

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Akne vulgaris adalah suatu peradangan kronis pada unit pilosebacea dengan gambaran klinis polimorfik berupa komedo, papul, pustul, nodus dan kista dengan predileksi di wajah, leher, bahu, dada, punggung dan lengan atas.¹ Akne vulgaris diperkirakan terjadi pada 9,4% populasi global dan menjadikannya penyakit kedelapan paling umum di seluruh dunia.² *Global Burden of Disease Study 2013* melaporkan kejadian akne vulgaris pada 188 negara sebesar 9%.³ Di Amerika Serikat, akne vulgaris merupakan alasan paling umum keempat untuk mencari konsultasi medis diantara pasien berusia 11 sampai 21 tahun, dan ini mencakup 4% dari semua kunjungan dari pasien berusia 15-19 tahun. Berbagai penelitian telah menunjukkan prevalensi akne vulgaris berkisar antara 28,9-91,3% pada remaja.⁴

Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia melaporkan terdapat 60% penderita akne vulgaris pada tahun 2006 dan 80% pada tahun 2007.⁵ Salim YF, dkk. (Padang, 2016) melaporkan prevalensi akne vulgaris di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP. Dr. M. Djamil Padang periode 2013-2015 sebesar 2,86% dengan perbandingan perempuan dan laki-laki 1,5:1 dan kelompok usia terbanyak ditemukan pada usia 15-24 tahun.⁶

Akne vulgaris memiliki gambaran klinis beragam, mulai dari komedo, papul, pustul, hingga nodus dan jaringan parut, sehingga disebut dermatosis polimorfik.⁷ Meskipun tidak mengancam jiwa, akne vulgaris mempengaruhi kualitas hidup dan memberi dampak sosioekonomi pada penderitanya.⁸

Terdapat berbagai sistem klasifikasi untuk menilai derajat keparahan akne vulgaris, Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia menggunakan sistem klasifikasi yang dibuat oleh Lehmann pada tahun 2002. Sistem klasifikasi ini menilai keparahan akne vulgaris dengan menghitung jumlah lesi inflamasi dan noninflamasi yang kemudian dikelompokkan menjadi akne vulgaris ringan, sedang dan berat. Klasifikasi ini digunakan dalam pedoman tatalaksana akne vulgaris di Indonesia.⁵

Patogenesis akne vulgaris meliputi empat faktor, yaitu hiperproliferasi epidermis folikular, peningkatan produksi sebum, inflamasi, serta kolonisasi dan aktivitas *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*). Masing-masing proses tersebut saling berpengaruh dan berkaitan sehingga terjadi akne vulgaris. Faktor lain seperti usia, ras, genetik, dan makanan secara tidak langsung juga berperan dalam proses patogenesis akne vulgaris.^{1,9,10}

Pertumbuhan dan peningkatan aktivitas kelenjar sebaceous dipengaruhi oleh faktor hormonal, terutama hormon androgen. Pada masa remaja, akne vulgaris biasanya disebabkan oleh peningkatan hormon seks, terutama hormon androgen yang meningkat selama masa pubertas. Beberapa faktor fisiologis seperti menstruasi dapat mempengaruhi timbulnya atau memperparah akne vulgaris. Sebagian besar perempuan yang menderita akne vulgaris menjadi lebih parah beberapa hari sebelum menstruasi dan lesi akne vulgaris menjadi lebih aktif rata-rata satu minggu sebelum menstruasi yang disebabkan oleh hormon progesteron.¹¹

Selama beberapa dekade terakhir terdapat beberapa penelitian mengenai peran *insulin-like growth factor-I* (IGF- I) terhadap patogenesis akne vulgaris. *Insulin-like growth factor-I* merupakan hormon pertumbuhan yang diproduksi oleh hepar dengan rangsangan *growth hormone* (GH) yang disekresi oleh hipofisis anterior. *Insulin-like*

growth factor-1 memediasi efeknya melalui reseptor IGF-1 (IGF-1R) yang termasuk dalam *receptor tyrosine kinase* (RTKs). Autofosforilasi IGF-1R dan IGF-1 menginisiasi berbagai jalur sinyal intraselular untuk mengatur transportasi glukosa, sintesis protein, proliferasi sel, dan kelangsungan hidup di banyak sel dan jaringan.¹²

Beberapa faktor yang diduga mempengaruhi kadar IGF-1 serum adalah genetik, ras, usia, asupan nutrisi dan *body mass index* (BMI). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa makanan dengan kadar glikemik tinggi memperburuk akne vulgaris, menyebabkan hiperinsulinemia postprandial dan meningkatkan kadar serum IGF-1. Terdapat banyak bukti yang mendukung pengaruh GH, insulin dan sinyal IGF-1 saat pubertas terhadap patogenesis akne vulgaris.¹³

Insulin-like growth factor-1 mempengaruhi patogenesis akne vulgaris melalui kemampuannya mengaktivasi jalur *phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B* (PI3K/Akt). Jalur PI3K/Akt merupakan jalur yang mengatur kelangsungan hidup sel. Pengaktifan jalur PI3K/Akt menyebabkan aktivasi *mammalian target of rapamycin complex 1* (mTORC1) yaitu suatu komplek protein yang berfungsi sebagai kontrol sintesis protein, meningkatkan proses lipogenesis dan proliferasi keratinosit.^{14,15}

Eksresi yang meningkat dari IGF-1 menyebabkan hiperkeratosis dan hiperplasia epidermis, yang mendukung pernyataan bahwa peningkatan kadar IGF-1 bebas dapat mencetuskan akne vulgaris melalui hiperkeratinisasi. Selain itu, dilaporkan bahwa IGF-I memiliki efek pada pertumbuhan, diferensiasi, dan proliferasi sebosit. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa peningkatan kadar serum IGF-1 berkorelasi dengan produksi berlebih dari sebum pada akne vulgaris sebagai hasil IGF-1 dan insulin yang menginduksi lipogenesis pada kelenjar sebacea.¹²

Ovhal A, dkk. (India, 2008) melakukan penelitian hubungan kadar IGF-1 serum terhadap jumlah lesi akne vulgaris, penelitian dilakukan pada 16 pasien akne vulgaris, didapatkan hasil peningkatan kadar IGF-1 serum sebanding dengan peningkatan jumlah lesi akne vulgaris.¹⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Akhyar G (Padang, 2012) mendapatkan kadar IGF-1 serum mempengaruhi tingkat keparahan akne vulgaris baik pada laki-laki dan perempuan, dengan kadar rerata IGF-1 serum 139,77 ng/ml (derajat ringan), 199,76 ng/ml (derajat sedang) dan 310,86 ng/ml (derajat berat) pada laki-laki.¹⁷

Survivin, merupakan *inhibitor of apoptosis protein* (IAP), memainkan peran penting dalam pengaturan apoptosis dan pembelahan sel.¹⁸ Peran survivin pada penyakit kulit sudah banyak diteliti sebelumnya. Survivin diekspresikan pada beberapa penyakit kulit termasuk psoriasis dan beberapa tumor kulit, baik tumor melanositik maupun epitel.¹⁹ Bowen AR, dkk. (Utah, 2004) melakukan penelitian ekspresi survivin pada kulit normal, neoplasma dan hiperplasia keratinosit. Hasil penelitian tersebut melaporkan bahwa survivin ditemukan pada seluruh kasus karsinoma sel skuamosa, keratosis seboroik, dan sebagian besar kasus psoriasis, namun ekspresi survivin tidak ditemukan pada kulit normal.²⁰

Insulin-like growth factor-1 merupakan hormon yang secara tidak langsung mengatur ekspresi survivin. Hal ini dibuktikan oleh Chen X, dkk. (China, 2015) yang melaporkan bahwa pada kanker prostat, rangsangan IGF-1 menyebabkan peningkatan ekspresi survivin melalui aktivasi dari mTORC1. Jalur IGF-1/mTORC1 mengatur ekspresi survivin yang akan mengendalikan pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker prostat.¹⁵ Sel prostat, keratinosit dan sebosit diketahui memiliki IGF-1R, sehingga diduga survivin juga berperan dalam patogenesis akne vulgaris.¹⁴

Berdasarkan hasil penelitian tersebut, Assaf HA, dkk. (Egypt, 2016) melakukan penelitian peran survivin pada patogenesis akne vulgaris dan hubungannya terhadap IGF-1. Penelitian ini membandingkan kadar serum IGF-1 dan survivin pada 15 pasien akne vulgaris lesi aktif dibandingkan dengan 15 pasien tanpa akne vulgaris sebagai kontrol. Survivin serum signifikan lebih tinggi pada pasien dengan akne vulgaris dibandingkan kontrol. Terdapat korelasi positif yang signifikan antara serum IGF-1 dengan survivin pada akne vulgaris. Penelitian ini membuktikan adanya peran survivin pada patogenesis akne vulgaris melalui aktivasi jalur PI3K/Akt yang menyebabkan defisiensi *nuclear forkhead box O 1* (FoxO1) dan meningkatnya mTORC1.¹⁴

Salah satu terapi akne vulgaris paling efektif yang bekerja dengan menekan produksi sebum adalah isotretinoin, yang bekerja menginduksi *tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand* (TRAIL) yang menyebabkan apoptosis sebosit. Sebaliknya, survivin adalah protein antiapoptosis yang ekspresinya bergantung pada stimulasi sinyal PI3K/Akt dan mTORC1, yang menghambat apoptosis sel.¹⁵ Melnik BC, dkk. (Jerman, 2017) membuktikan bahwa pertumbuhan dan sinyal kelangsungan hidup sebosit pada akne vulgaris berbanding terbalik dengan sinyal proapoptosis akibat pemberian isotretinoin. Dengan demikian, ekspresi survivin pada akne vulgaris berkurang dengan pemberian isotretinoin yang menyebabkan apoptosis sebosit.²¹ Berdasarkan penelitian tersebut Assaf HA, dkk. (Egypt, 2016) memberikan simpulan pada penelitiannya bahwa antisurvivin dapat dijadikan sebagai terapi akne vulgaris.¹⁴

Sejauh yang peneliti ketahui, belum ada publikasi yang menghubungkan kadar survivin serum berdasarkan kadar IGF-1 serum dengan derajat keparahan akne vulgaris. Penelitian dilakukan dengan memeriksa kadar IGF-1 dan survivin serum pada pasien dengan akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat. Penelitian dilaksanakan

di Perguruan Islam Ar-Risalah Padang dengan asumsi pola konsumsi makanan dan rentang usia yang sama pada setiap siswa. Siswa laki-laki dipilih sebagai sampel pada penelitian untuk mengurangi bias akibat pengaruh hormonal seperti yang terjadi pada perempuan.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian di atas, masalah dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Berapa rerata kadar IGF-1 serum akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat pada siswa-siswa di Perguruan Islam Ar-Risalah Padang?
2. Berapa rerata kadar survivin serum akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat pada siswa-siswa di Perguruan Islam Ar-Risalah Padang?
3. Apakah terdapat hubungan antara kadar survivin serum berdasarkan kadar IGF-1 serum dengan derajat keparahan akne vulgaris pada siswa-siswa di Perguruan Islam Ar-Risalah Padang?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Membuktikan adanya hubungan kadar survivin serum berdasarkan kadar IGF-1 serum dengan derajat keparahan akne vulgaris.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui rerata kadar IGF-1 serum akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat pada siswa-siswa di Perguruan Islam Ar-Risalah Padang.
2. Mengetahui rerata kadar survivin serum akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat pada siswa-siswa di Perguruan Islam Ar-Risalah Padang.

3. Membuktikan hubungan antara kadar survivin serum berdasarkan kadar IGF-1 serum dengan derajat keparahan akne vulgaris pada siswa-siswa di Perguruan Islam Ar-Risalah Padang.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Untuk kepentingan ilmu pengetahuan

- Sebagai data dasar rerata kadar IGF-1 dan survivin serum yang ditemukan pada pasien dengan akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat.
- Sebagai data dasar adanya hubungan survivin berdasarkan kadar IGF-1 dengan derajat keparahan akne vulgaris.
- Menambah ilmu pengetahuan dalam perkembangan awal antisurvivin sebagai terapi akne vulgaris.

1.4.2 Untuk kepentingan praktisi

- Menambah ilmu pengetahuan praktisi mengenai peran survivin dalam patogenesis akne vulgaris.

