

RESISTENSI ANTIBIOTIK PADA PENGOBATAN AKNE VULGARIS

Satya Wydy Yenny

SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FK Universitas Andalas/RSUP dr. M. Djamil Padang

ABSTRAK

Akne vulgaris merupakan inflamasi kronis pada unit pilosebacea, terutama terjadi pada masa pubertas dengan penyebab multifaktor. Selama ini, penggunaan antibiotik melawan Propionibacterium acnes (P. acnes) telah menjadi pilihan pada terapi akne vulgaris derajat sedang hingga berat. Efek penting antibiotik sebagai anti bakteri dan anti inflamasi pada akne vulgaris masih belum jelas. Penggunaan antibiotik jangka panjang dapat menyebabkan peningkatan terjadinya resistensi, khususnya golongan makrolid. Beberapa faktor yang dapat menyebabkan resistensi di antaranya pemberian obat yang tidak rasional, monitoring terbatas, kesalahan pemakaian antibiotik, dan transmisi komunitas. Faktor lain yang diduga dapat menyebabkan resistensi antibiotik adalah pembentukan biofilm yang dihasilkan oleh bakteri, sehingga peranannya pada akne vulgaris perlu diketahui. Untuk mencegah meningkatnya resistensi terhadap antibiotik pada pasien akne vulgaris perlu dilakukan berbagai upaya. Berdasarkan The global alliance to improve outcomes in acne, penggunaan antibiotik oral dan topikal tidak dianjurkan secara monoterapi atau bersamaan. Pemberian terapi kombinasi dengan retinoid topikal dan anti mikroba lain (misalnya benzoil peroksida) dianjurkan sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan akne vulgaris derajat sedang dan berat.

Kata kunci: akne vulgaris, antibiotik, resisten.

ANTIBIOTIC RESISTANCE IN ACNE VULGARIS TREATMENT

ABSTRACT

Acne vulgaris is a chronic inflammatory condition in the pilosebacea unit, which primarily affects a person during puberty with a multifactorial etiology. The use of antibiotic against Propionibacterium acnes (P. acnes) has been an option in moderate to severe acne vulgaris therapy for many years. The important effect of antibiotics as anti-bacterial and anti-inflammatory on acne vulgaris remains unclear. Long used of antibiotics may lead to increased resistance, especially macrolide classes. Some factors that can lead to antibiotic resistance include irrational administration, limited monitoring, misused of antibiotics, and community transmission. Another factor that is suspected to cause antibiotic resistance is the formation of biofilms produced by bacteria, so its role in acne vulgaris needs to be known. There are some options that can be done to prevent the increased resistance with antibiotics in acne vulgaris patients. Based on the global alliance to improve outcomes in acne, the use of oral and topical antibiotics is not recommended as monotherapy or concurrent, providing combination therapy with topical retinoids and other anti-microbial agents (eg benzoyl peroxide) is recommended as first-line therapy in moderate and severe acne vulgaris.

Keywords: acne vulgaris, antibiotics, resistance.

Korespondensi:

Jl. Perintis Kemerdekaan,
Padang – 25127
Telp : 0751-810256
Email: gswydy@yahoo.com

PENDAHULUAN

Akne vulgaris merupakan inflamasi kronis dengan penyebab multifaktor pada unit pilosebacea, terutama terjadi pada masa pubertas.¹ Berdasarkan derajat keparahan akne dapat dibedakan menjadi derajat ringan, sedang, dan berat. Antibiotik digunakan pada akne derajat sedang dan berat merupakan terapi pilihan pada tatalaksana akne selama lebih dari 50 tahun. Hal tersebut mengakibatkan resistensi antibiotik pada akne vulgaris semakin meningkat. Banyak negara melaporkan lebih dari 50% galur *P. acnes* resisten terhadap antibiotik golongan makrolid.²

Salah satu faktor penting yang berkontribusi meningkatkan resistensi adalah penggunaan antibiotik yang tidak rasional dan antibiotik secara tunggal, sehingga *The global alliance to improve outcomes in acne* merekomendasikan beberapa strategi yang dapat dilakukan untuk mengurangi kemungkinan resistensi terhadap *P. acnes*.³

AKNE VULGARIS

Akne vulgaris merupakan suatu peradangan menahun unit pilosebacea yang umumnya terjadi pada masa remaja. Gambaran klinis lesi yang polimorfik, terdiri atas komedo, papul, pustul dan nodul dengan luas dan derajat yang keparahan yang bervariasi. Predileksi akne vulgaris yaitu di wajah, leher, dada, bahu, punggung dan lengan atas. Akne vulgaris dapat sembuh sendiri dan meninggalkan jaringan parut yang hipertropik atau hipotropik.^{1,2}

Epidemiologi

Akne vulgaris umumnya terjadi pada usia pubertas. Pada perempuan akne vulgaris dapat menjadi tanda pertama pubertas dan dapat terjadi satu tahun sebelum *menarche* (haid pertama). Prevalensi puncak sering terjadi pada usia anak hingga remaja akhir (14-19 tahun) dan mengenai dewasa lebih dari 85%. Insiden akne vulgaris kemudian menurun seiring bertambahnya usia, namun dapat juga menetap pada usia dekade ketiga atau lebih.^{1,4}

Suatu studi epidemiologi yang dilakukan oleh Burton JL dkk., di Inggris (1971) pada 1551 pasien usia sekolah (8-18 tahun) menemukan sekitar 95%-100% remaja lelaki dan 83%-85% remaja perempuan usia 16-17 tahun menderita akne vulgaris. Walaupun banyak kasus akne vulgaris mengalami resolusi saat memasuki usia dewasa, penelitian Collier CN dkk., di Inggris (2007) menemukan akne vulgaris pada 42,5% lelaki dan 50,9% perempuan berlanjut hingga usia dua puluhan. Pada usia 40 tahunan, 1% lelaki dan 5% perempuan tetap masih menderita penyakit ini.⁵

Etiopatogenesis

Terdapat 4 faktor utama yang berperan dalam patogenesis akne vulgaris, yaitu hiperproliferasi epidermis folikular, produksi sebum yang berlebihan, inflamasi, kehadiran dan aktivitas *P. acnes*.^{2,6}

Hiperproliferasi epidermal folikular akan menghasilkan komedo. Epitel bagian atas dari folikel rambut (infundibulum), menjadi hiperkeratotik dengan meningkatnya kohesi dari keratinosit, sehingga menyebabkan tersumbatnya muara folikel. Rangsangan terhadap hiperproliferasi keratinosit dan meningkatnya adhesi tidak diketahui, namun beberapa faktor yang diduga yaitu rangsangan hormon androgen, penurunan asam linoleat, peningkatan aktifitas IL-1 α dan pengaruh *P. acnes*.²

Faktor kedua yang berperan dalam patogenesis akne vulgaris adalah produksi sebum yang berlebihan. Komponen sebum berupa trigliserida dan *lipoperoxidase* memainkan peranan penting dalam patogenesis akne. Trigliserida dipecah menjadi asam lemak bebas atau *free fatty acid* (FFA) oleh *P. acnes*, yang merupakan flora normal folikel sebacea. Asam lemak tersebut kemudian mendorong terjadinya kolonisasi *P. acnes*. *Lipoperoxidase* menghasilkan sitokin proinflamasi dan mengaktifkan jalur *peroxisome proliferator-activated reseptor* (PPAR), yang menghasilkan peningkatan sebum.²

Mikrokomedo akan terus berkembang dengan keratin yang padat, sebum dan bakteri yang pada akhirnya menyebabkan dinding folikel pecah. Proses tersebut dengan cepat merangsang proses inflamasi. Dalam 24 jam setelah ruptur dinding folikel maka limfosit segera berkumpul, limfosit CD4⁺ ditemukan di sekitar folikel rambut sedangkan CD8⁺ di sekitar perivaskuler. Satu hingga dua hari setelah ruptur komedo, neutrofil menjadi sel yang dominan di sekitar mikrokomedo tersebut.^{2,7}

Dinding sel *P. acnes* memiliki antigen karbohidrat yang merangsang terbentuknya antibodi. Antibodi anti *propionibacterium* meningkatkan respon inflamasi dengan mengaktifkan kaskade proinflamasi. *Propionibacterium acnes* berperan dalam patogenesis akne dengan menghasilkan enzim lipase, protease, *hialuronidase* yang penting untuk mengubah trigliserida menjadi asam lemak bebas yang berperan dalam proses inflamasi dan mengeluarkan faktor kemotaktik.^{2,7}

Manifestasi Klinis

Lesi akne vulgaris dapat berupa lesi noninflamasi dan lesi inflamasi. Lesi noninflamasi berupa komedo, yaitu komedo tertutup (*whiteheads*) dan komedo terbuka (*blackheads*). Komedo terbuka berupa lesi yang sedikit meninggi atau datar dengan bagian tengah folikel berwarna gelap. Komedo tertutup berupa papul kecil sedikit

meninggi dan berwarna pucat, dengan meregangkan kulit mudah mendeteksi lesi ini.^{1,2} Lesi inflamasi berupa papul, pustul dan nodul/nodulistik. Di sekitar papul dan pustul terdapat eritema yang menandakan suatu inflamasi. Nodus ditandai dengan lesi papul eritematososa dan nyeri berdiameter lesi besar dari 5 mm.⁸

Banyak terdapat klasifikasi akne vulgaris, namun berdasarkan tata laksana akne di Indonesia klasifikasi yang dipakai adalah menurut Lehmann dkk.⁹

Tabel 1. Rekomendasi *acne grading Indonesian Acne Expert Meeting (IAEM)* menurut Lehmann.

Derajat Akne vulgaris	Kriteria			
Ringan	Komedo < 20	Pustule < 15	Kista = 0	Total < 30
Sedang	Komedo 20-100	Pustule 15-50	Kista < 5	Total 30-125
Berat	Komedo > 100	Pustule > 50	Kista > 5	Total > 125

Dikutip dengan perubahan kepastakaan nomor 9

Tabel 2. Pengobatan akne vulgaris berdasarkan derajat keparahan.

	Akne vulgaris		
	Derajat ringan	Derajat sedang	Derajat berat
Lini pertama	Retinoid topikal atau kombinasi*	Topikal retinoid + antimikrobia topikal atau kombinasi*	Oral antibiotik+ topikal retinoid±BPO atau kombinasi*
Lini kedua	Dapson topikal/ <i>azelaic acid/salicylic acid</i>	Dapson topikal/ <i>azelaic acid/salicylic acid</i>	Oral antibiotik+retinoid topikal±BPO atau kombinasi*
Terapi lainnya	Ekstraksi komedo	<i>Laser/light therapy, photodynamic therapy</i>	Ekstraksi komedo, <i>Laser/light therapy, photodynamic therapy</i>
Terapi memelihara	Topikal retinoid±BPO atau kombinasi*	Retinoid topikal±BPO atau kombinasi*	Retinoid topikal±BPO atau kombinasi*

*BPO/eritromisin, BPO/clindamisin, adapalen/BPO, tretinoin/klindamisin.

Dikutip dengan perubahan dari kepastakaan nomor 2

RESISTENSI ANTIBIOTIK PADA AKNE VULGARIS

Resistensi antibiotik adalah terjadinya perubahan kepekaan mikroorganisme akibat antibiotik sehingga dibutuhkan konsentrasi yang lebih tinggi untuk menghambat pertumbuhan bakteri yang resisten dibandingkan dengan galur yang peka.¹⁰ Akuisisi plasmid adalah cara yang paling sering menyebabkan resistensi antibiotik dan tidak ditemukan pada galur *P. acnes* yang resisten. Pada resistensi antibiotik, terjadi mutasi pada gen yang mengkode 23S rRNA (untuk eritromisin) dan 16S rRNA (untuk tetrasiklin). Seorang pasien dicurigai resisten terhadap antibiotik jika selama pengobatan tidak ada perbaikan klinis yang tampak, ketika respon awal diikuti

Penatalaksanaan

Pengobatan akne vulgaris berdasarkan kepada patofisiologinya, yaitu memperbaiki keratinisasi folikular, menurunkan aktifitas kelenjar sebacea, menurunkan jumlah populasi bakteri khususnya *P. acnes* dan mengurangi inflamasi.^{2,7}

Pengobatan akne vulgaris diberikan berdasarkan derajat keparahannya, akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat. Pengobatan ini dapat berupa terapi topikal dan terapi sistemik.²

dengan kekambuhan saat terapi dilanjutkan, atau ketika pasien diterapi dengan beberapa macam antibiotik tidak ada perbaikan klinis yang berarti, dan ketika pasien menunjukkan respon yang lemah.¹¹

Beberapa faktor yang dapat menyebabkan resistensi antibiotik, di antaranya: (1). Penggunaan antibiotik yang tidak tepat, pengobatan antibiotik jangka lama >12 minggu, dosis di bawah yang direkomendasikan, antibiotik sebagai monoterapi, penggunaan antibiotik oral dan topikal secara bersamaan, dan penggunaan terus menerus antibiotik dengan struktur kimia berbeda); (2). Monitoring terbatas (sistem *tracking surveillance* penggunaan antibiotik, peningkatan serta penyebaran galur yang resisten, dan kontrol infeksi silang yang tidak memadai); (3). Ketidapatuhan pasien, tidak mengguna-

kan antibiotik dengan dosis tepat, penggunaan beberapa antibiotik bersamaan, dan akses yang mudah untuk membeli antibiotik; (4). Transmisi komunitas (kontak yang erat antara individu akan menyebabkan penyebaran galur yang resisten, perjalanan ke luar negeri dan fasilitas komersial mempermudah serta mempercepat penyebaran ke seluruh dunia).¹¹

Penggunaan antibiotik topikal dan oral masih menjadi terapi standar dalam pengobatan akne vulgaris derajat sedang-berat selama lebih dari 50 tahun. Hal ini menyebabkan resistensi antibiotik meningkat. Banyak negara melaporkan bahwa lebih dari 50% galur *P. acnes* resisten khususnya terhadap golongan makrolid topikal, sehingga terapi menjadi kurang efektif.^{3,11} Berbagai antibiotik tersebut bekerja dengan menghambat pertumbuhan *P. acnes* dan produksi mediator-mediator yang mereka hasilkan. Selain itu, antibiotik juga bekerja sebagai imunomodulator dan anti-inflamasi. Efek resistensi antibiotik terhadap *P. acnes* pada pasien akne vulgaris dapat berupa penurunan respon atau kekambuhan segera setelah terapi, potensi peningkatan patogenesis *P. acnes*, serta kemungkinan perpindahan resistensi pada organisme patogen lainnya.³

Resistensi antibiotik pada akne vulgaris pertama kali dilaporkan oleh Crawford pada tahun 1979 di USA, bahwa eritromisin ditemukan resisten pada suatu isolat tunggal. Berikutnya pada tahun 1980 dilaporkan *P. acnes* resisten terhadap tetrasiklin. Sejak saat itu, antibiotik resisten terhadap *P. acnes* telah dilaporkan di banyak negara lain di dunia dengan angka yang berbeda-beda. Insiden global resistensi *P. acnes* pada antibiotik meningkat dari 20% pada tahun 1978 hingga 62% pada tahun 1996. Prevalensi tertinggi ditemukan pada negara-negara di Eropa, dengan resistensi terhadap eritromisin dan klindamisin sebanyak 45-91%, sedangkan pada tetrasiklin sebanyak 5-26.4%. Di Asia terdapat perbedaan yang besar pada prevalensi antibiotik resisten *P. acnes*; sebagai contoh di Jepang antibiotik resisten terhadap eritromisin dan klindamisin hanya sekitar 4%, sedangkan tetrasiklin dan doksisisiklin sebesar 2%. Di Korea hanya ditemukan 1 dari 33 galur (3,25%) yang diisolasi resisten terhadap klindamisin, sehingga disimpulkan resistensi antibiotik belum terlalu banyak di Korea. Sedangkan di Singapura antibiotik resisten *P. acnes* dengan eritromisin dan klindamisin sering ditemukan dengan prevalensi >50% dan tetrasiklin dan doksisisiklin > 11,5%.^{3,11-14}

Pemberian antibiotik yang tidak rasional sering dilakukan pada akne vulgaris. Di Amerika Serikat, dermatologis mewakili $\leq 1\%$ seluruh populasi dokter, namun meresepkan hampir 5% dari seluruh antibiotik. Sementara di Inggris, setidaknya 8% dari seluruh persebaran antibiotik diberikan oleh dermatologis.¹²

Penelitian oleh Luk MT, dkk (Hong Kong, 2011) menemukan dari 111 spesimen yang didapatkan dari 111 pasien, 86 adalah galur *P. acnes*. Empat puluh tujuh dari

86 (54.8%) galur ditemukan resisten terhadap satu atau lebih antibiotik. Empat puluh enam (53.5%), 18 (20.9%), 14 (16.3%), 14 (16.3%), dan 14 (16.3%) berturut-turut galur resisten terhadap klindamisin, eritromisin, tetrasiklin, doksisisiklin, dan minoksiklin. Sepuluh galur (11.6%) memiliki resistensi silang di antara golongan antibiotik *macrolide-lincosamides-streptogamines* (MLS), 1 (1.2%) galur memiliki resistensi silang dengan kelompok siklin dan 14 (16.4%) memiliki resistensi silang antara kelompok MLS dan siklin.¹¹

PERANAN BIOFILM PADA RESISTENSI ANTIBIOTIK

Biofilm merupakan kumpulan dari sel-sel mikrobial yang melekat secara ireversibel pada suatu permukaan dan terbungkus dalam matriks *extracellular polymeric substances* (EPS) yang dihasilkannya sendiri serta memperlihatkan adanya perubahan fenotip seperti perubahan tingkat pertumbuhan dan perubahan transkripsi gen dari sel planktonik atau sel bebasnya. Pembentukan biofilm dimulai dari beberapa bakteri yang hidup bebas (sel planktonik) dan melekat pada suatu permukaan, kemudian memperbanyak diri dan membentuk satu lapisan tipis (monolayer) biofilm. Pada saat ini, pembelahan akan berhenti selama beberapa jam dan pada masa ini terjadi banyak sekali perubahan pada sel planktonik, yang akan menghasilkan transisi sel planktonik menjadi sel dengan fenotip biofilm. Sel biofilm berbeda secara metabolik dan fisiologi dari sel planktoniknya.¹⁴

Beberapa faktor yang diperkirakan bertanggung jawab terhadap resistensi biofilm adalah:

1. Penurunan penetrasi dari antimikroba
Biofilm terbungkus dalam matriks eksopolimer yang dapat menghambat difusi substansi dan mengikat antibiotik. Misalnya pada fluorokuinolon yang dapat dengan mudah merusak biofilm, sehingga antibiotik ini paling efektif dalam menghambat pertumbuhan biofilm. Tapi pada antibiotik jenis lain, difusi yang lambat ini dapat memberikan kesempatan bagi enzim-enzim seperti *beta laktamase* untuk menghancurkan antibiotika. Sinergi tersebut, misalnya terjadi pada *P. aeruginosa* yang resisten terhadap antibiotika beta laktam.
2. Penurunan tingkat pertumbuhan organisme dalam biofilm

Antimikroba lebih efektif dalam membunuh sel-sel yang tumbuh dengan cepat. Beberapa antibiotika memerlukan secara mutlak sel-sel yang tumbuh dalam mekanisme penghambatannya. Contohnya seperti penisilin dan ampisilin tidak dapat membunuh sel yang tidak sedang tumbuh, sementara spektrum beta laktam yang luas seperti sefalosporin, aminoglikosida dan fluorokuinolon dapat membunuh sel yang tidak sedang tumbuh, walaupun lebih lambat.

3. Ekspresi dari gen resistensi yang spesifik dari biofilm Hal ini dapat terlihat pada resistensi biofilm bakteri *P. aeruginosa*, *multi drug resistance* (MDR) *pump* memainkan peranan penting pada konsentrasi antibiotik yang rendah. *Beta-galaktosidase* berperan dalam respon *P. aeruginosa* terhadap imipenem dan piperacilin.

UPAYA PENCEGAHAN RESISTENSI

The global alliance to improve outcomes in acne merekomendasikan beberapa strategi yang dapat dilakukan untuk mengurangi kemungkinan resistensi terhadap *P.acnes*: (1). Mengombinasikan retinoid topikal dengan antibiotik, (2). Membatasi penggunaan antibiotik untuk jangka waktu yang singkat dan menghentikannya apabila tidak ada atau sedikit perbaikan, (3). Memberikan produk yang mengandung benzoil peroksida, (4). Antibiotik oral dan topikal sebaiknya tidak digunakan sebagai monoterapi, (5). Menghindari penggunaan antibiotik oral dan topikal bersamaan, terutama jika kandungan kimianya berbeda, (6). Jangan mengganti antibiotik tanpa pertimbangan yang cukup, (7). Gunakan retinoid topikal sebagai terapi *maintenance*, dengan penambahan benzoil peroksida sebagai antimikroba jika diperlukan, (8). Hindari penggunaan antibiotik sebagai terapi *maintenance*.^{3,12,15}

PENUTUP

Resistensi antibiotik terhadap akne semakin meningkat dari waktu ke waktu. Upaya pencegahan disertai dengan pemberian antibiotik yang rasional sangat diperlukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wasitaatmadja SM. Akne, erupsi akneiformis, rosea, rinofima. Dalam: Djuanda A, Hamzah M, Aisah S, penyunting. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi ke-6. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2010.h.253-9.
2. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM. Acne vulgaris and acneiform eruptions. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, sLeffel DJ, penyunting. Fitzpatrick Dermatology in general medicine. Edisi ke-8. New York: McGraw Hill; 2012.h.897-917.
3. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Inf Dis*. 2016;1-11.
4. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Brit J Dermatol*. 2015;172:3-13.
5. Bowe WP, Shalita AR. Introduction: epidemiology, cost, and psychosocial implication. Dalam: Shalita RA, Rosso JQ, Webster GS, penyunting. Acne Vulgaris. Edisi ke-1. New-York: Informa Healthcare; 2011h.1-3.
6. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;2:1-15.
7. Nast A, Dreno B, Degitz K, Erdman R, Finlay Y. European evidence based guidelines for the treatment of acne. *J EADV*. 2012;26:1-29.
8. Shah J, Parmar D. A complete review on acne vulgaris. *JAMDSR*. 2015;3:20-24.
9. Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia. Indonesian Acne Expert Meeting. 2012.
10. Galderma Media Center Antibiotic resistance and acne treatment Tackling the challenge. 2014:1-5.
11. Luk MT, Hui M, Lee CS, Fu LH, Liu ZH, Lam LY, dkk. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong. *J EADV*. 2011:1-6.
12. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Expert Committee Recommendations for Acne Management. *Pediatrics*.2006;118(3):1188-99
13. Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol*. 2004;14:391-9.
14. Chadha T. Bacterial Biofilms: Survival Mechanisms and Antibiotic Resistance. *J Bacteriol Parasitol*. 2014;5:3
15. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, dkk. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*.2016;74:945-73.