PERANAN JALUR *COMPLEMENT* PADA PENYAKIT KULIT

Santosa Basuki[1], Christian Angkasa[2],
[1&2]Dept./SMF Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,
Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

Abstrak

Sistem *complement* adalah kumpulan protein yang bersirkulasi dan berikatan dengan membran yang mempunyai peran penting dalam pertahanan terhadap mikroba. Protein *complement* merupakan enzim proteolitik dan aktivasi *complement* melibatkan aktivasi berurutan dari enzim-enzim ini. Jalur *complement* dapat diaktifkan oleh salah satu dari 3 jalur, yaitu jalur alternatif, jalur klasik, dan jalur leptin. *Complement* terlibat dalam beberapa penyakit kulit seperti psoriasis, acne vulgaris, hidradentitis supurativa, SLE, urticaria, urticaria vaskulitis, dan pemfigoid bulosa. Beberapa penyebab termasuk auto-antibodi dan mikro-organisme dapat mengaktifkan *complement*, baik melalui jalur klasik ataupun jalur alternatif. Tujuan utama dari tinjauan ini adalah untuk memberikan gambaran tentang peran *complement* pada penyakit kulit inflamasi dan untuk membahas alasan serta target potensial untuk intervensi farmakologis dengan menggunakan terapi penghambat *complement*.

Kata Kunci: penyakit kulit, pertahanan terhadap mikroba, sistem *complement*, target farmakologi

ROLE OF THE COMPLEMENT PATHWAY IN SKIN DISEASES

Abstract

The complement system is a collection of circulating, membrane-bound proteins that play an important role in defense against microbes. Complement proteins are proteolytic enzymes and complement activation involves sequential activation of these enzymes. The complement pathway can be activated by one of 3 pathways, namely the alternative pathway, the classical pathway, and the leptin pathway. Complement is involved in several skin diseases such as psoriasis, acne vulgaris, hidradentitis suppurativa, SLE, urticaria, urticaria vasculitis, and bullous pemphigoid. Several causes including auto-antibodies and micro-organisms can activate complement, either through classical or alternative pathways. The main objective of this review is to provide an overview of the role of complement in inflammatory skin diseases and to discuss the rationale and potential targets for pharmacological intervention using complement inhibitor therapy.

Keyword: skin disease, defence against microbes, complement system, pharmacological target

Email: tiangkasa@gmail.com

PENDAHULUAN

Complement adalah satu sistem mekanisme pertahanan terpenting terhadap infeksi dalam manusia. *Complement* ini terlibat dalam patogenesis beberapa penyakit, termasuk penyakit kulit yang ditandai dengan adanya keberadaan auto-antibodi, mikro-organisme asing, perubahan sel jaringan dan mannan/polisakarida. *Complement* membunuh mikro-organisme yang menginvasi dan menghancurkan organisme yang mati dan memperbaiki sel. Hal ini ditandai dengan adanya aktivitas yang agresif dan berpotensi membahayakan bagi sel inang jika dipicu oleh tubuh sendiri.[1]

Aktivasi *complement* mempunyai beberapa molekul yang memediasi kemotaksis, opsonisasi, dan degranulasi sel mast, yang berkontribusi pada proses eliminasi organisme patogen dan inflamasi. Lebih jauh, sistem *complement* juga meregulasi respon inflamasi dan respon imun. Aktivitas *complement* sangat kompleks dan melibatkan ekspresi *complement*. Kulit merupakan organ kekebalan aktif yang berinteraksi dengan komponen selular dan bermacam-macam mediator. *Complement* terlibat dalam beberapa penyakit kulit seperti psoriasis, pemfigoid bulosa, urtikaria, sistemik lupus eritematosus, acne vulgaris, hidradenitis supurativa, dan vaskulitis. Beberapa penyebabnya termasuk auto-antibodi dan mikro-organisme yang dapat mengaktifkan sistem *complement*.[2]

Pengetahuan yang baik tentang *complement* dan terapinya akan dapat memfasilitasi klinisi untuk memberikan terapi kepada pasiennya pada saat praktek klinis dan juga memberikan terapi yang presisi di masa yang akan datang.[3]

TINJAUAN PUSTAKA

Sistem *Complement*

Sistem *complement* adalah kumpulan protein yang bersirkulasi dan berkaitan dengan membran yang mempunyai peran penting dalam melawan mikroba. Protein *complement* merupakan enzim proteolitik dan aktivasi *complement* melibatkan aktivasi berurutan dari enzim- enzim ini. Kaskade *complement* dapat diaktifkan oleh salah satu dari tiga jalur. Jalur pertama adalah jalur alternatif yang diaktivasi ketika protein *complement* diaktifkan oleh permukaan mikroba dan tidak dapat dikontrol, karena *complement* regulator protein tidak ada pada mikroba, tetapi ada pada sel inang. Jalur alternatif ini adalah komponen kekebalan bawaan. Jalur kedua merupakan jalur klasik, jalur yang paling sering teraktivasi oleh antibodi yang menempel pada mikroba atau antigen lainnya serta merupakan komponen humoral dari kekebalan adaptif. Jalur ketiga adalah jalur lectin, diaktifkan ketika ada ikatan plasma protein dan karbohidrat (*manose-binding lectin* (MBL), berikatan pada ujung residu manose di permukaan glikoprotein mikroba. Lectin mengaktifkan protein dari jalur klasik, tetapi ini diawali oleh produk mikroba tanpa kehadiran antibodi dan merupakan komponen kekebalan bawaan.

Fungsi protein *complement* yang teraktivasi adalah sebagai enzim proteolitik, yaitu bertindak sebagai pembelah protein *complement* lainnya. Pada kaskade, enzim dapat dengan cepat memperkuat proses kerjanya karena setiap tahapan proteolitik menghasilkan banyak molekul yang merupakan produk dari enzim lainnya dari kaskade. Komponen utama *complement* yaitu C3, yang membelah dengan bantuan enzim yang dihasilkan pada tahap awal. Fragment utama proteolitik C3 yaitu C3b, berikatan secara kovalen pada mikroba dan dapat memanggil dan mengaktifkan komponen *complement* pada permukaan mikroba. Tiga jalur aktivasi *complement* membedakan bagaimana *complement* dimulai, tetapi *complement* saling berbagi jalur pada langkah terakhir dan menunjukkan fungsi efektor yang sama. Sistem *complement* memiliki tiga fungsi dalam pertahanan sel inang, yaitu: fungsi

pertama adalah opsonisasi dan fagositosis. C3b melapisi mikroba dan mempromosikan ikatan ini untuk difagositosis, dengan bantuan reseptor C3b yang diekspresikan pada fagosit. Kemudian mikroba yang telah dilapisi protein *complement* dengan cepat dimakan dan dihancurkan oleh fagosit. Proses penyelimutan mikroba dengan molekul yang telah dikenal oleh reseptor pada fagosit dinamakan opsonisasi. Fungsi kedua adalah inflamasi. Beberapa fragmen proteolitik protein *complement*, terutama C5a dan C3a, merupakan *chemoattractans* untuk leukosit (terutama neutrofil dan monosit), sehingga mereka mempromosikan pengambilan neutrofil (inflamasi) pada daerah aktivasi *complement*. Fungsi ketiga adalah proses sel lisis. Aktivasi *complement* memuncak pada formasi protein komplek polimerik yang masuk ke dalam sel membran mikroba, menggangu pertahanan permaebilitas dan menyebabkan lisis osmosis atau apoptosis dari mikroba.[4]

Aktivasi *Complement* di Kelainan Kulit

Jalur klasik ini terjadi pada penyakit kulit antara lain pemfigoid bulosa, psoriasis, acne vulgaris, urtikaria kronik spontan, hidradenitis supurativa, Sistemik Lupus Eritematosus, dan vaskulitis. Jalur klasik diaktivasi oleh formasi ikatan kompleks antigen-antibodi. Aktivator lainnya termasuk sel apototik, protein C-reaktif, polisakarida bakteri, dan asam nukleat, yang memicu jalur klasik dengan tidak tergantung pada antibodi. Protein *complement* pada jalur ini diberi nama dengan angka dari 1-9 (C1-C9), masing-masing dengan subunitnya. Jalur klasik diawali dengan komplek imun berikatan dengan kompleks C1. Jalur kemudian berlanjut dengan tahapan:

1. Formasi kompleks antigen antibodi memicu perubahan formasi pada bagian Fc antibody, terekspos daerah pengikatan C1. Protein C1 adalah kompleks protein molekul besar yang terdiri dari subunit C1q, C1r, dan C1s. C1q mempunyai 6 subunit yang dikomposisi oleh 3 rantai homolog (A, B, dan C) dengan ekor yang diperpanjang membentuk 6 kepala bulat. Setiap kepala bertindak sebagai tempat pengikatan antibodi Fc. Kepala C1q harus berikatan minimal dengan 2 daerah Fc pada antibodi untuk mempertahankan interaksi C1-antibodi yang stabil. Ikatan antigen dengan IgM mengalami perubahan formasi minimal 3 tempat pengikatan untuk C1q, di mana IgG hanya memiliki 1 daerah pengikatan dengan C1q.
2. Ketika C1q berikatan dengan antibodi melalui kepalanya, perubahan formasi terjadi pada pro-enzim C1r. C1r yang teraktivasi sekarang membelah C1s, mengaktifkan protease serin C1s.
3. C1s yang teraktivasi cenderung mengaktivasi komponen C4 melalui pembelahan. Ikatan C1s membelah formasi C4 menjadi C4b, yang berikatan dengan permukaan membran bakteri secara konvalen.
4. C4b berikatan dengan C2, sehingga membuatnya membelah oleh C1s, membentuk kompleks enzim C4b2b. Kompleks enzim ini disebut C3 konvertase dan mengkatalisis reaksi utama pada jalur *complement*. Enzim mini menyimpan sejumlah besar molekul C3b pada permukaan patogen.
5. Kompleks enzim C4b2a3b yang terikat pada membran ini disebut C5 konvertase. Enzim ini pada gilirannya akan membelah C5 menjadi C5a dan C5b.
6. Kemudian, C5b memicu pembentukan *membrane attack complex* (MAC), yaitu C5b-9. C5b berikatan pada C6, dikuti oleh C6 dan

C7 membentuk kompleks C5b-6-7, dan kompleks ini bertindak sebagai reseptor untuk C8 dan C9. Setelah polimerisasi, akhirnya terbentuk kompleks MAC.

Pemfigoid bulosa

Antigen pemfigoid bulosa merupakan protein yang terdapat pada hemidesmoson sel basal, diproduksi oleh sel basal dan merupakan bagian dari *Basal Membrane Zone* (BMZ) yang terdiri atas epitel gepeng berlapis. Fungsi hemidesmosom adalah melekatkan sel- sel basal dengan membran basalis, strukturnya berbeda dengan desmosom.

Bula terbentuk akibat *complement* yang teraktivasi melalui jalur klasik dan alternatif, yang kemudian mengeluarkan enzim yang merusak jaringan sehingga terjadi pemisahan epidermis dengan dermis. Proses pembentukan bula diawali dengan adanya ikatan antibodi terhadap antigen pemfigoid bulosa, fiksasi IgG pada membran basal akan mengaktifkan jalur klasik *complement*. Aktivasi *complement* menyebabkan kemotaksis leukosit serta degranulasi sel mast. Produk-produk sel mast menyebabkan kemotaksis eosinofil melalui mediator seperti faktor kemotaktik eosinofil anafilaksis. Akhirnya, leukosit dan protease sel mast mengakibatkan pemisahan epidermis kulit. Sebagai contoh, eosinofil, sel inflamasi dominan di membran basal pada lesi pemfigoid bulosa, menghasilkan gelatinase yang memotong kolagen ekstraseluler dari PBAG2, yang mungkin berkontribusi terhadap pembentukan bula.[5]

Psoriasis

Pada psoriasis, bukti keterlibatan *complement* telah dilaporkan. Tagami dkk. dalam penelitiannya mengatakan bahwa keterlibatan komponen *complement* lebih memungkinkan daripada mediator inflamasi, yang bertanggungjawab dalam akumulasi leukosit yang merupakan ciri lesi psoriasis. Christophers dan Schubert mengatakan bahwa aktivasi *complement* merupakan faktor yang bertanggungjawab terhadap kekambuhan psoriasis ketika diberikan penekanan sementara pada sistem kekebalan dengan pemberian terapi kortikosteroid potensi kuat. Kaneko menemukan properdin pada biopsi lesi awal psoriasis. Miura menemukan faktor B pada lesi psoriasis. Belew dkk. menemukan tanda aktivasi *complement* pada lesi yang dibuat secara eksperiment dengan mengaplikasikan *Malassezia ovalis* pada kulit yang utuh. Biopsi diambil 4 jam setelah pengaplikasian suspensi *M. ovalis* dan memperlihatkan keberadaan deposit properdin. Ohkohchi dkk. menggunakan sebuah alat radio-immunoassay untuk meneliti C4a dan C3a.

Mereka menemukan bukti bahwa peningkatan aktivitas *complement* pada sampel dari group psoriasis menunjukkan aktivasi jalur klasik daripada jalur alternatif. Pasien psoriasis memperlihatkan karakteristik lesi berupa *pinpoint* yang dilaporkan ternyata terdapat adanya peningkatan pada C3a. Pada sampel pasien psoriasis di Jerman dan Jepang, Dewald dkk. menemukan penurunan jumlah gen BF*F yang dibandingkan dengan kontrol lokal. Mereka menyimpulkan bahwa lokus BF berhubungan dengan HLA terkait psoriasis. Mereka juga melaporkan bahwa terdapat perbedaan pasien psoriasis dengan subjek sehat dalam hal kadar CIINH, C4bp, C3, C5, C9, Faktor B, Faktor H dan Faktor I. Ohkohci dkk. menemukan peningkatan kadar jalur alternatif mengontrol protein H dan protein I pada pasien psoriasis dibandingkan dengan subjek sehat, dan mereka menyimpulkan bahwa sistem *complement* terlibat dalam patogeneis perubahan inflamasi pada psoriasis.[6]

Acne vulgaris

Kandungan lesi acne dapat mengaktifkan sistem *complement* pada serum normal. Aktivasi ini meningkat dengan reagen

serum yang mengandung titer *anti-P. acne*. Efek reagen ini dapat menghilangkan preabsorpsi oleh sel *P.acne* dan mengindikasikan bahwa antibodi mungkin terlibat dalam reaksi ini. Imunoelektroforesis serum yang diinkubasi bersama dengan komedo memperlihatkan pembelahan C3, C4, dan Faktor B ketika terdapat ion Mg^{2+} dan Ca^{2+}. Ketika jalur klasik dihambat oleh khelasi ion Ca^{2+}, hanya C3 dan Faktor B yang membelah. Stimulasi serum acne juga mencerminkan konversi C4 menjadi C4d. Dengan demikian, komedo mungkin mengaktifkan *complement* melalui jalur klasik atau jalur alternatif.

Terdapat penelitian histologi yang mengindikasikan bahwa komedo besar jarang mengalami inflamasi sedangkan komedo kecil lebih sering menjadi lesi inflamasi. Penelitian sebelumnya memperlihatkan bahwa *P.acne* akan mengaktivasi *complement* pada serum normal pada konsentrasi rendah sebesar 75 ug/ml. Kemungkinan, peran *P.acne* pada komedo dalam mengaktifkan *complement* dengan cara menstimulasi konsumsi *complement* pada serum pasien *acne vulgaris* dan preabsorpsi ablasinya oleh sel *P. acne*.

Titer antibodi *P.acne* berhubungan dengan keparahan inflamasi pada *acne vulgaris* dan respon pasien tersebut baik dengan penyuntikan pada isi komedo, walaupun bukti adanya hubungan antara kadar antibodi dan mekanisme inflamasi belum sepenuhnya terbukti. Pada pasien *acne vulgaris* terdapat faktor di serum yang mengikat *P. acne* dengan pasti, dan antibodi dapat menambah konsumsi *complement* dari unsur komedo. Satu gangguan pada epitel folikel terjadi dan isi folikel akan menembus ke daerah dermis, *P.acne* akan mengaktivasi sistem *complement* dan berkontribusi pada terjadinya derajat inflamasi.[7]

Urtikaria kronik spontan

Mehran dkk. melakukan penelitian terhadap pasien urtikaria kronik spontan. Mereka meneliti tentang peran sistem *complement* pada kulit dan darah tepi sebanyak 30 pasien urtikaria kronik spontan yang diterapi dengan Omalizumab. Pada penelitian ini memperlihatkan bahwa aktivasi sistem *complement* terdapat di peredaran darah tepi dan kulit pasien. Pada awal pemeriksaan, mereka menemukan deposit *complement* C4d pada lesi kulit sebanyak 53% pasien, dan kadar C5a signifikan meningkat pada pasien dibandingkan dengan orang sehat. Hal ini mengindikasikan adanya aktivitas *complement* pada pasien urtikaria kronik spontan.

Penelitian tersebut menemukan adanya C4d di dinding pembuluh darah kecil dalam papila dermis pada mayoritas pasien. Penemuan ini memperlihatkan bahwa auto-antibodi IgG atau IgM di kulit dapat menyebabkan aktivasi *complement* dan mendukung hipotesis yang telah ada bahwa auto-antibodi IgG terlibat dalam patogenesis urtikaria kronik spontan. Deposit auto-antibodi pengikat *complement* pada kulit juga ditemukan pada kelainan *systemic lupus erythematosus* (SLE), yang mungkin merupakan patomekanisme yang sama pada urtikaria kronik spontan dan SLE. Pada lapisan dermis superfisial terdapat deposit C4d pada mayoritas pasien urtikaria kronik spontan. Hal ini tidak mengherankan karena deposit C4d dalam jumlah sedikit juga ada di kulit non lesi. Keberadaan deposit C4d pada kulit non lesi mengindikasikan bahwa terdapat proses penyembuhan atau kemungkinan daerah tersebut merupakan daerah setelah penyembuhan dari lesi, di mana ada sejak lesi urtikaria yang hilang timbul atau lesi yang menyebar ke arah perifer daripada aktivasi setempat sistem *complement*. Pada saat ini, urtikaria tidak diketahui apakah deposit C4d hanya terbatas di kulit saja.

Lebih jauh, hubungan antara deposit C4d, jumlah neutrofil dan jumlah infitrasi perivaskuler di daerah dermis superfisial memperlihatkan adanya infitrasi granulosit yang bersama-sama dengan aktivasi

complement setempat. Peran *complement* pada pasien urtikaria kronik spontan didukung oleh adanya kadar C5a dalam sirkulasi darah perifer yang meningkat dibandingkan dengan orang sehat. Aktivitas *complement* dan keberadaan C5a sangat penting untuk aktivasi basofil pada urtikaria, sehingga hasil ini mendukung peran *complement* dalam patogenesis urtikaria kronik spontan. Dari penelitan mereka, tidak ada hubungan antara keberadaan C4d dengan kadar C5a. Hal tersebut menjelaskan bahwa faktanya C4d berikatan secara kovalen dan tetap stabil di daerah sekitar endotel, dengan demikian C5a keluar pada saat pembersihan awal dari target organ.

Aktivasi *complement* disebabkan oleh auto-antibodi yang diketahui berada di pasien urtikaria kronik spontan, walaupun penelitian sebelumnya menunjukkan respon IgE dan IgG serupa dengan respon auto-antibodi. Dari semua paparan yang sudah ada, dapat diambil kesimpulan bahwa deposit C4d di lesi kulit dan peningkatan kadar C5a di sirkulasi darah perifer mengindikasikan adanya keterlibatan aktivasi *complement* dalam patogenesis urtikaria kronik spontan.[8]

Hidradenitis supurativa

Hidradenitis supurativa (HS) merupakan kelainan kulit yang mempunyai karakteristik pustul, berwarna merah terang. Lesi ini berpotensi menyebabkan kemotaksis dan aktivasi neutrofil sehingga terjadi pelepasan enzim dan memproduksi radikal oksigen pada kulit yang terkena, tetapi hal ini belum sepenuhnya diteliti. C3 dan terutama C5 merupakan produk jalur *complement* yang berpotensi menginfiltasi neutrofil dan mengaktifkan neutrofil pada daerah kulit yang terdapat lesi. Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa aktivasi sistem *complement* terlibat dalam HS.

HS dibagi menjadi 3 dengan *Hurley Staging System*. Pembagian ini berdasarkan keberadaan dan luas lesi, jaringan parut serta saluran sinus. Hurley tipe I merupakan lesi yang ringan, biasanya lesi berupa inflamasi nodul atau formasi abses, tunggal atau multiple tanpa saluran sinus dan jaringan parut. Hurley stage 2 merupakan lesi moderat, biasanya terdapat keberadaan abses yang berulang dan nodul dengan formasi saluran sinus atau jaringan parut yang tunggal atau multiple meluas yang memisahkan lesi. Terakhir adalah Hurley stage 3 yang merupakan lesi berat, biasanya terdapat saluran sinus yang menyebar dan saling berhubungan antar saluran sinus, terdapat jaringan parut dan abses di sekitar daerah tersebut.[11]

Kadar C5 dalam sirkulasi terlihat lebih banyak pada pasien HS dengan Hurley stage I daripada pasien dengan Hurley stage 2 dan Hurley stage 3, dimana tidak ada korelasi antara kadar C5-9 dengan keparahan HS dan kemungkinan mengindikasikan bahwa aktivasi *complement* mengambil alih proses sebelum proses HS pada Hurley stage 2 dan Hurley stage 3, sehingga menyebabkan kerusakan kulit yang ireversibel.

Pada histologi lesi pasien HS ditemukan terdapat overekspresi metaloprotein (MMPs), yang diberi nama MMP-2 dan MMP-8 pada kulit. MMP ini terdapat pada granula neutrofil dan mereka dilepaskan secara lokal, menyebabkan kerusakan matriks ekstraselular dan pembentukan formasi fistula. Hal ini menjelaskan bahwa anafilatoksin C5a ditemukan meningkat pada Hurley stage 1, kelebihan produksi C5a memediasi pengambilan neutrofil pada kulit di mana MMP dilepaskan. Hal ini menyebabkan kerusakkan kulit yang terlihat jelas pada Hurley stage II dan Hurley stage III. Pada kulit, terdapat korelasi antara TNF-α dengan MMP-2 dan MMP-8, dan memperlihatkan overproduksi TNF-α.

Pada pasien HS, kadar C5a dan C5b-9 ditemukan meningkat bila dibandingkan dengan kadar dalam sirkulasi pada kelainan

inflamasi sistemik lainnya seperti luka, sepsis dan kegagalan multi organ. Terdapat hipotesis bahwa C5a merupakan komponen penting untuk memproduksi TNF-α oleh monosit.

Penelitian HS dengan agen yang bertujuan untuk membidik ikatan sitokin proinflamasi seperti TNF-α dan interleukin-1β wajib digunakan untuk mempermudah dan membuat lebih akurat penilaian HS ketika biomarker memainkan peran penting. Hasil penelitian menyarankan bahwa faktor *complement* dalam plasma sebaiknya dievaluasi sebagai pengganti marker untuk penelitian dan juga disarankan untuk terapi potensial di masa yang akan datang.[10]

Sistemik Lupus Eritematosus

Penelitian pada pasien SLE, sebanyak 80% pasien pada pemerikaan ditemukan C4d pada dinding pembuluh darah dan juga pada perbatasan epidermis - dermis (pada 100% pasien SLE). Pada SCLE (*subacute cutaneous lupus erythermatosus*), deposit C4d ditemukan di daerah keratinosit epidermis.[8]

Patogenesis SLE adalah reaksi kompleks imun yang mengandung auto-antigen dan auto-antibodi yang mengaktifkan *complement*, sehingga menyebablan inflamasi pada jaringan. Formasi kompleks imun ini mengaktifkan *complement* melalui jalur klasik dengan perkiraan kadar antigen dari C3 dan C4 dan diukur fungsinya dengan menggunakan CH50 assay. Pada pasien dengan SLE derajat sedang atau aktif, penurunan kadar C4 terdeteksi, dengan kadar C3 bervariasi dari normal sampai agak sedikit rendah. CH50 biasanya dibawah normal.

Lebih dari 25% pasien SLE memperlihatkan penurunan kadar C4, berhubungan dengan kadar C4 subnormal dan CH50. Pada penelitian terdapat 3 pasien yang terdeteksi terdapat autoimun pada sel darah merahnya. Kelainan tersebut bermanifestasi sebagai anemia hemolitik autoimun, dan terdeteksi dengan menggunakan Coombs' test. Hasil Coombs' test meperlihatkan adanya deposit IgG, C3 dan C4 pada sel darah merah. Beberapa pasien juga terdapat autoantibodi antifosfolipid (dikenal sebagai anticardiolipin).

Pada pasien dengan kelainan sistemik terdapat kadar autoantibodi anti-dsDNA yang tinggi dan kadang-kadang terdapat kehadiran cyoglobulin tipe III pada serum yang mengandung poliklonal IgG dan C3. Pada penelitian lainnya di mana pasien SLE dibandingkan dengan orang sehat yang memilik autoantibodi anti C1q. Subjek ini kadang-kadang mempunyai bukti aktivasi *complement* jalur klasik, yang memperlihatkan penurunan kadar C3. Hal ini diperkirakan bahwa autoantibodi anti-C1q adalah penyebab dan bukan konsekuensi dari pengukuran aktivasi *complement* dalam serum dan kemungkian mekanisme seperti yang dijelaskan sebelumnya. Sampai saat ini, kerusakan jaringan pada SLE disebabkan oleh formasi kompleks imun yang menyebabkan aktivasi *complement*, yang pada akhirnya menyebabkan reaksi inflamasi dan luka.

Luka pada jaringan dimediasi oleh efek langsung aktivasi oleh enzim pada kaskade *complement*, koagulasi, dan jalur kinin bersaman dengan masuknya sel inflamasi termasuk leukosit polinuklear dan monosit. Aktivitas *complement* yang dimediasi oleh inflamasi termasuk pengikatan reseptor *complement*. Pengikatan ini merupakan reaksi opsonisasi dari komponen *complement* pada subkomponen C3b dan C4b, efek dari anafilatoksin C5a dan C3a, dan efek penyisipan sejumlah *membran attack complex* (MHC) pada sel membran. Sebagai kesimpulan bahwa jalur inflamasi beroperasi dari atas ke bawah pada kaskade *complement*, memperlihatan ligasi Fc dan reseptor *complement* memainkan peranan yang penting dalam ekspresi inflamasi yang dimediasi oleh kompleks imun.[9]

Vaskulitis

Peran aktivasi *complement* dalam patogenetis ANCAs (*Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies*) telah didukung oleh banyak penelitian yang dilakukan pada pasien MPO-ANCA dan PR3-ANCA IgG yang dapat mengaktivasi neutrofil untuk melepaskan faktor yang mengaktifkan *complement*. Percobaan pada hewan memperlihatkan peran penting aktivasi jalur alternatif pada penyakit MPO-ANCA. Tidak adanya penurunan secara nyata dari serum C3 dan C4 pada pasien ANCA, juga bersamaan dengan kekurangan C3 dan C4 pada glomerulus, kemungkinan kecil aktivasi *complement* sebagai mediator penyakit ANCA. Bagaimanapun juga, hal ini masih merupakan gunung bukti untuk menyelidiki pasien ANCA, mendukung patogenesis penting pada aktivasi *complement*, walapun pengamatan selanjutnya belum dikonfirmasi lebih lanjut.

Pengamatan penting pada pasien ANCA mendukung perang jalur alternatif *complement* yang dilaporkan oleh Zhao dkk. Mereka mengukur profil aktivasi *complement* plasma terhadap 66 pasien dengan penyakit ANCA aktif dibandingkan dengan profil 54 pasien ANCA remisi. Kadar plasma C3a, C5a, dan C5b-9 dan Bb lebih tinggi pada pasien dengan ANCA aktif dibandingkan dengan pasien ANCA remisi, di mana kadar properdin lebih rendah pada pasien ANCA aktif. Kadar plasma C4d pada ANCA aktif dan remisi tidak ada signifikan. Selain itu, kadar plasma Bb pada pasien ANCA aktif berkorelasi dengan persentase jumlah sel cresent pada biopsi ginjal, laju endap darah dan *Birmingham Vasculitis Activity Scores*. Penemuan ini mendukung aktivasi jalur alternatif, tetapi tidak jalur klasik atau jalur leptin.

Pemeriksaan imunohistokimia pada spesimen biopsi ginjal pada pasien ANCA memperlihatkan Bb, C3d, C3c, dan C5b-9 terdapat pada glomeruli dan arteri kecil. Hal ini mengkonfirmasi penemuan penelitian pada 7 pasien MPO-ANCA NCGN yang memperlihatkan deposit C5b-9, C3d, dan Faktor B, dan Faktor P pada glomeruli serta pembuluh darah kecil dengan vaskulitis aktif. *Mannose binding lectin* dan C4d tidak terdeteksi. Pengamatan ini mendukung peran jalur alternatif *complement* tetapi tidak pada jalur klasik atau jalur leptin pada patogenesis inflamasi yang diinduksi ANCA.

Dengan pengamatan pada pasien ANCA didapatkan bahwa peristiwa penting yang terjadi pada glomerulonefritis yang dimediasi ANCA dan vaskulitis merupakan aktivasi jalur alternatif, dengan neutrofil yang mengaktifkan ANCA, di mana C5a terdapat dalam ikatan antara reseptor C5a dengan neutrofil. Sebagai tambahan, C5a merupakan *chemoattractant* potensial bagi neutrofil. Oleh sebab itu, C5a yang merupakan komponen inflamasi selain menjadi pendukung inflamasi pada aktivasi *complement* pada ANCA, juga membuat peradangan yang menghasilkan kerusakan jaringan pada penyakit ANCA.[12]

Strategi Pengendalian *Complement*

Penelitian untuk memproduksi obat yang spesifik dalam mengendalikan *complement* sangat terbatas. Tantangan utama untuk membuatnya adalah mencari keseimbangan antara aktivitas *complement* yang tidak merusak jaringan sekitar dan mempertahankan fungsi sistem proteksi. Pada beberapa review dan penelitian eksperimental memperlihatkan berbagai peran *complement* dalam patogenesis penyakit kulit. Penemuan dan tujuan untuk mengaktifkan *complement* dalam berbagai penyakit kulit terangkum dalam tabel 1.[1]

Tabel 1 Ikhtisar *complement* pada penyakit kulit dan pemicu aktivitas *complement*

Penyakit kulit	Spesies	Sampel	Temuan terkait dengan *complement*	Pemicu yang diusulkan untuk aktivasi dan/atau hasil *complement*
		Ekstrak skuama	meningkat: C3a, C4a, C5a-des Arg	1.Antibodi natural anti-SC2/ 2.Pembelahan C5 oleh protease sering di SC3. 3. Produksi mikrobia. Aktivasi jalur alternative setelah trauma
		Biopsi kulit	deposit: C3b	IgG, IgM, deposit IgG
		Serum	meningkat: FB, Bb, C3, C3a, C3b, C4, C4a, C4b, C5-9, C1-INH, C4bBp, FH, FI menurun: properdin normal: C3bBb, C1s-C1-INH	*complement* sistemik tidak diaktifkan berdasarkan sirkulasi normal kompleks C3bBb dan C1s-C1-INH
	tikus	model psoriasis IMQ, C3 -/-	meningkat: C3 gen ekspresi pada tikus WT setelah terapi IMQ	-trigger: tidak diketahui -hasil: pertahanan terhadap perkembangan fenotip psoriasis pada tikus C3 -/-
Acne vulgaris	manusia	biopsi kulit	deposit C3b	1.P.acne 2.antibodi natural anti-SC 3. kompleks imun
		bioopsi kulit	gen menginduksi jalur *complement*	trigger: tidak diketahui
		serum	meningkat: C5a, C5b-9	PAMP dan DAMPS
		genom	defisiensi kongenital dari C1q, C1r, C1s, C4, C2, C4 variasis jumlah Salinan	1,menembus tolerasansi diri dan pembentukan auto-antibodi 2.pembersihan sel/debris apoptosis yang tidak efisien
		serum	meningkat: anti-C1q auto-antibodi	kompleks imun (anti-C1q), auto-antibodi
		biopsi kulit	deposit C3c dalam dinding pembuluh darah	kompleks imun
		serum	meningkat: C3d, C5b-9	kompleks imun
CU	manusia	serum	complement tergantung pelepasan histamine dari basophil dan sel mast	reaksi hipersensitivias tipe 2: auto-antibodi terhadap IgE-FcεR1α dan reseptor IgE
UV	manusia	serum	meningkat: anti-C1q auto-antibodi hipercompementemia	(anti-C1q) auto-antibodi kompleks imun
	manusia	biopsi kulit cairan bula	deposit: deposit linear membran basal dari C1q, C3b, C3d, C4, C4d, C5, C5b-9, FB, FH, properdin	antibodi-BP180 dan BP230 auto-antibodi
	tikus	C4 -/-, C5 -/-, Fb -/-, anti-mC1Q CVF *depletion*	deposit C3 membran dasar linier di hewan WT	-mekanisme: auto-antibodi anti BP180 dan BP230 -> antivasi jalur klasik, aktivasi jalur laternatif, (loop amplifikasi) -hasil complement pada tikus: proteksi melawan perkembangan BP

SC, stratum korneum; IMQ, imiquimod; HS, hidradenitis suppurativa; PAMP, pola molekuler terkait patogen; DAMPs, pola molekuler terkait bahaya; LE, lupus eritematosus; CSVV, vaskulitis pembuluh darah kecil kulit; CU, urtikaria kronis; UV, vaskulitis urtikaria; BP, pemfigoid bulosa.

Pengenalan neutrofil yang menyebabkan penyakit auto inflamasi, IL-1β dan TNF-α inhibitor telah terbukti bermanfaat untuk terapi penyakit auto inflamasi seperti penggunaan Adalimumab pada terapi HS. Kesuksesan penggunaan terapi ini berdasarkan penghambatan kemotaksis neutrofil. Telah dijelaskan bahwa C5a berperan sebagai pemanggil neutrofil dengan berikatan dengan C5aR1 yang terekspresi di neutrofil. Lebih jauh C5a menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler pada sel endotel dan mengaktifkan sistem imun adaptif. Interaksi netralisasi selektif C5a-C5aR menawarkan kesempatan untuk menghambat aktivasi *complement* tanpa mempengaruhi fungsi pertahanan *complement*.

Selain psoriasis, interaksi axis C5a-C5aR telah memperlihatkan manfaat dalam terapi HS. Menghalangi C5a dengan antibodi anti C5a memperlihatkan respon klinis terapi HS sebesar 85% dan hal ini menandakan hasil yang penting dalam terapi HS. Lebih jauh, terapi terbaru muncul yaitu, molekul kecil C5aR inhibitor (Avacopan), obat ini dapat diminum dan menunjukkan waktu paruh yang panjang, mempunyai efek samping yang terbatas dan dapat digunakan untuk terapi penyakit yang disebabkan oleh neutrofil, sebagai contoh *ANCA associated vasculitis*. Terapi lain yang digunakan adalah Eculizumab (Solitis) yang merupakan antibodi monoklonal rekombinant melawan C5. Eculizumab menghalangi jalur *complement* pada jalur ujung efektor dengan cara berikatan dengan C5 dan mencegah pembelahan C5b. Konsekuensinya, penekanan formasi C5b-9, meningkatkan kerawanan terhadap infeksi.

Di samping intervensi aksis C5a-C5aR pada penyakit auto inflamasi, intervensi aktivasi *complement* juga bermanfaat pada pemfigoid bulosa, yang memperlihatkan peran penting dari aktivasi *complement* pada penyakit bula autoimun. Sebuah catatan penting, terdapat penelitan dengan melibatkan inhibisi *complement* yang dilakukan pada pemfigoid bulosa. TNT-009 merupakan antibodi monoklonal terhadap C1s ketika mengkonversi C5 target dan leukotriene B4. Interaksi aksis C5a-C5aR dan penghambatan permanen pengambilan neutrofil mungkin merupakan terapi yang paling menarik dari inflamasi yang dimediasi *complement* pada penyakit kulit.[1]

KESIMPULAN

Complement merupakan sistem pertahanan non spesifik melawan mikro-organisme. Selain mempunyai peran protektif, regulasi aktivasi *complement* yang tidak benar dapat mengakibatkan kerusakan jaringan. Aktivasi *complement* lokal dan sistemik memperlihatkan beberapa penyakit kulit, apakah aktivasi *complement* signifikan patogenik pada berbagai penyakit kulit masih terus diinvestigasi. Walaupun penyebab yang mengaktivasi *complement* tidak dijelaskan pada penyakit kulit, tetapi antibodi dan deposit imun kompleks mempunyai peran penting pada aktivitas *complement*. Pada penelitian sebelumnya dengan menggunakan tikus yang kekurangan komponen *complement* memperlihatkan peran *complement* dalam patogenesis pemfigoid bulosa dan psoriasis. Lebih jauh, hasil penelitian fase IIa pada HS memperlihatkan hasil penggunaan antibodi monoklonal anti C5a. Hasil ini mengindikasi bahwa *complement* memediasi, mungkin pada penyakit inflamasi kulit, terutama neutrofil yang menyebabkan penyakit. Oleh sebab itu, penghambatan neutrofil melalui intervensi C5a-C5aR mungkin menarik untuk target intervensi penyakit inflamasi kulit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Panelius J, Meri S. Complement system in dermatological diseases - fire under the skin. Front Med (Lausanne). 2015 Jan 29;2:3.
2. Giang J, Seelen MAJ, van Doorn MBA, Rissmann R, Prens EP, Damman J. *Complement* Activation in Inflammatory Skin Diseases. Front Immunol. 2018;9:639.
3. Gavriilaki E, Brodsky RA. *Complement*opathies and precision medicine. J Clin Invest. 2020;130(5):2152-2163.
4. Abbas, Abul K, Litchtman, Andrew H, Pillai, Shiv. Effector Mechanisms of Humoral Immunity **In:** Basic Immunology, Functions and Disorders of The Immune System. Fifth Edition. Elsevier. 2016. p. 176-183.
5. Zarkasi, R. amd Suryaningrum, R.I., TATALAKSANA PASIEN PEMFIGOID BULOSA. Proceeding Book National Symphosium and Workshop Continuing Medical Education XIV. 2021.
6. Giang J, Seelen MAJ, van Doorn MBA, Rissmann R, Prens EP, Damman J. Complement Activation in Inflammatory Skin Diseases. Front Immunol. 2018 Apr 16;9:639.
7. Suva, Manoj. A Brief Review on Acne Vulgaris: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Research & Reviews: Journal of Pharmacology. 2015. 4. 1-12.
8. Alizadeh Aghdam M, van den Elzen M, van Os-Medendorp H, et al. Systemic and local evidence for *complement* involvement in chronic spontaneous urticaria. Clin Transl Allergy. 2021;11(5):e12011.
9. Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update Annals of the Rheumatic Diseases 2014;73:1601-1606.
10. Kanni T, Zenker O, Habel M, Riedemann N, Giamarellos-Bourboulis EJ. *Complement* activation in hidradenitis suppurativa: a new pathway of pathogenesis?. Br J Dermatol. 2018;179(2):413-419.
11. Ovadja ZN, Schuit MM, van der Horst CMAM, Lapid O. Inter- and intrarater reliability of Hurley staging for hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2019;181(2):344-349.
12. Charles Jennette J, Xiao H, Hu P. *Complement* in ANCA-associated vasculitis.Semin Nephrol. 2013;33(6):557-564.