

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Akne vulgaris

2.1.1. Definisi

Akne vulgaris merupakan gangguan dari unit pilosebacea yang sering dijumpai, dikarakteristikkan dengan adanya papul folikular non inflamasi (komedo) dan adanya papul inflamasi, pustul, nodul dan kista pada bentuk yang berat. Akne vulgaris mengenai daerah kulit dengan populasi kelenjar sebacea yang paling padat; antara lain pada daerah wajah, dada bagian atas, dan punggung. Akne vulgaris yang berat dapat memberikan dampak psikologis dan fisik berupa stres emosional, depresi dan skar yang permanen.^{1,3}

2.1.2. Epidemiologi

Pasien akne vulgaris diperkirakan mengenai 79-95% pada usia remaja.¹⁴ Pada pria dan wanita yang berusia lebih dari 45 tahun, 40-45% diantaranya memiliki akne vulgaris pada wajah, dimana pada 12% wanita dan 3% pria menetap hingga usia pertengahan.¹⁵ Meskipun demikian, hanya ada beberapa penelitian mengenai prevalensi akne vulgaris pada remaja di Asia. Dalam suatu penelitian yang dilakukan terhadap 1.045 remaja usia 13-19 tahun di Singapura, hasilnya memperlihatkan bahwa 88% diantaranya ternyata menderita akne vulgaris. Dari jumlah tersebut, 51,4 % diklasifikasikan sebagai akne vulgaris ringan, 40 % akne vulgaris sedang dan 8,6 % akne vulgaris berat.¹⁶

Saat memasuki usia dewasa, prevalensi akne vulgaris akan menurun. Namun demikian pada wanita kejadian akne vulgaris dapat terus berlanjut hingga usia dekade ke tiga atau lebih lama

lagi. Pada pria umumnya akne vulgaris lebih cepat berkurang, namun pada penelitian diketahui bahwa justru gejala akne vulgaris berat terjadi pada pria.¹ Akne vulgaris nodulokistik dilaporkan lebih sering terjadi pada pria kulit putih dibandingkan kulit hitam, dan satu penelitian menemukan bahwa akne vulgaris lebih berat pada pasien-pasien dengan genotip XYY.¹

2.1.3. Etiologi dan patogenesis

Patogenesis akne vulgaris bersifat multifaktorial. Ada 4 faktor penting yang dianggap berperan dalam perkembangan suatu lesi akne vulgaris. Faktor-faktor tersebut antara lain hiperproliferasi folikuler epidermal, peningkatan produksi sebum, peningkatan aktivitas *P. acnes* dan inflamasi.^{1,3}

Hiperproliferasi epidermal folikular adalah kejadian yang pertama sekali dikenal dalam perkembangan akne vulgaris. Penyebab pasti yang mendasari hiperproliferasi ini tidak diketahui. Saat ini, ada 3 buah hipotesis yang telah diajukan untuk menjelaskan mengapa epitelium folikular bersifat hiperproliferasi pada individu dengan akne vulgaris. Pertama, hormon androgen, yang telah dikenal sebagai pencetus awal. Komedo, lesi klinis yang menyebabkan pembentukan sumbatan pada muara folikular, mulai timbul disekitar usia pubertas pada orang-orang dengan akne vulgaris. Derajat akne vulgaris komedonal pada usia prapubertas berhubungan dengan kadar hormon androgen adrenal yaitu *dehydroepiandrosterone sulphate* (DHEA-S). Apalagi, reseptor hormon androgen ditemukan pada folikel-folikel dimana komedo berasal. Selain itu individu dengan malfungsi reseptor androgen ternyata tidak akan mengalami akne vulgaris. Kedua, perubahan komposisi lipid, yang telah diketahui berperan dalam perkembangan akne. Pada pasien akne biasanya mempunyai produksi sebum yang berlebihan dan kulit yang berminyak. Produksi sebum yang berlebihan ini dapat melarutkan lipid epidermal

normal dan menyebabkan suatu perubahan dalam konsentrasi relatif dari berbagai lipid. Berkurangnya konsentrasi asam linoleat ditemukan pada individu dengan lesi akne vulgaris, menariknya keadaan ini akan normal kembali setelah pengobatan yang berhasil dengan menggunakan isotretinoin. Penurunan relatif asam linoleat dapat mengaktifkan pembentukan komedo. Inflamasi adalah faktor hipotesis ketiga yang terlibat dalam pembentukan komedo. *Interleukin-1 α* adalah suatu sitokin proinflamasi yang telah digunakan pada suatu model jaringan untuk menginduksi hiperproliferasi epidermal folikular dan pembentukan akne vulgaris. Walaupun inflamasi tidak terlihat baik secara klinis maupun mikroskopis pada lesi awal akne vulgaris, ia tetap memainkan peran yang sangat penting dalam perkembangan akne vulgaris dan komedo.³

Peningkatan produksi sebum adalah faktor kunci yang berperan dalam pembentukan akne vulgaris. Produksi dan ekskresi sebum diatur oleh sejumlah hormon dan mediator yang berbeda. Hormon androgen khususnya, meningkatkan pembentukan dan pelepasan sebum. Kebanyakan pria dan wanita dengan akne vulgaris memiliki kadar hormon androgen yang bersirkulasi dalam jumlah yang normal.³

P.acnes merupakan suatu organisme mikroaerofilik yang ditemukan pada banyak lesi akne vulgaris. Walaupun tidak ditemukan pada lesi yang paling awal dari akne vulgaris, *P.acnes* ini hampir pasti dapat ditemukan pada lesi-lesi yang lanjut. Adanya *P.acnes* akan meningkatkan proses inflamasi melalui sejumlah mekanisme. *P.acnes* menstimulasi inflamasi melalui produksi mediator-mediator proinflamasi yang berdifusi melalui dinding folikel. Penelitian terkini menunjukkan bahwa *P.acnes* mengaktifkan *toll-like receptor-2* pada monosit dan neutrofil. Aktivasi *toll-like receptor-2* ini kemudian akan memicu produksi sitokin proinflamasi yang multipel, seperti IL-12, IL-8, dan TNF. Hipersensitivitas terhadap *P.acnes* dapat juga

menjelaskan mengapa beberapa individu mengalami akne vulgaris inflamasi sedangkan yang lain tidak.³

Inflamasi mungkin merupakan suatu fenomena primer atau sekunder. Kebanyakan bukti sampai saat ini menyatakan bahwa akne vulgaris merupakan suatu respons inflamasi sekunder terhadap *P. acnes*. Meskipun demikian, ekspresi IL-1 α telah diidentifikasi dalam mikrokomedo dan dapat berperan dalam pembentukan akne vulgaris.³

Faktor-faktor lain yang berperan pada patogenesis akne adalah usia, ras, familial, makanan, cuaca/musim, stres psikologis yang dapat secara tidak langsung memicu peningkatan proses patogenesis tersebut.^{1,2,4}

Akhir-akhir ini stres oksidatif diketahui berperan penting dalam patogenesis akne vulgaris. Terdapat laporan yang menyatakan bahwa ROS, dibentuk oleh neutrofil pada dinding folikel untuk membunuh mikroorganisme. Produksi ROS yang berlebihan menyebabkan iritasi dan penghancuran jaringan sehat sekitarnya bersamaan dengan dinding folikel. Peristiwa ini mungkin menghasilkan inflamasi pada akne vulgaris.⁹

2.1.4. Gambaran klinis

Lesi kulit pada akne vulgaris adalah erupsi polimorf dengan gejala predominan salah satunya berupa komedo, papul yang tidak beradang dan pustul, nodul dan kista yang beradang. Tempat predileksi akne vulgaris adalah pada daerah dengan jumlah kelenjar sebacea yang padat seperti wajah, bahu, dada bagian atas dan punggung bagian atas. Umumnya keluhan pasien adalah keluhan estetik walaupun terkadang dapat disertai rasa gatal.^{1,2}

Komedo adalah gejala patognomonik pada akne vulgaris berupa papul milier yang ditengahnya mengandung sumbatan sebum, komedo dapat terbagi dua yaitu komedo terbuka (*black head, open comedo*) berwarna hitam karena mengandung unsur melanin yang teroksidasi dan komedo tertutup (*white head, close comedo*) yang letaknya lebih dalam dan tidak mengandung unsur melanin.^{1,2}

2.1.5. Gradasi Akne Vulgaris

Gradasi akne vulgaris adalah suatu metode subjektif yang digunakan untuk menetapkan keparahan akne berdasarkan observasi lesi yang dominan, evaluasi keberadaan/ketidakberadaan lesi inflamasi dan luasnya area kulit yang terlibat. Hasil dari sistem gradasi ini akan menghasilkan pembagian akne vulgaris menjadi beberapa derajat keparahan tertentu. Terdapat beberapa sistem gradasi yang dikenal untuk akne vulgaris, namun tidak ada satu sistem pun yang diterima secara universal. Dikatakan suatu sistem gradasi dianggap ideal apabila, akurat dan reproduktif, memiliki kapasitas dokumentasi untuk verifikasi dimasa depan, sederhana digunakan untuk beberapa kali pemantauan, tidak memakan waktu, murah dan sederhana, merefleksikan kriteria subjektif seperti faktor psikologis.¹⁷

a. Pillsbury (1963)

Gradasi akne vulgaris menurut pillsbury adalah sebagai berikut ¹⁷

Derajat 1 : Komedo dimuka

Derajat 2 : Komedo, papul, pustul dan peradangan lebih dalam di muka

Derajat 3 : Komedo, papul, pustul dan peradangan lebih dalam di muka, dada, punggung.

b. Sjarif M. Wasitaatmadja(1982)

Dari bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo membuat gradasi akne vulgaris sebagai berikut:²

- 1) Ringan, bila :
 - Beberapa lesi tak beradang pada 1 predileksi
 - Sedikit lesi tak beradang pada beberapa tempat predileksi
 - Sedikit lesi beradang pada 1 predileksi
- 2) Sedang, bila:
 - Banyak lesi tak beradang pada 1 predileksi
 - Beberapa lesi tak beradang pada lebih dari 1 predileksi
 - Beberapa lesi beradang pada 1 predileksi
 - Sedikit lesi beradang pada lebih dari 1 predileksi
- 3) Berat, bila:
 - Banyak lesi tak beradang pada lebih dari satu predileksi
 - Banyak lesi beradang pada 1 atau lebih predileksi

Catatan : sedikit <5, beberapa 5-10, banyak > 10 lesi

tak meradang : komedo, papul

meradang : pustul, nodus dan kista

c. International consensus conference on Acne classification system

Sistem ini membuat gradasi akne vulgaris sebagai berikut:¹⁷

- 1) Ringan: terdapat sedikit komedo, papul dan pustul,tidak terdapat nodul
- 2) Sedang : terdapat beberapa komedo papul dan pustul, sedikit hingga beberapa nodul
- 3) Berat : banyak komedo, papul, pustul dan nodul

Catatan: sedikit <5, beberapa 5-10, banyak > 10 lesi.

d. The global acne grading system (GAGS)

Doshi, Zaheer, Stiller (1997) membuat suatu sistem yang dinamakan GAGS. Sistem ini membagi wajah, dada dan punggung menjadi 6 area (dahi, pipi kanan dan kiri, hidung, dagu, dada dan punggung)¹⁷

| <i>The global acne grading system (GAGS)</i> | |
|--|---------------|
| <i>Location</i> | <i>Factor</i> |
| <i>Forehead</i> | 2 |
| <i>Right cheek</i> | 2 |
| <i>Left cheek</i> | 2 |
| <i>Nose</i> | 1 |
| <i>Chin</i> | 1 |
| <i>Chest and upper back</i> | 3 |

Tabel 1.The global acne grading system

*Dikutip sesuai dengan aslinya sesuai kepustakaan no 17

Catatan: masing-masing lesi diberikan penilaian berdasarkan keparahan: tidak ada lesi=0, komedo=1, papul=2, pustul=3, nodul=4. Skor dari tiap area(lokal skor) dikalkulasi dengan menggunakan formula. Lokal skor =faktor x grade (0-4). Skor global merupakan pejumlahan lokal skor dan keparahan akne dinilai dengan skor global.Skor 1-18 dianggap ringan. Skor 31-38 sedang, dan >39 sangat berat.

2.1.6. Diagnosis

Diagnosis akne vulgaris merupakan suatu diagnosis klinis yang ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Pada kasus-kasus tertentu, dibutuhkan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan laboratorium darah dan biopsi histopatologi.¹

Pemeriksaan laboratorium tidak diindikasikan pada pasien dengan akne vulgaris kecuali pada kasus-kasus hiperandrogenisme, *dismenorrhea* atau hirsutisme. Parameter yang diperiksa antara lain hormon DHEA-S untuk menentukan fungsi adrenal, testosteron dan *free* testosteron untuk aktivitas ovarium, *luteinizing hormone / Follicle stimulating hormone* (LH/FSH) untuk aktivitas *polycystic ovarian syndrome* (PCOS) dan prolaktin untuk mengidentifikasi suatu gangguan hipofisis yang mungkin terjadi. Kultur lesi kulit dilakukan untuk mengeksklusikan kemungkinan folikulitis gram negatif.^{1,2,4}

Pemeriksaan histopatologis memperlihatkan gambaran yang tidak spesifik berupa serbuk sel radang kronis disekitar folikel pilosebacea dengan masa sebum didalam folikel. Pada kista radang sudah menghilang diganti dengan jaringan ikat, cairan sebum yang bercampur darah, jaringan mati dan keratin. Selanjutnya dapat terjadi fibrosis dan skar.^{1,2}

2.1.7. Diagnosis banding

Diagnosis akne vulgaris biasanya cukup mudah, namun terkadang masih sering salah dalam mendiagnosis. Beberapa kondisi yang sering menyerupai akne vulgaris diantaranya adalah erupsi akneiformis, folikulitis, rosasea, dermatitis perioral, adenoma sebacea, keratosis pilaris, milia dan siringoma. Penyakit-penyakit ini umumnya tidak memiliki komedo.¹⁻⁴

Erupsi akneiformis yang diinduksi oleh obat misalnya kortikosteroid, INH, barbiturat, bromida, yodida, difenilhidantoin, trimetadion, ACTH dan lainnya. Klinis berupa erupsi papulo pustul mendadak tanpa adanya komedo di hampir seluruh bagian tubuh. Dapat disertai demam dan dapat terjadi diseluruh usia.¹⁸

Folikulitis adalah peradangan pada folikel rambut yang dapat disebabkan *Staphylococcus aureus* atau *Pytirosporum ovale*. Lesi berupa papul atau pustul yang eritematosa dan ditengahnya terdapat rambut, biasanya multipel. Tempat predileksi biasanya ditungkai bawah. Sedangkan lesi *Pityrosporum folliculitis* berupa papul-papul dan kadang-kadang pustul superfisial dengan dasar kulit eritematosa yang tidak berbatas tegas disertai rasa gatal ringan, dan umumnya berlokasi pada badan bagian atas. Kultur dari lesi di kulit untuk menyingkirkan folikulitis gram negatif harus dilakukan jika tidak terdapat respon terhadap pengobatan atau jika tidak ada perbaikan.¹⁹

Rosasea adalah peradangan kronik di daerah muka dengan gejala eritema, pustul dan telengiektasis dan kadang-kadang disertai hipertrofi kelenjar sebacea. Sering ditemukan pada wanita usia 30-50 tahun. Tidak terdapat komedo kecuali bila terjadi bersamaan dengan akne vulgaris.^{20,21}

Dermatitis perioral terjadi terutama pada wanita usia 25-30 tahun dengan gejala klinis polimorfik eritema, papul, pustul disekitar mulut yang terasa gatal. Penyebabnya tidak diketahui, walaupun banyak pasien menyebutkan adanya riwayat pemakaian kortikosteroid topikal, yang dapat mencetuskan penyakit ini.^{20,21}

Adenoma sebacea timbul pada awal masa remaja yang ditandai dengan adanya lesi-lesi berwarna merah seperti daging pada daerah dahi, pipi dan terutama disekitar hidung. Adenoma sebacea merupakan istilah yang kurang tepat, karena secara histologis ditemukan adanya angiofibroma

dan trikoepitelioma. Kelainan lain yang ditemukan adalah sebuah *shagreen patch* diatas sakrum, fibroma periungual, epilepsi dan retardasi mental. Sukar dibedakan jika adenoma sebacea timbul bersama-sama dengan akne vulgaris.²⁰

Keratosis pilaris adalah gangguan keratinisasi genetik pada folikel rambut kulit yang bermanifestasi dalam bentuk papul keratotik yang folikulosentrik dan kasar. Tempat predileksi terutama pada lengan atas dan paha bagian luar. Sering mengenai wanita pada dekade pertama kehidupan.²²

Milia adalah bagian dari kista epidermoid yang berisi keratin, dapat berasal dari duktus kelenjar keringat atau folikel pilosebacea. Lesi berupa papul-papul kecil, berwarna putih atau sedikit kuning, berlokasi pada kelopak mata atau daerah infraorbital. Sering timbul pada wanita segala usia.²⁰

Siringoma adalah neoplasma jinak yang berasal dari kelenjar keringat ekrin. Sering mengenai wanita pada usia pubertas. Lesi kulit berupa papul kecil berwarna kuning atau sama dengan kulit, berkelompok dan simetris. Predileksi pada bagian atas pipi dan kelopak mata bawah.²⁰

2.2 SUPEROKSIDA DISMUTASE (SOD)

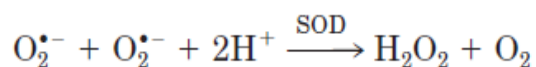
Mekanisme aerobik seperti pada manusia, menghasilkan ROS sebagai hasil dari respirasi aerobik dan oksidasi substrat. Sejumlah kecil ROS termasuk radikal hidroksil, anion superoksida, dan hidrogen peroksida, secara terus menerus dihasilkan pada organisme aerobik sebagai respon terhadap rangsangan eksternal dan internal. Kadar yang rendah dari ROS sangat diperlukan dalam berbagai proses biokimia, termasuk penyampaian pesan intraselular dalam diferensiasi sel

dan progresi sel atau terhentinya pertumbuhan, apoptosis, imunitas, dan perlawanan terhadap mikroorganisme. Sebaliknya dosis tinggi dan atau pembuangan ROS yang tidak adekuat dalam stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan metabolik yang parah terhadap makromolekul biologis.^{11,23-26} Selain itu ROS juga bisa dihasilkan oleh faktor-faktor eksogen/eksternal seperti ultraviolet, polutan, merokok dan sebagainya.^{27,28}

Antioksidan merupakan suatu elemen dari serangkaian proses yang memperlambat oksidasi radikal bebas in vivo. Istilah antioksidan mencakup semua proses yang memperlambat atau menghentikan oksidasi radikal bebas. Proses antioksidan termasuk, yang pertama adalah mengurai radikal untuk mencegah penyebarannya, yang kedua hidrolisis enzimatis dari ikatan ester untuk membuang asam lemak peroksidase dari lemak/ lipid, yang ketiga membuang transmisi ion metal dan keempat reduktase peroksidase yang dikatalisasi enzim.²⁹

Tubuh sebenarnya memiliki sistem pertahanan antioksidan yang non enzimatis dan enzimatis termasuk Superoksida Dismutase (SOD), *Gluthation Peroxidase* (GPX), *Catalase* (CAT), *Ascorbid Acid* (vitamin C), *α-tocopherol* (vitamin E), *Gluthatione* (GSH), *β carotene*, dan vitamin A, yang dapat dinilai menggunakan uji *photometric assay*. Adanya keseimbangan antara aktivitas dan kadar intra selular dari antioksidan ini, penting untuk pertahanan hidup organisme dan kesehatannya.^{11,23-26}

Superoksida dismutase (SOD) adalah enzim antioksidan yang mengkatalisis dismutasi dari anion superoksida yang sangat reaktif menjadi O₂ dan H₂O₂ yang kurang reaktif.^{23,24}



*Dikutip sesuai dengan aslinya sesuai kepustakaan no 23

Pada manusia terdapat tiga bentuk SOD yaitu, sitosolik Cu/Zn-SOD, mitokondria Mn-SOD, dan ekstra seluler SOD (EC-SOD). Semua tipe SOD mengikat satu anion seperti *azide* dan *fluoride* tetapi dijumpai perbedaan signifikan saat SOD terikat dgn Fe, Mn atau Cu/Zn – SODs. Cu/Zn secara kompetitif dihambat oleh N₃, CN dan F.²⁵

Cu/Zn- SOD (SOD1) merupakan bentuk enzim lainnya yang telah terjaga sepanjang evolusi. Enzim ini memiliki dua sub unit yang diidentifikasi sekitar 32 kDa. Cu/Zn-SOD diyakini berperan penting dalam pertahanan antioksidan lini pertama.²³

Mn-SOD adalah homotetramer 96 kDa yang mengandung satu atom unit *manganese* per subunit yang memiliki siklus dari Mn III ke Mn II dan kembali ke Mn III selama dua tahap superoksida dismutase.²³

Lokasi yang mungkin dari pembentukan ROS adalah didalam mitokondria.²³ Di dalam seluruh sel, pada fase istirahat, bagian utama dari O₂ yang dihasilkan mitokondria diturunkan oleh SOD mitokondria dan sebagian lainnya akan berdifusi dalam sitosol. Pada sel muskular, 65-85% aktivitas SOD dilakukan didalam sitosol. Ada beberapa bentuk lain dari SOD yang terdapat pada tubuh (lihat tabel 2). *Manganese* adalah merupakan kofaktor dari bentuk Mn-SOD, dimana ini terdapat didalam mitokondria sama seperti tembaga dan zink, yang juga merupakan kofaktor dari Cu-Zn-SOD, yang terdapat didalam sitosol.²⁴

SOD ekstraseluler (EC – SOD) merupakan suatu enzim glikoprotein yang mengandung tembaga dan zink, sekretori, tetramerik, dengan suatu afinitas yang tinggi bagi glikosaminoglikan tertentu seperti heparin dan heparan sulfat.²³

Diantara kelompok – kelompok enzim, SOD merupakan bagian penting dari antioksidan intraseluler yang memiliki kapasitas sel hidup yang mencegah trauma oksidasi dan menjaga hemostasis.¹²

| <i>Antioxidants</i> | <i>Cofactor</i> | <i>Cellular location</i> | <i>Targets</i> |
|---------------------|------------------------|---|--|
| <i>Mn-SOD</i> | <i>Manganese</i> | <i>Mitochondria</i> | <i>Anion Superoxide Peroxynitrite</i> |
| <i>Cu-Zn-SOD</i> | <i>Copper Zinc</i> | <i>Cytosol- mitochondria(membrane)</i> | <i>Anion Superoxide Peroxynitrite</i> |
| <i>CAT</i> | <i>Iron</i> | <i>Peroxisome, cytosol and mitochondria</i> | <i>Hydrogen peroxide</i> |
| <i>GPX</i> | <i>Selenium</i> | <i>Cytosol and mitochondria</i> | <i>Hydrogen peroxide Peroxynitrite</i> |

CAT= Catalase; GPX= Gluthation peroxide; SOD= Superoksida dismutase

Tabel 2. Lokasi dan cara kerja enzim antioksidan.

*Dikutip sesuai dengan aslinya sesuai dengan kepustakaan no 23.

Oksigen merupakan komponen penting dan vital pada manusia, yang dapat menjadi ROS. Radikal ini dibentuk dengan mereduksi oksigen di air. Secara normal produksi radikal ini lambat dan radikal-radikal ini dihilangkan oleh enzim antioksidan yang ada di sel. SOD, CAT dan G6PD ini merupakan enzim antioksidan yang penting. MDA merupakan produk akhir dari peroksidasi lemak dan ini merupakan salah satu indikator untuk stres oksidatif. Jika enzim SOD dan CAT tidak cukup untuk stres oksidatif, akan memberikan efek dengan mengawali peroksidasi lemak pada membran organ dan sel.¹⁰

Kontrol produksi ROS penting untuk fungsi sel fisiologis. ROS yang meningkat ditangkap oleh SOD.^{8,30}

SOD mengkonversi radikal bebas superoksida anion, merusak semua sel yang hidup menjadi hidrogen peroksida dan oksigen molekular.³⁰

Stres oksidatif diketahui berperan penting pada berbagai penyakit seperti penyakit sistemik (kardiovaskular, diabetes melitus, lupus eritematosus sistemik, artritis reumatoid), bahkan keganasan dan proses penuaan.^{31,32}

2.3 Akne vulgaris dan Superoksida dismutase (SOD)

Akne vulgaris merupakan kelainan inflamasi kronis pada folikel pilosebacea dengan penyebab yang belum sepenuhnya diketahui. Empat faktor utama yang berperan dalam patogenesis akne vulgaris, hiperplasia kelenjar sebacea dan peningkatan sekresi sebum, hiperkornifikasi saluran pilosebacea, kolonisasi abnormal, terutama *P.acnes*, dan inflamasi. Penelitian terbaru etiopatogenesis akne vulgaris difokuskan pada peranan radikal bebas dan enzim antioksidan.^{9,33}

Kulit secara konstan terpapar dengan kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh ROS yang dihasilkan baik dari sumber endogen (metabolisme oksigen) maupun dari rangsangan pro-oksidan eksternal (intoksikasi oksigen, rokok dan alkohol).²³ Latihan fisik baik aerobik maupun anaerobik yang dilakukan dalam intensitas tinggi dan tidak teratur menyebabkan stres oksidatif.²⁴

Shen dkk pada penelitiannya mendapatkan prevalensi remaja yang menderita akne vulgaris sebanyak 41,2% pada peminum alkohol berat, 41,4% peminum alkohol ringan sampai sedang, dan 28,8% pada yang bukan peminum alkohol, hasil tersebut menunjukkan prevalensi yang lebih tinggi secara signifikan pada peminum alkohol. Sama halnya dengan merokok dimana prevalensi akne vulgaris pada remaja yang merokok secara signifikan lebih tinggi yaitu 40,6%, pada mantan perokok 37,5% dan 29,4% pada yang bukan perokok.³⁴

Berdasarkan beberapa penulis, tampaknya merokok berperan sebagai antiinflamasi dalam patogenesis akne dan tembakau melindungi dalam perkembangan penyakit ini.³⁵ Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Klaz I dkk yang mendapatkan bahwa prevalensi akne yang berat secara signifikan lebih rendah pada perokok aktif dibandingkan dengan yang bukan

perokok.³⁶ Sebaliknya, penulis lain tidak menemukan hubungan antara akne vulgaris dan merokok.³⁵

Shen dkk pada tulisannya menyatakan bahwa meskipun pada penelitian yang mereka lakukan menunjukkan prevalensi akne vulgaris yang lebih tinggi pada remaja yang merokok dan peminum alkohol, tidak ada hubungan yang tegas antara meminum alkohol/ merokok dengan akne yang dapat ditetapkan, karena beberapa individu kemungkinan mulai merokok atau meminum alkohol setelah terjadinya akne.³⁴

Alkohol berperan dalam pembentukan ROS yang bisa mempengaruhi mekanisme kekebalan tubuh dimana komponennya melalui beberapa proses terutama pada lever. Sebagai contoh alkohol dipecah didalam lever menghasilkan molekul-molekul yang mempengaruhi metabolisme yang berperan dalam produksi ROS. Alkohol juga menstimulasi beberapa aktivitas enzim yang disebut dengan sitokrom P450S yang memberikan kontribusi terhadap distribusi ROS. Lebih jauh lagi alkohol dapat menyebabkan logam-logam tertentu dalam tubuh, yang memfasilitasi produksi ROS. Intinya alkohol mengurangi agen-agen yang berperan penting untuk mengeliminasi ROS.²⁷

Rokok menghasilkan tembakau-tembakau yang tidak terbakar sempurna yang merupakan radikal bebas yang terdiri dari komponen kimia seperti, bifenil dan polisiklik aromatik hidrokarbon yang menyebabkan kerusakan oksidatif. Pembentukan radikal bebas memiliki peran penting pada beberapa patogenesis penyakit. Produksi ROS yang berlebihan yang diakibatkan oleh rokok bisa menyebabkan gangguan dari sistem kekebalan tubuh, dimana pembentukan ROS yang berlebihan ini berhubungan pada patogenesis penyakit-penyakit tertentu. Rokok bisa menyebabkan kerusakan pada kekebalan tubuh dan pada suatu penelitian menunjukkan adanya perubahan pada kekebalan tubuh akibat terpapar asap rokok yang berlebihan dan kronis.²⁸

Huela dkk melaporkan bahwa pada orang dewasa yang merokok terdapat enzim Cu/Zn SOD di eritrosit dan aktivitas GSH-Px lebih rendah dibandingkan yang tidak merokok. Keadaan ini merupakan salah satu konsekuensi pada orang yang merokok lebih mudah terbentuknya stres oksidatif.²⁸

ROS memediasi kerusakan oksidatif melalui interaksi dari radikal bebas dengan molekul seluler seperti lipid, karbohidrat, protein dan asam nukleat. Dari semua komponen ini, lipid yang paling sensitif, dimana asam lemak tak jenuh ganda dalam membran sel bereaksi dengan ROS membentuk produk peroksidasi. Untuk menghadapi efek berbahaya dari ROS, kulit dilengkapi dengan mekanisme pertahanan antioksidan berupa antioksidan enzimatis seperti GSH-Px, CAT, SOD dan non-enzimatis. Antioksidan non-enzimatis yang dijumpai dalam sel adalah α -tokoferol, ubiquinon, β -karoten, askorbat dan *glutathione*. Diantara antioksidan ini, α -tokoferol dan β -karoten terkonsentrasi di dalam membran sel, secara in vivo berfungsi sebagai pelindung terhadap lipid peroksida. Proteksi antioksidan yang tidak kuat dan/atau peningkatan produksi ROS membuat suatu kondisi yang disebut sebagai stres oksidatif, yang berperan terhadap munculnya penyakit inflamasi kulit. Stres oksidatif dapat dijumpai pada akne dan dapat berperan dalam patogenesisnya.^{11,12}

Pada akne vulgaris terjadi perubahan komposisi dari sebum, dan produksi ROS oleh neutrofil yang terlibat dalam iritasi dan destruksi dari dinding folikel, yang berperan dalam terjadinya inflamasi pada akne vulgaris.^{10,11}

Propionibacterium acnes tampaknya memainkan peranan penting pada patogenesis akne. Menyebabkan terjadinya inflamasi dengan membentuk faktor kemotaktik dengan berat molekul rendah yang merupakan akibat dari akumulasi neutrofil pada lesi akne vulgaris.^{8,9,30,33}

Baru - baru ini ROS telah diidentifikasi sebagai mediator inflamasi pada akne vulgaris. Infeksi *P.acnes* menyebabkan pelepasan faktor kemotaktik sehingga terjadi akumulasi neutrofil dan pembentukan ROS oleh neutrofil yang terbentuk pada saat inflamasi.^{8,33}

Neutrofil yang tertarik diperkirakan melepaskan enzim lisosom dan menghasilkan ROS, yang kemudian menghasilkan radikal bebas berupa radikal superoksida anion, hidrogen peroksida dan radikal hidroksil.^{8,37}

Pembentukan ROS oleh neutrofil menyebabkan kerusakan jaringan.³⁵ Dengan adanya kerusakan pada epitel folikel peran dari *polymorphonuclear* pada pertahanan host adalah untuk merusak mikroorganisme yang menginvasi dan sejumlah sistem antimikroba ditemukan pada *polymorphonuclear* orang normal.^{8,37}

Hal ini berperan pada patogenesis akne vulgaris dan inhibisi pada produk ROS memberikan keuntungan pada efek terapeutik. Penelitian yang dilakukan Hani dkk mengenai marker biokimia dari stres oksidatif dan nitrosatif pada akne vulgaris tahun 2013 menemukan pertama kalinya peranan marker biokimia dari oksidasi protein, peroksida lipid atau stres nitrosatif pada perkembangan akne vulgaris.³⁸

Pada akne vulgaris, kandungan sebum yang diproduksi oleh kelenjar sebacea berubah. Kandungan sebum yang berubah dan ROS dilepaskan dari dinding folikel yang mengalami kerusakan. Hal tersebut diduga menjadi alasan berkembangnya proses inflamasi pada akne.¹⁰

Selain itu *P.acnes* juga menguraikan berbagai enzim yang bersifat degradasi yang kemungkinan terlibat dalam pengerusakan dinding folikular dan dapat menyebabkan eksaserbasi inflamasi. Akan tetapi ketika neutrofil menghasilkan ROS untuk mematikan mikroorganisme, ROS yang berlebihan akan meningkatkan kerusakan pada daerah disekitar jaringan tersebut.⁷

ROS merupakan bentuk reaktif yang dihasilkan oleh oksigen. Dalam keadaan normal produksi radikal bebas berjalan lambat dan akan hilang oleh enzim antioksidan yang terdapat dalam sel. Terganggunya keseimbangan prooksidan dan antioksidan dapat mengakibatkan terjadinya stres oksidatif. Sistem perlindungan tubuh terhadap stres oksidatif berupa antioksidan endogen meliputi komponen enzimatik antara lain SOD, CAT, G6PD serta komponen non-enzimatik yaitu, glutathion. Diantara komponen enzimatik, SOD berperan penting dalam kapasitas antioksidatif intraseluler sel hidup yang dapat mencegah stres oksidatif dan menjaga homeostasis kulit.^{9,10,13}

Penelitian sebelumnya mendukung pengaruh ROS dalam etiopatogenesis akne. Dimana dalam penelitian ini dijumpai penurunan aktivitas SOD dan enzim GSH-Px pada akne papulopustular yang mana enzim ini bertanggung jawab terhadap pertahanan reaksi antioksidatif. Temuan ini sesuai dengan peranan ROS pada akne. Efek inhibisi dari radikal bebas terhadap enzim antioksidan juga pernah dilaporkan.^{7,39} MDA adalah produk akhir dari peroksidase lipid yang merupakan indikator terbaik dari proses peroksidase lipid.¹²

Nermendkk melakukan penelitian yang membandingkan aktifitas SOD dan kadar MDA pada berbagai derajat keparahan akne vulgaris. Hasil penelitiannya menyatakan bahwa terdapat perbedaan bermakna aktifitas SOD dan kadar MDA pada akne vulgaris derajat berat

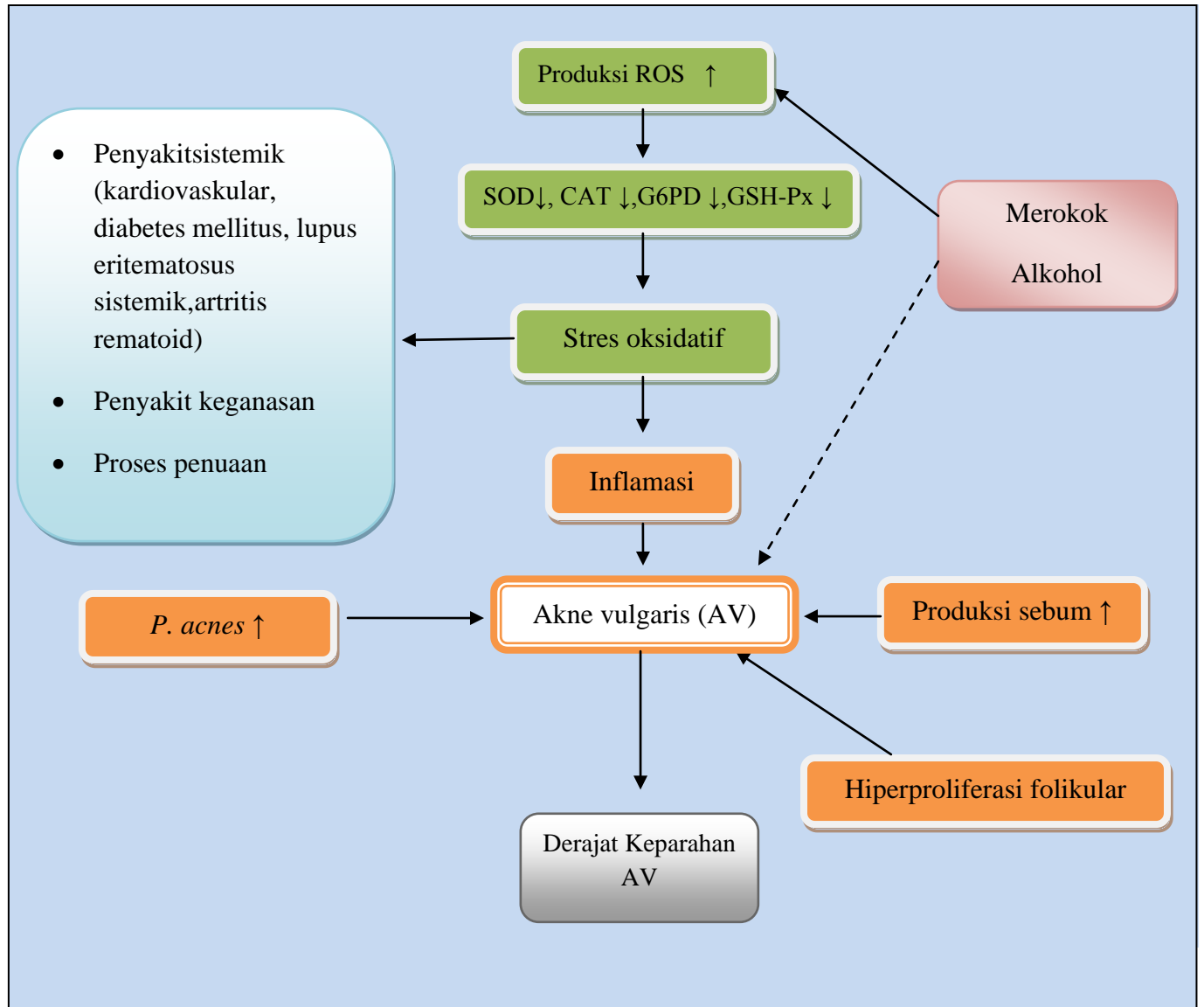
dibandingkan derajat ringan dan sedang. Pada akne vulgaris derajat berat terdapat aktifitas SOD yang lebih rendah dan kadar MDA yang lebih tinggi.¹²

Arican dkk pada penelitiannya, aktifitas SOD eritrosit meningkat sedangkan aktifitas CAT eritrosit menurun pada pasien akne vulgaris.⁹

Basak dkk menemukan aktifitas SOD yang lebih rendah dan aktifitas CAT yang lebih tinggi pada leukosit pasien akne vulgaris.⁷

Kurutas dkk pada penelitiannya melaporkan bahwa aktifitas enzim SOD pada leukosit pasien akne vulgaris secara bermakna lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol dan tidak ada perbandingan bermakna yang ditemukan pada aktifitas enzim *myeloperoxidase*. Pada penelitian ini, nilai aktifitas enzim SOD dan CAT pada plasma sampel pasien secara bermakna lebih rendah dibandingkan plasma kelompok kontrol.⁸

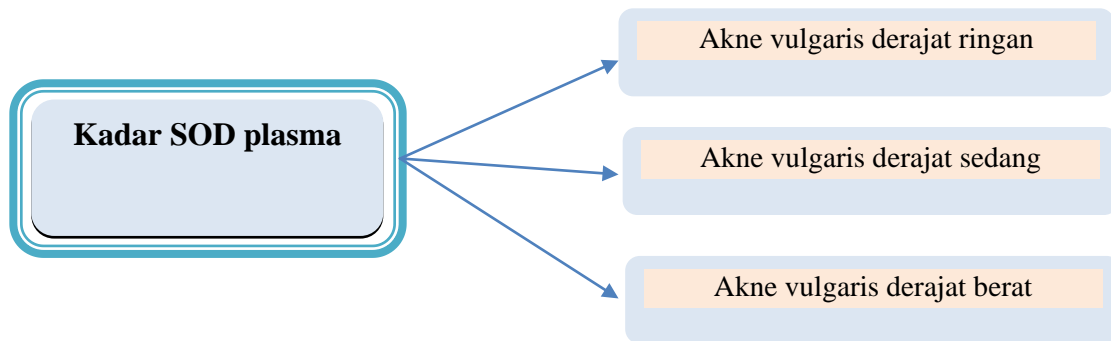
2.4. Kerangka Teori



2.5. Kerangka Konsep

Variabel bebas

Variabel terikat



Variabel bebas : Kadar SOD plasma

Variabel terikat : Akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat