

PERAN
Clascoterone
PADA TATALAKSANA
AKNE VULGARIS





**PERAN *CLASCOTERONE* PADA TATALAKSANA
AKNE VULGARIS**

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

2024

PERAN *CLASCOTERONE* PADA TATALAKSANA AKNE VULGARIS

Tim Penulis:

dr. Novi Kusumaningrum, Sp. D.V.E., PhD, FINSADV, FAADV

Dr. dr. Radityastuti, Sp. D.V.E., FINSADV, FAADV

dr. Aria Hendra Kusuma, Sp. D.V.E.

dr. Carissa Adriana, Sp. D.V.E.

dr. Yuniar Dian Pramitasari

Editor:

dr. Novi Kusumaningrum, Sp. D.V.E., PhD, FINSADV, FAADV

dr. Yuniar Dian Pramitasari

Diterbitkan oleh:

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

Dikeluarkan oleh :

RSUP Dr. Kariadi Semarang, Direktorat Pelayanan Kesehatan

Hak Cipta dilindungi oleh Undang - Undang



Dilarang memperbanyak buku ini sebagian atau seluruhnya dalam bentuk dan dengan cara apapun juga, baik secara mekanis maupun elektronik termasuk *fotocopy* rekaman dan lain-lain tanpa seijin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan YME karena atas berkatnya kami dapat menyelesaikan pembuatan buku Peran *Clascoterone* pada Tatalaksana Akne Vulgaris.

Tujuan pembuatan buku ini adalah untuk menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai peran *clascoterone* sebagai salah satu terapi terbaru pada pasien akne vulgaris. Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu pembuatan buku ini.

Besar harapan kami buku ini dapat memberikan kontribusi dalam memajukan Bagian Dermatologi, Venereologi, dan Estetika Fakultas Kedokteran di seluruh Indonesia.

Penulis menyadari bahwa buku ini masih belum sempurna. Kami mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan buku ini selanjutnya.

Semarang, Mei 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR SINGKATAN	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
Latar Belakang	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1. Akne Vulgaris	3
2.1.1. Definisi	3
2.1.2. Epidemiologi	3
2.1.3. Etiopatogenesis	4
2.1.4. Gambaran Klinis	10
2.1.5. Diagnosis	14
2.1.6. Klasifikasi	20
2.1.7. Penatalaksanaan	25
2.1.7.1 Sistemik	28
2.1.7.2. Topikal	33
2.1.7.3. Tatalaksana Terkini	42
2.2. Clascoterone	44
2.2.1 Definisi	44

2.2.2. Prinsip Kerja.....	45
2.2.2.1 Farmakodinamik.....	45
2.2.2.2 Farmakokinetik.....	47
2.2.3. Efektivitas Clascoterone pada Akne	
Vulgaris.....	47
2.2.4. Indikasi dan Kontraindikasi	
Clascoterone.....	57
2.2.5. Dosis Terapeutik.....	58
2.2.6. Keamanan dan Efek Samping.....	59
2.2.7. Perbandingan Clascoterone dengan	
Terapi Topikal Akne Vulgaris	
Lainnya.....	61
BAB III KESIMPULAN.....	64
DAFTAR PUSTAKA.....	65

DAFTAR SINGKATAN

AAD	<i>American Academy of Dermatology</i>
ACTH	<i>Adrenocorticotropic Hormone</i>
AH	Asam Hialuronat
AMs	<i>Antimicrobial Peptides</i>
ASI	<i>Acne Severity Index</i>
AV	Akne Vulgaris
DHEAS	<i>Dehydroepiandrosterone</i>
DHT	<i>5-Alpha-dihydrotestosterone</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSH	<i>Follicle-Stimulating Hormone</i>
g	gram
GAGS	<i>Global Acne Grading System</i>
GH	<i>Growth Hormone</i>
GnRH	<i>Gonadotropin releasing hormone</i>
HPA	<i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenal</i>
HS	Hidradenitis Suppurativa
IGA	<i>Investigator Global Assessment of Acne</i>
IGF-1	<i>Insulin-Like Growth Factors 1</i>
ILC	<i>Inflammatory Lesion Count</i>
LH	<i>Luteinizing Hormone</i>
mg	milligram
MMP	<i>Matrix Metalloproteinase</i>

NILC	<i>Non-Inflammatory Lesion Count</i>
PARs	<i>Protease-Activated Receptors</i>
PCOS	<i>Polycystic Ovarium Syndrome</i>
PFB	<i>Pseudofolliculitis barbae</i>
PIH	<i>Post-Inflammatory Hyperpigmentation</i>
SHGB	<i>Sex Hormone Binding Globulin</i>
Th1	<i>T helper 1</i>
Th17	<i>T helper 17</i>
TLRs	<i>Toll-like receptors</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Pemeriksaan laboratorium pada pasien dengan kecurigaan akne hormonal.....	15
Tabel 2.	Diagnosis banding dari akne vulgaris.....	17
Tabel 3.	Klasifikasi derajat akne.....	21
Tabel 4.	Klasifikasi derajat akne berdasarkan perhitungan jumlah lesi komedonal dan papulopustular untuk setiap setengah wajah.....	23
Tabel 5.	Sistem penilaian derajat keparahan akne oleh Lehman, dkk.....	24
Tabel 6.	Global Acne Grading System (GAGS).....	24
Tabel 7.	Investigator Global Assessment of Acne (IGA).....	25
Tabel 8.	Algoritma pengobatan akne vulgaris.....	26
Tabel 9.	Regimen terapi akne vulgaris.....	38
Tabel 10.	Uji coba klinis krim topikal clascoterone sebagai terapi akne vulgaris.....	48
Tabel 11.	Hasil efektivitas dari studi CB03-01/25 dan CB-03-01/26.....	53
Tabel 12.	Perbandingan insidensi reaksi lokal kulit krim (Winlevi®) dan krim vehikulum.....	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Patogenesis Akne.....	6
Gambar 2.	Alur metabolisme DHT pada kulit.....	7
Gambar 3.	Target aktivitas P. acnes.....	8
Gambar 4.	Komedo tertutup.....	10
Gambar 5.	Komedo terbuka.....	11
Gambar 6.	Lesi akne vulgaris tipe inflamasi.....	11
Gambar 7.	Tipe jaringan parut akne.....	12
Gambar 8.	Manifestasi akne.....	13
Gambar 9.	Bekas akne keloid.....	13
Gambar 10.	Akne derajat ringan dengan komedo tertutup dan pustul.....	22
Gambar 11.	Akne yang mengalami inflamasi dengan pustul dan jaringan parut.....	22
Gambar 12.	Akne derajat berat yang mengalami inflamasi dengan komedo terbuka, kista, dan nodul.....	23
Gambar 13.	Patogenesis dari akne dan mekanisme aksi terapi baru.....	42
Gambar 14.	Winlevi® (Clascoterone) Krim 1 %.....	45
Gambar 15.	Struktur kimia dari clascoterone.....	46
Gambar 16.	Mekanisme aksi clascoterone.....	46

Gambar 17. Gambaran pasien akne yang mengalami perbaikan dengan terapi topikal krim clascoterone 1%, dua kali sehari selama 12 minggu.....56

BAB I

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Akne vulgaris (AV) merupakan penyakit kulit inflamasi kronis akibat gangguan kelenjar pilosebacea, seringkali dijumpai pada usia remaja dan dewasa muda.¹ Penyakit ini menduduki peringkat tertinggi ke-8 di dunia, dengan jumlah penderita lebih dari 640 juta orang.² Akne vulgaris juga menempati urutan nomor tiga di dunia sebagai penyakit kulit yang paling sering terjadi pada kelompok remaja dan dewasa.

Di Indonesia, AV juga menjadi perhatian penting dalam bidang dermatologi. Studi oleh Mohiuddin menyebutkan bahwa prevalensi akne di Indonesia cenderung tinggi, kurang lebih mencapai angka 87.5%.³ Penelitian *Global Burden of Disease* menunjukkan prevalensi AV sebesar 85%, serta paling umum ditemukan di rentang usia 12-25 tahun.⁴ Insidensi AV umumnya dimulai pada masa pubertas atau pra pubertas pada usia 12-15 tahun, kemudian mencapai puncak keparahan pada usia 17-21 tahun, 10% lainnya ditemukan pada rentang usia 35-44 tahun.⁵

Pembentukan AV dipengaruhi 4 jalur patogenesis yakni hiperkeratinisasi, peningkatan produksi sebum, kolonisasi *Propionibacterium acnes*, dan inflamasi serta respon imun.⁶

Beberapa hormon juga berimplikasi, adanya peningkatan hormon secara multipel menyebabkan peningkatan drastis produksi sebum, terutama pada masa pubertas.⁷ Androgen merupakan salah satu hormon yang memiliki peranan penting dalam regulasi produksi sebum ini.⁸

Rejimen terapi akne dapat berupa sediaan topikal maupun sistemik, dimana rejimen ini akan menargetkan salah satu dari jalur patogenesis akne. Contoh terapi topikal seperti benzoil peroksida, antibiotik, dan retinoid topikal.⁹ Kelemahan dari sebagian besar terapi topikal ini yaitu menimbulkan reaksi lokal kulit, berupa edema, eritema, pruritus, atrofi kulit, sensasi terbakar, dan telangiectasia.⁶ Antibiotik sistemik adalah alternatif yang dapat digunakan untuk pengobatan AV derajat sedang hingga berat, tetapi permasalahan resistensi antibiotik menjadi perhatian besar klinisi dalam memilih pengobatan. Meta-analisis yang dilakukan oleh Alkhodaidi pada tahun 2021 menunjukkan bahwa krim *clascoterone* menjadi alternatif pengobatan pada pasien AV dengan resistensi antibiotik.¹⁰

Hingga saat ini, baru ada satu rejimen terapi topikal akne yang menargetkan hormon androgen sebagai faktor utama produksi sebum, yakni *clascoterone*. Krim *clascoterone* 1% atau dikenal dengan nama dagang Winlevi[®] menjadi terobosan pertama pada terapi akne beberapa tahun ini dan telah diakui oleh *Food and Drug*

Administration (FDA).¹¹ *Clascoterone* dapat digunakan oleh pria dan wanita karena tidak memiliki efek anti androgen sistemik seperti kontrasepsi oral dan spironolakton. *Clascoterone* dipercaya sebagai terapi yang menjanjikan untuk AV pada pasien usia 12 tahun keatas.¹²

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Akne Vulgaris

2.1.1. Definisi

Akne vulgaris (AV) adalah penyakit inflamasi kulit kronis yang disebabkan oleh gangguan unit pilosebacea pada remaja hingga dewasa muda.¹³ Ujud kelainan kulitnya dapat berupa komedo, papul, pustul, nodul, dan bahkan kista. Kondisi ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk produksi sebum, deposit keratin yang berlebihan pada folikel rambut, kolonisasi bakteri, dan pelepasan substansi pro-inflamasi pada kulit.⁶

2.1.2. Epidemiologi

Akne vulgaris merupakan penyakit kulit ketiga terbanyak di dunia, dimana prevalensinya mencapai 85% populasi dunia.⁶ Studi *Global Burden of Disease 2010* menemukan bahwa AV merupakan penyakit ke-8 yang paling umum ditemukan dalam prevalensi global, yakni sebanyak 9,38%. Di Indonesia, AV juga menjadi perhatian penting dalam bidang dermatologi. Studi oleh Mohiuddin menyebutkan bahwa prevalensi akne di Indonesia cenderung tinggi, mencapai angka 87.5%.³ Hal ini dapat dipengaruhi berbagai

faktor seperti genetik, ketidakseimbangan hormon, dan pengaruh lingkungan.⁷

Studi di Amerika Serikat menunjukkan AV paling sering menyerang populasi 12-25 tahun, namun dapat juga ditemukan dalam rentang usia lain.¹⁴ Akne vulgaris dapat muncul pada bayi baru lahir seringkali disebut dengan akne neonatal, dan usia 1-12 bulan yang disebut akne infantil. Akne dapat bertahan hingga remaja atau dapat muncul pertama kali pada periode pubertas.⁶ Akne vulgaris yang ditemukan pada usia lanjut seringkali merupakan manifestasi dari lesi akne yang berubah menjadi akne *scarring*.¹⁴

Sebanyak 62.9% dari 78% pasien memiliki riwayat keluarga dengan akne. Mereka yang memiliki riwayat penyakit keluarga ini seringkali berjenis kelamin laki-laki dan mengalami onset akne lebih awal, berpotensi untuk menyebar ke punggung, serta meninggalkan bekas.^{15,16} Prevalensi akne usia remaja didapatkan lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan, namun menginjak usia dewasa prevalensinya lebih tinggi pada perempuan.¹⁷ Laki-laki umumnya memiliki tendensi mengalami akne yang berat.¹⁸ Akne dengan manifestasi berat seringkali juga ditemukan dalam genotipe XYY.¹⁹

2.1.3. Etiopatogenesis

Etiologi akne vulgaris setidaknya terdiri dari empat faktor utama yakni; (1) keratinisasi berlebihan pada duktus pilosebacea, (2) produksi sebum yang meningkat, (3) kolonisasi bakteri *Propionibacterium acnes*, dan (4) respon imun serta inflamasi. Setiap bagian dari proses ini saling berkaitan, serta berada dalam pengaruh imun dan hormonal. Kontrol terhadap keempat faktor tersebut akan menjadi kunci terapi yang adekuat.⁷ Kelenjar sebacea merupakan struktur kulit yang 90% permukaannya terbuat dari lipid. Blokade akan terjadi ketika sebum mengintervensi proses keratinisasi pada unit pilosebacea, sehingga menyebabkan munculnya akne.⁶

Faktor eksaserbasi yang memperberat kondisi AV dapat berupa pola makan, menstruasi, berkeringat, stres, radiasi ultraviolet, bahkan pemakaian minyak rambut, bantalan bahu, dan pakaian dalam yang menggunakan kawat. Obat-obatan seperti litium, steroid, dan antikonvulsan juga telah dilaporkan dapat mempengaruhi timbulnya akne.⁶ Diet dan akne sangat berkaitan erat, beberapa penelitian menunjukkan bukti peningkatan indeks glikemik, kadar serum glukosa, dan sinyal insulin glukosa-dependen pada pasien dengan akne.²⁰

Konsumsi makanan yang mengandung olahan susu dan coklat seringkali dikaitkan dengan kejadian akne.²¹ Kadar insulin

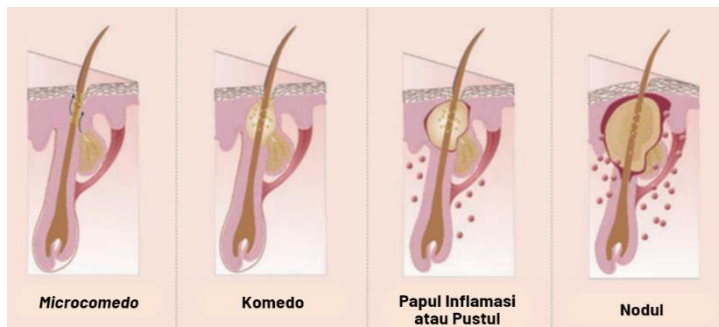
yang tinggi dalam tubuh akibat konsumsi makanan dengan indeks glikemik tinggi akan menstimulasi sekresi hormon androgen sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan produksi sebum, pertumbuhan kelenjar sebacea dan hiperkeratinisasi. Tingginya kadar *Insulin-Like Growth Factor 1* (IGF-1) yang disebabkan oleh diet olahan susu akan menstimulasi proliferasi dari sebosit, sehingga mengakibatkan progresivitas lesi akne.²²

Stres dan penggunaan kosmetik di masa pubertas akan membuat perubahan profil lipid unit sebacea sehingga menghasilkan inflamasi dan menginduksi lesi akne.^{13,23,24} Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa akne juga dapat berhubungan dengan penyakit gangguan perilaku makan, seperti anoreksia dan bulimia nervosa. Gangguan perilaku makan ini akan memberikan komplikasi signifikan terhadap organ-organ manusia, termasuk di dalamnya organ kulit.²⁵ Sementara itu, kebiasaan memencet akne akan membuat pus semakin dalam masuk ke kulit. Hal ini akan berakibat munculnya hiperpigmentasi seiring penyembuhan lesi akne.⁷

Beberapa hormon yang berimplikasi terhadap terjadinya akne di antaranya hormon androgen, estrogen, progesteron, IGF-1, *corticotropin-releasing hormone* (CRH), *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH), melanokortin, glukokortikoid, dan *growth hormone* (GH).²² Peningkatan kadar hormon-hormon ini

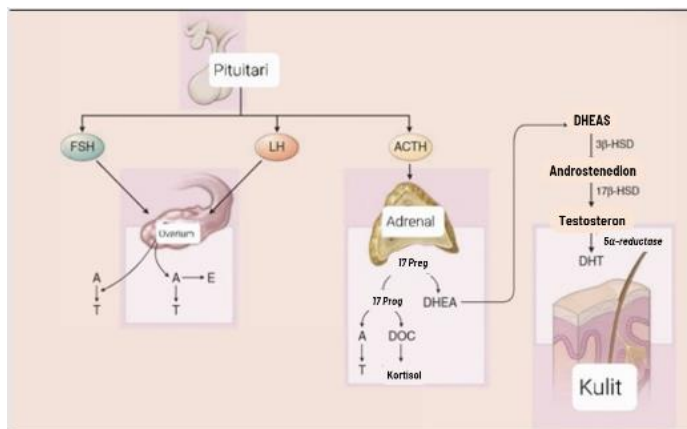
menyebabkan peningkatan produksi sebum secara drastis.⁷ Androgen merupakan salah satu hormon yang memiliki peranan penting dalam regulasi produksi sebum.⁸ Hormon progesteron yang memiliki reseptor pada basal epidermis juga menyebabkan eksaserbasi sebum. Diet dan kebiasaan merokok akan meningkatkan sinyal IGF-1 atau insulin yang akan memediasi terjadinya akne.²⁶ Kelenjar adrenal, hormon gonadotropin dan hormon adrenokortikosteroid mempengaruhi akne secara tidak langsung dengan cara merangsang aktivitas kelenjar sebacea sehingga memperberat akne. Sebaliknya, studi secara umum mengungkapkan bahwa dosis tinggi hormon estrogen akan memberikan efek reduksi dan menghambat pembentukan sebum.²⁷

Seluruh lesi klinis bermula dari *microcomedo* yang berkembang menjadi komedo, lesi inflamasi, dan jaringan parut. Hiperproliferasi folikuler epidermal adalah kondisi yang menghasilkan *microcomedo* (Gambar 1).



Gambar 1. Patogenesis Akne. Dikutip sesuai kepastakaan nomor⁶

Epitel dari folikel rambut bagian infundibulum menjadi hiperkeratosis akibat peningkatan koheisi dari keratinosit. Aktivitas ini akan menghasilkan obstruksi dari ostium folikuler, dimana keratin, sebum, dan bakteri akan terakumulasi dan menyebabkan dilatasi dari folikel rambut, yang nantinya akan disebut *microcomedo*. Beberapa faktor yang mempengaruhi hiperproliferasi keratinosit di antaranya adalah stimulasi androgen, penurunan kadar asam linoleat, peningkatan aktivitas IL-1- α , dan efek *P. acnes*.² Kelenjar sebacea akan mensintesis androgen melalui konversi DHEAS menjadi testosteron (Gambar 2).⁶



Gambar 2. Alur metabolisme DHT pada kulit. Dikutip sesuai kepastakaan nomor⁶

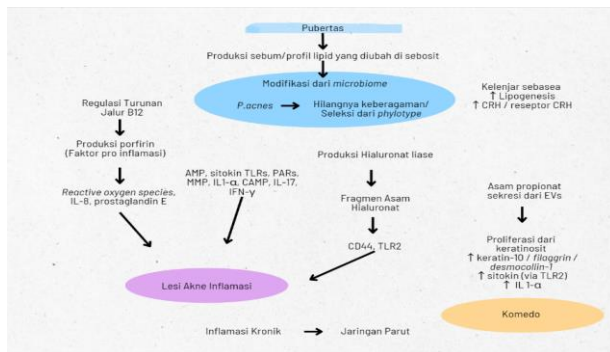
Hormon *5 α -reductase* pada kelenjar sebacea akan mengubah testosteron menjadi DHT. Kelenjar sebacea dan keratinosit terluar dari epitel folikular memiliki reseptor androgen yang mengikat DHT dan testosteron sehingga menstimulasi pertumbuhan dan fungsi sekresi dari kelenjar sebacea serta membentuk formasi akne dan seboroik. Seboroik ini merupakan medium yang tepat untuk *P. acnes* menghidrolisis trigliserida dalam sebum menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Lingkungan anaerob dengan kandungan lemak yang tinggi membuat *P. acnes* dengan mudah berkembang biak.^{28,29}

Microcomedo akan membesar dengan adanya keratin padat, sebum, dan bakteri. Pembesaran ini akan menyebabkan ruptur dinding folikuler. Ekstrusi dari keratin, sebum dan bakteri ke dalam dermis akan membentuk respon inflamasi yang cepat. Sel predomnan dari rupturnya komedo dalam 24 jam pertama adalah limfosit, dimana limfosit CD4+ ditemukan pada unit pilosebacea, dan limfosit CD8+ di perivaskular. Satu hingga dua hari setelah rupturnya komedo, neutrofil akan menjadi sel predomnan yang mengelilingi *microcomedo* yang pecah.

Bakteri *P. acnes* merupakan faktor kunci dari patogenesis akne, dimana *P. acnes* adalah bakteri gram positif, anaerobik, mikroaerofilik yang menjadi bakteri dominan pada kelenjar sebacea manusia. *Staphylococcus epidermidis* juga berada di folikel tetapi

lebih dekat permukaan, sehingga tidak berkontribusi dalam proses inflamasi. Peningkatan kolonisasi *P. acnes* terjadi signifikan pada masa pubertas, dimana diketahui remaja dengan akne memiliki 100x lipat *P. acnes* di kulit mereka dibandingkan dengan remaja sehat seusianya.³⁰

Bakteri *Propionibacterium acnes* secara langsung menginduksi inflamasi melalui beberapa mekanisme. Bakteri *Propionibacterium acnes* berinteraksi dengan sistem imunitas bawaan, di antaranya *toll-like receptors* (TLRs), *antimicrobial peptides* (AMs), *protease-activated receptors* (PARs), dan *matriks metalloproteinase* (MMP), serta meningkatkan sekresi dari sitokin proinflamasi, yakni interleukin-1a (IL-1a), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), oleh keratinosit manusia, seosit, dan makrofag (Gambar 3).³²



Gambar 3. Target aktivitas *P. acnes*. Dikutip sesuai kepastakaan nomor³¹

Diferensiasi sebosit, sitokin proinflamasi, dan respon kemokin bervariasi bergantung pada untaian *P. acnes*, Untaian *P. acnes* tertentu dapat menginduksi respon imun yang berbeda. Ribotype *P. acnes* menginduksi respon *T helper* 1 (Th1) dan Th17 yang berpotensi dalam inflamasi akne.³³

Bakteri *P. acnes* berimplikasi pada proses lipogenesis dan produksi sebum, dengan cara menstimulasi kelenjar sebacea dan sintesis sebum melalui jalur reseptor CRH.³¹ Penelitian terbaru yang dilakukan oleh Wang, dkk. melaporkan bahwa faktor CAMP dari *P. acnes* memegang peranan pada sitotoksitasnya, dimana mutasi CAMP mengurangi kolonisasi dan inflamasi pada hewan coba.³⁴ Faktor CAMP menginduksi sel mati dari sebosit pada kelenjar sebacea, membuat respon inflamasi menjadi semakin kuat.³⁵

Asam hialuronat (AH) adalah enzim dengan dua varian berbeda dari *P. acnes*. Varian pertama untaian IA berhubungan dengan akne, sementara varian kedua untaian IB dan II berhubungan dengan infeksi jaringan lunak dan dalam.³⁶ Porfirin berperan penting dalam proses metabolik prokariotik dan eukariotik sel. Porfirin yang disekresi *P. acnes* menimbulkan reaksi inflamasi perifolikular sehingga menginduksi keratinosit. Setelah epitel folikel ruptur, porfirin juga akan menimbulkan reaksi inflamasi pada area sekitar folikel dengan membentuk substansi

sitotoksik seperti *squaleneperoxide*. Johnson dkk. menunjukkan untaian *P. acnes* yang berhubungan dengan akne memproduksi lebih banyak porfirin. Suplementasi vitamin B12 secara signifikan meningkatkan produksi porfirin pada untaian yang berhubungan dengan akne.³⁷

2.1.4. Gambaran Klinis

Masa pubertas merupakan populasi tersering yang mengalami akne, namun tak jarang beberapa pasien juga mengalami akne setelah masa pubertasnya. Oleh karena onset gradual yang tipikal ini, maka penggalan riwayat penyakit pasien perlu dilakukan dengan seksama, termasuk etiologi penyebab, apakah ada penggunaan obat-obatan yang mempengaruhi atau adanya tumor yang mensekresi androgen.³⁸ Pasien perempuan dengan riwayat penyakit hiperandrogenisme akan memiliki gambaran klinis berupa akne berat, distribusi pada rahang dan wajah bagian bawah, serta onset yang mendadak. Hiperandrogenisme ini dapat ditandai dengan adanya periode menstruasi yang ireguler, suara yang semakin memberat, hirsutisme, dan akantosis nigrikan.²⁰

Lokasi primer dari akne adalah wajah, punggung, dada, dan bahu. Pemeriksaan AV sendiri membutuhkan pencahayaan yang adekuat untuk inspeksi, serta palpasi dari kulit. Akne vulgaris

memiliki berbagai karakteristik tipe lesi yakni: lesi non inflamasi (komedo terbuka maupun tertutup), dan lesi inflamasi (papul eritem, pustul, nodul). Komedo tertutup dikenal sebagai *whiteheads*, berwarna krem atau putih, dengan lesi sedikit meninggi, dan tidak memiliki lubang (Gambar 4).⁶



Gambar 4. Komedo tertutup. Dikutip sesuai kepustakaan nomor⁶

Komedo terbuka dikenal sebagai *blackheads*, permukaannya datar atau sedikit meninggi dengan bagian tengah berwarna hitam akibat sumbatan keratin folikuler dan lipid yang mengalami oksidasi (Gambar 5).⁶



Gambar 5. Komedo terbuka. Dikutip sesuai kepustakaan nomor⁶

Lesi inflamasi dapat beragam bentuknya mulai dari papul eritematosa, pustul, hingga nodul besar, keras, dan berfluktuasi (Gambar 6).

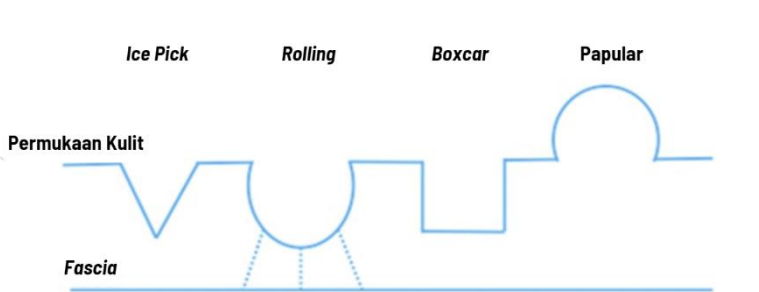


Gambar 6. Lesi akne vulgaris tipe inflamasi. Dikutip sesuai kepustakaan nomor⁶

Akne vulgaris tipe inflamasi berat dapat juga disebut dengan nodul kistik. Evolusi dari lesi akne masih belum jelas, meskipun sebagian besar lesi inflamasi berasal dari komedo yakni sebanyak 54%, tetapi 26% lesi berkembang dari kulit normal. Mekanisme evolusi ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut, namun dapat dipastikan bahwa proses inflamasi berperan penting.⁶

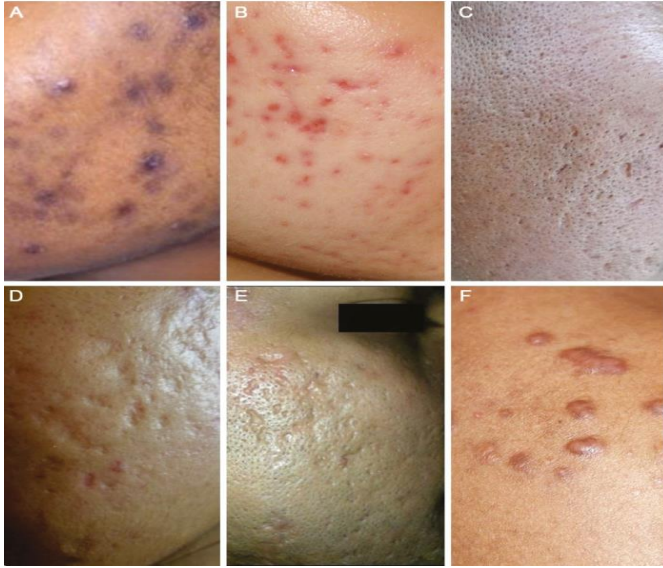
Lesi akne dapat sembuh dengan meninggalkan bekas, seringkali berupa makula eritematosa yang muncul setelah akne mengalami resolusi. Hiperpigmentasi paska inflamasi juga dapat ditemukan beberapa bulan setelah muncul lesi akne pada pasien dengan tipe kulit cenderung gelap. Jaringan parut yang muncul akibat akne dapat berbentuk atrofi maupun hipertrofi. Jaringan

parut atrofi dapat dikategorikan menjadi *icepick*, *boxcar*, atau *rolling* berdasarkan ukuran dan bentuknya (Gambar 7).^{6,7}



Gambar 7. Tipe jaringan parut akne. Dikutip sesuai kepustakaan nomor⁷

Jaringan parut *icepick* cenderung luas dan dalam, meruncing pada bagian dermis, biasanya kurang dari 2 mm. Jaringan parut *rolling* adalah bekas luka dangkal dan lebar seringkali lebih dari 4-5 mm dan memiliki tampilan bergelombang. Jaringan parut *boxcar* merupakan bekas luka yang lebar terbatas tegas dan tidak meruncing pada bagian dasar, ukurannya berkisar antara 1.5-4 mm (Gambar 8).⁶



Gambar 8. Manifestasi akne. **A.** Makula hiperpigmentasi. **B.** Makula eritematosa. **C.** *Ice pick*. **D.** Jaringan parut *rolling*. **E.** Jaringan parut *boxcar*. **F.** Jaringan parut keloid pada bahu. Dikutip sesuai kepustakaan nomor⁴⁵

Perifolikular elastosis adalah jenis luka lain yang sering muncul sebagai papul lunak pada bagian atas tubuh. Mayoritas penderita akne akan kehilangan kolagen dan membentuk jaringan parut (Gambar 9).⁶



Gambar 9. Bekas akne keloid. Dikutip sesuai kepustakaan nomor⁶

2.1.5. Diagnosis

Diagnosis akne vulgaris biasanya cukup dilakukan dengan melihat gejala klinis dan pemeriksaan fisik.⁶ Gejala klinis dan pemeriksaan fisik dapat membantu menemukan penyebab yang mendasari munculnya akne, seperti akibat eksaserbasi obat atau karena abnormalitas endokrin yang menyebabkan hiperandrogenisme seperti pada sindrom ovarium polikistik (*Polycystic Ovarian Syndrome/PCOS*). Manifestasi dermatologis lain dari kelebihan androgen meliputi seboroik, hirsutisme, dan alopesia androgenik.⁷ Pemeriksaan tambahan perlu dilakukan pada beberapa kasus untuk memastikan diagnosis dan penyebab dari akne vulgaris.⁶

Pemeriksaan laboratorium biasanya diindikasikan apabila diduga hiperandrogenisme menjadi penyebab yang mendasari munculnya akne, terutama pada anak usia 1-7 tahun.⁶

Hiperandrogenisme pada anak prapubertas ditandai dengan akselerasi pertumbuhan, onset pertumbuhan rambut pubis atau aksila, maturasi genital, dan tulang yang lebih awal.³⁹ Peningkatan androgen serum telah ditemukan pada beberapa kasus akne nodular berat dan akne yang berhubungan dengan kondisi endokrin, termasuk hiperplasia adrenal kongenital (defisiensi *11 β* - dan *21 β* -*hydroxylase*), tumor adrenal atau ovarium, serta sindrom ovarium polikistik. Akan tetapi, perlu diingat bahwa pada sebagian besar kasus akne, kadar serum androgen ditemukan dalam rentang normal.⁶

Pemeriksaan laboratorium pada pasien akne yang disebabkan oleh hiperandrogenisme sebaiknya meliputi pengukuran kadar serum *dehydroepiandrosterone* (DHEAS), testosteron total, dan testosteron bebas, dimana kadar testosteron bebas dianggap sebagai pemeriksaan paling sensitif untuk kasus PCOS. Pemeriksaan tambahan lain yang perlu dipertimbangkan meliputi rasio *luteinizing hormone* (LH) terhadap *follicle-stimulating hormone* (FSH) atau serum *17-hydroxyprogesterone* untuk mengidentifikasi androgen yang berasal dari adrenal pada kasus dimana pemeriksaan tidak dapat menunjukkan secara jelas sumber androgen.^{6,22}

Pemeriksaan endokrin tidak diperiksa secara rutin untuk wanita dengan siklus menstruasi reguler, kecuali terdapat riwayat

hirsutisme atau dismenore.^{7,13} Sampel untuk pemeriksaan sebaiknya diambil pada saat tepat sebelum atau selama periode menstruasi, dan tidak dilakukan saat pertengahan siklus ovulasi. Pasien yang mengkonsumsi kontrasepsi untuk mencegah ovulasi harus menghentikannya minimal 1 bulan sebelum pemeriksaan dilakukan.⁶ Wanita yang lebih tua, terutama yang memiliki tanda kelebihan androgen, sebaiknya menjalani pemeriksaan kadar testosteron total dan bebas, DHEAS, LH, dan FSH untuk menentukan kelebihan androgen.⁷ Parameter laboratorium yang diperiksa pada pasien dengan suspek akne hormonal tercantum dalam tabel di bawah ini (Tabel 1) :

Tabel 1. Pemeriksaan laboratorium pada pasien dengan kecurigaan akne hormonal.⁷

Hormonal	Keterangan
Testosteron	Peningkatan minimal hingga sedang < 200 mg/dL menunjukkan kemungkinan terdapat kelainan jinak dari ovarium atau penyebab adrenal, sementara pada kadar > 200 mg/dL neoplasia dari ovarium atau adrenal harus dicurigai.
Androstenedion	Disekresikan secara setara oleh ovarium dan adrenal, mengikuti ritme sirkadian sehingga sampel di pagi hari paling baik untuk dianalisis.
DHEA	Kadar tinggi dari DHEA dan DHEAS > 8000 ng/dL sebaiknya dicurigai disebabkan oleh tumor adrenal,

	sementara kadar DHEAS 4000 - 8000 ng/dL mengindikasikan hiperplasia adrenal jinak.
Sex hormone binding globulin (SHBG)	Penurunan kadar SHBG menyebabkan kelebihan testosterone bebas yang tidak terikat, sehingga menimbulkan beberapa manifestasi.
Prolaktin	Peningkatan kadar prolaktin dapat disebabkan hipotalamus atau pituitari, sehingga membutuhkan pemeriksaan lebih lanjut.
17-Hydroxyprogesterone	Meningkat (> 200 ng/dL) pada hiperplasia adrenal kongenital atau hiperplasia adrenal kongenital non-klasik yang diakibatkan oleh defisiensi <i>21α-hydroxylase</i> .
LH	Rasio LH terhadap FSH > 2 menunjukkan kemungkinan PCOS.
Insulin puasa dan postprandial	Pasien kelebihan berat badan dan obesitas sebaiknya dilakukan pemeriksaan kadar insulin.
Kortisol serum	Kadar tinggi menunjukkan adanya neoplasia adrenal.

Pemeriksaan histopatologi dari akne vulgaris menunjukkan gambaran yang variatif sesuai dengan ujud kelainan kulit dari akne itu sendiri. Gambaran pada lesi awal dapat menemukan *microcomedo*, dimana tampak adanya dilatasi folikel disertai dengan lubang folikel yang sempit berisi keratinosit yang sudah luruh. Komedo tertutup menunjukkan peningkatan ukuran dari folikel, sehingga menciptakan ruang kistik yang berisi debris keratin eosinofilik, rambut, dan bakteri. Komedo terbuka

menunjukkan ostium folikuler yang membesar, disertai dengan kelenjar sebacea yang mengalami atrofi atau hilangnya kelenjar sebacea. Hanya tampak adanya peradangan perivaskuler yang ringan pada tahap ini. Ketika struktur kistik semakin membesar, maka isi dari struktur kistik ini akan mulai menginfiltrasi lapisan dermis, sehingga menginduksi respon inflamasi oleh neutrofil. Jika lesi ini tidak teratasi, maka dapat menimbulkan reaksi granulomatosa benda asing atau jaringan parut.⁶

Walaupun satu jenis lesi dapat mendominasi, namun berbagai lesi akne lain (komedo, pustul, papul, dan nodul) dapat ditemukan pada wajah, punggung, atau dada. Diagnosis akne vulgaris umumnya dapat dilakukan dengan mudah, namun akne dengan lesi inflamasi mungkin sulit dibedakan dengan folikulitis, rosacea, atau dermatitis perioral. Pasien dengan *tuberous sclerosis* dan angiofibroma pada wajah seringkali juga salah didiagnosis sebagai akne midfasial rekalsitran. Begitu pula kutil di wajah atau milia seringkali sulit dibedakan dengan komedo tertutup.⁶ Beberapa diagnosis banding dari akne vulgaris dapat dilihat sebagai berikut (Tabel 2) :

Tabel 2. Diagnosis banding dari akne vulgaris.^{6,7}

Diagnosis	Karakteristik Pembeda
Folikulitis bakterial	Erupsi mendadak, menyebar dengan garukan atau

mencukur, distribusi variatif. Akne vulgaris dan folikulitis keduanya dapat muncul sebagai papul eritematosa disertai inflamasi, pustul, atau nodul sehingga sulit dibedakan antara keduanya.

Akne keloidalis *nuchae*

Sering ditemukan pada pasien berkulit hitam, lesi biasanya terlokalisasi di leher bagian posterior, awalnya dapat muncul sebagai papul atau pustul yang dapat berkembang menjadi keloid konfluen.

Erupsi akneiformis

Biasanya muncul akibat penggunaan medikasi sistemik, kortikosteroid topikal, pewarna kontras, dan produk kosmetik. Onset dapat muncul secara mendadak dan berkorelasi dengan paparan zat tertentu, biasanya mengalami perbaikan ketika paparan dihentikan.

Chloracne

Komedo, pustul dan kista yang berlokasi di area post-aurikular, aksila, dan selangkangan. Terdapat riwayat paparan terhadap hidrokarbon aromatik terhalogenasi. Pasien dapat mengalami manifestasi sistemik lainnya.

Favre-racouchot

Komedo terbuka dan tertutup pada area periorbita dan malar, tidak terdapat lesi inflamasi. Biasanya ditemukan pada pasien usia lanjut dengan riwayat paparan sinar matahari yang signifikan.

Dermatitis periorifisial

Papul dan pustul yang distribusinya di daerah periorifisial, biasanya sering dieksaserbasi dengan pemakaian kortikosteroid topikal.

Pioderma fasialis

Onset cepat dari eritem, abses, kista, dan kemungkinan saluran sinus, tidak ditemukan

adanya komedo.

Siringoma

Papul tanpa inflamasi yang biasanya terlokalisir pada daerah kelopak mata dan pipi. Biopsi kulit menunjukkan hasil dilatasi kista dengan penampakan *tadpole*.

Akne yang diinduksi obat

Ada banyak penyebab erupsi akneiformis termasuk paparan hidrokarbon aromatik terhalogenasi dan penggunaan antibiotik seperti makrolida dan penisilin. Obat lain yang juga dapat menyebabkan erupsi akne termasuk nistatin, isoniazid, kortikotropin, naproxen, hidrosiklorokuin, siklosporin A, antimikotik, garam emas, isotretinoin, klofazimin, penghambat reseptor faktor pertumbuhan epidermal (setuksimab, gefitinib, dan erlotinib), dan interferon-beta.

Hidradenitis suppurativa (akne inversus)

Hidradenitis suppurativa (HS) menunjukkan *doubled comedo* yang diawali sebagai bisul yang nyeri. Hampir 40% orang dengan HS melaporkan adanya kerabat dekat yang juga mengalami HS. Hal ini menunjukkan adanya komponen genetik dengan pola penurunan autosomal dominan. Hidradenitis suppurativa adalah kondisi peradangan kulit kronis dengan lesi berupa nodul dan abses yang dalam, saluran drainase, serta bekas luka fibrotik. Lesi ini paling sering terjadi di daerah intertriginosa dan daerah yang kaya akan kelenjar apokrin, seperti aksila, selangkangan, perianal, perineum, dan inframammari.

Miliaria

Ruam sebagai respon terhadap aktivitas atau paparan panas, berupa papul non-folikel, pustul, dan vesikel. Miliaria ditegakkan berdasarkan diagnosis klinis. Tes laboratorium seringkali tidak membantu. Dermoskopi telah terbukti efektif terutama pada orang kulit gelap, dimana tampak butiran putih besar dengan lingkaran cahaya di sekelilingnya yang lebih gelap (*white bulls eye*). Jika ragu, biopsi *punch* pada kulit akan berguna untuk membantu diagnosis.

Dermatitis perioral

Papul dan pustul yang terbatas pada dagu dan lipatan nasolabial.

Adenoma sebaceum

Papul kecil berminyak di medial pipi, hidung, dan dahi, beberapa lesi berhubungan dengan *tuberous sclerosis*. Hasil tes biopsi kulit menunjukkan fibrosis dermal serta proliferasi dan dilatasi pembuluh darah (angiofibroma). Angiofibroma wajah juga merupakan ciri dari beberapa neoplasia endokrin tipe I dan sindrom Birt-Hogg-Dubé yang jarang sekali ditemukan.

***Pseudofolliculitis barbae* (PFB)**

Penyakit ini menyerang orang-orang berambut keriting yang sering bercukur, dengan prevalensi tinggi pada pria keturunan Afrika sub-equatorial dan pada pria Indo-Eropa. Namun dapat juga menyerang pria dan wanita dari semua etnis. Penyakit ini selalu dilaporkan berhubungan dengan pencukuran rambut, dan studi juga menunjukkan adanya komponen genetik yang kuat pada pasien

dengan PFB persisten.

Rosasea

Eritema dan telangiectasis yang tidak disertai komedo. Rosasea juga dapat menyerang mata dan bahkan hidung. Akne paling sering terlihat pada remaja, sedangkan rosasea paling sering terjadi pada usia lanjut. Selain itu, tidak seperti pasien rosasea, pada akne umumnya didapatkan komedo.

Dermatitis seboroik

Sisik berminyak dan makula atau papul yang menyatu berwarna kuning-merah. Dermatitis seboroik muncul sebagai bercak eritematosa dengan sisik berminyak yang tersebar di alis, glabella, kulit paranasal, lipatan nasolabial, janggut, kulit kepala, dan dada. Asam azaleat mungkin berguna dalam pengobatan dermatitis seboroik karena kemanjurannya dalam mengobati rosasea dan akne yang terjadi secara bersamaan.

Usia munculnya AV sangat bervariasi, sejak usia 8 tahun atau mungkin baru muncul pada usia 20 tahun bahkan lebih. Munculnya akne vulgaris ini umumnya berlangsung selama beberapa tahun dan diikuti oleh remisi spontan dalam banyak kasus. Meskipun kondisi ini hilang pada sebagian besar pasien pada awal usia 20-an, beberapa pasien dapat mengalami akne hingga dekade ketiga atau keempat kehidupan. Tingkat keterlibatannya berbeda-beda. Variasi AV pada wanita sering dijumpai dalam kaitannya dengan siklus menstruasi. Kondisi ini

dapat kambuh sebelum menstruasi, terutama pada mereka yang berusia > 30 tahun. Riwayat keluarga, indeks massa tubuh, dan pola makan dapat memprediksi risiko terjadinya akne vulgaris sedang hingga berat. Selain itu, wanita pra-remaja yang memiliki akne komedonal dan wanita dengan kadar DHEAS tinggi lebih mungkin mengalami akne nodular yang parah atau berlangsung lama.⁶

2.1.6. Klasifikasi

Menurut Plewig dan Kligman (1976), terdapat tiga tipe akne sejati, yaitu akne vulgaris, akne venenata, dan akne fisik. Akne vulgaris biasanya muncul pada masa remaja sebagai akibat dari berbagai faktor pencetus. Akne vulgaris sendiri memiliki varian lain seperti akne tropikalis dan akne mekanika. Akne venenata merupakan akne yang muncul sebagai akibat dari adanya kontak dengan bahan kimiawi eksternal, dimana akne kosmetika dan akne deterjen merupakan varian lain dari akne venenata. Sedangkan akne fisik adalah akne yang disebabkan oleh agen fisik seperti radiasi ultraviolet atau sinar X, seperti komedo solaris.^{40,41}

Lesi akne biasanya ditemukan di wajah, dada, atau punggung atas berupa komedo tertutup, komedo terbuka, papul inflamasi, nodul, pustul, atau kista. Lesi inflamasi terjadi akibat

pecahnya folikel yang memicu respon inflamasi. Tingkat keparahan akne dapat dilihat di bawah ini (Tabel 3).^{42,43}

Tabel 3. Klasifikasi derajat akne.⁷

Derajat	Temuan Klinis
Ringan (I)	Komedo terbuka atau tertutup (komedo hitam atau putih) dengan sedikit papul dan pustul inflamasi. Komedo terbuka disebabkan tersumbatnya lubang pilosebaceus oleh sebum pada permukaan kulit, sedangkan komedo tertutup sumbatan terjadi di bawah permukaan kulit. Semakin banyak minyak yang menumpuk, semakin besar kemungkinan bakteri berkembang biak dan menyebabkan peradangan akne.
Sedang (II)	Lesi inflamasi muncul sebagai papul disertai eritema. Akne yang meradang disebut papul atau pustul, terutama di wajah.
Sedang-berat (III)	Papul dan pustul dalam jumlah banyak, kadang-kadang ditemukan nodul inflamasi, lokasi lesi juga ditemukan di dada hingga punggung.
Berat (IV)	Pasien akne derajat berat memiliki banyak sekali papul, pustul, dan juga nodul pada kulitnya. Nodul ini seringkali berwarna kemerahan dan sangat nyeri. Akne derajat berat dapat menyebabkan munculnya jaringan parut.



Gambar 10. Akne derajat ringan dengan komedo tertutup dan pustul. Dikutip sesuai kepustakaan nomor⁴²



Gambar 11. Akne yang mengalami inflamasi dengan pustul dan jaringan parut. Dikutip sesuai kepustakaan nomor⁴²



Gambar 12. Akne derajat berat dengan komedo terbuka, kista, dan nodul. Dikutip sesuai kepustakaan nomor⁴²

Walaupun akne sering dijumpai dalam dunia medis, hingga saat ini tidak ada metode penilaian objektif derajat akne yang dirasa ideal.³⁸ Tahun 1975, Plewig dan Kligman dalam bukunya memperkenalkan penilaian derajat akne secara numerik. Sistem penilaian ini menyebutkan akne komedonal dan akne papulopustular dihitung secara terpisah dan diklasifikasikan menjadi derajat satu hingga derajat empat berdasarkan jumlah lesi yang terdapat pada wajah (Tabel 4).

Tabel 4. Klasifikasi derajat akne berdasarkan perhitungan jumlah lesi komedonal dan papulopustular untuk setiap setengah wajah.⁴⁴

Derajat	Komedonal	Papulopustular
1	Kurang dari 10 komedo	Kurang dari 10 lesi inflamasi
2	Antara 10 hingga 25 komedo	Antara 10 hingga 20 lesi inflamasi
3	Antara 25 hingga 50 komedo	Antara 20 hingga 30 lesi inflamasi
4	Lebih dari 50 komedo	Lebih dari 30 lesi inflamasi

Akne komedonal merupakan bentuk akne non-inflamasi yang terdiri dari komedo putih dan komedo hitam. Akne papulopustular adalah akne inflamasi yang terdiri atas papul dan pustul.⁴⁴

Lehman, dkk. (2002) dalam studinya membandingkan setidaknya 25 skala yang telah digunakan dalam menilai derajat keparahan akne kemudian memformulasikan skala derajat keparahan akne baru, berdasarkan perhitungan jumlah lesi, yang hingga saat ini digunakan di Indonesia. Klasifikasi oleh Lehmann, dkk dapat digunakan untuk pemeriksaan inisial pada pasien dan monitoring repon terapi akne (Tabel 5).^{41,44,45}

Tabel 5. Sistem penilaian derajat keparahan akne oleh Lehman, dkk.⁴⁵

Derajat	Jumlah komedo	Jumlah pseudokista	Jumlah lesi inflamasi	Total lesi
Akne derajat ringan	< 20	-	< 15	< 30

Akne derajat sedang	20 - 100	-	15 - 50	30 - 125
Akne derajat berat	> 100	> 5	> 50	> 125

Selain metode penilaian di atas, salah satu alat penilaian yang saat ini banyak digunakan untuk menilai derajat keparahan akne adalah *Global Acne Grading System* (GAGS), dimana GAGS menentukan derajat keparahan dari enam lokasi (Tabel 6).

Tabel 6. *Global Acne Grading System* (GAGS)³⁸

Faktor lokasi	Skor	Tipe lesi	Skor
Dahi	2	Tidak ada lesi	0
Pipi kanan	2	Komedo	1
Pipi kiri	2	Papula	2
Hidung	1	Pustula	3
Dagu	1	Nodul	4
Dada dan punggung atas	3		

*Total skor dari GAGS didapatkan dari perhitungan faktor lokasi dikalikan dengan skor tipe lesi, dengan skor 1-18 adalah derajat ringan; skor 19-30 adalah derajat sedang; skor 31-38 adalah derajat berat; dan skor > 38 adalah derajat sangat berat.

Tahun 2018, *United States Food and Drug Administration* (FDA) merekomendasikan penggunaan *Investigator Global Assessment of Acne* (IGA) untuk menilai derajat keparahan akne, dimana pada IGA hanya akne yang terdapat di daerah wajah saja yang dinilai (Tabel 7).^{38,46}

Tabel 7. *Investigator Global Assessment of Acne (IGA)*³⁸

Derajat	Deskripsi
0	Bersih: normal, kulit bersih tanpa akne vulgaris
1	Hampir bersih: lesi non-inflamasi mungkin dapat terlihat, dengan adanya papul non-inflamasi (papul harus teratasi dan mungkin mengalami hiperpigmentasi, walaupun tidak kemerahan)
2	Ringan: tampak beberapa lesi non-inflamasi, dengan sedikit lesi inflamasi (hanya papul/pustul, tidak ada lesi nodulokistik)
3	Sedang: banyak lesi non-inflamasi disertai lesi inflamasi multipel (banyak papul/pustul, dan mungkin terdapat satu lesi nodulokistik kecil)
4	Berat: lesi inflamasi tampak lebih jelas, banyak komedo dan papul/pustul, mungkin terdapat beberapa lesi nodulokistik

2.1.7. Penatalaksanaan

Pengobatan pasien akne perlu dibarengi dengan pengetahuan tentang patogenesis dan mekanisme kerja obat untuk memastikan respons terapeutik yang maksimal. Rejimen pengobatan sebaiknya dimulai secepat mungkin dan dilakukan

dengan cukup agresif untuk mencegah gejala sisa permanen.⁶ Seiring dengan berkembangnya pemahaman akan patogenesis akne, muncul berbagai modalitas terapi baru dan berbagai kombinasi terapi.⁷ Mekanisme kerja pengobatan akne secara garis besar dapat dibagi dalam kategori berikut sesuai dengan patofisiologinya, yaitu: 1) memperbaiki pola keratinisasi folikel, 2) menurunkan aktivitas kelenjar sebacea, 3) menurunkan populasi bakteri folikular, khususnya *P. acnes*, 4) memberikan efek anti inflamasi.⁶

Terapi utama yang seringkali digunakan dalam pengobatan akne meliputi penggunaan agen topikal, seperti benzoil peroksida, antibiotik, retinoid, dan agen topikal lainnya. Terapi sistemik yang biasanya digunakan untuk mengobati akne meliputi antibiotik oral, terapi hormonal, dan isotretinoin.⁷ Namun, seringkali pengobatan akne membutuhkan beberapa terapi yang digunakan dalam kombinasi untuk mengatasi berbagai faktor yang terlibat dalam patogenesis akne seperti yang dapat dilihat di bawah ini (Tabel 8).⁶

Tabel 8. Algoritma pengobatan akne vulgaris⁶

	Ringan	Sedang	Berat		Konglobat
	Komedon	Papular	Papular	Nodular	a atau
	al	atau	atau		Fulminan
		Pustular	Pustular		
Pertama	Retinoid	Retinoid	Antibiotik	Antibiotik	Isotretinoin

	dapale atau kombinasi	dapale + dapalene dapale atau kombinasi	oral + retinoid dapale ± BPO atau kombinasi	oral + dapale retinoid ± BPO Isotretinoin oral atau dapalene oral ± BPO – asam dapal atau kombinasi	oral ± oral kortikostero id Antibiotik dosis tinggi + Retinoid dapale + BPO atau kombinasi
Kedua	Dapson dapale atau asam dapal atau asam salisilat	Dapson dapale atau asam azealeat atau asam salisilat	Antibiotik oral + retinoid dapale ± BPO atau kombinasi	+ Kontrasep si oral – antiandrog en + Kontraseps i oral – antiandroge n + Kontrasepsi oral – antiandroge n	Antibiotik dosis tinggi + Retinoid dapale + BPO atau kombinasi Kontrasepsi oral – antiandroge n
Opsi Tambahan	Ekstraksi komedo	Ekstraksi komedo, terapi laser atau dapal, terapi fotodinam	Ekstraksi komedo, terapi laser atau dapal, terapi fotodinami	Ekstraksi komedo, kortikoster oid intralesi, terapi laser atau terapi laser atau	Kortikoster oid intralesi, terapi laser atau dapal, terapi

		ik	k	dapal,	fotodinamik
				terapi	
				fotodinami	
				k	
		Cek			
		kepatuhan			
		, eksklusi			
		folikulitis			
		gram			
		dapalen			
Terapi		Wanita:			
untuk	Cek	eksklusi			
kasus	kepatuhan	PCOS			
berulang		adrenal			
		atau tumor			
		ovarium,			
		CAH			
		Laki-laki:			
		eksklusi			
		ECAH			
	Retinoid	Retinoid	Retinoid	Retinoid	
	dapale	dapale ±	dapale ±	dapale ±	
Pemelihara	± BPO,	BPO, atau	BPO, atau	BPO, atau	
an	atau	kombinasi	kombinasi	kombinasi	
	kombinasi				

*Produk kombinasi pabrik termasuk benzoil peroksida (BPO)-eritromisin, BPO-klindamisin, dapalene-BPO, dan tretinoin-klindamisin. CAH, *congenital adrenal hyperplasia*; PCOS, *polycystic ovarian syndrome*

Seseorang dengan akne derajat sedang maka terapi kombinasi menunjukkan hasil yang paling baik dan biasanya terdiri dari rejimen benzoil peroksida, antibiotik topikal, dan retinoid topikal (tretinoin, adapalen, atau tazaroten). Setelah pengobatan selama 12 minggu, tretinoin, adapalen, dan tazaroten menunjukkan efektivitas yang serupa dalam mengurangi lesi inflamasi, lesi non-inflamasi, dan jumlah total lesi. Antibiotik oral dapat digunakan untuk pasien dengan lesi inflamasi dominan yang tidak memberikan respon baik terhadap pengobatan topikal.⁷

Perubahan gaya hidup seperti mengurangi diet tinggi glikemik dan menghindari pembersih muka berbahan dasar minyak yang dapat menyumbat pori-pori, sangat penting untuk menunjang efektivitas pengobatan medis.²⁰ Membersihkan wajah secara berlebihan atau menggunakan sabun bersifat basa akan meningkatkan pH kulit, merusak *barrier* lipid kulit, dan meningkatkan kemungkinan munculnya iritasi dari beberapa agen topikal pengobatan akne. Pembersih yang mengandung benzoil peroksida, asam salisilat, atau sulfur sangat baik digunakan untuk area yang sulit dijangkau seperti punggung.⁶

2.1.7.1. Sistemik

Tidak semua jenis akne bisa membaik dengan penggunaan obat topikal. Obat oral atau disebut juga sebagai obat sistemik,

bekerja secara internal untuk memperbaiki kulit. Kasus akne persisten atau akne derajat berat seringkali sulit untuk dikendalikan, dan pada sebagian besar kasus memerlukan pengobatan oral. Akne derajat berat (terkadang disebut akne kistik atau akne nodular) menimbulkan akne yang besar, dalam, dan meradang sehingga pada sebagian besar kasus obat topikal kurang efektif. Kebanyakan pasien yang menggunakan antibiotik oral akan merasakan perbaikan setelah sekitar 6 minggu. Durasi pengobatan antibiotik ini dapat berlangsung dari 4 hingga 6 bulan. Ibu hamil atau menyusui sebaiknya menggunakan eritromisin dan bukan tetrasiklin. Penggunaan antibiotik oral jangka panjang pada akne dapat menimbulkan berbagai efek samping termasuk resistensi antibiotik, faringitis, penyakit radang usus, serta kanker payudara dan kanker kolon.⁷

A. Antibiotik sistemik

Antibiotik dari golongan tetrasiklin, seperti doksisisiklin dan minosiklin seringkali direkomendasikan untuk mengobati *P. acnes*. Antibiotik sering menjadi lini pertahanan awal pada akne inflamasi. Antibiotik golongan tetrasiklin mempunyai efek anti inflamasi karena mampu menghambat kemotaksis dan menurunkan sitokin proinflamasi, serta menurunkan aktivitas matriks metalloproteinase (MMP).²⁰ Doksisisiklin dan minosiklin adalah

turunan tetrasiklin yang paling banyak digunakan untuk pengobatan akne. Keuntungan dari kedua antibiotik ini adalah dapat dikonsumsi bersama makanan dengan gangguan penyerapan yang minimal. Doksisisiklin diberikan dalam dosis 50-100 mg, dua kali sehari. Minosiklin diberikan dalam dosis terbagi sebesar 100-200 mg/hari. Tetrasiklin biasanya diberikan pada dosis awal 500-1000 mg/hari. Dosis yang lebih tinggi hingga 3500 mg/hari telah digunakan pada kasus yang berat, namun perlu dilakukan pemantauan ketat fungsi hati. Tetrasiklin harus diminum saat perut kosong, 1 jam sebelum atau 2 jam setelah makan, untuk meningkatkan penyerapan.^{6,7} Tetrasiklin tidak direkomendasikan untuk digunakan selama kehamilan dan pada anak di bawah 9 tahun. Fotosensitivitas dan perubahan warna gigi menjadi efek samping yang paling sering dilaporkan.^{7,20}

Prevalensi strain *P. acnes* yang resisten terhadap eritromisin cukup banyak ditemukan, sehingga penggunaan eritromisin oral umumnya terbatas pada wanita hamil atau anak-anak. Azitromisin lebih sering digunakan untuk mengatasi akne, biasanya dengan dosis 250-500 mg per oral, tiga kali seminggu. Azitromisin mengalami metabolisme di hati, dimana efek samping yang paling umum adalah gangguan gastrointestinal dan diare.^{6,20} Kombinasi antibiotik *trimethoprim-sulfamethoxazole* juga efektif dalam pengobatan akne, namun memiliki potensi efek samping yang besar

sehingga hanya digunakan sebagai lini terakhir pada pasien akne derajat berat yang tidak respon terhadap antibiotik lain. Efek samping paling umum dari *trimethoprim-sulfamethoxazole* adalah gangguan gastrointestinal dan reaksi hipersensitivitas.⁶

B. Isotretinoin oral

Isotretinoin adalah turunan asam retinoat yang banyak digunakan dalam pengobatan akne vulgaris kistik. Isotretinoin oral disetujui FDA untuk pengobatan AV rekalsitran derajat berat tetapi juga dapat digunakan untuk mengobati pasien dengan akne derajat sedang yang resisten terhadap pengobatan atau kambuh dengan cepat setelah penghentian terapi antibiotik oral. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa isotretinoin secara efektif menurunkan produksi sebum, jumlah lesi akne, dan jaringan parut akibat akne.⁷ Mekanisme kerja isotretinoin hingga saat ini masih belum diketahui secara pasti. Isotretinoin diperkirakan memiliki efek inhibisi aktivitas kelenjar sebacea yang sangat berperan dalam mengurangi akne.⁶

Penghambatan kelenjar sebacea ini pada beberapa pasien berlanjut setidaknya selama 1 tahun, namun pada sebagian besar pasien produksi sebum kembali normal setelah 2 hingga 4 bulan.⁶ Penggunaan isotretinoin menimbulkan aktivasi protein FoxO1 dan FoxO3 yang menyebabkan kematian sebosit dan menekan

sebagai agen imunogenik. Isotretinoin juga ditemukan mengurangi ekspresi TLR2 pada monosit yang menghambat pelepasan sitokin.²⁰ Penurunan produksi sebum menyebabkan penurunan proliferasi *P. acnes* sehingga mengurangi pelepasan modulator inflamasi kemotaktik, yang berakibat pada berkurangnya peradangan kulit.⁴²

Dosis harian isotretinoin yang direkomendasikan adalah antara 0,5 hingga 1 mg/kg/hari. Lesi di punggung dan dada umumnya menunjukkan respon yang lebih kecil dibandingkan lesi di wajah, sehingga dosis 2 mg/kg/hari mungkin diperlukan. Biasanya pengobatan isotretinoin berlangsung selama 20 minggu, namun lamanya pengobatan tidak mutlak, pada pasien yang belum menunjukkan respon yang memadai terapi dapat diperpanjang.^{6,20} Efek samping isotretinoin yang sering ditemukan adalah serosis, cheilitis, akne *flare-up*, mata kering, sakit kepala, dan peningkatan kadar lipid dan enzim hati.⁴²

C. Terapi hormonal

Tujuan dari penggunaan terapi hormonal adalah untuk melawan efek androgen pada kelenjar sebaceous. Hal ini dapat dicapai dengan menggunakan obat anti androgen, atau dengan menggunakan agen yang dirancang untuk menurunkan produksi androgen endogen oleh ovarium atau kelenjar adrenal, misalnya dengan menggunakan kontrasepsi oral, glukokortikoid, atau agonis

hormon pelepas gonadotropin (Gonadotropin-releasing hormone/GnRH).

Kontrasepsi oral dapat mengatasi akne melalui empat mekanisme utama. Pertama, menurunkan jumlah produksi androgen gonad dengan menekan produksi LH. Kedua, menurunkan jumlah testosteron bebas dengan meningkatkan produksi globulin pengikat hormon seks. Ketiga, menghambat aktivitas *5- α reductase*, mencegah konversi testosteron menjadi DHT yang memiliki potensi lebih kuat. Terakhir, progestin yang memiliki efek antiandrogenik memblokir reseptor androgen pada keratinosit dan sebosit.⁶ Rejimen pengobatan menggunakan kontrasepsi oral untuk mengatasi AV serupa dengan yang digunakan untuk kontrasepsi, namun hanya 3 kontrasepsi oral yang disetujui oleh FDA untuk mengobati akne yakni etinil estradiol 20/30/35 mcg/norethindron 1 mg, etinil estradiol 35 mcg/norgestimat 180/215/250 mcg, dan etinil estradiol 20 mcg/drospirenon 3 mg. Di sisi lain, kontrasepsi yang hanya mengandung progestin, seperti norethindron atau desogestrel, dianggap tidak efektif dan dapat memperburuk akne vulgaris.¹³

Glukokortikoid sistemik dosis tinggi mungkin bermanfaat dalam pengobatan akne karena memiliki efek anti inflamasi. Penggunaan glukokortikoid sistemik dalam praktiknya biasanya dibatasi pada pasien dengan kondisi akne berat, sering kali

bersamaan dengan isotretinoin untuk membatasi potensi kambuhnya penyakit sejak awal pengobatan. Glukokortikoid dalam dosis rendah juga diindikasikan pada pasien wanita yang mengalami peningkatan DHEAS serum yang berhubungan dengan defisiensi hidroksilase 11 atau 21 atau pada individu yang menunjukkan kelebihan androgen. Prednison dosis rendah (2,5 mg atau 5 mg) atau deksametason dapat diberikan secara oral sebelum tidur untuk menekan produksi androgen adrenal. Kombinasi glukokortikoid dan estrogen telah digunakan pada wanita yang memiliki akne rekalsitran atas dasar penghambatan produksi sebum.⁶

Agonis GnRH, seperti leuprolid (Lupron), bekerja pada kelenjar pituitari untuk mengganggu pelepasan siklik gonadotropin. Efek akhirnya adalah penekanan steroidogenesis ovarium pada wanita. Agen ini biasanya digunakan dalam pengobatan hiperandrogenisme ovarium. Agonis GnRH telah menunjukkan kemanjuran dalam pengobatan akne dan hirsutisme pada pasien wanita dengan atau tanpa gangguan endokrin.⁶

Spirolakton adalah antiandrogen oral yang secara efektif memblokir reseptor androgen dan menghambat sintesis androgen. Obat ini menurunkan aktivitas 17-beta-hidroksisteroid dehidrogenase, menghambat *5- α reductase*, dan berpotensi meningkatkan kadar globulin pengikat hormon steroid. Hasil

gabungan dari tindakan ini adalah pengurangan sekresi sebum sebesar 50%.¹³ Dosis spironolakton 50–100 mg dua kali sehari telah terbukti mengurangi produksi sebum dan memperbaiki akne. Efek sampingnya meliputi diuresis, potensi hiperkalemia, periode menstruasi tidak teratur, nyeri payudara, sakit kepala, dan kelelahan.⁶

2.1.7.2. Topikal

Pengobatan topikal adalah terapi utama yang biasanya digunakan untuk mengobati akne. Obat topikal yang paling sering diresepkan untuk akne termasuk benzoil peroksida, klindamisin, dan retinoid. Meskipun memiliki efektivitas yang baik dalam mengobati akne vulgaris ringan sampai sedang, obat topikal ini ditemukan menyebabkan iritasi, dan secara historis dikaitkan dengan tolerabilitas yang buruk dan kurangnya kepatuhan pasien. Oleh karena itu, memilih formulasi yang tepat dan dapat ditoleransi dengan baik sangatlah penting dalam penggunaan obat topikal.⁷

A. Retinoid

Retinoid topikal adalah turunan vitamin A yang bekerja dengan mengikat reseptor asam retinoat (RAR) dan reseptor retinoid X (RXR) di dalam keratinosit. Trifaroten secara selektif hanya berikatan dengan reseptor RAR-gamma. Tretinoin,

tazaroten, dan adapalen adalah retinoid topikal yang terutama bekerja pada reseptor RAR-beta dan RAR-gamma. Tretinoin juga menargetkan reseptor RAR-alfa. Setelah berikatan, kompleks reseptor retinoid akan terbentuk dan diangkut ke dalam inti sel, mengaktifkan elemen respon hormon retinoid, sehingga merangsang transkripsi beberapa gen pengatur. Hasil yang signifikan dari proses ini adalah normalisasi keratinisasi folikel dan melonggarnya kohesivitas keratinosit, sehingga mengurangi pembentukan *microcomedo*.¹³

American Academy of Dermatology (AAD) menyatakan retinoid adalah terapi topikal inti untuk mengobati akne karena bersifat komedolitik, mengatasi lesi prekursor *microcomedo*, dan bersifat anti inflamasi, sehingga mampu mencegah munculnya akne.⁷ Retinoid yang disetujui oleh FDA meliputi adapalen (Differin), tazaroten (Tazorac), dan tretinoin (Retin-A). Tazaroten lebih efektif dibandingkan tretinoin atau adapalen, meskipun adapalen memiliki efek iritasi kulit yang lebih minimal jika dibandingkan dengan tazaroten.⁴² Tazaroten adalah agen komedolitik yang kuat dan telah terbukti lebih efektif daripada gel tretinoin 0,025% dan gel mikrosfer tretinoin 0,1%. Formulasi krim dan gel tazaroten 0,1% telah disetujui untuk pengobatan akne wajah, sementara tazaroten 0,1% *foam* juga telah disetujui untuk pengobatan akne di dada dan punggung.⁶

Gel adapalen 0,1% telah terbukti dalam uji klinis memiliki kemanjuran yang lebih besar atau sama dengan gel tretinoin 0,025% dengan tolerabilitas yang lebih besar. Adapalen tersedia dengan konsentrasi 0,1% dalam bentuk gel dan krim non-alkohol, serta dalam bentuk gel dengan konsentrasi 0,3%. Gel adapalen 0,3% telah terbukti memiliki khasiat serupa dengan gel tazaroten 0,1% dengan tingkat tolerabilitas yang lebih baik. Kombinasi bahan topikal yang mengandung adapalen (0,1% atau 0,3%) dan benzoil peroksida 2,5% juga tersedia untuk pengobatan akne.⁶

Terdapat beberapa formulasi dan dosis tretinoin, peningkatan dosis dilakukan secara bertahap untuk meminimalkan iritasi kulit.⁴² Beberapa formulasi baru tretinoin menggunakan teknologi pengiriman tertunda mikrosfer (gel Retin A Micro 0,04%, 0,08% atau 0,1%) atau dimasukkan ke dalam poliolprepolimer (PP-2; krim Avita) untuk mengurangi potensi iritasi tretinoin sekaligus memungkinkan konsentrasi medikasi yang lebih besar.⁶ Penggunaan kombinasi tretinoin dengan benzoil peroksida, dapat menyebabkan oksidasi sehingga menimbulkan degradasi tretinoin yang dapat mengurangi efektivitasnya.⁴²

Tretinoin dan tazaroten tidak diindikasikan untuk digunakan selama kehamilan.⁴² Beberapa efek samping umum dari retinoid topikal adalah kulit kering, iritasi, pengelupasan kulit, dan peningkatan kepekaan terhadap sinar matahari akibat penipisan

kulit. Namun, efek buruk ini seringkali dapat diatasi dengan menggunakan pelembab wajah non-komedogenik dan tabir surya.¹³

B. Benzoil peroksida

Benzoil peroksida memiliki sifat komedolitik dan antimikroba. Sediaan benzoil peroksida tersedia dalam bentuk krim, losion, gel, *cleanser*, *foam*, dan produk dalam berbagai konsentrasi mulai dari 2,5% hingga 10%.^{6,13} Biasanya benzoil peroksida digunakan sebanyak sekali sehari, dengan fokus pada 1 atau 2 area kecil selama 3 hari pertama untuk menguji potensi reaksi hipersensitivitas. Benzoil peroksida tidak boleh digunakan bersamaan dengan tretinoin karena efek oksidasinya pada tretinoin. Untuk menghindari reaksi, benzoil peroksida sebaiknya dioleskan di pagi hari, sedangkan tretinoin sebaiknya dioleskan di malam hari.¹³

Meskipun demikian, formulasi mikrosfer dan emulsi polimer tretinoin, adapalena, dan trifaroten stabil dengan adanya benzoil peroksida. Penting untuk diperhatikan bahwa iritasi kulit dapat terjadi akibat penggunaan benzoil peroksida, terutama pada konsentrasi tinggi.¹³ Bakteri tidak dapat mengembangkan resistensi terhadap benzoil peroksida, sehingga menjadikannya obat yang ideal untuk dikombinasikan dengan antibiotik topikal atau oral.⁶

C. Antibiotik topikal

Untuk mengobati akne yang disebabkan oleh bakteri, antibiotik topikal eritromisin dan klindamisin adalah dua pilihan yang paling sering digunakan. Kedua antibiotik topikal ini menekan sintesis protein dengan cara menempel pada ribosom 50.²⁰ Namun, selama beberapa dekade terakhir, tingkat insidensi kejadian global resistensi *P. acnes* terhadap antibiotik telah meningkat dari 20% (pada tahun 1978) menjadi 62% (pada tahun 1996). Resistensi yang tinggi ini terutama ditemukan terhadap eritromisin sehingga mengakibatkan penurunan yang signifikan dalam penggunaan eritromisin dalam beberapa tahun terakhir, sehingga klindamisin menjadi antibiotik topikal pilihan dalam pengobatan akne.⁶

Klindamisin topikal tersedia dalam berbagai formulasi dan dikombinasikan dengan benzoil peroksida atau retinoid topikal. Biasanya klindamisin digunakan sebanyak satu hingga dua kali sehari. Saat menggunakan klindamisin topikal, disarankan untuk menggabungkannya dengan benzoil peroksida untuk mengurangi risiko timbulnya resistensi antibiotik.¹³ Dapson topikal dalam bentuk gel 5% dan 7,5% adalah antibiotik topikal yang baru-baru ini disetujui untuk pengobatan akne. Pemakaian dapson topikal dua kali sehari menunjukkan kemanjuran yang lebih baik dalam mengendalikan lesi inflamasi (58%) dibandingkan lesi non-

inflamasi (19%).⁶

D. Asam salisilat

Asam salisilat adalah bahan *chemical peel* superfisial yang banyak ditemukan *over the counter* (OTC) dalam bentuk gel dan *cleanser*, dengan konsentrasi berkisar antara 0,5% hingga 2%. Asam β -hidroksi yang larut dalam lemak ini memiliki sifat aksi keratolitik dan komedolitik tetapi cenderung sedikit lebih lemah jika dibandingkan dengan retinoid. Asam salisilat juga menyebabkan pengelupasan stratum korneum melalui penurunan kohesi keratinosit. Asam salisilat dianggap kurang efektif jika dibandingkan dengan benzoil peroksida dan dapat menimbulkan reaksi iritasi ringan.^{6,20}

E. Asam azaleat

Asam azaleat tersedia dalam bentuk sediaan krim 20% atau gel 15%. Asam dikarboksilat ini mempunyai sifat antimikroba dan komedolitik. Asam azaleat ini juga merupakan penghambat kompetitif enzim tirosinase sehingga dapat menurunkan hiperpigmentasi paska inflamasi. Secara umum asam azaleat dapat ditoleransi dengan baik, meskipun beberapa efek samping ringan bersifat lokal seperti rasa gatal, kesemutan, bahkan terbakar dapat muncul sementara. Asam azaleat dianggap aman bila digunakan

pada kehamilan dan ibu menyusui. Belum ada laporan mengenai adanya resistensi asam azaleat yang telah dilaporkan.^{6,20,42}

Tabel 9. Regimen terapi akne vulgaris

Terapi	Indikasi dan Kontraindikasi	Dosis
Sistemik		
Doksisiklin	<ul style="list-style-type: none"> • Bisa dikonsumsi bersama makanan • Dapat digunakan untuk pasien dengan gagal ginjal • Kontraindikasi pada wanita hamil dan anak usia <9 tahun 	50–100 mg; 2x sehari
Minosiklin	<ul style="list-style-type: none"> • Bisa dikonsumsi bersama makanan • Kontraindikasi pada wanita hamil dan anak usia <9 tahun 	100–200 mg/hari; dosis terbagi
Tetrasiklin	<ul style="list-style-type: none"> • Harganya murah • Kontraindikasi pada wanita hamil dan anak usia <9 tahun 	500–1000 mg/hari; 3500 mg (kasus berat)
Azitromisin	<ul style="list-style-type: none"> • Aman digunakan untuk wanita hamil dan anak 	250–500 mg; 3x seminggu

<i>Trimethoprim / sulfamethoxazole</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Efek samping paling umum : gangguan gastrointestinal dan diare • Dapat digunakan untuk pasien yang resisten terhadap antibiotik lain • Efek samping : reaksi kulit serius seperti <i>Steven-Johnson Syndrome</i> 	80/140 mg atau 160/800 mg; 4x sehari
Isotretinoin Oral	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat digunakan untuk akne vulgaris kistik, akne vulgaris rekalsitran derajat berat, dan akne derajat sedang yang resisten terhadap pengobatan atau kambuh dengan cepat setelah penghentian terapi antibiotik oral • Tidak direkomendasikan 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,5–1 mg/kg/hari (Lesi wajah) selama 20 minggu • 2 mg/kg/hari (Lesi luas hingga ke tubuh) selama 20 minggu

	untuk ibu hamil	
Kontrasepsi Oral	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat digunakan untuk wanita dengan usia >15 tahun • Digunakan untuk melawan efek androgen pada kelenjar sebacea • Dapat digunakan untuk mengobati akne inflamasi dan akne komedonal pada wanita usia subur 	<ul style="list-style-type: none"> • Etilin estradiol 20/30/35 mcg/norethindron 1 mg • Etilin estradiol 35 mcg/norgestimat 180/215/250 mcg • Etilin estradiol 20 mcg/drospirenon 3 mg
Spirolonakton	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat digunakan pada wanita yang resisten terhadap antibiotik oral dan pada akne yang dimediasi oleh hormonal 	50–100 mg; 2x sehari
Topikal		
Tazaroten 0,1% (Krim / Gel / Foam)	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat digunakan sebagai alternatif pada wanita hamil dan anak usia >12 	-Dioleskan sekali sehari (malam)

	tahun	
Adapalene 0,1% (Gel / Krim Non-Alkohol), Adapalene 0,3% (Gel)	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat digunakan pada wanita hamil namun penelitian masih terbatas • Dapat digunakan untuk anak usia >12 tahun 	-Dioleskan sekali sehari (malam)
Tretinoin 0,025% (Gel); Tretinoin 0,04%, 0,08%, 0,1% (Gel Retin A Mikro)	<ul style="list-style-type: none"> • Hindari penggunaan terutama trimester pertama • Dapat digunakan untuk anak usia >10 tahun 	-Dioleskan sekali sehari (malam)
Benzoil Peroksida 2,5%-10% (Krim / Losion / Gel / <i>Cleanser / Foam</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Hindari penggunaan terutama trimester pertama • Dapat digunakan untuk anak usia > 9 tahun 	-Dioleskan 2x sehari (siang dan malam)
Klindamisin 1% (Gel / Losion / <i>Foam / Solution</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Hindari penggunaan terutama trimester pertama • Dapat digunakan 	-Dioleskan sekali sehari (malam)

	untuk anak usia >12 tahun	
Dapson 5%, 7,5% (Gel)	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat menjadi pilihan untuk digunakan pada wanita hamil namun penelitian masih terbatas • Dapat digunakan untuk anak usia >12 tahun. Keamanan dan efektifitas untuk anak usia <12 tahun masih belum dapat dipastikan 	-Dioleskan 2x sehari (pagi dan malam)
Asam azaleat 20% (Krim); Asam azaleat 15% (Gel)	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat digunakan pada wanita hamil namun penelitian masih terbatas • Dapat digunakan untuk anak usia >12 tahun. Keamanan dan efektifitas untuk anak usia <12 tahun masih belum dapat dipastikan 	-Dioleskan 2x sehari (pagi dan malam)
<i>Clascoterone</i> 1%	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat digunakan 	-Dioleskan 2x sehari (pagi

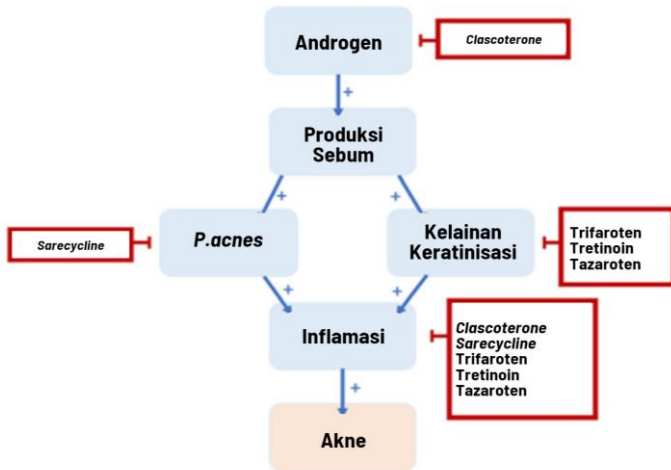
(Krim)	<p>pada pria dan dan sore) wanita usia ≥ 12 tahun</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hindari penggunaan pada usia < 12 tahun, ibu hamil dan menyusui, lansia > 65 tahun • Efek samping : kering pada kulit dan mukosa, supresi aksis HPA (transien), reaksi kulit lokal
--------	---

2.1.7.3. Tatalaksana Terkini

Meskipun telah tersedia berbagai macam pengobatan akne, upaya untuk mengurangi efek samping seperti iritasi kulit, kulit kering, dan fotosensitivitas membuat terapi-terapi akne baru tetap terus diteliti. Upaya untuk meningkatkan kemanjuran melalui formulasi yang lebih baik dan penelitian obat-obatan dengan mekanisme kerja baru terus dilakukan. Tujuan dari terapi akne yakni memberikan penampilan terbaik yang memungkinkan bagi pasien dan untuk meminimalkan munculnya jaringan parut.³

Beberapa tahun terakhir banyak ditemukan terapi akne

vulgaris dengan mekanisme aksi baru serta dengan formulasi yang lebih baik, dimana obat-obat ini menargetkan berbagai titik sepanjang patogenesis akne yang multifaktorial (Gambar 13).⁴⁷



Gambar 13. Patogenesis dari akne (biru) dan mekanisme aksi terapi baru (kotak merah). Dikutip sesuai kepustakaan nomor⁴⁷

Clascoterone 1% dalam bentuk krim adalah terapi akne topikal baru yang disetujui oleh FDA sejak Agustus 2020 dan telah diindikasikan untuk pengobatan akne pada pria dan wanita.^{14,47} *Clascoterone* memiliki efek anti androgen dan anti inflamasi, tanpa adanya resiko efek samping sistemik yang seringkali ditemukan pada terapi hormonal sistemik seperti spironolakton oral dan kombinasi kontrasepsi oral.⁴⁷ Berbagai studi telah membuktikan bahwa krim *clascoterone* 1% ditemukan efektif dalam pengobatan

akne vulgaris, serta relatif aman dan memiliki tolerabilitas yang baik.⁴⁸ Salah satu kelebihan dari *clascoterone* adalah onset kerja yang cepat, dimana pasien biasanya sudah mulai mengalami perbaikan dalam 2 minggu terapi dan efikasi terapi akan meningkat hingga minggu ke-8.⁴⁷

Clascoterone ternyata juga terbukti memiliki efektivitas yang sama seperti *finasteride* sebagai terapi alopesia androgenik. Studi membuktikan bahwa *clascoterone* dalam mekanisme kerjanya menghambat maturasi folikel rambut dengan cara menghambat DHT berikatan dengan reseptor androgen. *Clascoterone* 5% dalam sediaan *solution* (Breezula[®]) digunakan sebagai inhibitor reseptor androgen topikal pertama untuk penderita alopesia androgenik.²

Retinoid topikal telah digunakan dalam pengobatan akne selama lebih dari 50 tahun, dengan tretinoin menjadi retinoid alami pertama yang digunakan. Aktivasi reseptor retinoid (RAR α , RAR β dan RAR γ) menghasilkan transkripsi gen yang mempengaruhi pertumbuhan dan diferensiasi sel kulit, sehingga efek komedolitik tercapai, dan efek inilah yang diinginkan dalam pengobatan akne.⁴⁸ Tretinoin generasi keempat terbaru, trifaroten, telah disetujui oleh FDA. Obat ini memiliki aktivitas agonis selektif untuk reseptor asam retinoat gamma, dan memiliki stabilitas keratinosit yang lebih baik, sekaligus dimetabolisme dengan cepat di mikrosom hati

sehingga menunjukkan potensi profil keamanan yang lebih baik bila dibandingkan dengan tretinoin generasi pertama dan ketiga.⁴⁷ Awalnya trifaroten disetujui oleh FDA untuk mengobati iktiosis lamelar dan kemudian disetujui pula untuk mengobati akne vulgaris.⁴⁸

Perkembangan resistensi bakteri selama pengobatan akne dengan antibiotik sistemik telah menjadi perhatian besar. Resistensi *P. acnes* yang lebih tinggi terhadap antibiotik ditunjukkan dalam berbagai penelitian pada beberapa tahun terakhir. Itulah sebabnya antibiotik baru dengan profil keamanan yang lebih baik terus dikembangkan. Contoh antibiotik tersebut adalah saresiklin, antibiotik oral turunan tetrasiklin, yang disetujui oleh FDA pada tahun 2018 untuk pengobatan AV sedang hingga berat.⁴⁸ Keuntungan lain dari saresiklin dibandingkan dengan tetrasiklin lainnya adalah kecenderungannya yang rendah untuk melewati sawar darah-otak, sehingga mengurangi kejadian efek samping vestibular.⁴⁷ Menurut studi klinis, saresiklin telah menunjukkan efektivitas yang baik dalam pengobatan akne derajat berat, dengan efek samping yang relatif rendah dan tolerabilitas yang baik.⁴⁸

2.2. Clascoterone

2.2.1. Definisi

Clascoterone adalah rejimen pertama penghambat reseptor androgen yang mendapatkan label sebagai terapi topikal akne vulgaris pada pasien usia 12 tahun ke atas. Rejimen ini ditetapkan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) pada tanggal 26 Agustus tahun 2020.⁴⁹ Berwarna putih hingga putih kekuningan, berbentuk bubuk yang secara praktis tidak larut dalam air.

Clascoterone hadir dalam bentuk krim topikal. Setiap gram dari krim Winlevi® 1% mengandung 10 mg *clascoterone* dengan bahan dasar krim *cetyl-alcohol*, asam sitrat monohidrat, disodium edet, minyak mineral, mono dan di-gliserida, polisorbitat 80 propilene glikol, air, dan vitamin E. Aktivasinya yang tinggi dalam menghambat reseptor androgen secara lokal bersaing dengan DHT pada unit pilosebacea. *Clascoterone* dapat ditoleransi dengan baik, dengan efek samping iritasi kulit yang minimal.⁹



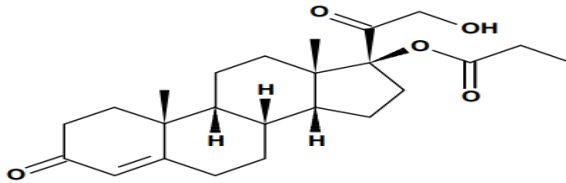
Gambar 14. Winlevi® (Clascoterone) Krim 1 %.

Dikutip sesuai kepustakaan nomor⁵⁰

2.2.2. Prinsip Kerja

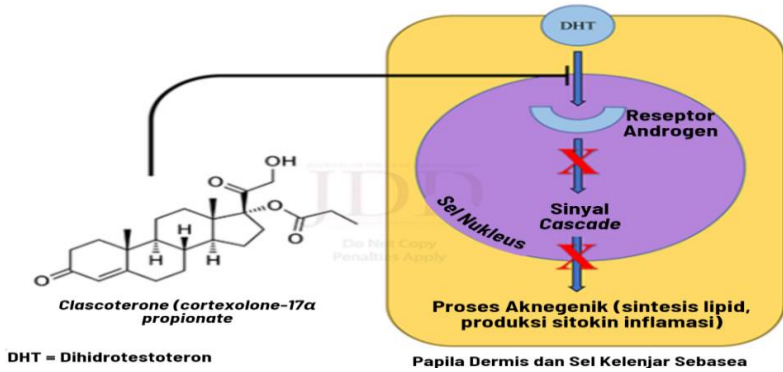
2.2.2.1 Farmakodinamik

Clascoterone (*cortexolone 17 α -propionate*), sebuah turunan ester dari *cortexolone* atau *11-deoxycortisol* (bentuk inaktif), memiliki komposisi organik dengan formula empiris $C_{24}H_{34}O_5$ dan berat molekul yakni 402.5 g/mol, merupakan anti androgen poten dengan aktivitas topikal selektif dan afinitas tinggi (Gambar 15).^{1,49}



Gambar 15. Struktur kimia dari *clascoterone*. Dikutip sesuai kepustakaan nomor⁵⁰

Studi *in vitro* menunjukkan bahwa *clascoterone* mengikat reseptor androgen dengan afinitas tinggi dan menghambat sinyal stimulasi DHT.⁵¹ Tak hanya berperan dalam proses inhibisi, *clascoterone* juga memiliki peran antagonis dalam regulasi lipid oleh androgen serta produksi sitokin inflamasi pada sebotis manusia.⁵⁰ *Clascoterone* secara selektif menghambat jalur regulasi reseptor androgen pada sel papila dermal folikel rambut dengan cara mengikat reseptor androgen sehingga sinyal *cascade* pada sel nukleus tidak terbentuk tanpa mempengaruhi produksi dan sekresi dari faktor pertumbuhan pro-folikel (Gambar 16).⁵²



Gambar 16. Mekanisme aksi *clascoterone*. Dikutip sesuai kepustakaan nomor⁹

Clascoterone dengan cepat terhidrolisis menjadi *cortisolone*, hal ini berhubungan dengan supresi adrenal.⁵³ Berdasarkan uji coba klinis, supresi aksis *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) diobservasi selama 30 menit paska stimulasi pada pasien dewasa dan remaja dalam 2 minggu penggunaan terapi topikal *clascoterone*.⁵⁴ Fungsi aksis HPA kembali normal mengikuti penghentian terapi dalam waktu 4 minggu. Peningkatan level potasium juga ditemukan pada 5% pasien.⁵⁵

2.2.2.2 Farmakokinetik

Melalui aplikasi topikal pada kulit, *clascoterone* terserap ke dalam lapisan dermal kulit dengan absorpsi sistemik yang minimal.

Mebutuhkan waktu kurang lebih 2 minggu untuk mencapai 84-89% konsentrasi independen pada plasma.⁵⁴ *Clascoterone* secara cepat mengalami hidrolisis menjadi metabolit inaktif di kulit dan plasma esterase, yang disebut *carboxylesterase*.⁵⁶ Hal ini menunjukkan bahwa medikasi *clascoterone* topikal memiliki kemanjuran lokal yang tinggi.⁴⁹

2.2.3. Efektivitas *Clascoterone* pada Akne Vulgaris

Clascoterone, juga dikenal sebagai *cortexolone-17 α propionate*, merupakan turunan ester dari *cortexolone* dan penghambat reseptor androgen yang berbagi rangka 4 cincin dengan *androgen dihydrotestosterone* (DHT) dan penghambat reseptor *androgen spironolactone*.⁹ Penelitian in-vitro menunjukkan bahwa *clascoterone* bersaing dengan androgen, khususnya DHT, untuk berikatan dengan reseptor androgen, sehingga menghambat sinyal dalam jalur pembentukan akne. Berkurangnya transkripsi gen yang responsif terhadap androgen akan menghambat produksi sebum dan menghambat aktivasi jalur inflamasi, termasuk jalur yang terlibat dalam sintesis sitokin proinflamasi. Dengan cara ini, *clascoterone* bekerja dengan menargetkan lebih dari 1 jalur patogenesis akne. *Clascoterone* menargetkan reseptor androgen di tempat aplikasi dan dengan cepat dimetabolisme menjadi bentuk tidak aktif, sehingga

membatasi aktivitas sistemik.²

Krim *clascoterone* 1% (Winlevi®) telah disetujui untuk digunakan pada pasien pria dan wanita, berusia 12 tahun ke atas, oleh FDA pada Agustus 2020. Di Amerika Serikat uji coba klinis pertama krim *clascoterone* 1% dilaksanakan pada Juni 2012. Hingga tahun 2022 sebanyak 6 uji coba klinis telah dilakukan untuk menguji efektivitas *clascoterone* terhadap AV. Hasil yang didapat dari ke-6 uji coba klinis tersebut adalah adanya bukti kuat terkait efektivitas penggunaan rejimen topikal penghambat reseptor androgen, *clascoterone*, dalam menghambat efek testosteron dan DHT pada kulit dan organnya (Tabel 10).^{1,9}

Tabel 10. Uji coba klinis krim topikal *clascoterone* sebagai terapi akne vulgaris⁹

Citasi	Tipe Studi	Jumlah	Objektif	Durasi	Hasil
Trifu dkk. 2011	Fase I, uji coba klinis	77 pria	Membandingkan efikasi dari krim plasebo vs krim tretinoin 0,05% vs krim <i>clascoterone</i> 1% untuk akne wajah derajat sedang-berat	8 minggu	Krim <i>clascoterone</i> 1% dapat ditoleransi dengan baik, sedikit lebih efektif dari krim plasebo, dan lebih cepat

					dalam mencapai 50% perbaikan dibandingkan dengan kelompok pengobatan lain
Mazzetti dkk. 2019	Fase IIa, studi <i>open-label</i>	42 wanita dan pria \geq 12 tahun	Mengevaluasi farmakokinetik dan potensi supresi adrenal dari krim <i>clascoterone</i> 1% pada pasien usia > 18 tahun dan usia 12-18 tahun	14 hari	Krim <i>clascoterone</i> 1% ditemukan memiliki profil tolerabilitas aman baik untuk remaja maupun dewasa ketika digunakan 2 kali sehari selama 14 hari
Mazzetti dkk. 2019	Fase IIb, studi	363 pria	Membandingkan efikasi	12 minggu	Semua konsentrasi

	<i>double-blind</i>	dan	<i>clascoterone</i>	u	krim
	terandomisas	wanita	0,1%, 0,5%,		<i>clascoterone</i>
	i, dengan	≥ 12	atau 1% vs		e dapat
	kontrol	tahun	krim plasebo		ditoleransi
	vehikulum				dengan
	dan eskalasi				baik,
	dosis				regimen
					pengobatan
					dengan
					<i>clascoterone</i>
					e 1%
					ditemukan
					paling
					optimal
Hebert dkk. 2020	Dua fase III, studi <i>multicenter</i> ,	1440 pria dan	Membandingka n efikasi dari krim <i>clascoterone</i>	12 minggu u	Krim <i>clascoterone</i> e 1%
	terandomisas	wanita	<i>clascoterone</i>		ditemukan
	i, <i>double-</i>	≥ 12	1% vs krim		efektif
	<i>blind</i> ,	tahun	plasebo		dalam
	dengan				mengobati
	kontrol				akne wajah
	vehikulum				derajat
					sedang-
					berat jika
					dibandingka
					n dengan
					plasebo dan

					memiliki profil keamanan yang baik
Eichenfiel dkk. 2020	Studi ekstensi jangka panjang, <i>open-label</i>	609 pria dan wanita ≥ 12 tahun	Menilai keamanan dari krim <i>clascoterone</i> 1% ketika digunakan dalam jangka waktu lama	9 bulan	Krim <i>clascoterone</i> 1% ditemukan memiliki profil keamanan yang baik dan memiliki frekuensi efek samping pengobatan yang sedikit

Temuan dari *pilot project* pada tahun 2011 memperkuat penggunaan krim *clascoterone* 1% dalam pengobatan akne. Sebanyak 77 pria dengan akne di wajah dilibatkan dalam penelitian *double-blind* yang dilakukan secara acak. Kesimpulan dari penelitian tersebut adalah krim *clascoterone* 1% (Winlevi®) secara signifikan lebih baik dibandingkan plasebo dalam mengurangi jumlah lesi inflamasi (ILC), *acne severity index* (ASI), dan jumlah

lesi total (TLC). Dibandingkan dengan krim tretinoin 0,05%, krim *clascoterone* 1% (Winlevi®) ditemukan secara klinis lebih efektif dalam mengobati akne derajat sedang hingga berat, namun tidak signifikan secara statistik, dalam mengurangi TLC dan ASI.^{1,9,10}

Tahun 2019 dilakukan uji klinis fase II untuk mengevaluasi keamanan dan kemanjuran *clascoterone* pada konsentrasi 0,1%, 0,5%, dan 1% dibandingkan dengan plasebo untuk menentukan konsentrasi optimal dan rejimen dosis yang tepat.⁹ Para peneliti membandingkan penggunaan krim *clascoterone* 0,1%, 0,5%, dan 1% sebanyak dua kali sehari, serta krim *clascoterone* 1% setiap hari dan vehikulum (sebanyak setiap hari dan dua kali sehari). Sebagai catatan, krim vehikulum ini diformulasikan agar terasa sama dengan obat eksperimental tetapi tanpa bahan aktif *cortelestone-17a-propionate*.¹

Kemanjuran pengobatan diukur dengan perubahan jumlah lesi inflamasi (ILC), jumlah lesi non-inflamasi (NILC), *Investigator's Global Assessment* (IGA), dan kepuasan pasien terhadap pengobatan. Keberhasilan pengobatan didefinisikan sebagai pencapaian skor IGA 0 atau 1 (“bersih” atau “hampir bersih”) dan peningkatan sebanyak 2 atau lebih dari nilai dasar IGA.⁹ Penelitian ini menunjukkan bahwa *clascoterone* pada konsentrasi 0,1%, 0,5%, atau 1% semuanya menghasilkan keberhasilan pengobatan yang jauh lebih besar setelah 12 minggu

dibandingkan krim plasebo pada 363 pasien pria dan wanita berusia 12 tahun ke atas yang menderita akne vulgaris. Keberhasilan pengobatan paling tinggi ditemukan pada pasien yang menggunakan *clascoterone* 1% dua kali sehari, dengan tingkat keberhasilan sebesar 8,6% dibandingkan dengan 2,7% pada pasien yang menggunakan krim plasebo. Kelompok pengobatan *clascoterone* juga mencapai perubahan signifikan secara statistik pada ILC dan NILC dibandingkan dengan kelompok plasebo (masing-masing $P=0,0431$ dan $P=0,0303$). Peserta yang menggunakan *clascoterone* 1% dua kali sehari mencapai tingkat keberhasilan pengobatan tertinggi dan penurunan ILC terbesar (-13,5) dan NILC (-17,5) dibandingkan dengan plasebo.^{1,9}

Studi fase 2 dilakukan untuk menunjukkan keamanan dan tolerabilitas krim *clascoterone* 1% pada remaja dan dewasa dengan akne vulgaris. Studi fase 2 ini menemukan bahwa penggunaan krim *clascoterone* 1% sebanyak dua kali sehari adalah rejimen terbaik untuk pengobatan akne dan rejimen ini lah yang dijadikan dasar untuk pengembangan studi fase 3. Studi fase 3 dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan krim *clascoterone* topikal 1%, dibanding krim vehikulum yang diaplikasikan dua kali sehari selama 12 minggu pada pasien dengan akne vulgaris di wajah.² Hingga saat ini sebanyak dua uji klinis fase III yang identik telah diselesaikan untuk mengevaluasi *clascoterone*, kedua uji klinis

tersebut dinamakan CB-03-01/25 dan CB-03-01/26 (NCT02608450 dan NCT02608476 di *ClinicalTrials.gov*). Studi fase 3 ini berlangsung dari November 2015 hingga April 2018, dimana kedua studi ini merupakan studi multisenter, *parallel-group, randomized, double-blind*, dengan vehikulum sebagai kontrol, yang menilai keamanan dan efektivitas krim topikal *clascoterone* 1% pada pria dan wanita tidak hamil berusia 12 tahun ke atas dengan akne wajah derajat sedang hingga berat (tingkat 3 atau 4 pada skala *Investigator's Global Assessment* [IGA]). Pasien memiliki setidaknya 30 hingga maksimal 75 lesi inflamasi dan setidaknya 30 hingga maksimal 100 lesi non-inflamasi. Secara keseluruhan, 1.440 pasien berpartisipasi dalam kedua penelitian ini dan pasien mengoleskan 1 g krim *clascoterone* 1% atau krim plasebo ke seluruh wajah setiap hari selama masa pengobatan 12 minggu. Pasien tidak diizinkan menggunakan obat jerawat topikal atau sistemik lainnya selama jangka waktu penelitian tersebut.^{2,9}

Hasil penelitian dari kedua uji coba fase tiga krim *clascoterone* 1% (Winlevi®) terus paralel dengan temuan sebelumnya. Pasien yang menggunakan krim *clascoterone* 1% (Winlevi®) dalam kedua uji coba fase tiga tersebut menunjukkan keberhasilan pengobatan yang lebih besar, jika dibandingkan dengan pasien yang menggunakan vehikulum.² Keberhasilan pengobatan didefinisikan sebagai penurunan skor IGA sebesar

minimal 2 poin dari awal dan skor IGA bersih (0) atau hampir bersih (1). *Secondary end point* untuk kedua penelitian mencakup perubahan persentase jumlah lesi total (TLC), lesi non inflamasi (NILC), dan lesi inflamasi (ILC) pada minggu ke-12.²

Secara keseluruhan, kedua uji klinis fase III ini menunjukkan bahwa *clascoterone* 1% lebih efektif dibandingkan krim plasebo dalam mengobati akne wajah bila digunakan dua kali sehari selama 12 minggu ($P < 0,001$), dimana pasien yang menggunakan *clascoterone* 1% mencapai keberhasilan pengobatan lebih banyak secara signifikan pada minggu ke-12, jika dibandingkan dengan mereka yang menggunakan krim plasebo pada kedua uji coba fase III. Pasien yang menggunakan *clascoterone* 1% juga mencapai penurunan absolut lesi non-inflamasi dan lesi inflamasi yang jauh lebih besar dibandingkan dengan plasebo (Tabel 11).^{2,9,47}

Tabel 11. Hasil efektivitas dari studi CB03-01/25 dan CB-03-01/26.

Kategori	Studi			
	CB-03-01/25		CB-03-01/26	
	<i>Clascoterone</i> (n = 353)	Vehikulum (n = 355)	<i>Clascoterone</i> (n = 369)	Vehikulum (n = 363)
Keberhasilan pengobatan saat minggu	18,4	9,0	20,3	6,5

ke-12, %				
Estimasi <i>point</i> (95% CI)	2,3 (1,4 – 3,8)	<i>Not available/NA</i>	3,7 (2,2 – 6,3)	NA
Nilai 2- <i>sided P</i> untuk efek pengobatan	<,001	NA	<,001	NA
Perubahan absolut NILC dari awal pada minggu ke-12	-19,4	-13,0	-19,4	-10,8
Perbedaan, estimasi <i>point</i> (95% CI)	-6,4 ((-10,3) – (-2,6))	NA	-8,6 ((-12,3) – (-4,9))	NA
Nilai 2- <i>sided P</i> untuk efek pengobatan	<,001	NA	<,001	NA
Perubahan absolut ILC dari awal pada minggu ke-12	-19,3	-15,5	-20,0	-12,6
Perbedaan, estimasi <i>point</i> (95%	-3,8 ((-6,4) – (-1,3))	NA	-7,4 ((-9,8) – (-5,1))	NA

CI)				
Nilai 2- <i>sided P</i> untuk efek pengobatan	,003	NA	<,001	NA
Perubahan absolut TLC dari awal saat minggu ke-12	-39,1	-28,8	-40,0	-23,6
Perbedaan, estimasi titik (95% CI)	-10,3 ((-15,7) – (-4,9))	NA	-16,4 ((-21,8) – (-11,0))	NA
Nilai 2- <i>sided P</i> untuk efek pengobatan	<,001	NA	<0,001	NA
Perubahan pada TLC dari awal pada minggu ke-12	-37,0	-28,4	-37,3	-22,1
Perbedaan, estimasi <i>point</i> (95% CI)	-8,6 ((-13,9) – (-3,3))	NA	-15,1 ((-20,5) – (-9,9))	NA
Nilai 2- <i>sided P</i>	,001	NA	<,001	NA

untuk efek pengobatan				
Perubahan pada NILC dari awal pada minggu ke-12	-30,6	-21,6	-29,3	-15,6
Perbedaan, estimasi <i>point</i> (95% CI)	-9,0 ((-15,8) – (-2,2))	NA	-13,7 ((-19,9) – (-7,6))	NA
Nilai 2- <i>sided P</i> untuk efek pengobatan	,009	NA	<,001	NA
Perubahan pada ILC dari awal pada minggu ke-12	-44,8	-36,5	-46,9	-29,6
Perbedaan, estimasi <i>point</i> (95% CI)	-8,3 ((-14,2) – (-2,4))	NA	-17,2 ((-22,9) – (-11,6))	NA
Nilai 2- <i>sided P</i> untuk efek pengobatan	,005	NA	<,001	NA

Secondary end point juga terpenuhi karena peserta

penelitian yang menggunakan *clascoterone* 1% mencapai perubahan absolut TLC yang jauh lebih besar dari awal hingga minggu ke 12 dibandingkan dengan peserta yang menggunakan krim plasebo (-39,1 vs -28,8, $P<0,001$ pada CB03-01/25 dan -40,0 vs -23,6, $P<0,001$ pada CB-03-01/26), serta persentase perubahan NILC, ILC, dan TLC yang jauh lebih besar dibandingkan peserta yang menggunakan plasebo (NILC: -30,6% vs -21,6%, $P=0,009$ di CB-03-01/25 dan -29,3% vs -15,6%, $P<0,001$ di CB-03-01/26. ILC: -44.8% vs -36.5%, $P=0.005$ di CB-03-01/25 dan -46.9% vs -29.6%, $P<0.001$ di CB-03-01/26. TLC: -37.0 vs -28.4%, $P=0.001$ di CB-03-01/25 dan -37.3% vs -22.1%, $P<0.001$ di CB-03-01/26) (Gambar 17).^{2,9,47}



Gambar 17. Gambaran pasien akne yang mengalami perbaikan dengan terapi topikal krim clascoterone 1%, dua kali sehari selama 12 minggu. Dikutip sesuai kepustakaan nomor²

Semua studi di atas yang dilakukan pada pasien wanita dan pria berusia ≥ 12 tahun dengan akne vulgaris sedang-berat, menunjukkan bahwa terdapat bukti kuat yang mendukung kemanjuran klinis dan keamanan penggunaan krim *clascoterone* 1% (Winlevi®) dua kali sehari.^{1,57} *Clascoterone* telah disetujui FDA dalam beberapa tahun terakhir, sehingga obat baru ini perlahan-lahan akan mulai digunakan oleh dokter untuk mengobati akne di Amerika Serikat (AS) dengan harga \$580. Hingga saat ini obat ini belum digunakan di luar AS. *European Medicines Agency* belum mendaftarkannya sebagai obat yang diselidiki untuk digunakan pada manusia. Hingga saat ini belum ada penelitian yang mengevaluasi penggunaan *clascoterone* dalam kombinasi dengan obat lain.^{1,58}

2.2.4. Indikasi dan Kontraindikasi *Clascoterone*

Sebelum memilih rejimen pengobatan AV, alangkah lebih baik bila penyebab timbulnya AV diidentifikasi terlebih dahulu. Penggunaan rejimen terapi hormon pada AV sebaiknya didahulukan dengan evaluasi hormon, meski prosedur ini bukan merupakan hal yang wajib dilakukan.²² Meskipun demikian, evaluasi endokrin

merupakan hal yang penting dalam kasus resistensi dan gagal respon terhadap terapi konvensional. Beberapa hal yang perlu dipertimbangkan antara lain:⁵⁹

1. Akne *late-onset* (muncul pada dekade ketiga)
2. Akne resisten terapi
3. Akne pre pubertas
4. Akne yang diperburuk stres
5. Onset premenstruasi
6. Hiperandrogenisme
7. Tanda dan gejala virilisasi (klitoromegali, gambaran maskulinitas)
8. PCOS
9. Tanda dan gejala hiperinsulinemia (obesitas, akantosis)
10. Distribusi akne : akne hormonal pada sepertiga bagian bawah wajah sepanjang dagu dan garis rahang

Secara umum, krim *clascoterone* dikontraindikasikan pada pasien AV dengan rentang usia di bawah 12 tahun, ibu hamil, ibu menyusui, dan lansia di atas 65 tahun.⁶⁰ Beberapa hal yang perlu menjadi perhatian yakni penggunaan *clascoterone* yang dapat menyebabkan efek kering pada kulit dan mukosa, sehingga perlu dihindari penggunaan bersama dengan bahan yang mengandung

alkohol, jeruk nipis, dan zat *astringent*. Penggunaannya juga dapat menyebabkan supresi aksis HPA, serta pada pasien pediatri lebih rentan terjadi toksisitas sistemik.

2.2.5. Dosis Terapeutik

Clascoterone memediasi aktivitas topikal selektif pada sebosit primer manusia. Penelitian yang dilakukan oleh Mazzetti dkk. menguji krim *clascoterone* dalam beberapa konsentrasi (0.1%, 0.5%, 1%) dan mengkonfirmasi keamanan serta profil toleransinya.⁶¹ Sediaan *clascoterone* yang paling efektif yakni krim 1% dalam kemasan 60 gram, yang kemudian digunakan untuk studi dan perkembangan klinis lanjutan.¹⁴ Aplikasi *clascoterone* 1% mencapai keberhasilan pengobatan pada minggu ke-12.²

Tahun 2019 uji coba klinis fase II mengevaluasi keamanan dan efektivitas dari *clascoterone* pada konsentrasi 0.1%, 0.5%, dan 1% dibandingkan dengan plasebo untuk menentukan konsentrasi dan dosis optimal.¹ Terapi dikatakan sukses apabila mencapai skor IGA 0 atau 1 (bersih atau hampir bersih) dan perkembangan 2 atau lebih skor IGA. Studi ini menunjukkan terapi *clascoterone* 1% mencapai tingkat keberhasilan tertinggi yakni 8.6% dibandingkan dengan 2.7% pada pasien pengguna plasebo. Pasien dengan *clascoterone* 1% juga mencapai penurunan signifikan dalam skor ILC (-13.5) dan NILC (-17.5) dibandingkan dengan plasebo.²

Clascoterone memberikan peluang yang menjanjikan untuk pasien yang sebelumnya dieksklusi dari terapi anti androgen, seperti populasi laki-laki.⁶² *Clascoterone* dapat digunakan untuk berbagai derajat keparahan akne, baik sebagai monoterapi atau terapi ajuvan. Oleh karena *clascoterone* memiliki target mekanisme aksi yang berbeda dengan rejimen lain, maka dapat digunakan bersamaan dengan terapi topikal lain seperti retinoid.⁶³

Food and Drug Administration menganjurkan penggunaan krim *clascoterone* 1% sebanyak dua kali dalam sehari selama 12 minggu untuk mendapatkan keberhasilan terapi. Setiap 1% krim mengandung 10 mg *clascoterone* warna putih hingga krem.¹¹ Sebelum pengaplikasian, pasien diwajibkan untuk membersihkan area lesi dengan lembut. Kemudian setelah kulit kering, aplikasikan krim secara tipis dan merata di area lesi, pada pagi dan sore hari. Hindari area mata, mulut, dan membran mukosa. Bila terjadi kontak yang tidak disengaja, bilas dengan air mengalir.¹¹

2.2.6. Keamanan dan Efek Samping

Clascoterone merupakan agen inhibisi reseptor androgen terbaru yang diakui sebagai terapi akne vulgaris pada pasien 12 tahun keatas. Penelitian dilakukan dalam 3 fase, secara *double-blind* dan studi terkontrol, dengan hasil terdapat perbaikan signifikan pada lesi inflamasi dan non-inflamasi pada pengguna

clascoterone. Keamanan *clascoterone* topikal ini juga diuji dalam studi luas, dalam waktu lebih dari 9 bulan.⁵⁰

Studi oleh Christopher dkk. mengungkapkan bahwa efek samping tersering dari penggunaan *clascoterone* adalah reaksi lokal pada kulit termasuk di antaranya, edema, eritema, pruritus, atrofi kulit, rasa terbakar, *striae rubra*, dan telangiektasis (Tabel 12).¹⁴

Tabel 12. Perbandingan insidensi reaksi lokal kulit pada pemakaian krim *clascoterone* (Winlevi®) dan krim vehikulum.⁵³

	Krim Winlevi® 1% (N=674)	Krim Vehikulum (N=656)
Edema	24 (3,6%)	23 (3,5%)
Eritema / kemerahan	82 (12,2%)	101 (15,4%)
Pruritus	52 (7,7%)	54 (8,2%)
Kulit kering	71 (10,5%)	68 (10,4%)
Kulit atrofi	11 (1,6%)	17 (2,6%)
Kulit nyeri / terbakar	28 (4,2%)	28 (4,3%)
<i>Striae rubra</i>	17 (2,5%)	10 (1,5%)
Telangiektasis	8 (1,2%)	12 (1,8%)

Sebanyak 722 pasien menunjukkan frekuensi efek samping terapi yang rendah. Meski begitu, penggunaan bersama produk topikal yang mengiritasi seperti sabun dan pembersih yang kasar,

kosmetik dengan efek mengeringkan kulit, produk dengan kadar alkohol yang tinggi, serta produk herbal atau lemon sebaiknya dihindari.⁵³ Studi klinis juga menunjukkan profil keamanan *clascoterone* yang serupa dengan krim plasebo.

Krim *clascoterone* (0.1%, 1%, atau 5%) tidak menunjukkan efek karsinogenik setelah pemakaian harian selama 2 tahun pada studi menggunakan hewan coba tikus. Terdapat peningkatan insidensi atrofi non-neoplastik kulit dan subkutis pada pria dan wanita dengan pemakaian krim *clascoterone* 1% dan 5%. *Clascoterone* juga tidak mutagenik maupun klastogenik pada uji penyimpangan kromosom limfosit manusia.⁵³

Sejauh ini belum ada penelitian yang mengungkap keamanan *clascoterone* pada ibu hamil dan menyusui. Beberapa sumber menyarankan untuk menghindari penggunaan *clascoterone*, namun sumber lain menyatakan penggunaan *clascoterone* pada ibu hamil dan menyusui relatif aman karena absorpsi sistemik yang minimal dan metabolisme cepat dari *cortexolon*.⁶⁴ Belum ada juga penelitian yang mengevaluasi keamanan kombinasi *clascoterone* dengan terapi lain, penggunaannya pada anak-anak di bawah 12 tahun, dan lansia.⁵⁸

2.2.7. Perbandingan *Clascoterone* dengan Terapi Topikal Akne Vulgaris Lainnya

Berbagai bukti penelitian yang ada menunjukkan bahwa *clascoterone* merupakan sebuah pengobatan baru yang efektif untuk pasien akne. Sebagai obat anti androgen topikal pertama yang disetujui untuk pengobatan akne, *clascoterone* memberikan harapan pengobatan pada pasien yang sebelumnya tidak bisa menerima terapi anti androgen sistemik, misalnya pada pria. Mirip dengan obat topikal lainnya, *clascoterone* juga dapat digunakan untuk mengobati akne dengan tingkat keparahan apapun.⁹

Hingga saat ini baru ada satu penelitian yang membandingkan efektivitas *clascoterone* jika dibandingkan dengan terapi topikal akne vulgaris lainnya, yaitu penelitian oleh Trifu, dkk di tahun 2011 yang mengungkapkan bahwa krim *clascoterone* topikal 1% secara klinis lebih unggul, namun tidak signifikan secara statistik, dibandingkan krim tretinoin topikal 0,05% dalam mengurangi jumlah lesi total dan ILC, serta meningkatkan keberhasilan pengobatan yang diukur menggunakan IGA dan skor indeks keparahan jerawat. Mengenai keamanan, tidak ada efek samping sistemik signifikan yang ditemukan antara kelompok *clascoterone* dan tretinoin, namun *clascoterone* dianggap lebih baik daripada tretinoin dalam hal tolerabilitas lokal.¹⁰

Dari segi ekonomi pasien, perlu diperhatikan bahwa satu

tabung krim *clascoterone* 1% berukuran 60 g memiliki harga sekitar \$580. Hal ini menunjukkan bahwa *clascoterone* memiliki harga yang lebih mahal jika dibandingkan dengan pilihan pengobatan lainnya. Sebagai perbandingan, spironolakton yang merupakan anti androgen oral generik bila digunakan selama 30 hari menghabiskan biaya sekitar \$10.⁵⁸ Selain itu, beberapa faktor mengenai keamanan *clascoterone* masih belum diketahui secara pasti. Misalnya, tidak ada data mengenai penggunaan *clascoterone* selama kehamilan untuk mengevaluasi risiko terkait obat yang berdampak buruk pada ibu dan janin, juga tidak ada data yang tersedia mengenai penyerapan *clascoterone* atau metabolitnya ke dalam ASI dan efek selanjutnya pada bayi yang disusui, serta belum ada penelitian mengenai interaksi obat untuk mengevaluasi bagaimana *clascoterone* mempengaruhi obat jerawat lainnya dan sebaliknya. Hal ini perlu menjadi perhatian karena pengobatan jerawat biasanya bersifat multimodal.⁹

Pedoman *American Academy of Dermatology* tahun 2016 untuk akne, ditetapkan bahwa terdapat kesenjangan pengetahuan yang cukup besar mengenai pengobatan jerawat pada pasien dengan kulit berwarna. Uji klinis fase 3 pada krim *clascoterone* 1% (Winlevi®) sebagian besar terdiri dari pasien yang memiliki kulit putih (84,4% dalam percobaan pertama dan 96,6% pada percobaan kedua) dengan hiperpigmentasi paska inflamasi (*postinflammatory*

hyperpigmentation/PIH) menjadi kondisi yang jarang dilaporkan. Namun bagi pasien dengan kulit berwarna, hiperpigmentasi paska inflamasi justru merupakan kekhawatiran yang seringkali dialami ketika menjalani pengobatan akne. Faktanya, hiperpigmentasi paska inflamasi ditemukan berkaitan juga dengan iritasi yang muncul akibat penggunaan obat akne.¹

Secara garis besar, *clascoterone* adalah penghambat reseptor anti androgen topikal baru, yang merupakan agen pertama di kelasnya dengan mekanisme aksi pada berbagai jalur pemicu akne. Berbagai uji coba klinis, yang telah ditinjau secara sistematis melalui meta-analisis telah mendukung bahwa krim *clascoterone* merupakan obat topikal akne yang aman untuk digunakan dan secara klinis lebih unggul, jika dibandingkan dengan tretinoin topikal dan vehikulum dalam pengobatan pasien dengan akne vulgaris, terutama pada akne vulgaris derajat sedang hingga berat.¹⁰

BAB III

KESIMPULAN

Akne vulgaris merupakan penyakit kulit nomor tiga di dunia yang paling sering terjadi, utamanya pada populasi remaja dan dewasa. Prevalensi yang tinggi ini dapat dipengaruhi berbagai faktor seperti genetik, ketidakseimbangan hormon, dan pengaruh lingkungan. Tatalaksana akne vulgaris berdasarkan pengetahuan tentang patogenesis akne dan mekanisme kerja terapi akne yang tersedia bertujuan untuk memastikan respon terapeutik yang maksimal. Terapi yang diberikan dapat berupa terapi topikal maupun sistemik. *Clascoterone* merupakan agen anti androgen topikal baru pertama yang digunakan dalam terapi hormon pada akne vulgaris. *Clascoterone* menjadi sebuah terobosan baru untuk pasien dengan resistensi antibiotik atau pasien yang tereksklusi dari terapi anti androgen sistemik. *Clascoterone* dapat digunakan untuk berbagai derajat keparahan akne dan penggunaannya relatif aman, dengan efek samping minimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sanchez C, Keri J. Androgen Receptor Inhibitors in the Treatment of Acne Vulgaris: Efficacy and Safety Profiles of *Clascoterone* 1% Cream. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. Juli 2022;Volume 15:1357–66.
2. Hebert A, Thiboutot D, Stein Gold L, Cartwright M, Gerloni M, Fragasso E, dkk. Efficacy and Safety of Topical *Clascoterone* Cream, 1%, for Treatment in Patients With Facial Acne: Two Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 1 Juni 2020;156(6):621.
3. Mohiuddin A. A Comprehensive Review of Acne Vulgaris. *J Clin Res Dermatol*. 17 Juni 2019;6(2):1–34.
4. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 1 April 2020;10(1):5754.
5. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther*. 2016;7:13–25.
6. Goh C, Cheng C, Agak G, Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot D, dkk. Acne Vulgaris. Dalam: *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. McGraw-Hill Education; 2019.h.1391-421
7. Mohiuddin AK. A Comprehensive Review of Acne Vulgaris. *J Clin Res Dermatol* [Internet]. 2019; Tersedia pada: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:197645628>
8. Gollnick HPM. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. Juni 2015;29 Suppl 5:1–7.
9. Peterson H, Kircik L, Armstrong AW. Individual Article: *Clascoterone* Cream 1%: Mechanism of Action, Efficacy, and Safety of a Novel, First-in-Class Topical Antiandrogen Therapy for Acne. *J Drugs Dermatol JDD*.

1 Juni 2023;22(6):SF350992s7-SF350992s14.

10. Alkhodaidi ST, Al Hawsawi KA, Alkhodaidi IT, Magzoub D, Abu-Zaid A. Efficacy and safety of topical *clascoterone* cream for treatment of acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Dermatol Ther* [Internet]. Januari 2021 [dikutip 21 Desember 2023];34(1). Tersedia pada: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14609>
11. Kayki-Mutlu G, Michel MC. A year in pharmacology: new drugs approved by the US Food and Drug Administration in 2020. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. Mei 2021;394(5):839–52.
12. Drake L, Reyes-Hadsall S, Barbieri JS, Mostaghimi A. New Developments in Topical Acne Therapy. *Am J Clin Dermatol*. Maret 2022;23(2):125–36.
13. Amita HS, Sadia M, Haitham MS, Schlessinger J. Acne Vulgaris [Internet]. *StatPearls*; 2023. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459173/>
14. Piszczatoski CR, Powell J. Topical *Clascoterone*: The First Novel Agent for Acne Vulgaris in 40 Years. *Clin Ther*. Oktober 2021;43(10):1638–44.
15. Dréno B, Jean-Decoster C, Georgescu V. Profile of patients with mild-to-moderate acne in Europe: a survey. *Eur J Dermatol EJD*. 1 April 2016;26(2):177–84.
16. Hussein SMA, Hussein HA, Vari CE, Todoran N, Hussein HA, Ciurba A, dkk. Diet, Smoking and Family History as Potential Risk Factors in Acne Vulgaris – a Community-Based Study. *Acta Marisiensis - Ser Medica*. 2016;62(2):173–81.
17. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. Maret 2013;168(3):474–85.
18. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br*

- J Dermatol. Juli 2015;172 Suppl 1:3–12.
19. Kasparis C, Loffeld A. Childhood acne in a boy with XYY syndrome. Case Rep. 6 Januari 2014;2014(jan06 1):bcr2013201587–bcr2013201587.
 20. Sara Ahmed Gouda Mustafa. An Overview About Acne Vulgaris. J Pharm Negat Results. 25 Desember 2022;4395–402.
 21. Vongraviopap S, Asawanonda P. Dark chocolate exacerbates acne. Int J Dermatol. Mei 2016;55(5):587–91.
 22. Elsaie ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016;9:241–8.
 23. Alexeyev OA, Dekio I, Layton AM, Li H, Hughes H, Morris T, dkk. Why we continue to use the name Propionibacterium acnes. Br J Dermatol. November 2018;179(5):1227.
 24. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. September 2017;31 Suppl 5:8–12.
 25. Claudel JP, Auffret N, Leccia MT, Poli F, Dréno B. Acne and nutrition: hypotheses, myths and facts. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. Oktober 2018;32(10):1631–7.
 26. Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. Arch Dermatol Res. Juli 2019;311(5):337–49.
 27. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. Mei 2014;28(5):527–32.
 28. Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. J Invest Dermatol. November 2006;126(11):2430–7.
 29. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S,

- dkk. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol*. September 2006;126(9):2002–9.
30. McDowell A, Nagy I, Magyari M, Barnard E, Patrick S. The opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes*: insights into typing, human disease, clonal diversification and CAMP factor evolution. *PLoS One*. 2013;8(9):e70897.
 31. Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne. *F1000Research*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1953.
 32. Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, Kerl K, Fettelschoss A, Feldmeyer L, dkk. IL-1 β drives inflammatory responses to *propionibacterium acnes* in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol*. Maret 2014;134(3):677–85.
 33. Agak GW, Kao S, Ouyang K, Qin M, Moon D, Butt A, dkk. Phenotype and Antimicrobial Activity of Th17 Cells Induced by *Propionibacterium acnes* Strains Associated with Healthy and Acne Skin. *J Invest Dermatol*. Februari 2018;138(2):316–24.
 34. Wang Y, Hata TR, Tong YL, Kao MS, Zouboulis CC, Gallo RL, dkk. The Anti-Inflammatory Activities of *Propionibacterium acnes* CAMP Factor-Targeted Acne Vaccines. *J Invest Dermatol*. November 2018;138(11):2355–64.
 35. Lheure C, Grange PA, Ollagnier G, Morand P, Désiré N, Sayon S, dkk. TLR-2 Recognizes *Propionibacterium acnes* CAMP Factor 1 from Highly Inflammatory Strains. *PLoS One*. 2016;11(11):e0167237.
 36. Nazipi S, Stødkilde-Jørgensen K, Scavenius C, Brüggemann H. The Skin Bacterium *Propionibacterium acnes* Employs Two Variants of Hyaluronate Lyase with Distinct Properties. *Microorganisms*. 12 September 2017;5(3).
 37. Johnson T, Kang D, Barnard E, Li H. Strain-Level Differences in

- Porphyrin Production and Regulation in *Propionibacterium acnes* Elucidate Disease Associations. *mSphere*. Februari 2016;1(1).
38. Alsulaimani H, Kokandi A, Khawandanh S, Hamad R. Severity of Acne Vulgaris: Comparison of Two Assessment Methods. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:711–6.
 39. Kraft J, Freiman A. Management of acne. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 19 April 2011;183(7):E430-435.
 40. Sitohang I, Wasiatmadja S. Akne Vulgaris. Dalam: *Ilmu Penyakit Kulit & Kelamin*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2017. hlm. 288–92.
 41. PERDOSKI. Akne. Dalam: *Panduan Praktik Klinis*. Jakarta: PERDOSKI; 2017. hlm. 248–54p.
 42. Oge' LK, Broussard A, Marshall MD. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 15 Oktober 2019;100(8):475–84.
 43. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, dkk. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. Mei 2016;74(5):945-973.e33.
 44. Ramli R, Malik AS, Hani AFM, Jamil A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Skin Res Technol Off J Int Soc Bioeng Skin ISBS Int Soc Digit Imaging Skin ISDIS Int Soc Skin Imaging ISSI*. Februari 2012;18(1):1–14.
 45. Agrawal DA, Khunger N. A Morphological Study of Acne Scarring and Its Relationship between Severity and Treatment of Active Acne. *J Cutan Aesthetic Surg*. September 2020;13(3):210–6.
 46. Yu R, Chen M, Zhao H, Yang J, Li T, Cui Y. Comparisons of Four Acne Grading Systems Recommended in China, Korea, and Japan. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:203–10.
 47. Han JJ, Faletsky A, Barbieri JS, Mostaghimi A. New Acne Therapies and Updates on Use of Spironolactone and Isotretinoin: A Narrative Review.

- Dermatol Ther. Februari 2021;11(1):79–91.
48. Tobiasz A, Nowicka D, Szepletowski JC. Acne Vulgaris—Novel Treatment Options and Factors Affecting Therapy Adherence: A Narrative Review. *J Clin Med*. 19 Desember 2022;11(24):7535.
 49. Dhillon S. *Clascoterone*: First Approval. *Drugs*. November 2020;80(16):1745–50.
 50. Gold M. *Clascoterone* cream (1%) topical androgen receptor inhibitor for the treatment of acne in patients 12 years and older. *Expert Rev Clin Immunol*. April 2021;17(4):301–8.
 51. Rosette C, Agan FJ, Mazzetti A, Moro L, Gerloni M. Cortexolone 17 α -propionate (*Clascoterone*) Is a Novel Androgen Receptor Antagonist that Inhibits Production of Lipids and Inflammatory Cytokines from Sebocytes In Vitro. *J Drugs Dermatol JDD*. 1 Mei 2019;18(5):412–8.
 52. Rosette C, Rosette N, Mazzetti A, Moro L, Gerloni M. Cortexolone 17 α -Propionate (*Clascoterone*) is an Androgen Receptor Antagonist in Dermal Papilla Cells In Vitro. *J Drugs Dermatol JDD*. 1 Februari 2019;18(2):197–201.
 53. Cassiopea. Winlevi® (*clascoterone*) cream: US prescribing information [Internet]. 2020. Tersedia pada: https://www.cassiopea.com/wp-content/uploads/2020/08/WINLEVI-clascoterone-cream-prescribin_g-info-08-2020.pdf
 54. Mazzetti A, Moro L, Gerloni M, Cartwright M. Pharmacokinetic Profile, Safety, and Tolerability of *Clascoterone* (Cortexolone 17-alpha propionate, CB-03-01) Topical Cream, 1% in Subjects With Acne Vulgaris: An Open-Label Phase 2a Study. *J Drugs Dermatol JDD*. 1 Juni 2019;18(6):563.
 55. Marino M, Jamal Z, Zito P. Pharmacodynamics [Internet]. StatPearls; 2023. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507791/>

56. Tang A. Efficacy End Points and Dose Analysis of Food and Drug Administration-Approved Novel Drugs in 2020. *Curr Ther Res.* 2022;97:100680.
57. Hebert A, Eichenfield L, Thiboutot D, Stein Gold L, Vassileva S, Mihaylova Y, dkk. Efficacy and Safety of 1% *Clascoterone* Cream in Patients Aged > 12 Years With Acne Vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 1 Februari 2023;22(2):174–81.
58. *Clascoterone* (Winlevi) for the Treatment of Acne | AAFP.
59. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br J Dermatol.* Juli 2015;172 Suppl 1:37–46.
60. Eichenfield LF, Hebert AA, Gold LS, Cartwright M, Moro L, Han J, dkk. Long-term safety and efficacy of 1% *clascoterone* cream in patients ≥ 12 years old with acne vulgaris.
61. Mazzetti A, Moro L, Gerloni M, Cartwright M. A Phase 2b, Randomized, Double-Blind Vehicle Controlled, Dose Escalation Study Evaluating *Clascoterone* 0.1%, 0.5%, and 1% Topical Cream in Subjects With Facial Acne. *J Drugs Dermatol JDD.* 1 Juni 2019;18(6):570.
62. Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Dermatology: how to manage acne vulgaris. *Drugs Context.* 2021;10.
63. Purvis CG, Balogh EA, Feldman SR. *Clascoterone*: How the Novel Androgen Receptor Inhibitor Fits Into the Acne Treatment Paradigm. *Ann Pharmacother.* Oktober 2021;55(10):1297–9.
64. Ly S, Kamal K, Manjaly P, Barbieri JS, Mostaghimi A. Treatment of Acne Vulgaris During Pregnancy and Lactation: A Narrative Review. *Dermatol Ther.* Januari 2023;13(1):115–30.



Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
2024