofag memproduksi sitokin IL-8 dan TNF- α yang meningkatkan regulasi molekul adhesi. *Propionibacterium acnes* juga memproduksi faktor kemoatraktan netrofil dan limfosit yang bisa menyebabkan pengambilan netrofil dan limfosit ke dalam dinding sel folikel sebacea.(Gollnick H et al., 2003) Pengobatan dengan antibiotik dapat mengurangi jumlah *P. acnes* dan inflamasi sehingga terjadi perbaikan klinis pada lesi AV. Respon sitokin inflamasi yang dipicu oleh *P. acnes* dan dimediasi oleh TLR-2 tidak memiliki peran protektif terhadap AV, namun dapat menyebabkan inflamasi dan kerusakan jaringan.(Kim J et al., 2002)

Faktor - faktor lain yang bisa dianggap memperburuk AV, antara lain :

a. Genetik

Akne vulgaris merupakan penyakit genetik akibat adanya peningkatan kepekaan unit pilosebaceus terhadap kadar androgen

yang normal. Didapatkan > 80% penderita AV mempunyai minimal seorang saudara kandung yang menderita AV dan > 60% penderita AV mempunyai minimal salah satu orang tua menderita AV. Pada tahun 2003 Herane dan Ando melaporkan bahwa peningkatan sekresi sebum dijumpai pada mereka yang mengalami kromosom yang abnormal. Polimorfisme gen sitokrom P-450 1A1 dan MUC1 berperan pada patogenesis AV.(Ballanger F et al., 2006, Herane MI et al., 2003)

Meskipun faktor genetik diyakini berpengaruh pada penyakit ini, data mengenai mekanisme peranannya masih relatif terbatas. Keterlibatan faktor genetik pada patogenesis AV dapat terlihat pada saudara kembar dan telah dibuktikan. Pada tipe AV tertentu seperti akne konglobata, faktor herediter sangat jelas berperan dan berhubungan dengan akne neonatal dan keluarga hiperandrogenisme.(Baz K et al., 2008, Maria I, 2003)

Suatu penelitian tahun 1996 di Perancis pada 913 anak sekolah dasar dengan usia 11 – 18 tahun menggunakan metode *cross sectional* didapatkan 16% memiliki riwayat ayah menderita AV dan 25% mempunyai ibu menderita AV, sedangkan untuk anak tanpa AV rendah yaitu 8% dan 14%. Hasil ini mendukung teori bahwa faktor

genetik berperan signifikan terhadap timbulnya AV.(Ballanger F et al., 2006)

b. Stres

Dugaan bahwa AV dapat dipicu oleh faktor stres masih terus diteliti. Pada tahun 2003 Toyoda melakukan penelitian untuk mencari keterlibatan faktor neurogenik pada kulit yaitu berbagai neuropeptida dan faktor neurotropik pada kulit yang diduga berhubungan dengan patogenesis inflamasi pada AV. Studi imunohistokimia menunjukkan bahwa serabut saraf substansi P *immunoreactive* terletak berdekatan dengan kelenjar sebacea dan *neutral endopeptidase* (NET) diekspresikan pada sel - sel germinativum glandula sebacea pada kulit pasien AV. Ada dugaan bahwa substansi P menginduksi ekspresi faktor pertumbuhan saraf pada kelenjar sebacea melalui sitokin - sitokin proinflamasi.(Toyoda M et al., 2003)

Stres psikologis dapat mengakibatkan eksaserbasi lesi AV melalui beberapa mekanisme, antara lain: meningkatkan kadar hormon glukokortikoid dan androgen, yang keduanya terlibat pada patogenesis AV. Stres emosional juga diduga menyebabkan hiperplasia kelenjar sebacea. Hormon *corticotropin releasing hormone* yang meningkat saat stres emosional meningkatkan lipogenesis sebacea.(Zouboulis C et al., 2004, Chiu A et al., 2003) Penelitian

terakhir menduga bahwa stres emosional menginduksi pelepasan neuropeptida yang akan menginduksi proliferasi kelenjar sebacea. (Chiu A et al., 2003) Hiperseborea yang diinduksi oleh stres bisa disebabkan oleh produksi substansi P yang merupakan suatu neuromediator. (Pawin H et al., 2004)

c. Sinar ultraviolet

Radiasi sinar ultraviolet memiliki potensi menyebabkan terbentuknya komedo dan rangsangan kimia maupun fisik sehingga folikel kelenjar sebacea mudah pecah. (Mills O et al., 1978)

d. Diet

Faktor makanan sebagai pemicu AV masih diperdebatkan, ada penelitian yang setuju makanan berpengaruh pada timbulnya AV, ada pula yang kontra. Jenis makanan yang sering dihubungkan dengan timbulnya AV adalah makanan tinggi lemak (kacang, daging berlemak, susu, es krim), makanan tinggi karbohidrat, makanan beriodida tinggi (makanan asal laut) dan pedas. Diduga makanan dapat merubah komposisi sebum dan menaikkan produksi kelenjar sebacea. (Cordain L, 2005, Pappas A et al., 2009, Smith RN et al., 2007)

Pengaruh faktor makanan dapat menyebabkan atau memperburuk beberapa pasien AV. Pada sebuah studi telah melaporkan bahwa diet dapat menginduksi hiperinsulinemia dan susu

skim dikaitkan dengan meningkatnya kemungkinan AV.(Law MP et al., 2009) Studi sebelumnya telah memberikan dasar teoritis hubungan antara pola makan dan AV. Akne vulgaris merupakan hasil dari produksi sebum berlebihan yang menyebabkan hiperproliferasi folikel dan memblok folikel. Produksi sebum dipengaruhi oleh hormon androgen dan mediator hormonal, seperti SHBG dan IGF-1, yang semuanya dapat dipengaruhi oleh faktor makanan.(Spencer EH et al., 2009)

Pengaruh hubungan diet dan AV pada suatu studi menunjukkan bahwa mengkonsumsi makanan glikemik tinggi secara rutin dalam jangka panjang dapat meningkatkan kadar insulin, menginduksi hiperinsulinemia kronik dan resistensi insulin, meningkatkan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) dan menurunkan kadar *insulin-like growth factor binding protein-3* (IGFBP-3), serta menyebabkan terjadinya proliferasi dan apoptosis korneosit. Hormon androgen yang berperan terhadap produksi sebum sebagai penyebab inflamasi, juga dipengaruhi oleh diet.(Cordain L, 2005)

Sebuah studi pada tahun 1969 melakukan uji percobaan pertama mengenai efek coklat terhadap eksaserbasi AV, dan tidak dijumpai adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok eksperimen dan kelompok kontrol, tetapi belakangan penelitian ini

ditolak karena kandungan coklat batangan dan plasebo yang digunakan sama. Penelitian Schaefer melihat adanya peningkatan prevalensi AV pada suku Inuit di Eskimo setelah mereka mengadopsi gaya hidup barat.(Cordain L et al., 2002, Fulton J et al., 1969, Schaefer O, 1971)

e. Trauma

Tekanan dan gesekan dapat menginduksi komedo dan papul.(Kubba R et al., 2009) Trauma fisik yang berulang pada kulit dapat menyebabkan kerusakan unit pilosebaceus bagian atas sehingga mengakibatkan erupsi AV. Beberapa pasien yang mempunyai kebiasaan menggosok kulit wajahnya dapat menambah pembentukan lesi AV.(Kaminer M et al., 1995)

f. Merokok dan alkohol

Meskipun penjelasan hubungan antara merokok dan AV masih kontroversi,(Chuh AA et al., 2004) namun gangguan vasoreaktif, sintesis kolagen, defisiensi asam askorbat dan penyembuhan luka merupakan efek dari merokok pada perkembangan AV.(Chuh AA et al., 2004, Rombouts S et al., 2007) Merokok juga memiliki efek immunosupresif dan mempengaruhi sel-sel dari sistem imunitas bawaan seperti makrofag, NK sel dan neutrofil dan sistem imunitas adaptif seperti limfosit T dan B.(Rombouts S et al., 2007)

Merokok berperan pada keparahan dan prevalensi terjadinya AV. Penelitian terbaru menyatakan bahwa merokok dengan menggunakan cerutu akan memperberat gejala klinis AV karena cerutu memiliki sejumlah besar asam arakhidonat dan hidrokarbon aromatik polisiklik yang akan menginduksi *phospholipase A2-dependent inflammatory pathway*.(Zouboulis C et al., 2005) Mekanisme yang mendasari adalah reduksi aliran darah melalui penghambatan sintesis prostasiklin yang memberikan efek vasokonstriksi. (Klaz I et al., 2006, Mills C et al., 1993)

Studi Shen dkk melaporkan prevalensi yang cukup tinggi pada penderita AV yang mengkonsumsi alkohol yaitu sebanyak 80% pada penderita AV berusia < 25 tahun. Meskipun studi tersebut mengindikasikan prevalensi yang tinggi, namun belum dapat dibuktikan secara pasti hubungan kuat antara kejadian AV dan kebiasaan minum alkohol. Hal ini disebabkan karena beberapa individu memulai konsumsi alkohol setelah timbulnya AV.(Shen Y et al., 2012)

II.1.4. Gambaran klinis

Akne vulgaris merupakan penyakit dari unit pilosebacea yang dapat sembuh sendiri dan terutama mengenai remaja. Predileksi AV terutama pada

wajah, punggung, dada dan lengan atas. Pada daerah badan, lesi cenderung terdapat disekitar garis tengah tubuh. Lesi AV dapat bersifat non inflamasi maupun inflamasi. Lesi non inflamasi termasuk komedo yang dapat berbentuk komedo terbuka (*black heads*) dan komedo tertutup (*white heads*). Lesi yang bersifat inflamasi bervariasi mulai dari papul, pustul dan nodul.(Zaenglein A et al., 2008, Liao DC, 2003)

Akne vulgaris dapat juga diklasifikasi berdasarkan tipe lesi yaitu komedonal, papulopustular dan nodulokistik.(Feldman S et al., 2004) Lesi inflamasi yang lebih dalam biasanya berhubungan dengan jaringan parut, namun dapat juga terjadi pada lesi yang superfisial. Beberapa varian AV antara lain; akne konglobata, akne fulminan, akne mekanik dan akne infantil.(Zaenglein A et al., 2008, Gawkrödger D, 2003, Simpson N et al., 2007)

Klasifikasi AV berdasarkan *Combined Acne Severity Classification* oleh Lehmann dkk dibagi menjadi AV ringan, sedang, dan berat. Akne vulgaris ringan bila jumlah komedo < 20 atau lesi inflamasi < 15 atau lesi total berjumlah < 30 buah, AV sedang bila jumlah komedo 20 - 100 atau lesi inflamasi 15 - 50 atau lesi total berjumlah 30 - 125 buah sedangkan AV berat bila jumlah nodul > 5 atau lesi inflamasi > 50 atau lesi total berjumlah > 125 buah.(Liao DC, 2003) Selama ini belum diketahui mengapa AV dapat memberikan gambaran klinis ringan sampai berat. Kepustakaan

menyebutkan adanya keterlibatan genetik dan inflamasi pada saudara kembar yang mempengaruhi hal tersebut.(Baz K et al., 2008)

II.2. Interleukin-12 (IL-12)

Interleukin-12 merupakan sitokin imunoregulator penting yang dihasilkan terutama oleh *antigen-presenting cell* (APC) dengan berat molekul 70 kDa, dibentuk oleh rantai 35-kDa (dikenal sebagai p35 atau IL-12 α) dan rantai 40-kDa (dikenal sebagai p40 atau IL-12 β) masing - masing diekspresikan pada kromosom berbeda yang menginduksi produksi interferon- γ (IFN- γ), diferensiasi sel T helper 1 (Th1) dan hubungan antara resistensi imunitas alamiah dan adaptif.(Trinchieri G, 2003)

Interleukin-12 diproduksi terutama oleh sel dendritik, makrofag, monosit, neutrofil, sel mikroglia, dan pada tingkat lebih rendah oleh sel B. Sel non imun seperti keratinosit dan osteoblast, epitel dan sel endotel juga dapat menghasilkan beberapa jumlah sitokin ini. Pola molekul hubungan patogenesis seperti lipopolisakarida (LPS), *teichoic acid*, peptidoglikan, dan DNA CpG bakteri, dapat menginduksi IL-12. Produksi IL-12 diatur oleh mekanisme umpan balik positif dan negatif yang melibatkan sitokin Th1 (misalnya IFN- γ), sitokin Th2 (misalnya IL-10), dan IFN-1.(Hamza T et al., 2010) Sel dendritik dan fagosit memproduksi IL-12 sebagai respon terhadap patogen selama infeksi. Produksi IL-12 tergantung pada mekanisme

diferensial regulasi ekspresi gen penyandi IL-12, TLRs dan *cross-regulasi* antara subset sel dendritik yang berbeda serta melibatkan sitokin seperti IL-10 dan IFN-1.(Trinchieri G, 2003)

Interleukin-12 sebelumnya dikenal sebagai *T Cell Differentiation Factor* (TCDF) atau *Natural Killer Cell Stimulatory Factor* (NKSF).(Hamza T et al., 2010) Interleukin-12 pertama kali diidentifikasi sebagai produk *Epstein-Barr virus* (EBV)-*Transformed Human* sel B.(Trinchieri G, 2003, Hamza T et al., 2010) Ekspresi subunit 35-kDa konstitutif dan di mana-mana. Sebaliknya, ekspresi subunit 40-kDa hanya oleh makrofag dan sel B.(Murphy T et al., 1995) Subunit p40 dikaitkan dengan beberapa respon patogen inflamasi berat seperti silikosis, penolakan *graft*, asma, tetapi dapat juga ditemukan sebagai pelindung dalam infeksi mikobakteri.(Hamza T et al., 2010)

Produksi sitokin IL-12 oleh makrofag sangat penting dalam menginduksi sel Th1 selama respon imun awal pada patogen(Murphy T et al., 1995, Kim J et al., 2002) dan merupakan salah satu sitokin proinflamasi utama yang dihasilkan oleh monosit sebagai respon terhadap organisme gram positif.(Kim J et al., 2002) Beberapa studi menyatakan IL-12 dapat memainkan peran penting dalam mengobati berbagai penyakit seperti infeksi virus, bakteri dan kanker.(Hamza T et al., 2010)

Sel Th1 menghasilkan IFN- γ dan IL-2 yang meningkatkan aktivasi makrofag dan maturasi sel T sitolitik, sehingga menghasilkan respon *cell-*

mediated yang efektif terhadap patogen intraseluler. Makrofag adalah sumber utama dalam produksi IL-12 terhadap respon patogen intraseluler tertentu, seperti *Listeria monocytogenes*. Baru-baru ini, Chehimi dkk melaporkan produksi IL-12 berkurang oleh makrofag pada individu yang terinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* dan dapat berkontribusi mengurangi *Cell-Mediated Immunity* yang terlihat pada AIDS. (Murphy T et al., 1995)

Kim dkk melakukan penelitian dengan pengambilan sampel monosit manusia normal dan dirangsang dengan berbagai pengenceran *sonicate P. acnes*, kemudian produksi sitokin diukur dan menemukan *P. acnes* dapat menginduksi produksi IL-12 melalui jalur TLR-2. (Kim J et al., 2002) Pada penelitian Sugisaki dkk juga melaporkan peningkatan IL-12p40 pada darah penderita AV lebih tinggi dibandingkan kontrol normal. (Sugisaki H et al., 2009)

II.3. ELISA (*Enzyme linked immunosorbent assay*)

ELISA adalah metode untuk mendeteksi dan mengukur protein tertentu dalam campuran yang kompleks, pertama kali diperkenalkan pada tahun 1971 oleh Peter Perlmann dan Eva Engvall. (Pierce B, 2010) ELISA merupakan teknik cepat dalam pengujian serologi yang digunakan untuk mendeteksi dan mengukur antibodi atau antigen terhadap virus, bakteri dan bahan lainnya. (IDEXX L, 2007, Crowther J, 2001) Pada awalnya teknik

ELISA hanya digunakan dalam bidang imunologi untuk mendeteksi keberadaan antigen maupun antibodi dalam suatu sampel seperti pendeteksian antibodi IgA, IgG, dan IgM pada saat terjadi infeksi (pada tubuh manusia khususnya). Namun, seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan teknik ELISA juga diaplikasikan dalam bidang patologi tumbuhan dan kedokteran.(Crowther J, 2001) ELISA juga memiliki aplikasi dalam mendeteksi penanda penyakit dan alergen di industri diagnostik dan makanan.(Pierce B, 2010)

Secara umum teknik ELISA dibedakan menjadi 2 jenis yaitu teknik ELISA kompetitif yang menggunakan konjugat antigen-enzim atau antibodi-enzim, dan teknik ELISA non kompetitif menggunakan dua antibodi (primer dan sekunder). Pada teknik ELISA non kompetitif, antibodi kedua (sekunder) akan dikonjugasikan dengan enzim yang berfungsi sebagai sinyal. Teknik ELISA non kompetitif ini seringkali disebut sebagai teknik ELISA sandwich.(Crowther J, 2001)

Prinsip kerja ELISA yaitu mereaksikan antigen dengan antibodi yang dilabel dengan enzim sehingga terbentuk kompleks antigen-antibodi. Kompleks antigen-antibodi yang dilabel dengan enzim kemudian dipisahkan dari antigen dan antibodi yang bebas lalu di inkubasi dengan suatu substrat. Substrat yang dipakai biasanya suatu substrat kromogenik yang tidak

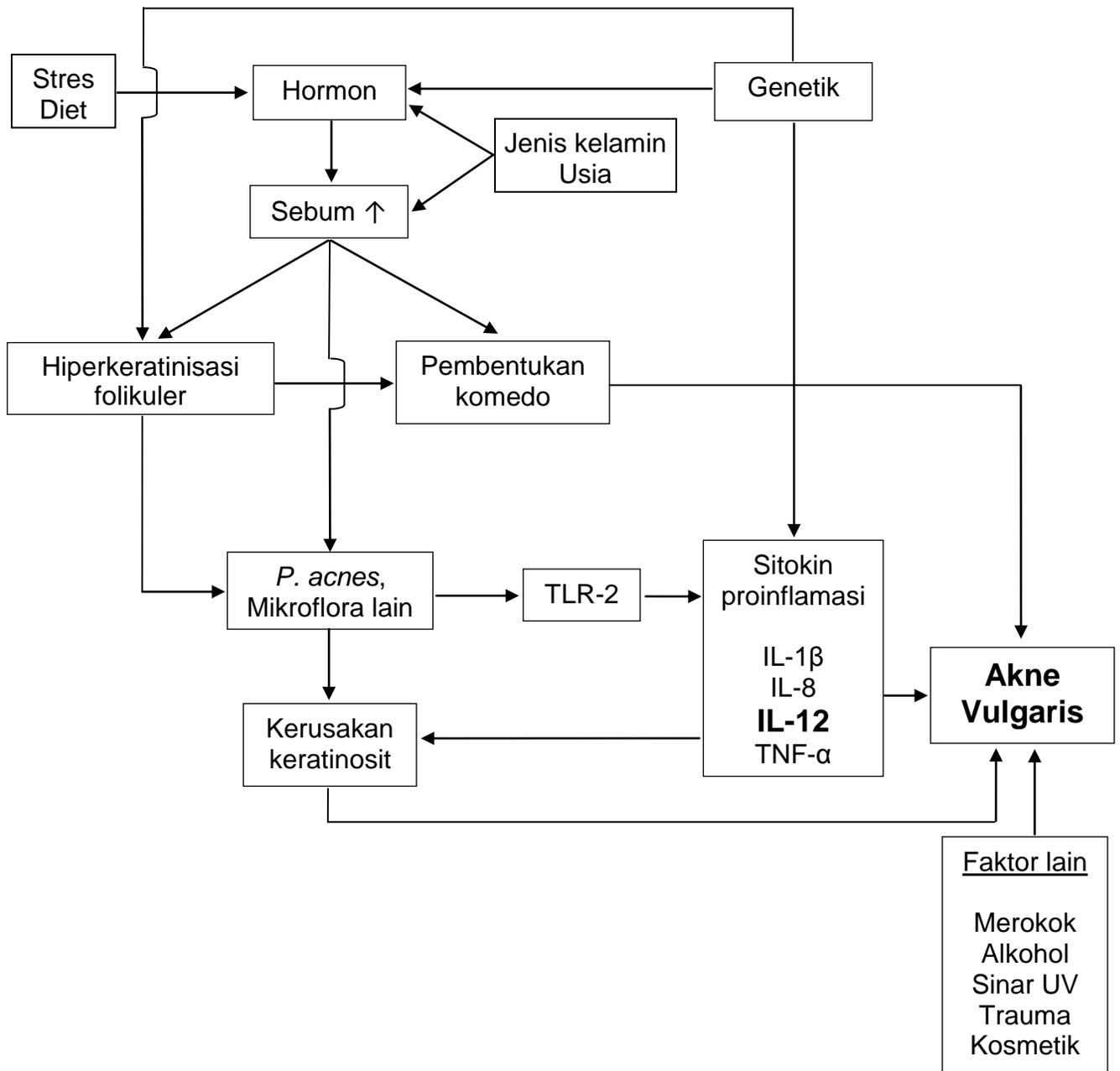
berwarna, kemudian menjadi berwarna apabila dihidrolisis oleh enzim yang diikat dan sesuai dengan kadar antibodi yang dicari. (Kresno BS, 2010)

II.4. Landasan Teori

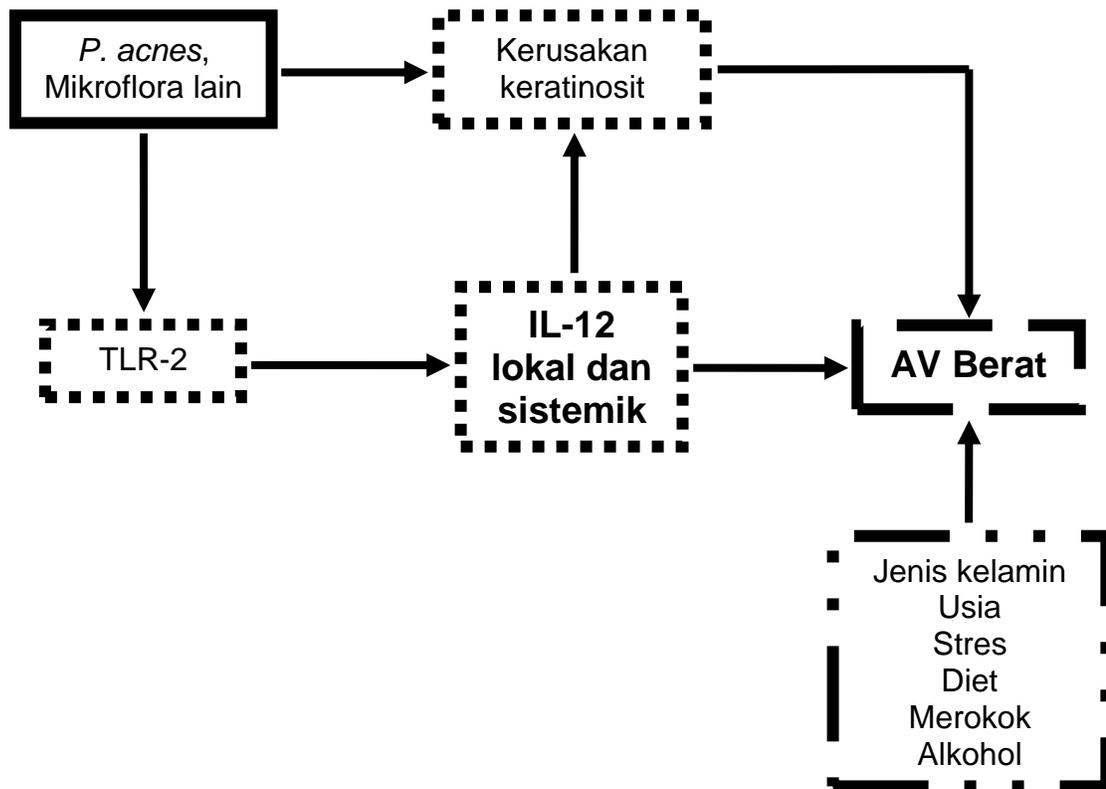
Berdasarkan tinjauan pustaka diatas, pokok-pokok pikiran yang dijadikan landasan untuk menilai kadar IL-12 lokal dan sistemik pada penderita AV berat adalah sebagai berikut :

1. Patogenesis AV disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain produksi sebum yang berlebihan, keratinisasi folikuler yang abnormal dan inflamasi akibat *P. acnes*
2. *Toll like receptor-2* mempengaruhi regulasi sistem imunitas alamiah maupun didapat untuk memproduksi sitokin proinflamasi pada AV. Peranan *P. acnes* dapat mengaktifasi TLR-2 kemudian memicu produksi sitokin IL-12
3. Produksi sitokin IL-12 merupakan salah satu sitokin proinflamasi utama yang dihasilkan oleh monosit sebagai respon terhadap organisme gram positif

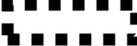
II.5. Kerangka Teori



II.6. Kerangka Konsep



Variabel sebab : 

Variabel antara : 

Variabel akibat : 

Variabel perancu : 