

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Akne Vulgaris**

##### **2.1.1 Definisi**

Akne Vulgaris (AV) adalah penyakit inflamasi kronik dari unit pilosebacea yang diinduksi oleh androgen dan menyebabkan peningkatan produksi sebum, perubahan keratinisasi, kolonisasi bakteri *Propionibacterium acnes* di folikel rambut wajah, leher, dada dan punggung.<sup>1</sup>

##### **2.1.2 Epidemiologi**

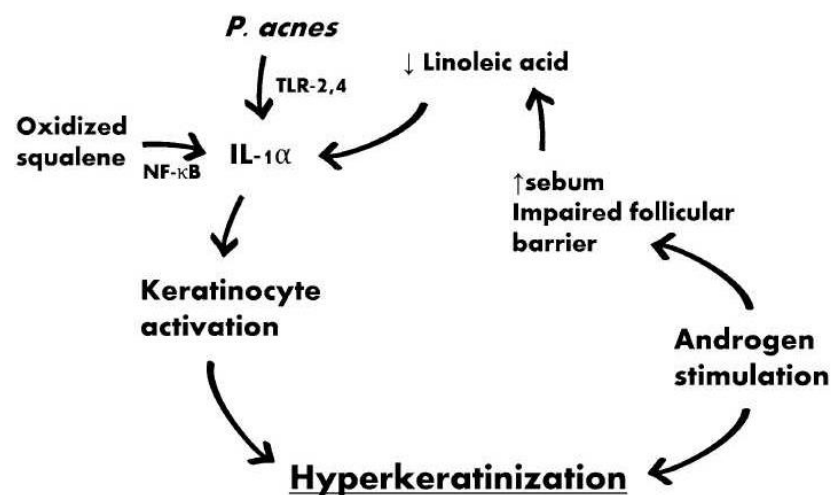
AV dapat mengenai pasien dari semua usia termasuk neonatus, anak-anak, remaja hingga dewasa. Kejadian AV umumnya lebih banyak dan lebih parah pada usia 15-17 tahun dimana seseorang memasuki masa pubertas. Keparahan AV pada wanita memuncak pada usia 17 tahun, sedangkan pada laki-laki memuncak pada usia 19-20 tahun.<sup>1,3</sup>

Prevalensi akne pada kelompok usia dewasa muda mencapai 90%. Bisa dikatakan bahwa semua manusia pernah mengalami akne dengan tingkat keparahan yang berbeda-beda. Normalnya pada usia 25 tahun, akne akan hilang dengan sendirinya. Namun pada kurang lebih 7% populasi usia di atas 25 tahun masih mengalami akne. Jika penderita masih memiliki akne saat usia 30 tahun, dapat dipastikan penderita masih akan memiliki akne saat usia 45 tahun.<sup>3</sup>

Angka kejadian AV pada ras Oriental (Jepang, Tiongkok dan Korea) lebih sedikit daripada ras Kaukasia (Eropa dan Amerika). Lesi nodulo-kistik lebih sering terjadi pada ras kulit putih daripada kulit hitam.<sup>17</sup> Di Indonesia catatan kelompok studi dermatologi kosmetika Indonesia menyebutkan terdapat 60% penderita AV tahun 2006 dan pada tahun 2007 meningkat menjadi 80%. Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr Kariadi Semarang mencatat akne vulgaris sebagai 10 penyakit kulit terbanyak yang sering dijumpai selama tahun 2006-2008 yaitu 8,58% dari seluruh kunjungan tahun 2006; 9,96% di tahun 2007 dan 15,37% di tahun 2008.<sup>4</sup>

### 2.1.3 Patogenesis

Akne vulgaris merupakan penyakit kronis yang multifaktorial. Patogenesis terjadinya AV berkaitan dengan hiperproliferasi epidermis folikuler, produksi sebum berlebih, kolonisasi bakteri *P. acnes* dan inflamasi.<sup>8</sup>



Gambar 1. Patogenesis Akne Vulgaris<sup>8</sup>

### 2.1.4 Gambaran Klinis

Berdasarkan gambaran klinisnya akne dapat dibagi menjadi lesi noninflamasi, lesi inflamasi dan lesi sekunder.

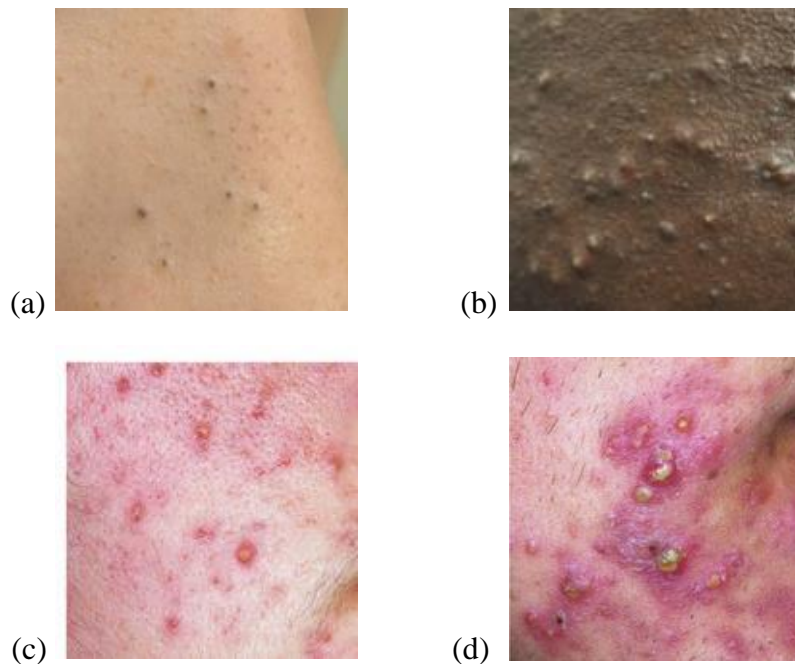
**Tabel 2. Lesi Akne Vulgaris**<sup>18</sup>

---

<i>Noninflammatory</i>
Microcomedo
Open comedo
Closed comedo
<i>Inflammatory</i>
Papule
Pustul
Nodule/abscess
Conglobate lesions
<i>Secondary lesions</i>
Scars, keloids, hyperthropic scars
True cysts
Sinus tracts

---

Lesi klasik yang sering dijumpai pada penderita AV adalah pustul. Lesi awal dari AV adalah mikrokomedo yaitu pelebaran folikel rambut yang berisi sebum dan *P. acnes*. Mikrokomedo dengan pori yang terbuka dan tampak sebagai titik hitam disebut komedo terbuka (*open comedo*, *black head*), sedangkan jika tetap berada di permukaan kulit dengan pori tertutup dan tampak sebagai benjolan putih disebut sebagai komedo tertutup (*closed comedo*, *white head*). Lesi inflamasi seperti papul dan pustul dapat terbentuk pada pasien yang hipersensitif terhadap kolonisasi *P.acnes*.<sup>18</sup>



**Gambar 2. Lesi Akne Vulgaris** <sup>18</sup>

(a) Komedo terbuka (b) Komedo tertutup (c) Papul dan Pustul (d) Nodul dan Kista

### 2.1.5 Klasifikasi dan Derajat Keparahan

Klasifikasi yang sering digunakan untuk penelitian adalah klasifikasi AV menurut Lehmann yang mengelompokkan derajat keparahan akne menjadi kategori ringan, sedang dan berat. Klasifikasi ini kemudian diadopsi oleh *Regional Consensus of Acne Management* pada tahun 2003 yang dilangsungkan di Ho Chi Minh City. <sup>19</sup>

**Tabel 3. Derajat Keparahan Akne Vulgaris** <sup>19,20</sup>

Derajat Keparahan AV	Komedo terbuka dan tertutup	Papul/Pustul	Nodul	Total Lesi
Ringan	<20	<15	Tidak ada	<30
Sedang	20-100	15-50	<5	30-125
Berat	>100	>50	>5	>125

## 2.1.6 Guideline Tatalaksana Akne Vulgaris

Tabel 4. Tatalaksana Akne Vulgaris <sup>21</sup>

<b>Derajat Keparahan Lehmann</b>	<b><i>Comedonal acne</i> (Ringan)</b>	<b><i>Mild-Moderate papulo-pustular acne</i> (Ringan/Sedang)</b>	<b><i>Severe papulopustular acne, moderate nodular acne</i> (Sedang)</b>	<b><i>Severe nodular acne, conglobata acne</i> (Berat)</b>
<b>Sangat direkomendasikan</b>	-	Adapelene + BPO (f.c.) atau BPO + clindamycin (f.c.)	Isotretinoin <sup>*1</sup>	Isotretinoin <sup>*1</sup>
<b>Cukup direkomendasikan</b>	Retinoid topikal <sup>*3</sup>	Azelaic acid atau BPO atau retinoid topikal <sup>*3</sup> atau antibiotik sistemik <sup>*2</sup> + adapelene <sup>*10</sup>	Antibiotik sistemik <sup>*5</sup> + adapelene <sup>*10</sup> Atau Antibiotik sistemik <sup>*5</sup> + azelaic acid <sup>*8</sup> Atau Antibiotik sistemik + adapelene + BPO (f.c.)	Antibiotik sistemik <sup>*5</sup> + azelaic acid
<b>Kurang direkomendasikan</b>	Azelaic acid atau BPO	Sinar biru atau zink oral atau eritromicin topikal + isotretinoin (f.c.) atau antibiotik sistemik <sup>*2,5</sup> + BPO <sup>*7</sup> atau antibiotik sistemik <sup>*2,5</sup> + azelaic acid <sup>*10</sup> atau antibiotik sistemik <sup>*2,5</sup> + adapelene + BPO (f.c.) <sup>*9</sup>	Antibiotik sistemik <sup>*5</sup> + BPO <sup>*7</sup>	Antibiotik sistemik <sup>*5</sup> + BPO <sup>*7</sup> atau antibiotik sistemik <sup>*5</sup> + adapelene <sup>*9,10</sup> atau antibiotik sistemik <sup>*5</sup> + adapelene + BPO (f.c.) <sup>*9</sup>
<b>Alternatif untuk perempuan</b>	-	-	Hormon antiandrogen + obat topikal atau hormon antiandrogen + antibiotik sistemik <sup>*6</sup>	Hormon antiandrogen + antibiotik sistemik <sup>*6</sup>

Keterangan:

- \*1 Keterbatasan dapat mengharuskan penggunaan obat dengan rekomendasi lebih rendah sebagai terapi lini pertama (sumber dana, pembatasan hukum, ketersediaan obat, perijinan obat)
  - \*2 Pada kasus keparahan derajat ringan, inisiasi pengobatan sistemik dapat direkomendasikan
  - \*3 Jika adapelene lebih dipilih dari tretinoin/isotretinoin
  - \*4 Pengobatan sistemik dengan kortikosteroid dapat dipertimbangkan
  - \*5 Doxycycline dan lymecycline
  - \*6 Kurang direkomendasikan
  - \*7 Bukti tidak langsung dari studi termasuk juga klorheksidin, rekomendasi tambahan dari pendapat ahli
  - \*8 Bukti tidak langsung dari akne nodular dan konglobata serta pendapat ahli
  - \*9 Bukti tidak langsung dari akne papularpustular derajat berat
  - \*10 Hanya pada studi pemakaian antibiotik sistemik dan adapelene, isotretinoin dan tretinoin dapat menjadi obat kombinasi berdasar pendapat ahli.
- f.c. kombinasi tetap (*fixed combination*)

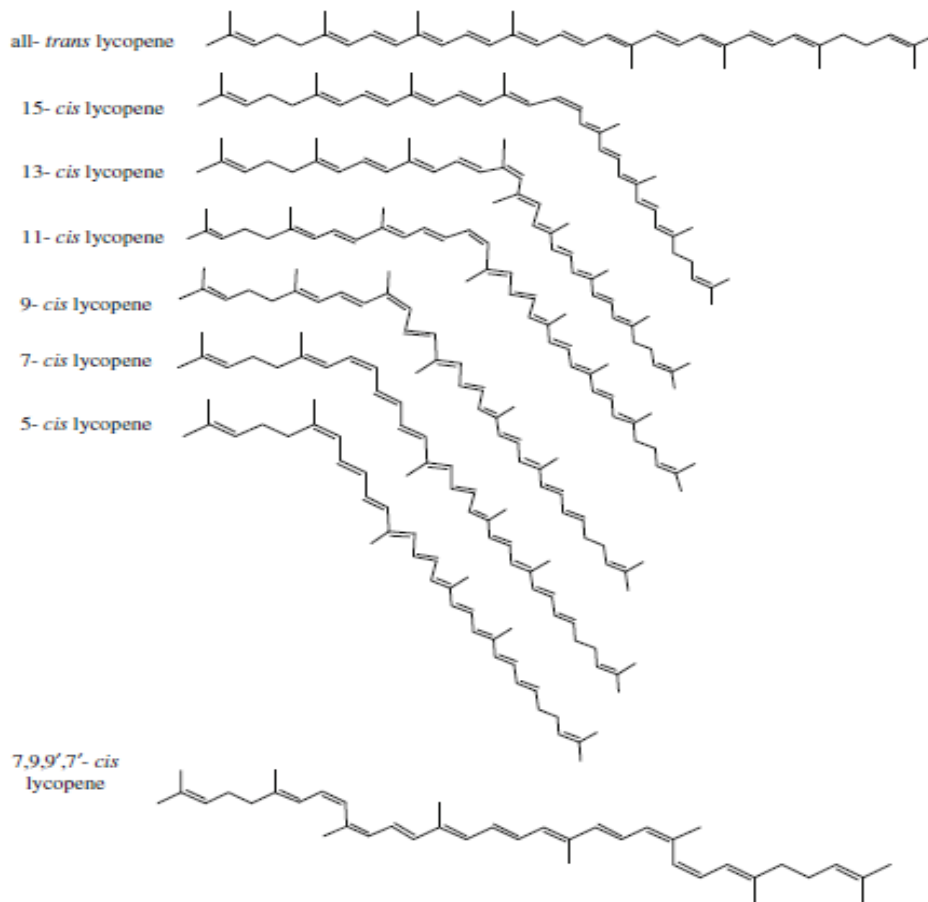
## 2.2 Likopen

### 2.2.1 Definisi dan Sifat

Likopen merupakan pigmen berwarna merah kekuningan yang disintesis oleh tanaman dan mikroorganisme dan menimbulkan warna buah dan sayuran.<sup>12,22</sup> Likopen banyak ditemukan di buah-buahan dan sayur yang berwarna merah seperti tomat, semangka, jambu merah dan anggur merah.<sup>12</sup>

Rumus molekul likopen adalah  $C_{40}H_{56}$  dengan berat molekul 536,85 Da dan titik cair 172-175°C.<sup>12</sup> Likopen memiliki struktur hidrokarbon dan rantai asiklik terbuka tak jenuh dengan 13 ikatan rangkap. Likopen termasuk dalam kelompok karotenoid namun tidak mempunyai aktivitas provitamin A karena tidak memiliki struktur cincin  $\beta$  ionon.<sup>22,23</sup>

Likopen di alam ada dalam bentuk *all-trans* yang bersifat stabil. Likopen bentuk *trans* dapat berubah menjadi isomer *mono* atau *poli-cis* oleh pengaruh cahaya, pemanasan dan reaksi kimia. Dalam plasma dan jaringan manusia lebih dari 50% likopen berada dalam bentuk isomer *cis* yang lebih polar, mudah bergabung dengan lipoprotein dan struktur lipid, mudah masuk ke dalam sel dan bersifat tidak stabil.<sup>12,24</sup> Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi degradasi likopen adalah suhu tinggi, oksigen, cahaya, teknik pengeringan, proses pengelupasan *pericarp* tomat, penyimpanan dan asam.<sup>12</sup>



**Gambar 3. Berbagai Struktur Kimia Likopen** <sup>22</sup>

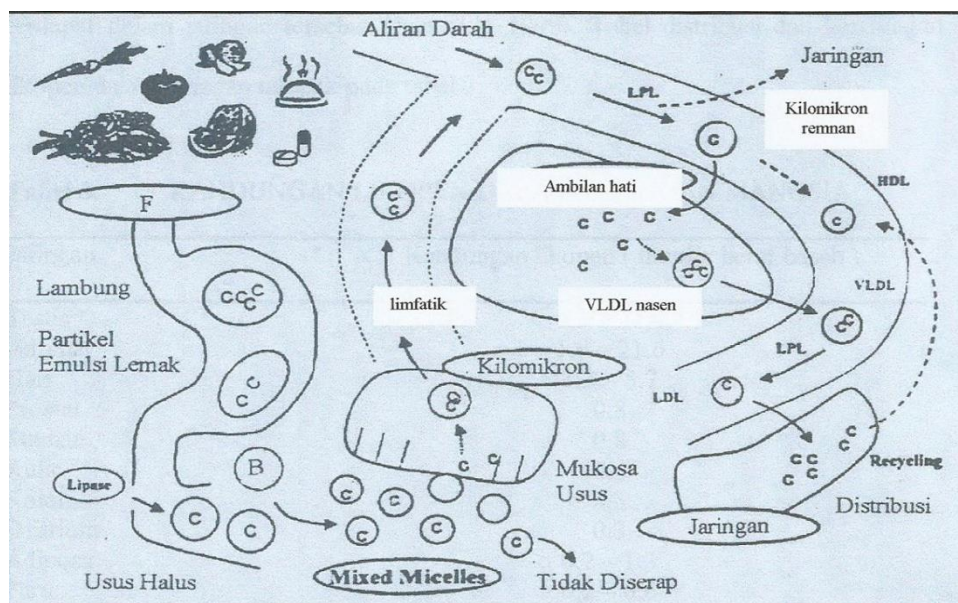
### 2.2.2 Metabolisme dan Absorpsi

Jalur metabolisme likopen mengikuti jalur metabolisme lemak karena sifat likopen yang larut lemak. Likopen masuk bersama lemak ke duodenum dan diemulsi oleh garam empedu. Butiran lemak yang mengandung likopen akan secara stabil berada dalam misel. Melalui mekanisme difusi pasif terjadi perpindahan likopen dari misel ke dalam mukosa sel usus. Sebagian likopen akan hilang dalam lumen saluran cerna karena proses *turn over* fisiologis dari sel mukosa usus.<sup>25</sup>



Likopen yang tidak hilang akan dibawa ke aliran darah melalui sistem limfatik. Enzim lipoprotein lipase plasma akan secara cepat menggradasi kilomikron dan triasilgliserol menjadi kilomikron remnan. Likopen sebagian akan diambil oleh jaringan ekstra hepatic, likopen yang diikat oleh kilomikron remnan akan dibawa ke hati untuk disimpan dan direseksi bersama *very low density protein* (VLDL).<sup>26</sup> VLDL akan berubah menjadi LDL yang akan menjadi pembawa utama likopen ke jaringan. Jaringan dengan kandungan likopen mulai dari yang terbesar adalah testis, adrenal, hati, prostat, mammae, kulit, kolon, ovarium, adiposa, paru dan lambung.<sup>27</sup>

Hanya sekitar 7-10% likopen yang diserap sedangkan sisanya diekskresi lewat urine dan disimpan di tubuh. Likopen mengalami degradasi dan oksidasi di jaringan tubuh. Proses degradasi likopen menghasilkan produk-produk uraian yang memperlambat proses penyakit.<sup>28</sup>



**Gambar 4. Jalur Metabolisme dan Absorpsi Likopen<sup>29</sup>**

### 2.2.3 Konsumsi, Manfaat, Efek Samping

*Nutritional Factors on Eye Disease Study* menggunakan *food frequency questionnaire* (FFQ) menyatakan asupan likopen dalam rentang 0,6-1,6 mg/hari.<sup>30</sup> Asupan diet likopen paling banyak didapat dari konsumsi tomat. Rata-rata pada 100 gram tomat segar, terkandung 3-5 mg likopen.<sup>31</sup> Likopen banyak ditemukan pada bagian luar buah-buahan terutama pericarp luar dan kulit. Kandungan likopen di bagian ini mencapai 80-90% dari likopen keseluruhan.<sup>12</sup>

**Tabel 5. Kandungan Likopen pada Buah, Sayur dan Produk Olahan**<sup>12,22</sup>

Bahan Makanan	Kandungan likopen (mg/100 g berat basah)
Jambu biji merah	5,23 – 5,50
Semangka	2,3 – 7,2
Tomat segar	0,72 – 20
Wortel	0,65 – 0,78
Anggur merah	0,35 – 3,36
Pepaya	0,11 – 5,3
Apel	0,11 – 0,18
Ubi merah	0,02 – 0,11
Aprikot	0,01 – 0,05
Saos pizza dalam kaleng	12,71
Tomat <i>pulp</i>	12,09 – 12,83
Tomat <i>puree</i>	8,93 – 19,37
Sup tomat	8,0 – 13,84
Saos tomat	6,51 – 19,45
Tomat pasta	6,07 – 18,27
Jus tomat	5,8 – 9,0
Jus jambu biji	3,34
Aprikot kering	0,86
Aprikot kaleng	0,06

Berdasar Survei Sosial Ekonomi Nasional (SUSENAS) yang dilakukan BPS, konsumsi tomat sayur di Indonesia tahun 2013 mencapai 1,72 kg/kapita/tahun, sedangkan konsumsi tomat buah tahun 2013 mencapai 0,05 kg/kapita/tahun.<sup>32</sup>

Likopen memiliki 2 mekanisme kerja utama dalam mencegah penyakit kronis yaitu melalui mekanisme oksidatif dan non oksidatif. Pada mekanisme oksidatif, likopen bekerja sebagai antioksidan dengan memerangkap ROS, meningkatkan potensi antioksidan secara keseluruhan sehingga mengurangi kerusakan oksidatif lipid, protein dan DNA. Likopen memiliki kemampuan meredam oksigen tunggal 2 kali dari  $\beta$  karoten dan 10 kali dari  $\alpha$ -tokoferol.<sup>12,13</sup>

Pada mekanisme non-oksidatif, likopen mengatur fungsi gen, memperbaiki komunikasi celah junction, modulasi hormon dan respon imun serta pengaturan metabolisme yang semuanya menyebabkan penurunan resiko penyakit kronik seperti penyakit jantung dan kanker.<sup>33</sup>

Efek samping tidak didapatkan pada konsumsi likopen sampai 3 g/kgBB. Konsumsi makanan dengan likopen tinggi pada manusia dapat menyebabkan *lycopenemia* dengan tanda perubahan warna pada kulit menjadi jingga. Warna jingga pada kulit akan memudar jika konsumsi likopen dihentikan. Hal ini ditemukan pada seorang wanita yang mengkonsumsi 2 liter jus tomat setiap hari selama bertahun-tahun. Konsumsi likopen dinyatakan *generally recognized as safe* (GRAS) dalam batas 0,5-7% pada kandungan bahan makanan. Sebagai antioksidan

likopen telah banyak dikonsumsi oral dengan dosis 6.5, 15, dan 30 mg tiap hari selama 8 minggu.<sup>34</sup>

## 2.3 Hubungan Likopen dan Akne Vulgaris

### 2.3.1 Efek Antiinflamasi Likopen terhadap AV

Inflamasi pada AV berkaitan dengan aktivitas dan kolonisasi dari *Propionibacterium acnes* yang menstimulasi netrofil untuk bermigrasi dan mengeluarkan enzim lisosom pada folikel. *P.acnes* juga melepaskan enzim lipase dan protease yang menghancurkan dinding folikel. Inflamasi bertambah berat dengan dinding folikel yang hancur dan keluarnya isi folikel kesekitar lesi dan produksi ROS yang berlebihan oleh netrofil.<sup>35</sup>

Pada penderita AV terjadi peningkatan ekspresi *toll-like receptor2* (TLR2) dan sekresi sitokin pro-inflamasi yaitu IL-1, IL-8, dan TNF- $\alpha$ .<sup>8,35</sup> IL-8 merupakan mediator pro-inflamasi utama dalam patogenesis inflamasi AV karena perannya sebagai kemotaktik yang menarik netrofil di sekitar unit pilosebacea.<sup>8</sup>

Likopen yang merupakan antioksidan golongan karoten juga memiliki efek antiinflamasi. Likopen dapat menghambat *nuclear factor-kappaB* (NF-kB) dan *mitogen-activated protein kinases* (MAPK) yang menyebabkan penurunan sitokin pro-inflamasi. Pada penelitian terhadap makrofag THP-1 manusia yang diinduksi ekstrak asap rokok, pemberian likopen 0,5-2 $\mu$ M sebelum perlakuan menunjukkan adanya penurunan ekspresi IL-8 pada mRNA dan penurunan produksi ROS.<sup>36</sup> Pemberian

likopen dosis rendah (0,125mM) juga dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$  pada darah tepi manusia.<sup>37</sup>

### 2.3.2 Efek Antiandrogen Likopen terhadap AV

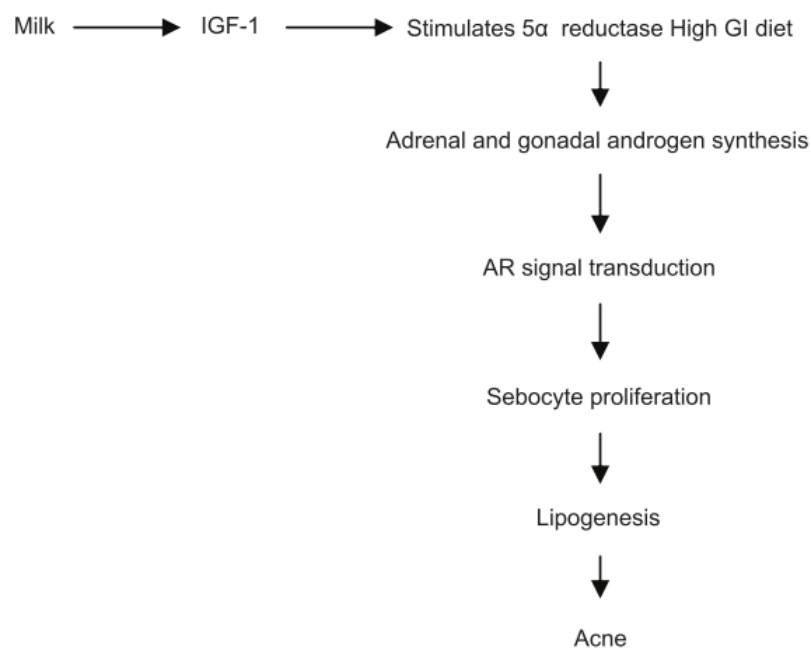
Resistensi insulin, konsumsi *dairy product* dan *hyperglycemic diets* dapat meningkatkan produksi IGF-1 oleh hati terkait dengan kenaikan kadar insulin. IGF-1 dan insulin akan meningkatkan proses keratinisasi pada folikel pilosebaceus, menstimulasi produksi hormon androgen, menstimulasi produksi sebum dan menghambat sintesis *sex hormone binding protein* (SHBG). Kadar SHBG yang rendah akan menyebabkan bioavailabilitas androgen terhadap jaringan meningkat drastis.<sup>38,39</sup>

Korelasi positif antara IGF-1 dan pertumbuhan dan diferensiasi kelenjar sebacea hanya ditemukan pada wanita sedangkan pada pria IGF-1 tidak menunjukkan hal yang sama karena tumpang tindih dengan androgen serum yang tinggi.<sup>40</sup>

IGF-1 dan androgen memiliki hubungan saling timbal balik. Androgen merupakan salah satu faktor yang menstimulasi IGF-1 sedangkan IGF-1 serum dapat menstimulasi pembentukan *dehydroepiandrosterone* (DHEAS) oleh kelenjar adrenal. IGF-1 juga dapat meningkatkan aktifitas *5 $\alpha$ -reduktase* yang mengubah *testosterone* menjadi *dihydrotestosterone* (DHT) di kulit.<sup>15</sup>

Hormon androgen berperan terhadap aktivitas sel sebosit dalam produksi sebum dan diferensiasi kelenjar sebacea.<sup>8</sup> Reseptor androgen

pada lapisan basal kelenjar sebacea dan selubung akar luar folikel sebacea responsif terhadap testosteron dan DHT. DHT memiliki afinitas 5-10 kali lebih besar daripada testosteron sehingga dapat dikatakan bahwa DHT merupakan androgen paling poten dalam merangsang hiperproliferasi keratinosit dan memproduksi sebum.<sup>17</sup>

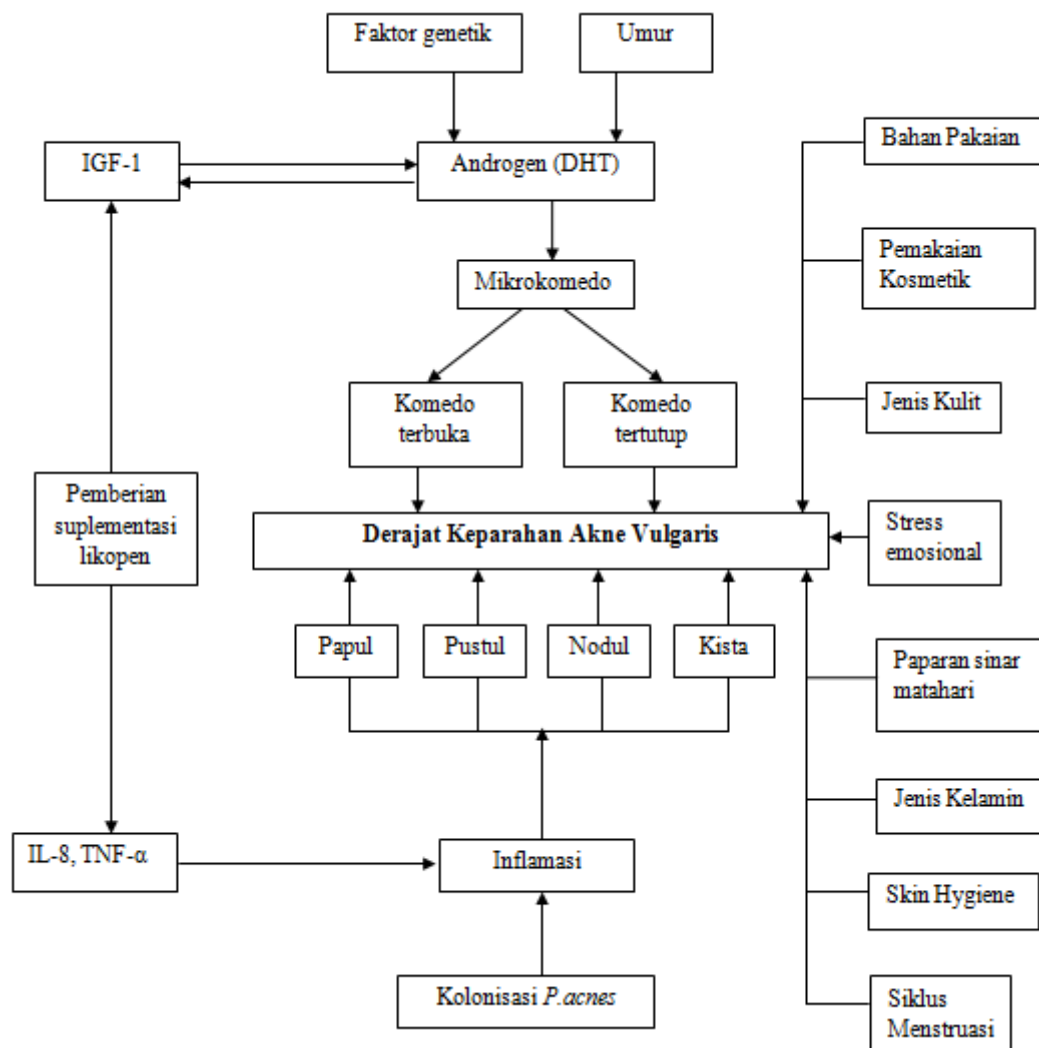


**Gambar 5. Hubungan faktor diet dalam peningkatan IGF-1 terhadap penderita AV<sup>41</sup>**

Penelitian membuktikan mereka dengan asupan tinggi tomat yang sudah di masak dan kadar likopen plasma tinggi akan memiliki kadar IGF-1 yang lebih rendah dan kadar *insulin-like growth factor binding protein-3* (IGFBP-3) yang tinggi pada serum. Pemberian likopen dosis

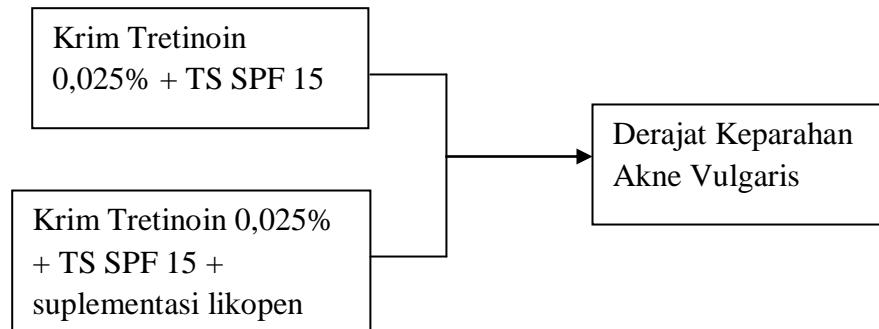
tinggi (60 mg/hari) lebih dapat menurunkan rasio antara IGF-1 dan IGFBP-3 secara signifikan daripada dosis rendah (15 mg/hari).<sup>42</sup>

## 2.4 Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori

## 2.5 Kerangka Konsep



**Gambar 7. Kerangka Konsep**

## 2.6 Hipotesis

Pemberian suplementasi likopen akan menurunkan derajat keparahan AV pada mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang diberi obat standar krim tretinoin 0,025% dan tabir surya SPF 15.