

Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) sebagai Petanda Stres Oksidatif pada Berbagai Derajat Akne Vulgaris

(Significant Different Level of Malondialdehyde (MDA) as Oxydative Stress Marker in Severity Groups of Acne Vulgaris)

Sylvia Anggraeni, Trisniartami Setyaningrum, M.Yulianto Listiawan

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Akne Vulgaris (AV) adalah penyakit inflamasi kronis pada kelenjar sebaceous yang berpotensi menurunkan kualitas hidup pasien. Stres oksidatif diduga berperan dalam patogenesis AV. **Tujuan:** Mengevaluasi perbedaan kadar Malondialdehid (MDA) sebagai petanda stres oksidatif pada berbagai derajat keparahan AV. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional potong lintang yang dilakukan di Divisi Kosmetik Medik Unit Rawat Jalan (URJ) Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* pada bulan Mei-Agustus 2015. Total sampel sebanyak 42 orang, dibagi menjadi 3 kelompok berdasar derajat keparahan penyakit (ringan, sedang, berat). Sampel diperiksa dengan teknik *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) kemudian dianalisis secara statistik. **Hasil:** Terdapat perbedaan kadar rerata MDA pada berbagai derajat keparahan, yaitu ringan 58,371 ng/ml (SD±25,2141); sedang 99,121 ng/ml (SD±8,5172); dan berat 171,779 ng/ml (SD±49,9694). Analisis *post hoc* menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar rerata MDA yang bermakna secara statistik di semua kelompok (ringan-sedang p=0,002; ringan-berat p=0,000; sedang-berat p=0,000). **Simpulan:** Hasil penelitian ini membuktikan bahwa stres oksidatif berperan dalam patogenesis AV. Proses peroksidasi lipid pada sebum dapat menghasilkan oksidan lipid yang mampu menginduksi proses inflamasi di kelenjar sebaceous melalui *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR).

Kata kunci: Akne vulgaris, malondialdehid, stres oksidatif, peroksidasi lipid.

ABSTRACT

Background: Acne vulgaris (AV) is a common chronic inflammatory disease of sebaceous gland that may decrease patient's quality of life. Oxidative stress is suggested to play role in the pathogenesis of AV. **Purpose:** To evaluate the differences of malondialdehyde (MDA) level as oxidative stress marker in AV severity. **Method:** This is an analytic observational cross sectional research of AV patients in Cosmetic Division of Dermatology and Venereology Outpatient Clinic of Dr. Soetomo hospital Surabaya. Subjects were collected through consecutive sampling since May-August 2015. Total samples were 42 patients, classified into 3 severity groups (mild, moderate, severe). Samples were taken from blood vein, examined with *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) then analyzed statistically. **Results:** There were differences of MDA mean level among AV severity groups: mild 58.371 ng/ml (SD±25.2141); moderate 99.121 ng/ml (SD±8.5172); and severe 171.779 ng/ml (SD±49.9694). Post hoc analytic revealed that there were statistically differences of MDA level in all stages (mild-moderate p=0.002; mild-severe p=0.000; moderate-severe p=0.000). **Conclusions:** This research revealed that oxidative stress plays a role in AV pathogenesis. Lipid peroxidation process in sebum produced lipid oxidant that could induce inflammatory process in sebaceous gland via *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR).

Key words: Acne vulgaris, malondialdehyde, oxidative stress, lipid peroxidation.

Alamat korespondensi: Sylvia Anggraeni. Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo. Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No 6-8 Surabaya 60131. Indonesia. Telepon: +62315501609. e-mail: sylviaahutomo@gmail.com

PENDAHULUAN

Akne vulgaris (AV) adalah penyakit peradangan kronis pada folikel pilosebaceous yang sering muncul pada usia pubertas, ditandai dengan lesi berupa komedo, papul, pustul, nodul, kista, dan dapat disertai dengan bercak hiperpigmentasi dan skar.^{1,2} Area

predileksi penyakit ini pada daerah yang memiliki banyak kelenjar sebaceous, yaitu pada daerah wajah, leher, dada, bahu, punggung bagian atas, dan lengan atas.^{3,4} Akne vulgaris sangat sering dijumpai sehingga sering dianggap sebagai suatu kondisi yang fisiologis. Keadaan ini dapat terjadi pada semua umur, baik pada

pria maupun wanita. Pada beberapa individu, penyakit ini dapat menetap hingga dekade kehidupan ke-3 atau lebih.^{1,4}

Data prevalensi AV di Brazil pada tahun 2014 diketahui sebesar 96%; di Jerman pada tahun 2008 sebesar 10,9% dan 64%; di Amerika pada tahun 2008 sebesar 50,9%; di Taiwan pada tahun 2014 sebesar 14,39%; di Palembang sebesar 68,2%; dan di Surabaya tahun 2010, 2011, 2012 sebesar 27,79%, 43,96%, dan 51,60%.⁵⁻¹¹ Penyakit ini lazim dijumpai di masyarakat, bersifat kronis dan sering kambuh. Meskipun tidak mengancam jiwa, AV dapat menyebabkan gangguan psikososial dan berpotensi menurunkan kualitas hidup seseorang. Gangguan psikologis dilaporkan meningkat seiring dengan peningkatan derajat keparahan lesi.¹²⁻¹⁴ Keinginan untuk bunuh diri juga dilaporkan lebih tinggi pada pasien AV, terutama pada pasien wanita dengan AV derajat berat.¹⁵ Komplikasi AV seperti hiperpigmentasi dan skar dapat memperburuk gangguan psikologis yang telah ada.¹⁶

Etiopatogenesis AV belum jelas sepenuhnya. Setidaknya ada 4 faktor penting yang telah diketahui berperan dalam patogenesis AV yaitu hiperproliferasi epidermal folikel, peningkatan produksi sebum, *Propionibacterium acnes*, dan reaksi radang.^{1,4,17} Produksi sebum sangat penting pada patogenesis AV. Sebum dikatakan tidak secara langsung menyebabkan AV namun berperan dalam proses radang melalui mediator lipid.^{17,18} Sebum terdiri dari trigliserida, asam lemak bebas, *wax ester*, skualen, dan kolesterol. Pasien AV memiliki kadar trigliserida, *wax ester*, dan skualen yang lebih tinggi dibanding orang normal.^{3,18} Trigliserida diubah menjadi asam lemak bebas oleh flora normal di unit pilosebaceous. Asam lemak bebas yang bereaksi dengan oksidan dapat memicu keadaan yang disebut stres oksidatif.^{1,18,19}

Stres oksidatif adalah keadaan saat terjadi ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan dengan kadar oksidan yang lebih dominan. Oksidan adalah senyawa reaktif yang dapat memindahkan elektron dari molekul lain dan menghasilkan oksidasi pada molekul tersebut.^{20,21} Lipid yang memiliki rantai karbon ganda dapat bereaksi dengan oksidan, proses ini disebut peroksidasi lipid.^{18,19} Lipid hidroperoksida adalah produk utama dari proses peroksidasi lipid. Struktur lipid hidroperoksida sangat tidak stabil dan dapat dengan mudah berubah menjadi malondialdehid (MDA), 4-hidroksi-2-nonenal (4-HNE), dan beberapa bentuk aldehid lain. MDA adalah produk sekunder utama pada proses peroksidasi lipid karena bersifat lebih mutagenik dibanding aldehid lainnya.²⁰ Senyawa ini pertama kali digunakan pada tahun 1950 sebagai petanda kerusakan pada makanan. Saat ini MDA lebih

sering digunakan dalam penelitian biomedis sebagai petanda stres oksidatif khususnya pada berbagai keadaan klinis yang berkaitan dengan proses peroksidasi lipid. Sifat MDA yang lebih stabil secara kimiawi membuat senyawa ini lebih sering digunakan sebagai petanda stres oksidatif dibanding dengan 4-HNE.^{21,22}

Beberapa penelitian telah dilakukan dan semakin menguatkan dugaan akan keterlibatan stres oksidatif dalam patogenesis AV. Lipid oksidan yang terbentuk dapat merangsang produksi sitokin proinflamasi dan aktivasi *Peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR).^{1,19} PPAR adalah faktor transkripsi nuklear yang berperan dalam metabolisme lipid dan reaksi radang. PPAR- α sering dikaitkan dengan oksidasi- β dari asam lemak dan katabolisme lipid, sedangkan PPAR- γ berkaitan dengan proses lipidogenesis. Aktivasi PPAR- γ juga dapat menginduksi ekspresi siklooksigenase-2 (COX-2) dan prostaglandin E₂ (PGE₂), menyebabkan proses radang lebih lanjut dalam patogenesis AV.¹⁸

Arican dan kawan-kawan pada tahun 2005 meneliti kadar stres oksidatif menggunakan katalase (CAT), *super oxide dismutase* (SOD), dan MDA dari darah vena yang diukur secara spektrofotometri pada 43 pasien AV dan 46 kontrol. Kadar CAT dilaporkan lebih rendah, sedangkan kadar SOD dan MDA tercatat lebih tinggi secara statistik dibanding dengan kadar pada kontrol normal. Tidak ada hubungan antara keparahan dan distribusi lesi dibanding dengan kadar penanda stres oksidatif yang diperiksa.²³ Sahib dan kawan-kawan pada tahun 2013 melakukan uji coba penggunaan antioksidan (*silymarin*, *N-acetylcysteine*, dan selenium) pada AV dalam berbagai derajat keparahan. Penelitian tersebut melibatkan 56 subjek dan 28 kontrol. Subjek dibagi dalam 4 kelompok perlakuan. Grup pertama mendapat *silymarin* 210 mg/hari, grup kedua mendapat *N-acetylcysteine* 1200 mg/hari, grup ketiga mendapat selenium 200 mcg/hari, dan grup 4 mendapat kapsul plasebo. Kadar MDA, *glutathion* (GSH), dan interleukin-8 (IL-8) diukur dari darah vena sebelum dan setelah perlakuan. Peningkatan kadar MDA dan IL-8 serta penurunan kadar GSH yang bermakna secara statistik menunjukkan adanya keterlibatan stres oksidatif dan reaksi radang pada patogenesis AV sehingga antioksidan dianggap sebagai pilihan rasional dan target terapeutik potensial dalam tatalaksana AV.²⁴⁻²⁶ Sutono tahun 2013 melakukan penelitian *in vitro* ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana*). Ekstrak kulit buah manggis mengandung *xanthone* yang telah terbukti bersifat antibakteri terhadap bakteri penyebab jerawat

(*Propionibacterium acnes*). Penelitian acak, tersamar ganda dengan pembandingan plasebo ini melibatkan 94 subjek dengan AV derajat ringan dan sedang yang berusia 18-30 tahun. Ekstrak kulit buah manggis 400 mg diberikan 3 kali sehari selama 3 minggu, sedangkan kelompok kontrol mendapat plasebo. Pengurangan jumlah lesi (37%) dan penurunan kadar MDA setelah perlakuan dilaporkan meskipun tidak bermakna secara statistik.²⁷

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar MDA sebagai penanda stres oksidatif terhadap patogenesis AV dalam berbagai derajat keparahan. Penelitian mengenai AV dan kaitannya dengan stres oksidatif belum banyak dilakukan di Indonesia dan belum pernah dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan klinisi mengenai keterlibatan stres oksidatif dan menjadi dasar penggunaan antioksidan sebagai terapi tambahan dalam tatalaksana AV di kemudian hari.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional potong lintang (*cross sectional*) yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar MDA sebagai penanda stres oksidatif pada berbagai derajat keparahan AV (ringan, sedang, berat). Penelitian dilakukan di Divisi Kosmetik Medik Unit Rawat Jalan (URJ) Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada bulan Mei – Agustus 2015. Populasi penelitian adalah pasien AV dalam berbagai derajat keparahan yang datang berobat ke Divisi Kosmetik URJ Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sampel penelitian adalah semua pasien AV dalam berbagai derajat keparahan yang datang berobat dan memenuhi kriteria penerimaan sampel. Kriteria penerimaan sampel adalah pasien AV dalam berbagai derajat keparahan dengan lesi di wajah, berusia 15-24 tahun, keadaan umum baik, belum mendapat terapi AV (topikal: 2 minggu; sistemik: 1 bulan), bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*. Kriteria penolakan sampel adalah pasien AV dengan lesi di leher, dada, bahu, punggung bagian atas, dan lengan atas. Kriteria penolakan sampel lainnya adalah pasien yang mengonsumsi obat antiinflamasi/antioksidan, rokok/alkohol, menderita penyakit akibat kelainan hormonal, wanita hamil, menyusui atau sedang menjalani kontrasepsi hormonal, serta pasien dengan riwayat paparan sinar matahari kronis. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* dengan mengambil subjek penelitian yang memenuhi kriteria penerimaan sampel secara berurutan sampai besar sampel yang diinginkan

terpenuhi. Total sampel penelitian sebanyak 42 pasien, terdiri dari 3 kelompok berdasarkan derajat keparahan (ringan, sedang, berat), masing-masing sebesar 14 orang. Data sampel yang memenuhi kriteria inklusi dikumpulkan di lembar pengumpul data, kadar MDA diukur dengan teknik *Enzym-linked immunosorbent assay* (ELISA), kemudian data diolah dengan SPSS versi 20.0, dilakukan analisis deskriptif, uji normalitas, dan homogenitas varian, dianalisis secara statistik (*Anova one way*), lalu disajikan dalam tabel dan grafik. Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan hipotesis bahwa ada perbedaan kadar MDA pada berbagai derajat keparahan AV. Perbedaan dianggap bermakna bila nilai $p < 0,05$.

HASIL

Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1. Jumlah pasien AV wanita pada penelitian ini lebih banyak daripada pria, yaitu 23 orang (54,8%). Pasien AV terbanyak berusia 15-19 tahun, yaitu sebanyak 52,4%. Faktor pencetus AV pada subjek penelitian ini sebagian besar adalah stres (57,1%), sedangkan komplikasi yang paling sering terjadi adalah hiperpigmentasi pada 19 orang (45,2%).

Hasil penelitian ini menunjukkan rerata kadar MDA (Tabel 2) pada AV derajat ringan yaitu sebesar 58,371 ng/ml ($SD \pm 25,2141$); derajat sedang 99,121 ng/ml ($SD \pm 8,5172$); dan derajat berat 171,779 ng/ml ($SD \pm 49,9694$). Uji analisis *Anova one way* dipilih karena penelitian ini merupakan penelitian komparatif numerik dengan lebih dari 2 kelompok tidak berpasangan. Uji normalitas dan homogenitas varian Levene dilakukan untuk mengetahui apakah sampel penelitian memiliki sebaran normal dan varian yang sama. Sampel dikatakan homogen bila $p > 0,05$. Nilai p pada penelitian ini adalah $p = 0,052$ yang berarti sampel memiliki sebaran normal dan varian yang sama. Analisis lanjutan menggunakan uji signifikansi *Anova* dilakukan untuk mencari apakah ada kelompok yang memiliki perbedaan kadar MDA yang bermakna. Perbedaan dianggap bermakna bila $p < 0,05$, Nilai p pada penelitian ini adalah $p = 0,000$. Hal ini menunjukkan bahwa setidaknya ada 2 kelompok yang memiliki kadar MDA yang berbeda dan bermakna. Analisis *post hoc* dilakukan untuk mengetahui antar kelompok mana yang mempunyai perbedaan. Perbedaan dianggap bermakna bila $p < 0,05$. Hasil analisis ini menunjukkan perbedaan bermakna pada semua antar kelompok (Tabel 3). Hasil analisis pada kelompok AV derajat ringan dan sedang ($p = 0,002$), derajat ringan dan berat ($p = 0,000$), serta derajat sedang dan berat ($p = 0,000$). Hal tersebut menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna pada kadar MDA di berbagai derajat keparahan AV,

terutama pada kelompok derajat ringan-berat dan sedang-berat.

Tabel 1. Karakteristik pasien akne vulgaris dengan berbagai derajat keparahan (ringan/sedang/berat) di Divisi Kosmetik Medik Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Mei – Agustus 2015 (n=42)

Karakteristik subjek penelitian	Jumlah (%)
Jenis kelamin:	
Pria	19 (45,2%)
Wanita	23 (54,8%)
Usia (tahun):	
15-19	22 (52,4%)
20-24	20 (47,6%)
Pekerjaan:	
Pelajar/ mahasiswa	35 (83,3%)
Ibu rumah tangga	2 (4,8%)
Swasta	5 (11,9%)
Lama sakit:	
<1 bulan	15 (35,7%)
1-12 bulan	12 (28,6%)
13-24 bulan	6 (14,3%)
>24 bulan	9 (21,4%)

Tabel 2. Distribusi kadar malondialdehid pada pasien akne vulgaris dengan berbagai derajat keparahan (ringan, sedang, berat) di Divisi Kosmetik Medik Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Mei – Agustus 2015 (n=42)

Derajat AV	Jumlah (%)	Minimum (ng/ml)	Maksimum (ng/ml)	Rerata kadar MDA (ng/ml)
Ringan	14 (33,3)	11,6	96,1	58,371 (SD±25,2141)
Sedang	14 (33,3)	84,3	112,9	99,121 (SD±8,5172)
Berat	14 (33,3)	112,6	299,4	171,779 (SD±49,9694)
Total	42 (100)			109,757 (SD±57,1843)

Keterangan: MDA=malondialdehid
AV=Akne Vulgaris
RSUD=Rumah Sakit Umum Daerah

Tabel 3. Analisis *post hoc* perbedaan kadar malondialdehid pada pasien akne vulgaris dengan berbagai derajat keparahan (ringan, sedang, berat) di Divisi Kosmetik Medik Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya (n=42)

Derajat AV	Perbedaan rerata kadar MDA	Minimum	95% Maksimum	Nilai p
Ringan vs Sedang	-40,75	-65,73	-15,76	0,002
Ringan vs Berat	-113,40	-138,39	-88,41	0,000
Sedang vs Berat	-72,65	-97,64	-47,66	0,000

Keterangan: MDA=malondialdehid
AV=Akne Vulgaris
RSUD= Rumah Sakit Umum Daerah

PEMBAHASAN

Hasil yang didapatkan pada penelitian ini sesuai dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Sutanto pada tahun 2013

melakukan penelitian terhadap 64 subjek dan didapatkan perbedaan kadar MDA pada berbagai derajat keparahan AV, dan terdapat hubungan yang bermakna antara kadar MDA dan derajat keparahan

AV. Semakin berat kadar AV maka semakin tinggi kadar MDA.²⁸ Penelitian serupa pernah dilakukan oleh Arican dan kawan-kawan pada tahun 2005 terhadap 46 pasien AV dan 46 kontrol di Turki. Peningkatan rerata kadar MDA yang bermakna secara statistik dilaporkan pada penelitian tersebut, meskipun tidak ada hubungan antara keparahan dan distribusi lesi dengan kadar MDA.²³ Sahib dan kawan-kawan pada tahun 2013 melakukan penelitian di Irak terhadap 56 subjek perlakuan dan 28 subjek kontrol yang dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan. Penurunan kadar MDA dan IL-8 serta peningkatan kadar GSH yang bermakna secara statistik dilaporkan setelah pemberian *silymarin*, *N-acetylcysteine*, dan selenium. Hal itu menunjukkan keterlibatan stres oksidatif dan reaksi radang pada patogenesis AV sehingga antioksidan dianggap sebagai pilihan rasional dan target terapeutik potensial dalam tatalaksana AV.²⁴⁻²⁶ Penelitian lain oleh Sutono pada tahun 2013 memiliki hasil serupa. Penelitian acak, tersamar ganda dengan pembandingan plasebo ini melaporkan pengurangan jumlah lesi dan penurunan kadar MDA setelah pemberian ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana*) yang bersifat antibakteri terhadap *Propionibacterium acnes*.²⁷

Patogenesis AV belum diketahui dengan jelas, namun setidaknya ada 4 faktor penting yang telah diketahui berperan yaitu proliferasi epidermal folikel, produksi sebum, *Propionibacterium acnes*, dan reaksi radang.^{1,29} Sebuah konsep baru mengenai patogenesis AV sedang banyak dibicarakan beberapa tahun terakhir. Reaksi radang disebut sebagai faktor kunci dalam patogenesis AV.³⁰ Beberapa faktor lain seperti hormon, ligan PPAR, nutrisi, dan faktor lingkungan berperan dan saling terkait dalam memicu reaksi radang.^{31,32} Beberapa penelitian terbaru lain berusaha mencari kaitan antara stres oksidatif dengan AV, karena oksidan yang terbentuk pada kondisi tersebut ditambah dengan peningkatan produksi sebum dapat merangsang proses peroksidasi lipid dan pada akhirnya memicu produksi mediator radang.

Stres oksidatif adalah kondisi saat terjadi ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan dengan kadar oksidan yang dominan. Oksidan adalah senyawa reaktif yang dapat memindahkan elektron dari molekul lain dan menghasilkan oksidasi pada molekul tersebut.^{20,21} Stres oksidatif pada AV terutama didukung oleh peningkatan produksi dan perubahan komposisi sebum.^{30,33} Sebum terdiri dari trigliserida dan asam lemak bebas (57,5%), *wax ester* (26%), skualen (12%), dan kolesterol (4,5%). Skualen dan *wax ester* adalah produk kelenjar sebaceous yang khas pada sebum karena tidak ditemukan pada bagian tubuh lain. Produksi sebum dan skualen pada pasien

AV diketahui lebih besar dibanding dengan orang normal.³³ Pappas pada tahun 2009 melakukan penelitian analisis sebum menggunakan SebutapeTM terhadap 4 pasien AV dan 5 kontrol berusia 15-20 tahun. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien AV memproduksi sebum 1,6 kali dan skualen 2,2 kali lebih banyak dibanding kontrol.³⁴ Produksi *wax ester* dan asam linoleat dilaporkan menurun dan dipercaya berkaitan dengan peningkatan sintesis sebum. Penurunan asam linoleat juga dikatakan dapat meningkatkan fungsi sawar epidermis dan meningkatkan permeabilitas dinding komedo terhadap sel radang.³³

Penelitian lain melaporkan perbedaan rasio asam lemak tidak jenuh yang lebih dominan pada pasien AV dibanding kontrol. Kondisi tersebut ditambah dengan penurunan kadar vitamin E akan mempermudah terjadinya stres oksidatif. Radikal bebas dapat dengan mudah memisahkan atom hidrogen pada ikatan tidak jenuh rantai karbon dan menghasilkan radikal bebas lipid. Proses itu disebut proses peroksidasi lipid. Radikal bebas lipid yang teroksidasi kemudian membentuk peroksil radikal. Peroksil radikal yang terbentuk bereaksi dengan asam lemak tidak jenuh lain, memisahkan elektronnya dan berubah menjadi menjadi lipid hidroperoksida. Lipid hidroperoksida adalah produk utama proses peroksidasi lipid. Molekul itu memiliki struktur yang sangat tidak stabil dan berubah dengan mudah menjadi MDA, 4-HNE, dan beberapa aldehid lain.^{19,33,35} MDA adalah produk sekunder utama pada proses ini karena lebih mutagenik dan lebih stabil dibanding aldehid lainnya sehingga dianggap sebagai petanda terbaik untuk mendeteksi stres oksidatif pada lipid.²⁰⁻²² Kadar MDA dapat diukur dengan 3 cara yaitu *thiobarbituric acid related substance* (TBARS), *high performance liquid chromatography* (HPLC), dan ELISA. Metode HPLC dan ELISA memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang lebih baik dibanding TBARS. Penelitian ini menggunakan metode ELISA oleh *Elabscience* karena proses pengerjaan yang relatif lebih mudah dan cepat, meskipun lebih mahal dan harus dikerjakan di laboratorium oleh seorang ahli.^{36,37}

Lipid oksidan yang terbentuk pada kondisi stres oksidatif dapat merangsang produksi sitokin proinflamasi dan aktivasi PPAR.^{1,19} PPAR telah lama diketahui berperan dalam adipogenesis dan metabolisme lipid. Reseptor ini juga diduga mampu merangsang differensiasi sebosit seperti pada asam linoleat. Penelitian lebih baru oleh Deplewski pada tahun 2011 melaporkan bahwa *high density lipoprotein* (HDL) dan *low density lipoprotein* (LDL) juga mampu merangsang differensiasi sebosit tikus

melalui PPAR- δ dan PPAR- γ .³⁸ Peningkatan produksi dan perubahan komposisi sebum akibat PPAR disertai peningkatan aktivitas hormonal dan IL-1 α menyebabkan abnormalitas duktus dan hiperkeratinisasi. IL-1 α dapat mengaktivasi basal keratinosit secara autokrin yang ditandai dengan peningkatan ekspresi Keratin 16 (K16) di suprabasal. Beberapa waktu lalu masih diperdebatkan apakah IL-1 α merangsang hiperkeratinosit atau sebaliknya, namun saat ini telah diketahui bahwa peningkatan aktivitas IL-1 α terjadi sebelum hiperproliferasi keratinosit di sekitar folikel sebaceous. IL-1 juga dilaporkan meningkat di sekitar folikel sebaceous dan kulit sehat pasien AV sehingga sitokin ini diduga bertanggungjawab terhadap perubahan folikel normal menjadi lesi AV.^{17,30}

Kolonisasi *Propionibacterium acnes* juga telah terbukti dapat memicu AV, meskipun hingga saat ini belum jelas apakah bakteri atau produknya yang menyebabkan reaksi radang perifolikular. *Propionibacterium acnes* ditemukan pada kelenjar pilosebaceous normal dan pada pasien AV dengan jumlah yang tidak berhubungan dengan derajat keparahan penyakit sehingga keberadaan bakteri ini tidak dianggap sebagai faktor pemicu utama, meskipun demikian beberapa penelitian mengungkapkan bahwa keberadaan bakteri tersebut mampu merangsang produksi sitokin proinflamasi penting seperti IL-1 β , IL-8, IL-12, dan TNF- α melalui TLR-2.^{30,32}

Diagnosis AV ditegakkan dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, sedangkan derajat keparahannya ditentukan sesuai *Combined Acne Severity Classification* yang diperkenalkan oleh Lehmann pada tahun 2003. Akne vulgaris dikatakan derajat ringan bila terdapat kurang dari 20 komedo atau kurang dari 15 lesi radang atau total lesi kurang dari 30. Akne vulgaris derajat sedang bila terdapat 20-100 komedo atau 15-50 lesi radang atau total lesi 30-125. Akne vulgaris derajat berat bila terdapat lebih dari 100 komedo atau lebih dari 50 lesi radang atau lebih dari 5 kista atau total lesi lebih dari 125.³⁹ Jumlah reaksi radang makin bertambah seiring meningkatnya derajat keparahan penyakit. Banyak faktor dapat mencetuskan reaksi radang dan salah satu faktor tersebut adalah stres oksidatif. MDA adalah penanda stres oksidatif terbaik untuk meneliti AV karena bekerja spesifik terhadap peroksidasi lipid. Reaksi radang hebat akibat stres oksidatif diharapkan tercermin dengan kadar MDA yang tinggi. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar rerata MDA pada berbagai derajat keparahan dengan kecenderungan

yang meningkat seiring meningkatnya derajat keparahan.

Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional potong lintang (*cross sectional*) yang memiliki akurasi dan validitas lebih rendah dibanding dengan penelitian *case control* atau kohort. Penelitian dengan metode yang lebih baik sangat dianjurkan agar dapat menjadi dasar yang kuat untuk penelitian tahap lanjut, selain itu beberapa faktor bias dalam penelitian ini masih belum dapat disingkirkan. Stres oksidatif merupakan proses yang dapat terjadi di seluruh bagian tubuh oleh berbagai sebab, sedangkan keadaan stres oksidatif yang ingin diketahui berpusat di kelenjar sebaceous. Hingga saat ini belum pernah ada jurnal yang melaporkan ada perbedaan kadar MDA yang diambil dari sampel di sistemik dan kelenjar sebaceous. Penelitian lanjutan untuk mengetahui perbedaan kadar MDA di kedua lokasi tersebut akan berguna untuk menentukan penggunaan terapi lokal atau sistemik di kemudian hari bila antioksidan sebagai terapi tambahan AV telah terbukti efektif dan aman. MDA adalah petanda stres oksidatif yang spesifik terhadap peroksidasi lipid sehingga tidak menutup kemungkinan keadaan sistemik lain dapat mempengaruhi hasil penelitian. MDA telah terbukti meningkat pada beberapa penyakit sistemik, terutama penyakit yang melibatkan metabolisme lemak seperti aterosklerosis, diabetes mellitus, Alzheimer, dan keganasan.^{22,40} Pemeriksaan terkait penyakit metabolisme lipid tidak dilakukan pada penelitian ini karena keterbatasan biaya. Kadar HDL/LDL yang tinggi juga terbukti mampu merangsang diferensiasi sebosit tikus melalui PPAR- δ dan PPAR- γ .³⁸ Penelitian lanjutan yang dilakukan di lokasi lesi AV dengan kriteria penerimaan dan penolakan sampel yang ketat diharapkan dapat mengurangi bias tersebut.

Hasil dari penelitian ini diharapkan berguna sebagai dasar bagi penelitian selanjutnya dalam mencari hubungan antara MDA sebagai penanda stres oksidatif dalam berbagai derajat keparahan AV, mengetahui efektivitas dan keamanan antioksidan dalam memperbaiki keadaan stres oksidatif, dan menjadi dasar pertimbangan penggunaan antioksidan sebagai terapi tambahan dalam tatalaksana AV di kemudian hari. Perbedaan kadar MDA sebagai penanda stres oksidatif yang bermakna secara statistik ini membuktikan bahwa stres oksidatif mempunyai peran dalam patogenesis AV.⁴¹

KEPUSTAKAAN

1. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM. Acne vulgaris and acneiform eruption. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's dermatology

- in general medicine. 8th ed. New York: Mc Graw Hill; 2012. p. 897-918.
2. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet* 2012; 379: 361-72.
 3. Nelson AM, Thibautot D. Biology of sebaceous glands. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill; 2012. p. 893-8.
 4. Kbutzen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne Vulgaris: pathogenesis, treatment and needs assesment. *Dermatol Clin* 2012; 30: 99-106.
 5. Bagatin E, Timpano DL, Guadanhim LR, Nogueira VM, Terzian LR, Steiner D, et al. Acne vulgaris: prevalence and clinical forms in adolescents from Sao Paulo Brazil. *An Bras Dermatol* 2014; 89(3): 428-53.
 6. Scafer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48.665 employees in Germany. *Dermatol Basel* 2008; 27(2): 169-72.
 7. Scafer T, Niehnaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001; 145: 100-4.
 8. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(1): 56-9.
 9. Yang YC, Tu HP, Hong CH, Chang WC, Fu HC, Ho JC, et al. Female gender and acne disease are jointly and independently associated with the risk of major depression and suicide: a national population based study. *Biomed Research International* 2014; 17: 123-9.
 10. Tjekyan S. Kejadian dan faktor resiko akne vulgaris. *M Med Indones* 2008; 43(1): 37-43.
 11. Rimadhani M. Penelitian retrospektif pasien baru akne vulgaris yang mendapat pengobatan antibiotik per-oral di divisi Kosmetik Medik URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr.Soetomo Surabaya periode 2010-2012. *BIKKK* 2015; 27(2): 84-89
 12. Manolache L, Petrescu-Seceleanu D. Stress involvement as trigger factor in different skin conditions. *World J Dermatol* 2013; 2(3): 16-26.
 13. Deveci E, Ozturk A, Kirpinar I, Koyuncu A, Engin I, Melikoglu M, et al. Neurocognition in patients with acne vulgaris. *J Psychiatry* 2014; 17: 4.
 14. Ozturk A, Deveci E, Bagcioglu E, Atalay F, Serdar Z. Anxiety, depression, social phobia and quality of life in Turkish patients with acne and their relationship with the severity of acne. *Turk J Med Sci* 2013; 43: 660-6.
 15. Yang YC, Tu HP, Hong CH, Chang WC, Fu HC, Ho JC, et al. Female gender and acne disease are jointly and independently associated with the risk of major depression and suicide: a national population based study. *Biomed Research International* 2014; 17: 123-9.
 16. Uhlenhake E, Yentzer BA, Fieldman SR. Acne vulgaris and depression: a retrospective study. *J Cosmet Dermatol* 2010; 9(1): 59-63.
 17. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New development in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Experimental Dermatol* 2009; 18: 821-32.
 18. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm* 2010; 10: 1-6.
 19. Briganti M, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. *JEADV* 2003; 17: 663-9.
 20. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism and signaling mechanism of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 112: 21-8.
 21. Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative Stress Tests: Overview on reliability and use part I. *Eu Rev Med Pharmacol Sci* 2007; 11: 309-42.
 22. Grotto D, Maria LS, Valentini J, Paniz C, Garcia GS, Pomblum VJ, et al. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification. *Quimm Nova* 2009; 32(1): 169-74.
 23. Arican O, Kurutas EB, Sasmaz S. Oxidative stress in patients with acne vulgaris. *Mediators Inflamm* 2005; 6: 380-4.
 24. Sahib AS, Al-Anbari HH, Salih M, Abdullah F. Effects of oral antioxidant lesion counts associated with oxidative stress and inflammation in patients with papulopustular acne. *J Clin Exp Dermatol Res* 2012; 3: 5.
 25. Al-Anbari HH, Sahib AS, Raghif ARA. Effects of silymarin, N-acetylcysteine and selenium in the treatment of papulopustular acne. *Oxid Antioxid Med Sci* 2012; 1(3): 201-7.
 26. Sahib AS, Al-Anbari HH, Raghif ARA. Oxidative stress in acne vulgaris: an important therapeutic target. *J Mol Pathophysiol* 2013; 2: 27-31.
 27. Sutono T. Efficacy of *Garcinia mangostana* (mangosteen rind extract) to reduce acne severity. *Med J Indones*. 2013; 22: 167-72.

28. Sutanto RS. Derajat penyakit akne vulgaris berhubungan positif dengan kadar MDA (tesis). Universitas Udayana;2013.
29. Baumann L, Keri J. Acne (type 1 sensitive skin). In: Baumann L, Saghari S, Weisberg E. editors. *Cosmetic dermatology*. 2nd ed. New York. McGraw Hill; 2009. p. 121-7.
30. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermato-Endocrinology* 2011; 3(1): 42-9.
31. Bergler-Czop B. The etiopathogenesis of acne vulgaris: what's new? *Int J Cosmet Sci* 2014; 36: 187-94.
32. Zouboulis CC. Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease? *Dermatology* 2001; 203: 277-79.
33. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermato-Endocrinology* 2009; 1(2): 68-71.
34. Pappas A, Johnsen S, Liu JC, Eisinger M. Sebum analysis of individuals with and without acne. *Dermato-Endocrinology* 2009; 1(3): 157-61.
35. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. oxidative stress and antioxidant defence. *WAO Journal* 2012; 5: 9-19.
36. Lee R, Margaritis M, Channon KM, Antoniadis C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. *Curr Med Chem* 2012; 19(16): 2504-20.
37. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans* 2007; 35(5): 1147-50.
38. Deplewski D, Qin K, Cilleti N, Rosenfield RL. Unique mode of lipogenic activation in rat preputium sebocytes. *Int J Nutr Metab* 2011; 16: 1-9.
39. Tan JKL. Current measures for the evaluation of acne severity. *Expert Rev Dermatol* 2008; 3(5): 595-603.
40. Rahman T, Hosen I, Islam MT, Shekar HU. Oxidative stress and human health. *Sci Res* 2012; 3: 997-1019.
41. Dahlan MS. Uji hipotesis komparatif numerik tidak berpasangan. In: Dahlan MS. editor. *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan, deskriptif, bivariate, Multivariate, dilengkapi aplikasi menggunakan SPSS*. 6th ed. Jakarta: Epidemiologi ilmu; 2014. p. 91-135.