

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi *Acne vulgaris*

Acne merupakan inflamasi yang paling sering terjadi pada kelenjar keringat pilosebaceous yang dikarakteristikan dengan produksi berlebihan sebum dan keberadaan komedo, papul, pustul, dan kista (Rycroft et al. 2010). Inflamasi kronis *Acne vulgaris* terpengaruh pada daerah *seborrheic*, terutama pada dada (15%), wajah (99%), dan punggung (60%). Lesi yang muncul ditandai dengan keberadaan komedo, erupsi papular, erupsi pustular, kista purulen, dan skar (Bergler-Czop et al. 2013; Layton 2010).

2.2. Epidemiologi *Acne*

Acne vulgaris adalah penyakit kulit yang paling sering diderita oleh masyarakat. Prevalensi *Acne vulgaris* yang terjadi di berbagai negara umumnya terjadi pada remaja dengan persentase lebih dari 80% (Rzany 2006; Bergler-Czop et al. 2013; Jankovic 2012). Penelitian yang dilakukan di Jerman (Ghods 2009) memperlihatkan secara umum prevalensi *Acne* pada murid sekolah menengah atas sebesar 93,3% dengan 94,4% merupakan siswa laki-laki dan 92% pada siswa perempuan. Tingkat keparahan sedang hingga keparahan yang berat ada 14%.

Angka kejadian *Acne* di India Selatan pada laki-laki lebih tinggi dari perempuan dengan rasio 1,25:1. Sedikit berbeda dengan prevalensi *Acne* di Malaysia yang menunjukkan rasio laki-laki dan perempuan sebesar 1:1,1 (Muthupalaniappen 2014). Sementara kejadian *Acne* pada usia yang lebih tua justru menunjukkan penderita perempuan lebih tinggi daripada laki-laki (Adityan 2009). Berdasarkan American Academy of Dermatology Classification, ada 25,2% pasien dengan *Acne* ringan, 50,5% dengan *Acne* sedang/moderat, dan 24,3% dengan *Acne* berat (Behnam 2013).

2.3. **Klasifikasi *Acne vulgaris***

Klasifikasi *Acne vulgaris* dibagi berdasarkan tingkat keparahannya. Tingkat keparahan ini sendiri ditentukan berdasarkan sistem skor (*scoring system*) pada tahun 1956, Pillsbury, Shelley, dan Kligman membagi tingkat keparahan *Acne* berdasarkan (Adityan 2009):

- Grade 1 : Komedo dan kista kecil pada wajah
- Grade 2 : Komedo dengan pustul dan kista kecil pada wajah
- Grade 3 : Banyak komedo, papul dan pustul inflamatory kecil maupun besar yang ekstensif, tetapi hanya mengenai wajah
- Grade 4 : Komedo yang banyak dan lesi yang dalam bergabung dan membentuk kanal, dan melibatkan wajah serta bagian atas batang tubuh.

Pada tahun 1958, James dan Tisserand dalam tulisannya mengenai terapi *Acne*, membagi *grading Acne* lainnya (Adityan 2009) :

- Grade 1: *Acne* non-inflamasi sederhana – komedo dan sedikit papul
- Grade 2 : Komedo, papul, dan sedikit pustul
- Grade 3 : Papul inflamasi besar, pustul, dan sedikit kista; bentuk yang lebih berat melibatkan wajah, leher, dan bagian atas batang tubuh
- Grade 4 : Lebih berat, dengan kista yang muncul secara konfluen (bersamaan)

Tahun 1990, American Academy of Dermatology membuat klasifikasi *Acne* berdasarkan tingkat keparahannya yaitu, ringan, sedang, dan berat (Feldman 2004).

- *Acne* ringan : Keberadaan sedikit atau beberapa papul dan pustul, tetapi tak ada nodul
- *Acne* sedang : Beberapa hingga banyak papul dan pustul, bersamaan dengan sedikit hingga beberapa nodul
- *Acne* berat : Jumlah papul dan pustul yang sangat banyak sebanyak nodul

Klasifikasi lain juga diberikan oleh FDA (Food and Drug Administration)(Schmitt et al. 2014) yang membagi *Acne* dalam beberapa tingkatan, antara lain:

- Grade 0 : Tak ada lesi *Acne*
- Grade I : Adanya komedo yang jarang dan satu atau lebih papul atau pustul
- Grade II : Beberapa lesi inflamasi, tetapi tak ada nodul
- Grade III : Banyak komedo, beberapa papul dan pustul, dan lebih dari satu nodul kecil
- Grade IV : Banyak papul dan pustul, beberapa nodul

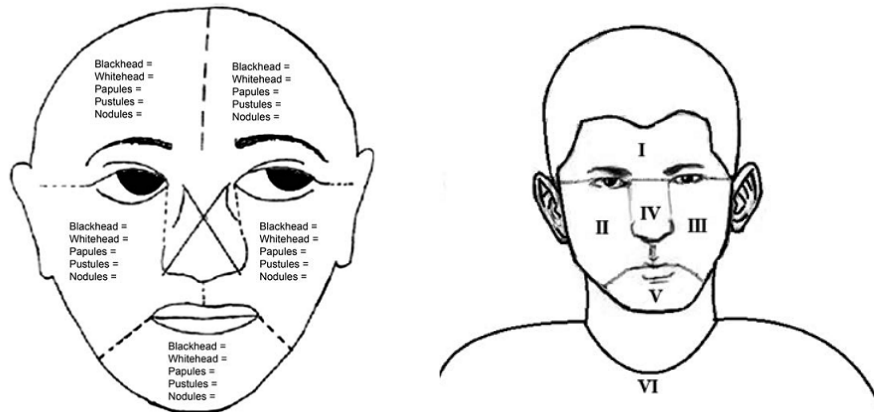
Ada kira-kira 25 skala pengukuran untuk menentukan tingkat keparahan *Acne*. Hingga tahun 1990, dilakukan konferen konsensus yang diadakan American Academy of Dermatology untuk menentukan baku emas (*gold standard*) *Acne vulgaris* yang juga menjadi FDA (Food and Drug Administration) global grade. Tingkatannya berupa:

- 0 = Normal, kulit bersih tanpa adanya *acne vulgaris*
- 1 = Kulit hampir bersih: jarang adanya lesi inflamasi yang tampak, dengan atau tanpa papul noninflamasi (papul tampak hiperpigmentasi)
- 2 = Beberapa lesi inflamasi tampak dengan sedikit lesi inflamasi (hanya papul/pustul, tanpa lesi kistik bernodul) = *mild severity*
- 3 = Lesi predominan noninflamasi, dengan lesi multipel inflamasi: beberapa hingga banyak komedo dan papul/pustul, ada atau dengan satu lesi kistik bernodul = *moderate severity*
- 4 = Lesi inflamasi tampak jelas: banyak komedo dan papul/pustul, dengan atau tanpa sedikit lesi kistik bernodul = *severe*
- 5 = Lesi predominan inflamasi yang berat: jumlah komedo yang bervariasi, banyak lesi kistik bernodul, papul/pustul

Metode penentuan tingkat keparahan *Acne* kembali dibuat pada tahun 1997, yaitu *Global Acne Grading System* (GAGS). Dalam sistem ini

dibagi lokasi *Acne* pada wajah, dada, dan punggung menjadi enam bagian (Gambar 2.1)(Doshi et al. 1997).

GAGS bertahan hingga sekarang dan banyak negara menganut sistem ini. Namun beberapa negara kemudian mengeluarkan metodenya sendiri-sendiri.



Gambar 2.1. Enam Area Predileksi *Acne*

Tabel 2.1. Penentuan Tingkat Keparahan *Acne*

Lokasi	Faktor (F)	Keparahan (S)	Lesi	Skor (FxS)
Dahi	2	0	Nol	
Pipi Kanan	2	1	Komedo	
Pipi Kiri	2	2	Papul	
Hidung	1	3	Pustul	
Dagu	1	4	Nodul	
Dada dan punggung atas	3			
Skor total				

Ringan(1-18), Sedang (19-30), Berat (31-38), Sangat berat (>39)

Tiap negara menganut cara yang berbeda-beda. Seperti Hongkong, India, Saudi Arabia, Malaysia, dan Turki menganut GAGS. Sementara Jepang menganut sistem Hayashi. Korea menganut Korean Acne Grading System. Inggris menganut Leeds Grading System. Amerika Serikat menganut Investigator's Global Assessment.

Dapat disimpulkan, dari tahun 1956 hingga tahun 1979 metode yang digunakan adalah dengan menghitung lesi. Tahun 1979 hingga 1985

penentuan *Acne* dilakukan secara fotografik. Pada tahun 1996 hingga tahun 1997 metode penentuan *Acne* kembali dilakukan dengan menghitung lesi (GAGS)(Ramli 2012).

Di Indonesia dipakai klasifikasi yang diterapkan di Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (Wasitaatmadja 2009), gradasi *Acne vulgaris* sebagai berikut :

1. Ringan, bila :

- beberapa lesi noninflamasi pada 1 predileksi
- sedikit lesi noninflamasi pada beberapa tempat predileksi
- sedikit lesi inflamasi pada 1 predileksi

2. Sedang, bila :

- banyak lesi noninflamasi pada 1 predileksi
- beberapa lesi noninflamasi pada lebih dari 1 predileksi
- beberapa lesi inflamasi pada 1 predileksi
- sedikit lesi inflamasi pada lebih dari 1 predileksi

3. Berat, bila :

- banyak lesi noninflamasi pada lebih dari 1 predileksi
- banyak lesi inflamasi pada 1 atau lebih predileksi

Keterangan:

- sedikit<5, beberapa 5-10, banyak>10
- Noninflamasi : komedo putih, komedo hitam, papul
- Inflamasi : pustul, nodus, kista

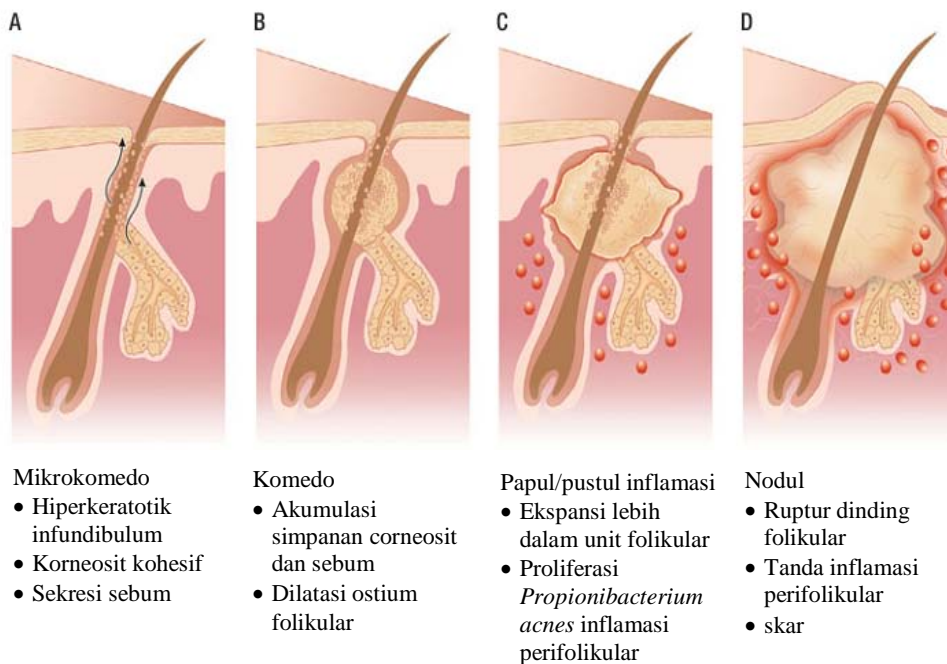
2.4. Faktor Resiko

Acne vulgaris merupakan kondisi yang umum terjadi pada remaja yang dapat mengakibatkan stres psikologis seperti cemas ataupun depresi. Faktor resiko yang signifikan terhadap terjadinya *Acne vulgaris* dapat berupa usia, jenis kelamin, diet, tipe kulit (berminyak, campuran, netral dalam perbandingan dengan kulit kering), dan kurangnya tidur (Wu et al. 2007).

Faktor hormonal juga dapat memperburuk kejadian *Acne*, terlebih pada perubahan hormonal pada remaja, perempuan atau wanita 7 hari sebelum menstruasi, wanita hamil, penggunaan obat kortikosteroid, androgen ataupun litium(Mayo Clinic 2011).

2.5. Patogenesis

Beberapa tulisan menjelaskan ada beberapa faktor utama penyebab terjadinya *Acne vulgaris* (Jain 2012; Rycroft et al. 2010; Jacyk 2003; Wolff & Johnson 2009; Titus 2012; Feldman 2004) antara lain, hiperkornifikasi duktus, peningkatan produksi sebum di bawah kontrol androgen, aktivitas abnormal mikrobia yang terjadi di duktus pilosebaceus (kolonisasi *Propionibacterium acnes*) dan faktor inflamasi.



Gambar 2.2. Patogenesis *Acne vulgaris*

2.5.1. Hiperkornifikasi

Hiperkornifikasi merupakan tanda awal terjadinya *Acne* dan biasanya dilanjutkan dengan inflamasi. Hal ini berkaitan dengan

hiperproliferasi duktal. Banyak faktor yang mengontrol hal ini seperti androgen, retinoid, komposisi sebum, dan sitokin. Siklus normal pembentukan folikel dan komedo berkaitan dengan terjadinya penyakit ini (Cunliffle 2003).

Acne merupakan perubahan pola keratinisasi pada kelenjar pilosebaceus. Peningkatan material keratin ini makin memadat dan memblok sekresi sebum. Keratin yang menyumbat inilah disebut sebagai komedo (Gambar 2.2)(Wolff & Johnson 2009).Diferensiasi folikular yang abnormal dan peningkatan kornifikasi memicu aktivitas kelenjar sebaceus dan hiperseborea, hiperkolonisasi bakterial, yang memicu inflamasi, dan reaksi imunologis (Zouboulis et al. 2005).

2.5.2. Aktivitas Abnormal Mikroba

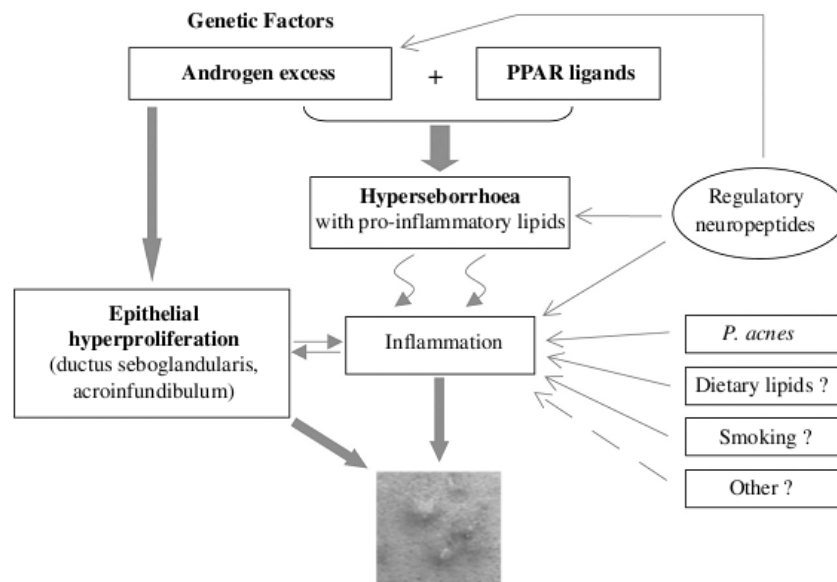
Keratinosit dapat menjadi respon imun kulit. Regulasi ini merupakan mekanisme pertahanan yang bertujuan memproteksi kulit yang normal dengan keberadaan mikroorganisme-mikroorganisme seperti, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), *Staphylococcus epidermidis*, dan *Malessezia furfur*. Kebanyakan flora normal ini tak menyebabkan penyakit secara klinis (Nagy 2005).

P. acnes merupakan bakteri gram + (positif) berbentuk batang, dan anaerobik. Bakteri ini merupakan flora normal yang hidup di folikel kulit. Jumlahnya tinggi pada penderita *Acne* (Jain 2012).

Diketahui adanya induksi dari *selective human β -Defensin-2* dan Interleukin-8 yang diekspresikan oleh keratinosit melalui *Toll-like receptory* yang juga memicu kejadian *Acne vulgaris* (Nagy et al. 2005).TLR2 diekspresikan pada lapisan basal dan infundibular keratinosit (Selway 2013). Reseptor TLR2 distimulasi sehingga konsentrasi interleukin 8 dan 12 (IL-8 dan IL-12) meningkat(Bergler-Czop &Brzezińska-Wcisło 2014). Aktivasi TLR dan sekresi interleukin dari keratinosit dapat menginisiasi kejadian pembentukan komedo (Selway 2013).

P. acnes berkontribusi dalam memicu inflamasi pada *Acne* dengan pelepasan enzim-enzim yang menyebabkan rupturnya dinding folikel dan rusaknya jaringan oleh lipase, protease, dan hyaluronidas. Protease yang dihasilkan akan mengaktifkan *protease-activated receptor* (PARs). PAR-2 secara berlimpah dihasilkan oleh keratinosit yang meregulasi permeabilitas homeostasis barrier, inflamasi, pigmentasi, dan penyembuhan luka dengan respon endogen dan eksogen yang bervariasi. PAR-2 juga dapat diaktifkan oleh organisme patogen yang memiliki aktivitas protease seperti, kutu rumah, kecoa, bakteri, ataupun parasit (Lee et al. 2010).

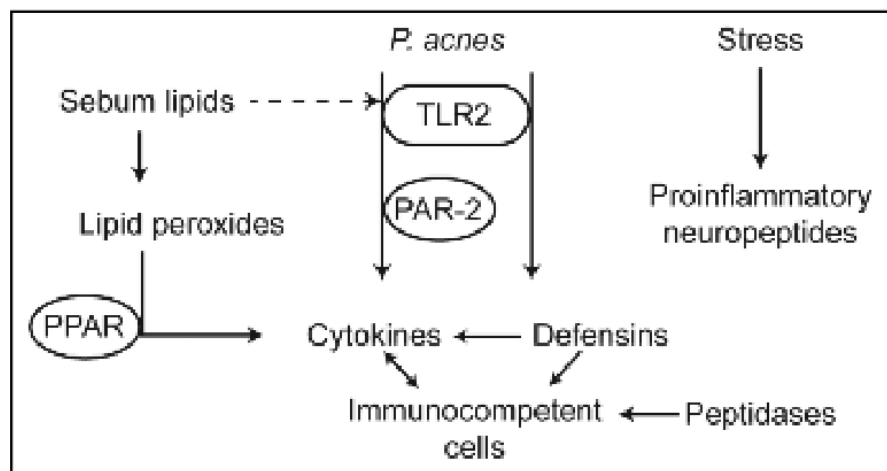
Androgen, *peroxisome proliferator activating receptor* (PPAR) ligands, regulator neuropeptida dengan aktivitas hormonal dan non hormonal, dan juga faktor lingkungan menginduksi hiperseborea, hiperproliferasi epitel di duktus seboglandularis, dan akro-infundibulum, serta ekspresi kemokin/sitokin proinflamasi dengan komedo dan lesi *Acne* inflamasi (Gambar 2.3) (Zouboulis CC et al. 2005).



Gambar 2.3. Aspek Moderen Patogenesis *Acne*

2.5.3. Faktor Inflamasi

Inflamasi pada *Acne vulgaris* terjadi pada lesi fase awal maupun pada fase akhir yang bermanifestasi pada munculnya papul dan pustul. Bukti adanya perkembangan lesi *Acne* pada fase awal inflamasi terjadi dengan peningkatan ekspresi mediator proinflamasi, seperti *E-selectin*, *Vascular adhesion molecule-1*, *interleukin-1*, *integrin*. Tanda inflamasi juga memicu pelepasan peptidase pada sebosit dan keratinosit. Selain itu inflamasi juga meningkatkan pengeluaran neuropeptida (*Corticotropin-releasing hormone*, *Melanocortin-1 receptor*, *substance P*) dan *Toll-like receptor* (yang diaktivasi oleh *P. acnes*). Perubahan biosintesis lipid pada inflamasi berhubungan dengan lipid sebaceous yang dipicu oleh lipid peroksida (Tanghetti 2013). Peningkatan sebum asam lemak bebas juga akan memicu sistem imun melalui ekspresi β -defensin-2 yang merupakan AMP (*antimicrobial peptide*) yang predominannya berada di kulit (Nakatsuji et al. 2010) (Gambar 2.4).

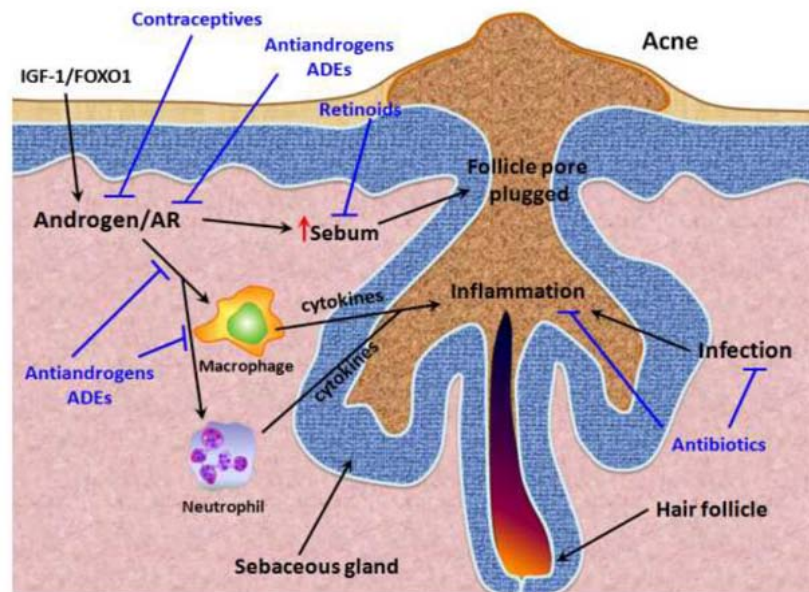


Gambar 2.4. Proses Inflamasi pada Fase Awal dan Akhir *Acne*

2.5.4. Faktor Hormonal

Acne mulai berkembang pada saat *adrenarche*, ketika kelenjar adrenal mulai memproduksi *dehydroepiandrosterone sulfate*, yang merupakan prekursor *testoster*. Kondisi di mana jumlah androgen yang berlebihan atau *hyperandrogenism* berkaitan dengan produksi sebum dan perkembangan keparahan *Acne* (Zouboulis et al. 2005).

Androgen dan reseptor androgen (RA) dapat memicu beberapa penyakit kulit, seperti alopesia dan *Acne vulgaris*. Kelenjar sebaceous kebanyakan mengandung enzim steroidogenik yang berguna sebagai konverter DHEA/DHEAS (DHEA sulfat) menjadi testosteron dan DHT (Lai et al. 2012).



Gambar 2.5. Faktor Hormonal terhadap Terjadinya *Acne*

Mekanisme androgen/RA dalam meregulasi aktivitas sebosit terhadap *Acne vulgaris* masih belum jelas, tetapi ada kemungkinan androgen dapat menyebabkan hal tersebut. RA dapat meningkatkan aktivitas *fibroblast growth factor receptor 2* (FGFR2) yang memicu perkembangan kelenjar sebaceous. RA juga diduga dapat memicu terjadinya lipogenesis pada sebosit melalui peningkatan ekspresi *sterol regulatory element binding proteins* (SREBPs). Androgen juga berpengaruh terhadap aktivitas *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) yang meregulasi perkembangan *Acne*. Androgen/AR diduga juga memicu terjadinya respon inflamasi makrofag dan neutrofil (Lai et al. 2012).

Sementara estrogen memiliki efek inhibisi terhadap produksi androgen dan secara tak langsung mengurangi sekresi sebum (Webster et

al. 2009; Zouboulis et al. 2011). Hal inilah yang mungkin menyebabkan kejadian *Acne* pada perempuan lebih rendah daripada laki-laki.

2.6. Gambaran Klinis

Gambaran *Acne* dapat berupa kulit yang berminyak, lesi noninflamasi (komedo blackheads maupun whiteheads), lesi inflamasi (papul, pustul, dan nodul), skar, dan pigmentasi (Cunliffle et. al 2014). Gambaran lesi pada *Acne* juga dapat menjadi dasar dalam diagnosa *Acne* (Feldman et al. 2004).

Gambar 2.6. Jenis-jenis Lesi pada *Acne*



Acne ringan (panah biru), pustul (panah hitam), dan lesi noneksoriasi (panah hijau)

Acne dengan komedo terbuka (blackheads)



Acne dengan komedo tertutup (whiteheads)

Acne ringan berpapul/pustul



Acne moderat inflamasi dengan papul dan pustul



Acne moderat inflamasi pada dagu



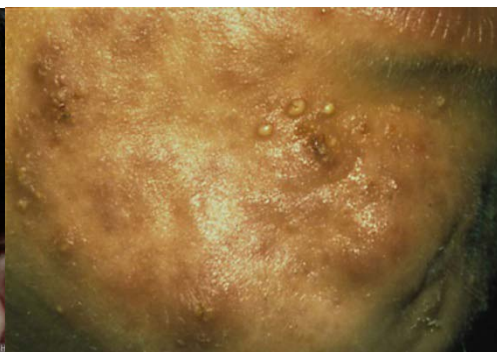
Acne berat



Hiperpigmentasi akibat Acne



Acne moderat



Acne berat inflamasi dengan banyak pustul dan nodul aktif inflamasi



Acne berat dengan nodul

Skar(Ice-pick scar)

2.7. Penatalaksanaan

Acne vulgaris merupakan penyakit multifaktorial yang memberi efek signifikan pada masyarakat. Modifikasi gaya hidup, termasuk konseling diet, memiliki hubungan dengan perkembangan *Acne*. Kombinasi terapi topikal biasanya diperlukan pada pasien yang memiliki inflamasi campuran dan *Acne* komedo, sementara medikasi oral biasanya pada kasus yang lebih berat dan luas seperti pada dada ataupun punggung (Bowe & Kober 2014).

Ada beberapa terapi yang bisa digunakan untuk mengatasi *Acne* (Vyas et al. 2014):

- a. Terapi topikal: terdiri dari antibiotik, retinoid, dan kombinasinya. Terapi topikal secara konvensional dapat berupa *lotion* yang mengandung *benzoyl peroxide*, *clindamycin*, *tretinoin*, *erythromycin*, *glycolic acid*, dan *tertinoin*. Terapi topikal juga dapat berupa krim, seperti *Adapalene*, *tazarotene*, *azelaic acid*, *tea oil*, dan *clindamycin*. Bentuk sediaan lainnya dapat berupa gel, seperti *salicylic acid*, *erythromycin*, *benzoyl peroxide*, *adapalene*, dan *dapsone*. Sediaan *emollient* sebagai terapi topikal contohnya, *sodium sulfacetamide-sulfur*.
- b. Terapi sistemik : termasuk antibiotik oral, retinoids, terapi hormonal. Terapi sistemik diindikasikan untuk penanganan *Acne* dengan tingkat keparahan sedang/moderat dan berat. Terapi

sistemik juga dipakai untuk *Acne* yang resisten dengan penanganan topikal ataupun *Acne* yang sudah menyelimuti sebagian besar permukaan tubuh. Terapi sistemik dapat berupa antibiotik oral *tetracyclines* (*doxycycline*, *minocycline*, *lymecycline*) dan *macrolides* (*erithromycin* dan *azithromycin*). Sementara untuk terapi hormonal dapat berupa *spironolactone*, *prednisone*, *dexamethasone*, *cyproterone acetat/ethinyl estradiol*(oral *contraceptives*), *levonorgestrel/ethinyl estradiol*.

- c. Terapi lainnya : di luar dua kategori di atas, seperti pembentukan permukaan baru (*resurfacing*), pengelupasan (*dermabrasion* *chemical peels*), *xenografts*, *heterograft*, *autograft*, dan transplantasi lemak.

Dalam penelitian yang sama juga disampaikan mengenai pengobatan berbasis pembawa (*Carrier-based drug*) sebagai pengobatan baru pada *Acne*. Pengobatan ini melibatkan *liposome*, *niosome*, *liposphere*, *microsponge*, *microemulsion*, *microsphere*, *solid lipid nanoparticles*, *hydrogel*, dan *aerosol foams*.