



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Pengaruh pandemi COVID-19 pada penanganan neglected disease

Hubungan melasma dengan warna kulit, pori, dan kerut

Pendekatan diagnostik lupus vulgaris pada rumah sakit perifer: sebuah laporan kasus

Pioderma gangrenosum multipel dan berulang

Kegagalan terapi pada kusta tipe lepromatosa dan faktor yang memengaruhinya:
sebuah laporan kasus pada anak

Komorbiditas pada akne

Malformasi vena verukosa: perkembangan diagnosis dan tata laksana

Diagnosis dan tata laksana kekambuhan kusta

Dampak pre-exposure prophylaxis antiretroviral oral terhadap infeksi menular seksual

Ulkus genital: etiologi dan diagnosis

MDVI	Vol. 49	No. 2	Hal. 76 - 131	Jakarta April 2022	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	---------------	-----------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial : Pengaruh Pandemi COVID-19 pada Penanganan Neglected Disease	<i>Anesia Tania</i>	76
--	---------------------	----

ARTIKEL ASLI

Hubungan Melasma dengan Warna Kulit, Pori, dan Kerut		77 - 81
<i>Irma Bernadette S. Sitohang*, Yusnita Rahman, Roro Inge Ade Krisanti, Wismandari Wisnu</i>		

LAPORAN KASUS

Pendekatan Diagnostik Lupus Vulgaris pada Rumah Sakit Perifer: Sebuah Laporan Kasus		82 - 85
<i>Felicia Emiliana Hosea*, Evangelina Lumban Gaol</i>		
Pioderma Gangrenosum Multipel dan Berulang		86 - 90
<i>Alida Widiawaty*, Farah Asyuri Yasmin, Ilhami Romus</i>		
Kegagalan Terapi pada Kusta Tipe Lepromatosa dan Faktor yang Memengaruhinya: Sebuah Laporan Kasus pada Anak		91 - 94
<i>Joanne Natasha*, Sri Linuwih Menaldi, Melani Marissa, Rizka Farah Hilma</i>		

TINJAUAN PUSTAKA

Komorbidity pada Akne		95 - 101
<i>Andira Hardjodipuro*, Rinadewi Astriningrum, Irma Bernadette, Lili Legiawati, Sandra Widaty</i>		
Malformasi Vena Verukosa: Perkembangan Diagnosis dan Tata Laksana		102 - 109
<i>Dina Evyana, Larisa Paramitha Wibawa, Yudo Irawan*</i>		
Diagnosis dan Tata Laksana Kekambuhan Kusta		110 - 116
<i>Caroline Oktarina*, Melani Marissa, Wresti Indriatmi, Sri Linuwih Menaldi</i>		
Dampak Pre-Exposure Prophylaxis Antiretroviral Oral terhadap Infeksi Menular Seksual		117 - 122
<i>Noer Kamila*, Yudo Irawan, Hanny Nilasari</i>		
Ulkus Genital: Etiologi dan Diagnosis		123 - 131
<i>Tiar Marina Octyvani*, Izazi H Purwoko, Mutia Devi, Yulia F Yahya, Fitriani Fitriani</i>		

PENGARUH PANDEMI COVID-19 PADA PENANGANAN NEGLECTED DISEASE

Sejak awal penyebaran Covid-19 pada tahun 2020 awal, kondisi pandemi Covid-19 memicu perubahan yang sangat besar pada kehidupan manusia, terutama pada pelayanan kesehatan. Karena penyebaran yang sangat cepat dan morbiditas serta mortalitas yang cukup tinggi, perhatian, dana dan tenaga para praktisi dan fasilitas kesehatan di seluruh dunia dipusatkan untuk menangani dan meredam penyebaran Covid-19.

Karena pengalihan sumber daya tersebut, sejak tahun 2020, terjadi penurunan terhadap dana untuk penelitian dan penanganan serta eradikasi berbagai *neglected tropical diseases* (NTDs), seperti kusta, frambusia dan lain-lain di seluruh dunia. Menurut World Health Organization (WHO) pada awal 2021, 44% dari 109 negara melaporkan disrupsi dari pelayanan dan penanganan terhadap NTD. Laporan tahun 2021 juga menunjukkan bahwa dana untuk penelitian NTD mengalami penurunan yang cukup bermakna.

Selain itu, karena kondisi *lock down* atau Pembatasan Sosial Berskala Besar (PSBB) dan Pemberlakuan Pembatasan Kegiatan Masyarakat (PPKM) yang masih terus berlangsung, banyak pasien NTD yang mengalami kesulitan untuk memeriksakan diri dan menjalani pengobatan rutin, sehingga diprediksi akan terjadi peningkatan kasus dan angka kekambuhan. Sebagai contoh, di Indonesia, pada tahun 2020, terjadi penurunan *case detection rate* (angka penemuan kasus) sekitar 36 persen dibandingkan dengan tahun 2019 sebelum pandemi.

Saat ini, setelah penemuan vaksin Covid-19 dan distribusi vaksinasi yang cukup merata, angka kejadian

dan morbiditas serta mortalitas Covid-19 telah mengalami penurunan di seluruh dunia. Beberapa daerah telah melakukan pelanggaran pembatasan kegiatan dan aktivitas hampir berjalan seperti sebelum pandemi. Saat ini, pemerintah dan para praktisi kesehatan mulai merencanakan program untuk kembali menangani dan mengeradikasi NTD, sesuai dengan *roadmap* WHO untuk mengeliminasi NTD di tahun 2030. Sebagai contoh, Kementerian Kesehatan menargetkan eliminasi kusta di tahun 2024 mendatang, sesuai dengan publikasi WHO terbaru, *Towards zero leprosy. Global leprosy strategy 2021–2030* yang menfokuskan pada tiga komponen utama penanganan kusta, yaitu *triple zero*: *zero transmission* (nihil penularan), *zero disability* (nihil disabilitas), dan *zero exclusion* (nihil eksklusi).

MDVI edisi II tahun 2022 memuat empat belas artikel dengan berbagai topik, termasuk NTD yang masih cukup banyak kasusnya di Indonesia, yaitu kusta dan frambusia. Selain itu terdapat beberapa artikel lain seperti gambaran klinis karsinoma sel basal, dermatitis kontak okupasional, melasma, lupus vulgaris, *chronic bullous disease of childhood*, pioderma gangrenosum, komorbiditas pada akne, malformasi vena verukosa, keratoakantoma, dan infeksi menular seksual. Kami berharap topik yang disajikan di edisi ini dapat bermanfaat bagi sejawat dan para pembaca lainnya.

Anesia Tania
Tim Editor MDVI

KOMORBIDITAS PADA AKNE

Andira Hardjodipuro, Rinadewi Astriningrum, Irma Bernadette, Lili Legiawati, Sandra Widaty*

*Departemen Dermatologi dan Venereologi
FK Universitas Indonesia/RSUPN dr. Ciptomangunkusumo, Jakarta, Indonesia*

ABSTRAK

Akne vulgaris (AV) merupakan salah satu penyakit kulit yang paling sering ditemui, terutama pada remaja dan dewasa muda. Patogenesis terjadinya AV setidaknya diperankan oleh empat faktor penting, yaitu hiperproliferasi lapisan epidermis pada folikel, peningkatan produksi sebum, proses peradangan, dan kolonisasi Cutibacterium acnes. Proses tersebut juga dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain faktor genetik, hormonal, psikologis, gaya hidup, dan lingkungan. Lesi AV bersifat polimorfik dan memiliki derajat keparahan yang beragam. Lesi dan jaringan parut yang dapat diakibatkan oleh AV diketahui terkait dengan berbagai gangguan psikologis dan memberikan dampak negatif terhadap kualitas hidup penderitanya. Berbagai studi terkini melaporkan bahwa terdapat berbagai komorbiditas, yaitu penyakit yang terjadi secara simultan dan dapat memberikan beban tambahan atau memperburuk kondisi AV. Komorbiditas akne yang telah banyak diinvestigasi antara lain resistensi insulin, hipovitaminosis D, hipervitaminosis B12, gangguan gastrointestinal, gangguan psikologis, disfungsi kelenjar tiroid, dislipidemia, defisiensi seng, hipovitaminosis A dan E. Komorbiditas tersebut penting untuk diketahui karena dapat memengaruhi keberhasilan tata laksana.

Kata kunci : akne vulgaris, komorbiditas

ACNE COMORBIDITIES

ABSTRACT

Acne vulgaris (AV) is one of the most common diseases, particularly in adolescents and young adults. There are at least four factors thought to be important in the pathogenesis of AV, including follicular epidermal hyperproliferation, excess sebum production, inflammation, and colonization by Cutibacterium acnes. The process is also influenced by lifestyle, genetic, hormonal, psychological, and environmental factors. The acne lesions are polymorphic and have varying degrees of severity. Acne lesion and its scar are related to several psychological disorders and may have a negative impact on patients' quality of life. According to recent research, there are several comorbidities, or diseases that occur concurrently, that add to the burden on even worsen acne. Acne comorbidities that have been investigated extensively include insulin resistance, hypovitaminosis D, hypervitaminosis B12, gastrointestinal disorders, psychological disorders, thyroid gland dysfunction, dyslipidemia, zinc deficiency, hypovitaminosis A and E. It is important to evaluate those comorbidities since they may impact acne therapy and improvement.

Key word: acne vulgaris, comorbidities

Korespondensi:

Jalan Salemba Raya No. 6, Jakarta, 10430
Tel: (021) 31935383/+62818130761
Faks: (021) 3912477
E-mail:

PENDAHULUAN

Akne vulgaris merupakan penyakit peradangan pada unit pilosebacea yang berlangsung kronik dan dapat sembuh sendiri.¹ Berdasarkan *The global burden of disease study* 2010, AV menempati peringkat ke-8 penyakit tersering di dunia, dengan perkiraan prevalensi sebesar 9,38%.²

Patogenesis AV bersifat multifaktorial. Setidaknya terdapat empat faktor yang berperan, yaitu: hiperproliferasi lapisan epidermis pada folikel, peningkatan produksi sebum, proses peradangan, dan kolonisasi *Cutibacterium acnes*.¹ Akne juga dipengaruhi oleh interaksi faktor genetik, metabolisme, hormon, psikologis, lingkungan, dan gaya hidup serta memiliki gambaran klinis yang bervariasi. Lesi AV bersifat polimorfik, terdiri atas komedo, papul, pustul, dan nodus, dengan luas dan derajat keparahan yang beragam.¹ Akne juga seringkali disertai oleh morfologi lain dan komorbiditas yang bervariasi.³

Berdasarkan kamus besar bahasa Indonesia, komorbiditas didefinisikan sebagai “penyakit yang terjadi secara simultan”.⁴ *Dorland's illustrated medical dictionary* mendefinisikan komorbiditas sebagai dua penyakit atau gangguan yang terjadi secara bersamaan. Berbeda dengan sindrom yang memiliki arti sekumpulan gejala yang terjadi serentak atau sekumpulan tanda yang menandakan suatu penyakit tertentu. Saat ini sudah banyak studi yang melaporkan berbagai komorbiditas pada penyakit dermatologi, termasuk pada AV. Penelitian masih dilakukan untuk menjawab komorbiditas tersebut adalah penyebab atau dampak dan memiliki patofisiologi yang sama dengan penyakit primer. Komorbiditas yang muncul memberikan beban tambahan bagi pasien dan penting bagi dokter untuk memahaminya agar dapat memberikan penanganan yang sesuai. Tinjauan pustaka ini membahas beberapa komorbiditas AV yang dapat memberikan beban tambahan atau memperburuk kondisi AV.

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS AKNE

Lesi AV diawali dengan mikrokomedo yang kemudian berkembang menjadi komedo, lesi inflamasi, dan jaringan parut. Mikrokomedo terbentuk akibat obstruksi ostium folikel yang disebabkan lapisan epitel yang hiperkeratotik dan peningkatan kohesi keratinosit sehingga terjadi akumulasi keratin, sebum, bakteri, dan terjadi dilatasi folikel rambut bagian atas.¹

Hiperproliferasi keratinosit folikular dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu: stimulasi androgen, penurunan asam linoleat, peningkatan aktivitas interleukin-1 (IL-1), dan *C. acnes*.^{1,5} Dihidrotestosteron (DHT) merupakan androgen poten yang berperan dalam stimulasi proliferasi keratinosit folikular. Hormon tersebut dikonversi dari

dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S) oleh 17- β hidroksisteroid dehidrogenase (HSD) dan enzim 5- α reduktase. Keratinosit folikular memiliki lebih banyak 17- β HSD dan 5- α reduktase sehingga produksi DHT meningkat.¹

Patogenesis AV juga diperankan oleh hiperseбореia dan diseborea. Hiperseбореia merupakan peningkatan kuantitas sebum, sedangkan diseborea adalah perubahan kualitatif dari komposisi sebum. Kedua perubahan ini dipengaruhi oleh pertumbuhan berlebih dari *C. acnes* dan formasi biofilm yang kemudian menyebabkan inflamasi, gangguan fungsi sawar folikel, dan memicu komedogenesis.⁵ Hormon androgen turut berperan dalam aktivasi proliferasi dan diferensiasi sebosit yang menginduksi produksi sebum.^{1,5}

Mikrokomedo akan terisi padat dengan keratin, sebum, bakteri hingga akhirnya terdistensi dan ruptur. Isi mikrokomedo memasuki dermis dan menyebabkan respons inflamasi.¹ Beberapa studi melaporkan peran *insulin growth factor-1* (IGF-1) dalam memicu respons inflamasi pada AV. Studi oleh Kim H dkk.⁶ melaporkan bahwa IGF-1 memicu ekspresi beberapa sitokin proinflamasi pada kultur sebosit manusia, yaitu NF- κ B, IL-1 β , IL-6, IL-8, dan TNF- α .

Cutibacterium acnes (dahulu dikenal sebagai *Propionibacterium acnes*) merupakan bakteri komensal kulit dominan pada pasien AV dan manusia normal. Hiperkolonisasi *C. acnes* bukan merupakan faktor kunci patogenesis AV karena jumlah *C. acnes* pada folikel pasien AV tidak lebih banyak dibandingkan manusia sehat. Namun, hilangnya keberagaman mikroba kulit dan aktivasi imunitas alami yang memicu inflamasi kronis. *Cutibacterium acnes* dengan virulensi dan resistensi antibiotik, yaitu galur CC18 dan klonal ST3, merupakan tipe yang dominan pada kulit pasien AV. Faktor virulensi yang disekresikan *C. acnes* berperan dalam memicu degradasi jaringan pejamu dan inflamasi, mencakup lipase, protease, hialuronat liase, endoglikoseramidase, neuraminidase, faktor *Christie-Atkins-Munch-Petersen* (CAMP), dan *low molecular chemotactic factor*. *Cutibacterium acnes* juga berperan dalam pembentukan biofilm, yaitu: kompleks agregasi dari sel mikroba yang terbungkus dalam *extracellular polymeric substance* (EPS) yang disekresikan oleh organisme yang berfungsi untuk menempel pada permukaan kulit. *Extracellular polymeric substance* merupakan sistem yang mengatur pertumbuhan dan metabolisme mikroorganisme dan memberikan resistensi terhadap respons inflamasi pejamu serta obat antibakteri.⁵

Keberadaan *C. acnes* akan mengaktivasi *Toll-like receptor* (TLR)-2 dan TLR-4 pada keratinosit yang menyebabkan aktivasi kaskade persinyalan, termasuk jalur NF- κ B dan MAPK.⁵ Keratinosit kemudian akan

menghasilkan IL-1, IL-8, IL-6, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), TNF- α , MMPs dan *human- β -defensin-2* (h β D-2).⁵ Reseptor CD36 pada keratinosit juga dapat mengenali *C. acnes* dan menstimulasi produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berfungsi untuk eliminasi bakteri dan memicu proses peradangan.⁵

AKNE DAN RESISTENSI INSULIN (RI)

Insulin adalah hormon peptida yang disintesis dan disekresikan oleh sel beta pankreas yang berperan dalam respons anabolik ketika berikatan dengan reseptor pada sel target.^{7,8} Pada mamalia juga ditemukan hormon peptida terkait insulin, yaitu IGF-1 dan IGF-2, yang memiliki peranan lebih besar dalam promosi pertumbuhan dan diferensiasi sel.⁸ Reseptor insulin/IGF-1 diekspresikan pada keratinosit epidermis.

Telah diketahui bahwa salah satu faktor yang berperan dalam patogenesis AV adalah hormon androgen. Insulin diketahui dapat menstimulasi hormon androgen. Selain itu, IGF-1 juga didapatkan mampu menstimulasi 5 α -reduktase, transduksi sinyal reseptor androgen, proliferasi sebosit, dan lipogenesis.⁹ Hiperinsulinemia umumnya terjadi pada kondisi resistensi insulin akibat respons abnormal jaringan biologis terhadap insulin.⁷ Keadaan hiperinsulinemia akut ataupun kronik menyebabkan penurunan kadar protein pengikat IGF-1 dan peningkatan kadar IGF-1 bebas yang dapat meningkatkan proliferasi keratinosit pada lapisan basal duktus pilosebaceus, produksi sebum, dan memicu deskuamasi abnormal korneosit folikular.⁹

Salah satu pemeriksaan RI yang umum digunakan adalah *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR). Melalui pemeriksaan HOMA-IR, dilakukan perkalian antara kadar glukosa puasa dengan kadar insulin puasa yang hasilnya dibagi 405.³ Pasien dinyatakan RI jika didapatkan hasil 2,5 atau lebih.

Terdapat beberapa studi yang memberikan hasil mendukung hubungan antara resistensi insulin dengan AV. Studi kasus kontrol oleh Zinati-Saeed dkk. di Iran pada tahun 2020 terhadap 150 pasien AV dan 148 subjek kontrol mendapatkan bahwa rerata HOMA-IR kelompok kasus lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol ($3,54 \pm 5,6$ vs $1,16 \pm 1,4$, $p < 0,001$).¹⁰ 10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) Didapatkan pula bahwa peningkatan HOMA-IR berhubungan dengan AV hanya pada pasien perempuan.¹⁰ 10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) Hal ini diperkirakan karena IGF-1 memiliki efek yang lebih kuat terhadap AV pada perempuan.¹⁰ 10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR

Sharma dkk.¹¹ pada tahun 2019 melakukan penelitian

kasus kontrol di India terhadap 100 pasien AV dan 100 subjek kontrol. Pada penelitian ini didapatkan nilai HOMA-IR kelompok kasus yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol ($2,7 \pm 1,8$ vs $1,9 \pm 1,2$, $p < 0,0001$).¹¹ Pada penelitian ini juga ditetapkan kriteria eksklusi untuk pasien *polycystic ovary syndrome* yang dapat menunjukkan adanya hubungan langsung antara resistensi insulin dengan AV.¹¹

Pada tahun 2018 dilakukan penelitian potong lintang di India terhadap 158 pasien oleh Hussain dkk.¹² mengenai hubungan AV dengan sindrom metabolik dan resistensi insulin pada laki-laki. Pada penelitian ini didapatkan nilai HOMA-IR kelompok pasien AV yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok subjek sehat secara bermakna ($2,32 \pm 1,14$ vs $1,74 \pm 0,93$ $p < 0,001$).¹²

AKNE DAN HIPOVITAMINOSIS D

Vitamin D merupakan vitamin terlarut lemak yang didapatkan melalui asupan makanan dan produksi di kulit setelah pajanan sinar ultraviolet B (UVB). Vitamin D diketahui memiliki sifat antiinflamasi, antioksidan, serta memiliki banyak peranan dalam tubuh, terutama dalam metabolisme tulang dan juga sistem imun. Kadar vitamin D yang rendah terkait dengan beberapa penyakit, misalnya obesitas, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, keganasan, dan juga termasuk AV.

Telah diketahui bahwa patogenesis AV diperankan oleh beberapa faktor, diantaranya adalah hiperproliferasi keratinosit folikular dan proses inflamasi. Pada kulit, vitamin D diketahui berperan dalam proliferasi dan diferensiasi keratinosit dan sebosit, memiliki efek antikomedogenik, mampu memodulasi lipid dan berpengaruh dalam produksi sitokin. Pada sebosit yang dikultur, vitamin D mampu menurunkan ekspresi sitokin inflamasi lainnya, antara lain IL-5, IL-8, dan MMP-9. Mekanisme lainnya adalah melalui efek antimikroba dengan menginduksi peptida antimikroba di sebosit, misalnya LL-37.¹³

Beberapa studi mendukung hubungan antara hipovitaminosis D dengan AV. Pada tahun 2020, Kemeriz dkk.¹⁴ melaporkan studi di Turki mengenai kadar 25(OH) D dan derajat keparahan AV yang dilakukan pada 134 pasien AV dan 129 subjek kontrol. Pada studi ini didapatkan prevalensi defisiensi vitamin D lebih tinggi pada kelompok kasus dibandingkan dengan kelompok kontrol secara bermakna (77,6% vs 63,9%, $p = 0,041$). Studi ini juga mendapatkan adanya korelasi negatif kuat antara kadar serum 25(OH)D dengan skor *global acne grading scale* (GAGS).¹⁴

Pada tahun 2017, Yahya¹⁵ melaporkan studi potong lintang terhadap 30 subjek penelitian dengan akne vulgaris di poliklinik Kulit dan Kelamin RSCM. Pada

studi ini didapatkan adanya korelasi negatif dengan kekuatan sedang yang bermakna antara kadar 25(OH)D serum dengan jumlah lesi inflamasi ($r = -0,692$, $p < 0,001$), jumlah lesi noninflamasi ($r = -0,437$, $p = 0,016$), dan total lesi AV ($r = -0,667$, $p < 0,001$).¹⁵

AKNE DAN HIPERVITAMINOSIS B₁₂

Vitamin B₁₂ atau kobalamin adalah vitamin terlarut air yang memiliki peranan penting terhadap sistem neurologi dan hematologi. Rekomendasi harian asupan vitamin B₁₂ untuk individu usia lebih dari 13 tahun adalah 2,4 µg per hari.¹⁶

Perubahan kadar kobalamin dilaporkan dapat menyebabkan beberapa manifestasi kulit. Pada defisiensi kobalamin didapatkan adanya hiperpigmentasi, perubahan pada kuku dan rambut, serta glositis. Suplementasi dosis tinggi vitamin B₁₂ dilaporkan dapat menyebabkan erupsi akneiformis.¹⁶ Inaktivasi vitamin B₁₂ dan ekskresi yang berlangsung lama diperkirakan dapat mengiritasi epitelium folikel dan menyebabkan inflamasi.¹⁷ Studi oleh Kang dkk.¹⁸ mendapatkan bahwa pemberian vitamin B₁₂ pada kultur *C. acnes* meningkatkan sintesis porfirin yang dapat menyebabkan inflamasi yang berperan dalam patogenesis AV.

Studi oleh Gokalp¹⁹ pada tahun 2014 di India terhadap 120 pasien AV dan 100 subjek kontrol mendapatkan median kadar vitamin B₁₂ serum kelompok kasus lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol secara bermakna (278,85 (87,95–1221) vs 229,45 (73,79–550,80), $p < 0,05$). Pada kelompok kasus kemudian diberikan terapi berupa isotretinoin oral selama 6 bulan dan didapatkan penurunan bermakna antara kadar vitamin B₁₂ serum sebelum dan sesudah terapi (278,85 (87,95–1221) vs 255,05 (76,67–920,40), $p < 0,05$).¹⁹

AKNE DAN GANGGUAN GASTROINTESTINAL

Hubungan antara AV dan gangguan gastrointestinal pertama kali dilaporkan pada tahun 1930 oleh Stokes dan Pillsbury yang memberikan hipotesis bahwa kondisi emosi dapat mengubah mikroflora pencernaan, meningkatkan permeabilitas pencernaan, dan berkontribusi pada inflamasi sistemik.³ Mikroba pencernaan diperkirakan dapat mempengaruhi AV melalui efek sistemik terhadap inflamasi, stres oksidatif, kontrol glikemik, kadar lemak jaringan, bakteri patogen, neuropeptida, dan neurotransmitter yang mengatur mood.³

Yan dkk. pada tahun 2018 melakukan penelitian mengenai perubahan mikrobiota pencernaan pada pasien AV derajat sedang hingga berat. Pada penelitian ini didapatkan penurunan bermakna *Butyricoccus* pada pasien AV. Penurunan *Butyricoccus* dapat menyebabkan penurunan konsentrasi butirir pada pencernaan yang

berfungsi untuk menghasilkan energi pada sel normal dan bersifat protektif terhadap fungsi sawar mukosa dan inflamasi. Pada studi ini diperkirakan bahwa perubahan proporsi mikrobiota pencernaan dan penurunan produksi butirir dapat menyebabkan gangguan sawar epitel intestinal dan gangguan pada mekanisme antiinflamasi sehingga mampu memperburuk kondisi AV.²⁰

AKNE DAN GANGGUAN PSIKOLOGIS

Gangguan psikologis sebagai komorbiditas AV sudah diketahui secara luas. Studi metaanalisis oleh Samuel dkk.²¹ pada tahun 2020 terhadap 35 studi diperoleh prevalensi depresi yang lebih tinggi pada pasien AV dibandingkan dengan subjek kontrol ($r = 0,22$, 95% CI 0,17–0,26, $P < 0,00001$). Studi ini juga mendapatkan bahwa dari 24 studi, ansietas lebih sering ditemukan pada pasien AV dibandingkan dengan subjek sehat ($r = 0,25$, 95% CI 0,19–0,31, $P < 0,00001$).²¹

Singham dkk.²² melakukan penelitian mengenai beban kesehatan mental pada AV dan rosacea pada pasien rawat inap di Amerika Serikat. Studi ini mendapatkan bahwa diagnosis gangguan mental lebih dari satu lebih sering ditemukan pada pasien AV dibandingkan pasien tanpa AV (43,7% vs 20,0%). Studi ini juga mendapatkan *odds* yang lebih tinggi untuk gangguan kesehatan mental pada pasien rawat inap yang memiliki diagnosis AV, mencakup ansietas, depresi, *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD), gangguan terkait konsumsi alkohol dan penyalahgunaan obat, serta keinginan bunuh diri.²²

AKNE DAN DISFUNGSI KELENJAR TIROID

Salah satu faktor yang berperan dalam patogenesis AV adalah aktivitas kelenjar sebacea. Hormon tiroid diperkirakan memiliki efek terhadap sekresi sebum. Pada keadaan hipotiroid, sebosit memperlihatkan penurunan laju sekresi, sementara pada pemberian *thyroid stimulating hormone* (TSH) dan tiroksin bersamaan dengan pemberian testosteron didapatkan meningkatkan sekresi sebum. Meski laju sekresi meningkat dengan pemberian tiroksin, namun kadarnya masih subnormal.²³ Keterlibatan sitokin juga diperkirakan menjadi salah satu mekanisme yang menghubungkan hormon tiroid dengan proses inflamasi yang berperan dalam patogenesis AV. Pada *autoimmune thyroid disease* (AITD) dan AV, IL-1β berperan dalam proses inflamasi. Interleukin-1β diketahui memicu inflamasi yang diinisiasi oleh *C. acnes* pada sebosit. Kemungkinan interaksi antara faktor genetik, tiroid, kelenjar sebacea mampu menghasilkan proses inflamasi yang ditemukan pada AV dalam keadaan autoimunitas tiroid.²³

Pada studi kasus kontrol oleh Stewart dkk.²³ pada tahun 2018 di Australia didapatkan perbedaan bermakna

prevalensi antibodi *anti-thyroglobulin* positif antara kelompok kasus AV dengan kelompok kontrol (24,5% vs 10%, $p=0,023$). Pada studi ini tidak didapatkan perbedaan bermakna untuk kadar TSH, *free triiodothyronine* (FT3), dan *free thyroxine* (FT4) antara kedua kelompok.²³

AKNE DAN DISLIPIDEMIA

Dislipidemia adalah gangguan metabolisme lipoprotein yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total, *low-density lipoprotein* (LDL), trigliserida, dan penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL). Perubahan komposisi lipoprotein berhubungan dengan angka kejadian AV. Peningkatan kadar kolesterol juga diketahui dapat menyebabkan peningkatan kadar androgen yang berperan dalam patogenesis AV, terutama melalui peningkatan produksi sebum dan hiperproliferasi keratinosit pada pasien AV.²⁴

Kelenjar sebacea mengekspresikan enzim lipase lipoprotein yang dapat mengikat dan memecah lipoprotein menjadi asam lemak. Kelenjar sebacea mengekspresikan dua reseptor yang terkait dengan *uptake* lipid yang bersirkulasi, yaitu *fatty acids transport protein* (FATP) dan LDL. Kadar kolesterol darah yang tinggi dapat mempengaruhi kadar skualen pada sebum. Skualen merupakan produk intermediat dari biosintesis kolesterol dan didapatkan kadar yang lebih banyak pada sebum dibandingkan darah. Skualen mudah mengalami proses fotooksidasi yang akan menghasilkan skualen monohidroperoksida, yaitu produk utama aktivitas proinflamasi. Peningkatan kadar lipid peroksida terkait dengan pembentukan komedo, induksi hiperplasia dan hiperkeratosis epitelium infundibulum folikel, peningkatan proliferasi kelenjar sebacea, juga peningkatan pelepasan mediator inflamasi, misalnya IL-6. Selain itu peningkatan lipid peroksida juga akan menstimulasi pelepasan enzim lipooksigenase (LOX) yang akan mengkonversi linoleat menjadi asam arakidonat yang mampu memicu kaskade inflamasi.²⁴

Sobhan dkk.²⁵ pada tahun 2020 di Iran melakukan studi potong lintang mengenai hubungan profil lipid dan AV mendapatkan bahwa rerata kadar kolesterol yang lebih tinggi pada kelompok AV dibandingkan kelompok kontrol secara bermakna ($162,1 \pm 27,5$ vs $147 \pm 27,6$, $p < 0,025$). Berbagai studi yang ada menunjukkan bahwa perubahan kadar lipid darah sering terjadi pada pasien AV, sehingga pemeriksaan profil lipid dapat menjadi hal yang perlu dipertimbangkan dalam tata laksana AV.

AKNE DAN DEFISIENSI SENG

Seng merupakan *trace element* esensial yang dibutuhkan untuk pertumbuhan dan perkembangan

dalam seluruh tahap kehidupan. Seng juga memiliki sifat antibakteri, antiandrogen ringan, mampu menurunkan produksi sebum, dan memiliki efek inhibisi terhadap 5α -reduktase. Seng juga bersifat bakteriostatik terhadap *C. acnes* dan menurunkan ekspresi IGF-1/IGF-1R yang biasanya berlebih pada kulit rentan AV.³

Pada tahun 2020 di California, Yee dkk.²⁶ menyusun suatu *systematic review* dan metaanalisis mengenai kadar seng serum dan efikasi terapi seng pada AV. Pada studi ini didapatkan rerata kadar *baseline* seng serum kelompok AV yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol secara bermakna ($96,308 \pm 4,053$ vs $102,442 \pm 3,744$, $p = 0,041$). Pada studi juga dilakukan analisa efikasi pemberian seng dan didapatkan hasil perbedaan bermakna jumlah papul setelah terapi seng antara kelompok terapi dan kelompok kontrol (0,730, 95% CI 0,339-1,122, $p < 0,005$). Pada analisis subgrup juga didapatkan hasil perbedaan bermakna antara terapi seng dan plasebo (0,816, 95% CI 0,144-1,487, $p = 0,017$), seng dan intervensi aktif (0,681, 95% CI 0,157-0,206, $p = 0,011$), bermakna untuk terapi oral (0,834, 95% CI 0,101-1,567, $p = 0,026$) maupun topikal (0,666, 95% CI 0,051-1,280, $p = 0,034$).²⁶ Studi potong lintang oleh Nugraha tahun 2015 terhadap 70 subjek penelitian dengan AV melaporkan adanya korelasi negatif bermakna antara kadar seng serum dengan jumlah lesi inflamasi pada AV ($r = -0,488$).²⁷

AKNE DAN HIPOVITAMINOSIS A DAN E

Vitamin A dan E merupakan antioksidan utama yang bersifat larut lemak. Pada pasien AV, vitamin A bersifat penting untuk memperbaiki defek keratinisasi. Salah satu bentuk vitamin A, *13-cis-retinoid acid*, memiliki efek inhibisi terhadap aktivitas kelenjar sebacea dan produksi mukus sehingga mampu menurunkan populasi *C. acnes*. Proses komedogenesis juga dapat ditekan oleh retinoid melalui pengaruhnya terhadap diferensiasi sel epidermis, produksi keratin, dan menghentikan perkembangan komedo menjadi lesi yang lebih radang.²⁸

Bentuk vitamin E dalam plasma, *D- α -tocopherol*, merupakan antioksidan yang mampu menstabilkan lemak yang tidak tersaturasi dari autooksidasi. Senyawa ini terakumulasi pada lipoprotein dan membran sel. Bentuk *D- α -tocopherol* berperan sebagai *scavenger* bagi molekul oksigen dan radikal bebas sehingga mampu melindungi membran, lipoprotein, dan asam lemak dari reaksi peroksidasi, melindungi kulit dari sinar ultraviolet, dan meningkatkan respons imun.²⁸

Berbagai studi menunjukkan hubungan antara vitamin A dan E dengan AV. Studi oleh Ayurek.²⁹ pada tahun 2020 di Turki mendapatkan kadar vitamin A yang lebih rendah pada kelompok kasus dibandingkan kelompok kontrol secara bermakna ($560,33 \pm 12,3$ vs

660,34±17,66, $p=0,01$). Pada studi ini juga didapatkan kadar vitamin E yang lebih rendah pada kelompok kasus namun tidak bermakna secara statistik.²⁹ Studi potong lintang oleh Fauziah³⁰ pada tahun 2017 terhadap 20 subjek penelitian di RSCM mendapatkan korelasi negatif bermakna antara kadar retinol serum dengan derajat keparahan AV ($r = -0,798$, $p = 0,000$).³⁰

PENUTUP

Akne merupakan penyakit yang umum ditemukan dan memiliki patogenesis yang kompleks. Akne dapat disertai dengan berbagai komorbiditas, yaitu: resistensi insulin, hipovitaminosis D, hipervitaminosis

B₁₂, gangguan gastrointestinal, gangguan psikologis, disfungsi kelenjar tiroid, dislipidemia, defisiensi seng, hipovitaminosis A dan E. Sebagian dari komorbiditas tersebut telah diketahui patofisiologinya sebagai kondisi yang menyebabkan atau memperburuk kondisi AV. Komorbiditas pada AV penting untuk disadari dengan harapan identifikasi lebih awal mampu memberikan kesempatan untuk tata laksana yang lebih komprehensif.

DAFTAR PUSTAKA

- Goh C, Cheng C, George A, Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, dkk. Acne vulgaris. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk., penyunting. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Education; 2019. h. 1391–417.
- Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, dkk. The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*. 2014;134:1527–34.
- Kubba R. Acne comorbidities. *World Clin Dermatol*. 2013;1:155–68.
- Hasil Pencarian - KBBI Daring [Internet]. [dikutip 30 Desember 2020]. Tersedia pada: <https://kbbi.kemdikbud.go.id/entri/komorbiditas>.
- Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res*. 2019;311:337–49.
- Kim H, Moon SY, Sohn MY, Lee WJ. Insulin-like growth factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured sebocytes. *Ann Dermatol*. 2017;29:20–5.
- González-Saldivar G, Rodríguez-Gutiérrez R, Ocampo-Candiani J, González-González JG, Gómez-Flores M. Skin manifestations of insulin resistance: from a biochemical stance to a clinical diagnosis and management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7:37–51.
- Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018;98:2133–223.
- Balta I, Ekiz O, Ozuguz P, Ustun I, Karaca S, Dogruk Kacar S, dkk. Insulin resistance in patients with post-adolescent acne. *Int J Dermatol*. 2015;54:662–6.
- Zinati-Saeed S, Shakiba E, Rahimi Z, Akbari M, Najafi F, Bahrehmand F, dkk. The insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) gene variants and the serum levels of insulin-like growth factor-1, insulin, and homeostasis model assessment in patients with acne vulgaris. *Iran J Pathol*. 2020;15:23–9.
- Goel A, Sharma S, Kaur J, Bassi R, Tayade A. Insulin resistance in adult acne. *IP Indian J Clin Exp Dermatology*. 2019;5:202–5.
- Hussain T, Tufail Si, Farooq P. Association of acne with metabolic syndrome and insulin resistance in young men. 2018;48:20–4.
- Alhetheli G, Elneam AIA, Alsenaid A, Al-Dhubaibi M. Vitamin D levels in patients with and without acne and its relation to acne severity: A case-control study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:759–65.
- Kemeriz F, Tuncer SC, Acar EM, Tuğrul B. Evaluation of 25-hydroxy vitamin D levels and disease severity in patients with acne vulgaris. *Dermatol Ther*. 2020;33:4–7.
- Yahya S. Hubungan kadar 25-Hydroxyvitamin D serum dengan derajat keparahan, lesi inflamasi, dan lesi noninflamasi akne vulgaris pada pasien di poliklinik Kulit dan Kelamin, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo. [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2017.
- Vitamin B12 - Health Professional Fact Sheet [Internet]. [dikutip 26 Januari 2021]. Tersedia pada: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/#en5>
- Bs DHZ, Perez-sanchez A, Katta R. Acne related to dietary supplements. *Dermatol Online J*. 2020;26:4–10.
- Kang D, SHi B, Erfe M, Craft N, Li H. Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2015;7:5–8.

19. Gökalp H, Bulur I, Güler M. Decreased vitamin B12 and folic acid concentrations in acne patients after isotretinoin therapy: A controlled study. *Indian J Dermatol*. 2014;59:630.
20. Yan HM, Zhao HJ, Guo DY, Zhu PQ, Zhang CL, Jiang W. Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients. *J Dermatol*. 2018;45:1166–71.
21. Samuels DV, Rosenthal R, Lin R, Chaudhari S, Natsuaki MN. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:532–41.
22. Singam V, Rastogi S, Patel KR, Lee HH, Silverberg JI. The mental health burden in acne vulgaris and rosacea: an analysis of the US national inpatient sample. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44:766–72.
23. Stewart TJ, Bazergy C. Thyroid autoimmunity in female post-adolescent acne: A case-control study. *Dermatoendocrinol*. 2017;9:1–4.
24. Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6:27–35.
25. Sobhan M, Rabiei MAS, Amerifar M. Correlation between lipid profile and acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:67–71.
26. Yee BE, Richards P, Sui JY, Marsch AF. Serum zinc levels and efficacy of zinc treatment in acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2020;33:1–8.
27. Nugraha H. Hubungan Kadar Seng Serum dengan Derajat Keparahan Akne Vulgaris berdasarkan Klasifikasi Lehmann dan dengan Jumlah Lesi Inflamasi. [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2015.
28. Ozuguz P, Dogruk Kacar S, Ekiz O, Takci Z, Balta I, Kalkan G. Evaluation of serum vitamins A and e and zinc levels according to the severity of acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33:99–102.
29. Tunçez Akyürek F, Saylam Kurtipek G, Kurku H, Akyurek F, Unlu A, Abusoglu S, dkk. Assessment of ADMA, IMA, and vitamin A and E levels in patients with acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19:3408–13.
30. Fauziah SN. Korelasi kadar retinol serum dengan derajat keparahan akne vulgaris di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo kajian pola asupan vitamin A. [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2017.