KADAR TUMOR NECROSIS FACTOR- α PLASMA PADA BERBAGAI DERAJAT KEPARAHAN AKNE VULGARIS DI RSUD DR. SAIFUL ANWAR MALANG

Dhany Prafita Ekasari*, Tantari Sugiman*, Arif Widiatmoko*✉

Abstrak

Akne vulgaris (AV) merupakan penyakit peradangan kronis pada unit pilosebaceus. *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α) merupakan sitokin proinflamasi yang terlibat dalam patogenesis inflamasi AV. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengetahui hubungan TNF- α dengan derajat keparahan AV dan menunjukkan hasil yang bervariasi. Hingga saat ini, belum ada data perbandingan kadar TNF- α plasma pada individu dengan berbagai derajat keparahan AV. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur kadar TNF- α plasma pada berbagai derajat keparahan AV dan menentukan perbedaan kadar TNF- α plasma pada berbagai derajat keparahan AV. Desain penelitian yang digunakan yaitu analitik observasional potong lintang dengan jumlah subjek 72 penderita AV yang datang ke Instalasi Rawat Jalan Kulit dan Kelamin RSUD dr. Saiful Anwar Malang dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek dikelompokkan menjadi 3 kelompok derajat keparahan AV, yaitu ringan, sedang dan berat berdasarkan klasifikasi *Combined Acne Severity Scale* (CASC) menurut Lehmann. Variabel yang diukur adalah kadar TNF- α plasma dengan metode ELISA. Hasil rerata kadar TNF- α plasma pada AV derajat ringan $14,72 \pm 7,97$ pg/ml, AV sedang $15,39 \pm 12,13$ pg/ml, dan AV berat $13,92 \pm 7,11$ pg/ml. Analisis statistik rerata kadar TNF- α dengan menggunakan uji statistik nonparametrik Kruskal-Wallis menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) pada ketiga derajat keparahan AV, namun kadarnya masih di atas rentang kadar normal. Penelitian ini menyimpulkan bahwa kadar TNF- α plasma meningkat pada AV walaupun peningkatannya tidak sesuai dengan derajat keparahan.

Kata kunci: akne vulgaris, inflamasi, TNF- α .

LEVELS OF TUMOR NECROSIS FACTOR- α PLASMA IN VARIOUS SEVERITY DEGREES OF ACNE VULGARIS IN GENERAL HOSPITAL DR. SAIFUL ANWAR MALANG

Abstract

Acne vulgaris (AV) is a chronic inflammatory disease in the pilosebaceus unit. *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α) is a proinflammatory cytokine which involved in inflammatory pathogenesis of acne vulgaris (AV). Various studies have been conducted to determine the relationship of TNF- α with the severity of AV and showed varying results. Study comparing TNF- α plasma levels in individuals with varying degrees of AV severity still not established. The aim of this study was to measure TNF- α plasma levels in various degrees of AV severity and determine the difference of TNF- α plasma levels in various degrees of severity of AV. The study design was observational analytic cross-sectional with 72 AV patients. Subjects were grouped into 3 groups of AV severity, mild, moderate and severe based on the classification *Combined Acne Severity Scale* (CASC) by Lehmann. The variables measured were TNF- α plasma levels by ELISA. Results showed TNF- α plasma levels in mild degree AV was 14.72 ± 7.97 pg/ml, moderate AV was 15.39 ± 12.13 pg/ml, and severe AV was 13.92 ± 7.11 pg/ml. Statistical analysis of TNF- α average levels by using Kruskal-Wallis test showed no significant difference ($p > 0.05$) in all degrees of AV severity, but the values are still above normal levels. This study concluded that TNF- α plasma levels increased in AV even though the increase is not in accordance with the degree of severity.

Keywords: acne vulgaris, inflammation, TNF- α .

*Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD dr. Saiful Anwar Malang

✉Email: dhanyprafita@yahoo.com, kulit_fkub@yahoo.co.id

Pendahuluan

Akne vulgaris (AV) merupakan penyakit peradangan kronis pada unit pilosebaceus.^{1,2} Berdasarkan Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia (KSDKI), di Indonesia, pada tahun 2002, prevalensi kasus AV sebesar 23,6% dan pada tahun 2003 sebesar 23,8%.³ Sedangkan data yang didapatkan dari rekam medik Instalasi Rawat Jalan (IRJ) Kulit dan Kelamin RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang, jumlah pasien akne vulgaris pada tahun 2012 dan 2013 berturut-turut yaitu 16% dan 11,8% dari seluruh pasien yang datang, dan menempati urutan pertama dari 10 besar penyakit terbanyak yang dijumpai di IRJ Kulit dan Kelamin di RSSA (Tidak dipublikasi). Akne bukan merupakan kondisi yang mengancam nyawa, tetapi dapat menyebabkan masalah secara fisik, psikososial dan emosional. Akne menimbulkan ketidaknyamanan secara fisik pada sebagian besar kasus yang disebabkan karena rasa nyeri, terbentuknya skar, kemerahan, munculnya erupsi baru setiap hari serta dapat menimbulkan efek psikososial seperti perasaan malu, depresi, cemas, kurang percaya diri.^{4,5,6} Lesi kulit AV dapat berupa lesi noninflamasi dan inflamasi. Termasuk dalam lesi noninflamasi yaitu komedo, yang terdiri dari 2 jenis komedo yaitu komedo terbuka (*blackhead*) dan komedo tertutup (*whitehead*). Lesi inflamasi AV dapat berupa papul dan pustul, pustul dalam, nodul dan kista.^{1,2,7}

Pada lesi inflamasi AV, keberadaan *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) memberikan kontribusi terhadap inisiasi dan pemeliharaan dari proses inflamasi dengan menginduksi sitokin proinflamasi dan enzim yang merusak jaringan seperti protease dan hyaluronidase.^{8,9} Banyaknya populasi *P. acnes* akan mengaktifkan respons imun tubuh, salah satunya dengan menstimulasi keratinosit untuk memproduksi sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor- α*

(TNF- α).^{8,10,11,12} Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengetahui hubungan TNF- α dengan keparahan AV, namun memberikan hasil yang beragam. Sejauh ini, telah dibuktikan pada beberapa penelitian yang mengemukakan hubungan antara polimorfisme gen TNF- α dengan risiko AV serta mengetahui kadar sitokin-sitokin proinflamasi termasuk TNF- α dibandingkan dengan individu sehat. Namun, di Indonesia penelitian yang membandingkan antara kadar TNF- α plasma pada individu dengan berbagai derajat keparahan AV masih belum didapatkan.

Bahan dan Metode

Rancangan Penelitian dan Sampel Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah analitik observasional potong lintang yang bertujuan untuk mengetahui adanya perbedaan kadar TNF- α plasma pada berbagai derajat keparahan AV. Kriteria inklusi dari sampel penelitian adalah perempuan/laki-laki sehat berusia 15-30 tahun yang bersedia menjadi subjek penelitian serta menandatangani *informed consent*.¹³ Perempuan hamil, menyusui, menstruasi, menggunakan kontrasepsi hormonal, pernah/sedang mendapatkan terapi topikal akne dalam kurun waktu 2 minggu sebelum penelitian, menerima terapi antibiotik oral, retinoid oral, antiandrogen, antiinflamasi dalam kurun waktu 1 bulan sebelum penelitian, memiliki penyakit sistemik atau penyakit kulit lainnya serta memiliki persentase *Fat Mass* (FM) >30% merupakan kriteria eksklusi pada penelitian ini.¹⁴⁻²²

Prosedur Pengukuran Derajat Keparahannya

Diagnosis AV dan penentuan derajat menurut *Combined Acne Severity Classification* (CASC) (Tabel 1) dilakukan oleh 2 orang pemeriksa.

Tabel 1. Klasifikasi derajat keparahan akne vulgaris berdasarkan *combined acne severity classification*²³

Derajat Keparahannya	Kriteria
Akne Ringan	<20 komedo, atau <15 lesi inflamasi, atau jumlah lesi total <30
Akne Sedang	20-100 komedo, atau 15-50 lesi inflamasi, atau jumlah lesi total 30-125
Akne Berat	>5 kista, atau jumlah komedo total >100, atau jumlah lesi inflamasi total >50, atau jumlah lesi total >125

Prosedur Pengumpulan dan Penanganan Spesimen serta Pengukuran Kadar TNF- α Plasma

Sampel darah sebanyak 3 ml dimasukkan ke dalam tabung yang mengandung sitrat, heparin atau EDTA kemudian disentrifus selama 10 menit pada 1.000 g dalam waktu 30 menit setelah sampel diambil. Spesimen plasma harus jernih dan tidak hemolisis. Kemudian segera diukur kadarnya dengan menggunakan ELISA kit atau disimpan dalam suhu di bawah -20 °C. Siklus pembekuan berulang harus dihindari.

Teknik Pengolahan dan Analisis Data

Data diolah dengan menggunakan program *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versi 21. Uji komparasi dengan *one way ANOVA* jika distribusi data normal dan homogen atau uji Kruskal-Wallis jika distribusi data tidak normal.²⁴

Hasil

Data Dasar Subjek

Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan data dasar subjek berdasarkan derajat keparahan AV, maka dibuat tabulasi silang (*crosstab*) yang dilanjutkan dengan uji *chi-square*. Hasil uji *chi-square* pada Tabel 2 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan derajat AV yang bermakna berdasarkan usia pasien, riwayat jerawat pada keluarga, pengaruh menstruasi, serta pengaruh stres. Dengan kata lain, derajat AV pada subjek yang diamati berkaitan dengan empat hal tersebut.

Data-data yang didapatkan kemudian dilakukan pengujian normalitas data dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov. Hasil uji tersebut menunjukkan data kadar TNF- α tidak berdistribusi normal, dengan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$). Oleh karena itu, uji banding yang dilakukan pada kadar TNF- α di setiap derajat keparahan AV adalah dengan uji Kruskal-Wallis (Tabel 3). Hasil yang diperoleh menunjukkan nilai signifikansi kadar TNF- α pada 3 derajat keparahan AV (ringan, sedang dan berat) sebesar 0,607 ($p > 0,05$, H_0 diterima), sehingga disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar TNF- α yang bermakna pada ketiga derajat keparahan AV.

Pembahasan

Distribusi usia subjek penelitian ini antara 15-30 tahun yang merupakan rentang usia terbanyak pasien AV. Pada Tabel 2 menunjukkan perbedaan yang bermakna antara usia dengan derajat keparahan AV ($p < 0,05$), dimana pada remaja (15-19 tahun) cenderung mempunyai risiko yang lebih tinggi mengalami AV pada derajat yang lebih berat daripada usia dewasa. Hasil penelitian serupa didapatkan pada penelitian oleh Semyonov (2010) yang menyebutkan insiden AV tertinggi antara usia 17-18 pada perempuan dan antara 19-21 pada laki-laki. Prevalensi AV meningkat pada usia 10-18 tahun dan secara bertahap semakin menurun pada usia di atas 20 tahun.^{25,26} Untuk wilayah Asia, Yeung *et al* (2002) menyebutkan usia terbanyak penderita AV di Hong Kong yaitu antara 15-25 tahun.²⁷

Tabel 2. Data dasar subjek berdasarkan derajat keparahan AV

Karakteristik	Kategori	Derajat Keparahan AV						Nilai P
		Ringan (n=24)		Sedang (n=24)		Berat (n=24)		
		Frek	%	Frek	%	Frek	%	
Usia	13-19 tahun (remaja)	0	0	3	4,1	10	13,8	0,001
	20-34 tahun (dewasa)	24	33,3	21	29,1	14	19,4	
Jenis Kelamin	Perempuan	16	22,2	10	13,8	13	18,0	0,221
	Laki-laki	8	11,1	14	19,4	11	15,2	
Riwayat jerawat di keluarga	Ya	9	12,5	16	22,2	17	23,6	0,038
	Tidak	15	20,8	8	11,1	7	9,7	
Jerawat muncul/bertambah banyak menjelang menstruasi	Ya	8	20,5	10	25,6	13	33,3	0,001
	Tidak	8	20,5	0	0	0	0	
Jerawat muncul/bertambah banyak saat stres	Ya	7	9,7	8	11,1	17	23,6	0,006
	Tidak	17	23,6	16	22,2	7	9,7	

Tabel 3. Rata-rata kadar TNF- α pada ketiga derajat keparahan AV

Variabel	Derajat keparahan AV (mean $\pm$ SD)			Nilai p
	Ringan	Sedang	Berat	
Kadar TNF- α	14,72 $\pm$ 7,97	15,39 $\pm$ 12,13	13,92 $\pm$ 7,11	0,607

Keterangan: jika $p > 0,05$ maka tidak ada perbedaan bermakna

Pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa, usia remaja terjadi peningkatan produksi sebum, sehingga menginduksi pertumbuhan *P. acnes* dan menyebabkan timbulnya manifestasi klinis AV.^{2,28} Data mengenai riwayat jerawat pada keluarga subjek menunjukkan adanya peningkatan derajat keparahan AV pada subjek yang memiliki riwayat serupa di keluarganya, dengan nilai signifikansi 0,038 ($p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa subjek yang memiliki riwayat AV di keluarga memiliki kecenderungan untuk mengalami AV dengan derajat yang lebih berat dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat AV di keluarga. Pasien AV seringkali memiliki riwayat yang serupa pada keluarganya. Hal tersebut menunjukkan adanya keterlibatan genetik pada AV, walaupun masih belum diketahui pola pewarisannya.²⁶ Penelitian lain menunjukkan bahwa sebagian besar pasien AV memiliki riwayat serupa di keluarga dan

memiliki prevalensi lebih tinggi untuk mengalami AV dengan derajat sedang/berat.²⁹⁻³⁰ Faktor genetik berpengaruh terhadap modifikasi reseptor androgen dan diperkirakan terdapat beberapa gen yang terlibat dalam predisposisi AV. Gen yang diketahui terlibat dalam pewarisan AV yaitu gen sitokrom p-450-1A1 dan steroid 21-hydroxylase yang mempengaruhi produksi androgen di kelenjar adrenal.³⁰

Riwayat jerawat yang muncul/bertambah banyak menjelang menstruasi atau disebut dengan *premenstrual acne flare* menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,004 ($p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa pasien yang mempunyai pengaruh menstruasi cenderung mempunyai risiko yang lebih tinggi mengalami AV pada derajat yang lebih berat daripada pasien yang tidak mempunyai pengaruh menstruasi. Hasil tersebut sesuai dengan hasil penelitian oleh Ghodsi *et al* (2009) yang menyebutkan bahwa fase

premenstruasi pada pelajar wanita memiliki hubungan positif dengan derajat keparahan AV.³¹ Se jauh ini diketahui bahwa di antara hari ke-15 dan hari ke-21 dari siklus menstruasi didapatkan duktus pilosebaceus yang mengecil/menyempit sehingga menyebabkan penyumbatan dan munculnya *premenstrual acne*. Namun mekanisme penyumbatan masih belum diketahui.^{32,33} Pendapat lain mengungkapkan adanya keterlibatan progesteron pada *premenstrual acne*, pada wanita dengan AV derajat berat, ditemukan kadar progesteron yang tinggi. Mekanisme yang mungkin berperan dalam menimbulkan lesi AV oleh progesteron adalah dengan peningkatan sekresi sebum dan stimulasi proliferasi keratinosit.³⁴

Pengaruh stres sebagai pencetus munculnya/bertambah banyaknya jerawat telah banyak diamati pada berbagai penelitian. Hasil uji *chi-square* pada penelitian ini menunjukkan nilai signifikansi 0,009 ($p < 0,05$), yang menunjukkan bahwa individu dengan pengaruh stres cenderung mempunyai risiko lebih tinggi mengalami AV dengan derajat lebih berat daripada individu yang tidak mempunyai pengaruh stres. Yosopovitch *et al.* (2007) mengungkapkan bahwa stres psikologis mempengaruhi derajat keparahan AV karena adanya perubahan sekresi neuropeptida dan komposisi lipid sebum.³⁵ Stres juga mempengaruhi produksi mediator inflamasi melalui kelenjar sebacea. Beberapa peneliti mengungkapkan bahwa peningkatan glukokortikoid dan androgen adrenal dapat menginduksi hiperplasia kelenjar sebaceus. Kedua hormon tersebut dihasilkan pada saat kondisi stres emosional. Selain itu, *corticotropin-releasing hormone*, yang merupakan pengatur respons tubuh terhadap stres, juga berperan dalam peningkatan lipogenesis di kelenjar sebaceus dan peningkatan regulasi konversi sebosit dari prekursor androgen menjadi testosteron. Penelitian lain menyebutkan bahwa substansi P, yang merupakan neuropeptida yang

dihasilkan saraf perifer karena pengaruh stres, dapat menstimulasi proliferasi kelenjar sebaceus dan meningkatkan regulasi sintesis lipid di sel-sel sebaceus.³⁶

Perbedaan jenis kelamin dalam mempengaruhi derajat keparahan AV juga disebutkan pada berbagai hasil penelitian dan menunjukkan hasil yang beragam. Pada penelitian ini, berdasarkan hasil uji *chi-square* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan derajat AV yang bermakna berdasarkan jenis kelamin pasien. Sehingga, laki-laki ataupun perempuan mempunyai risiko yang sama untuk mengalami AV pada derajat ringan, sedang dan berat. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian oleh Ghodsi *et al.* (2009) yang mengemukakan bahwa jenis kelamin tidak memiliki hubungan terhadap derajat keparahan AV.³¹

Penentuan derajat keparahan dinilai berdasarkan jumlah komedo, atau lesi inflamasi, atau total lesi dengan metode CASC. Metode ini merupakan metode yang bersifat objektif serta cukup praktis dan cepat karena prosedur pelaksanaannya tidak memerlukan alat bantu yang sulit, hanya dengan menggunakan kaca pembesar pada saat perhitungan jumlah lesi dan merupakan klasifikasi yang dijadikan acuan untuk pelayanan dokter spesialis Dermatologi dan Venereologi di Indonesia.³⁷ Perhitungan jumlah lesi pada metode CASC menggabungkan antara lesi inflamasi dan lesi non inflamasi, sehingga sulit untuk menentukan derajat keparahan AV hanya berdasarkan lesi inflamasi saja. Pada patogenesis AV, peran TNF- α terutama pada pembentukan lesi inflamasi AV (papul, pustul, nodul), sehingga penentuan derajat AV yang berdasarkan perhitungan lesi inflamasi atau yang memisahkan antara lesi inflamasi dengan lesi noninflamasi dapat lebih sesuai digunakan untuk menentukan derajat akne. Hal ini jika peran lesi inflamasi lebih menjadi perhatian untuk dianalisis seperti pada penelitian ini.

Uji beda dengan menggunakan statistika nonparametrik (Kruskal-Wallis) untuk kadar TNF- α plasma pada derajat AV ringan, sedang dan berat, menunjukkan tidak terdapatnya perbedaan kadar TNF- α yang bermakna, namun kadarnya masih lebih tinggi dibandingkan rentang nilai normal TNF- α plasma yaitu $4,62 \pm 3,06$ pg/ml.³⁸ Penggunaan metode CASC dalam menentukan derajat AV mungkin dapat mempengaruhi hasil perbedaan rerata kadar TNF- α plasma yang tidak bermakna pada ketiga derajat AV, karena pada metode tersebut tidak memisahkan perhitungan jumlah lesi inflamasi dan lesi noninflamasi, sehingga bisa didapatkan jumlah lesi inflamasi yang lebih banyak pada derajat sedang dibanding pada derajat berat.

Tumor necrosis factor- α termasuk dalam golongan sitokin inflamasi utama yang dihasilkan di lokasi inflamasi oleh sel-sel mononuklear. Sitokin merupakan mediator lokal, yang secara sistemik dapat memberikan pengaruh yang berbeda dibandingkan dengan efeknya secara lokal.^{39,40} Kadar TNF- α secara sistemik dipengaruhi berbagai faktor, karena merupakan sitokin inflamasi yang berperan pada berbagai kondisi. Pada beberapa kondisi infeksi, didapatkan kadar TNF- α yang meningkat dibandingkan dengan kontrol normal. Kondisi infeksi tersebut dapat bersifat asimtomatis/tidak menimbulkan rasa/keluhan nyeri, sehingga banyak orang tidak menyadari adanya kelainan tersebut.⁴¹⁻⁴⁶ Selain infeksi, kondisi genetik juga berperan dalam besarnya kadar TNF- α di dalam tubuh. *Tumor necrosis factor- α* merupakan sitokin proinflamasi yang ekspresinya diregulasi pada tingkat transkripsi. Haddy et al. (2005) menyebutkan bahwa adanya polimorfisme gen TNF- α berhubungan dengan adanya perbedaan kadar TNF- α . Pada individu yang memiliki genotip TNFa-308GG memiliki kecenderungan untuk memiliki kadar TNF- α

yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang memiliki alel A.⁴⁷

Telah diketahui bahwa stres juga memiliki pengaruh terhadap kadar sitokin proinflamasi di dalam tubuh, termasuk TNF- α . Terdapat beberapa mekanisme yang mungkin berperan dalam perubahan akut dari kadar sitokin inflamasi di sirkulasi dalam responsnya terhadap stres psikologis, salah satunya yaitu peningkatan kadar sitokin inflamasi di sirkulasi yang disebabkan oleh sintesis *de novo*. Percobaan pada hewan dan percobaan *in vitro* menunjukkan adanya bukti keterlibatan sistem saraf otonom dan jalur neuroendokrin yang terlibat dalam stimulasi produksi IL-6 dan TNF- α . Dengan teraktifasinya jalur tersebut selama terjadinya stres psikologis, maka akan menyebabkan peningkatan sitokin inflamasi. Penelitian lainnya menyebutkan bahwa terdapat NF- κ B di PBMCS yang terinduksi selama terjadinya stres akut, bersamaan juga dengan terinduksinya kortisol.⁴⁸

Faktor makanan juga disebut memiliki pengaruh terhadap kadar TNF- α . Konsumsi karbohidrat olahan dan gula akan menghasilkan radikal bebas sehingga mengaktifasi NF- κ B dan menyebabkan tercetusnya respons inflamasi melalui pelepasan sitokin proinflamasi.⁴⁹ Makanan tinggi lemak yang menyebabkan hipertrigliseridemia postprandial juga memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kadar TNF- α yang meningkat.⁵⁰ Jaringan adiposa memiliki fungsi serupa dengan organ endokrin yang memproduksi dan mensekresi berbagai adipokine seperti leptin dan faktor proinflamasi seperti TNF- α , IL-6 dan IL-1. Sitokin-sitokin tersebut memiliki efek secara lokal maupun sistemik. De Lorenzo (2007) pada hasil penelitiannya menyebutkan bahwa kadar TNF- α plasma pada kelompok preobese-obese dan *normal weight obese* (NWO) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan pada kelompok *nonobese* ($p < 0,001$), dan kondisi tersebut terutama

berkaitan dengan persentase *fat mass* (%FM) yang besar.²¹ Berdasarkan hal tersebut maka persentase *fat mass* yang besar (FM >30%) disertakan sebagai kriteria eksklusi subjek penelitian.

Dari berbagai faktor yang telah disebutkan di atas, menunjukkan bahwa kadar TNF- α secara sistemik dipengaruhi oleh berbagai kondisi. Walaupun berbagai faktor yang dapat mempengaruhi kadar TNF- α di sirkulasi seperti penyakit sistemik atau penyakit kulit lainnya, serta konsumsi obat-obatan yang dapat mempengaruhi proses inflamasi telah disertakan pada kriteria eksklusi penelitian ini. Namun jika didapatkan kondisi-kondisi yang sulit untuk diketahui/sulit dikontrol seperti di atas maka hal tersebut tentu saja akan mempengaruhi hasil pemeriksaan kadar TNF- α plasma. Adanya faktor-faktor yang sulit untuk dikontrol tersebut dapat menjadi perancu terhadap tingginya kadar TNF- α , seperti hasil yang didapatkan pada penelitian ini, yaitu kadar TNF- α tertinggi didapatkan pada AV derajat sedang, dan perbedaan rerata kadar TNF- α plasma pada ketiga derajat AV tidak bermakna. Faktor stres juga dapat menjadi variabel perancu terhadap kadar TNF- α , karena diketahui bahwa pada kondisi stres terdapat peningkatan sintesis sitokin inflamasi.⁴⁸

Sitokin merupakan mediator lokal yang dihasilkan oleh sel-sel terutama sel yang terdapat pada tempat terjadinya inflamasi, maka pemeriksaan secara lokal pada jaringan yang terdapat inflamasi akan lebih relevan dalam mempresentasikan kadar yang lebih tepat dibandingkan dengan pemeriksaan melalui darah perifer. Namun, proses pemeriksaan lebih rumit karena perlu dilakukan biopsi jaringan kemudian diekstraksi sehingga didapatkan sitokin jaringannya, selanjutnya dapat dilakukan pemeriksaan kadar dengan ELISA.³⁹

Kesimpulan

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kadar TNF- α plasma meningkat pada AV walaupun peningkatannya tidak sesuai dengan derajat keparahan.

Saran

Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan memeriksa kadar TNF- α lokal pada lokasi inflamasi dan menyingkirkan faktor-faktor perancu lainnya.

Daftar Pustaka

1. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM. Acne Vulgaris and Acneiform Eruption. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, (Editor). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th edition. New York: McGraw-Hill. 2012. p. 897-917.
2. Layton AM. Disorders of the Sebaceous Gland. Dalam Burns DA, Breathnach SM, Cox NH, Griffiths (Editor). In: *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th edition. London: Blackwell Publishing. 2010. p 42.1-42.89.
3. Miryana W. Uji Komparasi Kadar Hormon Dehidroepiandrosteron Sulfat Serum pada Berbagai Derajat Keparahan Akne Vulgaris Pada Perempuan. [Karya Akhir]. Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. 2013.
4. Kim G, Del Rosso, JQ. Acne Scarring: Status Report on Treatment and Management. *Cosmetic Dermatology* 2010; 22(2):n.p.
5. Akyazi H, Baltaci D, Alpay K., Hocaoglu C. Quality of Life in Adult Patients with Acne Vulgaris Before and After Treatment. *Dicle Medical Journal*. 2011; 38(3):282-288.
6. Pruthi GK and Babu N. Physical and Psychosocial Impact of Acne in Adult

- Females. *Indian J Dermatol*. 2012; 57(1): 26–29.
7. Jacyk WK. Acne Vulgaris Grades and Severity and Treatment Options. *SA Farm Pract*. 2003; 45(9):32-36.
8. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of Proinflammatory Cytokines by A Soluble Factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. *Infection and Immunity*. 1995; 63(8): 3158-3165.
9. Terhorst D, and Kalali BN. The Role of Toll-Like Receptors in Host Defenses and Their Relevance to Dermatologic Diseases. *Am J Clin Dermatol*. 2010; 11 (1): 1-10
10. Grange PA, Weill B, Dupin N, Batteux F. Does Inflammatory Acne Result from Imbalance in The Keratinocyte Innate Immune Response?. *Microbes and Infection*. 2010; 12: 1085-1090.
11. Dessinioti C, and Katsambas AD. The Role of *Propionobacterium acnes* in Acne Pathogenesis: Facts and Controversies. *Clinics in Dermatology*. 2010; 28: 2-7.
12. Simonart T. Immunotherapy for Acne Vulgaris: Current Status and Future Directions. *Am J Clin Dermatol*. 2013; 14:429-435.
13. Basal E, Jain A, Kaushal GP. Antibody Response to Crude Cell Lysate of *Propionobacterium acnes* and Induction of Pro-Inflammatory Cytokines in Patients with Acne and Normal Healthy Subjects. *The Journal of Microbiology*. 2004; 42(2):117-125.
14. Anwar AI, Agusni I, Massi MN, Yusuf I. The Immunogenetic Analysis of Acne Vulgaris. *Science Journal of Clinical Medicine*. 2013; 2(2): 58-63.
15. Mohammed AIS, Mohammed GFAE, Younes S, Elakhras AI. Assessment of IL-12 Serum Level in Patients with Inflammatory Acne Vulgaris and Its Correlation with Its Severity. *J Turk Acad Dermatol*. 2014; 8 (2): 1482a1.
16. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation Between Serum Levels in Insulin-Like Growth Factor-1, Dehydroepiandrosterone Sulphate and Dihydrotestosterone and Acne Lesion Counts in Adult Women. *Arch Dermatol*. 2005; 141:333-338.
17. Bakri S, Anwar AA, Djawad K, Massi N. Perbandingan Kadar Interleukin-8 Lokal dan Sistemik pada Akne Vulgaris Berat. Makassar: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. 2010.
18. Baz K, Erdal ME, Yazier AC, Soylemez F, Guvenc U, Tasdelen B, et al. Association between Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Promoter Polymorphisms at Position -308 and Acne in Turkish Patients. *Arch Dermatol Res*. 2008; 300:371-376.
19. Al-Shobaili HA, Salem TA, Alzolibani AA, Al Robaee A, Settin AA. Tumor Necrosis Factor- α -308 G/A and Interleukin 10-1082 A/G Gene Polymorphisms in Patients with Acne Vulgaris. *Journal of Dermatological Science*. 2012; 68 : 52-55.
20. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body Mass Index as A Measure of Body Fatness: Age- and Sex- Specific Prediction Formula. *British Journal of Nutrition*. 1991; 65: 105-114.
21. De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, Bigioni M, Galvano F, Di Renzo L. Normal-weight Obese Syndrome: Early Inflammation?. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 40–5
22. Di Renzo L, Bigioni M, Del Gobbo V, Premrov MG, Barbini U, Di Lorenzo N., et al. Interleukin-1 (IL-1) Receptor Antagonist Gene Polymorphism in Normal Weight Obese Syndrome: Relationship to Body Composition and IL-1 α and β plasma Levels. *Pharmacological Research*. 2007; 55: 131–138.
23. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS. Acne therapy : A Metodologic Review. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47:231-40.

24. Dahlan MS. Uji Hipotesis Komparatif Variabel Numerik Dua Kelompok. Dalam *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan* edisi 5. Jakarta: Salemba Medika. 2013. Hlm. 61-86.
25. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne Vulgaris: Pathogenesis, Treatment and Needs Assessment. *Dermatol Clin*. 2012; 30: 99-106.
26. Semyonov L. Acne as a Public Health Problem. *Italian Journal of Public Health*. 2010; 8(7):2
27. Yeung CK, Teo LHY, Xiang LH, Chan HHL. A Community-Based Epidemiological Study of Acne Vulgaris in Hongkong Adolescence. *Acta Derm Venereol*. 2002; 82:104-107.
28. Farrar MD and Ingham EI. Acne : Inflammation. *J Clin Dermatol*. 2004; 03.006.n.p.
29. Sulaiman M and Almousuly IM. Different Aspects of Acne in Patients Attending the Department of Dermatology and Venereology at Rizgary Teaching Hospital in Erbil. *Zanco J Med Sci*. 2010; 14(3).
30. Degit, K, Platzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of Acne. *JDDG*. 2007; 5(4):316-323.
31. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, Severity and Severity Risk Factor of Acne in High School Pupils : A Community-Based Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129:2136-2141.
32. Adityan B and Thappa DM. Profile of Acne Vulgaris-A Hospital based Study from South India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009; 75(3).n.p.
33. Arora MK, Seth S, Doyal S. The Relationship of Lipid Profile and Menstrual Cycle with Acne Vulgaris. *Clinical Biochemistry*. 2010; 43:1415-1420.
34. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of Hormones in Acne Vulgaris. *Clinical Biochemistry*. 2011; 44:1035-1040.
35. Yosipovitch G, Tang M, Dawn AG, Chen M, Goh CL, Chan YH, *et al*. Study of Psychological Stress, Sebum Production and Acne Vulgaris in Adolescents. *Acta Derm Venereol*. 2007; 87:135-139.
36. Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The Response of Skin Disease to Stress : Changes in the Severity of Acne Vulgaris as Affected by Examination Stress. *Arch Dermatol*. 2003; 139(7):897-900.
37. Panduan Layanan Klinis Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi. Suriadiredja A, Toruan TL, Widaty S, Listyawan MY, Siswati AS, Danarti R, Rosita C, Nopriyanti [editor]. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia (PERDOSKI). 2014. Hlm. 180-183.
38. Aydin Y, Kaplan I, Bilen Y, Bulut Ç, Genç F, Türkyılmaz A, *et al*. Plasma Levels of IL-6 and TNF- α in Patients with Esophageal Cancer. *Turk J Med Sci*. 2012; 42 (5): 762-767.
39. Whiteside TL. Cytokine Measurement and Interpretations of Cytokine Assays in Human Disease. *Journal of Clinical Immunology*. 1994; 14(6): 327-338.
40. Gokul K. Estimation of the Level of Tumor Necrosis Factor- α in Gingival Crevicular Fluid and Serum in Periodontal Health and Disease : A Biochemical Study. *Indian Journal of Dental Research*. 2012; 23(2).n.p.
41. Junior DR, dos Santos SA, de Castro I, de Andrade DR. Correlation Between Serum Tumor Necrosis Factor Alpha Levels and Clinical Severity of Tuberculosis. *The Brazilian Journal of Infectious Disease*. 2008; 12(3): 226-233.
42. Elhaj A, Bolad A, Elagib A. Levels of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) and Interferon Gamma (IFN- γ) During Tuberculosis Treatment. *Al Neelain Medical Journal*. 2013; 3(8)185: 43-55.
43. Achkar JM and Jenny-Avital ER. Incipient and Subclinical Tuberculosis : Defining

- Early Disease States in the Context of Host Immune Response. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011; 204 : S1179-86.
44. Nicolle LE. Asymptomatic Bacteriuria : Review and Discussion of the IDSA guidelines. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2006; 28s:S42-S48.
 45. Szalay J. Gingivitis and Periodontitis : Symptoms and Treatment of Gum Disease. (Online). 2014. www.livescience.com/44153-gingivitis-gum-disease.html. Diunduh tanggal 19 Agustus 2015.
 46. Priør TK, Bruunsgaard H, Røge B, Pedersen BK. Asymptomatic Bacteriuria in Elderly Humans is Associated with Increased Levels of Circulating TNF Receptors and Elevated Numbers of Neutrophils. *Experimental Gerontology*. 2002; 37:603-699.
 47. Haddy N, Sass C, Maumus S, Marie B, Driesch S, Siest G, *et al.* Biological variations, Genetic Polymorphisms and Familial Resemblance of TNF- α and IL-6 Concentrations: STAINLAS Cohort. *European Journal of Human Genetics*. 2005; 13: 109-117.
 48. Steptoe A, Hamer M, Chido Y. The Effects of Acute Psychological Stress on Circulating Inflammatory Factors in Humans : A Review and Meta Analysis. *Brain, Behaviour and Immunity*. 2007; 21: 901-912.
 49. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The Effects of Diet on Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48(4): 677-685.
 50. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, *et al.* Postprandial Endothelial Activation in Healthy Subjects and in Type 2 Dibetic Patients: Role of Fat and Carbohydrate Meals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 39(7): 1145-1150.