

BAB II. LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

A.1. Akne vulgaris

A.1.a. Definisi

AV adalah penyakit inflamasi kronis pada unit pilosebacea (Dreno, 2017). Unit pilosebacea terdiri dari kelenjar sebacea multilobus yang besar, satu rambut rudimenter dan saluran folikel yang dilapisi epitel skuamosa bertingkat. Selama proses pergantian kulit reguler, sel-sel mengelupas (deskuamasi) dari epitel folikel yang dibawa oleh sebum melalui saluran folikel ke infundibulum (Grange *et al.*, 2010).

Kelenjar sebacea adalah kelenjar holokrin yang ditemukan di seluruh permukaan tubuh kecuali telapak tangan, telapak kaki dan dorsum kaki. Fungsi normal kelenjar sebacea yaitu memproduksi dan mengeluarkan sebum, sekelompok kompleks minyak yang terdiri dari trigliserida dan produk pemecahan asam lemak, ester lilin, skualen, ester kolesterol dan kolesterol. Sebum berfungsi melumasi kulit untuk melindungi kulit dari gesekan dan membuat kulit lebih lembap. Kelenjar ini memiliki aktivitas antibakteri alamiah (Makrantonaki *et al.*, 2011). Sebosit adalah sel epitel khusus yang membentuk kelenjar sebacea, dan bersama-sama dengan folikel rambut membentuk unit pilosebacea. Fungsi utama dari sebosit yaitu menyintesis dan menghasilkan tetesan lemak, yang dilepaskan ke sepanjang batang rambut melalui disintegrasi sel sebosit, untuk melembapkan permukaan kulit (Mattii *etal.*, 2018). Sebosit mampu menghasilkan lipid proinflamasi, sitokin, kemokin, peptida antimikroba (PAM), dan neuropeptida selama perkembangan akne, sebagai akibat dari rangsangan reseptor mereka oleh faktor yang disekresikan patogen. Sebosit dapat menyebabkan inflamasi pada akne (Kumar *et al.*, 2016). Sebosit berperan penting pada patogenesis akne dan secara aktif berpartisipasi dalam regulasi sistem imun (Foulke dan Nelson, 2017).

Epidermis memberikan barrier fisik terhadap invasi mikroba. Epidermis terdiri dari beberapa lapisan epitel skuamosa bertingkat, yang hampir seluruhnya terdiri dari sel-sel epitel khusus yang disebut keratinosit. Lapisan basal keratinosit,

yang tertambat ke membran basalis, terus berproliferasi, dan sel-sel progeninya yang matang akan bergerak ke atas dan berdiferensiasi membentuk beberapa lapisan yang berbeda. Pada lapisan atas, stratum korneum, sel-sel mengalami kematian terprogram, membentuk barier permeabilitas yang kaya keratin dan lipid yang penting untuk perlindungan terhadap mikroba serta zat fisik dan kimia yang berbahaya (Abbas *et al.*, 2018). Keratinosit merupakan regulator penting respons imun kulit manusia dalam menanggapi berbagai rangsangan eksternal (Szabó *et al.*, 2011). Selain membentuk barier fisik, keratinosit secara aktif merespons patogen dan cedera dengan memproduksi PAM yang berfungsi membunuh mikroba, dan memproduksi berbagai sitokin yang berfungsi mempromosikan dan meregulasi respons imun (Abbas *et al.*, 2018).

AV merupakan kelainan kulit yang sering terjadi (Grech *et al.*, 2012). Biasanya terjadi pada masa pubertas, tetapi juga terjadi pada orang dewasa (Dreno, 2017). Akne terjadi pada pria dan wanita dengan frekuensi yang sama (Pink *et al.*, 2018). Penyakit ini merupakan dermatosis yang paling sering ditemukan pada pasien antara usia 11 sampai 30 tahun. Pada dekade kedua kejadian akne cenderung menurun dan biasanya menghilang pada akhir dekade kedua ini atau awal dekade ketiga, akan tetapi pada beberapa kasus masih terdapat sampai usia 30 atau bahkan sampai usia 40 tahun (Bergler-Czop dan Brzezińska-Wcisło, 2014). Akne menyebabkan morbiditas fisik dan psikologis yang signifikan (Bhat *et al.*, 2017). Penyakit ini memiliki banyak efek negatif pada remaja muda. Akne menyebabkan ketidaknyamanan, stres emosional, wajah rusak dan bahkan jaringan parut permanen pada kulit. Akne juga dapat menyebabkan kecemasan dan rasa malu pada pasien dan dapat mempengaruhi psikologis dan sosial pasien. Penyakit ini ditandai adanya lesi noninflamasi berupa komedo terbuka (*blackhead*) dan/atau komedo tertutup (*whitehead*) atau lesi inflamasi berupa papul, pustul, nodul dan/atau kista (Fox *et al.*, 2016).

A.1.b. Patogenesis

Patofisiologi yang tepat pada akne masih belum sepenuhnya diketahui (Contassot dan French, 2018). Ada banyak faktor pada etiopatogenesis AV

(Korkmaz dan Fıçıcıoğlu, 2018). Patogenesis akne bersifat multifaktorial, melibatkan mekanisme hormonal, mikrobiologi dan imunologi (Kim, 2005). Patofisiologinya meliputi peningkatan produksi sebum, keratinisasi folikel abnormal dan proliferasi *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) di unit pilosebacea. Sebagai hasil dari interaksi mereka, lingkungan mikro kulit berubah dan menyebabkan reaksi inflamasi pejamu yang menyebabkan terjadinya lesi akne (Dreno, 2017). Namun, urutan kejadian yang tepat dan bagaimana mereka berinteraksi tetap tidak jelas (Simonart, 2013). Inflamasi berperan penting pada patogenesis akne, dan sitokin proinflamasi merupakan faktor penting pada kejadian ini (Szabó *et al.*, 2011). Berbagai sitokin, kemokin, *toll-like receptor* (TLR) dan inflamasi terlibat pada patogenesis akne (Bhat *et al.*, 2017).

A.1.b.i. Hormon

Efek hormonal pada sekresi sebum merupakan kunci patogenesis akne (Zaenglein dan Thiboutot, 2012). Androgen telah lama terlibat pada patogenesis akne. Androgen seperti testosteron, dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS) dan dihidrotestosteron (DHT), diketahui meregulasi gen yang bertanggung jawab atas pertumbuhan kelenjar sebacea dan produksi sebum (Bhat *et al.*, 2017). Androgen diproduksi baik di luar unit sebacea, terutama dari kelenjar gonad dan adrenal, maupun secara lokal di dalam kelenjar melalui kerja enzim yang memetabolisme androgen seperti 3β -hidroksisteroid dehidrogenase (HSD), 17β -HSD dan 5α -reduktase. Reseptor androgen, yang ditemukan dalam sel-sel lapisan basal kelenjar sebacea dan selubung akar luar folikel rambut, responsif terhadap testosteron dan 5α -DHT, androgen yang paling poten. DHT memiliki afinitas 5–10 kali lipat lebih besar daripada testosteron untuk reseptor androgen dan dianggap sebagai androgen utama yang memediasi produksi sebum (Zaenglein dan Thiboutot, 2012). Terjadinya akne dimulai pada saat adrenarke ketika kelenjar adrenal mulai memproduksi DHEAS, prekursor untuk testosteron (Shaheen dan Gonzalez, 2013). Dengan timbulnya adrenarke (khususnya pada usia 7-8 tahun, biasanya mendahului menarke beberapa tahun), kadar DHEAS yang bersirkulasi mulai meningkat karena produksi adrenal. Hormon ini dapat

berfungsi sebagai prekursor untuk sintesis androgen yang lebih kuat dalam kelenjar sebacea. Peningkatan kadar serum DHEAS pada anak-anak prapubertas berhubungan dengan peningkatan produksi sebum dan perkembangan awal akne komedonal (Zaenglein dan Thiboutot, 2012). Peningkatan androgen dalam darah berhubungan dengan AV, dan androgen meningkatkan proliferasi sebosit dan produksi lipid (Lwin *et al.*, 2014). Peran androgen pada AV dan efek menguntungkan dari terapi antiandrogen tidak bisa dipungkiri. Subjek yang tidak sensitif terhadap androgen tidak menghasilkan sebum dan tidak terjadi akne. Pasien akne juga ditemukan memiliki kepadatan reseptor androgen yang lebih tinggi. Selain itu, terapi antiandrogen mengurangi laju ekskresi sebum dan memperbaiki akne (Shaheen dan Gonzalez, 2013).

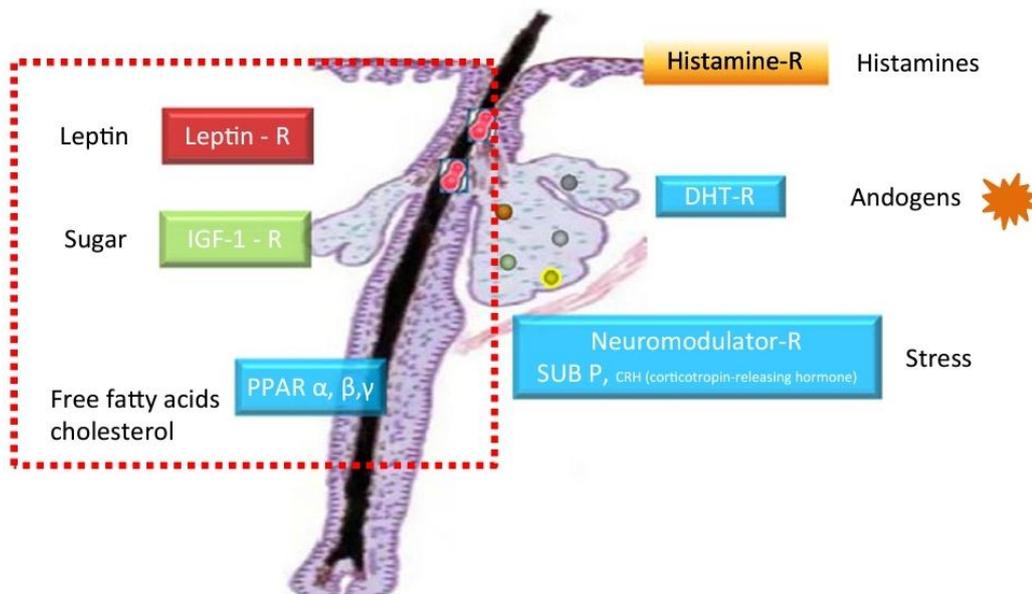
Estrogen dapat memodulasi sekresi sebum dengan beberapa mekanisme, yaitu: secara langsung melawan efek androgen secara lokal di dalam kelenjar sebacea, menghambat produksi androgen oleh jaringan gonad melalui umpan balik negatif di mana pelepasan gonadotropin hipofise terhambat dan mengatur gen yang secara negatif mempengaruhi pertumbuhan kelenjar sebacea atau produksi lipid (Zaenglein dan Thiboutot, 2012).

Corticotropin-releasing hormone (CRH) juga dapat berperan pada akne. Hormon ini dilepaskan oleh hipotalamus dan meningkat sebagai respons terhadap stres. Reseptor CRH terdapat pada sejumlah besar sel, seperti keratinosit dan sebosit, dan meningkat pada sebosit pasien akne (Zaenglein *et al.*, 2012). Kadar CRH meningkat selama stres, dan aktivasi reseptor CRH pada sebosit memicu sekresi IL-6 dan IL-8 (Foulke dan Nelson, 2017).

A.1.b.ii. Peningkatan produksi sebum

Salah satu kunci patogenesis akne yaitu produksi sebum yang berlebihan dari kelenjar sebacea (Zaenglein *et al.*, 2012). Produksi sebum diinduksi oleh reseptor berbeda yang diekspresikan oleh kelenjar sebacea. Selain reseptor histamin yang diaktivasi oleh histamin, juga terdapat reseptor hormon DHT yang diaktivasi oleh androgen, reseptor neuromodulator, terutama substansi P dan reseptor CRH yang terutama diaktivasi oleh stres. Penelitian molekuler terkini

telah mengidentifikasi 3 reseptor lainnya yang diekspresikan oleh sebosit yang mengendalikan produksi sebum. Masing-masing reseptor yang baru teridentifikasi ini diaktivasi oleh diet makanan. The *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) α , β and γ dirangsang oleh asam lemak bebas dan kolesterol, *insulin-like growth factor* (IGF)-1receptor oleh gula dan leptin oleh lemak (Gambar 2.1) (Dreno, 2017).Peningkatan ekskresi sebum, perubahan komposisi lipid dan perubahan karakteristik rasio oksidan/antioksidan dari lipid permukaan kulit merupakan peristiwa utamapada patogenesis akne. Komposisi lipid sangat penting. Penurunan kadar asam linoleat telah ditemukan pada lipid kulit pasien akne. Ciri penting sebum pada pasien akne yaitu adanya lipoperoksida, terutama karena peroksidasi skualen dan penurunan kadar vitamin E, antioksidan sebum utama (Bhat *et al.*, 2017)



Gambar 2.1. Reseptor yang mengendalikan produksi sebum (Dreno, 2017).

A.1.b.iii. Keratinisasi folikel abnormal

Akne merupakan penyakit yang mempunyai patofisiologi multifaktorial dan bersifat kompleks, dimulai dengan mikrokomedo sebagai langkah awal pada

komedogenesis dan kemudian diikuti terbentuknya lesi akne. Lesi akne dapat tetap subklinis (mikrokomedo) atau dapat berkembang menjadi komedo atau lesi inflamasi. Akne terjadi di unit pilosebacea dan sumbatan folikel merupakan kejadian awal pada awal lesi (Dreno *et al.*, 2015). Kombinasi peningkatan produksi sebum dan hiperproliferasi abnormal keratinosit menghasilkan pembentukan lesi mikroskopis kecil yang disebut mikrokomedo. Selanjutnya akumulasi sebum, pembesaran folikel, dan penumpukan material berkeratin di dalam mikrokomedo menyebabkan pembentukan komedo (Tanghetti, 2013). Komedo yang membesar dapat menyebabkan pecahnya kelenjar sebacea, yang mengakibatkan keluarnya keratin, sebum dan *P. acnes* yang bersifat imunogenik ke dalam jaringan sekitar kelenjar sebacea, yang selanjutnya diikuti produksi sitokin (Lwin *et al.*, 2014).

Mikrokomedo yang terjadi akibat dari obstruksi folikel oleh sebum dan keratin merupakan lesi prekursor pada akne. Namun, urutan kejadian dalam pembentukan lesi akne tidak sepenuhnya dipahami (Moreno-Arrones dan Boixeda, 2016). Hiperproliferasi epidermis folikel menghasilkan pembentukan mikrokomedo. Epitel folikel rambut bagian atas, infundibulum, menjadi hiperkeratosis dengan peningkatan kohesi keratinosit. Adanya sel-sel yang berlebih disertai perlekatan mereka menyebabkan sumbatan pada ostium folikel. Sumbatan ini kemudian menyebabkan massa, yang terdiri dari keratin, sebum, dan bakteri, menumpuk di folikel. Massa ini menyebabkan pelebaran folikel rambut bagian atas dan menghasilkan mikrokomedo (Zaenglein *et al.*, 2012).

Rangsangan untuk hiperproliferasi keratinosit dan peningkatan adhesi tidak diketahui. Beberapa faktor yang diusulkan berperan dalam hiperproliferasi keratinosit yaitu: rangsangan androgen, penurunan asam linoleat, peningkatan aktivitas IL-1 α , dan efek *P. acnes*. DHT adalah androgen kuat yang berperan pada akne. Keratinosit folikel mempunyai lebih banyak 17- β HSD dan 5- α reduktase dibandingkan dengan keratinosit epidermis, sehingga meningkatkan produksi DHT. DHT dapat merangsang proliferasi keratinosit folikel. Proliferasi keratinosit folikel juga dapat diregulasi oleh asam linoleat. Asam linoleat adalah asam lemak esensial di kulit yang berkurang pada subjek dengan akne. Kadar

asam linoleat di bawah normal dapat menyebabkan hiperproliferasi keratinosit folikel dan menghasilkan sitokin proinflamasi. Selain androgen dan asam linoleat, IL-1 α juga dapat berperan menyebabkan hiperproliferasi keratinosit. Keratinosit folikel manusia mengalami hiperproliferasi dan terbentuk mikrokomedo ketika IL-1 α ditambahkan. Antagonis reseptor IL-1 menghambat pembentukan mikrokomedo yang mendukung peran sitokin pada patogenesis akne (Zaenglein *et al.*, 2012). IL-1 α terutama diproduksi oleh sebosit dan keratinosit, dan kadarnya meningkat dengan cepat setelah mendapat rangsangan *P. acnes* di awal pembentukan mikrokomedo. Kadar IL-1 α yang tinggi menyebabkan hiperkornifikasi folikuler infundibulum (Foulke dan Nelson, 2017).

Terbentuknya mikrokomedo didahului infiltrat mononuklear yang terutama terdiri dari sel Th *clusters of differentiation*(CD)4+ dan makrofag CD68+. Sel Th CD4+ merupakan leukosit utama pada awal infiltrasi inflamasi lesi akne (6-72 jam), dengan sejumlah kecil SD CD1+. Neutrofil muncul dengan jumlah yang banyak dalam 24 jam dan 72 jam lesi, yang secara klinis terlihat sebagai pustula. Pada tahap selanjutnya terdapat infiltrat sel CD8+ pada lesi (Kelh l  *et al.*, 2014). Sel Th CD4+ berperan penting dalam hal regulasi respons imun adaptif melalui sekresi sitokin dan kemokin yang mengaktivasi dan/atau merekrut sel-sel efektor (Demina *et al.*, 2017).

A.1.b.iv. Proliferasi *P. acnes*

Aliran sebum secara kontinyu cenderung membuang bakteri secara mekanik (Grange *et al.*, 2010). Adanya produksi dan akumulasi sebum yang berlebih dan disertai penutupan folikel menyebabkan berkembangnya mikroorganisme. Mikrokomedo terkolonisasi terutama oleh *P. acnes* (Bergler-Czop dan Brzezińska-Wcisło, 2014). Oleh karena unit pilosebacea mengandung banyak lipid dan asam lemak, *P. acnes* dapat menggunakan komponen tersebut sebagai sumber nutrisi utama untuk pertumbuhan (Grange *et al.*, 2010). *P. acnes* bergantung pada lipid sebacea, khususnya trigliserida, sebagai sumber nutrisi dan memetabolisme lipid ini menjadi asam lemak bebas (Foulke dan Nelson, 2017). Bakteri ini tumbuh subur di lingkungan saluran pilosebacea dan ditemukan

terutama di daerah sebasea (wajah, dada, punggung) (Dreno *et al.*, 2015). *P. acnes* terletak terutama di bagian dalam folikel yang dapat mengalami kontak dengan keratinosit folikel dan sel-sel di bagian proksimal duktus sebasea. Dalam komedo, *P. acnes* bermultiplikasi dalam lakuna yang berisi sebum. *P. acnes* sendiri, fragmen sel, dan atau faktor yang disekresi *P. acnes* dapat mempunyai efek proinflamasi pada keratinosit folikel. Temuan lanjut pada berkembangnya lesi akne inflamasi, *P. acnes* dapat mengalami kontak dengan sel-sel dalam dermis ketika folikel pecah. Faktor yang larut juga dapat keluar dari duktus ketika barrier permeabilitasnya rusak, yang bisa terjadi segera setelah folikel pecah (Thiboutot *et al.*, 2014).

P. acnes dapat kemungkinan terlibat pada terjadinya akne karena membentuk biofilm. Biofilm dapat merekatkan bakteri dan sel-sel epitel dan kemudian menyumbat infundibulum (Grange *et al.*, 2010). Ketika mencapai densitas tertentu, *P. acnes* mampu membentuk biofilm. Makrokoloni bakteri yang diselubungi suatu matriks ekstraseluler dari *deoxyribonucleic acid* (DNA), protein dan polisakarida, melekat ke permukaan untuk mengoptimalkan kelangsungan hidup mereka dengan meningkatkan resistensi antimikroba (Lwin *et al.*, 2014).

A.1.b.v. Faktor-faktor lain

Pada wanita dewasa, penyebab akne belum sepenuhnya jelas. Beberapa faktor lain sebagai pemicu atau faktor yang memberatkan, yaitu: paparan radiasi ultraviolet (UV), stres, obesitas, diet, merokok, kosmetik, obat-obatan dan cuci muka yang berlebihan. Stres merangsang pelepasan sitokin proinflamasi dan CRH, yang menyebabkan peningkatan kadar kortisol. Studi menunjukkan bahwa kurang tidur yang terkait dengan gaya hidup modern wanita dan stres memiliki dampak penting pada aksis *hipotalamus-pituitary-adrenal* (HPA) dan peningkatan sekresi hormon yang berhubungan dengan stres, serta dapat juga menjadi faktor yang memperburuk akne. Penelitian menunjukkan bahwa konsumsi makanan tinggi glikemik dan susu meningkatkan kadar insulin dan IGF-1. Status nutrisi sel awalnya dikenali oleh faktor transkripsi *forkhead box protein* (FOX)01 dan jalur pensinyalan *mechanistic target of rapamycin complex 1* (mTORC1). Makanan

tinggi glikemik dan produk susu meningkatkan insulin dan IGF-1, kemudian merangsang mTORC1, memicu proses seperti: peningkatan protein dan sintesis lipid, proliferasi sel, diferensiasi sel dengan hiperproliferasi keratinosit akroinfundibulum, hiperplasia kelenjar sebacea, peningkatan lipogenesis sebacea, resistensi insulin dan peningkatan indeks massa tubuh. Ada hubungan erat antara merokok dan terjadinya akne wanita dewasa. Kelenjar sebacea sensitif terhadap asetilkolin yang dirangsang oleh nikotin. Asetilkolin menyebabkan modulasi dan diferensiasi seluler, menginduksi hiperkeratinisasi dan mempengaruhi produksi dan komposisi sebum, serta mengurangi antioksidan dan meningkatkan peroksidasi komponen sebum, seperti skualen. Obat-obat tertentu yang berkaitan dengan terjadinya akne yaitu benzodiazepin, litium, siklosporin, ramipril, isoniazid, iodida, bromida, vitamin B kompleks, *serotonin uptake inhibitor*, *epidermal growth factor receptor inhibitor* (EGFRI) dan kontrasepsi progestin. Generasi pertama progestin seperti norgestrel dan levonorgestrel memiliki efek androgenik yang mirip dengan testosteron. Kortikosteroid merangsang hiperkeratinisasi dan meningkatkan ekspresi TLR2 (Bagatin *et al.*, 2019)

A.1.b.vi. Aktivasi Sistem Imun

Aktivasi sistem imun merupakan peristiwa utama terjadinya akne (Foulke dan Nelson, 2017). Salah satu dari berbagai fungsi kulit yaitu sebagai barier fisik, kimia, dan biologi terhadap patogen. Fungsi barier ini merupakan bagian dari sistem imun (Moreno-Arrones dan Boixeda, 2016). Sistem imun manusia memiliki dua komponen utama: imunitas alamiah/non spesifik dan imunitas adaptif/spesifik (Dreno *et al.*, 2015). Imunitas alamiah dan adaptif berperan dalam respons imun pejamu pada kulit (Dreno, 2017). Sistem imun alamiah menjadi aktor utama perlindungan kulit. Imunitas alamiah terjadi dengan cepat dan memberikan lini pertahanan pertama tubuh melawan struktur patogen pada umumnya. Dia melindungi tubuh pada fase awal infeksi dan terdiri dari reseptor dan molekul yang mengenali mikroorganisme. Imunitas adaptif memerlukan waktu untuk melawan antigen spesifik dan memiliki memori terhadap antigen

spesifik (Dreno *et al.*, 2015). Komponen sistem imun alamiah di kulit yaitu sel hematopoietik (seperti sel sistem fagosit mononuklear dan sel *natural killer* [NK]), faktor yang larut (seperti komplemen, sitokin, metaloproteinase, dan PAM), dan sel-sel kulit itu sendiri (Moreno-Arrones dan Boixeda, 2016). Respons imun adaptif dimediasi oleh sel-sel yang disebut limfosit dan produk-produknya. Limfosit mengekspresikan reseptor yang sangat beragam yang mampu mengenali sejumlah besar antigen. Ada dua populasi utama limfosit, yang disebut limfosit B dan limfosit T, yang memediasi berbagai jenis respons imun adaptif (Abbas *et al.*, 2018). Berbagai faktor imun, seperti respons imun alamiah dan adaptif, telah terlibat dalam patogenesis akne, dan kelenjar pilosebacea itu sendiri juga berperan aktif dalam inflamasi kulit karena melepaskan faktor imunologi tertentu seperti mediator lipid dan sitokin proinflamasi (Mattii *et al.*, 2018).

Pemicu spesifik yang memulai terjadinya akne tidak diketahui. Respons imun pasien akne terhadap *P. acnes* dapat berperan lebih besar pada akne daripada patogenisitas *P. acnes* itu sendiri (Dispenza *et al.*, 2012). *P. acnes* merupakan pemicu imunitas alamiah dan menyebabkan inflamasi akut dan kronis (Omer *et al.*, 2017). Unit pilosebacea merupakan organ imunokompeten. Keratinosit dan sebosit dapat berfungsi sebagai sel-sel imun yang mempunyai kemampuan pengenalan patogen dan presentasi lipid abnormal. Keratinosit dan sebosit dapat diaktivasi oleh *P. acnes* melalui TLR, molekul CD14 dan CD1 dan dapat mengenali kandungan lipid yang berubah dalam sebum, yang kemudian diikuti oleh produksi sitokin inflamasi (Kurokawa *et al.*, 2009).

Bakteri menginduksi respons inflamasi dari pejamu ketika struktur mikroba yang dikenal sebagai *pathogen-associated molecular pattern* (PAMP) berikatan dengan reseptor yang terletak di membran sel atau di dalam sitoplasma sel sistem imun alamiah. Reseptor ini disebut *pattern recognition receptor* (PRR). PRR transmembran yang paling banyak dipelajari adalah TLR (Grech *et al.*, 2012). TLR adalah reseptor transmembran dari sistem imunitas alamiah yang berfungsi mendeteksi invasi oleh patogen eksogen (Beylot *et al.*, 2014). TLR merupakan aktor penting dari imunitas alamiah (Saint-Jean *et al.*, 2016). TLR merupakan subtype PRR yang dapat mengaktifkan respons imun alamiah melalui

keratinosit, neutrofil, monosit/makrofag, sel NK dan sel dendritik (SD) (termasuk sel Langerhans [SL]) (Bhat *et al.*, 2017). TLR terlibat dalam pertahanan pejamu terhadap serangan mikroorganisme dan aktivasi mereka pada akhirnya memicu ekspresi gen respons imun, termasuk gen yang mengkode berbagai sitokin dan kemokin yang merangsang perekrutan sel imun pejamu (Demina *et al.*, 2017). Ada berbagai TLR, tetapi TLR-2 dan TLR-4 tampaknya spesifik untuk patogenesis akne (Bhat *et al.*, 2017). Pada pasien dengan akne, TLR-2 dan TLR-4 diekspresikan berlebihan pada lapisan superfisial epidermis (Beylot *et al.*, 2014). Ekspresi TLR2 dan TLR4 signifikan meningkat pada lesi akne (Kelh la *et al.*, 2014).

Keratinosit berperan penting dalam respons imun kulit. Keratinosit mengekspresikan PRR diantaranya TLR dan *protease-activated receptor* (PAR) yang mengenali mikroba (Dreno, 2017). Sebasit juga berperan penting pada patogenesis akne dan secara aktif berpartisipasi dalam regulasi sistem imun. Mereka mengekspresikan TLR dan telah terbukti menghasilkan berbagai sitokin inflamasi sebagai respons terhadap *P. acnes* (Foulke dan Nelson, 2017). Inisiasi respons imun yang optimal memerlukan antigen asing, kerusakan jaringan, atau mikroorganisme patogen. Kerusakan jaringan atau mikroba patogen dikenali oleh apa yang disebut 'sinyal bahaya'. Salah satu kelompok utama sinyal bahaya diperantarai oleh ligasi TLR, baik dengan protein bakteri patogen PAMP dan protein trauma jaringan *damage associated molecular patterns* (DAMP). TLR dapat mengawali respons alamiah dan berikutnya mempengaruhi respons imun adaptif. Aktivasi TLR merangsang berbagai jalur intraseluler yang pada akhirnya menghasilkan pelepasan sitokin proinflamasi dan imunomodulator, seperti IL dan *tumor necrosis factor* (TNF)- α . Rangsangan TLR menghasilkan ekspresi sitokin proinflamasi, serta rekrutmen dan aktivasi berbagai sel imun yang khas seperti sel Th1/Th17 (Dreno *et al.*, 2015). Aktivasi sel-sel sistem imun alamiah, seperti makrofag dan neutrofil, yang dimediasi TLR juga menghasilkan ROS (Teselkin *et al.*, 2018).

Peningkatan produksi sebum serta perubahan sebum dan komposisi lipid pada permukaan kulit juga berkontribusi terhadap inflamasi akne. Trigliserida

dalam sebum dihidrolisis menjadi asam lemak bebas (ALB) oleh enzim lipase *P. acnes*. ALB ini, seperti asam oleat, palmitat dan laurat, bertindak sebagai DAMP dan dapat mengaktifkan TLR2 dan TLR4 yang kemudian menghasilkan sitokin inflamasi dan memproduksi PAM (Foulke dan Nelson, 2017).

Interaksi antara sistem imun alamiah kulit dan *P. acnes* memainkan peran penting pada patogenesis akne (Zaenglein dan Thiboutot, 2012). *P. acnes* berinteraksi dengan sistem imun alamiah dan menginduksi inflamasi melalui jalur-jalur yang berbeda seperti via TLR, merangsang PAM, aktivasi inflamasi dan menginduksi produksi matriks metaloproteinase (MMP) (Leyden, 2016).

P. acnes mengaktifkan sistem imun alamiah TLR (Grange *et al.*, 2010). TLR2 dan TLR4 adalah molekul kunci untuk pengenalan bakteri *P. acnes* (Szabó *et al.*, 2011). *P. acnes* mengaktifkan TLR-2 dan TLR-4 pada membran sel-sel inflamasi (Dreno *et al.*, 2015). Aktivasi TLR menyebabkan serangkaian aktivasi intraseluler dan berakhir dengan induksi NF- κ B, yang memediasi transkripsi ekspresi gen dan produksi sitokin proinflamasi (Grech *et al.*, 2012).

P. acnes mampu menginduksi respons inflamasi yang kuat dengan merangsang pelepasan sitokin proinflamasi dan kemokin dari sel-sel yang ada di dalam atau di dekat unit pilosebacea (Contassot dan French, 2018). Beberapa penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa *P. acnes*, baik secara keseluruhan sel atau fraksi sel, merangsang sitokin dan melepaskan MMP dari sel-sel imun, keratinosit, dan sebosit (Thiboutot *et al.*, 2014). Dengan adanya *P. acnes* yang menginduksi kaskade sitokin dapat menjelaskan kejadian infiltrasi awal limfosit di perivaskular dan perifolikel, seperti yang terlihat di awal terbentuknya mikrokomedo, sebelum terlihat inflamasi secara klinis, dan sebelum kedatangan neutrofil (Foulke dan Nelson, 2017).

Patogenesis akne melibatkan aktivasi keratinosit unit pilosebacea yang menginduksi inflamasi (Grech *et al.*, 2012). Aktivasi keratinosit merupakan kejadian awal pada kaskade inflamasi yang mendahului inflamasi dermis (Saint-Jean *et al.*, 2016). Keratinosit berespons terhadap paparan *P. acnes* dengan melepaskan IL-1 α , IL-6, IL-8 (CXCL8), TNF, dan *granulocyte macrophage-colony-*

stimulating factor (GM-CSF). Sebosit juga berespons terhadap paparan *P. acnes* dengan melepaskan IL-1 β , IL-8, dan TNF (Contassot dan French, 2018). *P. acnes* menginduksi monosit untuk menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-8, dan TNF- α (Dessinioti dan Katsambas, 2010).

IL-1 berperan sentral dalam regulasi inflamasi dan respons imun secara umum, dan beberapa penelitian telah menunjukkan peran sitokin ini pada patogenesis AV (Tanghetti, 2013). Ekspresi IL-1 α dan IL-1 β telah ditemukan dalam kelenjar sebacea (Bergler-Czop dan Brzezińska-Wcisło, 2014). IL-1 α adalah sitokin proinflamasi yang dapat meningkatkan regulasi ekspresi ICAM-1 dan VCAM-1. IL-1 α telah terbukti menyebabkan hiperkornifikasi infundibulum folikel. Peningkatan IL-1 α telah dilaporkan pada komedo pasien akne (Shaheen dan Gonzalez, 2013). IL-1 α sangat diekspresikan dalam komedo (Zouboulis *et al.*, 2014). Pelepasan IL-1 β memperluas dan mempertahankan sinyal inflamasi. IL-1 β telah terbukti menginduksi produksi IL-6 dan IL-8, suatu atraktan neutrofil yang kuat, dalam sebosit. IL-1 β dan IL-6, bersama dengan *transforming growth factor* (TGF)- β , menginduksi sel T *helper* naif untuk berdiferensiasi menjadi sel Th17 yang dapat memperkuat sinyal inflamasi melalui produksi IL-17 (Foulke dan Nelson, 2017). IL-8 berfungsi merekrut neutrofil, dimana perekrutan dan degranulasi neutrofil dapat menyebabkan pecahnya unit pilosebacea (Foulke dan Nelson, 2017). Neutrofil yang direkrut IL-8 dapat melepaskan enzim lisosom dan selanjutnya dapat menyebabkan pecahnya epitel folikel (Zaenglein dan Thiboutot, 2012). TNF- α dapat meningkatkan ekspresi molekul adhesi keratinosit dalam infundibulum folikel (Foulke dan Nelson, 2017). GM-CSF atau *colony-stimulating factor* (CSF)-2 menginduksi aktivasi monosit/makrofag dan juga memediasi diferensiasi sel yang berpartisipasi dalam respons imun (misalnya SD). Di tempat inflamasi, GM-CSF memiliki efek proinflamasi melalui perekrutan sel mieloid dan dengan meningkatkan kelangsungan hidup dan aktivasi mereka (Ushach dan Zlotnik, 2016).

Tiga sitokin proinflamasi terpenting dari sistem imun alamiah yaitu TNF, IL-1 dan IL-6 (Abbas *et al.*, 2018). TNF- α and IL-1 α terlibat dalam inisiasi dan pemeliharaan inflamasi dan respons imun pada lesi akne (Szabó *et al.*, 2011).

TNF adalah mediator dari respons inflamasi akut terhadap bakteri dan mikroba infeksius lainnya. IL-1 juga merupakan mediator dari respons inflamasi akut dan memiliki banyak mekanisme kerja serupa dengan TNF. IL-6 adalah sitokin penting lainnya pada respons inflamasi akut yang memiliki efek lokal dan sistemik. IL-6 menginduksi sintesis reaktan fase akut oleh hati, merangsang produksi neutrofil di sumsum tulang, dan mempromosikan diferensiasi sel Th yang memproduksi IL-17. IL-6 disintesis oleh fagosit mononuklear, SD, sel endotel vaskular, fibroblas, dan sel-sel lain sebagai respons terhadap PAMP dan sebagai respons terhadap IL-1 dan TNF.

Rekrutmen sejumlah besar neutrofil, yang kemudiandiikuti oleh monosit, dari darah ke jaringan biasanya terjadi sebagai bagian dari respons inflamasi akut terhadap infeksi dan cedera jaringan. Sitokin TNF, IL-1 dan IL-6, serta kemokin, yang semuanya disekresikan di tempat infeksi atau cedera jaringan, memiliki banyak efek pada sel endotel pembuluh darah, leukosit, dan sumsum tulang, yang bersama-sama meningkatkan pengiriman sel pada lokasi infeksi atau cedera jaringan yang dapat melawan infeksi dan memperbaiki jaringan. TNF dan IL-1 menginduksi sel endotel pascakapiler untuk mengekspresikan E-selektin dan meningkatkan ekspresi ligan untuk integrin leukosit. Perubahan pada ekspresi molekul adhesi endotel ini adalah hasil dari aktivasi faktor transkripsi TNF dan IL-1, yaitu NF- κ B. TNF dan IL-1 juga merangsang berbagai sel untuk mengeluarkan kemokin, seperti IL-8 (CXCL8) dan CCL2, yang masing-masing mengikat reseptor pada neutrofil dan monosit. Kemokin ini meningkatkan afinitas integrin leukosit untuk ligan mereka dan merangsang gerakan terarah leukosit. Hasil dari peningkatan ekspresi selektin, integrin, dan kemokin adalah peningkatan adhesi neutrofil dan monosit pada sel endotel dan transmigrasi melalui dinding pembuluh darah. Leukosit terakumulasi dalam jaringan dan membentuk infiltrat inflamasi. Selain itu, TNF, IL-1, dan IL-6 yang diproduksi di tempat-tempat inflamasi dapat memasuki darah dan dikirim ke sumsum tulang, di mana mereka meningkatkan produksi neutrofil dari progenitor sumsum tulang, yang biasanya bekerja bersamaan dengan CSF. Dengan cara ini, sitokin ini meningkatkan pasokan sel yang dapat direkrut ke tempat infeksi dan

menggantikan leukosit yang dikonsumsi selama reaksi inflamasi (Abbas *et al.*, 2018). Sitokin proinflamasi IL-1 β , IL-6, TNF- α dan kemokin IL-8 terekspresi pada kadar yang tinggi pada lesi akne (Kelh  la *et al.*, 2014).

Neutrofil dan makrofag yang direkrut ke dalam lokasi infeksi menelan mikroba ke dalam vesikel melalui proses fagositosis dan kemudian menghancurkan mikroba ini. Neutrofil dan makrofag teraktivasi membunuh mikroba yang difagositosis melalui molekul mikrobisida dalam fagolisosom. Terdapat 3 kelas molekul mikrobisida yang paling penting.

1. ROS

Neutrofil teraktivasi dan lebih sedikit makrofag mengubah oksigen molekuler menjadi ROS, yang merupakan zat pengoksidasi sangat reaktif dengan radikal bebas yang menghancurkan mikroba (dan sel-sel lain).

2. NO

Makrofag menghasilkan *reactive nitrogen species* (RNS), terutama nitrat oksida (NO), akibat aktivitas suatu enzim yang disebut *inducible nitric oxide synthase* (iNOS). iNOS adalah enzim sitosolik yang tidak ada saat makrofag istirahat tetapi dapat diinduksi sebagai respons terhadap produk mikroba yang mengaktifkan TLR, terutama dalam kombinasi dengan interferon (IFN)- γ .

3. Enzim proteolitik

Neutrofil dan makrofag yang teraktivasi menghasilkan beberapa enzim proteolitik dalam fagolisosom yang berfungsi menghancurkan mikroba. Salah satu enzim penting dalam neutrofil adalah elastase, suatu protease serin spektrum luas yang diketahui dibutuhkan untuk membunuh banyak jenis bakteri. Pada saat yang sama, peptida dihasilkan dari protein mikroba dan disajikan ke limfosit T untuk memulai respons imun adaptif.

Beberapa populasi SD biasanya terdapat di kulit dan berperan pada respons imun alamiah. SD berfungsi untuk menginisiasi respons sel T terhadap antigen mikroba dan lingkungan yang masuk ke dalam tubuh melalui kulit. Pada epidermis, SD terbanyak yaitu SL. Baik SL epidermis dan SD dermis memproses antigen protein, mengolahnya menjadi peptida, dan bermigrasi ke kelenjar getah bening regional di mana mereka menyajikan kompleks peptida-

major histocompatibility complex (MHC) kepada sel T naif (Abbas *et al.*, 2018). *P. acnes* dapat menginduksi monosit untuk berdiferensiasi menjadi dua subset sel imun alamiah yang berbeda yaitu makrofag CD209+ yang lebih efektif memfagositosis dan membunuh *P. acnes*, dan SD CD1b + yang mengaktifkan sel T dan melepaskan sitokin proinflamasi (Zaenglein dan Thiboutot, 2012). Diduga bahwa protein *P. acnes* imunogenik yang dilepaskan ke dalam folikel dapat diproses oleh SL, yang kemudian menyajikan antigen ke sel T CD4+ (Agak *et al.*, 2014). SD menangkap material antigenik akne dan mempresentasikan ke sel T di kelenjar limfe regional. Kemudian sel T menginvasi ke dinding folikel yang pada gilirannya terjadi influks dan refluks mediator-mediator (Dreno *et al.*, 2015).

Lalu-lintas sel ke jaringan pada proses homeostasis dan patologi dipandu oleh kemokin dan aktivasi reseptor kemokin (Cecchinato dan Uguccioni, 2018). Berbagai sel-sel imun mengekspresikan beragam repertoar reseptor kemokin. Sel-sel imun merespons ligan yang sesuai untuk memediasi fungsi mereka masing-masing, tergantung pada diferensiasi atau status maturasi mereka. Kemokin sangat penting untuk pengembangan sistem imun, surveilans imun, *priming* imun, respons efektor, serta pengaturan sistem imun. Kemokin dan reseptornya berfungsi dalam memandu migrasi sel. Selain mengarahkan migrasi sel, kemokin juga memediasi respons seluler seperti kontak sel-ke-sel, adhesi dan terhentinya sel-sel imun, *priming* sel imun, kelangsungan hidup, serta respons efektor, meskipun fungsi ini sering terkait erat dengan posisi sel *in vivo* (Laufer dan Legler, 2018).

Produksi kemokin CXCL yang berkaitan dengan neutrofil pada lesi akne dapat menjadi faktor penting pada patogenesis akne. Kemokin seperti CSF2 dan CCL20 meningkat pada lesi akne. Kemokin IL-8 (CXCL8) terekspresi pada kadar yang tinggi pada lesi akne. Kemokin CXCL2 ditemukan pada lesi akne *in vivo*. Ligan CXCR3, reseptor kemokin Th1, yaitu CXCL9, CXCL10 dan CXCL11 ditemukan sangat terekspresi pada kulit lesi akne (Kelh  l   *et al.*, 2014). Analisa reseptor kemokin pada biopsi kulit menunjukkan peningkatan kadar *messenger ribonucleic acid* (mRNA) CXCR3, CCR4, dan CCR6 pada lesi akne dibandingkan dengan kulit normal. Reseptor ini biasanya terekspresi pada

subset Th1 (CXCR3) atau Th17 (CCR4 dan CCR6). Sebaliknya ekspresi reseptor kemokin Th2 CRTh2 pada lesi akne tidak berbeda dengan kulit normal. Analisa detail marker subset sel TCD4⁺ mendukung terdapatnya sel Th1 dan Th17 pada lesi inflamasi pasien akne (Kistowska *et al.*, 2015).

Subset Th1 yang memproduksi IFN- γ , yang diinduksi oleh mikroba yang ditelan fagosit dan bertahan hidup dan bereplikasi dalam fagosit, merupakan populasi sel T efektor utama yang dimediasi oleh fagosit. Sel Th1 adalah subset pertama sel T *helper* yang terbukti memediasi imunitas seluler terhadap patogen yang bertahan di dalam fagosit. IL-12 yang diproduksi oleh SD dan makrofag sebagai respons terhadap mikroba, seperti mikroba intraseluler, dan IFN- γ yang diproduksi oleh sel NK (semua bagian dari respons imun alamiah awal terhadap mikroba), mengaktifkan faktor transkripsi T-bet, *signal transducer and activator of transcription* (STAT)1, dan STAT4, yang merangsang diferensiasi sel T CD4⁺ naif ke subset Th1. IFN- γ yang diproduksi oleh sel Th1 menguatkan respons ini.

Fungsi utama sel Th1 adalah untuk mengaktifkan makrofag untuk memfagosit dan menghancurkan mikroba. IFN- γ adalah sitokin pengaktif makrofag utama. IFN- γ mengaktifkan makrofag untuk membunuh mikroba yang difagosit. IFN- γ mempromosikan diferensiasi sel T CD4⁺ ke subset Th1 dan menghambat perkembangan sel Th2 dan Th17. Selain IFN- γ , sel Th1 menghasilkan TNF dan berbagai kemokin, yang berperan pada rekrutmen leukosit dan peningkatan inflamasi.

Subset Th17 terutama terlibat dalam perekrutan neutrofil dan lebih sedikit monosit ke tempat infeksi dan inflamasi. Reaksi-reaksi ini sangat penting untuk menghancurkan bakteri dan jamur, mikroba yang dibunuh oleh fagosit, dan juga berperan secara signifikan terhadap penyakit inflamasi. Perkembangan sel Th17 dirangsang oleh sitokin proinflamasi yang berespons terhadap bakteri dan jamur. Berbagai bakteri dan jamur difagosit oleh SD dan merangsang produksi sitokin, seperti IL-6, IL-1, dan IL-23, yang semuanya mempromosikan diferensiasi sel T CD4⁺ ke subset Th17. IL-1 dan IL-6 yang diproduksi oleh sel penyaji antigen (SPA) dan TGF- β yang diproduksi oleh berbagai sel mengaktifkan faktor

transkripsi *RAR-related orphan receptor* (ROR) γ t dan STAT3, yang merangsang diferensiasi sel T CD4⁺ naif ke subset Th17. IL-23, yang juga diproduksi oleh SPA, terutama sebagai respons terhadap jamur, menstabilkan sel Th17. TGF- β dapat mempromosikan respons Th17 secara tidak langsung dengan menekan sel Th1 dan Th2, keduanya menghambat diferensiasi Th17. IL-21 yang diproduksi oleh sel Th17 menguatkan respons ini (Abbas *et al.*, 2018).

Sel Th17 menghasilkan IL-6, IL-17, IL-21 dan IL-22 yang bekerja pada jaringan untuk meningkatkan degradasi matriks ekstraseluler dan mempertahankan inflamasi kronis yang kuat (Foulke dan Nelson, 2017). Sel Th17 menyerang mikroba dengan merekrut leukosit, terutama neutrofil, ke tempat infeksi. Karena neutrofil adalah mekanisme pertahanan utama melawan banyak bakteri dan jamur, sel Th17 berperan penting dalam pertahanan melawan infeksi ini. Sebagian besar efek inflamasi sel-sel ini dimediasi oleh IL-17, tetapi sitokin lain yang diproduksi oleh subset ini juga berperan. IL-17 memiliki beberapa fungsi penting dalam pertahanan pejamu. IL-17 menginduksi inflamasi yang kaya neutrofil. IL-17 merangsang produksi kemokin dan sitokin lainnya yang merekrut neutrofil dan lebih sedikit monosit ke lokasi aktivasi sel T. IL-17 juga meningkatkan pembentukan neutrofil dengan meningkatkan produksi G-CSF dan ekspresi reseptornya. Neutrofil yang direkrut memfagosit dan menghancurkan bakteri dan jamur. IL-17 merangsang produksi zat antimikroba seperti defensin dari berbagai jenis sel. IL-21 berfungsi mempromosikan diferensiasi sel Th17, yang menyediakan jalur autokrin untuk memperkuat respons Th17. Beberapa fungsi IL-21 lainnya yaitu meningkatkan proliferasi, diferensiasi, dan fungsi efektor sel T CD8⁺ dan sel NK. IL-22 diproduksi oleh sel T teraktivasi, terutama sel Th17, dan beberapa sel NK dan sel limfoid alamiah. IL-22 diproduksi di jaringan epitel terutama kulit dan saluran pencernaan. Sitokin ini berfungsi untuk mempertahankan integritas epitel, terutama dengan mempromosikan fungsi barier epitel yaitu dengan merangsang reaksi perbaikan dan dengan menginduksi produksi PAM. IL-22 juga berperan pada inflamasi, sebagian dengan merangsang produksi kemokin epitel, dan karena itu mungkin terlibat dalam cedera jaringan pada penyakit inflamasi (Abbas *et al.*, 2018).

Diferensiasi subset sel Th juga diregulasi oleh faktor transkripsi STAT. Diferensiasi Th1 tergantung pada STAT4 dan T-bet (TBX-21), dimana sel Th2 memerlukan STAT5a dan GATA3, serta ROR γ t, RORc, dan STAT3 merupakan faktor yang penting untuk diferensiasi subset Th17. Pada biopsi lesi akne, terdapat peningkatan kadar mRNA faktor transkripsi Th1 dan Th17, dimana faktor transkripsi yang diperlukan untuk Th2 tidak berubah dibandingkan dengan kulit normal. Sitokin famili IL-1 dan aktivator STAT bisa mempengaruhi produksi sitokin efektor dari subset Th. IL-12 mengaktivasi STAT4 dan bersama dengan IL-18 menginduksi produksi IFN- γ dari sel Th1. Sekresi IL-17A dari sel Th17 dapat dipengaruhi oleh IL-1 dan aktivator STAT3, yaitu IL-6, IL-21, dan IL-23 (Kistowska *et al.*, 2015).

Sel Th1 (T-bet), Th17 (IL-17A), T regulator (Treg) (Foxp3), sel T sitotoksik CD8⁺ serta makrofag CD68 dan SD CD83⁺ teraktivasi pada lesi klinis akne awal. Pada biopsi lesi akne sel-sel yang paling sering ditemukan yaitu makrofag CD68⁺ dan sel T CD4⁺. Jumlah sel CD4⁺ dan SD CD83⁺ matur secara signifikan lebih banyak, baik pada papila dermis maupun sekitar folikel sebaceous pada lesi akne, dibandingkan dengan kulit non lesi. Sel T-bet⁺ juga terdeteksi baik pada lesi akne maupun kulit non lesi pasien akne, tetapi secara signifikan lebih banyak jumlahnya pada lesi akne, baik pada papila dermis maupun sekitar folikel, menunjukkan terdapatnya sel Th1. Jumlah sel Foxp3⁺ secara signifikan lebih banyak pada lesi akne pada papila dermis tetapi tidak di sekitar folikel. Jumlah sel T CD8⁺ secara signifikan lebih banyak pada infiltrat di sekitar folikel lesi akne (Kelh l  *et al.*, 2014).

IL-12 adalah pendorong diferensiasi yang kuat terhadap respons aksis Th1 (Foulke dan Nelson, 2017). IL-12 subunit p40, tetapi bukan p35 telah ditemukan meningkat signifikan pada akne. Faktor transkripsi Th1 T-bet, sitokin efektor Th1 IFN- γ dan reseptor kemokin Th1 CXCR3 juga meningkat dengan kadar yang tinggi pada lesi akne, yang mengindikasikan keterlibatan sel efektor Th1 (Kelh l  *et al.*, 2014).

Perkembangan Th17 diregulasi oleh IL-1 β , IL-6, dan TGF- β (Thiboutot *et al.*, 2014). IL-1 β dan IL-6, bersama dengan TGF- β , menginduksi sel Th naif untuk

berdiferensiasi menjadi sel Th17 yang dapat memperkuat sinyal inflamasi melalui produksi IL-17 (Foulke dan Nelson, 2017). Sitokin IL-1 β , IL-6, dan TGF- β yang berespons terhadap *P. acnes*, telah teridentifikasi. Temuan ini menguatkan studi lainnya yang menunjukkan peran IL-1 β , IL-6, dan TGF- β dalam menginisiasi berkembangnya sel Th17 (Agak *et al.*, 2014). Selosit yang dirangsang *P. acnes* mendorong diferensiasi sel T naif menjadi sel Th17 via mekanisme yang melibatkan IL-1 β , IL-6, dan TGF- β (Contassot dan French, 2018).

Supernatan dari kultur *P. acnes* yang diinkubasi dengan sel mononuklear darah perifer menginduksi Sel T naif berdiferensiasi menjadi sel Th17 (yang mengekspresikan IL-17, ROR α , dan ROR γ) dan sel Th1 (yang mengekspresikan IFN- γ) (Foulke dan Nelson, 2017). Pada lesi akne, gen yang meningkat diantaranya IL-23, IL-6 dan TGF- β . Selain itu, sitokin dan kemokin proinflamasi (TNF- α , IL-8, CSF2 dan CCL20), penanda Th1 (IL12p40, CXCR3, T-bet, IFN- γ), penanda sel Treg (Foxp3, IL-10, TGF- β) dan PAM (S100A7, S100A9, *lipocalin*, *human beta-defensin*(hBD)2, hBD3, *human cathelicidin antimicrobial protein* (hCAP)18 telah terinduksi (Kelh l  *et al.*, 2014).

Peningkatan produksi sitokin yang berkaitan dengan Th17 pada lesi akne telah dikonfirmasi pada kadar protein profil sitokin pada biopsi. Terdapat peningkatan produksi sitokin yang berkaitan dengan Th17 pada lesi akne. Produk-produk sel Th17 seperti IL-17A, IL-22, IL-26 dan TNF meningkat pada lesi akne. Kadar IL-20 juga ditemukan meningkat pada lesi akne. Demikian juga terdapat peningkatan ekspresi sitokin yang menstabilkan sel Th17 yaitu IL-23p19 baik pada RNA maupun kadar protein *in vivo*. IL-23 disekresi oleh SD dan makrofag yang tersensitisasi secara *in vitro*. IL-17 dan IFN- γ bersinergi dalam produksi sitokin proinflamasi oleh keratinosit. IL-22 yang disekresi sel Th17 dan Th22 menginduksi produksi IL-20. Pada psoriasis IL-17A, IL-17F, IL-22 dan IL-20 bekerja pada keratinosit menyebabkan hiperplasia (Kelh l  *et al.*, 2014). Sitokin efektor Th17, IL-17 dan IL-22 mempunyai kapasitas merangsang produksi PAM. Bahkan IL-17 menginduksi produksi kemokin yang merekrut neutrofil seperti IL-8 (CXCL8) pada sel epitel. Pada penelitian terlihat bahwa neutrofil menginfiltrasi

lesi akne tahap lanjut dan kadar ekspresi IL-8 pada biopsi akne meningkat (Kistowska *et al.*, 2015).

Kulit berfungsi sebagai barier kimiawi alami melalui PAM yang diproduksi secara konstan (Dreno *etal.*, 2015). PAM manusia terutama diproduksi oleh sel epitel dan neutrofil, diekspresikan baik secara konstan maupun diinduksi oleh rangsangan inflamasi. PAM kulit yang penting terdiri dari famili beta-defensin, protein S100, RNases dan katelisin LL-37. PAM memberikan pertahanan cepat terhadap infeksi dengan berfungsi sebagai antibiotik alami. Karena bersifat antimikroba langsung, sekresi PAM ini memberikan pertahanan terhadap mikroba seperti *P. acnes* (Dreno, 2017). PAM yang diproduksi sebagai respons terhadap *P. acnes* telah ditemukan dalam unit pilosebacea manusia dan tidak hanya bersifat bakterisidal, tetapi PAM juga merangsang respons inflamasi yang berlebihan (Leyden, 2016). PAM dapat memainkan peran ganda pada imunitas alamiah kulit: di satu sisi, aktivitas antimikroba mereka yang poten berperan pada pembunuhan mikroba secara cepat. Di sisi lain, banyak PAM memiliki fungsi imunomodulator yaitu mereka menunjukkan aktivitas kemotaktik yang beragam, mempromosikan angiogenesis, menginduksi ekspresi komponen matriks ekstraselular atau merangsang pelepasan sitokin (Dreno, 2017). Ekspresi PAM meningkat pada lesi akne. Ekspresi CAP18, *lipocalin*, hBD2, hBD3, S100A7 dan S100A9 ditemukan signifikan meningkat pada lesi akne (Kelhälä *et al.*, 2014).

P. acnes mengaktivasi inflammasom, suatu kompleks protein sitoplasma yang mengatur aktivasi dan sekresi sitokin (seperti IL-1). Aktivasi inflammasom disertai dengan aktivasi monosit, hasilnya adalah pelepasan mediator inflamasi seperti IL-1 β . *P. acnes* berperan pada respons inflamasi akne dengan memicu aktivasi inflammasom-*Nod-like receptor* (NLRP)3 pada SPA, yang kemudian menghasilkan peningkatan sekresi IL-1 β (Dreno *etal.*, 2015). Meskipun *P. acnes* merupakan patogen ekstraseluler, proses fagositosis membawa bakteri atau produknya ke sitosol di mana NLRP berada. Internalisasi bakteri ini tampaknya diperlukan untuk produksi IL-1 β yang bergantung pada inflammasom-NLRP3 (Foulke dan Nelson, 2017). *P. acnes* terlihat mengaktivasi inflammasom-

NLRP3 pada sel monosit yang menghasilkan produksi IL-1 β (Kelh la et al., 2014).

MMP terlibat dalam destruksi jaringan dan pembentukan skar dan dapat berpartisipasi pada respons imun alamiah. Pada kulit yang sehat, MMP memiliki peran penting dalam meregulasi matriks kulit (Dreno et al., 2015). Aktivasi TLR juga menginduksi ekspresi MMP-1, MMP-3 dan MMP-9 melalui jalur pensinyalan NF- κ B dan ekspresi AP-1 (Saint-Jean et al., 2016). MMP-1, MMP-3, MMP-9, ditemukan pada lesi akne (Kelh la et al., 2014). Proliferasi *P. acnes* pada lesi akne menginduksi peningkatan sekresi MMP yang meningkatkan pecahnya folikel dan penyebaran inflamasi pada dermis (Beylot et al., 2014).

A.1.b.vii. ROS

Neutrofil adalah sel utama imunitas alamiah dan selama inflamasi. Neutrofil merupakan garis pertahanan pertama melawan mikroba seperti bakteri dan jamur. Fagositosis mikroba tersebut dilokalisasi infeksi memicu aktivasi beberapa fungsi neutrofil, seperti pelepasan protease, peptida bakterisida dan ROS. Produksi ROS diinisiasi oleh dihasilkannya anion superoksida melalui enzim *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidase fagosit. ROS yang dihasilkan dari aktivasi NADPH oksidase tersebut sangat penting untuk membunuh mikroba dan untuk imunitas alamiah. Setelah aktivasi, neutrofil menghasilkan anion superoksida dalam jumlah besar dan ROS lainnya untuk membunuh mikroba yang difagositosis. Namun, produksi ROS yang berlebihan menyebabkan cedera jaringan dan reaksi inflamasi yang berkepanjangan, yang berperan pada penyakit inflamasi (Belambri et al., 2018).

ROS berperan penting pada berbagai penyakit kulit inflamasi (Sahib et al., 2013). ROS berperan pada patogenesis akne (Grange et al., 2010). Stres oksidatif terlibat dalam akne dan dapat berperan penting pada patogenesis dan perkembangannya (Al-Shobaili, 2014). Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara oksidan (radikal bebas) dan antioksidan, dimana lebih banyak radikal bebasnya. Peningkatan radikal bebas mengubah struktur dan fungsi protein, lipid dan asam nukleat, dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Cedera seluler

atau penyakit disebabkan oleh ketidakseimbangan antara produksi dan pembersihan ROS di kulit. Banyak proses seluler, seperti metabolisme sel, jalur sinyal, inflamasi, proliferasi sel, dan penuaan, dipengaruhi oleh stres oksidatif (Wong *et al.*, 2016).

Sistem pertahanan antioksidan, seperti enzim superoksida dismutase (SOD) dan katalase (KAT), menjaga produksi ROS tetap terkendali, dengan demikian mempertahankan keseimbangan redoks seluler secara tepat. Perubahan dalam keseimbangan redoks yang dihasilkan dari peningkatan kadar ROS dan/atau penurunan kadar antioksidan dapat menyebabkan stres oksidatif (Al-Shobaili, 2014). Glutathione adalah antioksidan penting lainnya. Glutathione berfungsi sebagai pertahanan utama terhadap ROS yang berlebihan. Sifat penangkapan radikal oksigen dari glutathione secara langsung memfasilitasi netralisasi ROS dan perbaikan kerusakan yang disebabkan ROS (Wong *et al.*, 2016).

Stres oksidatif dalam unit pilosebacea dipertimbangkan sebagai langkah awal penting lainnya pada patogenesis akne (Sahib *et al.*, 2013). Pada akne, perubahan terjadi pada kandungan sebum serta laju pelepasan sebum dari kelenjar sebacea (Al-Shobaili, 2014). Komposisi sebum berubah pada akne. Pada komedo, proporsi asam linoleat dengan lipid lain sangat menurun. Asam linoleat ditemukan memiliki efek penghambatan pada beberapa jenis ROS yang dilepaskan oleh neutrofil (radikal superoksida, hidrogen peroksida dan radikal hidroksil). Akibatnya, pada lesi komedo, ROS menjadi berlebihan karena kurangnya penangkap ROS. Secara bersamaan, inflamasi dan stres oksidatif dapat menyebabkan peristiwa berikutnya pada perkembangan akne, disamping interaksi kompleks antara inflamasi dan stres oksidatif pada akne itu sendiri (Sahib *et al.*, 2013). Pelepasan faktor inflamasi adalah salah satu peristiwa paling awal yang terjadi pada akne. Selain itu, stres oksidatif pada unit pilosebacea mengubah lingkungan dari yang tidak sesuai untuk bakteri anaerob menjadi yang sangat cocok untuk kolonisasi spesies tersebut. Oksidasi sebum mengubah konsentrasi oksigen dalam folikel, yang menghasilkan lingkungan yang menguntungkan bagi *P. acnes* untuk bertahan hidup (Wong *et al.*, 2016).

P. acnes dapat merangsang fagosit dan keratinosit untuk menghasilkan ROS. ROS yang dihasilkan menyebabkan lisis keratinosit dan membatasi pertumbuhan *P. acnes* (Grange *et al.*, 2010). *P. acnes* yang mengambil bagian dalam patogenesis akne merangsang pelepasan beberapa faktor kemotaktik yang menyebabkan akumulasi neutrofil (Sahib *et al.*, 2013). Neutrofil kemudian memfagosit *P. acnes* dalam folikel sebacea (Dessinioti dan Katsambas, 2010). ROS dilepaskan dari neutrofil aktif di jaringan inflamasi (Sahib *et al.*, 2013). Produksi ROS oleh neutrofil meningkat pada pasien akne (Grange *et al.*, 2010). Karena fagositosis, akumulasi neutrofil ini menghasilkan ROS. ROS mengacu pada beragam kelompok spesies yang reaktif, berumur pendek, mengandung oksigen, seperti radikal superoksida ($O_2^{\cdot-}$), hidrogen peroksida (H_2O_2), radikal hidroksil ($\cdot OH$), oksigen singlet (1O_2), radikal peroksil (LOO^{\cdot}), nitrat oksida ($\cdot NO$) dan peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$). Dua terakhir kadang-kadang juga disebut sebagai RNS. Spesies ini (ROS dan RNS) menyebabkan inflamasi dan cedera jaringan (Wong *et al.*, 2016).

Oksidan ini merusak lipid membran dan menyebabkan kerusakan kimiawi pada setiap molekul yang berhadapan seperti jaringan normal. Skualen yang spesifik pada sebum manusia melindungi permukaan kulit dari peroksidasi lipid. Skualen peroksida menyebabkan efek komedogenik. Paparan produk skualen peroksida ke sel keratinosit manusia merangsang produksi sitokin inflamasi dan meningkatkan aktivitas lipooksigenase. Lekotrin B4 memicu inflamasi pada akne bahkan tanpa adanya *P. acnes*. Lekotrin B4 adalah kemoatraktan yang mampu merekrut neutrofil dan penghambatannya telah terbukti memperbaiki akne pada praktek klinis (Sahib *et al.*, 2013).

Biomarker stres oksidatif dalam darah sering digunakan untuk mempelajari kadar stres oksidatif pada kulit pasien akne (Wong *et al.*, 2016). Peroksidasi lipid, proses degenerasi oksidatif dari asam lemak tak jenuh ganda yang disebabkan oleh ROS, menghasilkan pembentukan aldehida yang sangat reaktif, seperti malondialdehida (MDA), dan mungkin menjadi salah satu penyebab kerusakan membran seluler (Al-Shobaili, 2014). Telah diketahui bahwa kadar peroksidasi lipid meningkat pada pasien dengan penyakit inflamasi. MDA,

biomarker peroksidasi lipid meningkat pada sel-sel inflamasi. Berbagai penelitian menunjukkan kadar MDA plasma yang tinggi pada pasien akne. Untuk kadar MDA, pasien dengan akne berat menunjukkan kadar MDA plasma tertinggi dibandingkan dengan mereka yang memiliki akne ringan dan sedang, yang menunjukkan peningkatan produksi ROS yang melebihi kapasitas antioksidan. Tingkat MDA terendah ditemukan pada pasien dengan akne ringan.

Di antara anggota keluarga ROS, kadar hidrogen peroksida digunakan sebagai penanda stres oksidatif. Spesies ini dihasilkan oleh neutrofil melalui fagositosis. Seperti anggota lain ROS, $O_2^{\cdot-}$ dan $\cdot OH$, hidrogen peroksida juga mampu memicu inflamasi, meningkatkan peroksidasi lipid, dan menyebabkan cedera jaringan kulit. Kadar hidrogen peroksida diukur dalam sampel darah yang diperoleh dari pasien dengan akne inflamasi dan individu yang sehat. Pasien dengan akne inflamasi memiliki kadar hidrogen peroksida 43% lebih tinggi dari populasi normal. Selain ROS, RNS juga mampu menyebabkan stres oksidatif dan menyebabkan cedera kulit. NO terlibat dalam pembunuhan parasit intraseluler yang bergantung pada makrofag, menunjukkan potensi radikal bebas ini untuk memediasi efek sitotoksik dan patologis. Kadar NO dalam jaringan diatur dengan sangat baik. Jika dihasilkan, NO dapat memiliki berbagai efek toksik, tergantung pada konsentrasi dan lingkungan mikro di mana ia dihasilkan. NO mungkin terlibat dalam patogenesis akne. Kadar NO secara signifikan meningkat dengan peningkatan aktivitas akne pada kelompok pasien dengan akne ringan, sedang atau berat. Peningkatan kadar NO yang diamati pada pasien akne memberikan bukti keterlibatan stres nitrosatif pada akne.

Aktivitas enzim antioksidan utama plasma, SOD dan KAT serta kadar *Total Antioxidant Capacity* (TAC) secara signifikan menurun pada pasien akne dibandingkan dengan individu sehat. Kadar serum SOD dan KAT pada pasien akne secara signifikan lebih rendah daripada orang sehat. Pasien dengan akne berat memiliki kadar SOD terendah dibandingkan dengan pasien dengan akne ringan dan sedang. Kadar SOD tertinggi ditemukan pada pasien dengan akne ringan. Kadar glutathion lebih rendah pada sampel yang diambil dari area wajah

yang rentan akne daripada area yang tidak terkena akne yang diambil dari sisi medial lengan atas pasien akne.

Neutrofil yang terakumulasi juga melepaskan faktor-faktor inflamasi, seperti enzim lisosom, yang menyebabkan inflamasi dan kerusakan epitel folikel (Wong *et al.*, 2016). Produksi ROS oleh neutrofil terlibat dalam iritasi dan penghancuran dinding folikel dan dianggap bertanggung jawab pada terjadinya inflamasi akne (Sahib *et al.*, 2013). Peningkatan pembentukan ROS oleh neutrofil polimorfonuklear (PMN) di lokasi inflamasi menyebabkan disfungsi endotel dan cedera jaringan. Endotel vaskular berperan penting dalam perjalanan makromolekul dan sel-sel inflamasi dari darah ke jaringan. Di bawah keadaan inflamasi, stres oksidatif yang dihasilkan oleh PMN menyebabkan pembukaan tautan interendotel dan mempromosikan migrasi sel-sel inflamasi melintasi barrier endotel. Sel-sel inflamasi yang bermigrasi tidak hanya membantu dalam pembersihan patogen dan partikel asing tetapi juga menyebabkan cedera jaringan (Mittal *et al.*, 2014). Pelepasan ROS dari dinding folikel yang terkena dapat menyebabkan reaksi inflamasi progresif pada akne (Al-Shobaili, 2014).

A.1.c. Terapi akne

Tujuan utama dari terapi akne adalah untuk mengendalikan dan mengobati lesi akne yang ada, mencegah jaringan parut permanen, membatasi durasi penyakit dan untuk meminimalkan morbiditas. Tujuan terapi juga untuk mencegah lesi akne yang baru sambil menyembuhkan yang sudah ada. Mungkin perlu 3-6 minggu sampai perbaikan dapat tercapai. Faktor individu pasien harus diperhitungkan ketika menentukan rejimen untuk terapi akne. Diantaranyayaitu kondisi medis pasien, keadaan penyakit, keparahan lesi, riwayat endokrin dan terapi yang disukai pasien (oral atau topikal). Akne dapat diobati secara topikal atau sistemik (dengan obat oral).

A.1.c.i Terapi topikal

Produk topikal memiliki keuntungan dipakai secara langsung ke area yang terkena, sehingga mengurangi penyerapan sistemik dan meningkatkan paparan

unit pilosebacea terhadap terapi. Tetapi, efek samping utama dari produk anti akne yang dioleskan adalah iritasi kulit. Sediaan untuk aplikasi topikal tersedia dalam berbagai formulasi, yaitu krim, gel, losion, larutan, dan pembersih. Terapi topikal didasarkan pada jenis dan derajat keparahan akne. Akne ringan sering diterapi dengan retinoid topikal, atau terapi lain seperti asam azeleat, asam salisilat dan benzoil peroksida. Akne inflamasi ringan sampai sedang dapat diterapi dengan obat antiinflamasi topikal serta antibiotik topikal. Obat antiakne topikal yang berbeda menargetkan faktor patofisiologis yang berbeda.

a. Retinoid

Retinoid topikal dapat digunakan sebagai monoterapi untuk akne inflamasi, terapi kombinasi untuk akne yang lebih berat atau sebagai terapi pemeliharaan. Retinoid pada umumnya berfungsi untuk mengontrol pembentukan mikrokomedo, mengurangi pembentukan lesi dan komedo yang ada, mengurangi produksi sebum dan menormalkan deskuamasi epitel. Retinoid juga dapat menunjukkan sifat antiinflamasi. Saran penggunaan retinoid topikal: (1) penggunaan retinoid topikal sangat penting untuk terapi pemeliharaan, (2) retinoid dapat memperbaiki jaringan parut dan hiperpigmentasi kulit, (3) obat ini harus menjadi pilihan terapi pertama untuk sebagian besar jenis akne, dan (4) bila dikombinasikan dengan antimikroba topikal, lebih efektif pada akne inflamasi. Efek samping yang sering terjadi selama beberapa minggu pertama terapi retinoid topikal yaitu timbulnya akne. Tetapi mestinya hilang ketika pasien melanjutkan terapi.

a.1. Tretinoin

Tretinoin merupakan suatu bentuk vitamin A. Obat ini adalah obat komedolitik standar yang digunakan dalam terapi akne untuk menormalkan deskuamasi epitel, yang dapat mencegah penyumbatan unit pilosebacea. Tretinoin juga memiliki sifat antiinflamasi. Obat ini telah menjadi terapi topikal untuk akne selama lebih dari tiga dekade.

a.2. Adapalen

Adapalen adalah analog retinoid sintetik yang sering digunakan sebagai terapi retinoid topikal lini pertama untuk AV. Obat ini menormalkan diferensiasi

sel epitel folikel dan mencegah pembentukan komedo. Adapalen juga menunjukkan sifat antiinflamasi pada lesi akne.

a.3. Tazaroten

Tazaroten mempengaruhi diferensiasi dan proliferasi keratinosit pada jaringan epitel dan juga dapat menunjukkan sifat antiinflamasi. Tazaroten dianggap sebagai terapi lini kedua setelah tidak ada respons pada terapi tretinoin atau adapalensebelumnya, karenadapatmenyebabkaniritasikulitpadapasienakne.

a.4. Retinoid lainnya

Retinoid lain yang digunakan untuk terapi akne topikal yaitu isotretinoin, retinoil β -glukuronid dan motretinid.

b. Antibiotik

Antibiotik topikal umumnya digunakan untuk akne inflamasi ringan sampai sedang. Mereka memiliki aktivitas melawan *P. acnes*, dan karena itu bekerja pada permukaan kulit untuk mengurangi rangsangan inflamasi lesi. Antibiotik topikal yang paling populer digunakan dalam pengobatan akne adalah eritromisin dan klindamisin, tetapi, dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan terus menerus antibiotik ini telah menyebabkan peningkatan perkembangan resistensi terhadap galur *P. acnes*. Oleh karena itu, direkomendasikan bahwa monoterapi dengan antibiotik topikal hanya digunakan untuk jangka waktu yang singkat (12 minggu) dan antibiotik seharusnya dikombinasikan dengan benzoil peroksida, seng atau retinoid untuk mencegah resistensi bakteri.

b.1. Eritromisin

Eritromisin adalah antibiotik makrolid yang menempel pada unit ribosom bakteri 50S dan mencegah translokasi yang diperlukan untuk sintesis protein bakteri. Obat ini aktif melawan *P. acnes* dan mengurangi koloni pada permukaan kulit dan di dalam folikel.

b.2. Klindamisin

Klindamisin diklasifikasikan sebagai antibiotik linkosamid. Obat ini adalah turunan semisintetik dari obat antimikroba, linkomisin. Klindamisin

menempel pada subunit ribosom 50S dan menghambat sintesis protein bakteri dan seperti dengan eritromisin, klindamisin juga menghambat *P. acnes* pada permukaan kulit.

c. Terapi topikal lain

c.1. Asam salisilat

Asam salisilat dikenal sebagai obat keratolitik yang mekanisme kerjanya melarutkan semen interseluler yang menahan sel-sel epitel bersama-sama. Obat ini memiliki efek antiinflamasi ringan, meningkatkan penetrasi zat tertentu dan pada konsentrasi rendah bersifat fungistatik dan bakteristatik.

c.2. *Peeling* kimiawi dengan asam hidroksi

Peeling kimiawi berfungsi membersihkan epidermis, merangsang reepitelisasi dan peremajaan kulit. *Peeling* kimiawi juga mengurangi hiperpigmentasi dan jaringan parut superfisial pada kulit. Terapi ini dapat dibagi menjadi kelompok-kelompok yang berbeda sesuai dengan kedalaman penetrasi dan destruksinya. Asam α -hidroksi (misalnya asam glikolat dan asam laktat) dan asam β -hidroksi (misalnya asam salisilat) adalah bahan kimia yang paling sering digunakan dalam *peeling* kimiawi.

c.3. Benzoil peroksida

Benzoil peroksida memiliki sifat yang beragam, menjadikannya sebagai komedolitik dan antibakteri, tanpa efek pada produksi sebum. Benzoil peroksida telah membuktikan aktivitas bakterisida terhadap *P. acnes* dengan melepaskan radikal bebas oksigen, yang mendegradasi protein bakteri. Selain mengobati akne inflamasi, benzoil peroksida juga mengurangi jumlah komedo pada kulit. Benzoil peroksida merupakan terapi penting untuk akne ringan sampai sedang. Meskipun dapat digunakan sebagai monoterapi untuk jangka waktu 6-8 minggu, obat ini sering dikombinasikan dengan antibiotik topikal untuk mengurangi resistensi *P. acnes* dan untuk meningkatkan kemanjuran terapi. Benzoil peroksida paling baik dikombinasikan dengan retinoid topikal. Namun, telah ditemukan bahwa semua retinoid (kecuali adapalen) tidak stabil jika dikombinasikan dengan benzoil peroksida dan karenanya harus diterapkan secara

terpisah. Efek samping utama benzoil peroksida yaitu sensasi terbakar, kering, eritema, mengelupas, atau tersengat.

c.4. Asam azeleat

Asam azeleat adalah asam dikarboksilat alami yang menghambat sintesis protein *P. acnes*. Obat ini adalah obat yang efektif karena memiliki sifat bakteriostatik, antiinflamasi, antioksidan dan antikeratinisasi. Dengan demikian, tidak ada resistensi bakteri *P. acnes* dengan asam azeleat. Asam azeleat digunakan bersama dengan klindamisin, benzoil peroksida atau asam α -hidroksi akan lebih efektif.

c.5. Sulfur

Sulfur adalah bahan kimia yang telah terbukti memiliki sifat keratolitik dan bakteriostatik ringan. Sulfur juga memiliki aktivitas melawan *P. acnes*.

c.6. Hidrogen peroksida

Hidrogen peroksida bisa untuk mengobati akne ringan sampai sedang.

c.7. Niasinamid

Niasinamid adalah amida aktif dari vitamin B3 dan terdiri dari niasin (juga dikenal sebagai asam nikotinat) dan amida-amida. Obat ini juga dapat disebut sebagai nikotinamid. Mekanisme kerjanya yaitu menghambat sekresi sebum, menghasilkan produksi sebum yang lebih sedikit sehingga mengurangi minyak kulit. Niasinamid juga memiliki sifat antiinflamasi yang telah terbukti bermanfaat dalam akne papula dan pustula.

c.8. Kortikosteroid topikal

Kortikosteroid topikal dapat digunakan dalam kondisi tertentu, seperti misalnya untuk mengobati akne yang sangat inflamasi. Namun, lamanya terapi harus singkat.

c.9. Triklosan

Triklosan adalah agen antibakteri (antiseptik) yang dapat digunakan untuk mengobati akne. Tidak menimbulkan resistensi terhadap triklosan dalam kondisi klinis.

c.10. Sodium sulfasetamid

Obat ini termasuk kelompok antibakteri sulfonamid. Obat ini bersifat bakteriostatik dengan menghambat sintesis DNA melalui antagonisme kompetitif *para-aminobenzoic acid* (PABA). Sodium sulfasetamid memiliki aktivitas terhadap sejumlah bakteri gram positif dan gram negatif, tetapi umumnya hanya digunakan ketika obattoptikal lainnya tidak dapat ditoleransi oleh pasien.

c.11. Dapson

Dapson memiliki aktivitas antibakteri dan antiinflamasi. Gel dapson (5%) dapat digunakan untuk mengurangi lesi akne inflamasi dan noninflamasi.

A.1.c.ii. Terapi sistemik

Terapi sistemik oral diperlukan ketika akne resisten terhadap pengobatan topikal atau jika akne bermanifestasi sebagai lesi nodula atau meninggalkan jaringan parut. Terapi ini adalah pilihan yang lebih disukai dalam pengobatan lesi inflamasi. Terapi sistemik juga mungkin diperlukan untuk mencegah rasa malu sosial dan gangguan psikologis pada orang yang menderita akne. Terapi sistemik yang paling sering dipakai yaitu isotretinoin, antibiotik oral dan obat hormonal.

a. Retinoid

Isotretinoin adalah retinoid sistemik dan turunan dari vitamin A. Saat ini digunakan sebagai terapi lini pertama untuk akne nodula atau inflamasi berat dan merupakan satu-satunya obat yang diketahui memiliki potensi untuk menekan akne dalam jangka panjang. Obat ini juga dapat bermanfaat bagi pasien dengan kasus akne ringan sampai sedang yang telah terbukti resisten terhadap obat topikal atau oral lainnya yang dipakai sebelumnya. Isotretinoin juga dianggap sebagai pengobatan lini pertama pada akne berat pada wajah dan tubuh, akne yang menyebabkan jaringan parut dan akne yang menyebabkan komplikasi psikologis. Saat ini, isotretinoin adalah satu-satunya obat yang tersedia yang memiliki efek pada keempat faktor patogenik akne. Isotretinoin menyebabkan dediferensiasi kelenjar sebacea, menurunkan produksi sebum yang akan menyebabkan perubahan dalam ekosistem flora bakteri kulit, yang pada akhirnya mengurangi kolonisasi *P. acnes* pada folikel. Obat ini juga menyebabkan pelepasan keratinosit.

b. Antibiotik

Antibiotik oral umumnya diindikasikan untuk akne inflamasi sedang sampai berat, akne yang menunjukkan resistensi terhadap pengobatan topikal sebelumnya atau untuk akne yang menutupi area permukaan tubuh yang luas. Akne sering diobati dengan antibiotik oral seperti makrolid (eritromisin, klindamisin, azitromisin dan roksitromisin), fluorokuinolon (levofloksasin), tetrasiklin (doksisisiklin, minosiklin dan limesiklin) dan kotrimoksazol. Obat antimikroba ini menghambat pertumbuhan *P. acnes* dan sintesis mediator inflamasi yang dilepaskan *P. acnes*. Keberhasilan pengobatan antibiotik didasarkan pada kemampuan obat untuk mencapai lingkungan lipid dari folikel pilosebacea di dermis, yang merupakan daerah di mana *P. acnes* berkolonisasi. Tetrasiklin sangat populer karena mereka efektif dan murah. Doksisisiklin dan minosiklin lebih disukai karena mereka menyebabkan iritasi gastrointestinal lebih sedikit, dan mereka lebih larut dalam lemak, menembus folikel pilosebacea lebih efisien. Famili tetrasiklin menunjukkan sifat antiinflamasi serta antibakteri. Selain itu, resistensi yang lebih sedikit pada *P. acnes* telah dilaporkan dengan tetrasiklin dibandingkan makrolid. Tidak banyak penelitian untuk menentukan kemanjuran azitromisin dalam pengobatan akne, sedangkan klindamisin (topikal) dan eritromisin (topikal dan oral) telah dikenal dengan baik sebagai terapi akne. Eritromisin dan klindamisin memiliki sedikit aktivitas antiinflamasi dan terutama bekerja dengan mengurangi *P. acnes*. Karena antibiotik ini digunakan berulang pada dosis rendah untuk periode waktu yang lama selama pengobatan akne, peningkatan resistensi telah berkembang dari waktu ke waktu yang telah mengakibatkan penggunaan terbatas obat ini. Untuk mengurangi resistensi dan meningkatkan kemanjuran, antibiotik oral harus dikombinasikan dengan benzoil peroksida topikal atau retinoid. Selain itu, durasi terapi tidak boleh melebihi 12 minggu jika memungkinkan.

c. Hormonal

Kelenjar sebacea tergantung androgen dan oleh karena itu efek androgen pada kelenjar sebacea dapat diobati dengan terapi hormon. Terapi hormon dapat digunakan sebagai alternatif untuk wanita remaja dan dewasa. Hormon-hormon

ini paling sering diberikan dalam bentuk pil kontrasepsi oral. Hormon kontrasepsi mengurangi produksi sebum yang awalnya diinduksi oleh androgen. Hormon ini meningkatkan sintesis *sex hormone-binding globulin* (SHBG) yang pada gilirannya menurunkan testosteron bebas pada tubuh wanita. Meskipun semua kontrasepsi dapat digunakan untuk mengobati akne yang berhubungan dengan hormon, progestin biasanya lebih disukai karena mereka tidak memiliki aktivitas androgen. Kontrasepsi oral dapat digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan terapi lain untuk mengobati akne pada wanita. Spironolakton adalah obat alternatif yang juga dapat dikombinasikan dengan kontrasepsi oral dalam pengobatan akne yang berhubungan dengan hormon. Mekanismenya sebagai penghambat reseptor androgen. Obat ini sangat efektif untuk pasien dengan akne inflamasi.

d. Terapi oral lainnya

Terapi oral lain yang mungkin dapat digunakan sebagai terapi akne tambahan yaitu seng sulfat, ibuprofen (karena efek antiinflamasi) dan klorazimin. Kortikosteroid sistemik dapat digunakan untuk terapi awal manifestasi akne inflamasi (akne fulminan). Obat ini juga dapat digunakan untuk mengelola bertambahnya akne ketika diobati dengan isotretinoin sistemik. Telah direkomendasikan bahwa AV inflamasi yang berat, akne fulminan dan pioderma fasiale diobati dengan prednison oral (0,5-1,0 mg/kg setiap hari) selama 4-6 minggu, setelah itu dosis dapat dikurangi secara bertahap (Fox *et al.*, 2016).

A.2.NF- κ B

Stres oksidatif adalah transduser sinyal yang menyebabkan inflamasi (Wong *et al.*, 2016). ROS adalah molekul pemberi sinyal utama yang berperan penting pada penyakit inflamasi (Mittal *et al.*, 2014). ROS menginduksi faktor transkripsi sensitif redoks seperti NF- κ B dan AP-1, dan faktor-faktor transkripsi ini meregulasi gen yang mengendalikan produksi sitokin proinflamasi dan molekul adhesi yang menginduksi infiltrasi fagosit (Bidaran *et al.*, 2018).

NF- κ B diaktifkan oleh fosforilasi, ubiquitinasi, dan berikutnya degradasi proteolitik protein I κ B oleh I κ B kinase (IKK) yang teraktivasi. NF- κ B yang

dibebaskan bertranslokasi ke nukleus dan berikatan sebagai faktor transkripsi untuk motif κ B pada promotor gen target, yang pada akhirnya memicu transkripsi. Langkah penting pada aktivasi NF- κ B adalah degradasi cepat dari I κ B, yang membutuhkan fosforilasi I κ B oleh peningkatan aktivitas IKK. Peningkatan ROS intraseluler meningkatkan aktivasi NF- κ B dengan meningkatkan aktivitas IKK (Lee *et al.*, 2003). Aktivasi ini melalui *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K), *tumor suppressor phosphatase and tensin homolog* dan protein kinase B (Akt/PKB) atau *NF- κ B-inducing kinase* (NIK) (Korbecki *et al.*, 2013).

Aktivasi jalur NF- κ B meregulasi ekspresi sejumlah faktor imunomodulator, seperti sitokin, kemokin, molekul adhesi, PAM, regulator siklus sel, dan faktor kelangsungan hidup sel (Oh dan Ghosh, 2013). Faktor transkripsi NF- κ B meregulasi banyak aspek fungsi imun alamiah dan adaptif serta berfungsi sebagai mediator penting respons inflamasi. NF- κ B menginduksi ekspresi berbagai gen proinflamasi, termasuk yang mengkodekan sitokin dan kemokin, dan juga berpartisipasi dalam regulasi inflamasi som. Selain itu, NF- κ B berperan penting dalam mengatur kelangsungan hidup, aktivasi dan diferensiasi sel imun alamiah dan sel T inflamasi. Akibatnya, aktivasi NF- κ B berperan pada proses patogenik berbagai penyakit inflamasi (Liu *et al.*, 2017).

NF- κ B adalah faktor transkripsi yang berada di sitoplasma setiap sel dan bertranslokasi ke nukleus ketika diaktifkan. Aktivasinya diinduksi oleh berbagai macam rangsangan yaitu stres, asap rokok, virus, bakteri, rangsangan inflamasi, sitokin, radikal bebas, karsinogen, promotor tumor dan endotoksin (Serasanambati dan Chilakapati, 2016). NF- κ B diaktifkan selama respons imun dan penting untuk meregulasi ekspresi gen terkait respons imun seperti gen sitokin, kemokin, dan molekul adhesi (Park *et al.*, 2014).

Famili NF- κ B terdiri dari lima anggota yaitu RelA (p65), RelB dan c-Rel, dan protein prekursor NF- κ B1 (p105) dan NF- κ B2 (p100), yang masing-masing diproses menjadi p50 dan p52 (Thaker dan Rudd, 2015). Dari subunit NF- κ B, hanya RelA, RelB, dan c-Rel yang memiliki *transactivation domain* (TAD) pada C-terminus dan domain TAD ini penting untuk mengawali transkripsi gen target, sedangkan p50 dan p52 tidak memiliki domain TAD. Dengan demikian, p50 dan

p52 dapat secara positif meregulasi ekspresi gen melalui heterodimerisasi dengan TAD yang mengandung subunit NF- κ B atau regulator lainnya (Park *et al.*, 2014).

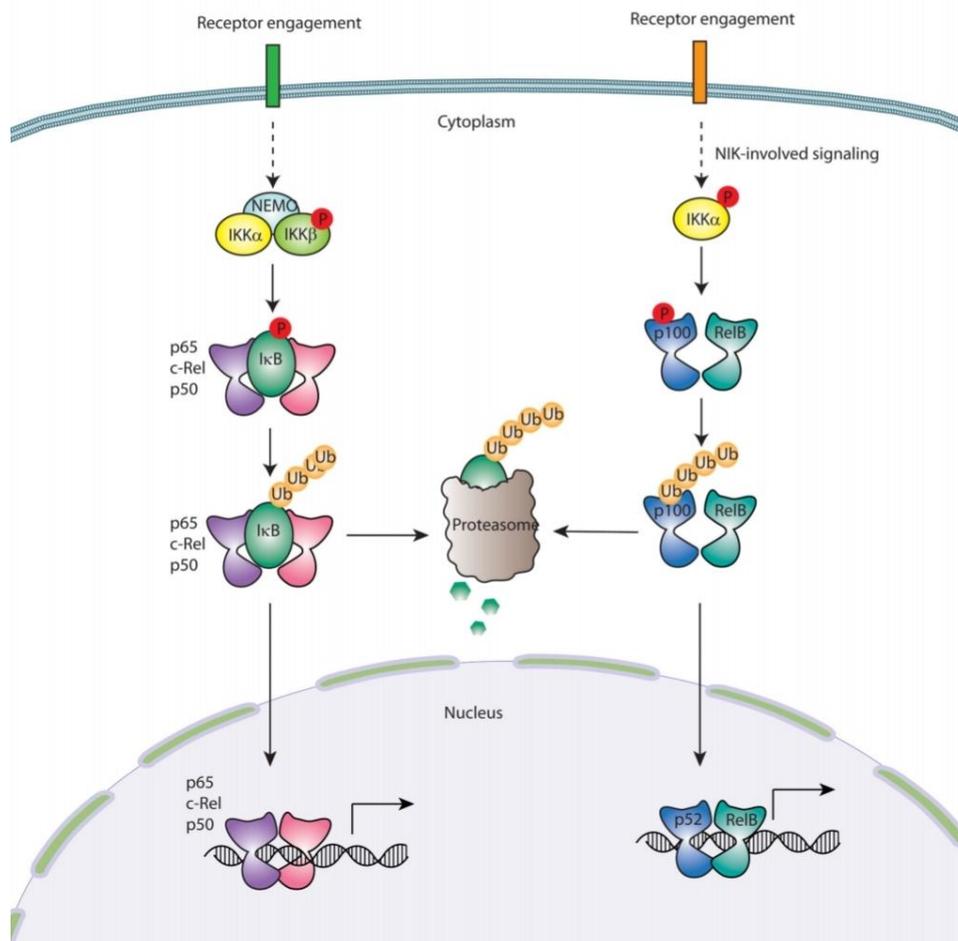
Dalam keadaan istirahat, dimer NF- κ B diikat di sitoplasma oleh protein inhibitor yaitu I κ B. Setelah rangsangan, IKK yang terdiri dari IKK α , IKK β , dan subunit regulator NF- κ B *essential modulator* (NEMO), memfosforilasi protein I κ B, yang kemudian memicu ubiquitinasi dan degradasi protein I κ B. Akibatnya, dimer NF- κ B dilepaskan dari inhibisi I κ B dan bertranslokasi ke nukleus di mana mereka mengikat ke lokasi pengikatan κ B di regio promotor atau *enhancer* target. Aktivasi jalur NF- κ B meregulasi ekspresi sejumlah faktor imunomodulator, seperti sitokin, kemokin, molekul adhesi, PAM, regulator siklus sel, dan faktor kelangsungan hidup sel (Oh dan Ghosh, 2013).

Aktivasi NF- κ B melibatkan dua jalur pensinyalan utama, jalur kanonik (klasik) dan nonkanonik (alternatif), keduanya penting untuk meregulasi respons imun dan inflamasi, meskipun berbeda dalam mekanisme pensinyalan. Jalur kanonik NF- κ B merespons berbagai rangsangan seperti ligan berbagai reseptor sitokin, PRR, anggota superfamili reseptor TNF, serta reseptor sel T (RST) dan reseptor sel B. Mekanisme utama untuk aktivasi NF- κ B kanonik adalah degradasi I κ B α yang dipicu melalui fosforilasi oleh kompleks multi-subunit IKK. IKK terdiri dari dua subunit katalitik, IKK α dan IKK β , dan subunit regulator bernama NEMO atau IKK γ . IKK dapat diaktifkan oleh berbagai rangsangan, yaitu sitokin, *growth factor*, mitogen, komponen mikroba dan stres. Setelah teraktivasi, IKK memfosforilasi I κ B α pada dua serin N-terminal, kemudian memicu degradasi I κ B α yang bergantung pada ubiquitin pada proteasom, dan pada akhirnya menyebabkan translokasi anggota NF- κ B kanonik terutama dimer p50/RelA dan p50/c-Rel ke nukleus secara cepat dan bersifat sementara. Berbeda dengan jalur NF- κ B kanonik, jalur NF- κ B nonkanonik secara selektif merespons kelompok rangsangan tertentu, yaitu ligan subkelompok anggota superfamili reseptor TNF seperti *lymphotoxin- β receptor* (LT β R), *B-cell activating factor receptor* (BAFFR), CD40 dan *receptor activator of nuclear factor κ B* (RANK). Selain itu, aktivasi NF- κ B nonkanonik tidak melibatkan degradasi I κ B α tetapi lebih bergantung pada

pemrosesan protein prekursor NF- κ B2, p100. Molekul pensinyalan sentral untuk jalur ini adalah NIK, yang mengaktifkan dan secara fungsional bekerja sama dengan IKK α untuk memediasi fosforilasi p100, yang pada gilirannya menginduksi ubiquitinasi dan pemrosesan p100. Pengolahan p100 melibatkan degradasi struktur C-terminal I κ B-nya, menghasilkan generasi NF- κ B2 p52 matur dan selanjutnya terjadi translokasi kompleks NF- κ B nonkanonik p52/RelB ke nukleus (Liu *et al.*, 2017). Pada jalur nonkanonik, NIK langsung memfosforilasi dan mengaktifkan IKK α . IKK α teraktivasi memfosforilasi p100, yang menghasilkan pemrosesan proteosom dari p100 ke p52. p52 membentuk heterodimer dengan RelB dan bertranslokasi ke nukleus untuk mengikat ke lokasi pengikatan- κ B (Gambar 2.2) (Oh dan Ghosh, 2013). Secara fungsional, NF- κ B kanonik terlibat dalam hampir semua aspek respons imun, sedangkan jalur NF- κ B nonkanonik tampaknya berfungsi sebagai sumbu pensinyalan tambahan yang bekerja sama dengan jalur NF- κ B kanonik dalam pengaturan fungsi spesifik dari sistem imun adaptif. Fungsi NF- κ B yang dikenal dengan baik adalah regulasi respons inflamasi. Selain memediasi induksi berbagai gen proinflamasi dalam sel imun alamiah, NF- κ B juga meregulasi fungsi aktivasi, diferensiasi dan efektor sel T inflamasi. NF- κ B juga memiliki peran dalam mengatur aktivasi inflamasi. Tidak mengherankan, aktivasi NF- κ B adalah tanda penyakit inflamasi kronis.

Inflamasi adalah respons protektif dari pejamu terhadap infeksi dan kerusakan jaringan, yang khas ditandai oleh serangkaian reaksi, yaitu vasodilatasi dan rekrutmen sel imun dan protein plasma ke tempat infeksi atau cedera jaringan. Biasanya, inflamasi bermanfaat bagi pejamu dan dapat diselesaikan tepat waktu. Tetapi, respons inflamasi dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang berlebihan atau berlangsung lama, dan berperan pada terjadinya penyakit inflamasi akut atau kronis. NF- κ B adalah mediator sentral yang menginduksi gen proinflamasi dan berfungsi pada sel imun alamiah dan adaptif. Sel imun alamiah, yaitu makrofag, SD dan neutrofil, adalah pemain penting dari imunitas alamiah dan inflamasi. Sel-sel ini mengekspresikan PRR yang mendeteksi berbagai komponen mikroba, yang

disebut PAMP. PRR juga mengenali DAMP, yang merupakan molekul yang dilepaskan oleh sel nekrotik dan jaringan yang rusak.



Gambar 2.2. Aktivasi NF- κ B jalur kanonik (klasik) dan nonkanonik (Oh dan Ghosh, 2013).

Peristiwa pemberian sinyal umum PRR yaitu aktivasi jalur kanonik NF- κ B, yang bertanggung jawab menginduksi transkripsi sitokin proinflamasi,

kemokin dan mediator inflamasi lainnya dalam berbagai jenis sel imun alamiah. Mediator inflamasi ini dapat langsung terlibat dalam induksi inflamasi dan bertindak secara tidak langsung melalui promosi diferensiasi sel T inflamasi. Komponen pensinyalan yang mengintegrasikan berbagai jalur PRR untuk aktivasi NF- κ B yaitu *transforming growth factor- β -activated kinase* (TAK)1. TAK1 memiliki dua subunit regulator, *TAK1-binding protein* (TAB)1 dan TAB2, yang terakhir mampu mengikat poli rantai ubiquitin, yang diperlukan untuk aktivasi TAK1. Setelah aktivasi, TAK1 mengaktifkan IKK kinase hilir, sehingga memediasi fosforilasi I κ B α dan aktivasi NF- κ B.

Fungsi proinflamasi NF- κ B telah dipelajari secara luas pada makrofag, suatu keluarga besar sel imun alamiah yang berada di berbagai jaringan dan fungsinya berada di garis depan respons imun terhadap infeksi. Dalam menanggapi berbagai PAMP dan DAMP, makrofag menjadi cepat diaktifkan dan menyekresikan sejumlah besar sitokin dan kemokin. Di bawah keadaan patofisiologi yang berbeda, makrofag yang diaktifkan mampu berdiferensiasi menjadi makrofag yang berbeda secara fenotipik, yaitu makrofag yang diaktifkan secara klasik (M1) dan makrofag yang diaktifkan secara alternatif (M2). M1 khas ditandai oleh produksi sitokin proinflamasi, seperti IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α dan kemokin, yang terlibat dalam berbagai proses inflamasi. Makrofag M1 juga mempromosikan diferensiasi sel T inflamasi, yaitu sel Th1 dan Th17, yang pada gilirannya memediasi inflamasi. Sebaliknya, makrofag M2 menghasilkan sitokin antiinflamasi, seperti IL-10 dan IL-13, dan penting untuk resolusi inflamasi dan memediasi penyembuhan luka. Sinyal TLR memiliki peran penting dalam meregulasi polarisasi makrofag. Khususnya, ligan TLR4 lipopolisakarida (LPS) mempromosikan diferensiasi makrofag menuju fenotipe M1. LPS merangsang pensinyalan makrofag melalui dua adaptor TLR yang berbeda, *myeloid differentiation primary response* 88 (MyD88) dan *TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β* (TRIF). Bukti genetik menunjukkan bahwa jalur TLR bergantung MyD88 sangat penting untuk polarisasi makrofag M1 dan ekspresi sitokin proinflamasi. Pensinyalan TLR bergantung MyD88 melibatkan aktivasi famili kinase *interleukin-1 receptor-associated kinases* (IRAK), yang

pada gilirannya merangsang aktivitas ligase ubiquitin E3 dari *TNF receptor-associated factor 6* (TRAF6), yang memungkinkan TRAF6 untuk menjalani swaubiquitinasi dan untuk mengkonjugasikan rantai ubiquitin ke molekul sinyal lain yang terlibat dalam aktivasi kinase yang bergantung ubiquitin, TAK1. Setelah aktivasi, TAK1 mengaktifkan hilir IKK, yang pada gilirannya memfosforilasi inhibitor NF- κ B yaitu I κ B α , kemudian terjadi degradasi I κ B α yang tergantung ubiquitin dan pada akhirnya terjadi aktivasi NF- κ B. NF- κ B adalah faktor transkripsi kunci dari makrofag M1 dan diperlukan untuk induksi sejumlah besar gen inflamasi, diantaranya yang mengkode TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12p40 dan siklooksigenase-2 (Liu *et al.*, 2017).

Pengenalan antigen oleh RST menginduksi aktivasi banyak faktor transkripsi seperti NF- κ B, *nuclear factor of activated T-cells* (NF-AT), dan AP-1, yang penting untuk menginduksi proliferasi sel T teraktivasi dan diferensiasinya menjadi Th1, Th2, Th17 dan sel Th lainnya. Jalur NF- κ B meregulasi fungsi SPA dan mempengaruhi diferensiasi sel T CD4 ke sel-sel efektor Th. SD adalah SPA yang paling penting untuk diferensiasi sel Th (Park *et al.*, 2014). Presentasi antigen adalah langkah penting dalam respons imun. SD adalah sel yang paling efektif untuk presentasi antigen kepada sel T naif dalam respons imun primer. Menggunakan transfer adenoviral dari inhibitor endogen NF- κ B, I κ B α , ditemukan bahwa presentasi antigen SD bergantung NF- κ B (Yoshimura *et al.*, 2001).

Famili faktor transkripsi NF- κ B telah terbukti meregulasi berbagai aspek pengembangan, aktivasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel T (Oh dan Ghosh, 2013). Anggota NF- κ B kanonik, RelA dan c-Rel, memiliki peran sentral dalam memediasi pensinyalan RST dan aktivasi sel T naif. Aktivasi NF- κ B dapat mendorong aktivasi sel T yang menyimpang, yang terkait dengan respons autoimun dan inflamasi. NF- κ B juga berperan dalam mengatur fungsi diferensiasi dan fungsi sel T.

Inflamasi juga melibatkan komponen imun adaptif, terutama sel Th CD4⁺. Aktivasi sel T naif dimulai setelah aktivasi RST oleh antigen spesifik yang disajikan oleh SPA, kebanyakan SD (Liu *et al.*, 2017). Sel T CD4⁺ mengenali kompleks MHC kelas II-peptida yang disajikan oleh SPA dan berdiferensiasi

menjadi sub tipe sel T efektor atau sel Treg yang berbeda saat aktivasi (Oh dan Ghosh, 2013). Setelah aktivasi, sel T CD4⁺ berdiferensiasi menjadi berbagai subset sel T efektor, yaitu sel Th1, Th2, Th17 dan T *follicular helper* (Tfh), yang mengeluarkan sitokin yang berbeda dan memediasi berbagai aspek respons imun. Sel Th1 dan Th17 umumnya dianggap sebagai sel T inflamasi, karena mereka memediasi respons inflamasi terhadap infeksi dan *self-trigger*, dan berhubungan dengan berbagai penyakit autoimun dan inflamasi (Liu *et al.*, 2017). Di antara sel T CD4⁺, sel Th1 bertanggung jawab untuk imunitas terhadap patogen intraseluler terutama melalui sekresi IFN- γ , sedangkan sel Th2 mempromosikan respons imun humoral terhadap patogen ekstraseluler melalui sekresi IL-4 dan sitokin lainnya. Sel Th17 menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL-17A, IL-17F, dan IL-22, dan memediasi respons imun terhadap bakteri ekstraseluler. Subset sel T unik lainnya yaitu sel Treg, yang bertanggung jawab untuk menekan respons imun yang diinduksi oleh sel T efektor. Sel Treg berkembang secara langsung di timus atau berdiferensiasi dari sel T naif CD4⁺ di perifer (Oh dan Ghosh, 2013).

Sel Th1 khas ditandai oleh sekresi IFN- γ , suatu sitokin yang mendorong imunitas seluler dan berpartisipasi dalam proses inflamasi. NF- κ B mempromosikan diferensiasi sel Th1 dengan mengatur pensinyalan RST serta berfungsi dalam sel imun alamiah untuk memediasi induksi sitokin, seperti IL-12, yang mempromosikan diferensiasi Th1. Sel Th17 khas ditandai oleh sekresi IL-17, suatu sitokin inflamasi yang merekrut monosit dan neutrofil ke lokasi inflamasi sebagai respons terhadap invasi oleh patogen atau *self-antigen*.

Diferensiasi sel T CD4⁺ diregulasi baik oleh sitokin yang disekresikan oleh SPA dan sel imun alamiah lainnya maupun faktor intrinsik sel T. NF- κ B kanonik mengatur diferensiasi sel T CD4⁺ melalui regulasi produksi sitokin pada sel imun alamiah dan mekanisme intrinsik sel T. Penghambatan NF- κ B dalam sel T oleh ekspresi transgenik dari bentuk resisten degradasi I κ B α yang mengalami defisiensi urutan N-terminalnya merusak respons Th1. Terbentuknya sel Th1 juga memerlukan c-Rel, yang terutama berfungsi dengan memediasi induksi sitokin yang berpolarisasi ke Th1 dalam SPA. Di sisi lain, NF- κ B1 p50, penting untuk respons Th2 dan inflamasi saluran napas alergi, yang tampaknya melibatkan

induksi faktor transkripsi garis keturunan GATA3. Beberapa anggota NF- κ B telah terlihat mempromosikan respons Th17. Meskipun defisiensi p105 tidak memiliki efek intrinsik sel T pada diferensiasi sel Th17, aktivasi yang tidak terkendali dari NF- κ B membuat sel imun alamiah menjadi hiperresponsif terhadap rangsangan TLR untuk produksi IL-6, sitokin utama yang mempromosikan diferensiasi Th17.

Peran NF- κ B intrinsik sel T dalam mengatur respons Th17 awalnya ditunjukkan oleh temuan bahwa tikus dengan penghapusan IKK β spesifik sel T memiliki gangguan aktivasi sel T dan refrakter terhadap induksi penyakit autoimun Th17, *experimental autoimmune encephalomyelitis*.

Penelitian menunjukkan peran penting c-Rel dan RelA dalam memediasi induksi dari faktor transkripsi garis keturunan Th17 ROR γ t dan terbentuknya sel Th17. Pada sel T CD4+, c-Rel juga memediasi ekspresi IL-21 yang dirangsang RST, sitokin yang penting untuk diferensiasi sel Th17 dan Tfh (Liu *et al.*, 2017).

Rangsangan sel T melalui RST dan koreseptor CD28 menginduksi ekspresi molekul permukaan sel yang terkait aktivasi, seperti molekul adhesi LFA-1, serta sitokin penting untuk proliferasi dan kelangsungan hidup sel T, seperti IL-2. Aktivasi jalur NF- κ B oleh RST dan CD28 diperkirakan berkontribusi pada program transkripsi ini. Aktivasi awal dimediasi oleh kompleks NF- κ B yang mengandung p65 dan diikuti oleh aktivasi jalur melalui kompleks yang mengandung c-Rel yang lambat dan berkelanjutan.

Pengembangan subset sel T berbeda tergantung pada beberapa faktor transkripsi yang diketahui: T-bet untuk Th1, GATA3 untuk Th2, FoxP3 untuk Treg, dan ROR γ t dan ROR α untuk sel Th17. Peran yang mungkin dari NF- κ B dalam regulasi ekspresi gen ROR γ t dalam diferensiasi dan fungsi sel Th17 telah ditunjukkan. Sel T dengan defisiensi c-Rel atau p65 menunjukkan defek pada ekspresi gen IL-17 dan diferensiasi sel Th17. Selain itu, ekspresi gen ROR γ t dan ROR γ , suatu isoform dari ROR γ t, secara signifikan berkurang pada sel-sel T yang kekurangan c-Rel (Oh dan Ghosh, 2013). Pengikatan ROR γ t dan ROR γ ke promotor IL-17A dan IL-17F meregulasi ekspresi mereka, yang penting untuk diferensiasi Th17. Telah ditunjukkan bahwa subunit NF- κ B seperti p65 dan c-Rel terlokalisasi di daerah promotor ROR γ t dan ROR γ dan mempengaruhi ekspresi

gen ROR γ t dan ROR γ . Selain itu, IKK β dapat merangsang aktivasi promotor STAT3 yang dimediasi oleh protein kinase C (PKC) θ . Aktivasi promotor ini sangat penting untuk diferensiasi sel Th17 (Park *et al.*, 2014).

A.2..1. NF- κ B pada akne

NF- κ B teraktivasi pada lesi akne inflamasi *in vivo*. Jalur NF- κ B teraktivasi sebagaimana dibuktikan dengan lokalisasi p50 dan p65 nukleus pada epidermis folikel dan perifolikel pada akne inflamasi. Konsisten dengan aktivasi NF- κ B, ditemukan peningkatan nyata transkripsi gen sitokin inflamasi pada lesi akne aktif. Sitokin yang meningkat adalah TNF- α dan IL-1 β (sitokin primer), yang sangat penting dalam inflamasi. Sitokin proinflamasi ini tidak hanya akan memperkuat jalur pensinyalan NF- κ B yang awalnya mengarah pada produksi mereka melalui aktivasi reseptor permukaan sel (*loop* autokrin), tetapi juga akan merangsang sel-sel terdekat dengan cara parakrin. TNF- α dan IL-1 β diketahui meningkatkan molekul adhesi, seperti ICAM-1 dan VCAM-1 pada sel endotel. Dengan demikian, ekspresi kadar ICAM-1, E-selektin, dan VCAM-1 pada permukaan lumen sel endotel yang meningkat pada papula akne inflamasi mungkin merupakan konsekuensi dari induksi TNF- α dan IL-1 β di lingkungan tersebut. Molekul adhesi diperlukan untuk memperlambat aliran sel-sel inflamasi yang bersirkulasi dan pada akhirnya terjadi diapedesis ke jaringan inflamasi.

Peningkatan kadar IL-8, suatu kemokin, yang ditemukan pada lesi akne inflamasi akan membantu dalam perekrutan sel-sel inflamasi ini. Oleh karena gen IL-8 diregulasi oleh NF- κ B, peningkatan ekspresi IL-8 pada akne kemungkinan terjadi karena aktivasi NF- κ B. Selain itu, sebagai sitokin sekunder, IL-8 diinduksi oleh sitokin primer TNF- α dan IL-1 β . Selain TNF- α , IL-1 β , dan IL-8, terdapat peningkatan signifikan IL-10 pada lesi akne. Sebagai sitokin antiinflamasi/imunosupresif yang diproduksi oleh limfosit, makrofag, dan keratinosit, induksi IL-10 dapat berfungsi sebagai mekanisme peredam untuk inflamasi akne (Kang *et al.*, 2005).

A.3.E-selektin

Jaringan perifer, seperti kulit, saluran gastrointestinal dan paru-paru, terus-menerus terpapar sejumlah besar agen lingkungan yang berbahaya, cedera fisik, mikroorganisme yang berpotensi membahayakan atau sel yang mengalami transformasi. Sistem imun memiliki sel-sel khusus yang dapat melawan serangan-serangan ini. Pada keadaan homeostatik, organ nonlimfoid relatif jarang dihuni oleh sel penjaga imun yang dapat merasakan gangguan patogen dan sinyal bahaya. Setelah aktivasi, sel-sel penjaga imun ini memperingatkan sel-sel efektor imun, seperti neutrofil, monosit dan sel T, yang kemudian memasuki organ dari aliran darah. Inti dari fungsi sistem 'alarm-rekrut' ini adalah kapasitas migrasi dari leukosit, yang harus dapat dengan cepat menjangkau lingkungan mikro apapun di dalam tubuh kapan saja diperlukan (Weninger *et al.*, 2014).

Leukosit yang bersirkulasi dalam darah diperlukan untuk bermigrasi ke lokasi cedera jaringan dan infeksi dengan tujuan utama mengeliminasi pemicu inflamasi dan berperan terhadap perbaikan jaringan. Pada imunitas alamiah, proses ini sebagian besar diawali oleh PAMP, yang dilepaskan oleh mikroorganisme yang menginvasi, dan DAMP, yang berasal dari sel yang rusak dan/atau mati, atau sebagai respons terhadap jaringan dan/atau stres seluler. Selain itu, antigen, sebagian besar melalui aktivasi sel T memori residen, dapat memicu perekrutan leukosit melalui sekresi berbagai sitokin inflamasi utama. Sel-sel penjaga jaringan, yaitu sel mast, makrofag, dan SD, berperan penting dalam mendeteksi sinyal bahaya seperti itu dan dapat melepaskan berbagai mediator proinflamasi untuk mempromosikan rekrutmen leukosit (Nourshargh dan Alon, 2014).

Inflamasi adalah suatu reaksi jaringan yang mengirimkan mediator-mediator pertahanan pejamu, yaitu sel dan protein yang bersirkulasi dalam darah, menuju lokasi infeksi dan kerusakan jaringan. Proses inflamasi terdiri dari pengerahan sel dan kebocoran protein plasma melalui pembuluh darah dan aktivasi sel dan protein tersebut pada jaringan ekstrasvaskuler (Abbas *et al.*, 2016). Inflamasi adalah respons imun defensif yang diberikan oleh pejamu terhadap patogen asing. Sistem imun alamiah ketika menghadapi patogen memunculkan respons inflamasi akut yang disertai dengan vasodilatasi,

kebocoran vaskular, dan emigrasi leukosit. Walaupun dianggap menguntungkan bagi organisme, tetapi jika tidak terkendali juga menyebabkan inflamasi dan penyakit. Respons inflamasi akut dimulai oleh sel-sel imun yang menghasilkan sekresi berbagai sitokin dan kemokin untuk merekrut sel-sel imun ke tempat infeksi. Neutrofil adalah sel yang pertama menempel pada sel-sel endotel, dan mereka mulai bermigrasi melintasi dinding pembuluh darah di tempat infeksi untuk memfagosit patogen yang menyerang dan juga menyekresikan mediator vasoaktif dan proinflamasi (Mittal *et al.*, 2014).

Selama inflamasi, endotel secara aktif berkontribusi terhadap ekstravasasi leukosit dengan mengekspresikan molekul adhesi, pelepasan sitokin, presentasi kemokin, dan dengan mengakomodir leukosit merangkak pada permukaan endotel dan transmigrasi melalui sel endotel atau antara sel endotel (Schnoor, 2015). Endotel vaskular berperan penting dalam perjalanan makromolekul dan sel-sel inflamasi dari darah ke jaringan. Sel-sel inflamasi yang bermigrasi tidak hanya membantu dalam pembersihan patogen dan partikel asing tetapi juga menyebabkan cedera jaringan. Migrasi sel-sel inflamasi di endotel venula pascakapiler dimediasi oleh interaksi adhesif antara molekul adhesi sel yang diekspresikan pada endotel dan leukosit yang teraktivasi. Neutrofil adalah sel pertama yang tiba di lokasi inflamasi. Ekstravasasi neutrofil yang melintasi barrier endotel terjadi melalui tautan endotel (jalur parasel) dan lebih jarang melalui sel endotel (jalur transeluler). Tiga famili molekul adhesi yang sangat penting untuk transmigrasi leukosit adalah selektin, integrin, dan ICAM, anggota dari superfamili imunoglobulin (Ig). Proses transmigrasi neutrofil dimediasi oleh empat langkah berurutan: (1) bergulir, (2) adhesi ke sel-sel endotel, (3) aktivasi migrasi oleh kemokin, dan (4) migrasi (Mittal *et al.*, 2014).

Kaskade ekstravasasi leukosit merupakan proses multifase kompleks yang membutuhkan interaksi adhesif dan perubahan aktin dinamis dalam sel-sel imun dan sel endotel. Ketika rangsangan inflamasi muncul, sitokin proinflamasi diproduksi yang menginduksi ekspresi selektin pada permukaan endotel untuk memediasi tertambatnya dan bergulirnya leukosit (Schnoor, 2015). TNF dan IL-

1 bekerja pada endotel venula pada lokasi infeksi dan mengawali proses migrasi leukosit menuju jaringan (Abbas *et al.*, 2016).

1. Bergulir

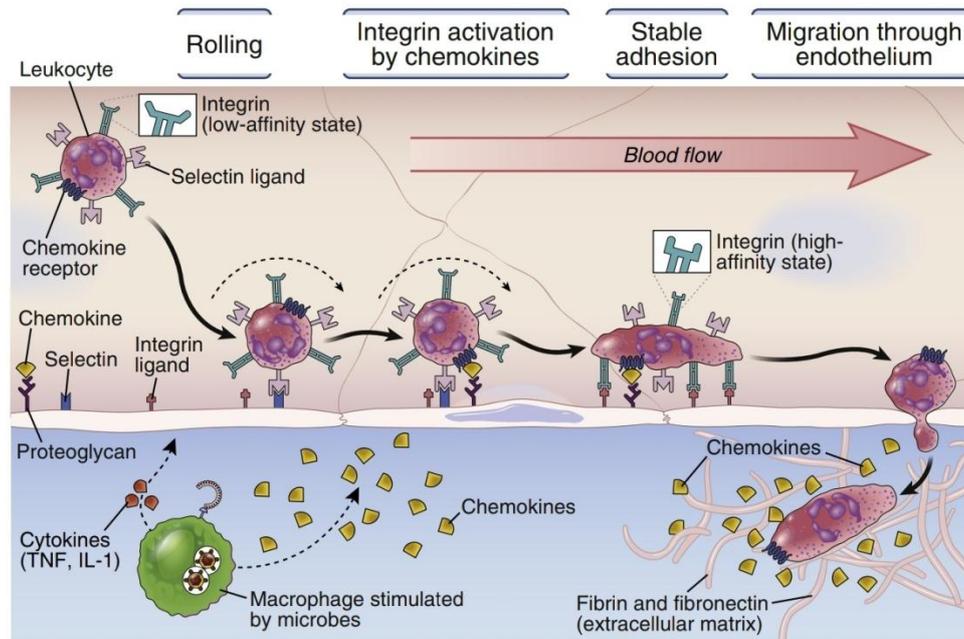
Peristiwa bergulir awal neutrofil pada sel endotel akibat respons terhadap rangsangan inflamasi dimediasi oleh selektin. Selektin adalah glikoprotein membran yang diekspresikan baik pada sel endotel maupun leukosit dan terdapat tiga jenis berbeda: P-selektin (diekspresikan dalam platelet [trombosit] dan sel endotel), L-selektin (diekspresikan pada semua leukosit), dan E-selektin (diekspresikan pada sel endotel). Bergulirnya neutrofil pada endotel vaskular adalah hasil dari pelekatan dan pelepasan ikatan yang dimediasi selektin antara neutrofil dan sel endotel (Mittal *et al.*, 2014).

Sebagai respon terhadap TNF dan IL-1, sel endotel mengekspresikan molekul adhesi dan famili selektin yang disebut E-selektin. Neutrofil dan monosit dalam darah mengekspresikan karbohidrat permukaan yang terikat khusus pada selektin. Neutrofil menempel kuat pada endotel, aliran darah merusak ikatan ini, ikatan terbelah kembali searah aliran darah dan seterusnya, menghasilkan bergulirnya leukosit pada permukaan endotel (**Gambar 2.3**) (Abbas *et al.*, 2016). Pada sel endotel dan trombosit, P-selektin dengan cepat diekspresikan ke permukaan sel selama migrasi neutrofil. E-selektin meningkat karena sintesis protein yang diinduksi oleh aktivasi gen E-selektin sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi seperti IL-1 β , LPS, atau TNF- α . *P-selectin glycoprotein ligand* (PSGL)-1 secara konstan diekspresikan neutrofil dan sel T dan berikatan dengan P dan E-selektin (Mittal *et al.*, 2014). PSGL-1 adalah ligan selektin utama pada leukosit. PSGL-1 berikatan dengan P-selektin, E-selektin, dan L-selektin di bawah keadaan aliran darah yang mengalir. PSGL-1 adalah ligan fisiologis yang dominan untuk P-selektin dan L-selektin pada leukosit, dan bekerja sama dengan ligan tambahan untuk memediasi leukosit bergulir pada E-selektin (Zarbock *et al.*, 2011). E-selektin berikatan dengan ligan *E-selectin ligand* (ESL)-1 yang diekspresikan neutrofil dan berperan penting dalam bergulirnya neutrofil (Mittal *et al.*, 2014). Pengikatan ligan E-selektin pada neutrofil menginduksi sinyal yang

secara parsial mengaktifkan LFA-1, yang memediasi putaran lambat yang terikat pada ICAM-1 endotel (Zarbock *et al.*, 2011).

2. Adhesi ke sel-sel endotel

Leukosit mengekspresikan kelompok molekul adhesi lain yang disebut integrin karena mereka "mengintegrasikan" ke dalam perubahan sinyalekstrinsik sitoskeleton (Abbas *et al.*, 2016). Integrin adalah protein heterodimerik, yang terdiri dari rantai α dan β , dan diekspresikan pada leukosit dan banyak tipe sel lainnya. Mereka memfasilitasi adhesi yang kuat terhadap endotel vaskular (Mittal *et al.*, 2014). Berbagai subset leukosit dalam sirkulasi mengekspresikan kombinasi integrin yang berbeda. Neutrofil mengekspresikan sebagian besar $\beta 2$ -integrin, tetapi juga sedikit $\beta 1$ -dan $\beta 3$ -integrin. Monosit mengekspresikan $\beta 1$ -dan $\beta 2$ -integrin, sedangkan limfosit mengekspresikan $\beta 1$ -, $\beta 2$ -, dan $\beta 7$ -integrin yang bervariasi tergantung sub tipe dan keadaan aktivasi (Herter dan Zarbock, 2013). $\beta 2$ -integrin adalah molekul adhesi primer yang diekspresikan pada leukosit, dan mereka berikatan dengan anggota superfamili Ig ICAM-1 yang diekspresikan pada permukaan sel endotel. $\beta 2$ -integrin terlibat dalam penguatan adhesi yang kuat dan migrasi transendotel dari leukosit. $\beta 2$ -integrin dikelompokkan ke dalam kategori sesuai dengan subunit b yang dikandungnya. $\beta 2$ -integrin seperti LFA-1 ($\alpha L\beta 2$) dan *macrophage* (Mac)-1 ($\alpha M\beta 2$) dan $\beta 1$ -integrin seperti *very late antigen* (VLA)4 atau $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 9\beta 1$, dan $\alpha 5\beta 1$ adalah antigen umum yang diekspresikan dalam leukosit. Superfamili Ig terdiri dari molekul adhesi sel yang memiliki domain seperti Ig dan diekspresikan dalam sel-sel endotel, trombosit, dan leukosit. Termasuk dalam keluarga ini adalah anggota ICAM-1 dan ICAM-2, VCAM-1, *platelet endothelial cell adhesion molecule* (PECAM)-1 atau CD31, *junctional adhesion molecules* (JAM)-A, JAMA-B dan JAMA-C, CD99 *antigen-like* (CD99L)2, dan *endothelial cell-selective adhesion molecule* (ESAM).



Gambar 2.3. Urutan kejadian migrasi leukosit ke lokasi infeksi (Abbas *et al.*, 2016).

LFA-1 adalah molekul adhesi utama dalam neutrofil yang berikatan dengan ICAM-1 pada sel endotel dan memediasi transisi dari berguling ke adhesi pada permukaan sel endotel. Mac-1 juga berikatan dengan ICAM-1 dan memediasi perambatan neutrofil sepanjang sel-sel endotel ke pintu masuknya persambungan endotel untuk migrasi paraseluler. Berbeda dengan $\beta 2$ -integrin, famili $\beta 1$ -integrin VLA4 atau $\alpha 4\beta 1$ memediasi adhesi neutrofil ke protein matriks ekstraseluler seperti fibronektin (Mittal *et al.*, 2014).

3. Aktivasi migrasi oleh kemokin

Lalu-lintas sel ke jaringan pada homeostasis dan patologi dipandu oleh kemokin dan aktivasi reseptor kemokin (Cecchinato dan Uguccioni, 2018). Berbeda dengan adhesi yang dimediasi selektin, yang menyebabkan bergulirnya neutrofil, adhesi leukosit oleh integrin $\beta 2$ sifatnya kuat dan dianggap sebagai langkah penting untuk migrasi transendotelial sel-sel inflamasi. $\beta 2$ -integrin diaktifkan oleh kemokin seperti CXCL1 (disimpan dalam granula sitoplasma kecil) dan CXCL8 (disimpan dalam tubuh Weibel-Palade), yang disekresikan oleh sel endotel. Pengikatan kemokin ke reseptor kemokin (CXCR1 dan CXCR2)

mengubah bentuk integrin dari lentur ke konfigurasi afinitas tinggi, memungkinkan terhentinya neutrofil dengan mengikat ICAM-1 yang diekspresikan sel endotel. Aktivasi LFA-1 diinduksi oleh aktivasi reseptor kemokin pada neutrofil oleh ligan yang disekresikan oleh sel-sel endotel seperti CXCL1. LFA-1 yang diaktifkan sepenuhnya memediasi berhentinya bergulir dan membuat adhesi kuat bersama dengan Mac-1 (Mittal *et al.*, 2014).

Integrin leukosit seperti LFA-1 dan VLA-4 terdapat dalam keadaan afinitas rendah pada sel inaktif. Pada tempat infeksi, makrofag jaringan dan sel endotel memproduksi kemokin, yang terikat pada proteoglikan di permukaan sel endotel dan ditampilkan dalam konsentrasi tinggi pada leukosit yang berputar di endotel. Kemokin tersebut merangsang peningkatan cepat dalam afinitas integrin leukosit untuk ligannya pada endotel. Secara bersamaan, TNF dan IL-1 bekerja pada endotel untuk merangsang ekspresi ligan untuk integrin, seperti ICAM-1 dan VCAM-1. Ikatan kuat integrin pada ligannya menahan leukosit yang bergulir pada endotel. Sitoskeleton dari leukosit direorganisasi, dan sel menyebar pada permukaan endotel (Abbas *et al.*, 2016)

4. Migrasi

Eksresi ICAM-1 dan VCAM-1 pada endotel dan aktivasi β 2-integrin LFA-1 dan Mac-1 atau β 1-integrin VLA-4 pada leukosit memediasi adhesi yang kuat. Selanjutnya, leukosit mencapai lokasi transmigrasi dengan merangkak intralumen (Schnoor, 2015). CD99L2, dikenal sebagai antigen leukosit, adalah protein membran kecil dari 100 asam amino yang diekspresikan dalam sel-sel endotel. Hal ini penting untuk transmigrasi neutrofil tetapi tidak untuk limfosit. CD99L2 tidak relevan untuk adhesi antara leukosit dan endotel tetapi lebih untuk langkah transmigrasi. Pengikatan integrin LFA-1 pada neutrofil dengan ICAM-1 pada sel endotel menghasilkan sinyal yang mengaktifkan RhoA, yang menyebabkan polimerisasi aktin dan pembentukan *transmigratory cup*. *Transmigratory cup* adalah proyeksi seperti mikrovili yang mengelilingi leukosit

dan membantu dalam migrasi transendotelial leukosit yang efisien. Protein adaptor dari keluarga ERM (ezrin, radixin, dan moesin) menghubungkan ICAM-1 dan VCAM-1 dengan sitoskeleton aktin dan membantu reorganisasi sitoskeleton aktin dan pembentukan *transmigratory cup*.

Eksresi ESAM, molekul adhesi endotel lain, terbatas pada tautan ketat endotel dan memainkan peran dalam aktivasi RhoA dan pembukaan tautan. PECAM-1 sangat penting untuk neutrofil untuk melintasi tautan. Pada endotel yang beristirahat, PECAM-1 disimpan di sepanjang batas sel dalam kompartemen intraseluler yang dikenal sebagai *lateral border recycling compartment* (LBRC) dan translokasi ke tempat diapedesis ketika migrasi leukosit terjadi. Penetrasi mendalam neutrofil antara sel-sel endotel dimediasi oleh JAM-A (Mittal *et al.*, 2014).

Kemokin juga merangsang motilitas leukosit. Hasilnya, leukosit mulai bermigrasi di antara sel endotel, menembus dinding pembuluh darah, dan berjalan sesuai dengan perbedaan konsentrasi kemokin menuju lokasi infeksi. Rangkaian bergulir yang dimediasi selektin, adhesi kuat yang dimediasi integrin dan motilitas yang dimediasi kemokin menuntun migrasi leukosit darah ke lokasi infeksi ekstrasvaskuler dalam beberapa menit setelah infeksi (Abbas *et al.*, 2016).

A.4.IL-17

Meskipun merupakan sitokin penanda dari sel Th17, IL-17 sekarang diketahui diekspresikan juga oleh jenis sel imun dan adaptif lainnya, seperti sel T CD8+, Sel T $\gamma\delta$, sel T NK dan sel limfoid alamiah (Zenobia dan Hajishengallis, 2015). Ada enam anggota di famili sitokin IL-17, yaitu IL-17A (sering disebut sebagai IL-17), IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (juga dikenal sebagai IL-25) dan IL-17F. Di antara semua anggota, fungsi biologis dan regulasi IL-17A dan IL-17F yang terbaik dipahami. IL-17A dan IL-17F berperan protektif pada pertahanan pejamu terhadap patogen tertentu pada barier epitel dan mukosa. Selain berperan pada imunitas terhadap bakteri, IL-17A terlibat dalam pengendalian infeksi jamur. IL-17A dan IL-17F memediasi fungsi

imunologi dengan merangsang sitokin proinflamasi, peptida anti patogen dan sekresi kemokin. Pelepasan molekul proinflamasi ini memicu perekrutan sel-sel imunitas alamiah ke lokasi infeksi dan selanjutnya mengeliminasi patogen.

Meskipun penting dalam melindungi pejamu dari invasi oleh banyak jenis patogen, disregulasi produksi IL-17A dan IL-17F dapat mengakibatkan ekspresi sitokin proinflamasi yang berlebihan dan inflamasi kronis, yang menyebabkan kerusakan jaringan dan autoimunitas. IL-17A terutama memediasi fungsi regulasi imun dengan mempromosikan pembentukan sitokin proinflamasi dan kemokin, yang menyebabkan perekrutan neutrofil dan makrofag ke lokasi inflamasi. Reseptor untuk IL-17A secara luas diekspresikan pada sel nonhematopoietik, seperti fibroblas dan sel epitel, dan pada sel imun alamiah, seperti makrofag dan neutrofil (Jin dan Dong, 2013). IL-17A dan IL-17F adalah sitokin kunci untuk rekrutmen dan aktivasi neutrofil dan dapat menargetkan tipe sel yang berbeda yaitu keratinosit, sel endotel, monosit, fibroblas untuk menginduksi mediator proinflamasi IL-6, TNF- α , IL-1 β , prostaglandin (PG)E₂, NO, MMP dan kemokin (GM-CSF, G-CSF, CXCL1, CXCL8, CCL2, CCL7, CCL20) (Kelh la *et al.*, 2014).

Produksi IL-17 yang diinduksi IL-23 dimediasi tidak hanya oleh jalur STAT3 melalui PI3K, tetapi juga oleh NF- κ B melalui fosforilasi I κ B α (Cho *et al.*, 2006).

Sel Th17 adalah garis keturunan sel T yang diaktifkan setelah terpapar TGF- β , IL-6 dan IL-23 dan menghasilkan sitokin IL-17A, IL-17F, IL-21 dan IL-22. Sel Th17 memiliki reseptor IL-1 β dan dirangsang oleh IL-1 β untuk menghasilkan IL-17A, IL-17F, IL-21 dan IL-22. Sel-sel Th17 diperkirakan mempengaruhi berbagai sel residen kulit selama perkembangan penyakit kulit inflamasi melalui sekresi sitokin khas mereka, IL-17 atau IL-22.

Keratinosit melakukan fungsi penting dalam regulasi inflamasi yaitu merespons terhadap rangsangan lingkungan dan rangsangan proinflamasi seperti sitokin IL-17 dan IL-22 yang dilepaskan oleh sel Th17. Produksi IL-17 dan IL-22 dalam perkembangan penyakit kulit inflamasi merangsang keratinosit untuk

menghasilkan IL-1 β , dengan demikian memberikan regulasi umpan balik positif dari respons Th17 (Cho *et al.*, 2012).

A.5.IL-20

IL-20 adalah anggota dari famili sitokin IL-10 yang juga termasuk IL-10, IL-19, IL-22, IL-24, dan IL-26 (Rich dan Kupper, 2006). IL-20 secara struktur mirip IL-22 dan menjadi anggota famili sitokin yang sama. IL-22 dapat merangsang produksi IL-20 pada keratinosit. IL-20 diproduksi oleh keratinosit akibat rangsangan IL-22, TNF- α , and IL-17. IL-20 juga diproduksi oleh monosit dan SD. IL-20 menghambat diferensiasi akhir keratinosit, meningkatkan antimikroba dan produksi kemokin untuk neutrofil oleh keratinosit (Michalak-Stoma *et al.*, 2013).

Penelitian telah menunjukkan bahwa IL-20 dan IL-22 menyebabkan hiperproliferasi dan diferensiasi abnormal keratinosit secara *in vitro* maupun *in vivo* (Galimova *et al.*, 2017). Pada tikus dan sistem kultur jaringan, ekspresi berlebih IL-20 atau IL-24 menyebabkan proliferasi keratinosit yang khas, penebalan epidermis dan menginduksi kemokin dan peptida antimikroba yang berkaitan dengan psoriasis. IL-17A dan IL-22, yang dipicu oleh aktivasi STAT3 yang dimediasi IL-23, juga dihubungkan dengan psoriasis dan telah ditemukan menginduksi ekspresi anggota subfamili IL-20 (Myles *et al.*, 2013).

A.6.IL-22

IL-22 merupakan anggota famili sitokin IL-10 dan terutama diproduksi oleh Th17, Th22, dan sel NK mukosa. IL-22 meningkatkan proliferasi dan migrasi keratinosit, menghambat diferensiasi keratinosit dengan menurunkan berbagai gen seperti filagrin dan involucrin, dan meningkatkan ekspresi molekul inflamasi oleh keratinosit, yang menyebabkan peningkatan ketebalan kulit *in vitro* dan *in vivo*. IL-22 meningkatkan ekspresi hBD2 dan hBD3 pada keratinosit manusia serta MMP1 dan MMP3 pada kulit (Michalak-Stoma *et al.*, 2013).

IL-20 dan IL-22, sitokin yang masing-masing diproduksi oleh keratinosit dan sel T, keduanya menghambat diferensiasi akhir keratinosit dan menginduksi

perubahan epidermis seperti psoriasis. Meskipun IL-20 tidak dapat meregulasi produksi IL-22, IL-22 menginduksi mRNA IL-20 dan protein pada keratinosit manusia. Seperti IL-22, IL-17A dan TNF- α menginduksi IL-20 pada keratinosit. IL-17A dan TNF- α secara individu menguatkan produksi IL-20 yang diinduksi oleh IL-22 (Wolk *et al.*, 2009). Pada psoriasis IL-17A, IL-17F, IL-22 dan IL-20 bekerja pada keratinosit menyebabkan hiperplasia. IL-22 yang disekresi sel Th17 dan Th22 menginduksi produksi IL-20 (Kelh  l   *et al.*, 2014).

A.7. Astaxantin

AST adalah pigmen karotenoid yang mirip dengan β -karoten atau likopen, yang diklasifikasikan ke dalam kelompok xantofil pigmen merah. Karena AST tidak dapat dihasilkan *de novo* dalam tubuh, AST harus diperoleh melalui konsumsi sayuran atau buah-buahan. AST juga secara luas dan alami terdapat pada organisme laut, termasuk krustasea seperti udang dan kepiting, dan ikan seperti salmon dan *seabream* (Miyachi *et al.*, 2015).

AST memiliki beberapa efek farmakologi yaitu efek antioksidan, antitumor, dan antiinflamasi (Park *et al.*, 2018). AST dapat memberi efek penghambatan pada terjadinya penyakit terkait stres oksidatif. AST memiliki sifat antioksidan yang kuat dan dapat menangkap oksigen singlet dan radikal bebas, dan dengan demikian mencegah peroksidasi lipid (Kim dan Kim, 2018).

AST bersifat lipofilik dan hidrofilik (Ambati *et al.*, 2014). Sifat antioksidan AST sangat kuat karena struktur molekulnya. Di tengah-tengah molekul AST adalah rantai poliena terkonjugasi dan pada cincin ionon ada kelompok hidroksi dan keto. Rantai poliena dari AST menjebak radikal bebas di membran sel dan cincin terminalnya menghilangkan radikal bebas dari luar dan dalam membran sel (Bidaran *et al.*, 2018).

Sel imun sangat sensitif terhadap stres oksidatif karena tingginya persentase asam lemak tak jenuh ganda dalam membran plasma mereka, dan mereka umumnya menghasilkan lebih banyak produk oksidatif. Overproduksi spesies oksigen dan nitrogen reaktif dapat mengganggu keseimbangan oksidan: antioksidan, yang mengakibatkan destruksi membran sel, protein dan DNA. Oleh

karena itu, di bawah kondisi stres oksidatif yang meningkat (misalnya selama keadaan penyakit), diet antioksidan menjadi penting dalam mempertahankan oksidan yang diinginkan: keseimbangan antioksidan. Sel imun sangat sensitif terhadap kerusakan membran oleh radikal bebas (Park *et al.*, 2010).

AST menghambat ROS dan melindungi terhadap kerusakan radikal bebas untuk menjaga fungsi sistem imun. AST mempunyai aktivitas antioksidan melalui berbagai mekanisme seperti penyerapan radikal bebas ke dalam rantai poliena, pembentukan ikatan kimia dengan spesies reaktif atau donasi elektron. ROS menginduksi faktor transkripsi seperti NF- κ B dan AP-1, dan faktor-faktor transkripsi ini meregulasi gen yang mengendalikan produksi sitokin proinflamasi dan molekul adhesi yang menginduksi infiltrasi fagosit. AST menghambat produksi faktor-faktor transkripsi ini yang disebabkan oleh ROS, yang pada akhirnya mengurangi inflamasi (Bidaran *et al.*, 2018).

RNS juga memainkan peran penting dalam inflamasi. Seperti pada ROS, AST telah dilaporkan menurunkan produksi NO dan aktivitas iNOS dalam sel makrofag tikus, menghasilkan penghambatan siklooksigenase yang menurunkan produksi PGE2 dan TNF- α . Penelitian lainnya melaporkan bahwa AST menekan serum NO, TNF- α dan IL-1 β pada tikus yang disuntik dengan LPS. Oleh karena itu, AST menunjukkan sifat antiinflamasi dengan menghambat ROS and RNS (Park *et al.*, 2010).

AST dikenal sebagai obat antiinflamasi yang menekan sitokin proinflamasi dan ekspresi kemokin (Park *et al.*, 2018). Obat anti inflamasi mengurangi respons inflamasi dengan menekan produksi sitokin dan mediator inflamasi. AST menekan ekspresi NF- κ B dan mengurangi produksi sitokin inflamasi. Dengan menekan degradasi I κ B α dan menghambat translokasi NF- κ B ke nukleus, AST menghambat ekspresi molekul inflamasi IL-6, ICAM-1, dan *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1 (Bidaran *et al.*, 2018).

Secara khusus, AST telah dilaporkan memiliki kapasitas yang kuat untuk memblokir translokasi subunit p65 NF- κ B ke nukleus dan memblokir degradasi I κ B α melalui efek penghambatannya pada aktivitas IKK. Lebih penting lagi, penelitian menunjukkan kemampuan AST untuk menghambat produksi mediator

inflamasi dengan memblokir aktivasi NF- κ B pada keratinosit manusia, yang menunjukkan bahwa AST bisa menjadi strategi baru yang menarik untuk mengobati penyakit inflamasi kulit (Davinelli *et al.*, 2018).

Dosis AST yang dianjurkan adalah 2-4 mg/hari (Ambati *et al.*, 2014). Pada berbagai studi yang dilakukan pada manusia dosis yang digunakan berbeda-beda. Studi intervensi pada manusia dengan menggunakan AST dirangkum dalam **Tabel 2.1**. Park *et al.* melakukan penelitian diet AST dalam memodulasi respons imun, status oksidatif, dan inflamasi pada subjek manusia dewasa wanita muda yang sehat. Setelah delapan minggu suplementasi, AST meningkatkan respons imun yang diperantarai sel dan humoral, termasuk proliferasi limfosit yang diinduksi oleh sel T dan sel B, aktivitas sitotoksik sel NK, dan produksi IL-6. AST tidak mempengaruhi konsentrasi *C-reactive protein* plasma, tetapi kadar *8-hydroxy-2-deoxyguanosine* (biomarker kerusakan DNA) lebih rendah pada kelompok yang diberi AST dosis lebih tinggi. Pada studi lain menunjukkan bahwa konsumsi AST secara terus-menerus selama 4 minggu mengurangi perubahan *residualskin surface component* (RSSC) yang berkaitan dengan penuaan. Peneliti juga mengukur kadar MDA, biomarker stres oksidatif sistemik. Secara khusus, 31 subjek setengah baya menerima AST dosis 4 mg setiap hari, dan kadar MDA plasma menurun selama konsumsi AST (sebesar 11,2% pada hari 15 dan 21,7% pada hari 29). Selain itu, analisis sampel RSSC mengungkapkan penurunan tingkat deskuamasi korneosit dan keberadaan mikroba pada akhir penelitian. Tominaga *et al.* melakukan penelitian *in vitro* dan secara paralel, studi *randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled* dengan 65 subjek wanita sehat selama 16 minggu untuk mengetahui efek suplementasi AST oral (6 atau 12 mg) pada integritas kulit. Hasilnya menunjukkan bahwa AST yang tergantung dosis mengurangi sekresi sitokin inflamasi dan MMP-1 pada keratinosit yang diiradiasi ultraviolet B (UVB). Selain itu, kadar air kulit dan kerutan yang dalam tidak ada perubahan secara signifikan pada kelompok yang diberi AST, sedangkan parameter ini secara signifikan memburuk pada kelompok plasebo selama masa studi. Kadar IL-1 α dalam stratum korneum dipertahankan hanya pada kelompok dosis tinggi. Selain itu,

peningkatan elastisitas kulit teramati pada kelompok dosis tinggi dibandingkan dengan kelompok plasebo pada partisipan dengan kadar air kulit

yang tinggi. Pada tahun 2001, Sekiet *al.* melakukan *pilot study* kecil dengan

Tabel 2.1. Ringkasan studi intervensi manusia pada kulit dan astaxanthin (Davinelli *et al.*, 2018)

Intervensi	Desain Studi	Kontrol	Populasi (n)	Durasi	Hasil	Dosis
Pemberian kapsul AST	<i>Randomized double-blind, controlled study</i>	Plasebo	Subjek perempuan sehat (14// kelompok diet)	8 minggu	↓ Biomarker kerusakan DNA ↑ Sel NK, sel T, sel B, dan IL-6	2 atau 8 mg
Pemberian kapsul AST	Pemantauan stres oksidatif dan penuaan kulit	Tidak ada	31 relawan setengah baya	4 minggu	↓ MDA ↓ RSSC	4 mg
Pemberian kapsul AST	<i>Randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled Pilot study</i>	Plasebo	65 subjek wanita sehat	16 minggu	↓ Parameter kerut ↓ IL-1 α	6 atau 12 mg
Pemberian krim AST	<i>Pilot study</i>	Tidak ada	3 subjek wanita sehat	2 minggu	↓ Parameter kerut	0,7 mg/g krim AST
Pemberian topikal AST	<i>Pilot study</i>	Tidak ada	3 subjek pria sehat	Tidak spesifik	↓ Eritema	Tidak spesifik
Pemberian kapsul AST	<i>Randomized, single-blind, placebo-controlled</i>	Plasebo	49 subjek wanita sehat	6 minggu	↓ Parameter kerut	2 mg
Pemberian oral dan topikal AST	Tidak spesifik	Tidak spesifik	28 subjek wanita sehat	8 minggu	↓ Parameter kerut	6 mg
Pemberian oral (Kapsul AST; tablet kolagen)	<i>Randomized, double-blind placebo-controlled</i>	Plasebo	44 relawan perempuan sehat	12 minggu	↑ Parameter viskoelastik ↓ TEWL ↑ Procollagen tipe I ↓ MMP-1 dan MMP-12	2 mg
Kapsul AST dikombinasikan dengan topikal aplikasi AST	<i>Open-label noncontrolled</i>	Tidak ada	30 subjek wanita sehat	8 minggu	↓ Keriput ↓ Ukuran bintik penuaan ↑ Elastisitas ↑ Tekstur kulit	6 mg dan 2 mL (larutan 78,9 μ M)
Pemberian kapsul AST	<i>Randomized double-blind controlled</i>	Plasebo	36 subjek pria sehat	6 minggu	↓ Keriput ↑ Elastisitas ↓ TEWL ↑ Kelembapan ↓ Minyak sebum	6 mg

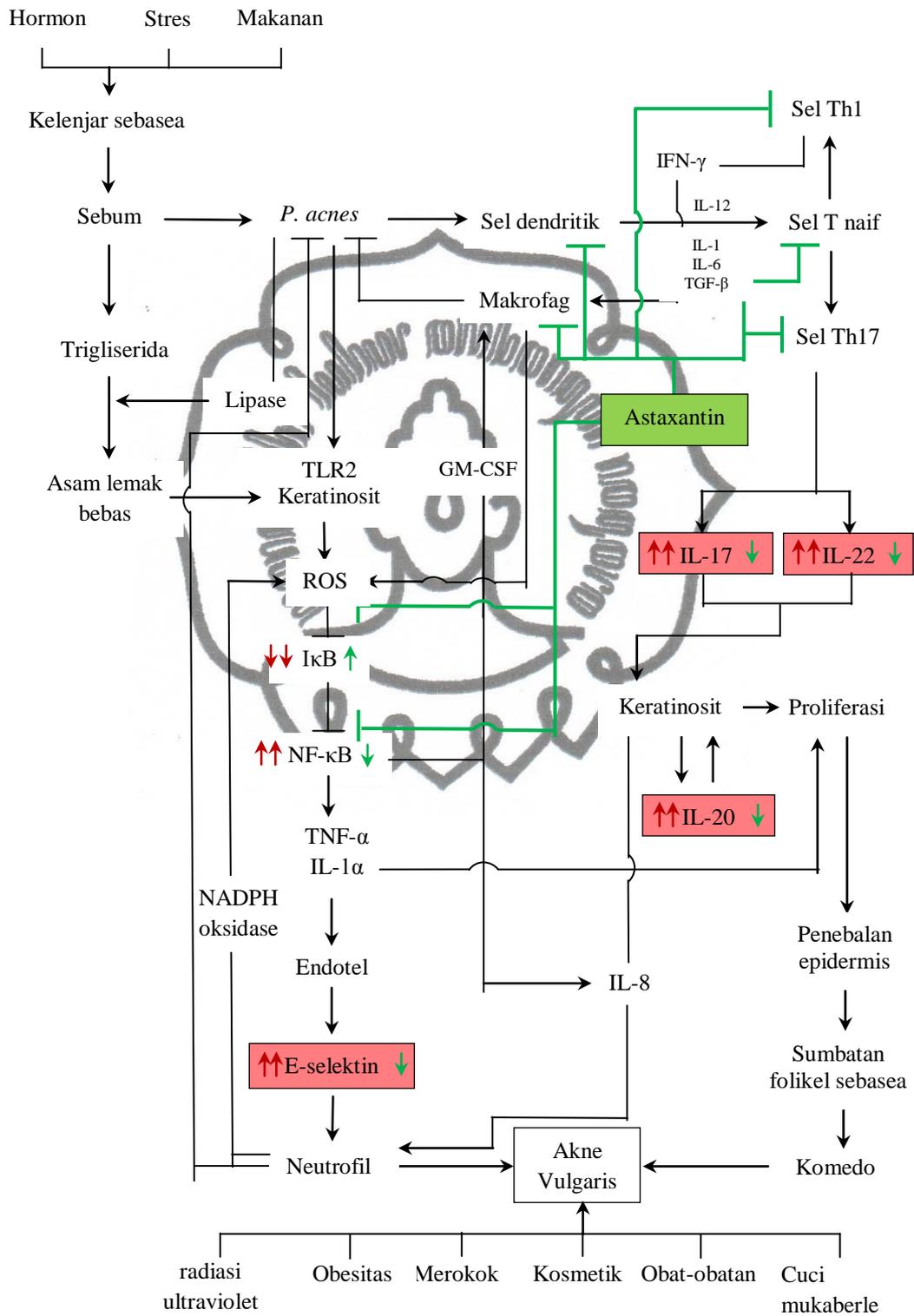
Singkatan: ↑, peningkatan; ↓, penurunan; AST, astaxanthin; NK, *natural killer*; IL-6, interleukin-6; MDA, malondialdehid; RSSC, *residual skin surface components*; TEWL, *transepidermal water loss*; MMP, matriks metaloproteinase.

AST dari *Haematococcus pluvialis* untuk meneliti efek pengurangan kerutan pada kulit dari 45 subjek sehat. Para penulis mengamati efek antikerut pada subjek manusia wanita ($n = 3$), menggunakan krim topikal yang mengandung AST dikombinasikan dengan bahan aktif lainnya. Terdapat pengurangan signifikan kerutan dan kantung mata bagian bawah dan pipi setelah 2 minggu penggunaan. Studi pendahuluan oleh Yamahita pada tahun 1995 menunjukkan pada subjek pria sehat ($n = 7$) bahwa AST alami topikal dari *krill* secara signifikan mengurangi eritema sebesar 60% pada 98 jam setelah paparan UVB. Pada studi berikutnya, peneliti yang sama memberikan 49 subjek wanita sehat (usia rata-rata 47 tahun) dengan 2 mg AST atau plasebo. Setelah 5 minggu perawatan, perbaikan signifikan diamati pada kelembapan dan elastisitas kulit. Tominaga *et al.* meneliti efek AST pada pengurangan kerutan dan elastisitas kulit pada 28 subjek wanita (20-55 tahun). Kombinasi penggunaan suplemen makanan dan produk topikal yang mengandung AST selama 8 minggu menunjukkan penurunan secara keseluruhan rata-rata kedalaman kerutan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian kombinasi AST dengan senyawa lain, terutama kolagen hidrolisat, dapat menunjukkan efek aditif atau sinergis untuk mencegah atau membalikkan proses penuaan kulit. Konsisten dengan ini, sebuah studi dengan 44 subjek sehat menunjukkan bahwa kombinasi AST (2 mg/hari) dan kolagen hidrolisat (2 mg/hari) selama 12 minggu meningkatkan elastisitas dan integritas barrier di kulit manusia. Perbaikan ini dikaitkan dengan perubahan molekuler seperti induksi prokolagen tipe I dan penurunan kadar ekspresi enzim yang mendegradasi kolagen MMP-1 dan enzim yang mendegradasi elastin MMP-12. Pada suatu studi *open-label noncontrolled*, 30 subjek wanita sehat selama 8 minggu menerima 6 mg per hari suplementasi oral dikombinasikan dengan aplikasi topikal AST 2 mL (larutan 78,9- μM) per hari. Perbaikan signifikan teramati pada kerutan kulit, ukuran bintik penuaan, elastisitas, dan tekstur kulit. Penulis yang sama juga melakukan studi *randomized double-blind placebo-controlled* yang melibatkan 36 subjek pria sehat yang diberi dengan 6 mg AST selama 6 minggu. Pada akhir periode penelitian,

AST meningkatkan keriput, elastisitas, *transepidermal water loss*(TEWL), kelembapan, dan kadar minyak sebum (Davinelliet *al.*, 2018).



B. Kerangka teori



Gambar 2.4. Bagan kerangka teori

Keterangan bagan kerangka teori:

- Merangsang/mengaktivasi/memicu/menjadi/merekrut
- | Menghambat
- ↑↑ Meningkatkan
- ↓↓ Menurun
- ↑ Meningkatkan karena efek astaxantin oral
- ↓ Menurun karena efek astaxantin oral
- | Astaxanthin oral menghambat
- Variabel bebas
- Variabel terikat

GM-CSF	: <i>granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i>
IFN	: interferon
IL	: interleukin
IκB	: <i>I kappa beta</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NF-κB	: <i>nuclear factor kappa beta</i>
<i>P. acnes</i>	: <i>Propionibacterium acnes</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
TGF	: <i>transforming growth factor</i>
Th	: <i>T helper</i>
TLR	: <i>toll-like receptor</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>

Penjelasan kerangka teori:

Hormon, stres dan makanan merangsang kelenjar sebacea meningkatkan produksi sebum. Produksi sebum yang berlebihan menyebabkan pertumbuhan *P. acnes*. *P. acnes* menghasilkan lipase yang mengubah trigliserida sebum menjadi asam lemak bebas. *P. acnes* dan asam lemak bebas mengaktifkan TLR2 pada keratinosit. Aktivasi TLR2 menghasilkan ROS dan ROS mengakibatkan degradasi IκB yang pada akhirnya menyebabkan translokasi NF-κB ke nukleus. Aktivasi NF-κB menghasilkan sitokin TNF-α, IL-1α, GM-CSF dan IL-8. IL-1α merangsang proliferasi keratinosit. TNF-α dan IL-1α mengaktifkan sel endotel untuk menghasilkan E-selektin. Aktivasi E-selektin memfasilitasi neutrofil bermigrasi ke jaringan menyebabkan akne vulgaris. IL-8 berfungsi merekrut neutrofil ke jaringan. GM-CSF menginduksi aktivasi makrofag. Neutrofil dan makrofag selanjutnya memfagositosis *P. acnes*. Neutrofil menghasilkan ROS melalui aktivasi enzim NADPH.

P. acnes mengaktivasi sel dendritik untuk merangsang Sel T naif untuk berdiferensiasi menjadi sel Th1 dan Th17, masing-masing melalui sitokin IL-12 dan IL-1, IL-6, TGF- β . Sel Th1 menghasilkan IFN- γ untuk mengaktivasi makrofag membunuh *P. acnes*. Sel Th17 menghasilkan IL-17 dan IL-22. IL-17 merangsang keratinosit untuk menghasilkan IL-8 yang berfungsi merekrut neutrofil. IL-17 dan IL-22 merangsang keratinosit menghasilkan IL-20, dimana IL-20 bersifat parakrin merangsang keratinosit untuk berproliferasi. Proliferasi keratinosit dapat menyebabkan penebalan epidermis sehingga dapat mengakibatkan sumbatan folikel sebacea. Sumbatan folikel sebacea dapat menghasilkan komedo yang menyebabkan akne vulgaris.

Astaxantin berfungsi menghambat ROS, menghambat degradasi I κ B, menghambat sel dendritik, makrofag, sel T naif, sel Th1 dan sel Th17, sehingga mengakibatkan penurunan kadar serum E-selektin, IL-17, IL-20 dan IL-22.

C. Hipotesis

1. Astaxantin oral 4 mg menurunkan kadar serum E-selektin pada akne vulgaris
2. Astaxantin oral 4 mg menurunkan kadar serum IL-17 pada akne vulgaris
3. Astaxantin oral 4 mg menurunkan kadar serum IL-20 pada akne vulgaris
4. Astaxantin oral 4 mg menurunkan kadar serum IL-22 pada akne vulgaris