

Perbandingan kadar glutation (GSH) pada kasus akne vulgaris derajat ringan: Kajian terhadap *premenstrual acne flare*

Annisaa Nurrahma Ardyati¹, Linda Julianti Wijayadi^{2,*}, Frans Ferdinal³, David Limanan³, Eny Yulianti³

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

² Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

³ Bagian Biokimia dan Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

*korespondensi email: lindaj@fk.untar.ac.id

ABSTRAK

Akne vulgaris (AV) adalah penyakit peradangan menahun pada folikel pilosebacea yang dihasilkan oleh androgen yang menginduksi peningkatan produksi sebum, perubahan keratinisasi, inflamasi, dan kolonisasi bakterial pada wajah, leher, dada dan punggung oleh *Propionibacterium acnes*. *Premenstrual Acne Flare* adalah perburukan keluhan AV atau ditemukannya kenaikan jumlah petanda AV seminggu sebelum menstruasi. ROS menyebabkan terjadinya proses inflamasi yang menginduksi iritasi kulit. Ketika produksi ROS melampaui kapasitas antioksidan dalam menetralsirnya, terjadilah kondisi yang disebut stres oksidatif. Glutation (GSH) merupakan antioksidan yang berperan penting secara biologis untuk melindungi organisme dari kerusakan oksidatif oleh ROS. Rasio GSH adalah penentu utama dalam stress oksidatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik kadar GSH dalam kaitannya terhadap *premenstrual acne flare*. Subjek penelitian (SP) berusia 18-21 tahun dibagi menjadi 2 kelompok (n=8/kelompok): kelompok AV derajat ringan dengan dan tanpa *premenstrual acne flare*. Pengukuran kadar GSH darah dengan menggunakan metode Ellman pada hari ke-1 dan hari ke-21 siklus menstruasi. Penelitian menunjukkan terjadinya penurunan kadar GSH darah pada hari ke-21 siklus menstruasi. Terjadi perbedaan bermakna (p<0,05) SP pada hari ke-1 siklus menstruasi dengan *premenstrual acne flare* lebih rendah daripada SP tanpa *premenstrual acne flare*. Serta terdapat hubungan yang tidak signifikan ($R^2 = >0 - 0.25$ dan $p>0.05$) antara kadar GSH darah pada SP tanpa dan dengan *premenstrual acne flare* pada hari ke-1 dan hari ke-21 siklus menstruasi. Dapat disimpulkan bahwa GSH masih mampu melawan prooksidan yang ada, namun pada hari ke-21 siklus menstruasi kapasitas GSH telah terlampaui sehingga kondisi yang disebut stress oksidatif.

Kata kunci: akne vulgaris, *glutation*, *premenstrual acne flare*, stress oksidatif

PENDAHULUAN

Salah satu penyakit kulit yang banyak dijumpai secara global pada remaja dan dewasa muda adalah jerawat atau Akne vulgaris (AV).¹ Akne vulgaris adalah penyakit peradangan menahun pada folikel sebacea yang berkaitan dengan folikel rambut dan kelenjar sebacea yang sering

dijumpai pada wajah, dada, dan punggung.² Patogenesis AV meliputi empat faktor utama, antara lain hiperproliferasi folikular, produksi sebum berlebih, inflamasi, dan proliferasi *Propionibacterium acne*.³

Di Indonesia, AV merupakan penyakit kulit yang umum terjadi dengan prevalensi

sekitar 85% hingga 100% selama hidup seseorang yang ditandai oleh lesi inflamasi dan non inflamasi, yaitu komedo, papula, pustula, dan nodul. Lesi ini mendasari pembagian derajat keparahan AV yaitu ringan, sedang dan berat. Pada wanita, insidens AV dimulai pada saat premenarke.⁴ Akne vulgaris sering dijumpai pada wanita yang berusia 14 hingga 17 tahun, diikuti dengan usia 20-24 tahun.⁵

Studi terbaru melaporkan bahwa stress oksidatif (SO) berperan penting dalam patogenesis akne. Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan. *Reactive Oxygen Species* (ROS) terutama lipid peroksida menjadi kejadian awal yang membantu proses pembentukan akne.^{6,7} *Reactive Oxygen Species* menyebabkan terjadinya proses inflamasi yang menginduksi iritasi kulit. Diketahui pada pasien AV, ROS menyebabkan iritasi dan destruksi dinding folikuler dengan cara mengganggu fungsi neutrofil.⁷

Pada umumnya, produksi ROS akan melambat dan digantikan oleh enzim antioksidan yang berada di dalam sel, salah satunya adalah glutation (GSH) yang berperan penting secara biologis untuk melindungi organisme dari kerusakan oksidatif oleh ROS.⁸ Rasio GSH adalah penentu utama dalam SO. Pada keadaan

SO, GSH mengalami oksidasi sebagai bentuk kompensasi dan proteksi pada tubuh sehingga kadar GSH menurun.⁹ *Glutation* adalah gugus tripeptida yang terdiri dari asam amino glutamat, sistein dan glisin.¹⁰ Fungsi biologis dari GSH adalah untuk mengurangi lipid hidroperoksida dan hidrogen peroksida bebas. Beberapa studi melaporkan bahwa tingkat keseriusan akne berasosiasi dengan tingkat produk lipid peroksidase^{11,12} GSH berperan penting sebagai proteksi membran sel dari lipid peroksidase.¹³

Terdapat fakta dalam bidang medis maupun umum bahwa wanita sering mengalami *perimenstrual acne flare* yaitu perburukan keluhan AV dalam siklus menstruasi. Lucky, *et al*, menemukan 63% wanita mengalami angka yang tinggi terhadap inflamasi akne dalam fase luteal dari siklus menstruasi (*premenstrual acne flare*).¹⁴ Pada siklus menstruasi normal yaitu siklus 28 hari maka *premenstrual acne flare* terjadi pada hari ke-21 siklus menstruasi. Peningkatan hormon sebelum menstruasi dapat mempengaruhi eksaserbasi serta memperburuk AV. Hal ini disebabkan karena setiap sebelum periode menstruasi, ketidakseimbangan hormon terganggu.¹⁵

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan apakah terdapat pengaruh kadar GSH pada penderita AV derajat

ringan pada remaja wanita yang sedang menstruasi dan tidak sedang menstruasi yang berkaitan dengan *premenstrual acne flare*, sehingga memungkinkan dapat dilakukan penatalaksanaan dan pencegahan AV yang lebih baik. Dengan demikian penelitian kadar GSH terhadap wanita dengan AV derajat ringan yang sedang menstruasi dan tidak sedang menstruasi dengan *premenstrual acne flare* ini penting dilakukan.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik, dengan desain cross-sectional analitik. Tempat dilakukannya pengumpulan data adalah di Fakultas Kedokteran Universitas

Tarumanagara selama periode Februari-Juni 2017. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara yang berusia 18-21 tahun dengan AV derajat ringan, siklus menstruasi 28 hari, tidak merokok, tidak sedang sakit, tidak sedang mengonsumsi antibiotik, anti inflamasi, maupun vitamin dalam 2 minggu sebelum penelitian, dan menandatangani informed consent.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah subjek penelitian yang mengundurkan diri saat penelitian berlangsung. Sampel darah vena diambil dari subjek penelitian pada hari ke-1 dan hari ke-21 siklus menstruasi lalu diperiksa kadar GSH menggunakan metode Ellman dengan UV Spektrofotometri *Double Beam*.¹⁶

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Mean ± SD atau n (%)		P-value
	Subjek Penelitian tanpa Premenstrual Acne Flare	Subjek Penelitian dengan Premenstrual Acne Flare	
Usia (tahun)	20,25 ± 0,87	19,83 ± 0,94	0,271
Akne Vulgaris (AV) derajat ringan	100%	100%	-
IMT (kg/m ²)	21,54 ± 2,35	23,93 ± 3,36	0,055
Lama menstruasi	5,67 ± 2,84	5,33 ± 1,50	0,584
Nyeri ketika menstruasi	33%	16,6%	0,5
Skor konsumsi lemak	2,65 ± 0,26	2,59 ± 0,30	0,563

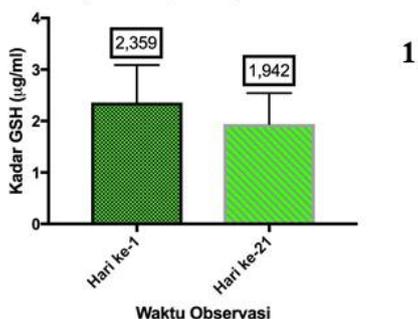
Berdasarkan data diatas, diketahui usia subjek penelitian (SP) dengan usia 18-21 tahun. Hal tersebut sesuai dengan

prevalensi penderita AV, tetapi perbedaan usia kedua SP tidak bermakna berdasarkan uji *Mann-Withney* (p>0,05).

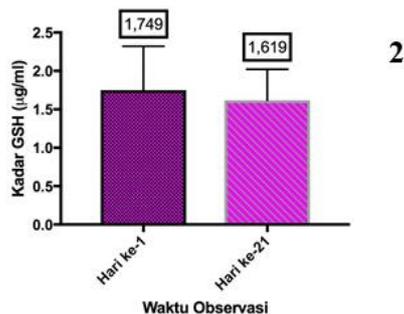
Seluruh SP merupakan penderita AV derajat ringan, sesuai dengan kriteria inklusi penelitian ini. Indeks massa tubuh (IMT) pada kedua kelompok SP sedikit lebih tinggi pada kelompok SP dengan *premenstrual acne flare*, tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna berdasarkan *Unpaired T-test* ($p>0,05$). Lama menstruasi untuk mengetahui adanya kemungkinan kelainan pada siklus menstruasi SP dan didapatkan pada kedua kelompok SP rata-rata berlangsung selama 5 hari, tetapi tidak ada perbedaan

yang bermakna dengan uji *Mann-Whitney* ($p>0,05$). Kedua kelompok SP didapatkan hanya sedikit yang mengalami nyeri ketika menstruasi dan menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna dengan uji *Chi Square* ($p>0,05$). Skor konsumsi lemak sebagai faktor pemicu AV menunjukkan konsumsi lemak yang lebih sedikit pada kelompok SP dengan *premenstrual acne flare*, tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna dengan *Unpaired T-test* ($p>0,05$).

Kadar GSH Darah pada Subjek Tanpa *Premenstrual Acne Flare*



Kadar GSH Darah pada Subjek Dengan *Premenstrual Acne Flare*



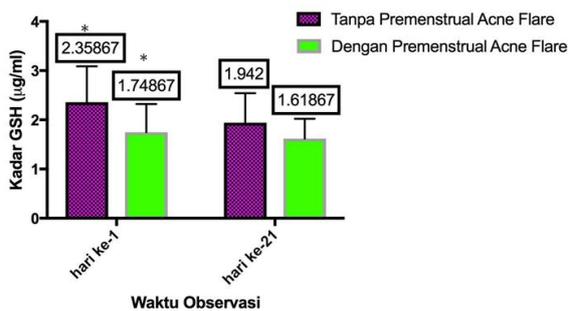
Gambar 1. (1) Kadar GSH Darah pada SP tanpa *Premenstrual Acne Flare*. Terdapat perbedaan kadar GSH darah paling rendah pada hari ke-21 siklus menstruasi. Namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. (*Wilcoxon*, $p>0,05$). (2) Kadar GSH Darah pada SP dengan *Premenstrual Acne Flare*. Terdapat perbedaan kadar GSH darah paling rendah pada hari ke-21 siklus menstruasi. Namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. (*Paired T-test*, $p>0,05$)

Perbandingan antara aktivitas GSH pada subjek tanpa *premenstrual acne flare* menggunakan *Wilcoxon test* antara pengukuran hari ke-1 dan hari ke-21 siklus menstruasi. Berdasarkan hasil tersebut, kadar GSH pada hari ke-1 dan hari ke-21 siklus menstruasi tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p>0,05$) walaupun kadar GSH pada hari

ke-1 lebih tinggi daripada hari ke-21. Perbandingan antara aktivitas GSH darah pada SP dengan *premenstrual acne flare* pada pengukuran hari ke-1 dan hari ke-21 siklus menstruasi menggunakan *Paired T-test*. Berdasarkan hasil tersebut kadar GSH pada hari ke-1 dan hari ke-21 siklus menstruasi tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p>0,05$), walaupun kadar GSH

pada hari ke-21 lebih rendah daripada hari ke-1.

Hal ini ternyata sesuai dengan penelitian *Cornelli et al* yang menyatakan bahwa kadar GSH turun pada saat fase luteal karena banyaknya GSH yang terbuang untuk melawan SO. Pada hari ke-21 terjadi peningkatan SO yang beresponnya sifat protektif dan kompensasi dari GSH untuk melawan ROS. Karena kebutuhan antioksidan yang banyak untuk menekan ROS mengakibatkan kadar GSH menurun.¹⁸



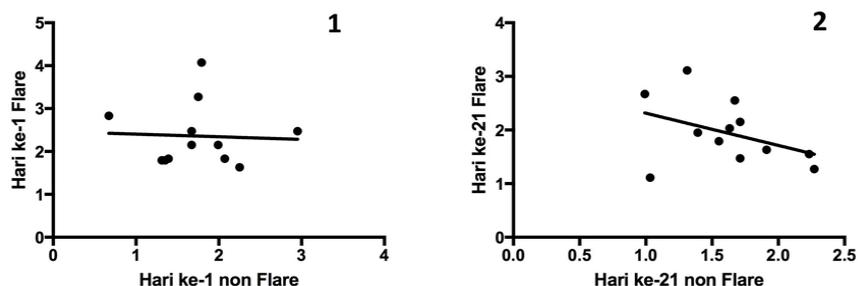
Gambar 2. Perbandingan Kadar GSH Darah pada SP tanpa Premenstrual Acne Flare dan SP dengan Premenstrual Acne Flare. Terdapat perbedaan rerata yang lebih rendah pada hari ke-21 siklus menstruasi. (*) Perbedaan bermakna. (Whitney, $p < 0.05$ pada hari ke-1) (Unpaired T-test, $p > 0.05$ pada hari ke-21)

Perbandingan antara aktivitas GSH darah pada SP tanpa *premenstrual acne flare* dan SP dengan *premenstrual acne flare* pada pengukuran hari ke-1 siklus menstruasi menggunakan *Mann-Whitney test*. Berdasarkan hasil tersebut, terdapat perbedaan bermakna ($p < 0.05$) antara kadar GSH darah pada SP tanpa

premenstrual acne flare dan subjek dengan *premenstrual acne flare* pada hari ke-1 siklus menstruasi.

Perbandingan antara aktivitas GSH pada subjek tanpa *premenstrual acne flare* dan subjek dengan *premenstrual acne flare* pada pengukuran hari ke-21 menggunakan *Unpaired T-test*. Berdasarkan hasil tersebut, tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0.05$) antara kadar GSH pada subjek tanpa *premenstrual acne flare* dan subjek dengan *premenstrual acne flare* pada hari ke-21. Meskipun pada penelitian ini terlihat bahwa kadar GSH lebih rendah pada subjek dengan *premenstrual acne flare*.

Hal ini sesuai dengan penelitian Al-Shobaili et al (2014) yang menyatakan bahwa semakin berat derajat keparahan AV maka nilai antioksidan akan semakin menurun.¹⁸ *Lucky et al*, mengatakan ditemukannya 63% pada wanita mengalami peningkatan inflamasi AV pada fase luteal di siklus menstruasi. Hal ini ditingkatkan oleh adanya androgen seperti dihidrotestosterone (DHT) dan dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S) yang menstimulasi reseptor androgen pada kelenjar sebacea. Hal ini memicu terakumulasinya sebum dan keratin pada folikel sehingga menyebabkan terjadinya AV.²⁰



Gambar 3. (1) Terdapat korelasi yang sangat lemah tetapi tidak berhubungan secara signifikan pada antara premenstrual acne flare dan tanpa premenstrual acne flare pada kadar GSH darah SP hari ke-1 siklus menstruasi (Spearman, $R^2=0,003919$; $p=0,905$). (2) Terdapat korelasi yang sangat lemah tetapi tidak berhubungan secara signifikan pada antara premenstrual acne flare dan tanpa premenstrual acne flare pada kadar GSH darah SP hari ke-21 siklus menstruasi (Pearson, $R^2=0,1642$; $p=0,191$)

Korelasi kadar GSH darah pada SP tanpa premenstrual acne flare dan SP dengan premenstrual acne flare pada pengukuran hari ke-1 siklus menstruasi menggunakan Spearman test. Berdasarkan hasil tersebut, diketahui bahwa terdapat korelasi yang sangat lemah tetapi tidak berhubungan secara signifikan berdasarkan hasil statistik ($R^2 = 0.003919$ dan $p>0.05$) antara kadar GSH darah pada SP tanpa premenstrual acne flare dan SP dengan premenstrual acne flare pada hari ke-1 siklus menstruasi yang tampak pada Gambar 3.

Sedangkan korelasi kadar GSH darah pada SP tanpa premenstrual acne flare dan SP dengan premenstrual acne flare pada pengukuran hari ke-21 siklus menstruasi menggunakan Pearson test. Berdasarkan hasil tersebut, diketahui bahwa terdapat korelasi yang sangat lemah tetapi tidak berhubungan secara signifikan berdasarkan hasil statistik (R^2

$= 0.1642$ dan $p>0.05$) antara kadar GSH darah pada SP tanpa premenstrual acne flare dan SP dengan premenstrual acne flare pada hari ke-21 siklus menstruasi yang tampak pada Gambar 3.

Hal ini sejalan dengan penelitian Al-Shobaili, *et al*, bahwa tidak ada korelasi yang signifikan antara aktivitas oksidan maupun antioksidan terhadap derajat AV. Penemuan ini menunjukkan bahwa SO berperan penting dalam patogenesis seluruh derajat AV.

Mikroorganisme pada akne akan melepaskan faktor kemotaktik sehingga terjadi akumulasi neutrofil. Proses ini menyebabkan kerusakan pada sel epitel folikular karena adanya pelepasan faktor inflamasi seperti enzim lisosomal. ROS ikut serta dalam pelepasan neutrophil yang menyebabkan terjadinya inflamasi. Peningkatan ROS menyebabkan penurunan enzim oksidatif untuk

mengkompensasi proses inflamasi, yang mengakibatkan penurunan kadar antioksidan.¹⁹ Hasil yang tidak bermakna secara statistik ini mungkin pula disebabkan oleh etiologi AV yang bersifat multifaktorial dan pada *premenstrual acne flare* mungkin disebabkan oleh faktor lain yang tidak diperiksa pada penelitian ini, seperti faktor kebersihan, faktor genetik, faktor stress, waktu pengambilan darah yang kurang panjang, atau faktor stres lainnya yang dapat mempengaruhi terjadinya kekambuhan AV sesaat sebelum menstruasi.

KESIMPULAN

Kadar GSH pada SP dengan dan tanpa *premenstrual acne flare* pada hari ke-1 siklus menstruasi lebih tinggi daripada hari ke-21 siklus menstruasi tetapi tidak berbeda bermakna secara statistik. Kadar GSH pada SP pada hari ke-1 dan hari ke-21 siklus menstruasi dengan *premenstrual acne flare* lebih rendah daripada kadar GSH pada SP tanpa *premenstrual acne flare*, hanya pada hari ke-1 terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik. Serta kadar GSH pada SP pada hari ke-1 dan hari ke-21 siklus menstruasi dengan *premenstrual acne flare* tidak berhubungan dengan kadar GSH pada SP tanpa *premenstrual acne flare*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adhi, D, Hamzah, M, and Aisyah, S. Akne vulgaris. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi ke-5. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008
2. Al-Hoqail, I.A. Knowledge, beliefs and perception of youth toward acne vulgaris. Saudi Med Journal. 2003 Jul; 24(7): 765-68.
3. Usatin R, Smith M, Mayeaux E, Chumley J, Tysinger J. The Color Atlas of Family Medicine. 6th ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies; 2009.
4. Harahap M. Ilmu Penyakit Kulit Jakarta: Hipocrates, 2000: 35-45.
5. Tan JK dan Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. Br J Dermatol. 2015 Jul; 172 Suppl 1: 3-12.
6. Bowe WP, Patel N, Logan AC. Acne vulgaris: the role of oxidative stress and the potential therapeutic value of local and systemic antioxidants. J Drugs Dermatol. 2012;11(6):742-6.
7. Sahib AS, Al-Anbari HH, Raghif ARA. Oxidative stress in acne vulgaris: an important therapeutic target. J Mol Pathol. 2013; 2(1):27-31
8. Moftah NH, Hamad WAM, Salam FMAA, Marzouk SA, and Said M. Gluthathione peroxidase and maloandyaldehyde in skin lesions of acne vulgaris. J of The Egyptian Women's Dermatol Society. 2011 Jan; 8: 25-9.
9. Zitka O, Skalickova S, Gumulec J, Masarik M, Adam V, Hubalek J, Trnkova L, Kruseova J, Eckshlager T, Kizek K. Redox status expressed as GSH:GSSG ratio as a marker for oxidative stress in paediatric tumour patients. Spandidos Publications. 2012 Dec; 4(6): 1247-53.
10. Stankova L, Rigas DA, Keown P, Bigley R. Leukocyte ascorbate and glutathione: potential capacity for inactivating oxidants and free radicals. Journal of the Reticuloendothelial Society. 1977 (cited 2015 Jul 31);21(2):97-102
11. Fattah NSAA, Shaheen MA, Ebrahim AA, and Okda ESE. 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.

12. Al Shobaili HA, Alzolibani AA, Al Robaee AA, Meki ARMA, Rasheed Z. Biochemical markers of oxidative and nitrosative stress in acne vulgaris: correlation with disease activity. *J Clin Lab Anal.* 2013; 27:45-52.
13. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal.* 2012 Jan; 5: 270.
14. Lauren Geller, MD,^a Jamie Rosen, BA,^b Amylynn Frankel, MD,^a and Gary Goldenberg, MD^a. Perimenstrual Flare of Adult Acne. *the Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology.* 2014 Aug; 7(8): 30–34
15. NB Simpson, Cunliffe WJ. Disorders of sebaceous glands. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editor. *Rook's Textbook of Dermatology*, 7th ed 2004. Oxford: Blackwell publishing; p. 43.1 – 43.75.
16. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys.* 1959;82(1):70–7
17. Chang SH, Chang Ch, Yang MC, Hsu WT, Hsieh CY, Hung YT, Su WL, Shiu JJ, Huang CH, Liu JY. Effects of estrogen on glutathione and catalase levels in human erythrocyte during menstrual cycle. *Biomed Rep.* 2015 Mar; 3(2): 266– 268.
18. Cornelli U, Belcaro G, Cesarone MR, Finco A. Analysis of oxidative stress during the menstrual cycle. *Reproductive Biol and Endocrinology.* 2013; 11:74.
19. Al-Shobaili HA. Oxidants ad anti-oxidants status in acne vulgaris patients with varying severity. *Ann Clin Lab Sci.* 2014 Jan; 44(2): 202-7.
20. Geller L, Rosen J, Frankel A, Goldenberg G. Perimenstrual Flare of Adult Acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014 Aug; 7(8): 30-4.