

LITERATURE REVIEW: EFEK SAMPING PENGGUNAAN ISOTRETINOIN PADA TERAPI ACNE VULGARIS

Melita Febry Vianti¹, Flora Ramona Sigit Prakoeswa^{1*}, Nur Mahmudah¹, Em Sutrisna¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta

²Korespondensi author: Flora Ramona Sigit Prakoeswa.

Submitted: February 2022

Accepted: May 2022

Published: March 2023

ABSTRAK

Acne vulgaris adalah penyakit kulit dengan prevalensi global sebesar 9.38%. Salah satu terapi acne derajat sedang-berat adalah dengan isotretinoin. Namun, pemberian isotretinoin dapat memberikan berbagai efek samping multi organ. Angka kejadian isotretinoin sulit dilaporkan dalam satuan pasien karena sebagian pasien melaporkan lebih dari satu efek samping. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek samping apa saja yang muncul dari pemberian isotretinoin pada pasien acne vulgaris. Desain penelitian ini adalah tinjauan pustaka dengan mengumpulkan artikel penelitian melalui database PubMed, Science Direct, dan Google Scholar. Didapatkan sebanyak 1.988 artikel penelitian mengenai akne, namun hanya sebanyak 20 artikel yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Efek samping yang muncul dari pemberian isotretinoin pada pasien acne vulgaris antara lain efek teratogen, Drug-induced Vasculitis (DV), gangguan psikologis, gangguan mata, efek samping mukokutaneus (iritasi kulit, xerosis, selaput lendir kering, dan cheilitis), bibir kering pecah-pecah, hidung kering tersumbat hingga epistaksis, peningkatan enzim hepar, peningkatan profil lipid, peningkatann homosistein, dan stres oksidatif.

Kata kunci : acne vulgaris, acne, isotretinoin, efek samping

ABSTRACT

Acne vulgaris is a prevalent skin disease with a global prevalence of 9.38%. One of the mainstay treatment of acne is Isotretinoin. However, its administration can cause various side effects of multiorgan system. The exact prevalence of isotretinoin adverse effect are difficult to be reported as an incidence due to more than adverse effects were reported per patient. Hence, this study aims to determine side effects that arise from the administration of isotretinoin in acne vulgaris patients. This study uses a literature review design by collecting research articles through the PubMed, Science Direct, and Google Scholar databases. A total of 1,988 research articles were obtained, but only 20 articles met the inclusion criteria. The side effects that arise from the administration of isotretinoin in patients with acne vulgaris include teratogenic effects, Drug-induced Vasculitis (DV), psychological disorders, eye disorders, mucocutaneous side effects (skin irritation, xerosis, dry mucous membranes, and cheilitis), dry lips, chapped, dry nasal congestion to epistaxis, increased liver enzymes, increased lipid profile, increased homocysteine, and oxidative stress.

Keywords: acne vulgaris, acne, isotretinoin, side effects

Pendahuluan

Acne vulgaris (AV) adalah penyakit inflamasi kronis pada unit pilosebacea yang disebabkan oleh berlebihan produksi sebum, keratosis pada folikel rambut, adanya infeksi bakteri atau keterlibatan aktivitas hormonal.¹⁻³ Akne vulgaris umumnya dijumpai pada bagian wajah, bahu, dan tubuh bagian atas. Akne dapat menyebabkan tekanan psikologis yang substansial, termasuk penurunan rasa percaya diri, depresi, dan kecemasan.⁴⁻⁶

Acne vulgaris menyerang sekitar 9,38% populasi dunia dengan prevalensi tertinggi terjadi pada usia remaja usia 15-17 tahun.^{7,8} Acne vulgaris dapat ditemukan pada lebih dari 90% pria dan 80% wanita dari berbagai etnis. Prevalensi acne vulgaris pada remaja maupun dewasa di berbagai negara maupun etnis sangatlah beragam.⁹ Penderita acne vulgaris di Indonesia berkisar 80-85% dengan puncak insidensi pada rentang usia 15-18 tahun, 12% pada wanita usia lebih dari 25 tahun, dan 3% pada rentang usia 35-44 tahun.¹⁰

Pasien acne vulgaris biasanya akan mengeluhkan rasa gatal, nyeri, dan merasa terganggu penampilannya.¹¹ Acne vulgaris sering kali menyerang pada bagian wajah, leher, dan punggung. Apabila acne vulgaris menyerang bagian wajah, hal tersebut akan berpengaruh pada aspek psikososial dan rasa kepercayaan diri penderita.¹²

Menurut panduan terapi akne dari American Academy of Dermatology, tatalaksana acne vulgaris derajat ringan hingga cukup menggunakan agen topikal, seperti benzoil peroksida dan retinoid topikal.¹³ Isotretinoin merupakan obat yang digunakan dalam terapi acne vulgaris derajat parah, acne vulgaris derajat sedang, atau acne vulgaris yang resisten terhadap terapi konvensional.^{10,13} Isotretinoin juga dapat diberikan pada kasus cystic dan conglobate acne sebagai pilihan terapi pertama.¹⁴ Isotretinoin dapat mempengaruhi penghentian siklus sel, diferensiasi sel, apoptosis sel pada sebosit, mengurangi produksi sebum dan pembentukan komedo, menormalisasikan pola keratinisasi dalam folikel sebacea,

serta memiliki efek antiinflamasi. Akibat adanya efek antiinflamasi tersebut, isotretinoin dapat mengurangi kolonisasi *Propionibacterium acnes* secara tidak langsung.¹⁵

Efek samping yang ditimbulkan isotretinoin bervariasi, dari xerosis hingga teratogenisitas.¹⁶ Efek samping lain yang dapat ditimbulkan isotretinoin adalah eksim, penipisan rambut, xerophthalmia, rabun senja, konjungtivitis, keratitis, neuritis optik, kekeruhan kornea, dan gangguan pendengaran sementara maupun persisten. Isotretinoin yang dikonsumsi bersamaan dengan tetrasiklin dapat meningkatkan risiko terjadinya pseudotumor cerebri. Risiko depresi, bunuh diri, psikosis, perilaku agresif, serta perilaku kekerasan dikategorikan sebagai kemungkinan efek samping dari isotretinoin.¹⁷

Berdasarkan deskripsi di atas, penulis tertarik untuk meneliti apa saja efek samping penggunaan isotretinoin pada terapi pasien acne vulgaris agar dapat diketahuinya efek samping apa yang timbul dari pemberian isotretinoin pada terapi pasien acne vulgaris.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *literature review*, yaitu suatu penelitian kepustakaan dengan membaca berbagai buku, jurnal, dan publikasi lain yang berkaitan dengan topik penelitian untuk menghasilkan satu tulisan berkenaan dengan satu topik atau isu tertentu. Proses yang dilibatkan antara lain pencarian kepustakaan, analisis, sintesis, dan penulisan reflektif.¹⁸⁻²⁰

Data dalam penelitian ini bersumber dari database PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci (*Adverse effects or adverse event or "side effects" or adverse drug reaction or ADR*) AND (*Isotretinoin or 13 cis Retinoic Acid or Roaccutane or Accutane*) AND (*Acne vulgaris*). Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah desain studi eksperimental dan laporan kasus.

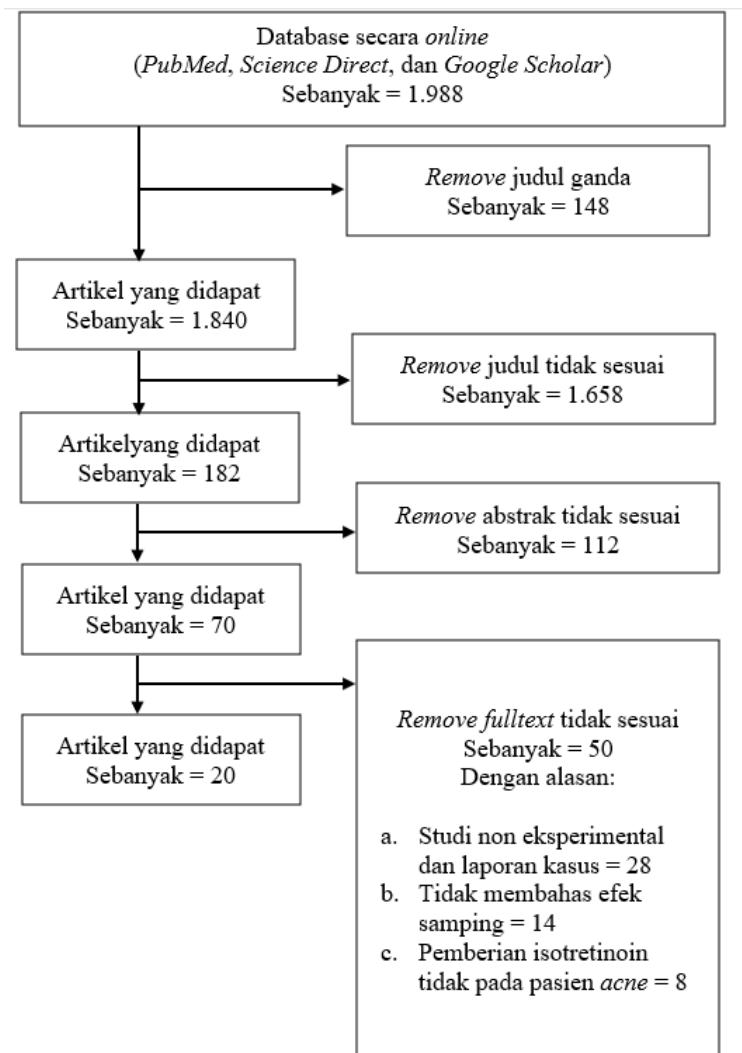
Sedangkan artikel membahas efek samping isotretinoin selain pada pasien acne vulgaris akan masuk ke dalam kriteria eksklusi (e.g. *cutaneous photoaging, skin neoplasm, lupus erythematosus*). Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik dengan Nomor 3948/C.1/KEPK-FKUMS/XI/2021. Aplikasi Mendeley (Elsevier, New York, Amerika) digunakan untuk membantu penulisan tinjauan kepustakaan ini.

Hasil dan Pembahasan

Alur PRISMA pada gambar 1 menunjukkan proses penelitian. 1.988 teks didapatkan dari hasil pencarian (PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar, masing-masing 1.183, 704, dan 101

artikel). Setelah dilakukan analisis pada dua puluh artikel penelitian (informasi umum penelitian, Tabel 1), didapatkan efek samping yang timbul dari pemberian isotretinoin pada terapi acne vulgaris cukup beragam (Tabel 2 dan Tabel 3).

Efek samping terberat ialah efek teratogen yang ditunjukkan dalam 1 artikel. Isotretinoin juga dapat memicu timbulnya Drug-induced Vasculitis (DV) pada penggunaanya, hal ini muncul pada 1 artikel. Selain itu, efek samping berat lainnya adalah munculnya gangguan psikologis yang ditunjukkan dalam 3 artikel. Namun, terdapat 1 artikel yang menyatakan hubungan tidak signifikan antara gangguan psikologis dan isotretinoin dikarenakan adanya variabel perancu yaitu kondisi psikologis pasien acne itu sendiri.



Gambar 1. Alur PRISMA

Isotretinoin atau *13-cis-retinoic acid* (13-cis-RA) merupakan provitamin A generasi pertama yang termasuk dalam kelompok retinoid nonaromatik.²¹ Seperti halnya asam retinoat, isotretinoin akan berinteraksi dengan reseptor-reseptor seperti *retinoic acid receptor* (RAR) dan *retinoid receptor X* (RXR) dan berikatan dengan *retinoic acid responsive elements* (RARES) pada nucleus.²² Retinoid memiliki peran imunomodulasi, efek terhadap pertumbuhan dan diferensiasi sel, efek apoptosis sel sebosit, dan juga stimulasi angiogenesis dan sintesis kolagen.²³

Efek samping akibat obat merupakan hal yang umum dijumpai dan kejadiannya tidak dapat diprediksi. Reaksi obat dari isotretinoin diduga disebabkan oleh metabolit^{21,24} Efek samping isotretinoin secara umum dapat dikategorikan sebagai

teratogenic, klinis, dan temuan laboratoris.²⁵

Salah satu efek samping klinis yang sering terjadi ialah gangguan mata. Pada sebuah studi, terdapat lebih dari 1.000 kasus gangguan mata pada pasien yang menerima isotretinoin sebagai terapi acne. Efek samping yang juga sering terjadi adalah efek samping mukokutaneus (iritasi kulit, xerosis, selaput lendir kering, dan cheilitis) yang tertulis dalam 6 artikel, bibir kering pecah-pecah tertulis dalam 4 artikel, hidung kering tersumbat hingga epistaksis pada 3 artikel. Efek samping isotretinoin yang diketahui melalui tes laboratorium antara lain peningkatan enzim hepar yang tertulis dalam 9 artikel, peningkatan profil lipid dalam 7 artikel, peningkatannya homosistein dalam 2 artikel, dan stres oksidatif pada 1 artikel.

Tabel 1. Hasil Ekstraksi Artikel Penelitian

No.	Nama Penulis, Tahun	Desain Studi dan Jumlah Subjek	Dosis Isotretinoin	Efek samping
1.	Saadet, (2021) ²⁶	Case report; 1	10 mg/hari (0,2 mg/kg/hari). Setelah sebulan dosis ditingkatkan jadi 20 mg/hari.	Pasien halusinasi visual setelah beberapa hari pemakaian dosis 20 mg/ hari.
2.	Kurhan & Kamiş, (2021) ²⁷	Case report; 1	20 mg/hari selama seminggu.	Keluhan psikiatri: banyak bicara, waham kebesaran, merasa bahagia, merasa lebih superior, dan mudah tersinggung.
3.	Annangi & Pasha, (2021) ²⁸	Case report; 1	30 mg dua kali sehari selama 2 bulan.	Terdiagnosis <i>Drug induced vasculitis</i> (DV) disertai <i>pulmonary-renal syndrome</i> .
4.	Aykan & Ergün, (2020) ²⁹	Case series; 9	6 pasien menerima isotretinoin sebesar 40 mg/hari. 3 pasien menerima 20 mg/hari. Median durasi penggunaan isotretinoin selama 12 minggu.	2 pasien <i>lost of follow-up</i> . 3 pasien mengalami efek teratogen pada janinnya. 3 pasien melahirkan bayi sehat

No.	Nama Penulis, Tahun	Desain Studi dan Jumlah Subjek	Dosis Isotretinoin	Efek samping
				1 pasien melanjutkan kehamilannya (belum diketahui).
5.	İslamoğlu & Altinyazar, (2019) ³⁰	Quasi-Experimental; 30	0,5 mg/kg/hari dilanjutkan sampai mencapai dosis kumulatif 120-150 mg/kg sekitar 6-7 bulan	Pengaruh isotretinoin terhadap jumlah rambut total, kepadatan rambut, rambut anagen, dan rambut telogen tidak signifikan secara statistik
6.	Tasli <i>et al.</i> , (2018) ³¹	Case series; 54	Dosis kumulatif 120 mg/ kg selama 3 bulan.	Skor untuk hidung tersumbat, kering/ berkerak, atau epistaksis meningkat dengan durasi terapi.
7.	Lucca <i>et al.</i> , (2016) ³²	Case report; 1	20 mg/hari selama 45 hari. Kemudian, selama 15 hari isotretinoin 3x sehari (60 mg/hari) tanpa konsultasi.	18 pasien: xerosis 13 pasien: epistaksis Pasien mudah tersinggung, nafsu makan turun, gangguan tidur, suasana hati gembira, banyak bicara, dan ada waham kebesaran.
8.	Akturk <i>et al.</i> , (2013) ³³	Quasi experimental; 70	0,6-0,8 mg/kg/hari selama 5-7 bulan dan memastikan dosis kumulatif sebesar 120 mg/kg.	Kadar vitamin E serum pada bulan terakhir pengobatan isotretinoin lebih rendah (P = 0,00).
9.	Rademaker <i>et al.</i> , (2013) ³⁴	RCT; 45	Intervensi: 5 mg/hari selama 32 minggu. Kontrol: plasebo selama 16 minggu, diikuti isotretinoin 5 mg/hari selama 16 minggu.	16 minggu pertama (<i>blind phase</i>): -Mata kering: 17,2% vs 6,7% -Mulut kering: 62,1% vs 10% -Kulit kering: 20,7% vs 13,3% -Fatigue 10,3% vs 10% -Infeksi 37,9% vs 50% -Muskuloskeletal: 20,7% vs 6,7% -Nyeri kepala: 24,1% vs 46,7%
10.	Neudorfer <i>et al.</i> , (2012) ³⁵	Cohort retrospektif; 44.046	0,5-1,0 mg/kg/hari, dengan dosis kumulatif 120-150 mg/kg. Dilakukan pemeriksaan setelah 1	1 pasien dari kelompok studi mengalami peningkatan ALT dan GGT. -Conjunctivitis: 4% vs 2,4% -Hordeolum: 1,4 vs 0,2% -Chalazion: 1,4% vs 0,3% -Blepharitis: 1% vs 0,2% -Mata kering: 0.3%

No.	Nama Penulis, Tahun	Desain Studi dan Jumlah Subjek	Dosis Isotretinoin	Efek samping
			tahun dari tanggal indeks.	-Keratitis: 0,1% vs 0,1% -Salah satu di atas: 7,5% vs 3,4% -ES inflamasi: 6,7% vs 3,0%; HR 2,33 (95% CI 2,06-2,64) -ES struktural: 1,0% vs 0,5%; HR 2,10 (95% CI 1,52-2,91) -ES (minimal salah satu): 13,8% vs 9,6%; HR 1,7 (95% CI 1,55-1,85)
11.	Erturan <i>et al.</i> , (2012) ³⁶	Case series; 40	0,5-0,7 mg/kg sekali sehari selama 2 bulan.	Penurunan kadar: -HDL -Vitamin E Peningkatan kadar: -LDL -Kolesterol total -AST -ALT
12.	Agarwal <i>et al.</i> , (2011) ³⁷	Quasi experimental; 120	Kelompok A: 1 mg/kg/hari selama 16 minggu. Kelompok B: 1 mg/kg/hari selang-seling selama 16 minggu. Kelompok C: 1 mg/kg/hari selama 1 minggu/ 4 minggu. Kelompok D: 20 mg tiap hari selang-seling selama 16 minggu.	Efek samping mukokutaneus pada kelompok A muncul setelah 2 minggu dan meningkat keparahannya, sementara di kelompok lain muncul pada minggu ke 4 hingga ke 6. Profil lipid meningkat pada kelompok A dan B. Tes fungsi hepar pada kelompok A menunjukkan adanya gangguan.
13.	Lee <i>et al.</i> , (2011) ³⁸	RCT; 60	Kelompok A: 0,5-0,7 mg/kg setiap hari selama 24 minggu. Kelompok B: 0,25-0,4 mg/kg setiap hari selama 24 minggu. Kelompok C: 0,5-0,7 mg/kg setiap hari selama 1 minggu dari tiap 4 minggu (total periode pemberian obat 6 minggu).	Efek samping: Kelompok A: bibir kering pecah-pecah 94%, xerosis 31%, epistaksis 19%, 1 kasus peningkatan trigliserida, 1 kasus peningkatan AST dan ALT. Kelompok B: bibir kering pecah-pecah 65% dan xerosis 6%. Kelompok C: bibir kering pecah-pecah 44%.

No.	Nama Penulis, Tahun	Desain Studi dan Jumlah Subjek	Dosis Isotretinoin	Efek samping
14.	Gorpelioglu, <i>et al.</i> (2010) ³⁹	Case series; 40	0,5-1 mg/kg per hari selama minimal 3 bulan. Dosis rata-rata dari isotretinoin adalah 0,8 mg/kg.	Efek samping yang paling umum adalah bibir kering pecah-pecah dan xerosis. Efek samping lain: 13 pasien epistaksis ringan; 2 pasien epistaksis >10 cc; 6 pasien peningkatan serum trigliserida; 1 pasien peningkatan enzim hepar
15.	Polat <i>et al.</i> , (2008) ⁴⁰	Controlled clinical trial; 154	Kelompok studi diberikan 0,5 mg/kg tiap hari selama 45 hari.	Hasil tes fungsi hepar, lipid serum kecuali HDL, dan homosistein meningkat pada kelompok studi.
16.	Marchi <i>et al.</i> , (2006) ⁴¹	RCT; 18	Kelompok studi: 0,8 mg/kg tiap hari selama 4 minggu. Kelompok kontrol: tanpa perlakuan.	Nilai LDLc lebih besar pada kelompok studi (61 mg/dl) dibandingkan dengan kelompok kontrol (57 mg/dl; P =0,008).
17.	Georgala <i>et al.</i> , (2005) ⁴²	Controlled clinical trial; 40	0,5 mg/kg/hari selama 45 hari.	Myalgia ringan dan kekakuan otot ekstremitas bawah secara klinis terjadi pada 16% pasien di kelompok studi. Xerosis dan bibir kering Peningkatan enzim hepar dan otot, serta kadar lipid kecuali HDL.
18.	Ng <i>et al.</i> , (2002) ⁴³	Quasi experimental; 215	Kelompok isotretinoin: 40 mg/hari ditingkatkan 1,0 mg/kg/hari selama 1 bulan sesuai dengan toleransi, dan dilanjutkan dosis kumulatif total 120 mg/kg (lebih dari 5-6 bulan) Kelompok antibiotik/topikal: minosiklin 100-200 mg/hari dititiasi menurut berat, respon dan toleransi. Pengobatan topikal	Perubahan rata-rata skor BDI selama pengobatan tidak berbeda secara signifikan antara kedua kelompok. Perubahan skor domain WHOQOL-BREF selama pengobatan tidak berbeda secara signifikan antara kedua kelompok.

No.	Nama Penulis, Tahun	Desain Studi dan Jumlah Subjek	Dosis Isotretinoin	Efek samping
			terdiri dari adapalen gel 0,1%	
19.	Schulpis <i>et al.</i> , (2001) ⁴⁴	Quasi experimental; 28	Kelompok uji: 0,5 mg/kg/24 jam selama 45 hari. Kelompok kontrol diuji satu kali.	Peningkatan enzim hepar, kadar lipid kecuali HDL, dan kadar homosistein
20.	Lin <i>et al.</i> , (1999) ⁴⁵	Quasi experimental; 18	10 mg/hari selama 3 bulan. Kelompok kontrol: plasebo selama 3 bulan.	Peningkatan kadar AST (p = 0,032) dan prevalensi <i>cheilitis</i> pada kelompok studi lebih tinggi (p < 0,05).

*RCT: Randomized controlled trial; ES: efek samping; HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval; ALT: Alanine transaminase; GGT: Gamma-glutamyltransferase; AST: Aspartate transaminase; HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; BDI: Beck Depression Inventory; World Health Organization Quality of Life Brief Version.

Sesuai dengan teori bahwa isotretinoin menimbulkan efek samping pada selaput lendir dan kulit serta berhubungan dengan mata kering maupun disfungsi pada kelenjar Meibom.^{17,46} Dilaporkan dari Rademaker *et al.*, (2013),³⁴ efek samping mukokutaneus yang muncul seperti iritasi dan xerosis pada wajah serta bibir pecah-pecah pada pasien acne. Sedangkan gangguan pada mata terjadi secara total 13,8% dari kelompok terapi isotretinoin dan memiliki risiko yang lebih signifikan (p = 0,001). Peningkatan risiko ini dapat dikaitkan dengan efek dari isotretinoin yang menginduksi disfungsi kelenjar Meibom. Selain itu, kekentalan dan osmolaritas air mata meningkat pada pasien yang menggunakan isotretinoin.³⁵

Efek samping isotretinoin tersebut juga mengenai selaput lendir di rongga hidung. Hal ini dikarenakan isotretinoin memiliki mekanisme menghambat pembentukan lipid sebum dan mengurangi ekskresi sebum sehingga menyebabkan hidung kering, pengerasan kulit, dan membuat hidung lebih mudah tersumbat. Epistaksis bisa dikarenakan keringnya hidung akibat konsumsi isotretinoin, namun mekanismenya masih belum jelas.³¹

Isotretinoin juga memiliki efek teratogenik.¹⁶ Terdapat beberapa janin yang

mengalami efek samping teratogen yang terjadi.²⁹ Reseptor asam retinoat dan reseptor retinoid-X memiliki hubungan yang erat dengan efek teratogenik dari retinoid. Ekspresi dari gen Hox akan menyebabkan efek negatif dari asam retinoat pada perkembangan neural crest.²⁹

Isotretinoin dapat memberikan efek oksidatif dan efek hipervitaminosis vitamin A.⁴⁷ Isotretinoin merupakan derivat vitamin A yang dapat menginduksi terjadinya aktivasi neutrofil dan memicu produksi berlebihan dari Reactive Oxygen Species (ROS) sehingga terjadi produksi lipid peroksidase. Vitamin E berperan sebagai antioksidan yang larut lemak. Diet tinggi vitamin A akan meningkatkan kadar Glutathione Peroxidase (GSH-Px) dan lipid peroksidase. Aktivitas GSH-Px memicu terjadinya defisiensi vitamin E sehingga memicu terjadi stres oksidatif dan kerusakan pada hepar.^{33,36}

Isotretinoin berisiko meningkatkan konsentrasi trigliserida. Didapatkan adanya peningkatan kadar lipid serum seperti peningkatan LDL dan kolesterol total. Namun terjadi penurunan kadar HDL.^{36,41} Peningkatan kadar lipid serum yang diinduksi oleh retinoid ini dikaitkan dengan reduksi penghilangan emulsi atau aktivitas dari lipoprotein lipase.⁴¹ Drug-induced

Vasculitis (DV) yang diakibatkan oleh isotretinoin juga dapat terjadi.²⁸ Adanya antibodi anti-histone pada pasien berhubungan dengan kasus DV. Isotretinoin dan metabolit okso-isotretinoin mencapai konsentrasi tertinggi setelah 10 hari dengan kadar okso-isotretinoin 4-5 kali lebih tinggi. Setelah penghentian, waktu paruh obat dan metabolit masing-masing 20 dan 29 jam sehingga obat dan metabolitnya tetap pada konsentrasi yang dapat dideteksi setidaknya selama 5-7 hari. Profil farmakokinetik kemungkinan berkaitan dengan gejala yang terus memburuk meskipun pemberian isotretinoin dihentikan.²⁹

Salah efek samping lain dari isotretinoin pada acne vulgaris adalah gangguan psikologis.¹⁷ Hal ini sesuai dengan dilaporkannya halusinasi visual oleh Sadet²⁶ dan adanya gangguan psikosis manik yang dilaporkan oleh Kurhan.²⁷ Isotretinoin akan merusak sinyal serotonin dengan mengurangi neurogenesis dan mengubah komponen neurotransmitter serotonergik serta menunjukkan adanya penurunan metabolisme korteks orbitofrontal. Hal ini kemungkinan berperan dalam munculnya psikosis manik yang berhubungan dengan isotretinoin.²⁷

Efek samping lain dari isotretinoin pada acne vulgaris adalah penipisan rambut dan alopecia telogen. Namun, penelitian lain menunjukkan pengaruh isotretinoin terhadap jumlah rambut total, kepadatan rambut, persentase telogen rambut, dan kepadatan vellus tidak signifikan secara statistik dikarenakan obat ini diberikan dalam dosis rendah serta waktu yang relatif singkat.³⁰

Simpulan dan Saran

Isotretinoin digunakan dalam terapi acne derajat sedang-berat. Senyawa ini memiliki peran imunomodulasi, efek terhadap pertumbuhan dan diferensiasi sel, serta efek apoptosis sel sebosit. Adapun terapi isotretinoin memberikan efek samping, yang terbagi dalam efek teratogenik, efek klinis, dan efek peningkatan parameter laboratorium. Efek samping klinis dari isotretinoin yang

paling umum antara lain adalah kulit dan mukosa kering, mata kering, dan kelainan mata lain baik yang terkait inflamasi maupun struktural. Adapun, penelitian klinis berskala besar dibutuhkan untuk mengkonfirmasi temuan ini.

Daftar Pustaka

1. Tuchayi SM, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:15029.
2. Podgórska A, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, Gromkowska-Kępa K, Socha K. Acne Vulgaris and Intake of Selected Dietary Nutrients-A Summary of Information. *Healthc (Basel, Switzerland).* 2021;9(6).
3. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet.* 2012;379(9813):361-372.
4. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The Global Burden of Skin Disease in 2010: An Analysis of the Prevalence and Impact of Skin Conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1527-1534.
5. Fatima F, Das A, Kumar P, Datta D. Skin and Metabolic Syndrome: An Evidence Based Comprehensive Review. *Indian J Dermatol.* 2021;66(3):302.
6. Reich A, Jasiuk B, Samotij D, Tracinska A, Trybucka K, Szepietowski J. Acne vulgaris: what teenagers think about it. *undefined.* 2007.
7. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020;10(1):5754.
8. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):474-485.
9. Alanazi MS, Hammad SM, Mohamed AE. Prevalence and psychological impact of Acne vulgaris among female secondary

- school students in Arar city, Saudi Arabia, in 2018. *Electron physician*. 2018;10(8):7224-7229.
10. Madelina W, Sulistiyaningsih S. RESISTENSI ANTIBIOTIK PADA TERAPI PENGOBATAN JERAWAT. *Farmaka*. 2018;16(2):105-117.
 11. Sitohang I, Wasitatmadja. 2017. *Akne Vulgaris Dalam Ilmu Penyakit Kulit Dan Kelamin*. 7th ed. Jakarta: Penerbit FK UI
 12. Sampelan MG, Pangemanan D, Kundre R. Hubungan timbulnya acne vulgaris dengan tingkat kecemasan pada remaja di SMP N 1 Likupang Timur. *J Keperawatan*. 2017;5(1).
 13. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-73.e33.
 14. Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int J Dermatol*. 2021;60(4):451-460.
 15. Gunawan H, Gabriela S, Lukita S, Setiawan I, Dewi KP. Peranan Vitamin E dalam Mencegah Efek Samping Mukokutaneus Isotretinoin. *Cermin Dunia Kedokt*. 2020;47(10):723-726.
 16. Abdelmaksoud, Lotti T, Anadolu R, Goldust M, Ayhan E, Dave DD, et al. Low dose of isotretinoin: a comprehensive review. *Dermatol Ther*. 2020;33(2):e13251.
 17. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, Mcmichael AJ, et al. 2019. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. (Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al., eds.). New: Mc Graw Hill Education
 18. Gülpınar Ö, Güçlü AG. How to write a review article? *Turkish J Urol*. 2013;39(Suppl 1):44-48.
 19. Leite DFB, Padilha MAS, Cecatti JG. Approaching literature review for academic purposes: The Literature Review Checklist. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e1403-e1403.
 20. Maggio LA, Sewell JL, Artino Jr AR. The Literature Review: A Foundation for High-Quality Medical Education Research. *J Grad Med Educ*. 2016;8(3):297-303.
 21. Brzezinski P, Borowska K, Chiriak A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther*. 2017;30(4).
 22. Oliveira L de M, Teixeira FME, Sato MN. Impact of Retinoic Acid on Immune Cells and Inflammatory Diseases. Moustaid-Moussa N, ed. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:3067126.
 23. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Pro-inflammatory cytokines in patients with various kinds of acne treated with isotretinoin. *Postep dermatologii i Alergol*. 2014;31(1):21-28.
 24. Sharma AM, Uetrecht J. Bioactivation of drugs in the skin: relationship to cutaneous adverse drug reactions. *Drug Metab Rev*. 2014;46(1):1-18.
 25. Sonthalia S, Sahaya K, Arora R, Singal A, Srivastava A, Wadhawan R, et al. Nocebo effect in Dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(3):242-250.
 26. Demirci Saadet E. Isotretinoin-induced visual hallucinations in a patient with acne vulgaris. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(5):1349-1350.
 27. Kurhan F, Kamis GZ. Isotretinoin induced psychotic mania: a case report. *Turk Psikiyatri Derg*. 2021;32(3):214-218.
 28. Annangi S, Pasha S. Isotretinoin induced small vessel vasculitis: a life-threatening pulmonary-renal syndrome-a case report. *Ann Transl Med*. 2021;9(7):584.
 29. Altıntaş Aykan D, Ergün Y. Isotretinoin: Still the cause of

- anxiety for teratogenicity. *Dermatol Ther.* 2020;33(1):e13192.
30. İslamoğlu ZGK, Altınyazar HC. Effects of isotretinoin on the hair cycle. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(2):647-651.
 31. Tasli H, Yurekli A, Gokgoz MC, Karakoc O. Effects of oral isotretinoin therapy on the nasal cavities. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;86:99-104.
 32. Lucca JM, Varghese NA, Ramesh M, Ram D. A case report of isotretinoin-induced manic psychosis. *Indian J Dermatol.* 2016;61(1):120.
 33. Aktürk AŞ, Güzel S, Bulca S, Demirsoy EO, Bayramgürler D, Bilen N, et al. Effects of isotretinoin on serum vitamin E levels in patients with acne. *Int J Dermatol.* 2013;52(3):363-366.
 34. Rademaker M, Wishart JM, Birchall NM. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris--a placebo-controlled, randomized double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(6):747-754.
 35. Neudorfer M, Goldshtein I, Shamai-Lubovitz O, Chodick G, Dadon Y, Shalev V. Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin. *Arch Dermatol.* 2012;148(7):803-808.
 36. Erturan İ, Naziroğlu M, Akkaya VB. Isotretinoin treatment induces oxidative toxicity in blood of patients with acne vulgaris: a clinical pilot study. *Cell Biochem Funct.* 2012;30(7):552-557.
 37. Agarwal US, Besarwal RK, Bholra K. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: a randomized comparative trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(6):688-694.
 38. Lee JW, Yoo KH, Park KY, Han TY, Li K, Seo SJ, Hong CK. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1369-1375.
 39. Gorpelioglu C, Ozol D, Sarifakioglu E. Influence of isotretinoin on nasal mucociliary clearance and lung function in patients with acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2010;49(1):87-90.
 40. Polat M, Lenk N, Bingöl S, Oztas P, Ilhan MN, Artüz F, Alli N. Plasma homocysteine level is elevated in patients on isotretinoin therapy for cystic acne: a prospective controlled study. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(4):229-232.
 41. De Marchi MA, Maranhão RC, Brandizzi LI V, Souza DRS. Effects of isotretinoin on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acne. *Arch Dermatol Res.* 2006;297(9):403-408.
 42. Georgala S, Papassotiriou I, Georgala C, Demetriou E, Schulpis KH. Isotretinoin therapy induces DNA oxidative damage. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(11):1178-1182.
 43. Ng CH, Tam MM, Celi E, Tate B, Schweitzer I. Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. *Australas J Dermatol.* 2002;43(4):262-268.
 44. Schulpis KH, Karikas GA, Georgala S, Michas T, Tsakiris S. Elevated plasma homocysteine levels in patients on isotretinoin therapy for cystic acne. *Int J Dermatol.* 2001;40(1):33-36.
 45. Lin J, Shih I, Yu C. Hemodialysis-related nodulocystic acne treated with isotretinoin. *Nephron.* 1999;81(2):146-150.
 46. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gillman's The Pharmacological

- Basis of Therapeutics. (Brunton LL, ed.). 2017. New York: Mc Graw Hill Education
47. Lemos AS, Rodrigues VLC, de Alencar MVOB, Islam MT, de Aguiar RPS, da Mata AMOF, et al. Possible oxidative effects of isotretinoin and modulatory effects of vitamins A and C in *Saccharomyces cerevisiae*. *African J Biotechnol.* 2016;15(6):145-152.