DISERTASI

EFEKTIFITAS SERUM *AUTOLOGUS TOPIKAL* DAN KRIM *TRETINOIN 0.05%* TOPIKAL DENGAN ANALISIS *INTERLEUKIN-17 A* DAN VITAMIN A TERHADAP PERUBAHAN MANIFESTASI KLINIS PENDERITA *ACNE VULGARIS*

Effectiveness of Topical Autologous Serum and 0.05% Topical Tretinoin Cream with Analysis of Interleukin-17A and Vitamin A Serum Levels on Acne Vulgaris Clinical Manifestation

MUHLIS

C013171001

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020

EFEKTIFITAS SERUM *AUTOLOGUS TOPIKAL* DAN KRIM *TRETINOIN 0.05%* TOPIKAL DENGAN ANALISIS *INTERLEUKIN-17 A* DAN VITAMIN A TERHADAP PERUBAHAN MANIFESTASI KLINIS PENDERITA *ACNE VULGARIS*

Effectiveness of Topical Autologous Serum and 0.05% Topical Tretinoin Cream with Analysis of Interleukin-17A and Vitamin A Serum Levels on Acne Vulgaris Clinical Manifestation

Disertasi

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Doktor

Disusun dan diajukan oleh

MUHLIS

Kepada

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020

DISERTASI

EFEKTIFITAS SERUM AUTOLOGOUS TOPIKAL DAN KRIM TRETINOIN 0,05% TOPIKAL DENGAN ANALISIS KADAR INTERLEUKIN – 17A DAN VITAMIN A PADA PENDERITA ACNE VULGARIS

Disusun dan diajukan oleh

Muhlis
C013171001

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi
pada tanggal 10 Desember 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasehat,

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK
Promotor

Prof. Dr. dr. Anis Irawan Anwar, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
Ko-Promotor

Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K) FINSDV, FAADV
Ko-Promotor

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,

dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed

ABSTRACT

MUHLIS. *The Effectiveness of Autologous Serum Topical and Vitamin A Cream Topical with Analysis of Interleukin-17A Levels and Vitamin A Serum in Acne Vulgaris Patients,* (Supervised by **Muh. Nasrum Massi, Anis Irawan Arwar, Khairuddin Djawad, Siswanto Wahab, Rahmawati Minhajat, Uleng Bahrun, Ilhamjaya Patellongi, Gemini Alam,** and **Ni Nyoman Sri Budayanti)**.

The purpose of this study is to prove the content of vitamin A in autologous serum and vitamin A creams topical can reduce levels of Interleukin-17A (IL-17A) in Acne Vulgaris (AV) lesions.

This research method is a trial clinical research design with prospective methods of pre and post treatment. This research lasted for approximately 6 months. There were 70 people samples in this study divided into 2 treatment groups, each of which consisted of 35 samples consisting of the sample group receiving application autologous serum topical treatment and the sample group receiving vitamin A cream topical that was applied routinely, then observed changes in clinical manifestations by counting the number of lesions, measuring vitamin A serum levels, assessing changes in IL-17A levels before and after application.

The results showed that there were differences in IL-17A levels at degrees of AV before and after being applied to autolgous serum, as well as differences in IL-17A levels at degrees of AV before and after vitamin A cream topical are applied. Based on the Wilcoxon paired sample test with a p value of <0.05, the results show that there are differences in degrees of AV before and after the groups are applied autologous serum or vitamin A cream topical.

Keyword: Autologous Serum, Acne Vulgaris, IL-17A, Vitamin A Topical, Vitamin A Serum

ABSTRAK

MUHLIS. *Efektivitas Serum Autologous Topikal dan Krim Vitamin A Topikal dengan Analisis Kadar Interleukin-17A dan Vitamin A Serum pada Penderita Acne Vulgaris* (dibimbing oleh Muh. Nasrum Massi, Anis Irawan Anwar, Khairuddin Djawad, Siswanto Wahab, Rahmawati Minhajat, Uleng Bahrun, Ilhamjaya Patellongi, Gemini Alam, Ni Nyoman Sri Budayanti).

Penelitian ini bertujuan membuktikan kandungan vitamin A dalam serum *autologous* dan krim vitamin A topikal dapat menurunkan kadar interleukin-17A (IL-17A) pada lesi acne vulgaris (AV).

Penelitian ini merupakan rancangan penelitian uji klinis dengan metode prospektif pre dan *posttreatment*. Penelitian berlangsung selama kurang lebih 6 bulan. Sampel sebanyak 70 orang yang terbagi dalam 2 kelompok perlakuan. Setiap kelompok masing-masing sebanyak 35 sampel yang terdiri atas kelompok sampel yang mendapatkan perlakuan aplikasi serum autologous topikal dan kelompok sampel yang mendapatkan krim vitamin A yang diaplikasikan secara rutin pada malam hari. Kemudian, diamati topikal perubahan manifestasi klinis dengan cara menghitung jumlah lesi, mengukur kadar vitamin A serum, menilai perubahan kadar IL-17A sebelum dan setelah aplikasi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar IL-17A pada derajat AV sebelum dan setelah diaplikasikan serum autolgous selama 28 hari. Demikian juga, terdapat perbedaan kadar IL-17A pada derajat AV sebelum dan setelah diaplikasikan krim vitamin A topikal. Uji sampel berpasangan Wilcoxon dengan nilai $P < 0.05$ menunjukkan perbedaan derajat AV sebelum dan setelah, baik pada kelompok yang diaplikasikan serum autologous maupun krim vitamin A topikal.

Kata kunci: acne vulgaris, IL-17A, serum autologous, vitamin A serum, vitamin A topical

KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
PUSAT BAHASA

KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama	: Muhlis
NIM	: C013171001
Program Studi	: Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang	: S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

Efektifitas Serum Autologous dan Krim Tretinoin 0.05% Topical dengan Analisis Kadar Interleukin -17A dan Vitamin A pada Penderita Acne Vulgaris.

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar,

Yang menyatakan,

Muhlis

DAFTAR TIM PENGUJI

Promotor : Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK

Ko-Promotor : Prof. Dr. dr. Anis Irawan Anwar, Sp.KK(K),FINSDV,FAADV

Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K),FINSDV,FAADV

Anggota : Dr. dr. Ni Nyoman Sri Budayanti, Sp.MK(K)

Prof. Gemini Alam, M.Si, Apt

Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K),FINSDV,FAADV

Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes

dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM

dr. Uleng Bahrun, Ph.D, Sp,PK(K)

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Muhlis

Nomor Pokok : C013171001

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Makassar, Desember 2020

Yang Menyatakan,

MUHLIS

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi yang berjudul “Efektifitas Serum *Autologus Topikal* dan Krim *Tretinoin 0.05%* Topikal dengan Analisis *Interleukin-17 A* dan Vitamin A terhadap Perubahan Manifestasi Klinis Penderita *Acne Vulgaris*”. Disertasi ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Doktor dalam bidang Ilmu Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Segala wujud bakti dan kasih sayang penulis persembahkan dengan penuh hormat kepada kedua orang tua dan mertua tercinta, ayahanda Muh Yunus, ayahanda Prof. Dr. A. Pawennari Hijjang, M.A ibunda Andi Irisa Karaka serta ibunda Dra. Andi Jawidah atas segala doa, dukungan, pengertian, kesabaran dan pengorbanan yang tidak terhingga sehingga penulis bisa menjadi seperti sekarang ini. Teruntuk Istriku dr. Andi Dhini Alfiandari, MARS, putri tercintaku Andi Aqilza Zhaum Mayrazqi Muhlis, terima kasih atas dukungan dan semangat yang telah diberikan selama proses penyusunan disertasi ini. Seluruh pihak yang telah membantu, terima kasih untuk doa dan dukungan yang selalu diberikan kepada penulis.

Proses penyusunan disertasi ini tentunya tidak lepas dari peran berbagai pihak. Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis ucapkan kepada **Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK** selaku promotor, **Prof. Dr. dr. Anis Irawan Anwar, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV**, dan **Dr. dr.**

Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV selaku Co-promotor yang penuh kesabaran meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan bimbingan dan arahannya kepada penulis mulai dari awal hingga akhir penulisan disertasi ini.

Melalui kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA** selaku Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi program studi S3 Ilmu Kedokteran di Universitas Hasanuddin.
3. **dr. Agussalim Bukhari, Ph.D, Sp.GK(K)** selaku Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan saran dan masukan demi kesempurnaan disertasi ini.
4. Dewan Penguji, **Prof. Gemini Alam, M.Si, Apt, Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV, Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes, dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM,** dan **dr. Uleng Bahrun, Ph.D, Sp,PK(K)** atas kesediaan dan meluangkan waktu untuk menguji sekaligus memberikan bimbingan, saran dan masukan dalam penyelesaian disertasi ini.
5. **Dr. dr. Ni Nyoman Sri Budayanti, Sp.MK(K)** selaku Penguji Eksternal, atas koreksi dan masukan dalam penyusunan disertasi ini dan

kesediaan beliau meluangkan waktu untuk menghadiri rangkaian ujian yang dijalani penulis.

6. Seluruh staf dosen pengajar Prodi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bekal ilmu yang sangat bermanfaat bagi penulis.
7. Seluruh staf administrasi Prodi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin Pak Akmal, kak Mumu, dan kak Rahmat yang telah banyak membantu dari awal studi hingga tahap penyelesaian studi.
8. Terkhusus pula kepada **Kakakku Nur Hidayah,S.Si Apt, Kakak Ipar Andi Muhammad Arief,SE** dan **Adik Iparku Andi Dhidit Dwiputra Parenrengi,S.Ked**, **Keponakanku Andi Ailsa Aqilah Putri, Andi Aqlan Ukail Putra, Andi Afkar Dirgadiyasta Dwi Putra, Andi Athariz Alfarizqi Tri Putra**, seluruh **Keluarga Besar Andi Karaka**, **Andi Mattarima**, **Abdul Naim** tak lupa penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bantuan, motivasi, dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini dengan baik.
9. Sahabatku serta teman-teman seperjuangan prodi S3 Ilmu Kedokteran khususnya Angkatan 2017 (1), terima kasih atas bantuan, dukungan dan motivasi serta kebersamaan kita selama menempuh studi.
10. **Kepala Departemen dermatolgi dan venereologi FK UNHAS Dr. dr. Siswanto Wahab,Sp.KK(K), FINSDV,FAADV** dan seluruh guru guru, resdien keluarga besar departemen dermatolgi dan venereologi FK UNHAS yang selalu memberikan dukungan, arahan, bimbingan dan motivasi.

11. **Five Stars** saudara seperjuangan PPDS Derven FK UNHAS Periode Januari 2013 dr. Ramona Utami, Sp.KK.,M.Kes, dr. Suci Budhiani, Sp.KK.,M.Kes, dr. Suci Nugraeni Tahir, Sp.KK.,M.Kes, dr. Solecha Setiawati, Sp.KK.,M.Kes serta **Sahabatku Google** dr. Airin N Mappewali, Sp.KK(K).,M.Kes, dr. Widya Widita, Sp.KK(K)., M.Kes, dr. Idrianti Idrus, Sp.KK.,M.Kes, Dr.dr.Muji Iswanty,SH.,MH.,Sp.KK.,M.Kes, dr. Suci Budhiani,Sp.KK.,M.Kes yang selalu memberikan dukungan dan doanya.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada seluruh pihak yang namanya tidak tercantum dalam prakata ini namun telah banyak membantu dan memberikan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan disertasi ini.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang jauh lebih baik dan melipatgandakan amal kebaikan seluruh pihak yang telah membantu penyelesaian disertasi ini dan semoga disertasi ini dapat mendatangkan manfaat dan kemaslahatan bagi banyak orang.

Kami selalu terbuka terhadap bimbingan, saran dan kritik membangun guna pengembangan dan penyempurnaan hasil penelitian disertasi ini. Akhirnya hanya kepada Allah SWT kami bermunajat dan berdoa semoga segala usaha dan kerja keras penulis dalam rangka penyusunan dan penyelesaian hasil penelitian disertasi ini senantiasa mendapat ridho-Nya sehingga berguna bagi pengembangan khasanah keilmuan.

Makassar, Desember 2020

Penulis,

MUHLIS

ABSTRAK

Pendahuluan : Acne vulgaris merupakan penyakit inflamasi kronis unit polisebasea yang penyebabnya multifaktorial yang sering terjadi pada usia remaja dan dewasayang sampai saat ini masih menjadi masalah karena dapat menyebkan timbulnya scar acne akibat lesi acne vulgaris sehingga menyebabkan orang kurang percaya diri. Modalitas terapi bervariasi tergantung dari derajat acne vulgaris. Dalam beberapa tahun terakhir penggunaan serum darah dalam bidang dermatologi mulai diteliti karena memiliki komponen unik yang dapat dijadikan sebagai terapi termasuk terapi acne vulgaris.
Tujuan : Peneliti ingin melihat perubahan klinis acne vulgaris dengan analisis kadar IL-17A dan vitamin A sebelum dan setelah aplikasi serum autologous dan krim tretinoin 0.05%.
Material dan Metode : Penelitian ini merupakan uji klinik pre dan post treatment dengan melibatkan 70 orang penderita acne vulgaris yang dibagi dalam 2 kelompok masing-masing berjumlah 35 orang mendapatkan aplikasi serum autologous dan krim tretnoin 0.05% selama 28 hari.
Hasil : Terdapat perbedaan kadar IL-17A pada derajat AV sebelum dan setelah diaplikasikan serum autolgous dan krim tretinoin 0.05%. Berdasarkan uji sampel berpasangan *Wilcoxon* dengan nilai P < 0.05 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan derajat AV sebelum dan setelah diaplikasikan serum autologous maupun krim tretinoin 0.05% topikal.
Kesimpulan : Penggunaan serum autologous dan krim tretinoin 0.05% keduanya memberikan perbaikan lesi pada acne vulgaris.

Kata Kunci : *Acne Vulgaris, IL-17A,* Krim Tretinoin *0.05%, Serum Autologous, Vitamin A Serum*

ABSTRACT

Background: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of pilosebaceous unit caused by multifactorial which often occurs in adolescents and adults, yet it becomes a problem because it can cause scar acne due to acne vulgaris lesions, causing people to lack confidence. Treatment modality varies depend on the degree of acne vulgaris. In recent years, the study of blood serum use among dermatology field has begun because it has a unique component to be used as a therapy, including acne vulgaris therapy. This study aims to see the clinical changes in acne vulgaris by analyzing clinical lesion, lesional IL-17A, and serum vitamin A levels before and after the application of autologous serum and 0.05% tretinoin cream.
Material and Method: This study was a pre and post treatment clinical trial involving 70 people with acne vulgaris who were divided into 2 groups, each with 35 people, obtained 0.05% autologous serum and tretinoin cream application for 28 days.
Result: There was a difference in IL-17A level at the AV degree before and after autologous serum and 0.05% tretinoin cream application. Wilcoxon paired sample test indicated that there were differences in AV degrees before and after application of autologous serum or 0.05% topical tretinoin cream.
Conclusion: Use of both autologous serum and 0.05% tretinoin cream improved acne vulgaris.

Keywords: Acne Vulgaris, IL-17A, 0.05% Tretinoin Cream, Autologous Serum, Vitamin A Serum.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL ..... **ii**
HALAMAN PENGESAHAN ..... Error! Bookmark not defined.
DAFTAR TIM PENGUJI ..... **vi**
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI ..... **viii**
PRAKATA ..... **ix**
ABSTRAK ..... **xiv**
ABSTRACT ..... **xv**
DAFTAR ISI ..... **xvi**
DAFTAR TABEL ..... **xviii**
DAFTAR GRAFIK ..... **xix**
DAFTAR GAMBAR ..... **xx**
DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN ..... **xxi**
BAB I **23**
PENDAHULUAN **23**
A. Latar Belakang Masalah **23**
B. Rumusan Masalah **26**
C. Tujuan Penelitian **26**
1. Tujuan Umum 26
2. Tujuan Khusus 26
D. Manfaat Penelitian **27**
E. Hipotesis Penelitian **27**
BAB II **28**
TINJAUAN PUSTAKA **28**
A. Tinjauan Acne Vulgaris **28**
1. Etiopatogenesis 28
2. Gambaran Klinis 44
3. Penatalaksanaan 46
4. Serum *Autologous* 79
B. Kerangka Teori **84**
C. Kerangka Konsep **85**
D. Variabel Penelitian **86**
E. Definisi Operasional **86**
F. Prosedur Kerja Elisa **87**
BAB III **90**
METODE PENELITIAN **90**
A. Desain Penelitian **90**

B. Lokasi dan Waktu Penelitian **90**
C. Populasi dan Sampel Penelitian **90**
1. Populasi 90
2. Sampel Penelitian 90
D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi **92**
E. Izin Penelitian dan *Ethical Clearance* **93**
F. Prosedur Penelitian **93**
G. Prosedur Pengambilan Spesimen **95**
1. Spesimen Serum 95
2. Pemeriksaan Kadar Vitamin A dan Kadar IL- 17 95
H. Alur Penelitian **98**
I. Kriteria Obyektif **99**
J. Pengolahan Data **99**

BAB IV **100**

HASIL DAN PEMBAHASAN **100**
A. Hasil Penelitian **100**
B. Pembahasan **113**

BAB V **139**

KESIMPULAN DAN SARAN **139**
A. Kesimpulan **139**
B. Saran **139**

DAFTAR PUSTAKA **140**

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1	Uji Normalitas Shapiro-Wilk Kadar Vitamin A pada Penderita Acne Vulgaris	92
2	Uji Non Parametrik 2 sampel tidak berpasangan Mann Whitney U	92
3	Tes Normalitas Kolmogorov-Smirnov Derajat Acne Vulgaris pada Kelompok Aplikasi Serum Autologous dan Krim tretinoin 0.05%	93
4	Uji Mann Whitney U dan Wilcoxon Derajat Acne Vulgaris	94
5	Uji Beda Derajat Acne Vulgaris Sebelum dan Setelah pada Kelompok Aplikasi serum Autologous dan krim tretinoin 0.05%	94
6	Uji Normalitas Kolmogorov Kadar Interleukin 17-A sebelum dan setelah aplikasi serum autologous dan krim tretinoin 0.05%	96
7	Kadar IL-17A pada Uji Beda Non Paramaterik 2 Sampel Berpasangan Wilcoxon	96

DAFTAR GRAFIK

Nomor		Halaman
1	Kadar Vitamin A pada Penderita Acne Vulgaris	93
2	Uji Beda Derajat Acne Vulgaris sebelum dan setelah pada Kelompok Aplikasi Serum Autologous dan Krim Tretinoin 0.05%	95
3	Kadar IL-17A Sebelum Dan Setelah Aplikasi pada kelompok Serum Autologous dan Krim Tretinoin 0.05%	97
4	Perbandingan Kadar IL-17A Sebelum Dan Setelah Aplikasi Pada Kelompok Serum Autologous Dan Krim Tretinoin 0.05%	98

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1	Kerangka Teori	70
2	Kerangka Konsep	71
3	Alur Penelitian	84
4	Gambaran Klinis Masing Masing Kelompok Perlakuan Sebelum Dan Setelah Aplikasi Serum Autologous Topikal Dan Krim Vitamin A Topikal	87

DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN

Istilah/ Singkatan	Arti dan Keterangan
AV	*Acne Vulgaris*
Th-17	*T helper-17*
IL-17A	*Interleukin-17A*
Th-1	*T helper 1*
ELISA	*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
ATRA	*All-Trans Retinoic Acid*
RXR	*Retinoid Reseptor X*
TLRs	*Toll-Like Reseptor*
PRR	*Pattern Recognition Receptors*
MMPs	*Matriks Metalloproteinase*
DHT	*5a-dihidrotestosteron*
et al.	et alii, dan kawan-kawan
MUFAs	*Monounsaturated Fatty Acid*
PPARs	*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*
LH	*Luteinizing Hormone*
FSH	*Follicle Stimulating Hormone*
EE	*Etinil Estradiol*
LOCAH	*Late Onset Congenital Adrenal Hyperplasia*
DHEAS	*Dehydroepiandrosterone Sulfate*
PDT	*Photodynamic Therapy*
ALA-PDT	5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy
KTP	*Kalium Titanyl Phosphate*
PRP	*Platelet Rich Plasma*
PPP	*Platelet Poor Plasma*
PDGF	*Platelet-Derived Growth Factor*
IGF	*Insulin-Like Growth Factor*

VEGF	*Vascular Endothelial Growth Factor*
TNF	*Tumor Necrosis Factor*
EGF	*Epitel Growth Factor*
EDTA	*Ethylenediaminetetraacetic*
TGF-b1	*Transforming Growth Factor* b1
FGF	*Fibroblast Growt Factor*
PDGF	*Platelet - Derived Growth Factor*
EGF	*Epidermal Growth Factor*
HGF	*Hepatocyte Growt Factor*
FDA	*Food And Drug Administration*
BPO	*Benzoyl Peroxide*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Acne vulgaris (AV) adalah peradangan kronik dari unit folikel pilosebasea, penyebabnya multifaktor dengan gambaran klinis berupa komedo, papul, pustul, nodus dan kista. Penyebab pasti AV masih belum diketahui, namun telah dikemukakan beberapa etiologi yang diduga turut berperan, terdiri atas faktor intrinsik yaitu genetik, ras, hormonal dan faktor ekstrinsik: stres, iklim/suhu/kelembaban, kosmetik, diet dan obat-obatan (Aydemir 2014; Wasitaatmaja et al. 2016).

Acne vulgaris sering dijumpai ditandai dengan adanya keterlibatan androgen, hiperkeratosis folikular, ekskresi sebum meningkat, kolonisasi *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) dan inflamasi (Kelhälä et al. 2014). Lesi *acne* subklinis paling awal adalah komedo, yang diakibatkan oleh peningkatan proliferasi dan retensi keratinosit infendibular. Sitokin IL-1a mungkin memiliki peran dalam inisiasi mikrokomedo, karena mampu menginduksi hipereklotitas keratinosit. Pembentukan komedo didahului oleh infiltrat mononuklear yang terutama makrofag sel T CD4+ dan CD68+. Sel T CD4+ adalah leukosit utama pada infiltrat inflamasi awal pada lesi *acne* (6-72 jam). Neutrofil muncul semakin banyak pada lesi 24 dan 72 jam yang kemudian secara klinis menjadi pustul. Telah diduga bahwa *P. acnes* terlibat dalam memicu munculnya inflamasi acne melalui *Toll-Like Reseptor* (TLRs). *Toll-like Reseptor* terlibat dalam pengenalan beberapa molekul

mikroba terutama pada bakteri gram positif dan juga ragi. *T helper-17* (Th-17) dapat berkontribusi terhadap respon inflamasi pada *acne*. *P. acnes* telah dibuktikan dapat menstimulus produksi IL-17a dan IFN-c pada sel mononuklear darah perifer. Jalur Th-17 teregulasi baik pada tingkat RNA dan protein pada lesi *acne vulgaris* sehingga terapi yang menargetkan sistem Th-17 pada *acne* berat dapat digunakan. *Interleukin-17A* dan IL-17 F adalah sitokin kunci untuk pengenalan dan pengaktifan neutrofil dan menargetkan lesi yang berbeda termasuk keratinosit, sel endotel, monosit, fibroblas yang menginduksi mediator *pro-inflamasi* diantaranya IL-6, TNF-a, IL-1b, PGE2, Nitrat oksida, matriks metaloproteinase dan kemokin (Aydemir 2014; Wasitaatmaja et al. 2016).

Sel Th-17 merupakan reseptor yang kuat pada jaringan inflamasi yang dikaitkan dengan berbagai macam penyakit inflamasi dan penyakit autoimun. imunomodulator seperti ATRA (all-trans retinoic acid) dan 1,25D3 (1,25-dihidroxyvitamin D3) serta RXR (retinoid reseptor X) sebagai reseptor yang paling umum untuk sinyal retinoid dan telah di uji sebagai agen terapi potensial pada beberapa penyakit teramasuk penyakit autoimun dan inflamasi. Peningkatan produksi IL-17 telah di teliti sebagai respon terhadap mikroba patogen dan pada penyakit inflamasi kulit seperti psoriasis. Pada penyakit infeksi dan inflamasi umumnya Th1, Th-2 atau Th-17 berdasarkan kumpulan sel T yang terlibat dalam pertahanan host atau patogenesis penyakit. Vitamin A dan Vitamin D sebagai reseptor paling sering dan

berfungsi untuk menghambat perkembangan dan diferensiasi sel Th-17 terkait dengan *P. acnes* (Anis A I. 2013).

Tretinoin adalah salah satu bentuk vitamin A yang merupakan agen komedolitik standar yang digunakan dalam pengobatan *acne* untuk mengatur deskuamasi epitel, yang mencegah penyumbatan unit *pilosebaceous*, juga memiliki sifat anti-inflamasi dan telah digunakan sebagai pengobatan topikal untuk acne selama lebih dari tiga dekade. Retinoid topikal adalah terapi lini pertama yang efektif untuk acne komedonal dan inflamasi. Vitamin A adalah agen komedolitik standar yang digunakan dalam perawatan acne untuk mengatur deskuamasi epitel (meningkatkan *turn over*), mengurangi produksi sebum sehingga mencegah penyumbatan unit polisebasea. Selain itu, juga memiliki efek anti inflamasi (Aydemir 2014).

Penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh (Muhlis et. al 2017) menggunakan serum autologous yang telah diberikan *doxycicline* dosis tunggal 100mg 2 jam sebelumnya, menunjukkan hasil adanya penurunan jumlah lesi *acne vulgaris* setelah diaplikasikan selama 28 hari. Dari penelitian tersebut menduga perbaikan lesi *acne vulgaris* karena ada pemberian *doxycicline*. Berdasarkan penelitian tersebut, peneliti ingin melihat penggunaan serum autologous tanpa pemberian antibiotik. Dalam beberapa tahun terakhir penggunaan serum darah dalam bidang dermatologi mulai diteliti karena memiliki komponen unik yang dapat dijadikan sebagai terapi termasuk terapi *acne vulgaris*.

B. Rumusan Masalah

Apakah serum *Autologou*s topikal dan krim tretinoin 0.05% topikal dapat menurunkan kadar IL-17A pada lesi *Acne Vulgaris*?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Membuktikan penggunaan serum autologous topikal dan krim tretinoin 0.05% topikal dapat menurunkan kadar IL-17A pada lesi *Acne Vulgaris*.

2. Tujuan Khusus

a. Menentukan derajat AV sebelum dan setelah diaplikasikan serum autologus topikal selama 28 hari.
b. Menentukan derajat AV sebelum dan setelah diaplikasikan krim tretinoin 0.05% topikal selama 28 hari.
c. Membandingkan derajat AV sebelum dan setelah aplikasi serum autologous topikal dan krim tretinoin 0.05% topikal.
d. Mengukur kadar vitamin A serum pada derajat AV sebelum diaplikasikan serum autologous.
e. Mengukur perbandingan kadar IL-17A lesi acne pada derajat AV sebelum dan setelah diaplikasikan serum autologous topikal dan krim tretinoin 0.05% topikal selama 28 hari.
f. Menganalisis hubungan vitamin A serum dengan kadar IL-17A pada lesi AV terhadap perubahan manifestasi klinis AV.

D. Manfaat Penelitian

1. Sebagai alternatif dalam pengobatan AV terutama pada penderita yang memiliki kontraindikasi penggunaan obat sistemik dan alergi terhadap terapi topikal konvensional.
2. Menjadi referensi dalam penulisan karya ilmiah terutama dalam penatalaksanaan AV.
3. Menjadi dasar penelitian selanjutnya.

E. Hipotesis Penelitian

Serum autologous topikal dan krim tretinoin 0.05% topikal setelah diaplikasikan dapat menurunkan kadar IL-17A pada lesi acne sehingga dapat mempengaruhi terjadinya perbaikan lesi *acne vulgaris*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Acne Vulgaris

1. Etiopatogenesis

Acne vulgaris (AV) adalah gangguan kronis multifaktorial dari folikel pilosebaceous pada kulit manusia dan patogenesisnya belum sepenuhnya dipahami. Sifat inflamasi *acne* telah dikaitkan dengan respon imun host pada target *Propionibacterium acnes*, bakteri komensial kulit manusia yang ditemukan di folikel pilosebaseus (Agak et al. 2014).

Patogenesis *acne* dimulai dengan keratinisasi abnormal yang menyebabkan impaksi dan distensi bagian bawah infundibulum, kemudian membentuk komedo. Faktor-faktor lain termasuk interaksi kompleks antara produksi sebum, dengan perubahan komposisi lipid, hipersensitivitas terhadap stimulasi androgen, *Propionibacterium acnes*, dan sitokin inflamasi lokal yang diuraikan oleh sistem kekebalan tubuh bawaan. Sistem imun bawaan (respons cepat tetapi tidak ada memori untuk patogen spesifik) yang menjadi dasar inflamasi pada patogenesis acne. Melalui barier fisik dan lingkungan asam stratum korneum (yang membatasi kolonisasi bakteri), kulit sebagai pertahanan lini pertama dalam sistem kekebalan tubuh bawaan. Kulit juga menguraikan faktor larut (termasuk faktor pelengkap, peptida antimikroba, kemokin, dan sitokin) dan mengekspresikan reseptor pengenalan pola*/pattern recognition receptors*

(PRR) yang memediasi respon inflamasi terhadap pola molekuler terkait patogen atau *expresses pattern recognition receptors* (PRRs) *that mediate inflammatory responses against pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) (Das & Reynolds 2014).

Toll-like Receptors (TLRs) adalah subtipe PRR yang dapat mengaktifkan respon imun bawaan melalui keratinosit, neutrofil, monosit/makrofag, sel natular killer, dan sel dendritik (termasuk sel Langerhans). Ada hampir 12 buah TLR yang berbeda, tetapi TLR2 dan TLR4 tampaknya spesifik untuk patogenesis *acne*. Ligan mikroba (seperti *P. acnes*) dapat mengaktifkan beberapa jalur yang akhirnya menyatu untuk mengaktifkan faktor nuklear (NF) - faktor transkripsi $\kappa\beta$. Pelepasan sitokin inflamasi (seperti interleukin [IL] -1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, dan *Tumor Necrosis Factor* [TNF] -α) memediasi kerusakan patogen melalui sel efektor. Aktivasi TLR juga menyebabkan pelepasan peptida antimikroba. Sitokin dimediasi TLR juga menginduksi *matriks metalloproteinase* (MMPs) yang memainkan peran dalam inflamasi *acne*, penghancuran matriks dermal, dan pembentukan bekas luka (Das & Reynolds 2014).

Inflamasi inisiasi dan propokasi patogenesis *acne*. IL-1a adalah sitokin komedogenik, dan satu hipotesis untuk stimulasi IL-1a adalah peningkatan produksi sebum dan penurunan asam linoleat (yang berkontribusi terhadap hilangnya penghalang kulit). Faktor-faktor lain yang mendorong ekspresi IL-1 termasuk induksi TLR2 oleh *P. acnes* dan dimediasi transkripsi NF-$\kappa\beta$ (dirangsang oleh squalene teroksidasi). Sekresi

IL-1 oleh keratinosit dimediasis oleh aktivasi TLR (2 dan 4) oleh *P. acnes*, yang mempromosikan proliferasi keratinosit lebih lanjut, migrasi, dan produksi IL-1. Studi *in vitro* telah menunjukkan bahwa IL-1 diperlukan untuk pembentukan komedo. Studi menunjukkan bahwa blokade reseptor IL-1a menghambat hiperkeratinisasi foluler, mendukung gagasan bahwa lingkungan inflamasi diperlukan untuk patogenesis acne dan prosesnya adalah IL-1 spesifik. *Follicular IL-1a* menstimulasi sel-sel endotel vaskular sekitarnya untuk mengevaporasi penanda-penanda inflamasi lebih lanjut (*E-selectin*, molekul adhesi sel vaskular-1, molekul adhesi interselular-1, dan antigen-leukosit manusia-DR) (Das & Reynolds 2014).

Subklinis mikro komedo adalah lesi *acne* awal yang matur menjadi komedo dan lesi inflamasi yang terlihat secara klinis. Lesi *acne* menunjukkan tingkat faktor inflamasi yang lebih tinggi daripada kulit normal, dengan inflamasi dan hiperproliferasi epitel folikel, bahkan pada tingkat mikro komedo. Sementara itu sebelumnya diduga bahwa keratinisasi abnormal terjadi pertama, penelitian terbaru menunjukkan bahwa ekspresi IL-1a (ditemukan dalam komedo terbuka) mendahului keratinisasi abnormal. Hiperkeratinisasi dihasilkan dari hiperproliferasi epitel folikel dan retensi keratinosit, sehingga membentuk sumbatan keratin pada infundibulum foluler. Hiperproliferasi epitel (pembentukan komedo) di picu oleh peningkatan dan kepekaan terhadap androgen, komposisi lipid sebum, pertumbuhan berlebih *P. acnes*, dan sitokin lokal. Biofilm yang diproduksi oleh *P. acnes* juga berkontribusi terhadap pembentukan komedo dengan

membatasi desquasi keratinosit duktus dan menyebar ke infundibulum (Das & Reynolds 2014).

Sebum terdiri dari trigliserida dan asam lemak bebas (57,5%), ester lilin (26%), squalene (12%), kolesterol ester (4,5%) dan memberikan lubrikasi dan hidrasi, fotoproteksi UVB, dan antioksidan lipofilik untuk kulit/rambut. Asam oleat dan palmitoleat sebum juga bersifat antibakteri (Das & Reynolds 2014).

Peningkatan produksi sebum adalah karakteristik pasien acne. Pertumbuhan kelenjar sebaseus dan konsekuen peningkatan ekskresi sebum adalah fenomena yang dialami oleh semua remaja, tetapi hanya dalam beberapa kasus tampaknya dikaitkan dengan regulasi metabolisme lipid yang salah. Beberapa variasi dalam metabolisme lipid telah dijelaskan pada pasien *acne*, termasuk penurunan jumlah asam linoleat. Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa desaturasi asam lemak sebaseus dapat berkontribusi untuk pengembangan *acne*, peningkatan rasio jenuh/*monounsaturated* bersama dengan penurunan dalam desaturasi enzimatik C16:0 tampaknya berkorelasi dengan jumlah lesi dan perbaikan klinis. Ciri khas sebum pada pasien *acne* adalah adanya *lipoperoxides*, terutama karena peroksidasi squalene dan penurunan tingkat vitamin E, antioksidan sebum utama. Pembentukan reaksi inflamasi tampaknya memulai hiperkeratinisasi *acroinfundibulum* dan manifestasi lesi acne. Dalam konteks ini, baik *lipoperoxida* dan *monounsaturated fatty acid* (MUFAs) mampu menginduksi perubahan dalam proliferasi keratinosit dan

diferensiasi, sedangkan peroksida mampu menginduksi produksi sitokin *pro-inflamasi* dan *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPARs). Selain itu, terjadinya dermatitis seboroik dikaitkan dengan perubahan kualitas lipid sebum, yaitu penurunan tingkat asam lemak tak jenuh dan vitamin E (Kurokawa et al. 2009).

Produksi sebum sebagian diatur oleh androgen dan retinoid. Reseptor androgen terletak di dalam lapisan basal kelenjar sebaseus dan keratinosit, dan androgen meningkatkan pertumbuhan kelenjar sebasea dan sekresi sebum. Sedangkan retinoid sistemik menghambat diferensiasi sebosit dan menyebabkan penyusutan kelenjar sebaseus. *Protein perifer proliferator peroksisom* (PPARs) adalah faktor transkripsi nuklear yang dimerize dengan reseptor retinoid untuk mengatur produksi sebum dan diferensiasi keratinosit. Temuan baru menunjukkan bahwa kelenjar sebaseus juga terlibat dalam fungsi neuroendokrin dan respon stres. Misalnya, melanokortin (hormon stimulasi melanosit dan hormon adrenokortikotropik) dan hormon pelepas kortikotropin (sebagai respons terhadap tekanan fisiologis) berikatan dengan reseptor masing-masing dalam kelenjar sebaseus untuk merangsang produksi sebum. *Insulin-like growth factor-1* dapat menginduksi respon sterol pengikatan protein-1 (SREBP-1), yang menstimulasi kelenjar sebaseus lipogenesis (Das & Reynolds 2014).

Produksi sebum diperlukan tetapi tidak cukup untuk patogenesis acne, dan komposisi lipid sebum dapat mempengaruhi inflamasi.

Perubahan dalam komposisi lipid sebum (seperti peningkatan desaturasi asam lemak bebas, *squalene*, dan *squalene peroxide*, atau penurunan kadar asam linleic) telah dikaitkan dengan hiperkororasi folikuler melalui modulasi langsung dan tidak langsung dari sistem kekebalan tubuh bawaan. Produk peroksidasi lipid dapat meningkatkan sitokin inflamasi (termasuk IL-1a) dan mengaktifkan PPAR, terutama PPARa. Squalene teroksidasi juga meningkatkan regulasi *5-lipoxygenase* (5-LOX), yang mendorong konversi asam arakidonat menjadi leukotrien B4 dan perekrutan sel-sel inflamasi berikutnya melalui PPARa. *Protein perifer proliferator peroksisom* (PPAR) mengaktifkan sel T melalui protein aktivator 1 (AP-1) dan pengaturan transkripsi NF-κβ (Das & Reynolds 2014).

Kelenjar sebasea telah dibuktikan dapat mengekspresikan semua enzim yang diperlukan untuk biosintesis testosteron de novo dari kolesterol, dari 5a-reduktase zat yang dicerna dalam produk susu atau dari sirkulasi *dehydroepiandrosteroneI* (Kurokawa et al. 2009).

Inflamasi perifer terkait sebum dengan proliferasi *P. acnes*. Kelenjar sebaseus dan lipid sebum menyediakan pengaturan anaerobik untuk pertumbuhan *P. acnes*. Sebum melewati duktus folikular, lipase yang diproduksi oleh *P. acnes* menghidrolisis trigliserida menjadi asam lemak bebas pro-inflamasi. *Pronebakterium acnes* juga mengikat TLR2 dan TLR4 pada kelenjar sebaseus untuk merangsang produksi sebosit peptida antimikroba (HbD1 dan HbD2) dan inflamasi sitokin (TNFa, IL-1a, dan IL-8).

Hal ini menunjukkan peran kelenjar sebaseus dalam pengenalan patogen dan stimulasi sistem kekebalan tubuh bawaan (Agak et al. 2014).

Sistem respon imun adaptif juga memainkan peran penting dalam peradangan pada *acne*, yang dihasilkan dari perekrutan limfosit T helper 1 (Th1) yang diaktifkan pada lesi acne awal. Sedangkan fungsi sel imun bawaan dan sel Th1 pada peradangan *acne* telah diteliti, peran sel Th17 dalam acne belum dapat dijelaskan (Agak et al. 2014).

Sel-sel Th17 ditandai dengan produksi IL-17A dan IL-17F yang merupakan familial IL-17. Interleukin 17A (IL-17A) dan IL-17F menargetkan sebagian besar sel nonlymphoid, termasuk fibroblas, keratinosit, sel endotel dan makrofag dan menginduksi produksi sitokin seperti TNF-α, IL-6, GM-CSF, dan *matriks metalloproteinase* (Damsker et al. 2010; Kolls & Lindén 2004). Selain IL-17A dan F, sel Th17 menghasilkan IL-6, IL-21 dan IL-22 dan menunjukkan fungsi efektor yang berbeda dari sel Th1 dan Th2 (Harrington et al. 2005; Langrish et al. 2005; Liang et al. 2006; Nurieva et al. 2007; Park et al. 2005; Zheng et al. 2007; Zhou et al. 2007). Hasil penting dari efek ini adalah peradangan jaringan kronis lokal, yang sering dikaitkan dengan destruksi matriks ekstraseluler. Sel Th17 merupakan induksi kuat pada peradangan jaringan dan telah dikaitkan dengan patogenesis banyak penyakit autoimun seperti *psoriasis, rheumatoid arthritis*, penyakit *Crohn* dan *multiple sclerosis* (Agak et al. 2014).

Faktor-faktor patofisiologi yang paling menonjol mempengaruhi perkembangan acne adalah hiperplasia kelenjar sebaseus dengan

hiperseborea, perubahan dalam pertumbuhan dan diferensiasi keratinosit folikel, kolonisasi *propionibacterium acnes* pada folikel, inflamasi dan reaksi kekebalan (Agak et al. 2014).

Lesi utama *acne* adalah mikro komedo yang tidak terlihat oleh mata telanjang tetapi membutuhkan penanganan khusus yang berkaitan dengan pengembangan strategi terapeutik. Mikro komedo mewakili lesi prekursor yang berkembang menjadi komedo noninflamasi atau makula inflamasi, papul, dan pustul. Faktor-faktor patogenetik yang menginduksi mikro komedo adalah hipersebasea, hiperproliferasi, dan diferensiasi dari epitel folikel. Pada tingkat mikroskopis, awal pembentukan mikro komedo juga terkait dengan aktivasi sel endotel vaskular dan peristiwa inflamasi yang mendukung hipotesis bahwa *acne* merupakan penyakit inflamasi yang sebenarnya (Thielitz, Krautheim 2006).

Hipotesis untuk menjelaskan urutan kejadian mulai duktus yang hiperkornifikasi berpengaruh terhadap perubahan dalam komposisi lipid sebum, stimulasi androgenik, dan stimulasi imunologis pada keratinosit yang dipicu oleh *P. acnes* termasuk respon imun bawaan dan adaptif. Peradangan praklinis awal pada *acne* tetap berlangsung sepanjang siklus hidup lesi *acne*, mulai dari mikro komedo, komedo tertutup pada lesi inflamasi dan akhirnya eritem paska inflamasi, hiperpigmentasi paska inflamasi, dan skar (Thielitz, Krautheim 2006).

Androgen memainkan peran penting dalam patogenesis *acne* karena sebagian besar pasien dengan *acne* memiliki kadar androgen yang

beredar normal, tingkat keparahan *acne* tidak berkorelasi dengan tingkat androgen serum. Hal ini mendalilkan bahwa androgen hanya memainkan peran permisif dalam pemberian atau memulai pengembangan *acne*, atau mungkin kelebihan produksi androgen lokal pada kulit dan / atau ekspresi tinggi dan respon reseptor androgen yang menentukan pembentukan lesi acne (Kurokawa et al. 2009).

Hormon adrogen pada *acne* diproduksi dalam jumlah yang lebih besar oleh kelenjar adrenal dan gonad, androgen juga dibuat secara lokal di dalam kelenjar sebaseus yang mempromosikan proliferasi kelenjar keratinosit dan sebaseous. Androgen, adrenal dan gonad diubah menjadi testosteron dan dihidrotestosteron oleh tipe 1 5a-reduktase yang ditemukan di dalam infundibulum folikel. Pubertas telah dikaitkan dengan timbulnya *acne vulgaris*, karena peningkatan androgen selama periode ini merangsang produksi sebum melalui pengikatan reseptor pada kelenjar sebaseus dan saluran pilosebaseus. Bahkan, pada kulit yang rentan acne memiliki tingkat reseptor androgen yang lebih tinggi dan meningkatkan aktivitas *5a-reduktase*. Secara klinis, pasien dengan sindrom ovarium polikistik, hiperplasia adrenal kongenital, dan tumor hormonal (keadaan kelebihan androgen) memiliki tingkat *acne* yang lebih tinggi, sedangkan mereka dengan defisiensi androgen atau ketidakpekaan tidak cenderung mengembangkan *acne*. Androgen juga mempromosikan komedogenesis melalui pengaturan faktor pertumbuhan dan IL-1a, yang merangsang

hiperkeratinisasi dalam saluran folikel dan infundibulum (Thielitz, Krautheim 2006).

Pengaruh utama androgen pada patogenesis acne menyangkut proliferasi/diferensiasi sebosit dan keratinosit infrainfundibular. Proliferasi Sebosit merupakan efek stimulasi dari testosteron dan *5a-dihidrotestosteron* (DHT) pada proliferasi sebosit yang diamati pada kultur primer sebosit manusia dan sel kelenjar sebaceous hamster. Pada SZ95 sebosit, testosteron dan DHT dapat menunjukkan efek stimulasi atau tidak berpengaruh pada proliferasi sel, pada sel preputial tikus dikultur, DHT menekan proliferasi sel. androgen efektif pada sebosit manusia secara *in vitro* dalam konsentrasi di atas fisiologis (Kurokawa et al. 2009).

Diferensiasi dan lipogenesis sebosit, pada kultur organ kelenjar sebasea, testosteron dan DHT pada konsentrasi hampir fisiologis menunjukkan tidak ada efek atau efek penghambatan pada tingkat pembelahan sel atau lipogenesis. pada SZ95 sebosit, kombinasi testosteron dan asam linoik menunjukkan efek sinergis pada lipid sebaseus. pada hamster sebosit, DHT meningkatkan pembentukan tetesan lipid intraseluler bersama dengan peningkatan akumulasi trigliserida. Menariknya, perawatan DHT kelenjar telinga sebaseus hamster secara *in vivo* memiliki efek yang sangat besar pada proliferasi sebosit, diferensiasi dan induksi lipogenesis yang melibatkan peningkatan regulasi jalur sterol respon elemen banding protein (SREBP), pengatur utama lipogenesis.

Ekspresi SREBP juga telah terdeteksi pada sebosit manusia (Kurokawa et al. 2009).

Komedogenesis adalah pembentukan mikrokomedo yang disebabkan oleh hiperproliferasi/hiperkeratinisasi infrainfundibulum dari kanal folikular. Ini masih harus ditentukan jika aktivitas yang lebih tinggi dari tipe I *5a-reduktase* yang terdeteksi pada infrainfundibulum folikel berhubungan dengan diferensiasi abnormal keratinosit. Selain infundibulum terisolasi, berbagai model hewan telah digunakan untuk studi pada komedogenesis, seperti uji telinga kelinci, anjing meksiko berbulu dan tikus rhino. Tidak jelas apakah model-model ini benar-benar dapat mencerminkan folikel sebasea manusia. Secara bersama-sama, meskipun ada bukti klinis bahwa androgen merangsang lipase sebasea, efek *in vitro* dari androgen pada proliferasi dan diferensiasi sebosit bervariasi pada percobaan yang berbeda. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan kofaktor yang diperlukan untuk menampilkan aksi androgen pada sebosit (Kurokawa et al. 2009).

Patofisiologis yang mendominasi *acne* selama kehamilan, perubahan hormonal yang terkait dengan keadaan hamil mungkin menjadi signifikan. Pentingnya androgen dalam patogenesis *acne* pada pasien wanita sudah diketahui dengan baik. Penelitian oleh Ann Lucky dan kawan-kawan menunjukkan bahwa perkembangan acne pada wanita pra-pubertal didahului oleh peningkatan androgen dan tingkat dehidroepiandrosterone dan testosteron yang lebih tinggi, memprediksi tingkat keparahan *acne*

secara klinis. Efektivitas pengobatan hormonal seperti pil kontrasepsi oral kombinasi dan spironolactone obat anti-androgenik juga menegaskan bahwa androgen memainkan peran penting dalam *acne*. Prevalensi umum *acne* pada hiperandrogenik, seperti sindrom ovarium polikistik, semakin memperkuat hipotesis ini. Namun, mekanisme spesifik mengenai *acne* diperberat pada kehamilan tetap tidak diketahui. Peningkatan kadar progesteron dapat menghasilkan beberapa perubahan produksi sebum selama kehamilan. Keluhan umum yang menghentikan atau bahkan beralih pil kontrasepsi oral dapat menyebabkan *flare acne* mendukung anggapan bahwa untuk beberapa wanita, penyebab utama *acne* mungkin hormonal. Perubahan imunologi yang terkait dengan kehamilan juga dapat menjadi faktor yang berperan (Pugashetti & Shinkai 2013).

Pentingnya keterlibatan *Propionibakterium acnes* pada patogenesis acne masih kontroversial. Genom *P. Acnes* yang baru-baru ini diterjemahkan kembali menimbulkan pertanyaan tentang potensi patogenik dari bakteri ini. Kemungkinan ini didukung lebih lanjut oleh pengamatan bahwa *P. acnes* menginduksi ekspresi peptida antimikroba dan sitokin proinflamasi/kemokin dari berbagai tipe sel. Gambaran terbaru dari gugus *P. acnes* yang berbeda secara filogenetik, bertentangan deengan pemahaman kita saat ini mengenai sifat patogenik bakteri yang terlibat dalam patogenesis *acne* dan meningkatkan kemungkinan bahwa jenis *P. acnes* tertentu dapat menyebabkan infeksi oportunistik memperburuk lesi *acne*. Memang, gugus filogenetik *P. acnes* berbeda tidak hanya dalam

produksi protein yang disekresikan tetapi juga dalam kemampuan untuk menginduksi respon imun yang berbeda dalam keratinosit dan sebosit. Perbedaan utama adalah kemampuan untuk menginduksi ekspresi hBD-2, meskipun hBD-2 tidak memiliki efek antimikroba langsung pada *P. acnes*, ia memiliki aktivitas sinergis dengan cathelicidin. Dengan demikian, aktivitas antimikroba total dalam unit pilosebaceous mungkin karena beberapa peptida antimikroba - dan tambahan lipid antibakteri yang bertindak bersama (Kurokawa et al. 2009).

Propionibakterium acnes adalah batang Gram-positif yang tumbuh subur di lingkungan anaerobik dari unit pilosebaseus. Bakteri komensal ini memicu respons inflamasi yang mengarah pada patogenesis acne. Lipase yang dilepaskan oleh *P. acnes* mencerna sebum trigliserida menjadi asam lemak bebas yang menstimulasi peptida antimikroba (HbD1 dan 2, cathelicidin, dan granulysin) dan respons inflamasi. *Pronibecterium acnes* juga secara langsung melibatkan TLR2 dan TLR4 yang ditemukan pada keratinosit dan sel-sel inflamasi untuk menyebarkan sitokin dan chemokin (IL-1, IL-6, IL-8, dan TNFa) yang merekrut neutrofil (melalui IL-8) dan makrofag ke folikel. Respons inflamasi yang terjadi menyebabkan dinding folikel pecah. Makrofag melepaskan lebih banyak IL-8 (untuk rekrutmen neutrofil) dan IL-12 (untuk respon T-helper 1 sel [Th1]). Sitokin dimediasi TLR juga merangsang AP-1, yang menginduksi MMPs yang menyebabkan kerusakan jaringan dan pembentukan bekas luka. *Toll Like Reseptor* juga

dapat merangsang ekspresi peptida antimikroba (Pugashetti & Shinkai 2013).

Propinobakterium acnes mempromosikan hiperkeratosis folikel dengan menginduksi integrin (protein adhesi sel) dan filaggrin (ditemukan dalam konsentrasi yang lebih tinggi di duktus sebasea dan infundibulum kulit yang rentan terhadap acne). Biofilm (lapisan polisakarida yang diproduksi oleh *P. acnes* yang mengelilingi mikroba dan meningkatkan kepatuhan pada folikel) lebih lanjut mempromosikan hiperkeratinisasi dan meningkatkan resistensi *P. acnes* terhadap antibiotik (Pugashetti & Shinkai 2013).

Berbagai peptida antimikroba dinyatakan dalam kulit yang sehat tanpa tanda-tanda peradangan, menunjukkan bahwa peptida antimikroba dapat diinduksi tanpa adanya sitokin proinflamasi/chemokin dan mikrobiota kulit perifer dapat memfasilitasi induksi peptida antimikroba tanpa peradangan. Efek menguntungkan dari mikrobiota mungkin berasal dari kemampuannya untuk menginduksi ekspresi peptida antimikroba. Identifikasi protein *P. acnes*, menginduksi hanya peptida antimikroba dan bukan ekspresi proinflamasi sitokin/kemokin proinflamasi, akan mendorong stimulasi tingkat pemeliharaan peptida antimikroba (Kurokawa et al. 2009).

Dasar genetik dari *acne vulgaris* belum diketahui secara pasti. Mungkin, yang penting di sini adalah pewarisan multigene atau pewarisan autosom dominan dengan penetrasi gen yang berbeda. Di sisi lain, perbedaan yang signifikan secara statistik diamati yang diamati pada

pengulangan CAG dari gen reseptor androgen pada pria dan pria yang sehat dengan *acne*. Jumlah rata-rata pengulangan dari wilayah ini adalah 22,07 pada pria dari kelompok kontrol dan 20,61 pada pria dengan *acne*. Perbedaan ini tidak mengacu pada wanita. Hasilnya menunjukkan kemungkinan adanya pengulangan polimorfisme CAG dari gen reseptor androgen sebagai penanda *acne* pada pria (Bergler-Czop 2014).

Kondisi iklim dikatakan menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi kondisi lesi kulit pada pasien dengan *acne*, seperti pada 60% dari mereka, perbaikan diamati selama musim panas dan musim semi. Pengecualian adalah acne mallorca di mana lesi kulit muncul di musim panas dan musim semi. *Acne vulgaris* lebih sering muncul di daerah perkotaan yang mungkin terkait dengan pencemaran lingkungan, frekuensi yang lebih tinggi di daerah dengan iklim tropis dan subtropis yang disebut acne tropis (Bergler-Czop 2014). Marcason menekankan peran potensial diet modern dalam terjadinya lesi *acne*. Makanan insulinotropik, terutama susu dan karbohidrat dengan indeks glikemik tinggi serta merokok memengaruhi perubahan tingkat faktor pertumbuhan yang sama seperti yang terjadi pada masa pubertas. Faktor pertumbuhan diaktifkan oleh makanan yang merangsang *phosphoinositide 3-kinase onkogen*, mengaktifkan jalur sinyal, melalui peningkatan jumlah reseptor androgen dan merangsang gen Fox01 yang memicu proliferasi keratinosit dan lipogenesis sebosit. Pola makan yang cocok mengurangi aktivitas mTORC1 adalah diet seperti *Palaeolithic* dengan mengurangi asupan gula, biji-bijian

hiperglikemik, susu dan produk susu tetapi memperkaya konsumsi sayuran dan ikan (Bergler-Czop 2014).

Acne dipicu oleh hormon dan faktor pertumbuhan terutama faktor pertumbuhan mirip insulin (IGF-1) yang bekerja pada kelenjar sebasea dan keratinosit yang melapisi saluran pilar. Produk susu (dan mungkin beberapa makanan lain) mengandung hormon steroid yang dikurangi 5a dan prekursor steroid lainnya, DHT yang mendorong fungsi kelenjar sebasea (dan kemungkinan pilar keratinosit). Susu juga mengandung sekitar 60 faktor pertumbuhan dan mikronutrien lainnya. Fitoestrogen dalam makanan tampaknya tidak berdampak pada acne. Minum susu menyebabkan peningkatan langsung IGF-1 melalui peningkatan kadar gula darah dan serum insulin yang tidak proporsional. Makanan dengan kandungan glikemik tinggi juga menyebabkan peningkatan yang dimediasi oleh IGF-1 pada DH. Tingkat IGF-1 selama remaja bersamaan dengan aktivitas *acne* secara paralel dan cenderung sinergis dengan hormon steroid (Kurokawa et al. 2009).

Vitamin A diperlukan untuk fungsi folikuler normal dan sering kekurangan pada remaja. Asam lemak makanan mempengaruhi peradangan, beberapa pro-inflamasi, beberapa anti-inflamasi. Asam linoleat juga memiliki peran dalam *acne*, yodium juga dapat meningkatkan peradangan. *Acne* dapat diperbaiki dengan mengontrol hormon dan peradangan, yang keduanya dipengaruhi oleh diet, sehingga *acne* juga dapat dikontrol melalui diet. Bersamaan dengan terapi antiacne standar,

semua produk susu dan semua makanan glikemik tinggi harus dihentikan setidaknya selama 6 bulan untuk mengevaluasi efeknya. Suplementasi vitamin A dapat membantu mengurangi sumbatan pori-pori pada individu yang kekurangan. Makanan yang mengandung x-3 asam lemak esensial (EFA) dan suplemen EFA dapat membantu mengendalikan inflamasi (Kurokawa et al. 2009).

2. Gambaran Klinis

Area tubuh dengan kelenjar sebaseus yang paling responsif terhadap hormon, misalnya wajah, leher, dada, lengan atas dan punggung paling sering terkena *acne vulgaris*. *Acne* adalah proses berkelanjutan dan menyebabkan erupsi lesi baru dari waktu ke waktu dengan komedo tertutup, terbuka, papul, dan pustul ada pada suatu waktu. Selain lesi khas acne vulgaris, jaringan parut, keloid, dan hiperpigmentasi pasca inflamasi dapat terjadi. Tidak ada sistem penilaian seragam, standar yang digunakan untuk tingkat keparahan *acne. Acne* diklasifikasikan berdasarkan jenis dan/atau keparahan, sedangkan lesi kulit dapat digambarkan sebagai inflamasi atau non inflamasi (Engler et al. 2015).

Pada derajat ringan, komedo merupakan lesi utama. Papul dan pustula mungkin ada tetapi jumlahnya kecil dan sedikit, biasanya <10. Derajat sedang, jumlah komedo sedang, papul dan pustul 10–40. Derajat sedang-berat, komedo banyak dan kadang kadanfg lebih besar, Banyak papul dan pustul (40-100), nodul lebih dalam pada lesi dengan jumlah 5.

Area yang terkena melibatkan wajah, dada dan punggung. Sedangkan derajat sangat berat ditemukan nodulokistik *acne* dan *acne* konglobata dengan lesi yang parah. Banyak lesi nodula/ pustul yang besar dan nyeri disertai dengan banyak papul, pustul dan komedo yang lebih kecil (Engler et al. 2015).

Klasifikasi AV berdasarkan *Combined Acne Severity Classification* adalah *Acne vulgaris* ringan: bila jumlah komedo< 20, atau lesi inflamasi < 15 atau lesi total berjumlah < 30 buah. *Acne vulgaris* sedang: bila jumlah komedo 20-100, atau lesi inflamasi 15 -50 atau lesi total berjumlah 30-125 buah. *Acne vulgaris* berat: bila jumlah komedo > 100, atau lesi inflamasi > 50, atau jumlah lesi total > 125 buah, atau nodul berjumlah > 5 (Lehmann et al. 2002).

Mengenai respon hormonal, peningkatan DHT dapat bertindak pada keratinosit infundibular yang mengarah ke hiperkeratinisasi abnormal. Keratinisasi folikel dapat dipicu oleh defisiensi asam linoleat dan peroksid pada sebum, ekstrak *P. acnes* telah terlibat dalam pembentukan microcomedo. Pembentukan komedo tertutup dan terbuka tetap belum jelas, studi pada *nevus comedonicus* menunjukkan bahwa gangguan perbedaan terminal dalam infundibulum folikel dapat memainkan peran dalam pembentukan komedo tertutup dan *fibroblast growth factor receptor* (FGFR) 2 sinyal juga tampaknya terlibat. *Neneiform nevus*, yang merupakan varian dari *nevus comedonicus*, telah terbukti berhubungan dengan mutasi Ser252Trp-gain-of-function dari FGFR2, yang juga

menjelaskan *acne*. Androgen-dependent FGFR2b-signaling telah diusulkan dalam patogenesis *acne*. Mutasi Ser252Trp-FGFR2 dengan peningkatan FGFR2-signaling dikaitkan dengan peningkatan ekspresi IL-1a. Pembentukan kista pada *acne* biasanya terjadi setelah pengembangan komedo tertutup. Diferensiasi terminal dalam ekspresi filaggrin mungkin terlibat dalam pembentukan kista. Selain itu, ada perdebatan tentang apakah masuknya sel-sel inflamasi mendahului hiperkeratinisasi. Pilar kanal keratinosit yang digerakkan oleh hormon berkembang biak memicu ke arah pusat duktus, yang meluas untuk mengakomodasi peningkatan sebagian besar mikrokomedo yang membungkus duktus pilosebasea. Produksi keratinosit lebih lanjut ke dalam sistem tertutup ini menyebabkan peningkatan tekanan intraluminal dan ini menyebabkan hipoksia terpusat di duktus sehingga menghasilkan lingkungan anoksik yang mendukung perkembangan koloni *P. acnes* intradukleus, menyebabkan pecahnya dinding duktus, pelepasan antigen luminal dan produksi akhir atau terbentuknya papul acne inflamasi (Kurokawa et al. 2009).

3. Penatalaksanaan

Pilihan pengobatan untuk *acne vulgaris* telah dijelaskan dengan baik dalam literatur. Pengalaman klinis dan bukti dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa penargetan paralel faktor-faktor patogenetik utama tergantung pada tipe dan keparahan klinis, baik dengan terapi mono atau

kombinasi, saat ini merupakan pendekatan paling efektif untuk mengobati acne (Lynn et al. 2016).

Acne vulgaris adalah kelainan kulit dengan patogenesis kompleks. Strategi pengobatan yang lebih baik memerlukan pengetahuan komprehensif tentang faktor-faktor molekuler yang berkontribusi pada patofisiologi *acne* (Younis & Javed 2015).

Algoritma penatalaksanaan untuk *acne vulgaris* mulai dari agen topikal hingga oral, dengan kemajuan yang lebih baru dalam pengembangan modalitas fisik, termasuk radiofrekuensi, PDT, dan penggunaan laser (Das & Reynolds 2014).

a. Penggunaan Terapi Oral

1). Retinoid Topikal

Retinoid topikal telah digunakan dalam terapi *acne* sejak tahun 1962, dan substansi pertama yang dipelajari adalah tretinoin. Efek biologisnya dimediasi dan diatur oleh reseptor hormon nuklear (reseptor asam retinoat RAR dan retinoid X reseptor RXR) dan protein pengikat sitosol. Setiap subtipe reseptor mencakup tiga subtipe (α, β, γ) yang menginduksi ekspresi atau down-regulasi gen target dengan cara yang tergantung ligan. Penemuan reseptor asam retinoat nukleat memungkinkan untuk desain rasional agonis reseptor-selektif baru dengan profil fisiokimia yang berbeda atau ditingkatkan dan tolerabilitas. Untuk mengatasi munculnya resistansi asam *all-trans-retinoic*,

perkembangan terbaru fokus pada desain agen penghambat metabolisme asam retinoat (RAMBA) seperti liarozole, RAMBA yang paling banyak dipelajari dan hanya dalam penggunaan klinis, (Thielitz, Krautheim 2006).

Retinoid topikal (generasi pertama *all-trans retinoic acid* [tretinoin] dan generasi ketiga adapalene dan tazarotene) adalah terapi untuk acne yang terdiri dari papul komedo dan inflamasi ringan. Dengan mengikat reseptor asam retinoat membran nukleat (RARs), yang dapat menormalkan diferensiasi keratinosit folikel dan kohesi korneosit untuk mempromosikan komedolisis dan menghambat komedogenesis. Secara khusus, tretinoin mengikat ketiga RAR dengan afinitas moderat (RAR-a, b, c); *adapalene* secara istimewa mengikat RAR-b, c; dan *tazarotene* memiliki afinitas tertinggi untuk RAR-b. Selanjutnya, *adapalene* juga menurunkan regulasi 5-lipoxygenase, produksi leukotrien, dan faktor transkripsi AP-1 (sehingga menghambat perusakan jaringan dan jaringan parut MMP). *Adapalene* juga memainkan peran anti-inflamasi dengan menghambat kemotaksi neutrofil. Baik tretinoin dan *adapalene* menghambat ekspresi monosit TLR2 dan telah dibuktikan untuk mencegah pelepasan radikal bebas oksigen oleh neutrofil. Retinoid topikal dapat memfasilitasi penyerapan perkemajaan *benzoyl peroxide* dan antibiotik topikal (Das & Reynolds 2014).

Mekanisme kerja retinoid topikal mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi sel sehingga membalikkan deskuamasi abnormal dengan

mempengaruhi pergantian epitel folikel. Ini menyebabkan menghilangkan komedo (terbuka dan tertutup) dan penekanan pembentukan mikrokomedo. Perubahan iklim mikro dalam folikel pilosebaceous dengan pencegahan hiperifikasi mempromosikan suatu lingkungan yang tidak ramah dan kemungkinan meningkatkan penetrasi obat topikal lainnya. Dapat diasumsikan bahwa efek imunomodulator tidak langsung terjadi dengan mengubah lingkungan folikuler. Namun, berbagai penelitian *in vitro* dan *in vivo* juga menunjukkan aktivitas antiinflamasi langsung dari retinoid topikal. Uji *in vitro* mengungkapkan bahwa adapalene dikaitkan dengan penghambatan yang lebih besar dari jalur lipoksigenase dan produksi *leucotriene* dibandingkan dengan tretinoin, isotretinoin, dan etretinate Selanjutnya, *adapalene* memberikan efek *antichemotaxtic* pada leukosit dan inhibisi polimorfonuklear manusia, seperti tretinoin, pelepasan radikal bebas oksigen dari leukosit polimorfonuklear yang berasal dari kelinci. Baik adapalen dan tretinoin memodulasi respon imun bawaan dengan menghambat ekspresi reseptor 2 pulsa (TLR-2) pada monosit, yang telah terlibat dalam mediasi dari penyakit oleh *P. acnes*. *In vivo*, tretinoin dan *adapalene* secara signifikan menurunkan eritema yang diinduksi ultraviolet, sedangkan pada model inflamasi *in vivo* lainnya termasuk minyak puring, asam arakidonat, dan edema yang diinduksi, efek antiinflamasi adapalen lebih unggul daripada yang diamati dengan tretinoin. Namun, penelitian yang dilakukan pada tikus menunjukkan efek antiinflamasi yang signifikan

dalam edema tikus diinduksi mendukung tretinoin. Selanjutnya, retinoid memodulasi ekspresi faktor transkripsi, seperti AP-1, yang mengatur ekspresi genetik faktor pertumbuhan (misalnya, faktor pertumbuhan endotel vaskular) dan enzim degradatif (misalnya matriks metaloprase) yang terlibat dalam respon inflamasi. Retinoid juga terlibat dalam induksi apoptosis oleh berbagai mekanisme baik yang terkait dengan pengikatan reseptor retinoid (Das & Reynolds 2014).

Unsur terpenting dalam terapi retinoid topikal adalah edukasi pasien. Harus dijelaskan kepada setiap pasien bahwa dapat terjadi iritasi kulit lokal, yang ditandai dengan kemerahan dan pengelupasan. (Fitzpatricks)

2). Agen Antibiotik Topikal

Inflamasi ringan *acne vulgaris* dapat diobati dengan agen topikal. Antibakteri topikal adalah pengobatan yang efektif dan ditoleransi dengan baik untuk *acne*. Klindamisin topikal dan eritromisin paling sering digunakan. *Tetracycline* juga tersedia sebagai agen topikal. Ini tersedia dalam berbagai sediaan. Antibakteri ini tersedia dalam bentuk cair, gel, *lotion*, atau salep (Tan 2004; Das & Reynolds 2014).

Benzoil peroksida adalah agen antibakteri non-antibiotik topikal yang juga banyak digunakan dalam pengobatan *acne*. Mengingat efek sinergis ketika kedua *benzoyl peroxide* dan antibakteri digunakan, formulasi kombinasi juga sering digunakan (Tan 2004).

Agen antibakteri topikal bekerja pada lesi acne inflamasi dalam beberapa cara. Inflamasi pada *acne* dapat menjadi hasil langsung atau tidak langsung dari proliferasi *Propionibacterium acnes*. Ini menghasilkan lipase yang menghidrolisis trigliserida serum ke gliserol, yang digunakan sebagai substrat pertumbuhan, dan asam lemak bebas, yang memiliki sifat proinflamasi dan komedogenik. Neutrofil juga tertarik pada lumen folikel sebagai akibat dari faktor kemotaktik yang dihasilkan oleh organisme (Tan 2004).

Antibakteri topikal seperti klindamisin, eritromisin, dan tetrasiklin adalah bakteriostatik untuk *P. acnes*, sedangkan *benzoyl peroxide*, agen pengoksidasi, adalah bakterisida untuk *P. acnes*. Pengurangan jumlah *P. acnes* karena itu menghasilkan pengurangan produksi asam lemak baik serta faktor *chemotactic* yang menyebabkan inflamasi terjadi. Namun, obat-obatan seperti eritromisin dan tetrasiklin telah terbukti menghambat produksi lipase oleh *P. acnes in vitro*, bahkan pada konsentrasi yang lebih rendah dari konsentrasi hambat minimal untuk *P. acnes*. Antibakteri topikal juga menghambat kemotaksis leukosit, penindasan *in vivo* kemotaksis neutrofil telah dibuktikan oleh tetrasiklin baik secara sistemik maupun topikal. Ini menunjukkan bahwa antibakteri topikal juga mengerahkan efek anti inflamasi langsung pada acne, selain pengurangan jumlah *P. acnes.* Banyak uji klinis telah dipublikasikan tentang kemanjuran agen antibakteri topikal, yang membandingkan antibakterial topikal dengan *benzoyl peroxide*, dan studi perbandingan

antara antibakterial topikal yang berbeda. Dalam tinjauan utama dari studi ini pada tahun 1990, Eady dkk. Ulasan total 71 makalah yang diterbitkan dari 1966 hingga 1989 melaporkan kemanjuran antibakteri topikal digunakan untuk *acne* (Tan 2004).

Propionibacteria acnes yang resisten terhadap eritromisin dan klindamisin pertama kali dideteksi pada akhir 1970-an di AS pada komedo yang diekstraksi dari pasien acne setelah terapi topikal dengan salah satu obat. pertumbuhan berlebih *P. acnes* meningkat dengan durasi terapi. Penggunaan antibakteri topikal menjadi perhatian khusus dalam hal ini. Antibakteri sekali diterapkan sebenarnya menciptakan situasi di mana konsentrasi antibakteri semakin menurun ke arah perifer, dari bagian yang paling terkonsentrasi di pusat. Oleh karena itu, ada peluang untuk pengembangan potensi resistensi sebagai konsentrasi antibiotik menurun. Eritromisin adalah antibiotik yang paling umum di mana *P. acnes* resisten. Kekhawatiran mengenai pusat ini pada kenyataan bahwa resistensi meningkat, dan tingkat resistensi mencapai tingkat yang sangat tinggi. Perhatian utama lainnya adalah bahwa sebagian besar strain yang memiliki eritromisin juga menunjukkan tingkat resistensi silang terhadap klindamisin. Strain *P. acnes* yang resisten terhadap eritromisin dapat dibagi menjadi salah satu dari empat kelas fenotipik. Mayoritas isolat memiliki resistensi konstitutif terhadap eritromisin, klindamisin dan semua antibakteri lainnya. Ini menandakan bahwa penggunaan klindamisin topikal juga dapat mendorong resistensi

terhadap eritromisin. Pentingnya tidak hanya bahwa kegagalan terapi terjadi pada *acne*, tetapi juga resistensi antibiotik dapat ditularkan ke organisme lain, terutama *Staphylococcus*. Terapi kombinasi dengan *benzoyl peroxide* dan eritromisin topikal tampaknya tidak mempromosikan strain resisten, dan oleh karena itu, ini mungkin menjadi alternatif pada pasien yang mengembangkan strain resisten tetapi perlu tetap pada perawatan topikal. Juga telah dikemukakan bahwa penggunaan benzoil peroksida secara intermiten, daripada penggunaan berkelanjutan dalam kombinasi dengan antibakteri, mungkin juga berguna dalam menghilangkan strain resisten antibiotik *P. acnes*. Lamanya penggunaan antibakteri topikal mungkin harus dibatasi sekitar 3 bulan untuk mengurangi munculnya strain yang resisten terhadap antibakteri (Tan 2004).

Umumnya, efek samping dengan agen antibakteri topikal sebagian besar kecil. Efek samping yang paling mungkin akan termasuk iritasi kulit, gatal, kekeringan, eritema, dan pengelupasan. Baik dermatitis kontak iritan dan alergi dapat terjadi. Keamanan agen antibakteri topikal pada kehamilan belum sepenuhnya dievaluasi, tetapi sejauh ini tidak terlibat sebagai teratogen. Eritromisin topikal berguna untuk pengobatan *acne* pada wanita hamil. Semua persiapan kombinasi yang mengandung retinoid harus dihindari pada kehamilan. Pemilihan agen antibakteri tertentu dalam pengobatan acne harus disesuaikan untuk pasien tertentu dengan memilih agen yang cocok dengan karakteristik kulit pasien serta

jenis *acne*. Agen antibakteri topikal harus digunakan pada *acne* ringan sampai sedang. Pasien dengan bentuk *acne* yang lebih berat biasanya membutuhkan terapi sistemik, yang dapat dikombinasikan dengan pengobatan topikal. Akan tetapi, penggunaan gabungan dari anti bakteri oral dan topikal harus dihindari. Pasien dengan kulit berminyak akan mendapatkan manfaat lebih banyak dari gel atau lotion yang mengandung lebih banyak alkohol dan karenanya lebih mengering. Pasien dengan kulit kering mungkin lebih memilih krim atau salep yang mengandung pelembab. Umumnya, penggunaan antibakteri topikal yang berkepanjangan (lebih dari 3 bulan) harus dihindari, untuk mencegah munculnya resistensi bakteri pada *P. acnes*. Jika memungkinkan, antibakteri non-antibiotik harus menjadi agen lini pertama. Antibakteri topikal merupakan alternatif yang berguna untuk pasien yang tidak dapat atau menolak untuk mengambil antibakteri oral, dan persiapan kombinasi atau penggunaan sementara dari *benzoyl peroxide* bersama dengan agen ini dapat mengurangi masalah resistensi (Tan 2004).

b. penggunaan Terapi Sistemik

1). Retinoid

Oral isotretinoin (13-cis-retinoic-acid) telah digunakan untuk pengobatan acne berat parah selama lebih dari 35 tahun. Sampai saat ini, telah diindikasikan sebagai terapi lini pertama untuk *acne* nodular yang berat dan untuk *acne* sedang sampai berat yang tidak responsif

terhadap terapi konvensional. Setelah rilis berbagai produk generik di pasar Eropa, menjadi jelas bahwa ada ketidakkonsistenan di antara produk yang berbeda serta di antara berbagai negara mengenai rezim dosis. Isotretinoin diluncurkan untuk mengatur rekomendasi dosis, pemantauan biokimia, perawatan bekas luka, dan implementasi rencana pencegahan kehamilan. Perubahan yang paling signifikan berkaitan dengan indikasi isotretinoin, yang sekarang harus diresepkan hanya sebagai pengobatan lini kedua untuk *acne* yang berat (nodular, konglobata) dan *acne* yang tidak merespon pada kombinasi pengobatan yang tepat oleh terapi antibiotik dan topikal sistemik. Lebih lanjut, isotretinoin tidak lagi direkomendasikan untuk anak-anak di bawah 12 tahun. Meskipun konsep harmonisasi dan meminimalkan risiko kehamilan adalah wajar, praktek resep baru dapat mengakibatkan masalah etika karena dapat mengurangi penggunaan isotretinoin pada beberapa pasien dan berpotensi menrugikan pasien dengan acne berat dengan jaringan parut yang membutuhkan perawatan yang efektif ini (Thielitz, Krautheim 2006).

Sel Th17 sekarang semakin dikenal dan dapat menjelaskan temuan histologis dan inflamasi yang terlihat pada *acne.* Hal ini konsekuen dengan sitokin efektor Th17. Termasuk IL-17 dan IL-22, yang memiliki kapasitas untuk merangsang produksi berbagai peptida antimikroba dan menginduksi produksi kemokin yang merekrut neutrofil seperti IL-8 (CXCL8) dalam sel epitel. Sel-sel Th17 juga meningkatkan

penyakit kronis, seperti psoriasis. Hal ini merupakan peningkatan ekspresi IL-10 dan Tregs yang menjadi petanda inflamasi dari lesi jerawat pada lesi awal. Resolusi lesi dapat dipahami dengan interaksi sitokin yang memediasi Th17. Telah ditunjukkan bahwa kombinasi TGF-β dan IL-21 cukup untuk menginduksi diferensiasi sel Th17 manusia dari sel T naive, dan IL-1 dan IL-6 penting untuk meningkatkan perluasan diferensiasi dan memori Th17 (Sardana & Verma 2017).

Ada implikasi terapeutik dari jalur Th17, karena obat yang menghambat jalur ini dapat memiliki peran yang ditingkatkan dalam pengobatan *acne*. Ini termasuk dihidroksivitamin D3, retinoid, Vitamin A dan seng, yang sebagian besar telah terbukti efikasi in vivo pada acne. Asam retinoat dapat mengatur Tregs timbal balik dan Th17 melalui TGF-*β-dependent generation* dari Foxp3, sebuah mekanisme yang mungkin penting dalam pengobatanacne oleh isotretinoin yang merupakan derivat vitamin A (Sardana & Verma 2017).

Isotretinoin, memiliki sifat anti-inflamasi, menurunkan pengaturan ekspresi TLR2 pada monosit dan migrasi neutrofil. Yang penting, isotretinoid menghambat inflamasi pada Th17 dan mempromosikan pengaturan tanggapan T-cell (Treg). Sebuah studi pada ekspresi gen dari India menemukan bahwa dengan isotretinoin dosis rendah, ada peningkatan regulasi dalam ekspresi beberapa gen utama seperti LCN2, KRT23, dan SERPINA3, yang bertanggung jawab atas inisiasi respon imun terhadap patogen yang menyebabkan *acne*. Aspek yang signifikan

dari sebagian besar studi menilai peran isotretinoin pada ekspresi gen adalah bahwa isotretinoin dosis rendah, melalui peningkatan regulasi protein apoptosis seperti TRAIL, IGFBP3, dan LCN2 menekan produksi sebum berlebih terkait dengan pro-inflamasi NLRP3 (Sardana & Verma 2017).

Terapi isotretinoin oral adalah salah satu terapi yang paling efektif untuk pengobatan acne berat sejak diperkenalkan pada tahun 1982. Mekanisme kerjanya menargetkan semua komponen yang terkait dengan patogenesis acne, meningkatkan regulasi FoxO1, mengurangi produksi sebum, mengurangi pertumbuhan bakteri, dan bahkan menunjukkan efek anti-inflamasi. Penggunaan isotretinoin biasanya berlangsung 16-24 minggu, dengan jumlah yang meningkat digunakan sampai dosis target yang ditoleransi, biasanya antara 120 dan 150 mg/kg (Lynn et al. 2016).

Penggunaan isotretionoin memiliki peningkatan risiko kekambuhan pada remaja, terutama pada wanita dengan jerawat yang disebabkan hormon. Penggunaan isotretinoin oral hanya tersedia melalui perawatan spesialis di banyak negara, yang diatur secara ketat sebagai akibat dari efek teratogeniknya. Selain itu, terapi isotretinoin oral telah dikaitkan dengan kasus-kasus depresi, bunuh diri, dan penyakit radang usus yang langka. Efek samping umum lainnya yang terlihat pada terapi dosis rendah termasuk mulut kering, hidung kering, kulit kering, mata kering, mialgia, penyembuhan luka abnormal, kerentanan terbakar

matahari, deskuamasi telapak tangan dan telapak kaki, dan keseluruhan kerapuhan kulit, yang sebagian besar sembuh setelah pengobatan dihentikan (Lynn et al. 2016).

Oral isotretinoin unik diantara perawatan *acne* karena menunjukkan aktivitas melawan semua faktor etiologi utama yang terlibat dalam patogenesis *acne*. Ini secara signifikan mengurangi ukuran dan produksi sebum kelenjar sebasea, menormalkan keringat folikel dan mencegah perkembangan mikrokomedo dan komedo, secara tidak langsung menghambat pertumbuhan *P. acnes* dengan mengubah lingkungan folikel, dan efek aktivitas antiinflamasi langsung. Saat ini pengobatan *acne* yang paling efektif dengan tingkat remisi jangka panjang dilaporkan hingga 70-83%. meskipun kadar sebum dan *P. acnes* meningkat setelah isotretinoin dihentikan (Thielitz, Krautheim 2006).

Dosis yang dianjurkan untuk memulai terapi isotretinoin sekarang 0,5 mg/kg, biasanya dibagi dalam dua dosis harian yang diberikan dengan makanan. Dosis dapat disesuaikan setelah 1 bulan sesuai dengan respon individu dan efek samping, tetapi biasanya tidak melebihi 1 mg/kg. Sebagian besar kasus *acne* berat berespon setelah terapi terapi tunggal 4-6 bulan, yang idealnya mencapai dosis kumulatif antara 120 dan 150 mg/kg untuk mengurangi tingkat kekambuhan. Dalam beberapa kasus yang melibatkan nodul yang dalam, lama pengobatan lebih lama sekotar 6-8 bulan mungkin diperlukan. Dosis rendah kurang

dari 0,5 mg/kg juga efektif secara klinis, tetapi resolusinya mungkin lebih lama dan dapat dikaitkan dengan tingkat kekambuhan yang lebih tinggi jika dosis kumulatif tidak tercapai (Thielitz, Krautheim 2006).

Secara umum, respons terapeutik dapat diharapkan tidak lebih cepat dari 1 atau 2 bulan setelah memulai pengobatan. Pustul cenderung lebih cepat bersih daripada papul atau nodul dan lesi pada wajah, lengan atas, dan kaki merespon lebih cepat daripada lesi pada punggung. Setelah penghentian pengobatan, manfaat terapeutik sering berlanjut selama beberapa bulan dan kadang-kadang perbaikan klinis lebih lanjut atau kliring lengkap dapat diamati beberapa minggu setelah isotretinoin dihentikan. Relaps tidak jarang (10-25%) setelah satu siklus isotretinoin, tetapi sering menunjukkan tingkat keparahan ringan dan dapat dikontrol dengan terapi topikal saja atau dikombinasikan dengan antibiotik oral. Perjalanan isotretinoin kedua diperlukan pada sekitar 20% pasien. Faktor-faktor yang terkait dengan kambuh adalah usia yang lebih muda (kurang dari 25 tahun pada awal terapi), jenis kelamin perempuan, terapi dosis rendah (0,1-0,5 mg/kg), *acne* punggung, dan *acne* dengan lesi nodul yang lebih kecil. Awal terapi pemeliharaan dengan retinoid topikal setelah penghentian isotretinoin oral dapat membantu mencegah relaps dengan mengendalikan pembentukan mikrokomedo dan untuk memperbaiki jaringan parut (Thielitz, Krautheim 2006).

Dalam kasus-kasus khusus seperti *acne* pada orang tua atau penyakit kronis dan terapi yang tidak terkontrol dikontrol atau kambuh

setelah pengobatan konvensional, rezim terapi dosis rendah atau interval dengan oral isotretinoin mungkin tepat. Ini membantu meminimalkan efek samping. Namun, rejim-rejim seperti itu mungkin menjadi masalah pada wanita yang memiliki potensi melahirkan karena pengelolaan risiko teratogenisitas yang wajib selama fase pengobatan. Kontrol hiperseboroik jangka panjang dapat dicapai dengan pemberian isotretinoin dua kali seminggu 20-30 mg dengan hasil yang sangat baik (Thielitz, Krautheim 2006).

Sebelum memulai pengobatan dengan isotretinoin oral, sangat penting untuk menjelaksan kepada pasien tentang manfaat dan risiko pengobatan dengan mendokumentasikan bahwa pasien telah diberitahu. Ini termasuk kemungkinan dan jadwal perbaikan klinis, potensi timbulnya acne dan sifat, frekuensi, dan manajemen efek samping. Pasien harus memahami perlunya tindakan pencegahan dan pengawasan selama pengobatan, terutama yang berkaitan dengan teratogenisitas (Thielitz, Krautheim 2006).

Efek samping mukokutan adalah yang paling umum termasuk bibir kering yang pecah-pecah, kulit dan mata kering yang dialami oleh hampir semua pasien. Penggunaan keratolitik bersamaan harus dihindari, dan pasien diinstruksikan untuk menggunakan pelembab, idealnya dengan perlindungan ultra-violet, lip balm, dan pembersih lembut. Kebiasaan meningkatkan kekeringan kulit seperti mandi air panas yang panjang harus diminimalkan. Hidung kering yang berlebihan

menyebabkan pendarahan hidung dapat dikurangi dengan mengoleskan lotion yang tebal, dan mata yang iritasi kering mungkin memerlukan pengangkatan lensa kontak dan tetes mata yang sering. Pasien harus diperingatkan tentang kemungkinan penurunan penglihatan pada malam hari, yang dapat dengan cepat terjadi. Pasien yang mengalami kesulitan penglihatan terus menerus harus menghentikan obat dan berkonsultasi dengan dokter mata. Infeksi kulit sekunder dengan *Staphyloccocus aureus* dapat diobati dengan antiseptik topikal atau antibiotik oral (Thielitz, Krautheim 2006).

Pada 6-8% pasien, timbul acne selama 6 minggu pertama pengobatan, yang biasanya ringan dan disebabkan oleh mekanisme kerja isotretinoin oral, mungkin hasil pelepasan antigen *P. acnes* di folikel pilosebaceous sehingga mengubah lingkungan folikel. Flare-up yang parah mungkin memerlukan pengurangan dosis dan kontrol dengan 0,5-1 mg/kg prednison setiap hari selama 2-3 minggu secara bertahap (Thielitz, Krautheim 2006).

Sakit kepala, artralgia, dan mialgia secara umum sering dilaporkan sebagai efek samping sistemik, tetapi biasanya intensitasnya ringan dan sering hilang selama pengobatan. Jika perlu dapat diobati dengan parasetamol atau obat antiinflamasi nonsteroid. Sakit kepala persisten berat (terutama disertai dengan gangguan penglihatan) adalah gejala peringatan untuk hipertensi kranial jinak, yang dapat diinduksi pada obat bersamaan dengan tetrasiklin. Abnormalitas skeletal,

termasuk osteoporosis dan pembentukan osteophyte jarang dilaporkan dan tampaknya terutama merupakan konsekuensi dari pengobatan isotretinoin jangka panjang pada dosis tinggi, tetapi tidak menjadi masalah bagi pasien acne yang menerima siklus standar isotretinoin (Thielitz, Krautheim 2006).

Hipertrigliseridemia, hiperkolesterolemia, dan peningkatan enzim hati terjadi pada 15-25% pasien tetapi jarang bermakna secara klinis atau cukup berat untuk memerlukan pengurangan dosis atau penghentian pengobatan. Lipid dengan cepat turun ke tingkat pretreatment setelah penghentian terapi. Pemantauan enzim dan lipid hati sekarang direkomendasikan sebelum dan 1 bulan setelah memulai pengobatan dan setiap 3 bulan sesudahnya (Thielitz, Krautheim 2006).

Masalah keamanan yang paling parah mengenai isotetinoin oral adalah teratogenisitas karena sangat poten untuk menginduksi aborsi janin dan malformasi otak, wajah, dan sistem kardiovaskular. Oleh karena itu, wanita yang berpotensi hamil dengan sangat hati-hati dengan pedoman yang ketat. Di Amerika Serikat mengharuskan pasien konsultasi ke dokter dan ahli farmasi sebelum isotretinoin oral dapat diberikan. Ini diperlukan karena pendarahan pada saat implantasi dapat mensimulasikan periode menstruasi dan tingkat chorion gonadotropin manusia mungkin tidak meningkat sampai 7–9 hari setelah pembuahan. Perempuan harus diberi konseling tentang perlunya menggunakan dua metode kontrasepsi yang berbeda, dan mereka harus memahami

kebutuhan ini dan menyetujui prosedur ini. Tes kehamilan harus diulang setiap bulan sampai 1 bulan setelah penghentian pengobatan, dan obat harus diresepkan dalam 3 hari setelah tes kehamilan negatif untuk jangka waktu tidak lebih dari 30 hari untuk memastikan kepatuhan terhadap program pencegahan kehamilan (Thielitz, Krautheim 2006).

Pengobatan dengan isotretinoin oral juga dikaitkan dengan keinginan bunuh diri, perubahan suasana hati, dan depresi. Meskipun laporan kasus menyarankan hubungan semacam itu, literatur saat ini meninjau hasil dari data epidemiologi dan beberapa penelitian retrospektif tidak mendukung hubungan kausatif antara isotretinoin dan depresi, keduanya tidak memiliki mekanisme molekuler yang telah dibuat yang menghubungkan keduanya. Namun, potensi fungsi otak di korteks orbitofrontal yang diinvestigasi oleh positron emission tomography dilaporkan pada pasien yang menerima isotretinoin oral. Studi prospektif pada manusia dan hewan melaporkan penurunan gejala depresi atau tidak ada perubahan dalam perilaku seperti depresi yang terkait dengan terapi isotretinoin. Meringkas bukti yang tersedia, tidak perlu mengesampingkan penggunaan isotretinoin pada pasien acne berat yang biasanya akan mendapat manfaat dari pengobatan dalam hal perbaikan fisik dan psikologis. Untuk mengesampingkan beberapa kasus dengan reaksi yang merugikan, anamnesis yang cermat dan *informed consent* pasien dan kerabatnya tentang masalah serta penilaian gejala kejiwaan pada setiap kunjungan harus dilakukan dan jika perlu, rujukan

ke psikiater dan penghentian isotretinoin seharusnya dipertimbangkan (Thielitz, Krautheim 2006).

2). Antibiotik Sistemik

Antibiotik oral umumnya diindikasikan untuk acne inflamasi sedang sampai berat, *acne* yang menunjukkan resistensi terhadap pengobatan topikal sebelumnya atau untuk *acne* yang menutupi area permukaan tubuh yang besar. *Acne* sering diobati dengan antibiotik oral seperti *macrolides* (eritromisin, klindamisin, azitromisin dan roxithromycin), *fluoroquinolones* (levofloxacin), tetrasiklin (doxycycline, minocycline dan lymecycline) dan *co-trimoxazole* (Fox et al. 2016).

Agen antimikroba ini menghambat pertumbuhan *P. acnes* dan sintesis mediator inflamasi yang dilepaskan dari *P. acnes*. Keberhasilan pengobatan antibiotik didasarkan pada kemampuan agen untuk mencapai lingkungan lipid dari folikel pilosebaceous di dermis, yang merupakan daerah di mana *P. aces* berada. Tetrasiklin sangat populer karena efektif dan murah. Doxycycline dan minocycline lebih disukai karena menyebabkan lebih sedikit iritasi gastrointestinal, dan lebih larut dalam lemak, menembus folikel pilosebaceous lebih efisien. golongan tetrasiklin menunjukkan sifat anti-inflamasi dan juga antibakteri. Selain itu, resistensi yang lebih sedikit pada *P. acnes* telah dilaporkan dengan tetrasiklin daripada makrolida. Tidak banyak penelitian telah dilakukan untuk menentukan kemanjuran azitromisin dalam pengobatan acne,

sedangkan klindamisin (topikal) dan eritromisin (topikal dan oral) telah diakui sebagai pengobatan *acne*. Eritromisin dan klindamisin memiliki sedikit aktivitas anti-peradangan dan terutama bekerja dengan mengurangi tingkat *P. acnes.* Karena antibiotik ini digunakan berulang-ulang pada dosis rendah untuk jangka waktu yang lama selama pengobatan *acne*, meningkatkan resistensi yang mengakibatkan penggunaannya terbatas. Untuk mengurangi resistensi dan meningkatkan efektivitas, antibiotik oral harus dikombinasikan dengan benzoil peroksida topikal atau retinoid. Selain itu, durasi pengobatan tidak boleh melebihi 12 minggu bila memungkinkan. Juga telah disarankan bahwa jika seorang pasien adalah kandidat yang baik untuk pengobatan dengan isotretinoin, pengobatan antibiotik jangka panjang tidak dapat dilakukan (Fox et al. 2016).

3). Hormonal

Kelenjar sebaseuss tergantung androgen dan karena itu efek androgen pada kelenjar sebasea dapat diobati dengan terapi hormon. Perawatan hormonal dapat digunakan sebagai alternatif untuk wanita dewasa dan remaja. Hormon-hormon ini paling sering diberikan dalam bentuk pil kontrasepsi oral. Hormon kontrasepsi mengurangi produksi sebum yang diinduksi oleh androgen. Ini meningkatkan sintesis globulin pengikat hormon seks yang pada gilirannya menurunkan testosteron bebas aktif secara biologis dalam tubuh wanita. Meskipun semua

kontrasepsi dapat digunakan untuk mengobati *acne* terkait hormon, progestin biasanya lebih disukai karena tidak memiliki aktivitas (Shaw 2002).

Kontrasepsi oral dapat digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan terapi lain untuk mengobati *acne* pada wanita. Masa pengobatan *acne* dengan anti-androgen hormonal harus setidaknya selama 12 bulan dan seringkali bahkan lebih lama karena efek menguntungkan agen hormonal hanya akan terlihat setelah 3-6 bulan pengobatan. *Spironolactone* adalah obat alternatif yang juga dapat dikombinasikan dengan kontrasepsi oral dalam pengobatan acne terkait hormon. Mekanismenya didasarkan pada fakta bahwa blocker reseptor androgen. Ini sangat efektif untuk pasien dengan peradangan *acne* (Shaw 2002).

Obat-obatan yang digunakan dalam pengobatan hormonal *acne* bertindak sebagai penekanan ovarium terhadap produksi androgen (penggunaan kontrasepsi oral), penyumbatan reseptor androgen (misalnya spironolactone, flutamide, cyproterone acetate), supresi adrenal terhadap produksi androgen (misalnya corticosteroids) dan penghambatan 5a-reduktase (Shaw 2002).

Kontrasepsi oral mengurangi efek androgen dengan mengurangi produksi androgen ovarium melalui penghambatan *Luteinizing Hormone* (LH) dan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH). Efek antiandrogen sekunder dari kontrasepsi oral adalah peningkatan yang diinduksi estrogen dalam globulin pengikat hormon steroid, yang menurunkan

kadar serum testosteron yang bersirkulasi. Selain itu, beberapa kontrasepsi oral mengandung progestin yang memiliki potensi memblokir reseptor androgen dan beberapa efek penghambatan pada 5a-reduktase (Shaw 2002).

Kontrasepsi oral kombinasi pertama mengandung 0,05 mg estrogen dan dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular termasuk penyakit tromboembolik, stroke trombik dan infark miokard. Risiko ini mengharuskan pengembangan dosis estrogen yang lebih rendah, biasanya dalam kisaran 0,02-0,035 mg *Etinil Estradiol* (EE) di sebagian besar kontrasepsi oral. Pada 1980-an, percobaan yang tidak terkontrol dengan beberapa kombinasi kontrasepsi oral menunjukkan manfaat dalam pengobatan *acne*. Generasi baru progestin (desogestrel, gestodene, norgestimate) telah menghasilkan kombinasi kontrasepsi oral yang kurang androgenik dalam penelitian pada hewan. Formulasi kontrasepsi *triphasic* oral ini telah dipromosikan dalam pengobatan penyakit kulit dan mungkin telah meningkatkan profil keamanan diovaskular. Progestin baru, drospirenone, memiliki aktivitas mineralokortikoid serta aktivitas antiandrogen dan dalam kasus baru. *Cyproterone acetate*, penghambat reseptor androgen pertama yang diteliti, juga merupakan progestin yang ketika dikombinasikan dengan EE, telah digunakan secara internasional sebagai kontrasepsi oral dan dalam pengobatan acne. Sementara dosis reseptor androgen dari *cyproterone acetate* adalah 50 hingga 100 mg setiap hari, dosis yang

dimasukkan ke dalam kontrasepsi oral adalah 2 mg. Tidak jelas apakah manfaatnya pada *acne* berasal dari efek pada siklus ovarium atau efek memblokir reseptor androgen. Sejumlah penelitian telah menunjukkan peningkatan acne dengan penggunaan kontrasepsi oral yang mengandung cyproterone acetate, bila dibandingkan dengan placebo (Shaw 2002).

Seperti yang telah dibahas sebelumnya, kontrasepsi oral awal dengan dosis esensial 0,05 mg dikaitkan dengan risiko signifikan kejadian kardiovaskular, termasuk stroke trombotik dan infark miokard. Dosis estrogen yang lebih rendah telah secara signifikan mengurangi risiko kardiovaskular. Dosis estrogen 0,035 mg atau kurang sekarang secara rutin digunakan dalam kombinasi kontrasepsi oral dan risiko infark miokard nyata meningkat. Kontrasepsi oral digunakan secara rutin dalam pengobatan keadaan hiperandrogenik yang berhubungan dengan sindrom ovarium polikistik, dan dalam pengobatan hirsutisme idiopatik dan *acne*. Dengan meningkatnya tolerabilitas formulasi baru yang mengandung dosis rendah estrogen, sebagian besar pihak berwenang melihat penggunaan kontrasepsi oral sebagai pengobatan lini pertama yang aman pada wanita, terutama mereka yang menginginkan KB. Dalam pengobatan *acne*, fungsi spironolakton terutama sebagai penghambat reseptor androgen steroid. Studi *in vitro* dari sebosit dalam kultur telah menunjukkan bahwa spironolactone bersaing dengan testosteron dan DHT untuk reseptor androgen dan dapat menghilangkan

proliferasi sebocyte yang dipicu androgen. Efek spironolakton pada produksi dan sekresi androgen secara klinis tidak signifikan pada dosis terapeutik normal, dan efeknya terhadap penghambatan 5a-reduktase masih belum pasti (Shaw 2002).

Efek yang menguntungkan secara klinis sebagai antiandrogenik dari spironolakton pertama kali dilaporkan pada tahun 1978 dalam kasus seorang wanita dengan hirsutisme. Studi dengan acne diterbitkan pada 1980-an. Dua percobaan yang tidak terkontrol dan dua uji coba terkontrol secara acak melaporkan peningkatan acne mulai dari 50 hingga 100% menggunakan spironolakton 100 hingga 200 mg/hari. Efektivitas spironolakton dosis rendah, 50 hingga 100 mg/hari, digunakan sebagai tambahan pada wanita yang gagal terapi *acne* standar. Telah dilaporkan peningkatan hirsutisme dengan penggunaan spironolakton. Spironolakton umumnya ditoleransi dengan baik dan memiliki profil toleransi yang tinggi. Efek samping lebih sering dengan dosis yang lebih tinggi, dan termasuk ketidakteraturan menstruasi, nyeri payudara dan pembesaran, kelesuan dan sakit kepala. Dosis rendah dikaitkan dengan lebih sedikit efek samping yang dilaporkan. Penurunan 5% tekanan darah ditemukan pada sebagian besar pasien, dan hiperkalemia dapat didokumentasikan dalam 10%, tetapi minimal dan tidak signifikan secara klinis pada wanita tanpa penyakit jantung atau medikasi kardiak. Toleransi jangka panjang spironolakton tampaknya tinggi. Perhatian awal tentang potensi risiko karsinoma payudara belum terlihat, belum ada

kasus kanker payudara yang didokumentasikan dalam lebih dari 30 tahun penggunaan spironolakton, dan studi kasus kontrol tidak menghasilkan peningkatan risiko relatif secara keseluruhan untuk karsinoma payudara (Shaw 2002).

Spironolakton diindikasikan untuk wanita dengan jerawat atau hirotisme. Hal ini umumnya tidak dipandang sebagai terapi lini pertama untuk *acne*, tetapi dianggap dalam dua pengaturan, kegagalan untuk menanggapi terapi standar (termasuk intoleransi terhadap obat-obatan) dan hiperandenisme dimanifestasikan oleh temuan seperti ketidakteraturan menstruasi, pre-menstrual timbulnya acne, peningkatan serum androgen, atau distribusi jerawat pada wajah bagian bawah, rahang dan leher. Dalam pengaturan ini, kontrasepsi oral biasanya diberikan bersamaan, dan banyak dari pasien ini sesuai dengan kriteria untuk sindrom ovarium polikistik. Dosis spironolakton berkisar 25 hingga 200 mg/hari, tetapi 50 hingga 100 mg/hari biasanya digunakan dan ditoleransi dengan baik. Pemantauan klinis bulanan dengan penyesuaian dosis berdasarkan toleransi dan respons dianjurkan sampai stabilisasi terjadi (Shaw 2002).

Flutamide, penghambat reseptor androgen dengan struktur nonsteroid, digunakan terutama dalam pengobatan kanker karsinoma metastasis, tetapi beberapa penelitian telah jelas menunjukkan kemanjurannya dalam pengobatan hirsutisme dan acne pada wanita. Flutamide memiliki afinitas kurang untuk reseptor androgen daripada

spironolactone, dosis yang lebih tinggi digunakan untuk mencapai efek. Studi awal dengan 500 mg/hari menunjukkan peningkatan hirsutisme dan menghilangkan acne, tetapi dosis yang lebih rendah (250 mg/hari) juga efektif pada acne. Sebuah studi yang membandingkan flutamide 250 mg dua kali sehari dengan spironolakton 50 mg dua kali sehari menunjukkan peningkatan 80% acne dengan flutamide dan peningkatan 40% dengan spironolakton. Flutamide telah dilaporkan dapat ditoleransi dengan baik ketika digunakan pada dosis ini. Dosis lebih besar dari 500 mg/hari dikaitkan dengan risiko hepatotoksisitas 1 hingga 5%, dan pemantauan fungsi hati diperlukan pada semua dosis. Atas dasar studi yang dipublikasikan, indikasi utama untuk penggunaan flutamide dalam dermatologi adalah hirsutisme. Namun, karena flutamide penghambat reseptor androgen, itu bisa digunakan sebagai alternatif untuk spironolactone dalam pengobatan acne, tidak ada indikasi yang disetujui oleh FDA (Shaw 2002).

Cyproterone adalah penghambat reseptor androgen pertama yang dipelajari dengan baik. Ia juga memiliki aktivitas progestin dan digunakan sebagai progestin dalam beberapa kombinasi kontrasepsi oral yang tersedia di luar AS. Efektivitas cyproterone 50 hingga 100 mg/hari pada hirsutisme dan acne telah ditunjukkan dalam berbagai penelitian. Dalam kontrasepsi oral, dosisnya adalah 2 mg cyproterone yang dikombinasikan dengan EE 0,03 hingga 0,035 mg. Apakah dosis 2 mg/hari cyproterone meningkatkan acne melalui aktivitas reseptor

androgen-reseptornya atau melalui efek gabungannya pada pengaturan siklus, tidak pasti. Ada laporan yang jarang terjadi mengenai hepatotoksisitas dengan penggunaan dosis cyproterone yang lebih tinggi. Indikasi dermatologis yang disetujui untuk cyproterone, di negara-negara di luar AS adalah *acne*. kontrasepsi oral yang mengandung cyproterone 2 mg plus EE telah terbukti bermanfaat. Ketika digunakan sebagai androgen receptor– blocker, dosis 50 hingga 100 mg/hari dapat dipertimbangkan dalam pengobatan penyakit kulit mediator androgen lainnya, seperti hirsutisme dan *alopecia androgenetic* (Shaw 2002).

Peran penghambatan 5α-reduktase dalam pengobatan alopecia antigenetik sudah terbukti, tetapi apakah inhibisi 5a-reduktase akan menjadi terapi untuk *acne* masih belum pasti. Kekhawatiran tentang penggunaannya pada wanita usia subur menimbulkan kesulitan dalam pemasaran, dan pada pria tidak jelas bahwa ada kelebihan dibandingkan terapi standar, termasuk isotretinoin. Menariknya, beberapa progestin dalam kontrasepsi oral, norgestimate dan desogestrel pada khususnya, telah ditunjukkan secara *in vitro* untuk memiliki aktivitas penghambatan 5α-reduktase (Shaw 2002).

Finasteride merupakan satu-satunya obat yang dipasarkan sebagai inhibitor 5α-reduktase, terutama memblokir tipe 2 isozim dari 5α-reduktase. Dalam pengobatan *alopecia androgenetic* pada pria, respon signifikan yang dilaporkan dari dua penelitian besar yang dirancang dengan baik, perusahaan farmasi yang dibiayai menghasilkan

persetujuan FDA dari finasteride 1 mg/hari untuk alopecia androgenetik. Kekhawatiran tentang potensi efek feminisasi janin telah membatasi penggunaannya pada wanita dengan hiperandrogenisme. Tidak ada penelitian yang mengevaluasi efek dari *acne*. Inhibitor tipe lisozim dari 5α-reduktase sedang dikembangkan dan dipelajari pada pria dengan *acne*, seperti juga obat yang menghambat kedua lisozim dari 5α-reduktase (Shaw 2002).

Kortikosteroid kadang-kadang digunakan dalam hipergenisme, terutama pada *Late Onset Congenital Adrenal Hyperplasia* (LOCAH), yang disebabkan oleh defisiensi enzim, steroid 21-hidroksilase. Defisiensi 21-hidroksilase terjadi kira-kira 3% wanita hirsute dan mutasi pada gen steroid 21-hidroksilase (CYP21) ditemukan lebih sering pada wanita dengan *acne* dibandingkan pada mereka yang tidak acne. Secara klinis biasanya tidak membantu dalam memprediksi keberadaan LOCAH, dan mutasi CYP21 tidak berkorelasi dengan baik dengan adanya peningkatan kadar androgen serum atau *acne*. Diagnosis LOCAH membutuhkan evaluasi laboratorium yang tepat termasuk penyaringan tingkat pagi *dehydroepiandrosterone sulfate* (DHEAS) dan 17-hydroxy progesterone. Konfirmasi membutuhkan stimulasi corticotropin. *Adrenal hyperplasia* dapat muncul pada pria dan wanita dan dapat dikaitkan dengan acne rekalsitran. Karena keparahan acne (atau hirsutisme) tidak meningkatkan kemungkinan seorang wanita menderita LOCAH, tidak ada pedoman klinis yang dapat digunakan oleh klinisi untuk mencurigai

LOCAH. Mekanisme kerja kortikosteroid adalah penekanan pelepasan kortikotropin diurnal, sehingga menghambat steroidogenesis adrenal dan sekresi. Dosis rendah korticosteroid yang diberikan di malam hari efektif menekan produksi androgen adrenal, sementara idealnya memungkinkan produksi glukokortikoid dan mineralokortikoid untuk terus aman. Prednison atau dexametason adalah obat pilihan. Prednisone 5 hingga 10 mg/hari atau deksametason 0,25 hingga 0,5 mg/hari dapat diberikan tanpa efek samping. Terapi hari alternatif tidak memberikan perlindungan tambahan terhadap supresi adrenal. Jika diagnosis hiperplasia adrenal dikonfirmasi, terapi seumur hidup dengan kortikosteroid umumnya diperlukan. Pada responden yang tidak lengkap, penghambat reseptor androgen dapat dipertimbangkan untuk membantu mengendalikan gejala (Shaw 2002).

4). Terapi lain

Steroid intralesi, peeling kimia, dan mikrodermabrasi, *photodynamic therapy* (PDT) dan laser. *Photodynamic* Therapy (PDT) melibatkan aktivasi fotosensitizer oleh cahaya untuk menciptakan spesies oksigen sitotoksik dan radikal bebas, yang selektif menghancurkan sel-sel yang berproliferasi dengan cepat. Agen photosensitizing yang telah dicoba dalam pengobatan acne adalah ALA (5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy (ALA-PDT) topikal dan indocyanine green (ICG) Fotosensitizer ini menumpuk di kulit manusia,

terutama di epidermis dan pelengkapnya. Setelah rasio optimal fotosensitizer tercapai dalam jaringan yang sakit dengan sehat, fotosensitizer diaktifkan dengan mengekspos area target ke sumber cahaya, energi yang membangkitkan reaksi fotokimia untuk menghasilkan agen beracun yang mematikan seperti spesies oksigen reaktif (Elsaie & Choudhary 2010).

Kalium Titanyl Phosphate (KTP) Laser panjang gelombang 532 nm, KTP laser vaskular umumnya telah digunakan untuk pengobatan telangiecase dan rosacea tetapi juga baru-baru ini terbukti efektif untuk pengobatan *acne.* Mekanisme kerja yang tepat tidak jelas, fototermolisis selektif pembuluh darah atau efek photodynamic dari laser pada *P. acnes* dan/atau kelenjar sebaceous. Dalam studi dari 26 pasien dengan laser KTP (Aura; Laserscope, San Jose, CA), 34,9% dan 20,7% penurunan keparahan *acne* dicapai pada 1 minggu dan 4 minggu setelah empat kali perawatan. Dalam studi lain, 25 pasien yang diobati dengan laser KTP (Aura) pada fluens mulai dari 6 hingga 12 J/cm2 mencapai 60 hingga 70% bersih setelah enam kali perawatan (Elsaie & Choudhary 2010).

585-nm dan 595-nm Pulsed Dye Laser, Seperti laser KTP, laser pulsed dye telah digunakan terutama untuk photothermolysis selektif dari gangguan vaskular, serta gangguan inflamasi lainnya seperti psoriasis dan telangiktasis dan rosasea. Selain itu, *Pulsed Dye Laser* secara luas dikenal untuk merangsang renovasi kulit dan produksi kolagen. Dengan

demikian, telah digunakan untuk pengobatan scar hipertrofik, keloid, serta, jaringan parut pada *acne.* Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ketika digunakan pada frequensi rendah, nonpurpuric fluences, laser ini juga dapat mengurangi peradangan acne. Efek dari laser ini pada perbaikan acne diyakini dimediasi oleh penurunan *P. acnes* atau aktivitas kelenjar sebaceous. Namun, penelitian terbaru menemukan *Pulsed Dye Laser* tidak berpengaruh pada tingkat kolonisasi *P. acnes* atau produksi sebum yang diukur dengan aplikasi terstandardisasi dari pita serap. Sebaliknya, penelitian ini menemukan upregulasi *growth factor-beta*, yang merupakan stimulator poten neokolagenesis dan penghambat peradangan berat. Dengan demikian, kemampuan laser ini pada acne inflamasi kemungkinan melalui efek anti inflamasi lokal (Elsaie 2016).

Perawatan dengan laser dioda inframerah 1450-nm (Smoothbeam; Candela Corp, Wayland, MA) dengan perangkat pendingin yang dinamis telah terbukti secara aman dan efektif mengurangi lesi acne inflamasi pada wajah dengan fluens setinggi 14 J/cm^2 Karena keampuhannya, laser ini telah menjadi modalitas klinis umum dalam perawatan laser *acne* (Elsaie 2016).

Pada fluensi tinggi 24 J/cm^2 dalam model telinga kelinci, perangkat ini telah terbukti menyebabkan koagulasi termal dari lobulus sebasea dan folikel rambut terkait melalui pemanasan termal dari atas hingga pertengahan dermis hingga kedalaman 500 mm. Meskipun

sangat tinggi tingkat kerusakan dan koagulasi termal belum diamati pada fluens lebih rendah dari atau setara 14 J/cm^2 seperti yang digunakan dalam praktek klinis, mekanisme peningkatan *acne* yang diduga melalui pemanasan kelenjar sebasea dan struktur terkait. Dipercaya bahwa pemanasan kelenjar sebasea ini menghasilkan aktivitas kelenjar sebasea yang kurang kemudian mengarah pada pengurangan lesi inflamasi *acne*. Studi awal kemampuan klinis dari laser ini pada *acne* dilakukan dengan mengobati *acne* di punggung. Laporan pertama tentang kemanjuran laser ini dalam perawatan acne wajah adalah 19 pasien dengan *acne* inflamasi, banyak dari mereka yang refrakter terhadap pengobatan medis tradisional, menjalani tiga perawatan pada interval 4-6 minggu menggunakan fluence 14 J/cm^2. Penurunan jumlah lesi dari awal adalah 37% setelah pengobatan pertama, 58% setelah pengobatan kedua, dan 83% setelah perawatan ketiga. Nyeri ditoleransi dengan baik, dan efek samping terbatas pada eritema sementara dan edema di tempat perawatan (Elsaie & Choudhary 2010; Oon et al. 2019).

1540-nm Erbium Glass Laser, sebuah studi menunjukkan keampuhan laser ini untuk pengobatan *acne*. Setelah empat kali perawatan dengan interval 4 minggu, pengurangan lesi acne sebesar 78% dan penurunan kadar sebum pada kulit tercatat pada 25 pasien (Elsaie & Choudhary 2010; Oon et al. 2019).

Intense pulsed light tidak sama dengan laser, sumber cahaya yang keluar kuat memberikan sumber cahaya intens yang tidak koheren

(500 hingga 1200 nm) yang dapat dimodifikasi oleh filter untuk memberikan iradiasi dengan panjang gelombang cahaya tertentu. Penggunaan *intense pulsed light* untuk pengobatan acne secara teoritis didasarkan pada produksi oksigen singlet setelah foto-aktivasi porfirin disintesis dan disimpan oleh *P. acnes*. Beberapa penelitian telah menggunakan Intense pulsed light setelah aplikasi topikal porfirin, proses yang akan dibahas nanti di artikel ini (Elsaie & Choudhary 2010; Oon et al. 2019).

Gabungan radiofrekuensi dan intense pulsed light (Aurora AC; Syneron Medical Ltd., Richmond Hill, Ontario, Kanada) digunakan untuk mengobati acne. Perawatan dua kali seminggu selama 4 minggu menghasilkan pengurangan lesi acne rata-rata sebanyak 47% pada 32 pasien. Perbaikan klinis pada acne dikaitkan dengan pengurangan peradangan perifollicular dan area kelenjar sebaceous, dan ini dianggap sebagai mekanisme tindakan dimana perangkat ini meningkatkan acne. Efek samping terbatas pada eritema sementara, kesemutan, dan terbakar. Studi lain dari 22 pasien menggunakan perangkat radio frekuensi monopolar (ThermaCool; Thermage, Hayward, CA) menunjukkan pengurangan lebih besar dari 75% pada lesi acne inflamasi pada lebih dari 90% pasien setelah satu sesi pengobatan (Jih & Kimyai-Asadi 2007).

4. Serum *Autologous*

Beberapa tahun terakhir, *Platelet Rich Plasma* (PRP) telah digunakan sebagai pengobatan yang efektif dalam berbagai tindakan bedah dan bidang medis. Dalam *odontologi* PRP telah terbukti sukses dalam regenerasi gingiva. Bidang ortopedi, digunakan dalam percepatan perbaikan dalam penyembuhan patah tulang dan dalam perbaikan tulang rawan artikular. Di bidang Traumatologi, PRP digunakan dalam pengobatan cedera regangan otot, telah dilaporkan dalam pengobatan penyakit osteodegeneratif dan dalam pengobatan pasien dengan cedera yang kompleks. Selain itu, PRP juga digunakan dalam rekonstruksi ulkus dan telah terbukti sangat efektif pada pasien diabetes. Dalam bidang dermatologi, PRP dipakai untuk peremajaan kulit, wrinkle, skar acne, atau agen hemostatik topikal (Mehta & Watson 2008).

Platelet Rich Plasma dapat diperoleh dengan mudah menggunakan metode yang sederhana sesegera mungkin pada saat dibutuhkan Substansi PRP dan PPP (*Platelet Poor Plasma*) berada pada plasma, diperoleh melalui suatu proses yang disebut sentrifugasi dengan bahan yang berasal dari darah pasien sendiri. *Autologous* PRP hanya membutuhkan sedikit darah dalam proses pembuatannya, sehingga tidak diperlukan proses transfusi untuk mengganti kehilangan darah tersebut. Proses ini meskipun dilakukan beberapa kali, tidak akan mempengaruhi jumlah platelet maupun kadar hemoglobin maupun hematokrit. Prosedur ini juga mudah dan mungkin dilakukan di rumah sakit atau berbagai pusat

kesehatan lainnya karena hanya membutuhkan peralatan yang sederhana (Mehta & Watson 2008)

Platelet diproduksi oleh megakaryosit sebagai sel berinti. Berbagai faktor pertumbuhan, faktor koagulasi, molekul adhesi, sitokin, kemokin dan integrin disimpan dalam platelet. Setelah aktivasi, platelet dalam PRP dapat melepaskan banyak faktor pertumbuhan pada konsentrasi yang secara signifikan lebih tinggi dari tingkat darah awal, *transforming growth factor-β, platelet-derived growth factor* (PDGF), *Insulin-Like Growth Factor* (IGF), *basic fibroblast growth factors*, *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *epidermal growth factors*, dan masih banyak lainnya. Secara khusus dapat menstimulasi proliferasi sel punca mesenkimal dan mesenkimal (MSC), mensintesis sintesis kondrosit, kolagen tipe II (Col II), mendorong diferensiasi khondrogenik MSC, mencegah kondrosit dan MSC apoptosis, dan mengurangi efek katabolik. sitokin inflamasi, seperti IL-1β, dan *matriks metalloproteinase* (MMPs). Trombosit dalam PRP juga merupakan sumber mediator inflamasi dan modulator. Setelah inkubasi dengan poliakrilamida, trombosit dapat melepaskan banyak sitokin anti-inflamasi, termasuk antagonis reseptor IL-1 (IL-1ra). Reseptor *Tumor Necrosis Factor* (TNF) yang dapat larut (sTNF-R) I dan II, IL-4, IL-10, IL-13, dan interferon γ. Spesifik, lL-1ra menghambat bioaktivitas IL-1 dengan memblokir reseptornya. sTNF-RI dan sTNF-RII dapat berikatan bebas dengan TNFα, sehingga mencegah transduksi sinyal. IL-4, IL-10 dan IL-13 dapat meningkatkan produksi IL-1ra dan

mengurangi produksi prostaglandin E2 yang diinduksi TNFα. Interferon γ menginduksi produksi protein pengikat IL-18, penghambat alami IL-18. Meskipun PRP juga melepaskan cykinkin pro-inflamasi, seperti IL-1α, IL-1β, TNFα, IL-6, IL-8, IL-17 dan IL-18, konsentrasinya jauh lebih rendah daripada anti-inflamasi. Misalnya, konsentrasi IL-1ra lebih dari 23.000 kali lebih tinggi daripada IL-1α dan lebih dari 8.000 kali daripada IL-1β dalam PRP (Langer & Mahajan 2014).

Platelet Rich Plasma juga mengandung berbagai protein plasma, yang dikenal sebagai komponen penting dalam mekanisme penyembuhan jaringan ikat. Berbeda dari serum, plasma mengandung fibrinogen dan faktor pembekuan lainnya, yang dapat diaktifkan untuk membentuk scaffold serat sementara untuk sel-sel untuk melekat, bermigrasi dan berkembang biak. *Growth factor* memberikan efek yang menguntungkan pada sel, Manfaat klinis dari matriks fibrin PRP telah dikenal baik dalam operasi maksilofasial dan perbaikan luka kronis. Sebagai tulang rawan artikular tidak mengandung pembuluh darah dan dengan demikian tidak dapat memulai proses penyembuhan yang sama seperti jaringan lain dengan potensi regeneratif yang baik, penyembuhan luka dan perbaikan jaringan (Luck et al. 2017).

Kadar konsentrasi trombosit pada PRP tidak jelas. Namun, metode saat ini, konsentrasi trombosit meningkat menjadi lebih dari 1.000.000 trombosit/µl. Terdapat tujuh faktor pertumbuhan dalam PRP diantaranya adalah: *platelet-derived growth factor* (PDGFaa), (PDGFbb),

(PDGFab), *transforming growth factor* beta 1-2(TGF - β1), (TGF-β2), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan *epitel growth factor* (EGF) selain itu juga terdapat *insulin-like growth factor* (IGF) yang disekresikan dari konsentrasi trombosit α-granula. Faktor-faktor ini dikenal untuk mengatur berbagai proses termasuk migrasi sel, *attachment*, proliferasi dan diferensiasi, dan menghasilkan matriks ekstraselular (ECM) dengan mengikat reseptor–reseptor spesifik permukaan sel (Amable et al. 2013).

Sentrifugasi untuk menghasilkan PRP terdiri dari dua tahap, yaitu sentrifugasi tahap pertama (*hard spin*) dan tahap kedua (*soft spin*). Sentrifugasi tahap pertama adalah sentrifugasi yang dilakukan dengan kecepatan tinggi, tindakan ini bertujuan untuk memisahkaan plasma darah dari sel- sel darah. Proses sentrifugasi tahap kedua adalah proses menghasilkan PRP yang sebenarnya, sentrifugasi pada tahap ini dilakukan dengan kecepatan yang lebih rendah. Namun, metode ini bervariasi dalam menghasilkan PRP yang maksimal. Tahap ini menghasilkan campuran PPP dan PRP. *Platelet poor plasma* adalah bagian plasma darah yang memiliki kadar platelet yang rendah. Kedua substansi ini sebaiknya dipisahkan, karena PRP yang tercampur dengan PPP ini memiliki kadar platelet yang rendah (Langer & Mahajan 2014).

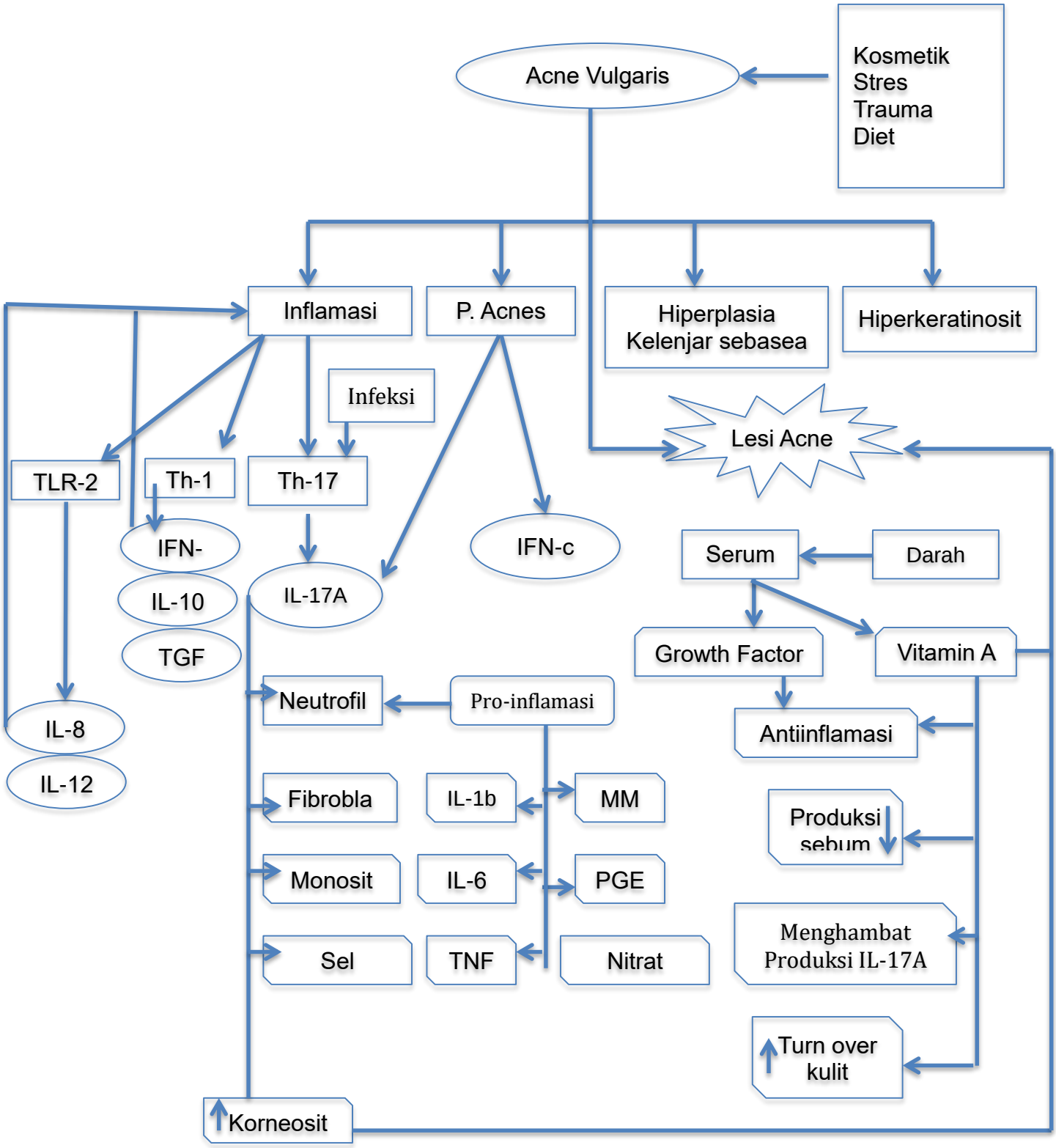
PRP aman digunakan pada usia 25-80 tahun, tapi, terdapat beberapa kontaindikasi: Infeksi akut dan kronik, penyakit kulit seperti: SLE, porphyria, alergi, kemoterapi (kanker), gangguan sistemik dan metabolik, fungsi trombosit yang abnormal (gangguan darah seperti instabilitas

hemodinamik, hypofibrinogenaemia, trombositopeni kronik), kelainan hati kronik, terapi anti koagulan, sepsis, penggunaan kortikosteroid sistemik 2 minggu sebelum tindakan, hamil dan menyusui (Mehta & Watson 2008).

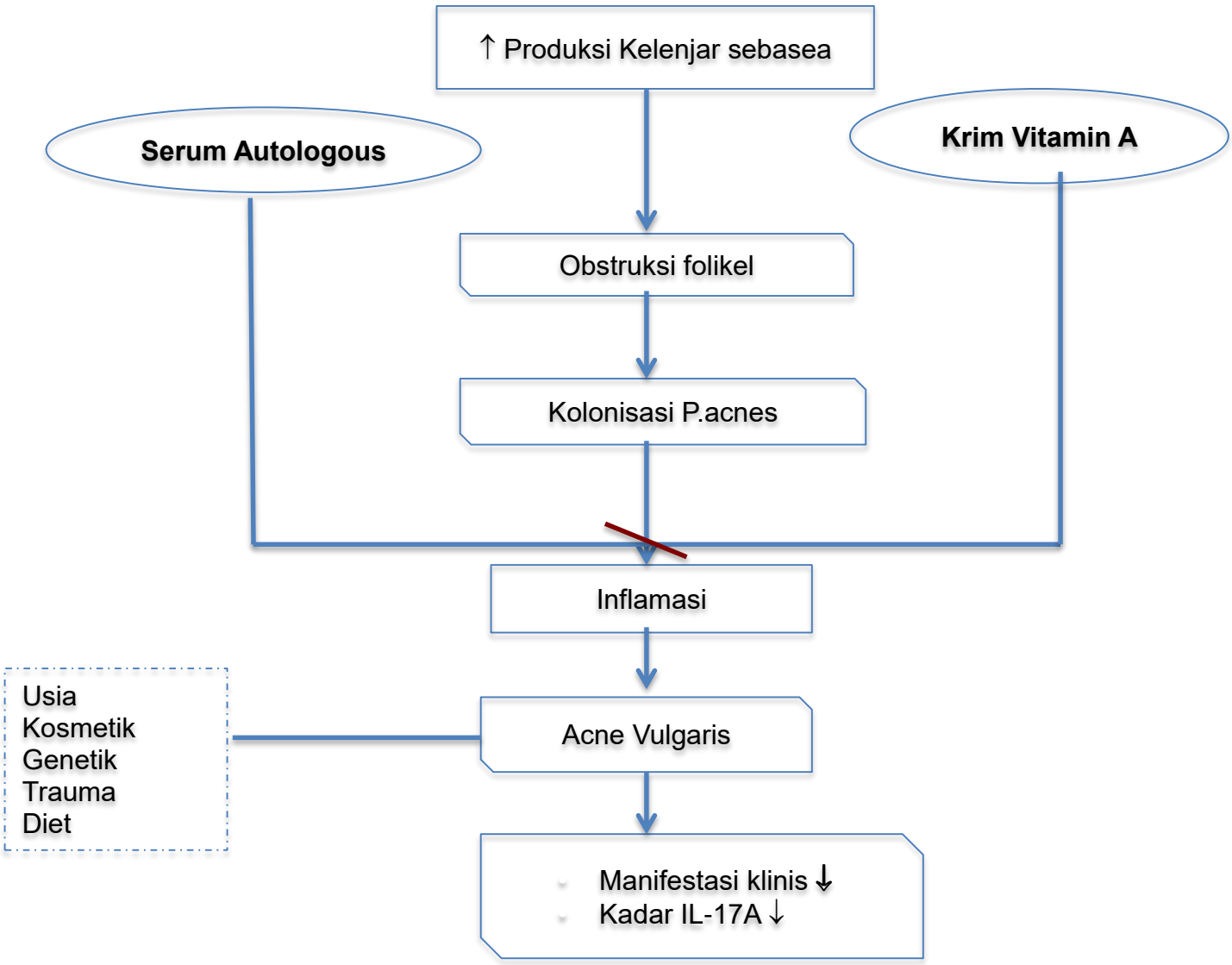
Autologous PRP lebih aman dibandingkan dengan preparat alogenik atau *homologous* dan bebas dari penyakit menular seperti HIV, hepatitis B dan C karena berasal dari darah pasien sendiri. *Autologous* PRP dapat mencegah pasien terbentuknya antibodi sehingga mengurangi risiko terjadinya *graft versus host disease dan* lebih mudah diterima oleh pasien (Langer & Mahajan 2014).

Pemeriksaan kadar vitamin A dapat dilakukan dengan menggunakan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) merupakan teknik pengujian serologi yang didasarkan pada prinsip interaksi antara antibody dan antigen. Prinsip kerja ELISA yaitu mereaksikan antigen dengan enzim sehingga terbentuk kompleks antigen-antibodi. Kompleks antigen-antibodi yang dilabel dengan enzim kemudian dipisahkan dari antigen dan antibodi yang bebas lalu di inkubasi dengan substrat. Substrat yang dipakai biasanya suatu substrat kromogenik yang tidak berwarna, kemudian menjadi berwarna apabila dihidrolisis oleh enzim yang diikat dan sesuai dengan kadar antibodi yang dicari (Bakry et al. 2014).

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



Keterangan:

D. Variabel Penelitian

1. Variabel Independen

   Serum Autologous & Tretinoin

2. Variabel dependen

   Lesi Acne

3. Variabel antara

   IL-17A & Kadar Vitamin A

4. Variabel kontrol

   Usia, diet, trauma, kosmetik

E. Definisi Operasional

1. Serum autologous adalah bagian darah yang di ambil dari pembuluh darah vena cubiti pasien kemudian dilakukan proses sentrifuges selama 10-15 menit dengan kecepatan 3000 rpm mengunakan tabung tanpa koagulan.
2. *Acne vulgaris* adalah penyakit kulit yang terjadi akibat peradangan menahun folikel polisebasea yang ditandai dengan komedo, papul, nodul dan pustul.
3. Manifestasi klinis acne vulgaris dengan menghitung jumlah lesi komedonal, papulopustul pada lesi sebelum dan setelah aplikasi saja
4. Umur penderita adalah pengakuan yang bersangkutan tentang umurnya berdasarkan ulang tahun terakhir.

5. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) merupakan teknik pengujian serologi yang didasarkan pada prinsip interaksi antara antibody dan antigen.
6. Kadar vitamin A adalah hasil pengukuran serum darah dengan menggunakan ELISA.
7. IL-17A adalah Kadar serum IL-17A diperiksa dengan metode ELISA Membaik jika kadar serum IL-17A setelah aplikasi lebih rendah dibandingkan sebelum aplikasi serum autologous ataupun Krim tretinoin 0.05%.
8. Tretionoin 0.05 % adalah derivat vitamin A topikal yang merupak pilihan pertama untuk pengobatan acne vulgaris.
9. Fotografi medik: hasil foto dari posisi depan, samping kanan dan kiri dengan jarak pemotretan sejauh 20 cm menggunakan kamera digital 20 megapixel dengan latar berakang hitam.

F. Prosedur Kerja Elisa

1. Alat dan bahan

Alat:

a. Kamera
b. Kain warna hitam
c. Pot serum
d. Vacutainer 25G
e. Lemari Es (Kulkas)

f. *Sentrifuge*

g. *ELISA kit*

Bahan:

Serum yang diambil dari darah setelah proses centrifuges. *pre-coated, wells strip plate*; larutan 1,2,3,4,5,6; *reagent A* (berwana hijau); reagent B (berwarna merah); Substrate TMB; stop *solution; wash buffer; plate sealer, microplate reader* disertai 450±10nm filter; pipet presisi *single* dan *multi-channel* dan tips; tabung eppendorf untuk mengencerkan sampel; kertas *absorbent*; wadah untuk *wash solution*. Bahan-bahan yang digunakan: serum pasien, *ELISA kit for human* IL-17A dan Vitamin A

2. Prosedur Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel memenuhi kriteria inklusi antara lain usia 15-35 tahun, tidak membedakan jenis kelamin, tidak sedang dalam terapi acne, tidak hamil bagi perempuan dan setuju untuk mengikuti penelitian sampai selesai. Pengambilan darah vena mediana cubiti sebanyak 50cc kemudian dimasukkan kedalam tabung yang tidak mengandung koagulan dan dilakukan centifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 10-15 menit, kemudian dipisahkan antara serum dan bekuan darah dalam botol kecil, sekitar 2 cc serum untuk pemerikaan kadar vitamin A. Setiap botol berisi sekitar 2 cc serum berjumlah 28 botol yang akan diaplikasi ke lesi acne pada malam selama 28 hari. Serum yang akan diaplikasikan disimpan

dalam lemari pendingin rumah tangga suhu beku (frezer). Kelompok yang lain diberikan krim tretinoin 0.05% yang akan diaplikasi ke lesi acne pada malam selama 28 hari. pada kelompok ini diambil darah vena mediana cubiti sekitar 5-10 cc kemudian di sentifuse agar tebentuk serum yang akan di periksa kadar vitamin A. Kedua kelompok perlakuan diminta tidak menggunakan sabun pencuci muka dan tidak menggunakan sunscreen dan produk kosmetik lain untuk menghidari efek bias. Untuk mengamati perubahan manifestasi klinik secara objektif dilakukan perhitungan lesi dengan metode zigzag dan fotografi dengan membandingkan sebelum dan setelah aplikasi selama 28 hari. untuk pemeriksaan kadar IL-17A diambil lesi paling berat pada saat sebelum aplikasi dibandingkan lesi paling berat setelah aplikasi dengan mengunakan jarum 26G kemudian lesi yang sudah pecah diambil dengan menggunakan kapas steril dan dimasukkan ke dalam botol tabung kecil yang berisi aquades. Pemeriksaan kadar IL-17A dan Vitamin A dilakukan dengan menggunakan tekhik ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).