



Peranan SOD pada Tatalaksana Akne Vulgaris

Esther Kristiningrum

Medical Department PT Kalbe Farma Tbk., Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Akne vulgaris merupakan penyakit kulit inflamasi yang disebabkan oleh perubahan pada unit pilosebaceus. Stres oksidatif dapat berperan dalam etiopatogenesis dan/atau progresivitas penyakit ini. *Superoxide dismutase* (SOD) merupakan pertahanan antioksidan lini pertama dalam tubuh yang juga mempunyai efek antiinflamasi dan antifibrotik. Banyak studi menunjukkan bahwa aktivitas SOD secara bermakna lebih rendah pada pasien akne dibandingkan kontrol. Suplementasi SOD dapat bermanfaat untuk mengobati pasien akne.

Kata kunci: Akne vulgaris, SOD, stres oksidatif

ABSTRACT

Acne vulgaris is a common chronic inflammatory skin disease caused by pilosebaceous units changes. Oxidative stress may play a role in etiopathogenesis and/or in progression of the disease. Superoxide dismutase (SOD) is the first line antioxidant defence of the body that also has antiinflammatory and antifibrotic activities. Various studies revealed that SOD activity was significantly lower in acne patients than in controls. SOD supplementation might be helpful in treating acne patients. **Esther Kristiningrum. The Role of SOD in Acne Vulgaris Management.**

Keywords: Acne vulgaris, oxidative stress, SOD

PENDAHULUAN

Akne vulgaris merupakan suatu penyakit kulit inflamasi kronik yang disebabkan oleh perubahan unit pilosebaceus, yang ditandai dengan seborea, komedo, papul dan pustul eritematosa, nodul, pustul yang dalam atau pseudokista, serta pada beberapa kasus dapat disertai dengan pembentukan jaringan parut pada lesi akne. Akne vulgaris dapat mengenai area kulit yang proporsi folikel sebaceousnya paling banyak, meliputi wajah, bagian atas dada, dan punggung.^{1,2}

Akne vulgaris dapat mengenai lebih dari 85% remaja dan sering berlanjut hingga dewasa, lebih sering mengenai pria selama masa remaja, namun lebih sering mengenai wanita selama masa dewasa;¹⁻⁴ kelainan ini dapat memberikan dampak fisik dan emosi pada penderitanya.^{1,2}

Patogenesis akne vulgaris bersifat multifaktorial; meliputi hiperplasia sebaceous, hiperkeratinisasi folikel, hiperkolonisasi folikel oleh bakteri, khususnya *Propionibacterium acnes*, peningkatan produksi sebum, reaksi imun, dan mediator inflamasi yang menyebabkan inflamasi folikel dan dermis di

sekitarnya.^{1,5}

Studi etiopatogenesis saat ini terfokus pada peranan radikal bebas dan enzim antioksidan.⁵ Ketidakadekuatan proteksi antioksidan dan/atau produksi berlebihan radikal bebas spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*/ROS) dapat menciptakan kondisi yang disebut dengan stres oksidatif.² Studi menunjukkan bahwa pada pasien akne terjadi peningkatan stres oksidatif kulit dan sistemik.⁵ Stres oksidatif bertanggung jawab terhadap terjadinya iritasi dan destruksi dinding folikel yang menyebabkan inflamasi dan progresivitas akne.^{2,3}

Peranan Stres Oksidatif pada Akne

Radikal bebas ROS merupakan molekul toksik yang berperan dalam berbagai penyakit kulit inflamasi. Oksigen, yang merupakan komponen penting dan vital untuk manusia, dapat menghasilkan radikal bebas ROS (anion *superoxide*, *hydrogen peroxide*, dan radikal *hydroxyl*). Radikal bebas tersebut dibentuk dengan mereduksi oksigen menjadi air.^{1,4} Terdapat kaitan erat antara produksi radikal bebas dan terjadinya akne. Studi menunjukkan bahwa stres oksidatif ditemukan pada pasien

akne vulgaris dan dapat berperan dalam etiopatogenesis dan/atau progresivitas penyakit ini.⁶

Propionibacterium acnes tampaknya berperan penting dalam patogenesis akne, menyebabkan inflamasi dengan memproduksi faktor-faktor kemotaksis dengan berat molekul rendah, yang dapat menyebabkan akumulasi neutrofil pada lesi akne. Neutrofil-neutrofil tersebut, setelah fagositosis, akan memproduksi radikal bebas ROS yang menyebabkan kerusakan epitel dinding folikel.^{2,7} Studi telah menunjukkan bahwa kemampuan neutrofil untuk memproduksi ROS meningkat bermakna pada pasien akne vulgaris. Produksi ROS dan khususnya *superoxide*, terjadi hampir segera setelah stimulasi keratinosit oleh *P. acnes*, dan dapat memicu sitokin proinflamasi.^{3,5} ROS dapat menyerang DNA dan/atau lemak membran dan menyebabkan kerusakan kimiawi termasuk jaringan sehat. *P. acnes* juga memproduksi *lipase* folikuler, *protease*, dan *hyaluronidase*, enzim yang berperan penting dalam proses inflamasi.¹

Pada akne, oksidasi sebum, suatu substansi



kaya lemak, menyebabkan perekrutan *P. acnes* dan inflamasi.⁵ Komposisi sebum yang berubah dan produksi ROS oleh neutrofil terlibat dalam iritasi dan destruksi dinding folikel yang bertanggung jawab untuk progresivitas inflamasi pada akne.^{2,4}

Secara normal, produksi radikal bebas ROS tersebut berlangsung lambat dan dapat dihambat oleh enzim antioksidan dalam sel; jika enzim antioksidan tersebut tidak mencukupi, akan terjadi stres oksidatif, dan ROS akan menunjukkan dampaknya dengan memulai peroksidasi lemak pada sel dan organel membran; peroksidasi lemak telah dilaporkan menyebabkan kaskade inflamasi yang dimediasi oleh bakteri *P.acnes*,^{1,4,5} sedangkan produk peroksidasi lemak dapat menyebabkan efek komedogenik.^{1,2,4}

SOD sebagai Antioksidan

Superoxide dismutase (SOD) merupakan suatu enzim antioksidan yang terdapat secara alami pada semua organisme aerobik, meliputi mamalia, tanaman, dan pada beberapa bakteri anaerob. SOD ada dalam isoform berbeda yang mempunyai fungsi sama, tetapi berbeda dalam struktur protein, kebutuhan kofaktor logam, dan kompartementalisasi seluler.³

SOD merupakan pertahanan antioksidan lini pertama dalam tubuh, yang dikenal dengan antioksidan primer. Sebagai enzim, SOD menunjukkan laju reaksi katalitik yang sangat tinggi dan secara konstan memperbaharui dirinya sendiri. Cara kerja ini sangat berbeda dengan antioksidan sekunder (seperti vitamin C, vitamin E, karotenoid, polifenol, mineral, dll), yang cepat habis tanpa kemungkinan memperbaharui diri.³

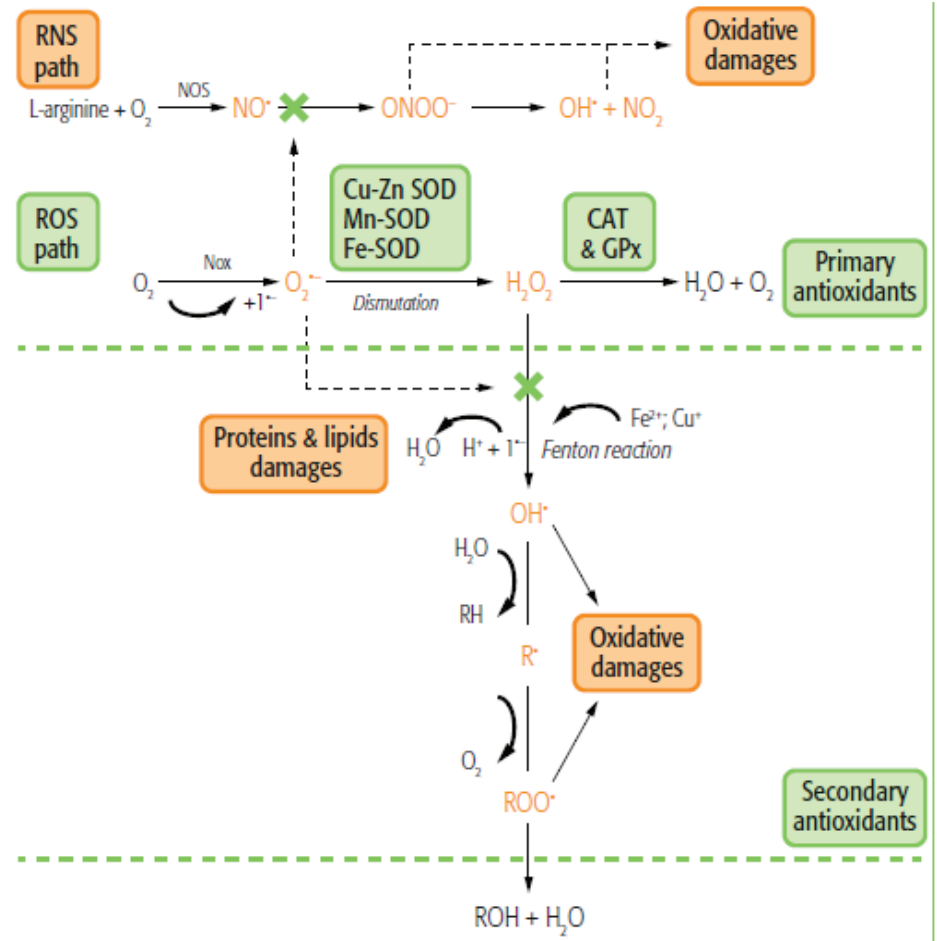
SOD merupakan anggota *metalloenzyme* yang memulung radikal bebas *superoxide* dan mengurangi toksisitasnya. SOD mengkonversi anion *superoxide* yang sangat reaktif ($O_2^{\cdot-}$) menjadi *hydrogen peroxide* (H_2O_2).^{2,3} Dengan mendismutasi *superoxide*, SOD mencegah pembebasan ion besi dan pembentukan ROS berbahaya seperti radikal *hydroxyl* (OH^{\cdot}). SOD melindungi sinyalasi vaskular *nitric oxide* (NO^{\cdot}) dengan mencegah reaksinya dengan *superoxide* dan mencegah pembentukan *peroxynitrite* ($ONOO^{\cdot}$), spesies nitrogen reaktif (RNS) yang berbahaya (Gambar 1).³

Lebih dari 50.000 publikasi ilmiah telah menunjukkan bahwa SOD mempunyai fungsi fisiologis protektif.³

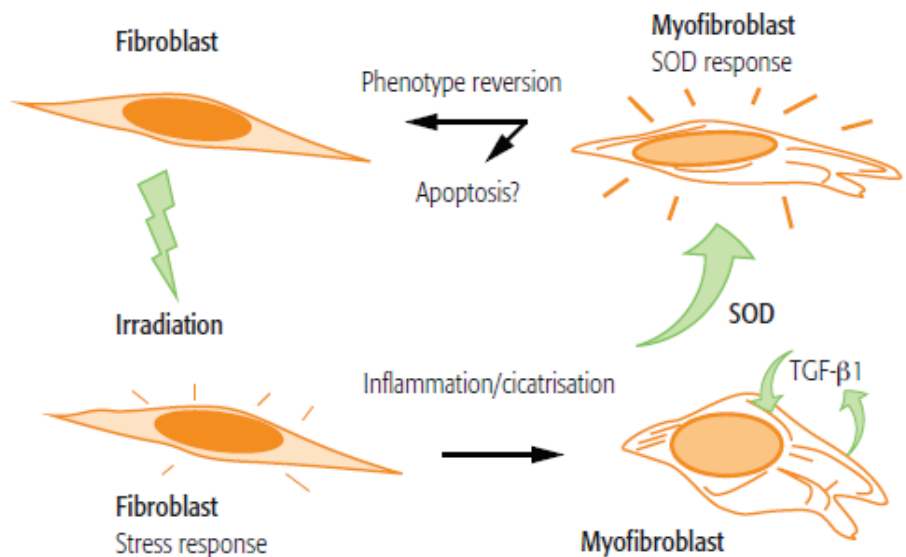
PERANAN SOD PADA AKNE

SOD Mengurangi Stres Oksidatif

SOD mengurangi stres oksidatif dengan melindungi sel dari aktivitas oksidasi



Gambar 1. Kaskade kerusakan oksidatif dan pertahanan antioksidan dalam tubuh manusia



Gambar 2. Mekanisme antifibrotik SOD



dengan menghancurkan anion *superoxide*. Peningkatan ROS dinetralkan oleh SOD dan selanjutnya menghasilkan H₂O₂ yang sebagian berguna untuk aksi bakterisidal dalam leukosit polimorfonuklear (PMN).⁷ Suplementasi SOD dapat bermanfaat untuk memulihkan tingkat pertahanan antioksidan dan melawan proses akne dan perubahan yang terkait.³

SOD Menghambat Oksidase Sebum

Oksidasi sebum akan mengubah tekanan oksigen dalam folikel, dan menghasilkan lingkungan mikroaerofilik yang diperlukan oleh *P. acnes*.⁵ Penambahan SOD pada sel keratinosit telah dilaporkan menghambat pelepasan *superoxide* oleh *P. acnes in vitro*, menunjukkan bahwa pemulihan kadar SOD dapat menghambat oksidasi sebum dan mencegah pembentukan lesi inflamasi akne.⁸

SOD Mencegah Inflamasi Akne

SOD dapat mencegah terjadinya dan terpicunya inflamasi dengan menghambat aktivasi mediator respons inflamasi. Penambahan SOD pada sel keratinosit dapat menghambat pelepasan sitokin proinflamasi. Studi juga telah melaporkan penghambatan interleukin-8 (IL-8) yang memediasi proses inflamasi akne.⁷ Sebaliknya, progresivitas inflamasi dapat menyebabkan perubahan kadar SOD.³ Oleh karena itu, pemulihan kadar SOD endogen dapat mencegah perkembangan lesi inflamasi akne.^{3,7}

SOD Memiliki Efek Antifibrotik

Pada 30% pasien akne inflamasi, rentan timbul jaringan parut yang sulit diterapi. Jaringan parut didefinisikan sebagai jaringan fibrosa yang menggantikan jaringan normal yang rusak akibat cedera atau penyakit. Pembentukan jaringan parut merupakan penyembuhan luka abnormal setelah kerusakan folikel sebaceous selama inflamasi pada akne. Kerusakan jaringan kolagen dan jaringan lain akibat inflamasi pada akne menyebabkan fibrosis dan perubahan tekstur kulit yang permanen. Miofibroblas berperan dalam pembentukan jaringan parut. Pada kasus inflamasi yang

memanjang dan terbentuknya jaringan parut, SOD memiliki efek antifibrotik dengan merangsang perubahan fenotip miofibroblas menjadi fibroblas normal.³

Aktivitas SOD pada Pasien Akne

Berbagai studi menunjukkan aktivitas SOD lebih rendah pada pasien akne, menunjukkan adanya kerusakan sistem antioksidan pada akne vulgaris. Hal ini menyebabkan peningkatan kadar *superoxide*, sehingga mengakibatkan gangguan keseimbangan ROS dan antioksidan yang berkontribusi memicu inflamasi.^{3,7}

Suatu studi meneliti peran ROS dalam inflamasi akne dengan menentukan aktivitas MPO dan SOD pada leukosit PMN pada 43 pasien dengan akne vulgaris dan 24 orang sehat sebagai kontrol.⁷ Dalam studi ini, derajat akne dikategorikan ringan (lesi komedo saja) hingga berat (lesi nodulokistik), aktivitas SOD dan MPO dalam PMN diukur secara spektrofotometrik. MPO merupakan enzim *peroxidase* yang banyak terdapat dalam granulosit neutrofil yang merupakan bagian dalam mekanisme pertahanan leukosit PMN terhadap substansi eksogen. MPO bersama dengan H₂O₂ dan suatu halogen, dapat membentuk sistem antimikroba yang sangat kuat. Hasilnya menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dalam aktivitas MPO antara pasien dan kontrol. Namun, aktivitas SOD dalam PMN secara bermakna lebih rendah pada pasien akne dibanding dengan kontrol (p<0,001). Tidak tampak korelasi antara aktivitas enzim dan beratnya penyakit (Tabel).^{2,7}

Dari hasil studi tersebut disimpulkan bahwa aktivitas SOD dalam PMN yang rendah mungkin bertanggungjawab terhadap peningkatan kadar anion superoksida radikal dalam epidermis. Obat antiakne baru sebaiknya juga mempunyai efek antioksidan.^{2,7}

Dalam studi yang melibatkan 32 pasien akne vulgaris dan 34 orang dewasa sehat sebagai

kontrol, kadar MDA serum secara bermakna lebih tinggi, aktivitas SOD dan *catalase* secara bermakna lebih rendah pada kelompok pasien akne dibanding kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa kerusakan oksidatif dapat berperan dalam patogenesis akne.^{2,9} Studi lain meneliti peran ROS dalam inflamasi akne dengan menentukan aktivitas enzim pertahanan antioksidan dalam leukosit pada 52 pasien akne vulgaris jenis papulopustular dan 36 orang sehat. Derajat akne diperiksa dengan *Global Acne Grading System*, dan aktivitas enzim SOD, *glutathione peroxidase* (GPx), *catalase*, dan kadar *thiobarbituric acid reactive substance* (TBARS) dalam leukosit diukur. Hasilnya menunjukkan pada kelompok akne aktivitas SOD dan GPx secara bermakna menurun, sedangkan aktivitas *catalase* dan TBARS lebih tinggi dibanding kontrol; disimpulkan bahwa enzim pertahanan antioksidatif terganggu pada akne papulopustular dan obat dengan efek antioksidan mungkin bermanfaat dalam terapi akne.^{2,10}

Kaitan antara aktivitas SOD dan derajat akne vulgaris juga telah diteliti pada 23 pasien akne vulgaris dalam derajat berbeda dan 23 subjek kontrol yang setara dalam usia dan jenis kelamin. Aktivitas SOD dan kadar MDA dalam darah diukur secara spektrofotometri. Hasilnya menunjukkan aktivitas SOD dan kadar MDA antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna, namun aktivitas SOD lebih tinggi pada pasien akne ringan dibandingkan pada pasien akne sedang dan berat serta dengan subjek kontrol. Pemberian antioksidan bersamaan dengan berbagai lini terapi akne dapat membantu, khususnya pada akne inflamasi.⁶

SUPLEMENTASI SOD ORAL

Suplementasi SOD diharapkan dapat membantu terapi akne vulgaris. Suplemen SOD oral bertujuan untuk menginduksi enzim antioksidan SOD endogen, namun studi menunjukkan bahwa suplementasi SOD yang tidak dilindungi (oleh gliadin), tidak menginduksi aktivitas SOD, GPx, dan *catalase*.¹¹

SOD merupakan suatu enzim protein yang rendah bioavailabilitasnya, dan fungsinya secara spesifik tergantung pada struktur kuaternernya. Perubahan lingkungan dapat memodifikasi struktur dan fungsionalitas SOD; di saluran gastrointestinal, struktur

Tabel. Aktivitas MPO dan SOD pada PMN kelompok pasien akne dan kontrol

Groups	MPO(IU/mg pretein)	SOD(IU/mg pretein)
Patients (n=43)	0.22±0.004 (0.154-0.297)	0.17±0.005 (0.118-0.413)
Patients (n=24)	0.21±0.005 (0.118-0.298)	0.31±0.007 (0.107-0.297)
p value	0.56	<0.001

MPO: *Myeloperoxidase*, SOD: *Superoxide dismutase*, mean + standard deviation, and minimum-maximum levels.



quatenernya dimodifikasi menyebabkan degradasi SOD sehingga menjadi tidak aktif. Untuk menjamin efikasinya, SOD eksogen harus *bioavailable*, aktif di dalam tubuh dan terlindungi saat melewati saluran pencernaan.^{11,12} Suatu formula telah dikembangkan dari ekstrak melon (*Cucumis melo LC*) kaya akan SOD yang dilapisi dengan molekul gliadin, protein yang diekstraksi dari gandum. Gliadin akan melindungi SOD dari degradasi saat melewati saluran pencernaan, serta memudahkan SOD melalui mukosa usus masuk ke dalam sirkulasi darah, sehingga merupakan suplemen SOD pertama yang aktif dikonsumsi per oral.^{11,12}

Suplementasi SOD yang dilapisi gliadin tersebut telah terbukti dapat menginduksi ekspresi enzim antioksidan endogen (SOD, GPx, dan *catalase*).^{11,12} Induksi sistem pertahanan antioksidan endogen secara alami akan menyebabkan penurunan stres oksidatif dan inflamasi serta akan menghindari ketidakseimbangan rasio SOD terhadap GPx dan *catalase*.³

SIMPULAN

Akne vulgaris merupakan suatu penyakit kulit inflamasi kronik yang sering dijumpai. Patogenesis akne vulgaris bersifat multifaktorial. Studi telah menunjukkan

bahwa stres oksidatif ditemukan pada pasien akne vulgaris dan dapat berperan dalam etiopatogenesis dan/atau progresivitas penyakit; stres oksidatif bertanggung jawab terhadap iritasi dan destruksi dinding folikel yang menyebabkan inflamasi dan progresivitas akne. Untuk mencegah dan mengatasi stres oksidatif, diperlukan pertahanan antioksidan yang cukup, seperti enzim antioksidan *superoxide dismutase* (SOD); berbagai studi telah menunjukkan aktivitas SOD lebih rendah bermakna pada pasien akne dibanding kontrol. Oleh karena itu, suplemen antioksidan yang efektif meningkatkan SOD dapat membantu terapi akne vulgaris.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gaber MAEW, Dawood AAER, Mahmoud AA. Oxidants and antioxidants role in acne vulgaris. *Menoufia Medical Journal* 2014;27:465-8.
2. El Garem YF, Ahmed RAM, Ragab MA, Abouzeid AA. Study of oxidative stress in different clinical severities of acne vulgaris. *Egyptian Journal of Dermatology and Venereology* 2014;34:53-7.
3. Le Quéré S, Lemaire B, Carillon J, Schmitt K. The role of superoxide dismutase (SOD) in skin disorders. A review. *Nutrafoods* 2014;13:13-27. DOI 10.1007/s13749-014-0001-x
4. African O, Kurutas EB, Sasmazi S. Oxidative stress in patients with acne vulgaris. mediators of inflammation 2005;6:380-4.
5. Bowe WP, Logan AC. Clinical implications of lipid peroxidation in acne vulgaris: Old wine in new bottles. *Lipids in Health and Disease* 2010;9:141.
6. Nermeen S. A, Shaheen M, Ebrahim AA, El Okda ES. Tissue and blood superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in different clinical severities of acne vulgaris. *British journal of dermatology* 2008;159(5):1086-91.
7. Kurutas E.B, Arican O, Sasmaz S. Superoxide dismutase and myeloperoxidase activities in polymorphonuclear leukocytes in acne vulgaris. *Acta Dermatoven APA* 2005;14(2):39-42.
8. Grange PA, Chéreau C, Raingeaud J, Nicco C, Weill B, Dupin N et al. Production of superoxide anions by keratinocytes initiates P. acnes-induced inflammation of the skin. *PLoS Pathog.* 2009;5(7):e1000527.
9. Sarici G, Cinar S, Armutcu F, Altinyazar C, Koca R, Tekin NS. Oxidative stress in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(7):763-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03505.x.
10. Basak PY, Gultekin F, Kilinc I. The role of the antioxidative defense system in papulopustular acne. *J Dermatol.* 2001;28(3):123-7.
11. Vouldoukis I, Conti M, Krauss P, Kamaté C, Blazquez S, Tefit M et al. Supplementation with gliadin-combined plant superoxide dismutase extract promotes antioxidant defences and protects against oxidative stress. *Phytother Res.* 2004;18(12):957-62.
12. Menvielle-Bpurg FJ. Superoxide dismutase (SOD), a powerful antioxidant, is now available orally. *Phytothérapie* 2005;3:1-4.