

**PERBANDINGAN KADAR INTERLEUKIN-8 LOKAL DAN SISTEMIK PADA  
AKNE VULGARIS BERAT**

***COMPARISON LEVELS OF LOCAL AND SYSTEMIC INTERLEUKIN-8 IN  
SEVERE ACNE VULGARIS***

SORAYA BAKRI

P1507209045



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU**

***( COMBINED DEGREE )***

**PROGRAM STUDI BIOMEDIK**

**PROGRAM PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2013**

**TESIS**

**PERBANDINGAN KADAR INTERLEUKIN-8 LOKAL DAN SISTEMIK PADA  
AKNE VULGARIS BERAT**

Disusun dan Diajukan Oleh

**SORAYA BAKRI**

**Nomor Pokok P1507209045**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 24 April 2013

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat

**Dr.dr. Anis Irawan Anwar, Sp.KK(K)**  
**Djawad, Sp.KK(K)**

Ketua

**Dr.dr. Khaeruddin**

Anggota

Ketua Program Studi  
Pascasarjana

Biomedik,

Direktur Program

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:  
3611/H4.7/PP.30/2012

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

Sekretaris : Dr. dr. Khaeruddin Djawad Sp.KK(K)

Anggota : 1. Prof. Dr. Nasrum Massi, PhD

2. dr. Alwi Mappiasse, Sp.KK Ph.D FINSVD

3. Prof. Dr. dr. R. Satriono, Sp.A(K), Sp.GK

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 : **Soraya Bakri**

No. Stambuk : P1507209045

Program Studi : Biomedik / PPDS Terpadu ( *Combined Degree* )

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, April  
2013

Yang menyatakan

**Soraya Bakri**

## UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah rabbilalamin, puji syukur yang teramat sangat penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala karunia-Nya sehingga tesis ini terfikirkan, tercipta dan terselesaikan. Pada kesempatan ini, banyak sekali terima kasih yang ingin saya ucapkan kepada berbagai pihak yang telah berperan sehingga tesis ini dapat selesai dan saya dapat menyelesaikan pendidikan ini pada akhirnya.

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

Terima kasih saya ucapkan kepada kepala bagian 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. Anis Irawan Anwar, Sp.KK (K) selaku pembimbing I tesis saya yang telah membimbing dengan penuh kesabaran sehingga tersusunnya tesis ini, dan seluruh staf pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bimbingannya sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan lancar, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi manfaat untuk saya dan orang lain disekitar saya nantinya. Dr. dr. Khaeruddin Djawad, Sp.KK(K) sebagai pembimbing II tesis saya. Terimakasih yang tak terhingga untuk kesabarannya dalam membimbing dan mengajarkan saya tahap demi tahap, sedikit demi sedikit selama proses penelitian dan pengerjaan tesis ini selesai.

Terimakasih yang teramat sangat pula saya ucapkan kepada para penguji; dr. Alwi Mappiasse, Sp.KK, PhD, FINSDV, Prof. dr. Nasrum Massi, PhD dan Prof. Dr. dr. R. Satriono, Sp.A(K), Sp.GK atas segala masukan dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini.

Terimakasih tak terhingga kepada kedua orang tua saya Prof. Dr. dr.Syakib Bakri , SpPD, KGH dan Cilly Bakri yang telah banyak memberi dukungan, semangat serta kasih sayang hingga saya tetap bisa berdiri disini dalam menyelesaikan pendidikan. Juga ucapan terimakasih sebesar-besarnya kepada suami saya dr. Nasrum Machmud Sp.PD dan kedua anak saya tercinta Muhammad Syabil Khairy dan Syafiq Akhtar Kiraam. Saya menyadari sepenuhnya berkat doa dan kasih sayang mereka yang sangat melimpah kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan.

Terima kasih juga penulis sampaikan kepada seluruh pasien yang menjadi sampel penelitian ini, karena tanpa mereka penelitian ini tidak mungkin berjalan dan dari mereka penulis dapat belajar banyak hal.

Kepada sahabat-sahabat saya Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Universitas Hasanuddin, dr.Shinta, dr.Anda, dr. Olfy, dr.Inci, dr.Mona, dr.Nasri, dr.Erlin, dr.Ruby, dr.Maryam, dr.Diany, dr. Amel, dr.Sukma, dr.Diano dan sahabat-sahabat saya lainnya yang sama-sama mengikuti ujian nasional. Terimakasih telah menjadi sahabat-sahabat yang begitu baik, tulus, di kala senang maupun susah, semoga Allah SWT mempermudah jalan kita semua untuk menyelesaikan pendidikan ini. Terimakasih juga untuk segala bantuan kalian, baik yang disadari maupun tidak disadari selama menempuh pendidikan di Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin ini.

Terima kasih yang tidak terhingga pula disampaikan kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tetapi telah banyak membantu selama penelitian ini berlangsung dan dalam proses penyelesaian tesis ini.

Semua kalimat memiliki titik, pada akhirnya proses pendidikan ini sampai di titik yang sungguh sangat melegakan. Semoga Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkat dan karunia-Nya bagi kita semua.

Makassar, April 2013

**Soraya Bakri**



## ABSTRAK

**SORAYA BAKRI.** Perbandingan Kadar Interleukin (IL) 8 Lokal dan Sistemik pada Penderita Akne Vulgaris Berat (dibimbing oleh Anis Irawan Anwar dan Khaeruddin Djawad)

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan kadar interleukin 8 (IL-8) local dan sistemik pada penderita akne vulgaris berat

Metode yang digunakan adalah *observasional cross-sectional* yang membandingkan antara IL-8 lokal dan sistemik pada penderita akne vulgaris berat. Penderita akne vulgaris berat yang memenuhi kriteria inklusi, selanjutnya dilakukan pemeriksaan IL-8 dengan ELISA pada spesimen pus akne dan serum darah yang telah diambil dari pasien.

Hasil penelitian didapatkan 30 pasien akne vulgaris berat yang ikut pada penelitian ini. Karakteristik subyek penelitian didapatkan proporsi seimbang antara perempuan dan laki-laki (50,0%). Hasil uji statistik didapatkan kadar IL-8 lebih tinggi secara signifikan dibanding sistemik ( $p=0,001$ ).

Kata kunci: Akne vulgaris, Interleukin (IL)-8, ELISA

## ABSTRACT

**SORAYA BAKRI** *Comparison of Local and Systemic Interleukin (IL)-8 on Severe Acne Vulgaris Patient.* (Supervised by Anis Irawan Anwar and Khaeruddin Djawad)

The purpose of this study was to determine the differences in levels of interleukin 8 (IL-8) local and systemic in patients with severe acne vulgaris

The method used was an observational cross-sectional comparison between local and systemic IL-8 in patients with severe acne vulgaris on patient that fulfill the inclusion criteria. The examination of IL-8 by ELISA on specimens acne pus and blood serum taken from patients.

The result showed 30 patients severe acne vulgaris who participated in this research. Characteristics of the study subjects obtained proportions between women and men (50.0%). The results of statistical tests found levels of IL-8 local is significantly higher than the levels of IL-8 systemic ( $p = 0.001$ ).

Keyword: Acne Vulgaris, Interleukin, ELISA

**DAFTAR ISI**

Halaman

<b>DAFTAR ISI</b> .....	i
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	iv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	vi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	vii
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	viii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
I.1 Latar Belakang Masalah .....	1
I.2 Rumusan Masalah .....	4
I.3 Tujuan Penelitian .....	4
I.4 Manfaat Penelitian .....	4
I.5 Hipotesis Penelitian .....	5
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
II.1 Akne vulgaris .....	7

II.1.1 Definisi .....	6
II.1.2 Epidemiologi .....	7
II.1.3 Etiopatogenesis .....	8
II.1.4 Gambaran klinis dan klasifikasi.....	15
II.2 Interleukin-8.....	17
II.3 Interleukin-8 pada akne vulgaris .....	18
II.4 ELISA.....	19
II.4 Landasan teori .....	20
II.5 Kerangka Teori.....	22
II.6 Kerangka Konsep.....	23
<b>BAB III. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>24</b>
III.1 Rancangan Penelitian.....	24
III.2 Tempat dan Waktu.....	24
III.3 Populasi dan sampel.....	24
III.3.1 Sampel .....	25
III.3.2 Kriteria inklusi dan eksklusi .....	25
III.3.3 Perkiraan besar sampel .....	25
III.4 Alat dan Bahan Penelitian .....	26
III.5 Langkah kerja .....	27
III.5.1 Pencatatan .....	27
III.5.2 Pengambilan biospesimen.....	28

III.5.3 Kuantifikasi sitokin .....	29
III.7 Identifikasi Variabel .....	29
III.8 Alur Penelitian .....	31
III.9 Definisi operasional .....	32
III.10 Analisis Data .....	34
III.11 Ijin Penelitian dan Ethical Clearance .....	35
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>35</b>
IV.1 Hasil Penelitian.....	35
IV.1.1 Karakteristik subyek penelitian.....	35
IV.1.2 Hasil Analisa kadar IL-8 lokal dan sistemik.....	37
IV.2 Pembahasan.....	49
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>56</b>
V.1 Kesimpulan .....	56
V.2 Saran .....	56

<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	55
<b>LAMPIRAN</b> .....	65

**DAFTAR TABEL****Halaman**

<b>Tabel 1.</b>	Deskriptif umur dan kadar IL-8	35
<b>Tabel 2.</b>	Distribusi faktor risiko pada penderita AV berat	36
<b>Tabel 3.</b>	Perbandingan kadar IL-8 lokal dan sistemik penderita AV berat	37
<b>Tabel 4.</b>	Hubungan Jenis Kelamin dengan kadar IL-8 lokal dan sistemik pada penderita AV berat	38
<b>Tabel 5.</b>	Hubungan umur dengan kadar IL-8 lokal dan sistemik pada penderita AV berat	38
<b>Tabel 6.</b>	Hubungan aktivitas dengan kadar IL-8 lokal dan sistemik pada penderita AV berat	39
<b>Tabel 7.</b>	Hubungan riwayat keluarga dengan kadar IL-8 lokal dan sistemik pada penderita AV berat	39
<b>Tabel 8.</b>	Hubungan merokok dengan kadar IL-8 lokal dan sistemik pada penderita AV berat	40

<b>Tabel 9.</b>	Hubungan alkohol dengan kadar IL-8 lokal dan sistemik pada penderita AV berat	40
<b>Tabel 10.</b>	Hubungan makanan berminyak dengan kadar IL-8 lokal dan sistemik pada penderita AV berat	41
<b>Tabel 11.</b>	Hubungan makan kacang dengan kadar IL-8 lokal dan sistemik pada penderita AV berat	41
<b>Tabel 12.</b>	Hubungan makan coklat dengan kadar IL-8 lokal dan sistemik pada penderita AV berat	42
<b>Tabel 13.</b>	Hubungan stress dengan kadar IL-8 lokal dan sistemik pada penderita AV berat	42
<b>Tabel 14.</b>	Hubungan hasil kultur dengan kadar IL-8 lokal dan sistemik pada penderita AV berat	43



**DAFTAR GAMBAR****Halaman**

<b>Gambar 1.</b>	Kerangka teori	22
<b>Gambar 2.</b>	Kerangka konsep	23
<b>Gambar 3.</b>	Alur penelitian	30

## DAFTAR LAMPIRAN

**Lampiran 1.** Tabel induk

**Lampiran 2.** Rekomendasi Persetujuan Etik

**Lampiran 3.** Formulir Penelitian

**Lampiran 4.** *Informed Consent*

**Lampiran 5.** Hasil Pengolahan Data Statistik Menggunakan SPSS

**DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN**

<b>Lambang/Singkatan</b>	<b>Keterangan</b>
AV	: Akne vulgaris
BHIB	: <i>Brain Heart Infusion Broth</i>
HSC-10	: <i>Hopkins stress scale</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IL-12	: <i>Interleukin-12</i>
NET	: <i>Neutrolendopeptidase</i>
P.acnes	: <i>Propionibacterium acne</i>
PSS	: <i>Percieve stress scale</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **I.1. Latar Belakang Masalah**

Akne vulgaris (AV) merupakan penyakit kulit yang terjadi akibat peradangan menahun folikel pilosebacea yang ditandai dengan komedo, papul, pustul, nodul dan kista pada wajah, leher, dada, bahu, punggung dan lengan atas. (Zaenglein et al., 2008)

Berdasarkan laporan kunjungan pasien pada poliklinik Divisi Dermatologi Kosmetik Rumah Sakit Ciptomangunkusumo Jakarta, jumlah kunjungan pasien AV pada tahun 2010 mencapai 2489 kunjungan, dengan jumlah kasus baru mencapai 756 pasien (30,37%) .(Sitohang, 2011) Data dari rekam medik di poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar angka kunjungan penderita AV berat pada tahun 2012 sebanyak 31 penderita (19,53% dari seluruh kunjungan penderita AV)

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 et al., 2005)

Berdasarkan *Combined Acne Severity Classification* oleh Lehmann (2002) tingkat AV dibagi menjadi akne 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. (Lehmann et al., 2002)

Meskipun penyebab utama dari AV tidak diketahui, berbagai faktor diduga terlibat dalam patogenesis penyakit ini. Patogenesis penyakit ini meliputi beberapa hal diantaranya overproduksi kelenjar sebacea, keratinisasi folikel yang abnormal, inflamasi, respon imun tipe lambat, faktor-faktor eksternal meliputi stress, merokok, minum alkohol, makanan, genetik serta proliferasi *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) dimana semua faktor ini saling mempengaruhi. (Zoubolis et al., 2008)

Dinding sel *P. acnes* mengandung antigen karbohidrat yang menstimulasi pembentukan antibodi, antibodi antipropionibakterium ini memicu proses inflamasi dengan mengaktifasi komplemen yang kemudian mengawali terjadi suatu jalur proinflamasi. *Propionibacterium acnes* juga memicu inflamasi melalui elisitasi respon hipersensitifitas tipe lambat dan dengan memproduksi *lipase*, *protease*, *hialuronidase* dan faktor kemotaktik sehingga merupakan sumber utama dari enzim *lipase* folikuler, *protease*, dan *hialuronidase*.

*Propionibacterium acnes* juga menstimulasi *Toll like receptor 2* (TLR 2) pada monosit dan sel polimorfonuklear (PMN) disekitar folikel sebacea. Setelah terjadi ikatan TLR 2 kemudian melepaskan sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-8, IL-12 dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ). (Zaenglein et al., 2008, Baz et al., 2008)

Diantara mediator-mediator proinflamasi tersebut, IL-8 teridentifikasi sebagai neutrofil yang mengaktivasi peptida bersamaan dengan *P.acnes* yang menginduksi faktor kemotakik yang berperan dalam menarik neutrofil ke dalam unit pilosebacea. Produksi IL-8 oleh *P.acnes* adalah melalui *NF-kappa B*. (All et al., 2007, Kim, 2005)

Penelitian mengenai IL-8 pada AV pernah dilaporkan oleh All dkk yang meneliti mengenai ekspresi IL-8 pada biopsi kulit dari lesi inflamasi AV dibandingkan dengan normal dan ditemukan ekspresi IL-8 pada lesi AV lebih tinggi dibandingkan dengan sampel kulit normal ( $p < 0.001$ ). (All et al., 2007)

Pada penelitian Sugisaki dkk menyatakan bahwa produksi interleukin 8 pada darah penderita AV yang kemudian distimulasi dengan *P.acnes*, lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol non akne. (Sugisaki et al., 2009)

Pada penelitian yang dilakukan Wang dkk didapatkan kadar serum IL-8 dan TNF- $\alpha$  yang meningkat secara signifikan pada pasien AV dibandingkan

dengan kontrol tanpa AV serta menunjukkan bahwa ekspresi TLR2 berkorelasi dengan positif dengan konsentrasi IL-8 dan TNF- $\alpha$ .(Wang et al., 2011)

Berdasarkan hal tersebut maka dilakukan penelitian yang membandingkan kadar IL-8 lokal dan sistemik pada penderita akne berat yang sepanjang pengetahuan kami belum pernah dilakukan di Makassar

## **I.2. Rumusan Masalah**

1.2.1. Apakah ada perbedaan kadar IL-8 lokal dengan kadar IL-8 sistemik pada penderita akne berat?

1.2.2. Apakah ada perbedaan kadar IL-8 lokal berdasarkan faktor risiko akne berat?

1.2.2. Apakah ada perbedaan kadar IL-8 sistemik berdasarkan faktor risiko akne berat?

## **I.3. Tujuan Penelitian**

### **I.3.1 Tujuan umum**

Mengetahui perbandingan kadar IL-8 lokal dan sistemik pada penderita akne berat dan menilai kadar IL-8 lokal dan sistemik berdasarkan faktor risiko akne berat

### **I.3.2 Tujuan khusus**

1. Menilai kadar IL-8 lokal pada lesi penderita akne berat
2. Menilai kadar IL-8 sistemik pada serum penderita akne berat
3. Membandingkan kadar IL-8 lokal dan sistemik pada penderita akne berat
4. Membandingkan kadar IL-8 lokal dan sistemik berdasarkan faktor risiko akne berat

### **I.4 Manfaat Penelitian**

- a. Memberikan informasi ilmiah mengenai perbedaan peningkatan kadar IL-8 lokal dan sistemik pada penderita akne berat.
- b. Memberikan pengetahuan yang lebih lanjut mengenai patogenesis akne vulgaris
- c. Memberikan manfaat untuk terapi pada akne vulgaris

### **I.5 Hipotesis Penelitian**

Kadar IL-8 lokal lebih tinggi dibandingkan kadar IL-8 sistemik pada penderita akne berat.



**BAB II**  
**TINJAUAN PUSTAKA**

## **II.1 Akne Vulgaris**

### **II.1.1 Definisi**

Akne vulgaris (AV) adalah penyakit kulit yang terjadi akibat peradangan menahun folikel pilosebacea yang ditandai dengan adanya komedo, papul, pustul, nodul dan kista. Akne vulgaris menyerang dan mengenai apendik kulit yaitu kelenjar lemak kulit sehingga daerah kulit yang sering terkena adalah bagian kulit yang banyak mengandung kelenjar lemak yaitu wajah, leher, dada, bahu, punggung dan lengan. (Zaenglein et al., 2008)

### **II.1.2 Epidemiologi**

Umumnya insiden terjadi sekitar umur 15-19 tahun pada pria dan pada masa itu lesi yang predominan adalah komedo dan papul dan jarang terlihat lesi meradang. Pada populasi barat, diperkirakan 79-95% dari populasi dewasa mengalami akne, 40 – 54% terjadi pada individu diatas umur 25 tahun, 12% dan 3% pada wanita dan pria umur pertengahan. (Guy, 2002)

Goulden dkk menyatakan lebih lanjut bahwa prevalensi klinis akne pada umur 25-34 tahun 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. (Goulden et al., 1999)

### II.1.3 Etiopatogenesis

Gollnick and Cunfliff (2003) menyebutkan empat patogenesis yang paling berpengaruh pada timbulnya AV yaitu:

#### 1. Peningkatan produksi sebum

Pada pasien AV, ukuran folikel sebacea dan jumlah lobus tiap kelenjar umumnya bertambah. Ekskresi sebum berada di bawah kontrol hormon androgen. Kelenjar sebacea mulai berkembang akibat stimulus hormon tersebut kira-kira pada individu usia 7-8 tahun.(Gollnick et al., 2003)

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 akne.(Zoubolis et al., 2008)

Androgen berperan pada perubahan sel sebosit dan sel keratinosit folikular yang menyebabkan terbentuknya mikrokomedo yang akan berkembang menjadi lesi inflamasi dan komedo. Sel sebosit dan keratinosit folikular memiliki mekanisme selular yang dibutuhkan guna mencerna hormon androgen, yaitu *5- $\alpha$ -reduktase* serta *3 $\beta$*  dan *3 $\gamma$*  *hidroksisteroid dehidrogenase*. Dengan berjalannya waktu, sel sebosit mengalami differensiasi kemudian terjadi ruptur dengan melepaskan

lipid ke dalam duktus pilosebacea. Diferensiasi sel sebosit tersebut dimulai dengan hormon androgen yang mengikat reseptor androgen pada inti sel sebosit, selanjutnya akan menstimulasi transkripsi gen dan diferensiasi sebosit. (Gollnick et al., 2003, Sitohang, 2011)

Pasien AV akan memproduksi sebum lebih banyak dari orang normal. Jumlah sebum yang diproduksi sangat berhubungan dengan tingkat keparahan AV. (Gollnick et al., 2003)

## **2. Keratinisasi folikel**

Pada keadaan normal, sel keratinosit folikular akan dilepaskan satu persatu ke dalam lumen dan kemudian diekskresi. Pada AV terjadi hiperproliferasi sel keratinosit, dan sel tidak dilepaskan secara tunggal dalam keadaan normal. (Gollnick et al., 2003)

Hiperproliferasi sel keratinosit folikular menyebabkan terbentuknya lesi primer akne, mikro komedo. Folikel kemudian akan terisi dengan lipid, bakteri dan fragmen-fragmen sel. Pada akhirnya secara klinis terdapat lesi non inflamasi atau lesi inflamasi yaitu bila *p.acnes* berproliferasi dan menghasilkan mediator-mediator inflamasi. (Gollnick et al., 2003, Sitohang, 2011)

## **3. Kolonisasi mikroflora kulit**

Dari hasil penelitian ditemukan tiga organisme yang diisolasi pada permukaan kulit dan saluran pilosebaceus penderita AV adalah

*Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* dan *Malassezia furfur*.(Zouboulis et al., 2005)

*Propionibacterium acnes* merupakan mikroorganisme utama yang ditemukan di daerah infundibulum dan dapat mencapai permukaan kulit dengan mengikuti aliran sebum. *Propionibacterium acnes* akan bertambah banyak seiring dengan meningkatnya jumlah trigliserida dalam sebum yang merupakan nutrisi bagi *P.acnes*. *Propionibacterium acnes* diduga berperan penting menimbulkan inflamasi pada AV dengan menghasilkan faktor kemotaktik dan enzim lipase yang akan mengubah trigliserida menjadi asam lemak bebas.(Gollnick et al., 2003)

Pada penelitian yang dilakukan Till dkk melaporkan secara keseluruhan mikroflora yang utama ditemukan pada lesi AV terdiri dari *Propionibacterium*, *staphylococcus* dan *Malassezia*, sedangkan mikroflora lainnya ditemukan kurang dari 0,01% dari total mikroflora yang ditemukan.(Till et al., 2000)

#### **4. Proses inflamasi**

Awalnya diduga inflamasi terjadi setelah terbentuk komedo, tetapi penemuan terbaru ternyata bahwa inflamasi pada dermis

mendahului terbentuknya komedo. Biopsi yang diambil dari kulit tanpa komedo di area wajah, ditemukan peningkatan inflamasi pada dermis kulitnya dibandingkan dengan dermis pada kulit yang tidak rentan komedo. Burkhart dkk pada tahun 2003 menyebutkan inflamasi dermis tidak disebabkan oleh bakteri, tetapi dari mediator biologik yang diproduksi oleh flora seperti *P. acnes*.(Burkhart and Gottwald, 2003)

Sebuah studi meneliti apakah proses inflamasi sudah terjadi sebelum atau setelah peristiwa hiperproliferasi. Dengan teknik imunohistokimia yang menggunakan petanda seluler, vaskular dan proliferasi sel, dilakukan uji pada biopsi kulit normal dan kulit dengan lesi inflamasi awal pada akne. Hasil penelitian menunjukkan bahwa inflamasi subklinis sudah terjadi pada folikel pilosebacea sebelum terjadi diferensiasi abnormal atau hiperproliferasi, demikian pula halnya dengan makrofag sudah tampak dominan sejak awal perkembangan lesi akne.(Jeremy et al., 2003)

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

- **Genetik**

Akne vulgaris mungkin merupakan penyakit genetik akibat adanya peningkatan kepekaan unit pilosebacea terhadap kadar androgen yang normal. Pada lebih 80% penderita mempunyai minimal seorang saudara kandung yang menderita AV dan pada lebih dari 60% penderita mempunyai minimal salah satu orang tua yang juga menderita AV. Herane dan Ando (2005) menyatakan 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 et al., 2006, Herane and Ando, 2003)

Suatu penelitian yang dilakukan di Perancis tahun 1996 pada 913 anak Sekolah Dasar dengan batas usia 11-18 tahun dan menggunakan metode *cross sectional* memperlihatkan bahwa 16% dari anak memiliki riwayat ayah menderita AV dan 25% dari anak mempunyai riwayat ibu yang menderita AV. Proporsi untuk anak tanpa AV rendah yaitu 8% dan 14%. Hasil ini bertendensi mendukung teori bahwa faktor genetik berperan signifikan pada AV. (Ballanger et al., 2006)

- **Stres**

Dugaan bahwa AV dapat dipicu oleh faktor stres masih terus diteliti. Toyoda pada tahun 2003 melakukan penelitian untuk mencari keterlibatan faktor neurogenik pada kulit yaitu berbagai neuropeptida dan faktor-faktor neurotropik pada kulit yaitu berbagai neuropeptida

dan faktor-faktor neurotropik 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 akne. Ada dugaan bahwa *substansi P* menginduksi ekspresi faktor pertumbuhan saraf pada kelenjar sebacea melalui sitokin-sitokin proinflamasi. (Toyoda and Morohashi, 2003)

- **Sinar ultra violet**

Radiasi ultraviolet memiliki potensi menyebabkan terbentuknya komedo, selain itu radiasi ultraviolet menyebabkan rangsangan kimia maupun fisik sehingga folikel kelenjar sebacea mudah pecah. (Mills at al, 1978)

- **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 akne 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. (Smith et al., 2007b, Pappas, 2009, Cordain, 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 akne pada Suku Inuit di Eskimo setelah mereka mengadopsi gaya hidup barat. (Cordain et al., 2002, Schaefer, 1971, Fulton et al., 1969)

- **Trauma**

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

- **Merokok dan alkohol**

Merokok berperan pada keparahan dan prevalensi terjadinya AV. Penelitian terbaru menyatakan bahwa merokok dengan menggunakan cerutu akan memperberat gejala klinis akne, karena

cerutu memiliki sejumlah besar asam arakhidonat dan hidrokarbon aromatik polisiklik yang akan menginduksi *phospholipase A2-dependent inflammatory pathway*. (Zouboulis et al,2005)

Dari studi Shen dkk didapatkan prevalensi yg 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 dinyatakan secara pasti hubungan kuat antara kejadian AV dan kebiasaan minum alkohol. Hal ini disebabkan karena beberapa individu memulai konsumsi alkohol setelah timbulnya akne.(Shen et al., 2012)

#### **II.1.4 Gambaran klinis dan klasifikasi**

Akne vulgaris merupakan penyakit dari unit pilosebacea yang dapat sembuh sendiri dan terutama mengenai remaja. Predileksi AV terutama pada wajah, punggung, dada, dan bahu. Pada badan lesi cenderung terdapat disekitar garis tengah tubuh. Lesi AV dapat bersifat inflamasi maupun noninflamasi. Lesi non-inflamasi termasuk komedo' yang dapat berbentuk komedo terbuka (*blackhead*) dan komedo tertutup (*whitehead*). Lesi yang bersifat inflamasi bervariasi mulai dari papul kecil dengan batas merah hingga pustul yang dapat menjadi lebih besar.(Zaenglein et al., 2008)

Akne vulgaris dapat juga diklasifikasi berdasarkan tipe lesi yaitu komedonal, papulopustular dan nodulokistik. Lesi inflamasi yang lebih dalam biasanya berhubungan dengan jaringan parut, tetapi jaringan parut juga dapat terjadi pada lesi yang superfisial. Beberapa varian dalam AV antara lain, akne konglobata, akne *fulminant*, akne *excoriee*, akne mekanik dan akne infantil. (Guy, 2002)

Beberapa klasifikasi tingkat keparahan akne dikemukakan untuk mengevaluasi pengobatan akne. Klasifikasi AV berdasarkan *Combined Acne Severity Classification* adalah: (Lehmann et al., 2002)

- a. Akne vulgaris ringan : bila jumlah komedo < 20, atau lesi inflamasi < 15 atau lesi total berjumlah < 30 buah.
- b. Akne vulgaris sedang : bila jumlah komedo 20 – 100, atau lesi inflamasi 15 – 50 atau lesi total berjumlah 30 – 125 buah.
- c. Akne vulgaris berat bila : jumlah nodul > 5, atau lesi inflamasi > 50, atau jumlah lesi total > 125 buah.

## **II.2. INTERLEUKIN-8**

Interleukin-8 (IL-8) adalah kemokin prototipik manusia berupa polipeptida dengan massa sekitar 8-10 kDa yang digunakan untuk proses dasar, pengikatan heparin, peradangan dan perbaikan jaringan. Ciri khas IL-8 terdapat pada dua residu sisteina dekat N-

terminus yang disekat oleh sebuah asam amino. Tidak seperti sitokin umumnya, IL-8 bukan merupakan glikoprotein. Interleukin-8 diproduksi oleh berbagai macam sel, termasuk monosit, neutrofil, sel T, fibroblas, sel endotelial dan sel epitelial, setelah terpapar antigen atau stimulan radang (iskemia dan trauma). Dua bentuk IL-8 (77 CXC dan 72 CXC) merupakan sekresi neutrofil pada saat teraktivasi. Produksi IL-8 yang berlebihan selalu dikaitkan dengan penyakit peradangan, seperti asma, lepra, psoriasis, ibu hamil dan menyusui. Interleukin-8 juga dapat menginduksi perkembangan tumor sebagai salah satu efek angiogenik yang ditimbulkan, selain vaskularisasi. Dari beberapa kemokin yang memicu kemotaksis neutrofil, IL-8 merupakan *chemoattractant* yang terkuat. Sesaat setelah terpicu, neutrofil menjadi aktif dan berubah bentuk oleh karena aktivasi integrin dan sitoskeleton aktin. Basofil, sel T, monosit dan eosinofil juga menunjukkan respon kemotaktik terhadap IL-8 dengan terpicunya aktivasi integrin yang dibutuhkan untuk adhesi dengan sel endotelial pada saat migrasi. (Feghali and Wright, 1997)

### **II.3. INTERLEUKIN-8 PADA AKNE VULGARIS**

*Propionibacterium acnes* merupakan bakteri anaerob, gram positif, memiliki komponen peptidoglikan yang dapat memicu respon sitokin melalui TLR-2, sehingga dapat menyebabkan kerusakan

jaringan. *P.acnes* secara langsung menstimulasi sel mononuklear darah perifer (PMN) dan monosit menghasilkan sitokin seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12 melalui Toll-like receptor 2 (TLR-2).(Zouboulis et al., 2005)

Diantara mediator-mediator proinflamasi tersebut, IL-8 teridentifikasi sebagai neutrofil yang mengaktifasi peptida bersamaan dengan *P.acnes* yang menginduksi faktor kemotakik yang berperan dalam menarik neutrofil ke dalam unit pilosebacea. Produksi IL-8 oleh *P.acnes* adalah melalui *NF-kappa B*.(All et al., 2007, Kim, 2005)

Penelitian Ghoname dkk menunjukkan peningkatan ekspresi IL-8 secara signifikan meningkat pada lesi akne inflamasi dibandingkan dengan dengan kulit tanpa lesi akne Hal ini sesuai dengan temuan dari beberapa peneliti yang menyatakan bahwa aktivasi TLR2 pada monosit melepaskan sitokin-sitokin seperti IL-12 dan IL-8.(Ghoname et al., 2008)

All dkk yang meneliti mengenai ekspresi IL-8 pada biopsi kulit dari lesi inflamasi AV dibandingkan dengan normal dan ditemukan ekspresi IL-8 pada lesi AV lebih tinggi dibandingkan dengan sampel kulit normal ( $p < 0.001$ ). (All et al., 2007)

Pada penelitian Sugisaki, et al menyatakan bahwa produksi interleukin 8 pada darah penderita AV yang kemudian distimulasi dengan *P.acnes*, lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol non akne.(Sugisaki et al., 2009)

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

*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) dapat diartikan penentuan kadar immunosorben taut-enzim. ELISA merupakan teknik pengujian serologi yang didasarkan pada prinsip interaksi antara antibodi dan antigen. Pada awalnya, teknik ELISA hanya digunakan dalam bidang imunologi untuk mendeteksi keberadaan antigen maupun antibodi dalam suatu sampel seperti dalam pendeteksian antibodi IgM, IgG dan IgA 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, 2001)

Teknik ELISA pertama kali diperkenalkan pada tahun 1971 oleh Peter Perlmann dan Eva Engvall. Mereka menggunakan teknik ELISA ini dalam bidang imunologi (ELISA konvensional) untuk menganalisis interaksi antara antigen dan antibodi di dalam suatu sampel, dimana interaksi tersebut menggunakan suatu enzim yang berfungsi sebagai pemberi signal.(Crowther, 2001)

Secara umum, teknik ELISA dibedakan menjadi dua jenis, yaitu teknik ELISA kompetitif yang menggunakan konjugat antigen-enzim atau konjugat antibodi-enzim dan teknik ELISA nonkompetitif yang menggunakan dua antibodi (primer dan sekunder). Pada teknik ELISA nonkompetitif, antibodi kedua (sekunder) akan dikonjugasikan dengan

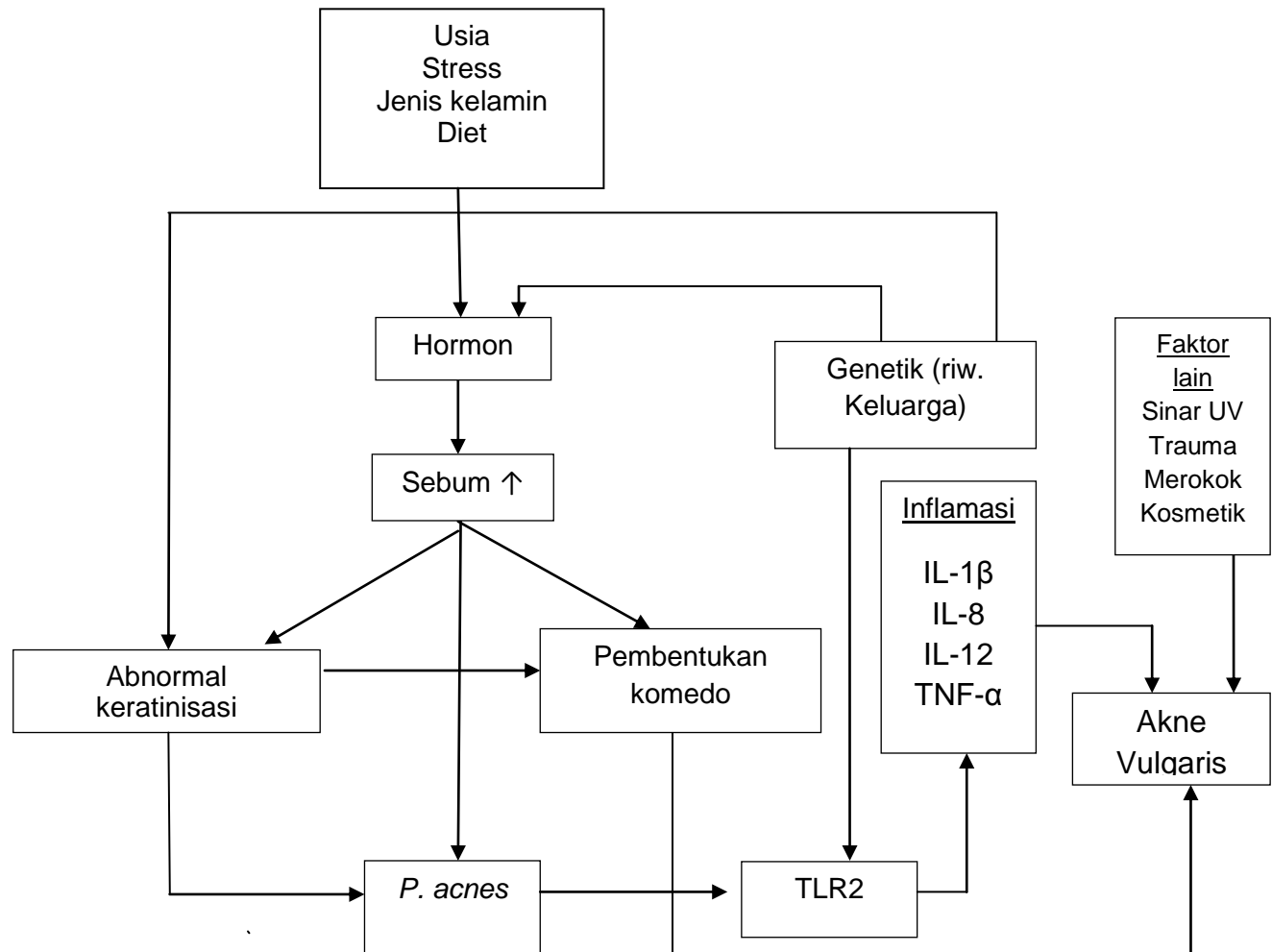
enzim yang berfungsi sebagai sinyal. Teknik ELISA nonkompetitif ini seringkali disebut sebagai teknik ELISA *sandwich*. (Crowther, 2001)

### **Landasan Teori**

Berdasarkan tinjauan pustaka tersebut, pokok-pokok pikiran yang dijadikan landasan untuk melihat kadar IL-8 pada akne berat adalah sebagai berikut:

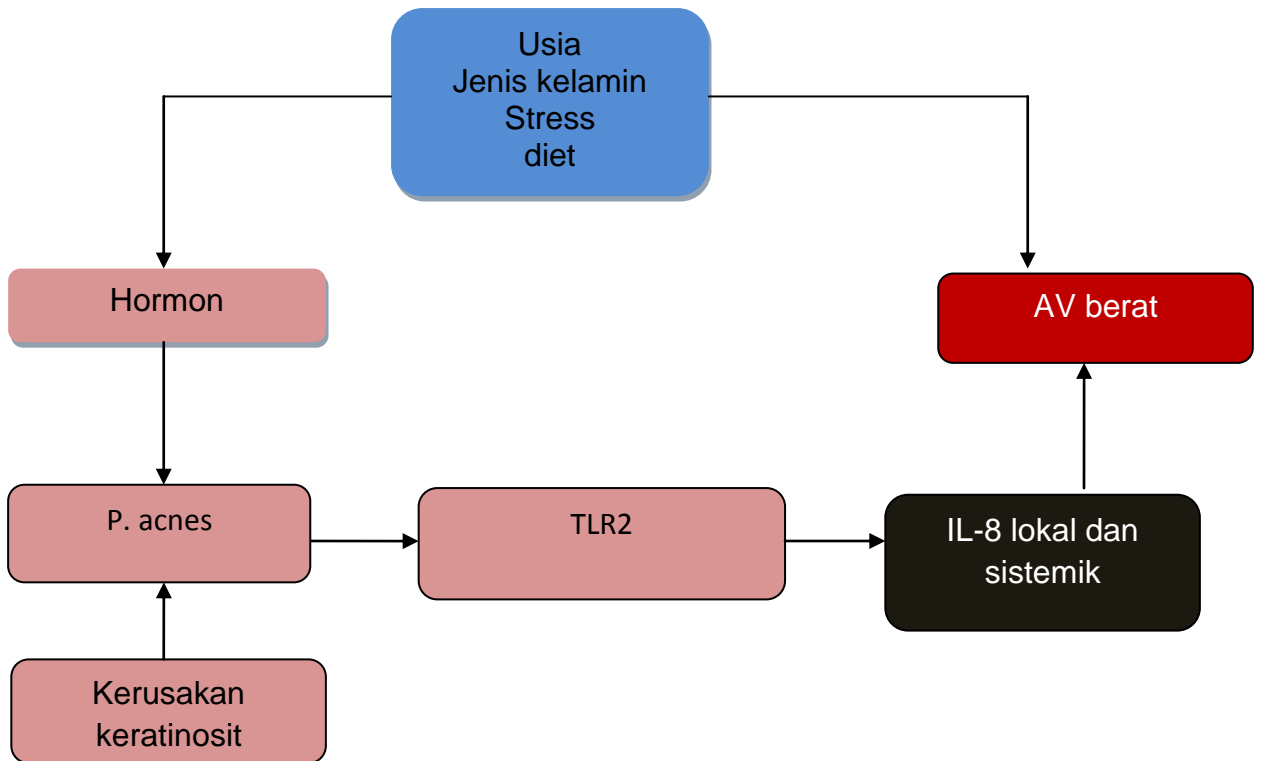
1. Patogenesis akne vulgaris disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain produksi sebum yang berlebihan, keratinisasi folikuler yang abnormal dan inflamasi akibat *P. acnes*
2. Riset terbaru menunjukkan bahwa *P.acnes* mengaktifkan TLR2 pada monosit dan neutrofil. Aktivasi TLR 2 kemudian memicu produksi *multiple proinflammatory cytokines*, termasuk IL-12, IL-8, dan *tumor necrosis factor*.
3. Kadar IL-8 meningkat pada spesimen pus dan serum penderita AV

## A. Kerangka Teori





## B. Kerangka Konsep



Keterangan Variabel Penelitian:

Variabel perancu : 

Variabel bebas : 

Variabel tergantung : 

Variabel antara : 