



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Penggunaan Isotretinoin Oral pada Tatalaksana Akne Vulgaris

Restu Nur Rohmah

Puskesmas Sruweng, Kebumen, Jawa Tengah, Indonesia

ABSTRAK

Akne vulgaris adalah penyakit kulit paling umum dan dikaitkan dengan kecemasan, penurunan harga diri, stigma, dan skar pada wajah yang dapat menjadi beban penyakit yang signifikan bagi pasien. Pada kasus akne nodulokistik dan papulopustular yang berat, isotretinoin oral sering diresepkan sebagai terapi lini pertama yang berpotensi menyembuhkan penyakit. Pedoman praktik klinis Kanada, Amerika, dan Eropa merekomendasikan isotretinoin untuk penatalaksanaan akne derajat sedang hingga berat. Meskipun penggunaan klinis isotretinoin telah berlangsung bertahun-tahun, tinjauan komprehensif terapi isotretinoin pada pasien akne masih kurang. Artikel ini akan memaparkan penggunaan isotretinoin oral pada tatalaksana akne vulgaris.

Kata kunci: Akne vulgaris, isotretinoin oral

ABSTRACT

Acne vulgaris is the most common skin disease and the associated anxiety, reduced self-esteem, stigma, and facial scarring can impose a significant burden on the patient. In cases of severe nodulocystic and papulopustular acne, oral isotretinoin is often prescribed as a first-line treatment, potentially cure of disease. Canadian, American, and European clinical practice guidelines have suggested that isotretinoin should be used for management of moderate to severe acne. Despite many years of clinical use of isotretinoin, a comprehensive review of evidence for isotretinoin therapy for acne is lacking. This article describes the use of oral isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. **Restu Nur Rohmah.**

Oral Isotretinoin for Treatment of Acne Vulgaris

Keywords: Acne vulgaris, oral isotretinoin

PENDAHULUAN

Akne vulgaris adalah penyakit yang mengenai unit pilosebacea kulit.^{1,2} Akne terutama dikaitkan dengan morbiditas fisik dan kosmetik. Konsekuensi psikologis akne bervariasi mulai dari depresi, kecemasan dalam pekerjaan, dan gangguan hubungan interpersonal.³ Masalah kesehatan mental, masalah sosial, gejala depresi, bahkan pikiran untuk bunuh diri berhubungan dengan akne, terutama pada masa remaja akhir dengan bentuk klinis penyakit yang berat. Efek merugikan pada kualitas hidup pasien akne sebanding dengan yang disebabkan oleh penyakit kronik lain seperti diabetes, asma, dan artritis.¹

Tujuan utama tatalaksana akne meliputi: pencegahan sekuela fisik (skar), pembatasan

jumlah dan intensitas lesi, pengurangan durasi penyakit, serta meminimalkan dampak psikososial.⁴ Penelitian menggunakan instrumen kualitas hidup telah menunjukkan bahwa pengobatan dengan isotretinoin menghasilkan peningkatan sosialisasi dan kepercayaan diri yang signifikan.³

Mekanisme kerja isotretinoin yang multipel menjadikan senyawa ini sebagai terobosan besar farmakologis dalam terapi akne. Seiring waktu, isotretinoin oral telah terbukti sebagai *'wonder drug'* yang sangat efektif untuk pengobatan semua bentuk dan derajat akne vulgaris, bahkan dengan dosis lebih rendah.⁵ Penggunaan isotretinoin telah direkomendasikan *'sooner rather than later'* pada banyak pasien akne daripada

dicadangkan sebagai pengobatan *'last resort'*.⁶

EPIDEMIOLOGI

Akne vulgaris ditemukan pada sekitar 87% remaja dan 54% dewasa dengan berbagai derajat keparahan.⁵ Akne adalah salah satu penyakit kulit paling umum di Eropa dan Amerika Serikat yang mengenai lebih dari 80% remaja dan dewasa muda, serta bertahan selama beberapa dekade dalam banyak kasus. Akne merupakan penyakit kronik dengan gejala inflamasi seperti eritema dan edema, serta skar yang dilaporkan terjadi pada 43% pasien.⁷

ETIOPATOGENESIS

Etiologi akne vulgaris dikaitkan dengan empat faktor utama yang berinteraksi secara

Alamat Korespondensi email: dr.restunr@gmail.com



kompleks:¹

1. Peningkatan ekskresi sebum oleh kelenjar sebacea di dalam folikel rambut (seborrhea);
2. Hiperkeratinisasi folikular, menyebabkan pembentukan sumbatan sebum dan keratin yang disebut mikrokomedo;
3. Hiperkolonisasi bakteri di dalam unit pilosebacea, terutama oleh *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*); dan
4. Respons imun bawaan (*innate*) dan didapat (*adaptif*) yang memicu inflamasi pada folikel yang terkena.

DIAGNOSIS & KLASIFIKASI

Diagnosis akne vulgaris ditegakkan secara klinis. Lesi akne bersifat polimorfik dan ditandai oleh lesi non-inflamasi (komedo terbuka/*blackheads*, komedo tertutup/*whiteheads*) atau lesi inflamasi (papul, pustul, nodul).^{1,2}

PENGGUNAAN ISOTRETINOIN ORAL

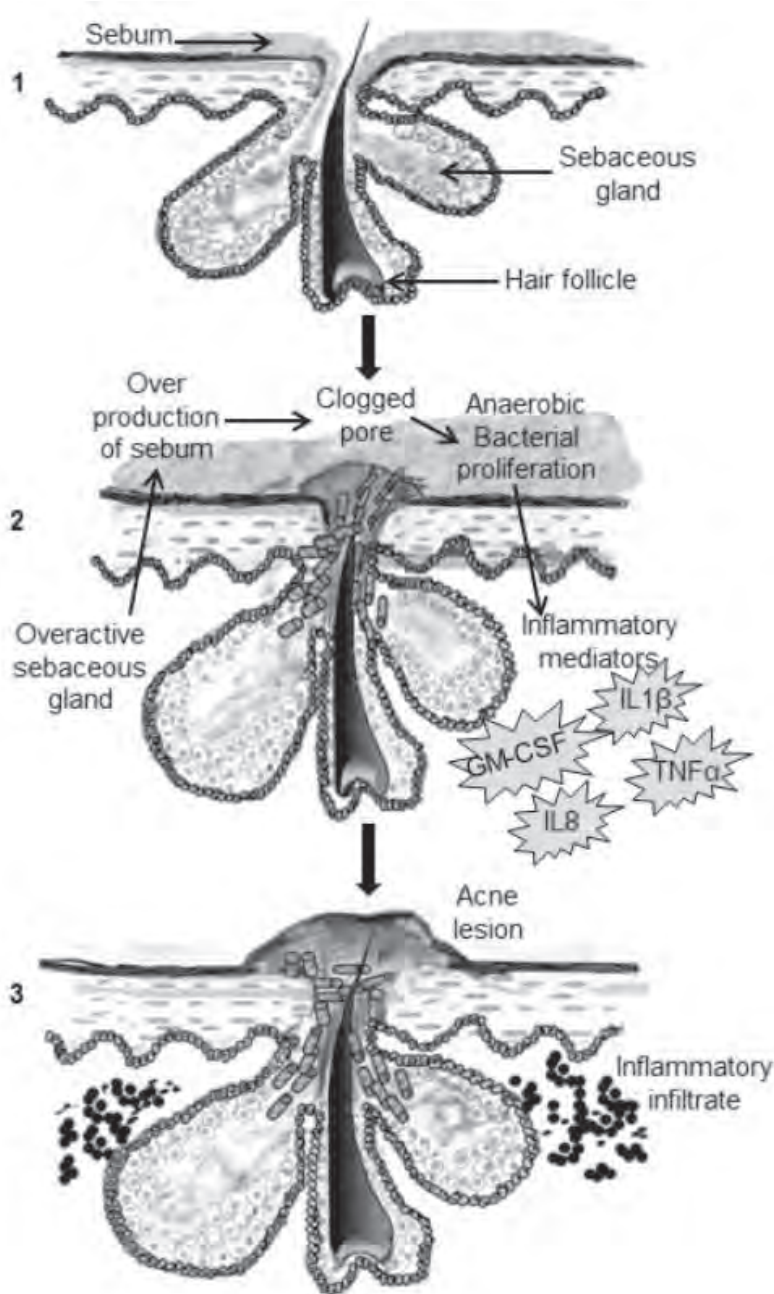
Isotretinoin (13-*cis*-asam retinoat) adalah derivat vitamin A dan merupakan satu-satunya obat yang diketahui memiliki potensi untuk supresi akne dalam jangka panjang. Isotretinoin oral terbukti lebih unggul dibandingkan etretinat, baik dalam mengurangi lesi akne maupun menekan produksi sebum, serta memiliki sifat unik yang memengaruhi mekanisme patogenik akne vulgaris.¹¹

Isotretinoin oral tetap menjadi satu-satunya retinoid sistemik yang disetujui FDA sejak tahun 1982 untuk pengobatan akne vulgaris; diperkirakan 13 juta orang mendapat obat ini selama empat dekade terakhir.¹¹ Setelah pengenalan produk isotretinoin generik pada tahun 2002, FDA meluncurkan program manajemen risiko terintegrasi untuk semua produk isotretinoin pada tahun 2006. Sebagai bagian dari program wajib ini, yang dikenal sebagai iPLEDGE (www.ipledgeprogram.com), pasien harus mendaftar, melengkapi formulir *informed consent*, menerima konseling tentang risiko terkait obat, dan wanita usia subur harus mematuhi tes kehamilan yang disyaratkan. Hanya pemberi resep dan apoteker terdaftar yang diizinkan untuk meresepkan dan memberikan isotretinoin.¹² Data melalui program iPLEDGE telah mendokumentasikan lebih dari 1,2 juta pasien dari Desember 2005 hingga Februari 2011.⁶

oral biasanya diindikasikan hanya setelah kegagalan terapi konvensional. Jika tidak ada kontraindikasi, isotretinoin merupakan lini pertama untuk akne nodulokistik dan lini kedua untuk derajat sedang yang tidak responsif terhadap pemberian antibiotik oral, selalu dikaitkan dengan pengobatan topikal dan sering kambuh, kecenderungan untuk skar, serta dampak psikososial negatif.¹³

Isotretinoin oral lebih efektif daripada antibiotik oral pada semua derajat keparahan

akne. Namun, biaya dan efek sampingnya menghalangi beberapa dokter untuk meresepkannya. Perbandingan efektivitas biaya sebelum pedoman Uni Eropa dan iPLEDGE di Inggris, Prancis, Selandia Baru, dan Australia menunjukkan bahwa pemberian isotretinoin 4-6 bulan secara signifikan lebih murah dibandingkan dengan pemberian rotasional 3 tahun regimen terapi antibiotik dan pengobatan topikal. Pasien yang diobati dengan isotretinoin mencapai klirens komplet dari akne saat dinilai 3-5 tahun setelah



Gambar 1. Patogenesis akne vulgaris⁸

Kecuali untuk kasus berat, isotretinoin



pengobatan.¹⁴

MEKANISME KERJA

Saat ini, isotretinoin adalah satu-satunya agen monoterapi yang memiliki efek pada keempat faktor patogen akne dan merupakan pengobatan paling efektif yang menghasilkan kesembuhan klinis pada sekitar 85% kasus.⁸

Sebosupresi

Isotretinoin menyebabkan penurunan secara *dose-dependent* pada ukuran dan luas

penampang kelenjar sebacea; penurunan secara *dose-dependent* dalam produksi sebum; apoptosis sebosit; dan perubahan histologis seperti kolaps lobular, atrofi folikular, dan jumlah sel asinar yang tidak terdiferensiasi. Isotretinoin menginduksi apoptosis pada kelenjar sebacea dengan meningkatkan ekspresi *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL).¹¹

Komedolitik

Berkurangnya sekresi sebum akan

menghambat komedogenesis dengan cara menurunkan hiperkeratinisasi folikular.^{1,11}

Antimikroba dan Anti-inflamasi

Perubahan ekosistem mikro dalam ductus memberikan supresi yang lebih besar pada *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) dibandingkan dengan antibiotik topikal atau oral. Penurunan drastis populasi *C. acnes* berkontribusi terhadap berkurangnya inflamasi akne.¹

Imunomodulator

Modulasi ekspresi *Toll-like receptor 2* (TLR2) dan transkripsi gen yang dimediasi oleh *Fox O* atau *Forkhead Box Class O* mungkin berhubungan dengan remisi jangka panjang setelah penghentian terapi.^{11,13}

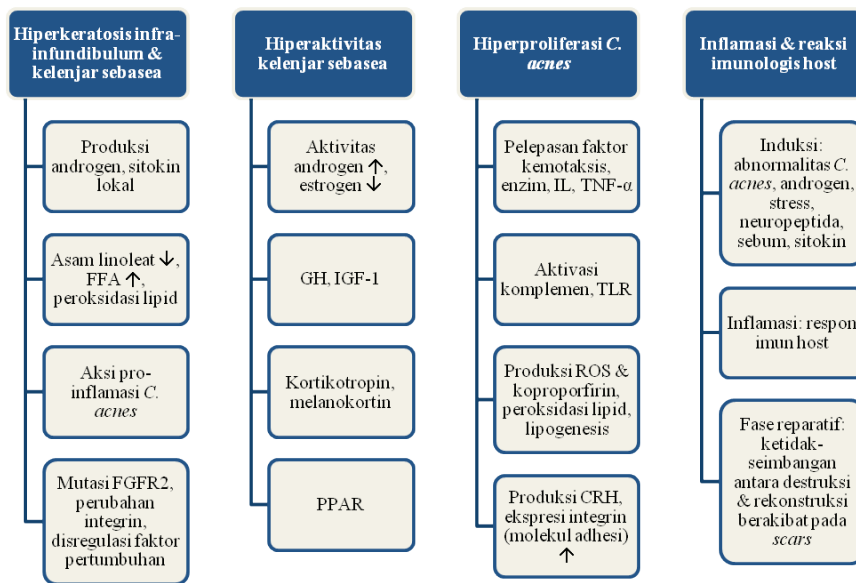
DOSIS

Regimen terapi biasanya dimulai dari 0,5 mg/kg/hari dan dapat ditingkatkan hingga 1 mg/kg/hari, beberapa pusat memulai pengobatan dengan dosis lebih tinggi yang memberikan manfaat optimal. Penyesuaian dosis selama terapi biasanya mempertimbangkan respons dan adanya efek samping. Durasi pengobatan bervariasi antara 16-30 minggu, rata-rata 16-20 minggu. Dosis kumulatif total kurang dari 120 mg/kg meningkatkan angka relaps dan dosis lebih dari 150 mg/kg meningkatkan insidens efek samping tanpa memberikan manfaat yang lebih besar.¹

Dosis dua kali sehari direkomendasikan. Alasannya adalah untuk mencapai kadar plasma stabil dengan dosis isotretinoin berulang, menghindari fluktuasi bermakna konsentrasi puncak dan palung. Konsentrasi plasma maksimum (Cmax) lebih tinggi dengan dosis tunggal dibandingkan dengan dosis terbagi dua kali sehari dan berpotensi memengaruhi profil efek samping isotretinoin. Namun, dosis sekali sehari lebih disukai karena dipercaya akan meningkatkan kepatuhan pasien.⁶

Seperti semua derivat vitamin A, isotretinoin bersifat lipofilik dan dikategorikan sebagai obat kelas II (permeabilitas tinggi, solubilitas rendah). Absorpsi isotretinoin meningkat dengan makanan berlemak; untuk mendapatkan manfaat maksimal, direkomendasikan dikonsumsi dengan makanan tinggi lemak dan tinggi kalori.⁶ Terdapat laporan penggunaan dosis harian lebih rendah tanpa perlu mencapai dosis kumulatif total 120 mg/

Gambar 2. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap akne vulgaris⁹



FFA: free fatty acid; FGFR2: fibroblast growth factor receptor 2; IL: interleukin; TNF-α: tumor necrosis factor-α; GH: growth hormone; IGF-1: insulin-like growth factor-1; TLR: Toll-like receptor; ROS: reactive oxygen species; CRH: corticotropin-releasing hormone; PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor

Tabel 1. Klasifikasi akne vulgaris berdasarkan derajat keparahan¹⁰

Tipe	Deskripsi
Ringan	< 20 komedo, atau < 15 lesi inflamasi, atau jumlah lesi total < 30
Sedang	20-100 komedo, atau 15-50 lesi inflamasi, atau jumlah lesi total 30-125
Berat	> 5 nodul, atau > 50 lesi inflamasi, atau jumlah lesi total > 125

Tabel 2. Efek samping isotretinoin pada mukokutaneus.¹⁴

Efek Samping	Insidens
Cheilitis	98%
Eritema fasial	65%
Dermatitis	65%
Xerosis	50%
Vestibulitis	50%
Mukositis	40%
Konjungtivitis/blefaritis	35%
Epistaksis	35%
Gatal	25%
Atrofi epidermis	25%
Deskuamasi	20%
Skin fragility	20%
Hair loss	5%



kg. Manfaat regimen 0,3-0,4 mg/kg/hari, 20 mg/hari, 20 mg berselang-seling hari, 5 mg/hari pada pengobatan akne derajat sedang, menghasilkan efikasi yang sama, efek samping lebih sedikit, dan kepatuhan lebih baik terhadap pengobatan dibandingkan dengan regimen standar.¹³

Dosis kumulatif isotretinoin yang lebih tinggi dikaitkan dengan penurunan angka relaps.¹⁵ Usia lebih muda saat pengobatan awal dan jenis kelamin laki-laki dikaitkan dengan peningkatan risiko relaps; mereka yang berusia di bawah 16 tahun memiliki risiko 25% peningkatan angka relaps. Sebagian besar relaps terjadi dalam 3 tahun pertama.¹⁵ Keterlibatan trunkal yang bermakna, makrokomedo, dan hiperandrogenisme (*polycystic ovary syndrome/PCOS*) juga menjadi faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko rekurensi akne dan kebutuhan pengobatan kembali.⁶

EFEK SAMPING

Apoptosis dapat menjadi mekanisme yang mendasari efek samping isotretinoin pada: keratinosit epidermis dan sel mukosa (efek samping mukokutaneus), sel folikel rambut (telogen effluvium), sel otot rangka (mialgia dan pelepasan kreatin kinase), neuron hipokampus (depresi), sel epitel usus (*inflammatory bowel disease/IBD*), sel pial neural (teratogenesis), dan hepatosit (pelepasan transaminase dan *very low-density lipoproteins/VLDL*). Varian genetik dari komponen kaskade pensinyalan apoptosis, seperti polimorfisme RARA, mungkin menjelaskan variasi besarnya pensinyalan apoptosis yang diinduksi isotretinoin.¹⁶

Efek Samping Mukokutaneus

Efek samping yang paling umum adalah mukokutaneus: *cheilitis*, xerosis, xeroftalmia, konjungtivitis, *nasal dryness*, epistaksis, dan dermatitis iritatif.¹³ Efek samping mukokutaneus, terutama *cheilitis*, biasanya menjadi tolak ukur absorpsi yang baik.¹⁴ Isotretinoin menyebabkan diskohesi korneosit yang mengakibatkan peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL).⁷

Efek samping mukokutaneus umumnya bersifat *dose-dependent* dan dapat ditoleransi dengan modifikasi dosis dan/atau terapi simptomatik tambahan.¹⁴ *Dryness* mukokutaneus biasanya dapat dikelola

dengan penggunaan emolien atau steroid topikal jika perlu. Pencegahan primer dengan lubrikan okular harus dipertimbangkan untuk pasien dengan gejala okular. Sebuah studi acak pada 118 pasien menunjukkan bahwa omega-3 1 g/hari dapat mengurangi efek samping mukokutaneus isotretinoin.¹⁵

Efek Samping Ekstrakutaneus

Mialgia dilaporkan pada seperempat pasien yang mendapat isotretinoin dosis tinggi; namun, mialgia tersebut tidak berkaitan dengan penurunan kekuatan atau kinerja otot.¹⁵

Depresi, ide bunuh diri, atau percobaan bunuh diri yang berkaitan dengan isotretinoin pada tatalaksana akne vulgaris telah dilaporkan dalam literatur laporan kasus dan studi kasus-kontrol. Insidens berkisar antara 1-3%, sedangkan pada populasi umum diperkirakan antara 1,6-7,5%, dengan rata-rata 3%. Perbaikan klinis dan remisi total dari akne, membuat isotretinoin lebih sering menyembuhkan gejala depresi karena akne. Namun, rekomendasinya tetap untuk memonitor gejala dan jika perlu, meminta evaluasi dan penanganan psikiatri.¹³

Perkembangan *inflammatory bowel disease* (IBD), terutama kolitis ulseratif dikaitkan dengan isotretinoin.¹³ Namun, Alhusayen, *et al*, pada studi kohort berbasis populasi dan Etminan, *et al*, pada studi kasus-kontrol menyimpulkan bahwa asosiasi tersebut tidak berhubungan.¹³ Sebuah meta-analisis oleh Lee, *et al*, baru-baru ini menunjukkan bahwa tidak ada risiko IBD setelah paparan isotretinoin.¹³

Kombinasi dengan tetrasiklin oral, termasuk doksisisiklin dan minosiklin, harus dihindari karena risiko hipertensi intrakranial idiopatik (pseudotumor serebri).^{9,14}

Teratogenesis

Teratogenesis merupakan efek samping paling serius dan ireversibel.¹³ Embriopati retinoid (bersifat embriotoksik) adalah komplikasi paparan retinoid sistemik selama kehamilan.¹⁵ Berapapun tingkat paparan berpotensi menyebabkan malformasi karena tidak ada tingkat paparan yang aman.¹ Paparan isotretinoin pada janin, berapapun dosisnya, kapan saja selama kehamilan, tetapi terutama pada trimester pertama, dapat menyebabkan

defek serius dengan insidens sekitar 28%.¹³ Sekitar 20% paparan isotretinoin pada janin dapat menyebabkan abortus spontan.¹

Diperkirakan terdapat 20-35% risiko defek kongenital pada janin yang terpapar isotretinoin *in utero*, termasuk malformasi kraniofasial, kardiovaskular, neurologis, timus, dan deformitas tulang. Sekitar 30-60% anak yang terpapar isotretinoin prenatal dilaporkan menunjukkan gangguan neurokognitif, bahkan tanpa adanya defek fisik. Oleh karena itu, FDA memberi label isotretinoin sebagai obat kategori X pada kehamilan.¹⁷

Pencegahan kehamilan yang efektif diperlukan pada wanita usia subur; untuk memulai terapi pada wanita usia subur, perlu diinformasikan mengenai risiko, perlunya dua metode kontrasepsi, tes kehamilan, dan menunggu menstruasi.¹³

Abnormalitas Temuan Laboratorium

Abnormalitas laboratorium termasuk peningkatan enzim hati, peningkatan kadar trigliserida dan kolesterol, peningkatan fraksi LDL, dan penurunan fraksi HDL. Mempertimbangkan bahwa proporsi pasien dengan abnormalitas laboratorium tergolong rendah, terutama remaja, saat ini direkomendasikan untuk mengulang tes 4-6 minggu setelah dimulainya terapi dan jika terdapat abnormalitas hasil.¹³

SIMPULAN

Akne vulgaris mempunyai dampak psikologis besar yang sering bermanifestasi sebagai gejala depresi. Isotretinoin oral merupakan '*milestone*' dalam pengobatan akne dan telah banyak mengubah kehidupan pasien. Efek samping paling serius adalah teratogenesis, sehingga kepatuhan terhadap program pencegahan kehamilan menjadi yang terpenting. Jika dikelola dengan tepat, isotretinoin oral dapat dipertimbangkan sebagai alternatif untuk kasus akne yang gagal berespons terhadap terapi seperti antibiotik.



DAFTAR PUSTAKA

1. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, da Silva EMK, Lúcio MM, Magin P, et al. Oral isotretinoin for acne (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;Issue 11:1-199.
2. TanAU, SchlosserBJ, Paller AS. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *Internat J Women's Dermatol*. 2018;4:56-71.
3. Faghihi G, Mokhtari F, Fard NM, Motamedi N, Hosseini SM. Comparing the efficacy of low dose and conventional dose of oral isotretinoin in treatment of moderate and severe acne vulgaris. *J Res Pharm Pract*. 2017;6(4):233-8.
4. Marron SE, Tomas-Aragones L, Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol*. 2013;93:701-6.
5. Dhaked DR, Meena RS, Maheshwari A, Agarwal US, Purohit S. A randomized comparative trial of two low-dose oral isotretinoin regimens in moderate to severe acne vulgaris. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(5):378-85.
6. LeydenJJ, Del RossoJQ, BaumEW. The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris: Clinical considerations and future directions. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2014;7(2):S4-21.
7. BettoliV, Guerra-TapiaA, HeraneMI, Piquero-Martín J. Challenges and solutions in oral isotretinoin in acne: Reflections on 35 years of experience. *Clinical, Cosmetic Investigational Dermatol*. 2019;12:943-51.
8. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment modalities for acne. *Molecules*. 2016;21(1063):1-20.
9. Oon HH, WongS, AwDCW, Cheong WK, Goh CL, Tan HH. Acne management guidelines by the dermatological society of Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(7):34-50.
10. Vyas A, Sonker AK, Gidwani B. Carrier-based drug delivery system for treatment of acne. *ScientWorld J*. 2014;1-14.
11. Del RossoJQ. Face to face with oral isotretinoin. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2012;5(11):17-24.
12. Henry D, DormuthC, WinquistB, CarneyG, BugdenS, TeareG, et al. Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy. *CMAJ*. 2016;188(10):723-30.
13. Bagatin E, de Freitas THP, Machado MCR, Ribeiro BM, Nunes S, da Rocha MAD. Adult female acne: A guide to clinical practice. *An Bras Dermatol*. 2019;94(1):62-75.
14. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermato-Endocrinol*. 2009;1(3):162-9.
15. BarbieriJS, SpaccarelliN, MargolisDJ, JamesWD. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):538-49.
16. Melnik BC. Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:173-81.
17. Choi JS, Koren G, NulmanI. Pregnancy and isotretinoin therapy. *CMAJ*. 2013;185(5):411-3.