

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Akne Vulgaris

2.1.1 Definisi

Akne vulgaris (AV) merupakan kelainan kulit kronik pada folikel pilosebacea dengan karakteristik terdapat komedo, papul, pustul, nodul, dan terkadang bisa timbul jaringan parut. Komedo merupakan lesi primer dari AV.⁷

2.1.2 Epidemiologi

Akne secara primer merupakan penyakit yang diderita pada usia dewasa muda, dengan 85% remaja dipengaruhi oleh beberapa derajat keparahan. Akne dimulai saat masa pubertas dengan peningkatan produksi hormon seks. Ketika akne dimulai pada usia 8-12 tahun, komedo sebagai karakteristik utamanya mengenai bagian dahi dan pipi. Akne timbul dengan frekuensi paling sering antara usia 15-18 tahun pada pria maupun wanita.⁷ Angka kejadian AV di Indonesia diperkirakan kurang lebih 15 juta penduduk dengan usia antara 13-40 tahun.

2.1.3 Patogenesis

Akne memiliki patogenesis yang multifaktorial, tetapi secara umum dapat diidentifikasi ke dalam empat faktor, yaitu (1) hiperproliferasi epidermis

folikular, (2) produksi sebum yang berlebihan, (3) inflamasi, dan (4) aktivitas *Propionibacterium acnes*.⁸

Hiperproliferasi epidermis folikular menyebabkan pembentukan lesi primer akne, yaitu mikrokomedo yang membuat penyumbatan folikel. Terjadinya hiperproliferasi epidermis folikular dipengaruhi oleh penurunan asam linoleat kulit dan adanya peningkatan aktivitas IL-1, sehingga menyebabkan infundibulum atau folikel rambut bagian atas menjadi hiperkeratotik dan bertambahnya koehesi keratinosit sehingga menyumbat muara folikel rambut. Kemudian, folikel rambut berdilatasi akibat adanya akumulasi keratin, sebum, dan bakteri sehingga membentuk mikrokomedo yang makin membesar dan ruptur dinding folikel. Respon tubuh terhadap ini adalah inflamasi. Tipe sel dominan yang berperan dalam 24 jam pertama rupturnya komedo ini adalah limfosit. Limfosit CD4⁺ ditemukan di unit pilosebaceus, sedangkan limfosit CD8⁺ ditemukan di perivaskuler. Satu hingga dua hari setelah komedo ruptur, netrofil menjadi sel dominan yang mengelilingi mikrokomedo.^{8,9}

Hormon androgen juga berperan pada folikel keratinosit untuk menstimulasi hiperproliferasi melalui dihidrotestosteron (DHT) sebagai poten androgen serta bekerja pada aktivitas sebosit yang berlebih.

Patogenesis yang kedua ialah kelebihan produksi sebum yang berasal dari kelenjar sebacea. Salah satu komponen sebum, yaitu trigliserida berperan dalam patogenesis akne. Trigliserida dipecah menjadi asam lemak bebas oleh *P.*

acnes sebagai flora normal unit pilosebacea. Asam lemak bebas ini mempengaruhi kolonisasi *P. acnes*, mendorong terjadinya inflamasi, dan proses komedogenik.

Aktivitas *P. acnes* juga dapat menyebabkan proses inflamasi. *P. acnes* merupakan bakteri gram positif dan anaerob yang ditemukan di folikel sebacea. Dinding sel *P. acnes* terdiri dari antigen karbohidrat yang menstimulasi perkembangan antibodi. Antibodi anti-propionibakterium menambah respon inflamasi dengan mengaktifkan komplemen yang menginisiasi pro-inflamasi. *Propionibacterium acnes* juga menyebabkan respon inflamasi dengan mengeluarkan respon hipersensitivitas yang lambat dan dengan memproduksi lipase, protease, hialuronidase, dan faktor kemotaktis.⁸

2.1.4 Gambaran Klinis dan Derajat Keparahan

Lesi AV biasanya polimorf, berlokasi terutama di wajah (99% kasus), dan dengan jumlah yang lebih jarang pada bagian dada (15%), punggung (60%), leher, dan bahu, dengan jumlah dan bentuk lesi bervariasi tetapi ada bentuk lesi yang dominan yang dipakai untuk menentukan derajat keparahan.¹

Lesi AV dapat dikelompokkan menjadi dua jenis, yaitu lesi non-inflamasi dan lesi inflamasi. Lesi non-inflamasi merupakan lesi awal dan dapat berkembang menjadi komedo tertutup dan terbuka. Lesi inflamasi berbentuk komedo, baik itu komedo tertutup (*whitehead*) yang tampak sebagai papul kecil, meninggi, berwarna pucat, dan tidak mempunyai lubang; maupun komedo terbuka (*blackhead*) yang berupa lesi datar dengan keratin folikular dan lemak kehitaman di tengahnya. Warna kehitaman pada komedo terbuka dikarenakan deposit

melanin. Selain itu, lesi inflamasi dapat berkembang dari mikrokomedo atau non-lesi dan berkembang menjadi lesi superfisial atau lesi dalam. Lesi superfisial dapat berupa papul atau pustul dengan diameter kurang dari 5 mm, sedangkan lesi dalam berupa pustul yang dalam dan nodul.¹

Untuk menentukan derajat keparahan AV, dapat digunakan metode spot counting yang didasarkan pada jumlah, bentuk, dan berat ringannya lesi yang meradang, yaitu dengan klasifikasi Plewig dan Kligman.¹⁰

a. Akne komedonal

- Grade 1: kurang dari 10 komedo di satu sisi muka
- Grade 2: 10-25 komedo di satu sisi muka
- Grade 3: 25-50 komedo di satu sisi muka
- Grade 4: lebih dari 50 komedo di satu sisi muka

b. Akne papulopustul

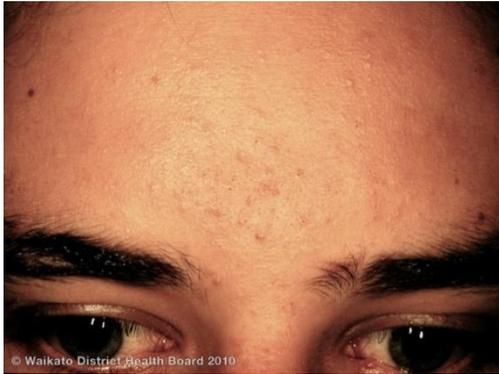
- Grade 1: kurang dari 10 lesi meradang di satu sisi muka
- Grade 2: 10-20 lesi yang meradang di satu sisi muka
- Grade 3: 20-30 lesi yang meradang di satu sisi muka
- Grade 4: lebih dari 30 lesi yang meradang di satu sisi muka

Selain klasifikasi di atas, klasifikasi yang sering digunakan untuk berbagai macam penelitian AV adalah klasifikasi menurut Lehmann dan kawan-kawan, yaitu:

Tabel 2. Klasifikasi Derajat Keparahan Akne Vulgaris menurut Lehmann¹¹

Derajat	Kriteria
Akne vulgaris ringan	Jumlah komedo tertutup dan komedo terbuka <20 buah/wajah, atau Jumlah lesi inflamasi (papul, nodul, pustul) <15 buah/wajah, atau Jumlah total lesi (jumlah komedo dan lesi inflamasi) <30 buah/wajah
Akne vulgaris sedang	Jumlah komedo tertutup dan komedo terbuka < 20-100 buah/wajah, atau Jumlah lesi inflamasi (papul, nodul, pustul) < 15-50 buah/wajah, atau Jumlah total lesi (jumlah komedo dan lesi inflamasi) < 30-125 buah/wajah
Akne vulgaris berat	Jumlah kista >5 buah/wajah Jumlah komedo tertutup dan komedo terbuka >100 buah/wajah, atau Jumlah lesi inflamasi (papul, nodul, pustul) >50 buah/wajah, atau Jumlah total lesi (jumlah komedo dan lesi inflamasi) >125 buah/wajah

Sumber: Puguh Riyanto. 2015. *Advantage of Soybean Isoflavon as Antiandrogen on Acne Vulgaris.*



Gambar 1. AV ringan



Gambar 2. AV sedang



Gambar 3. AV berat

2.1.5 Terapi Akne Vulgaris

Penatalaksanaan AV bisa bervariasi. Salah satu tujuan primer terapi akne jangka panjang adalah menjaga duktus pilosebaceus tetap terbuka dan menghindari iritasi kulit. Terapi nonfarmakologis dapat berupa perawatan kulit wajah, memilih kosmetik yang nonkomedogenik, dan menghindari pemencetan lesi secara non-higienis. Sedangkan terapi farmakologis AV dilakukan sesuai derajat keparahannya dan dapat dibagi menjadi terapi topikal dan sistemik.^{12,13}

Terapi topikal merupakan standar penanganan akne derajat ringan sampai sedang. Pemilihan bentuk sediaan topikal yang tepat akan menurunkan efek samping dan meningkatkan kepatuhan pasien serta memberi hasil yang lebih baik. Secara umum, prinsip terapi topikal pada AV dikaitkan dengan tiga hal, yaitu: etio-patogenesis, tipe lesi dan derajat keparahan, serta keadaan kulit penderita.¹⁰ Obat berbentuk gel, sabun, dan solusio menimbulkan kering pada kulit dan baik digunakan pada kulit berminyak. Bentuk lotion, krim, dan salep baik digunakan pada kulit kering tetapi mudah mengiritasi kulit. Terapi topikal ini pada umumnya membutuhkan waktu enam sampai delapan minggu untuk melihat efek kerjanya.¹⁴

Bahan topikal untuk terapi akne sangat beragam. Bahan aktif yang sering digunakan adalah retinoid, benzoil peroksida, asam salisilat, sulfur, asam azaleat, *Alpha Hydroxy Acid* (AHAs), dan beberapa antibiotik, seperti eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, dan metronidazol.¹⁰ Asam azaleat dengan konsentrasi krim 20% atau gel 15% memiliki efek antimikroba dan komedolitik.¹³ Benzoil peroksida merupakan bakterostatik poten dan komedolitik ringan yang memiliki efek samping kekeringan atau iritasi kulit terutama pada konsentrasi tinggi.¹⁰

Retinoid topikal yang merupakan derivat vitamin A bekerja menormalkan proses proliferasi, mencegah penyumbatan folikuler, serta menurunkan pelepasan sitokin proinflamasi. Terdapat tiga jenis retinoid topikal, yaitu tretinoin, adapalen, dan tazaroten.¹⁴ Tretinoin adalah yang sering dipakai sebagai terapi standar AV dan dapat berupa krim, gel, maupun cairan. Retinoid dapat menyebabkan penipisan stratum korneum dan lapisan luar epidermis terutama pada kulit yang rentan fototrauma. Penderita disarankan menggunakan tabir surya jika terpapar

sinar matahari lama sehingga efek penipisan epidermis pada penggunaan retinoid dapat dihindari.¹⁵

Antibiotik topikal selain bekerja secara langsung menghambat kolonisasi *P. acnes*, juga diduga berkaitan dengan efek antiinflamasi pada komedogenesis. Antibiotik topikal yang banyak digunakan adalah eritromisin dan klindamisin.¹⁶ Eritromisin dan klindamisin memiliki efek yang hampir sama, yaitu bekerja menghambat sintesis protein bakteri dan sebagai anti-inflamasi.¹⁰ Banyak hal yang perlu dipertimbangkan dalam memilih obat antibiotik ini dikarenakan meningkatnya resistensi terhadap antibiotik yang sering digunakan. Maka dari itu, terapi kombinasi lebih dipilih untuk mengurangi resistensi.¹⁷ Biasanya terapi topikal kombinasi yang digunakan dan paling efektif pada penderita AV derajat ringan sampai sedang adalah benzoil peroksida dengan antibiotik topikal.¹⁸

Terapi sistemik, termasuk antibiotik oral, retinoid oral, dan terapi hormonal menjadi pilihan terapi AV pada keadaan terapi topikal sudah tidak responsif atau pada derajat keparahan akne sedang hingga berat.¹⁸ Terapi oral isotretinoin sejauh ini masih menjadi terapi yang paling efektif.¹⁶ Obat ini langsung bekerja pada keempat patogenesis utama AV. Isotretinoin paling efektif untuk akne jenis nodulokistik dan dapat mencegah jaringan parut. Namun, obat ini dapat menimbulkan kekambuhan jika obat dihentikan dengan pemeliharaan kebersihan yang kurang serta bersifat teratogenik.¹³

Tetrasiklin merupakan lini pertama terapi antibiotik oral pada akne, tetapi penggunaannya harus tetap dibatasi dan tidak boleh diberikan sebagai monoterapi

dikarenakan alasan resistensi.¹⁶ Respon antibiotik oral biasanya terlihat setelah terapi selama enam minggu. Penggunaan terapi kombinasi, sekali lagi, lebih disarankan, misalnya pemberian terapi retinoid topikal dengan antibiotik oral bisa mempercepat respon penyembuhan.

Agen hormonal ternyata juga efektif sebagai terapi lini kedua pada wanita dengan akne tanpa melihat adanya kelainan hormonal.¹⁴ Terapi hormonal yang dipakai terutama adalah kontrasepsi oral kombinasi yang mengandung estrogen dan progestin. Komponen estrogen menurunkan produksi testosteron dan hormon androgen lain. Beberapa kandungan progestin dapat memperparah kejadian akne. Progestin yang dipilih adalah yang mengandung norgestimat, desogestrel, atau drospiron untuk mengurangi efek tersebut.^{19,20} Penggunaan terapi hormonal ini perlu dilihat dari segi kebutuhan pasien dan indikasinya karena bisa menimbulkan efek samping, seperti hiperkalemia, menstruasi yang tidak teratur, dll. Akan lebih efektif jika dikombinasikan dengan terapi topikal atau antibiotik oral.¹⁴

Selain terapi farmakologis di atas, terapi optikal dengan menggunakan laser atau gelombang cahaya tertentu juga dapat menjadi pilihan terapi AV. Terapi cahaya seperti *photodynamic therapy* (PDT) menjadi alternatif bagi pasien yang menginginkan penyembuhan topikal yang cepat kerjanya, tanpa efek samping yang serius, dan tidak menyebabkan resistensi antibiotik. *Photodynamic therapy* bekerja pada prekursor porfirin topikal yang dihasilkan oleh *P. acnes*, seperti 5-aminolaevulinic acid (ALA) atau metil aminolevulinat (MAL). Pada red light ALA-PDT menyebabkan destruksi kelenjar sebaceous dan remisi akne jangka panjang, sedangkan pada MAL-PDT efektif sebagai antibiotik dan antiinflamasi.²¹

Patogenesis akne yang kompleks membuat terapi akne sangat beragam. Beberapa terapi akne diberikan secara kombinasi dengan terapi lainnya untuk memaksimalkan penyembuhan akne vulgaris. Berikut ini algoritma terapi akne vulgaris dapat dilihat pada tabel 3.⁸

Tabel 3. Algoritma Terapi Akne Vulgaris

	Ringan		Sedang		Berat
	Comedonal	Papular/ Pustular	Papular/ Pustular	Nodular	Conglobata/ Fulminan
Lini 1	Retinoid topikal	Topikal retinoid + topikal antimikroba	Antibiotic oral + topikal retinoid, ±benzoil peroksida	Antibiotic oral + retinoid topikal ± benzoil peroksida	Isotretinoin oral ± kortikosteroid oral
Lini 2	Asam azelaic atau asam salisilat	Asam azelaic atau asam salisilat	Antibiotic oral + retinoid topikal ±benzoil peroksida	Isotretinoin oral atau antibiotic oral + topikal retinoid ±benzoil peroksida/asam azelaic	Antibiotic oral dosis tinggi + retinoid topikal ±benzoil peroksida
Wanita			+kontrasepsi oral/ anti-androgen	+kontrasepsi oral/ anti-androgen	+kontrasepsi oral/ anti-androgen
Invasif	Ekstraksi komedo		Ekstraksi komedo	Ekstraksi komedo, kortikosteroid intralesi	Kortikosteroid intralesi
Pemeliharaan	Retinoid topikal ± benzoil peroksida				

2.1.6 Faktor-faktor yang Berpengaruh

Berbagai macam faktor dapat mempengaruhi kejadian AV, baik faktor genetik, psikologi, maupun lingkungan.¹

1) Genetik

Akne kemungkinan besar merupakan penyakit genetik dalam peningkatan respon unit pilosebacea terhadap kadar normal androgen dalam darah. Adanya gen tertentu (CYP17-34C) dalam sel tubuh manusia, juga dapat meningkatkan terjadinya akne.²²

2) Diet

Faktor makanan, terutama makanan manis, coklat, dan yang mengandung lemak, dianggap menjadi pemicu kejadian akne. Terutama makanan dengan glikemik indeks yang tinggi menyebabkan hiperinsulinemia termasuk meningkatkan *insulin-like growth factor 1* yang juga meningkatkan kadar androgen sebagai patogenesis utama kejadian AV. Akne juga memungkinkan sebagai efek dari tubuh yang kelaparan dan terlihat pada pasien anoreksia nervosa.¹

3) Iklim dan lingkungan

Di daerah yang memiliki empat musim, biasanya akne bertambah hebat pada musim dingin, sebaliknya kebanyakan membaik di musim panas. Sinar ultraviolet mempunyai efek membunuh bakteri pada permukaan kulit dan

dapat mengadakan pengupasan kulit yang dapat membantu menghilangkan sumbatan saluran pilosebacea.²²

4) Pekerjaan

Berhubungan dengan hidrasi duktus stratum korneum yang mempengaruhi kejadian akne, terutama pada pekerjaan yang berhubungan dengan uap dan banyak berkeringat.

5) Merokok

Asap rokok mengandung kadar asam arakidonat dan hidrokarbon aromatik polisiklik yang tinggi sehingga memicu *phospolipipasic A2-dependent inflammatory pathway*. Pada perokok juga ditemukan memiliki asupan lemak saturasi tinggi dan lemak *polyunsaturated* yang rendah pada makanannya.¹

6) Psikis

Pada beberapa penderita, stress dan gangguan emosi dapat menyebabkan eksaserbasi akne. Hal ini dapat meningkatkan produksi sebum, baik secara langsung atau melalui rangsangan terhadap kelenjar hipofisis.²²

2.2 Sabun Sulfur

2.2.1 Definisi

Sabun merupakan surfaktan anionik prototipe yang digunakan sebagai pembersih kulit yang terdiri dari rantai panjang asam lemak garam alkali dengan pH antara 9 dan 10. Sabun seringkali dapat menimbulkan kulit kering dan iritasi.²³ Sedangkan sulfur adalah elemen non-metalik berwarna kuning yang merupakan

komponen dari beberapa asam amino yang penting pada kulit, seperti sistin, sistein, dan methionin. Asam amino ini diperlukan untuk keratinisasi dan sintesis pada substansi bawah dermal.^{24,25}

2.2.2 Mekanisme Kerja

Sulfur mempunyai efek iritasi atau keratolitik dan dapat dikombinasikan dengan obat akne yang lain, juga dapat digunakan dalam bentuk sabun terutama untuk lesi yang meradang. Kombinasi sulfur dengan sulfacetamid (*nofacet*, *sulfacet*) efektif untuk lesi inflamasi dan kombinasi ini dapat mengurangi efek samping yang terjadi pada sulfur tunggal. Studi tentang losio sulfacetamid-sulfur menunjukkan terjadi reduksi 83% pada lesi inflamasi setelah terapi 12 minggu. Efek samping sulfur adalah dapat menyebabkan diskolorisasi kulit dan berbau tidak enak.¹⁰

Secara garis besar, penggunaan sulfur memiliki dua mekanisme kerja, yaitu sebagai keratolitik dan keratoplastik serta sebagai antibakteri dan antifungal. Mekanisme pasti dari efek keratolitik pada sulfur belum diketahui, tetapi kemungkinan berhubungan dengan interaksi sulfur dan sistein pada keratinosit. Pada konsentrasi rendah, sulfur bekerja sebagai keratoplastik, yaitu menormalisasi keratinisasi dan maturasi sel epidermis. Pada konsentrasi yang tinggi, sulfur menyebabkan keratolitik, yaitu merusak lapisan korneum. Sistein yang terdapat pada stratum korneum berinteraksi dengan sulfur dan akan membentuk sistin untuk melepaskan hidrogen sulfida. Hidrogen sulfida kemudian akan memecah keratin pada kulit.

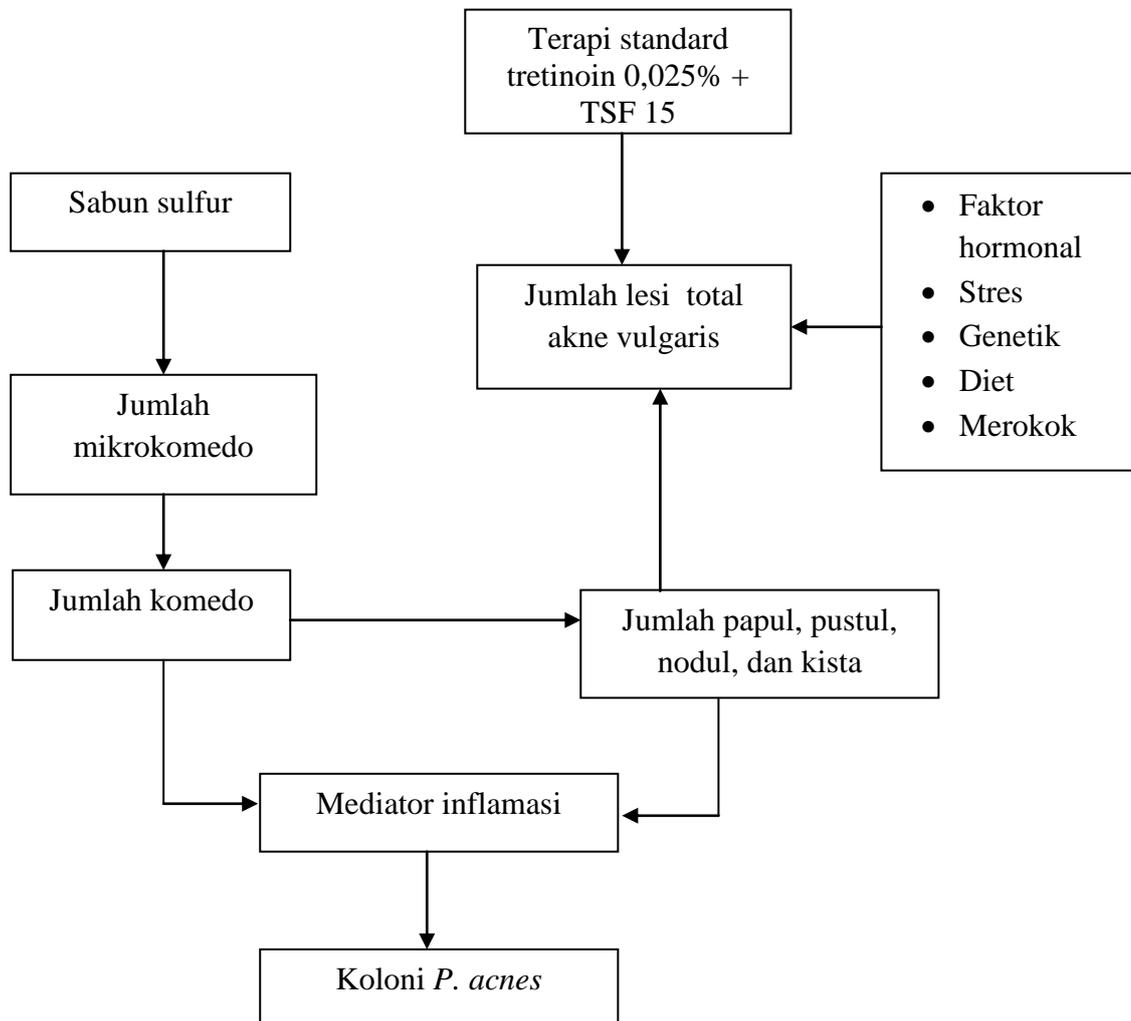
Sistin merupakan normal konstituen dari stratum korneum dan pada konsentrasi rendah, sulfur dapat meningkatkan keratinisasi normal dan memberikan efek keratoplastik. Efek keratoplastik berhubungan dengan peningkatan produksi sulfur secara inkomplit, keratinisasi epidermis, beberapa proses mitosis, dan dilatasi vaskuler pada dermis. Pada konsentrasi tinggi, sulfur mengarah ke hidrogen sulfida lebih banyak yang dapat merusak keratin dan menyebabkan terlepasnya stratum korneum.²⁵

Sulfur juga memiliki efek inhibitor terhadap perkembangan *Propionibacterium acnes* dan juga beberapa bakteri lain, seperti *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus aureus*, dan *Sarcoptes scabiei*. Hal ini dikarenakan dari inaktivasi grup sulfhidril yang terdapat pada sistem enzim bakteri. Walaupun begitu, penelitian lebih lanjut dari mekanisme ini masih belum diketahui pasti.⁶

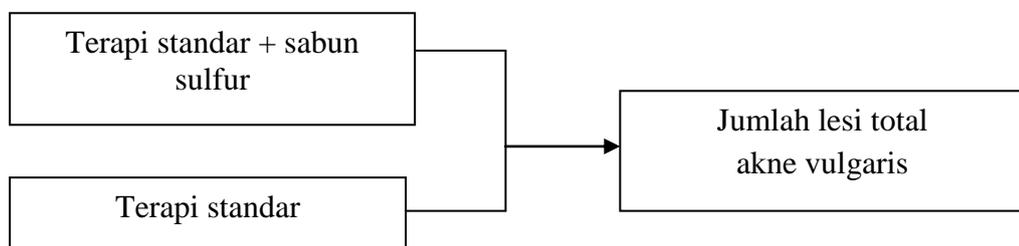
2.3 Hubungan Sabun Sulfur dengan Akne Vulgaris

Seperti yang telah disebutkan di atas, patogenesis AV beragam. Berbagai macam bahan dapat dijadikan terapi akne vulgaris untuk memperbaiki keparahan akne vulgaris. Salah satu bahan yang dapat mengurangi keparahan AV adalah sulfur. Sulfur dapat dibuat dalam sediaan sabun. Sabun sulfur memang tidak disebutkan sebagai terapi utama untuk mengatasi AV. Sabun sulfur mengandung sulfur yang salah satu mekanisme kerjanya ialah sebagai keratolitik dan antimikroba sehingga diharapkan dapat membantu penatalaksanaan terapi AV.

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep



2.6 Hipotesis

Terdapat penurunan jumlah lesi akne vulgaris pada pemakaian sabun sulfur