

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Akne Vulgaris

2.1.1 Definisi

Akne vulgaris adalah penyakit peradangan menahun folikel sebacea yang umumnya terjadi pada masa remaja dan dapat sembuh sendiri. Gambaran klinis akne vulgaris sering polimorf, terdiri atas berbagai kelainan kulit berupa komedo, pustul, nodul dan jaringan parut yang terjadi akibat kelainan aktif tersebut.²³

Sekitar delapan puluh persen usia remaja sampai dewasa yaitu usia 11 sampai 30 tahun penyakit kulit yang paling umum diderita adalah akne vulgaris.²³ Jenis penyakit kulit ini dapat bertahan selama bertahun-tahun. Adapun efek yang serius akibat penyakit kulit jenis akne vulgaris ini adalah cacat permanen yaitu terbentuknya jaringan parut. Biasanya penderita mendapat gangguan pada perkembangan psikososialnya seperti depresi dan menarik diri dari lingkungan masyarakat²⁴

2.1.2 Epidemiologi

Penyakit ini menyerang hampir semua remaja di seluruh belahan dunia. Umumnya insiden terjadi pada usia 14-17 tahun pada wanita, dan 16-19 tahun pada pria dan umumnya lesi yang predominan adalah komedo dan papul. Pada wanita, akne dapat menetap lebih lama sampai pada usia tiga puluh tahun atau lebih bila dibandingkan dengan pria. Namun derajat akne yang lebih berat justru didapati pada pria.²³

Diketahui bahwa ras Oriental (Jepang, Cina, Korea) lebih jarang menderita akne dibandingkan dengan ras Kaukasia (Eropa, Amerika) . Akne vulgaris mungkin familial, namun karena tingginya prevalensi penyakit , hal ini sulit dibuktikan. ²³

2.1.3 Etiologi

Penyebab yang mendasari penyakit ini belum diketahui dengan pasti, tetapi diduga banyak faktor yang mempengaruhi timbulnya akne. ²⁵

Beberapa faktor yang mempengaruhi timbulnya akne antara lain :

a. Genetik

Pada suatu penelitian menunjukkan bahawa 45 % anak sekolah yang menderita akne mempunyai riwayat akne dalam keluarganya ²⁶

b. Hormon/ endokrin

Timbulnya akne vulgaris dapat dipengaruhi oleh faktor hormonal. Hormon yang berperan adalah dehidrotestosteron, yang dapat menstimulasi sekresi kelenjar sebacea dan menyebabkan hiperkornifikasi dari duktus pilosebacea ²⁷

c. Diet

Beberapa makanan yang berpengaruh terhadap timbulnya akne, diantaranya adalah diet tinggi lemak, tinggi karbohidrat, pedas dan minuman beralkohol ²⁷

d. Musim

Suhu dan kelembaban udara yang tinggi serta sinar ultraviolet merupakan faktor predisposisi terhadap kejadian penyakit akne ini. ²⁷

e. Psikis

Stres emosi diduga juga sebagai faktor predisposisi kejadian penyakit akne ini, hal ini diduga ada kaitannya dengan meningkatnya produksi androgen dalam tubuh.²⁷

f. Kosmetik

Beberapa kosmetik yang mengandung bahan seperti lanolin, petrolatum, asam oleat dan butil stearat bersifat komedogenik.²⁶

g. Trauma

Faktor gesekan, tekanan, garukan dapat merangsang timbulnya akne.²⁸

2.1.4 Patogenesis Akne Vulgaris

Empat faktor yang berperan dalam patogenesis akne vulgaris, yaitu :

1. Meningkatnya produksi sebum
2. Hiperkeratinisasi dari duktus pilosebaceous
3. Proliferasi mikrobial (*Propionibacterium acnes*)
4. Adanya proses inflamasi^{27,28}

2.1.4.1 . Meningkatnya Produksi Sebum

Peningkatan produksi sebum pada penderita akne vulgaris banyak dipengaruhi oleh hormon androgen. Stimulasi hormon androgen dapat menyebabkan pembesaran kelenjar sebacea sehingga terjadi peningkatan produksi sebum. Faktor stres dan emosi diduga dapat meningkatkan produksi androgen dalam tubuh^{27,29}

2.1.4.2 Hiperkeratinisasi Duktus Pilosebacea

Penyebab dari hiperkeratosis ini belum jelas.³⁰ Diduga hormon androgen berpengaruh terhadap proses keratinisasi.³¹ Penurunan kadar asam linoleat mempunyai

korelasi terbalik dengan sekresi sebum. Penurunan kadar asam linoleat ini akan menyebabkan defisiensi asam lemak esensial lokal epitelium folikular yang menginduksi timbulnya hiperkeratosis folikuler dan penurunan fungsi barier epitel dari duktus pilosebacea.³²

Adanya perubahan pola keratinisasi dalam folikel sebacea ini merupakan faktor yang berperan dalam timbulnya akne. Akibat dari perubahan pola keratinisasi ini menyebabkan sel tanduk dari stratum korneum bagian dalam dari duktus pilosebacea menjadi lebih tebal dan lebih melekat serta akhirnya menimbulkan sumbatan dari saluran folikuler oleh masa keratin. Bila aliran sebum ke permukaan kulit terhalang oleh masa keratin akan terbentuk mikrokomedo. Mikrokomedo ini merupakan suatu proses awal dari pembentukan lesi akne. Mikrokomedo dapat berkembang menjadi lesi non inflamasi (komedo tertutup/terbuka) atau lesi inflamasi.^{33,34}

2.1.4.3. Proliferasi Mikrobial

Kelompok mikroorganisme dari folikel pilosebacea yang berperan dalam patogenesis akne adalah *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Pityrosporum ovale*. Dari ketiga macam mikroorganisme ini yang paling besar perannya untuk kejadian akne adalah *Propionibacterium acnes*.²⁹ *Propionibacterium.acnes* mengeluarkan enzim lipase, protease, hialuronidase dan faktor kemotaktik. Lipase berperan dalam menghidrolisir trigliserid sebum menjadi asam lemak bebas. Asam lemak bebas ini menyebabkan hiperkeratosis retensi dan pembentukan mikrokomedo.^{27,29}

2.1.4.4. Proses Inflamasi

Proses inflamasi pada akne ada dua fase, yaitu pertama, penarikan limfosit dan lekosit polimorfonuklear ke dalam epitel folikel sebacea dan memfagosit *Propionibacterium*

acnes. Selama proses fagositosis ini, terjadi pelepasan enzim lisosom dan terbentuk asam lemak bebas. Enzim lisosom yang diproduksi ini dapat merusak epitel folikel sebacea (folikel menjadi ruptur). Asam lemak bebas yang diproduksi bersifat inflamatoris, komedogenik dan sitotoksik sehingga dapat mengiritasi dan merusak epitel folikel sebacea. Disamping itu asam lemak bebas ini akan melakukan penetrasi ke dermis sehingga menyebabkan reaksi inflamasi. Secara *in vitro* asam lemak bebas bekerja sebagai faktor kemotaktik neutrofil, makrofag dan sitotoksik.^{32,34} Kedua, material intrafolikularis keluar ke dalam dermis dan menyebabkan berbagai macam proses inflamasi. *Propionibacterium acnes* juga membentuk enzim-enzim ekstraseluler lainnya seperti protease, fosfatase, neuraminidase dan hialuronidase yang sangat berperan penting dalam proses terjadinya inflamasi.³²

2.1.5 Gejala Klinis

Tempat predileksi akne adalah bagian tubuh dengan kelenjar sebacea terbanyak dan terbesar, yaitu: pada wajah, bahu, dada bagian atas, dan punggung bagian atas. Lokasi kulit lainnya yang kadang-kadang terkena adalah leher, lengan bagian atas, dan glutea.²³

Erupsi kulit polimorf dengan gejala predominan salah satunya adalah komedo dan papul yang tidak meradang. Dapat disertai rasa gatal, namun umumnya keluhan penderita adalah keluhan estetik. Komedo adalah gejala patognomonik bagi akne berupa papul miliar yang ditengahnya mengandung sumbatan sebum, bila berwarna hitam akibat mengandung unsur melanin disebut komedo hitam atau komedo terbuka (black komedo, open komedo). Sedang bila berwarna putih karena letaknya lebih dalam sehingga tidak mengandung unsur melanin disebut komedo putih atau komedo tertutup (white komedo, close komedo).²³

2.1.6 Gradasi

Ukuran yang diperlukan untuk menentukan berat ringannya penyakit ini dinamakan gradasi. Hal ini diperlukan untuk menentukan jenis pilihan pengobatan yang sesuai. Ada berbagai pola pembagian gradasi penyakit akne vulgaris yang dikemukakan.

Plewig dan Kligman (1975) membagi akne secara kualitatif dan kuantitatif³⁵:

1. Komedonal yang terdiri atas gradasi :
 - a. bila ada kurang dari 10 komedo dari satu sisi muka
 - b. bila ada 10 sampai 24 komedo
 - c. bila ada 25 sampai 50 komedo
 - d. bila ada lebih dari 50 komedo
2. Papulopustul, yang terdiri atas 4 gradasi :
 - a. bila ada kurang dari 10 lesi papulopustul dari satu sisi muka
 - b. bila ada 10 sampai 20 lesi papulopustul
 - c. bila ada 21 sampai 30 lesi papulopustul
 - d. bila ada lebih dari 30 lesi papulopustul
3. Konglobata

2.1.7 Diagnosis

Diagnosis akne vulgaris dibuat atas dasar klinis dan pemeriksaan ekskoleasi sebum, yaitu pengeluaran sumbatan sebum dengan komedo ekstraktor (sendok Unna). Sebum yang

menyumbat folikel tampak sebagai massa padat seperti lilin atau massa yang lebih lunak seperti nasi yang ujungnya kadang berwarna hitam.²³

Pemeriksaan histopatologis memperlihatkan gambaran yang tidak spesifik berupa serbukan sel radang kronis di sekitar folikel pilosebacea dengan massa sebum di dalam folikel. Pada kista, radang sudah menghilang diganti dengan jaringan ikat pembatas massa cair sebum bercampur dengan darah, jaringan mati, dan keratin yang lepas.²³

Pemeriksaan mikrobiologis terhadap jasad renik yang mempunyai peran pada etiologi dan patogenesis penyakit dapat dilakukan di laboratorium mikrobiologi yang lengkap untuk tujuan penelitian, namun hasilnya sering tidak memuaskan.²³

Pemeriksaan susunan dan kadar lipid permukaan kulit (*skin surface lipids*) dapat pula dilakukan untuk tujuan serupa. Pada akne vulgaris kadar asam lemak bebas (*free fatty acid*) meningkat dan karena itu untuk pencegahan dan pengobatan digunakan cara untuk menurunkannya.²³

2.1.8 Diagnosis banding

Diagnosis banding dari akne vulgaris ini antara lain ,²³

1. Erupsi akneiformis yang disebabkan oleh induksi obat, misalnya kortikosteroid, INH, barbiturate, bromide, yodida, difenil hidantoin, trimetadion, ACTH, dan lainnya. Klinis berupa erupsi papulo pustul mendadak tanpa adanya komedo di hampir seluruh bagian tubuh. Dapat disertai demam dan dapat terjadi di semua usia.
2. Akne venenata dan akne akibat rangsangan fisis. Umumnya lesi monomorf, tidak gatal, bisa berupa komedo atau papul, dengan tempat predileksi di tempat kontak zat kimia atau rangsang fisisnya.

3. Rosasea, merupakan penyakit peradangan kronik di daerah muka dengan gejala eritema, pustul, telangiectasis, dan kadang-kadang disertai hipertrofi kelenjar sebacea. Tidak terdapat komedo kecuali bila kombinasi dengan akne.

4. Dermatitis perioral yang terjadi terutama pada wanita dengan gejala klinis polimorf eritema, papul, pustul, di sekitar mulut yang terasa gatal.

2.1.9 Pengobatan

Pengobatan akne dapat dilakukan dengan cara memberikan obat-obat topikal, obat sistemik, bedah kulit, atau kombinasi cara-cara tersebut ²³

2.1.9.1 Pengobatan Topikal

Pengobatan topikal dilakukan untuk mencegah pembentukan komedo, menekan peradangan dan mempercepat penyembuhan lesi. Obat topikal terdiri atas ²³ :

1. Bahan iritan yang dapat mengelupas kulit (peeling), misalnya sulfur (4-8 %) , resorsinol (1-5%), asam salisilat (2-5%), dan lain-lain. Efek samping obat iritan dapat dikurangi dengan penggunaan yang dimulai dari konsentrasi yang rendah.
2. Antibiotika topikal yang dapat mengurangi jumlah mikroba dalam folikel misalnya benzoyl peroksidase sebagai terapi utama, tetrasiklin 1%, eritromisin 1%, damisin fosfat 1%.
3. Anti peradangan topikal, salep atau krim kortikosteroid, kekuatan ringan atau sedang misalnya nikotinamide 4% , zinc topikal
4. lainnya, misalnya etil laktat 10% untuk menghambat pertumbuhan jasad renik

2.1.9.2 Pengobatan Sistemik

Pengobatan sistemik ditujukan terutama untuk menekan aktifitas jasad renik disamping dapat juga mengurangi reaksi radang, menekan produksi sebum, dan mempengaruhi keseimbangan hormonal.²³

Antibiotik sistemik seperti tetrasiklin, eritromisin, doksisisiklin, dan trimetoprim efektif untuk melawan *Propionibacterium acnes*. Obat hormonal untuk menekan produksi androgen dan secara kompetitif menduduki reseptor organ target di kelenjar sebacea, misalnya estrogen atau antiandrogen siproteron asetat. Pengobatan ini ditujukan untuk penderita wanita dewasa yang gagal dengan pengobatan lain. Kortikosteroid sistemik seperti prednisone dan deksametason diberikan untuk menekan peradangan dan menekan sekresi kelenjar adrenal.²³

Retinoid oral atau derivatnya seperti isotretinoin menghambat produksi sebum. Obat ini merupakan pilihan untuk akne nodulokistik atau konglobata yang tidak sembuh dengan pengobatan lain. Obat lain seperti antiinflamasi nonsteroid ibuprofen, dapson, dan seng sulfat juga dapat digunakan.²³

2.1.9.3 Bedah Kulit

Tindakan bedah kulit terkadang perlu terutama untuk perbaikan jaringan parut akibat akne vulgaris dengan peradangan berat, baik yang hipertropik maupun yang hipotropik. Tindakan bedah disesuaikan dengan macam dan kondisi jaringan parut yang terjadi. Jenis tindakan bedah: bedah scalpel, bedah listrik, bedah kimia, bedah beku, dan dermabrasi.²³

2.2 Jenis Obat yang Digunakan Untuk Akne Vulgaris

2.2.1. Farmakologi Azelaic acid

2.2.1.1. Definisi

Azelaic acid adalah senyawa organik dengan rumus $(\text{CH}_2)_7(\text{CO}_2\text{H})_2$.³⁶

2.2.1.2 Farmakokinetik

Penyerapan Azelaic acid secara topikal sangat bervariasi dari 3% (salep atau dasar emulsi) menjadi 8% (gel) dari dosis yang diberikan. Pada manusia, azelaic acid sebagian dimetabolisme oleh mitokondria β -oksidasi menjadi asetil KoA dan malonil CoA, obat diekskresikan tidak berubah secara eksklusif dalam urin.³⁶

2.2.1.3 Farmakodinamik

Azelaic acid menampilkan sifat bakteriostatik dan bakterisidal terhadap berbagai mikroorganisme aerobik dan anaerobik yang ada pada kulit. Aplikasi topikal krim azelaic acid 20% menyebabkan penurunan kolonisasi *Propionibacterium acnes*. Selain itu dapat menurunkan kadar asam lemak bebas dari lipid permukaan kulit. Produksi sebum, komposisi sebum dan morfologi kelenjar sebaceous tidak signifikan berubah. Krim topikal azelaic acid 20% menunjukkan efek antikeratinisasi pada kulit normal dan jerawat sehingga menyebabkan penurunan hiperkeratosis folikel.³⁶

Efek antiproliferatif / sitotoksik azelaic acid dikarenakan terjadi gangguan respirasi mitokondria dan/atau sintesis DNA selular, daripada melalui penghambatan aktivitas tirosinase.³⁶

2.2.1.4 Cara Penggunaan

Aplikasi dua kali sehari krim topikal asam azelaic 20% adalah nyata lebih efektif dalam mengurangi jumlah komedo, papula dan pustula pada pasien dengan ringan sampai sedang akne vulgaris.³⁶

2.2.2 Farmakologi Niasinamide

2.2.2.1 Definisi

Nikotinamide atau niasinamide adalah senyawa pyridine-3-carboxylic acide amide dari niasin (vitamin B3).³⁸

2.2.1.2 Struktur Kimia Niasinamide

Niasinamide merupakan bentuk aktif dari niasin (asam nikotinat, vitamin B3). Niasinamide ini terdapat di semua jaringan yang sedang bermetabolisme aktif, termasuk di jaringan kulit. Berawal dari niasinamide yang mengalami deaminisasi menjadi niasin, kemudian di dalam tubuh manusia (*in vivo*) niasin berubah menjadi *nicotinamide adenin dinucleotide* (NAD) atau *nicotinamide dinucleotide phosphatase* (NADP). NAD dan NADP ini berikatan sebagai ko-enzim oksidasi-reduksi di tingkat sel yang berfungsi sebagai repirasi tingkat seluler.³⁸

2.2.1.3. Farmakokinetik

Farmakokinetik niasinamide topikal belum diketahui pasti. Namun demikian pemberian nikotinamide secara per oral dengan dosis 1-6 gram, kadar konsentrasi puncak plasma sebesar 0,08-1,1mikromol/ml setelah 1-3 jam. Obat ini terutama dimetabolisme di hati dan oleh bakteri saluran pencernaan, sedangkan eksresinya melalui ginjal.³⁸

Pada tahun 1975, Franz melaporkan hasil penelitian *in vitro* bahwa rerata persentase kadar niasinamide yang berdifusi perkutan dengan cara dioleskan pada kadaver dengan menggunakan niasinamide yang dilabel dengan radioaktif adalah sebesar 29%.³⁸

2.2.1.4 Farmakodinamik

Ada beberapa teori yang pernah diajukan mengenai mekanisme kerja niacinamide pada akne vulgaris. Cara kerja senyawa ini mungkin peran dari cincin pyridine pada struktur kimia niacinamide dan menunjukkan efek anti inflamasi pada beberapa penyakit kulit inflamasi. Secara langsung dapat memblokir reseptor histamin akibatnya akan menghambat keluarnya histamin, menghambat kemotaksis leukosit, menghambat sekresi mediator inflamasi dan supresi transformasi limfosit.³⁸

2.2.1.5 Cara Penggunaan

Obat ini dioleskan pada daerah yang berjerawat sehari 2 kali tiap pagi dan malam setelah kulit dibersihkan terlebih dahulu dengan air dan sabun. Hindari kontak dengan mata atau selaput lendir lainnya. Jika terjadi iritasi, kekeringan atau kulit kemerahan yang berlebihan pengobatan dihentikan.³⁸

2.2.3 Zinc

2.4.1 Definisi

Zinc merupakan salah satu kelompok mikronutrien yang dikenal sebagai element yang berkontribusi kurang dari 0,01 % dari berat badan manusia.³⁹ Zinc membantu dalam proses penyembuhan, fertilitas, pertumbuhan, pembelahan sel, penglihatan dan sistem pertahanan tubuh.⁴⁰

Zinc oxide dan zinc sulfat dengan kombinasi komponen lain sering digunakan sebagai terapi terhadap berbagai macam penyakit kulit, salah satu yang paling sering adalah diaper rash.⁴¹ Zinc juga biasa digunakan bersama dengan topikal antibiotik untuk memberikan perubahan klinis yang baik dan menurunkan perkembangan dari strain *Propionibacterium acnes*.⁴² Selain itu zinc topikal juga sering digunakan sebagai sunblock/sunscreen⁴³ dan terapi pada jerawat.⁴⁴

2.2.3.2 Farmakokinetik

Setelah 72 jam diaplikasikan atau dioleskan, penyerapan zinc secara perkutan meningkatkan konsentrasi zinc di seluruh kulit dan epidermis. Ion zinc meresap ke dalam kulit, dan dapat ditemukan dalam dermis dan darah.⁴⁵

2.2.3.3 Farmakodinamik

Zinc sering dikombinasikan dengan antibiotik sebagai antiinflamasi dan antibakteri. Zinc dapat menurunkan ekspresi intercellular adhesion molecule 1 pada permukaan keratinosit dan menurunkan sekresi tumor necrosis faktor alpha dari keratinosit dalam respon terhadap stimuli yang bervariasi. Efek ini dapat menghambat degranulasi sel mast sehingga menurunkan sekresi histamin, yang merupakan mediator respon inflamasi penting dan pemicu rasa gatal.⁴⁰

Zinc topical memiliki drying effect pada kulit, yang dapat mengurangi produksi minyak berlebih serta mencegah penyumbatan di pori .⁴⁶ Zinc topical (zinc oxide) juga meningkatkan reepitelisasi pada luka sehingga membantu mempercepat proses penyembuhan luka.⁴⁷

2.2.3.4 Cara Penggunaan

Oleskan tipis pada setiap lesi dua kali sehari setelah wajah dibersihkan. Hindari kontak dengan mata atau selaput lendir lainnya. Jika terjadi iritasi, kekeringan atau kulit kemerahan yang berlebihan pengobatan dihentikan.³⁸

2.2.4 Kombinasi Niacinamide dan Zinc

Nicotinamide (niacinamide), bentuk aktif dari niacin (asam nicotinic), kombinasi dengan zinc telah diteliti secara klinis sebagai terapi penyakit inflamasi kulit seperti akne vulgaris dan pemfigoid bullosa. Dasar penelitian ini adalah bermacam-macamnya mekanisme dari niacinamide dan zinc, termasuk dalam efek anti inflamasi melalui menghambat kemotaksis dari leukosit, pelepasan enzim lisosomal, transformasi limfosit, degranulasi sel mast, efek bacteriostatic terhadap *Propionibacterium acnes*, menghambat vasoaktif amin, menjaga homeostasis koenzim intraseluler dan menurunkan produksi sebum.⁴⁸