

REVIEW: EFEK SAMPING PENGGUNAAN ISOTRETINOIN SEBAGAI OBAT JERAWAT TERHADAP KEHAMILAN

Nadhira Mahda Dinar dan Soraya Ratnawulan Mita

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor, 45363
nadhiramhdnr@gmail.com

ABSTRAK

Jerawat merupakan salah satu gangguan kulit yang mengganggu penampilan seseorang. Isotretinoin adalah salah satu obat anti jerawat oral yang paling sering digunakan karena obat ini bekerja dengan sangat baik. Sayangnya, isotretinoin memiliki efek samping serius terhadap kehamilan. Dari beberapa hasil penelitian secara eksperimental dan non-eksperimental diketahui bahwa isotretinoin dapat menyebabkan gangguan kehamilan yaitu keguguran spontan pada ibu hamil serta menyebabkan bayi terlahir cacat. Penelitian secara non-eksperimental dilakukan dengan metode retrospektif menggunakan data medis responden dan pengisian kuesioner mengenai kehamilan. Penelitian eksperimental menggunakan tikus yang diberi isotretinoin, lalu diukur parameter-parameternya, seperti parameter darah, ketebalan kornea pada anakan tikus dan abnormalitas pada rongga mulut anakan tikus. Selain itu penelusuran pustaka juga menghasilkan beberapa kasus mengenai hasil kehamilan yang dilaporkan akibat dari penggunaan isotretinoin selama masa kehamilan. Hasilnya didapatkan bahwa penggunaan isotretinoin selama masa kehamilan akan menimbulkan efek teratogenik dan aborsi spontan.

Kata kunci: Isotretinoin, Jerawat, Hasil kehamilan, Aborsi dan Teratogenik

ABSTRACT

Acne is a skin disorder that disrupt a person's appearance. Isotretinoin is one oral anti-acne drug that is most commonly used because it works very well. Unfortunately, isotretinoin has serious adverse effects on pregnancy. Results of some studies in experimental and non-experimental known that isotretinoin can cause disorders of pregnancy are a spontaneous miscarriage in pregnant women as well as cause the baby born with disabilities. Non-experimental study conducted by the retrospective method using medical data of respondents and filling a questionnaire on pregnancy. An experimental study using mice given isotretinoin, then the measured parameters, such as blood parameters, the thickness of the cornea of mice puppies and abnormalities in the oral cavity of mice puppies. Besides literature review resulted in several cases of pregnancy outcomes reported as a result of the use of isotretinoin during pregnancy. The result shows that the use of isotretinoin during pregnancy will cause teratogenic effects and spontaneous abortion.

Keywords: Isotretinoin, Acne, Pregnancy outcomes, Abortion and Teratogenic

Pendahuluan

Kulit merupakan salah satu organ tubuh manusia yang berfungsi untuk melindungi tubuh manusia dari pengaruh lingkungan. Mengingat fungsi tersebut maka kulit perlu dijaga dari kerusakan agar tidak menimbulkan gangguan kesehatan. y[1].

Salah satu masalah kerusakan kulit yang mengganggu penampilan seseorang adalah jerawat. Jerawat adalah sejenis peradangan pada kulit yang disebabkan oleh kolonisasi bakteri di dalam pori-pori yang tersumbat oleh minyak [2]. Minyak tersebut berasal dari aktivitas kelenjar sebacea (kelenjar minyak) yang terlalu aktif sehingga memproduksi minyak berlebih dan mengalirkannya melewati saluran sebacea ke dalam pori-pori [2,3]. Kelenjar sebacea disusun oleh sel *sebocyte*, sel-sel ini yang akan menyintesis minyak serta menyimpan bulir-bulir minyak tersebut. Aktivitas *sebocyte* dipengaruhi oleh ikatan antara ligan dan reseptor *sebocyte*. Reseptor-reseptor yang meregulasi aktivitas *sebocyte* antara lain reseptor androgen, reseptor estrogen, reseptor *peroxisome*

poliferator-acivated (PPAR), reseptor *liver-X*, reseptor vitamin D dan reseptor asam retinoat (retinoid) [4–6].

Terdapat dua jenis pengobatan yang biasa digunakan untuk menanggulangi jerawat yaitu pengobatan topikal yang langsung digunakan pada daerah berjerawat sehingga menghasilkan efek lokal dan pengobatan oral dengan cara diminum untuk mengobati jerawat melewati jalur sistemik. Penggunaan obat topikal dianggap kurang efektif karena hanya mengobati daerah yang diberikan obat, hal ini dikarenakan mekanisme kerja obat topikal hanya untuk mengurangi lesi yang akan terbentuk. Maka dari itu penggunaan obat oral lebih disukai dibanding obat topikal [8].

Isotretinoin (*13-cis-retinoic acid*) merupakan obat yang digunakan secara per oral dalam terapi penyembuhan jerawat yang sangat parah, selain itu obat ini juga digunakan pada pengobatan jerawat di tingkat menengah, jerawat tersebut sudah kebal terhadap perawatan konvensional serta jerawat yang menimbulkan bekas luka baik secara fisik maupun psikologis.

Penggunaan isotretinoin pada jerawat yang sangat parah sudah disetujui oleh *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Sampai saat ini isotretinoin masih terus digunakan dan menjadi obat anti jerawat yang paling efektif sebab mengurangi gejala jerawat jangka panjang serta memperbaiki jaringan yang rusak akibat jerawat [9,10].

Isotretinoin (13-cis RA), senyawa 9-cis RA dan semua trans asam retinoat (ATRA) bekerja dengan memberikan efek pada proliferasi sel, apoptosis sel dan siklus protein sel yang diteliti pada SEB-1 sebocyte dan keratinosit [11]. Dosis terapi yang dianjurkan untuk isotretinoin per hari adalah 0,5-2 mg/Kg BB/hari. Pada penggunaan isotretinoin dalam jangka panjang perlu memulai perawatan dengan dosis yang kecil yaitu kurang dari 0,5 mg/Kg BB/hari dengan akumulasi total dosis 120-150 mg/Kg BB [12].

Isotretinoin menimbulkan efek teratogenik pada janin, sehingga wanita hamil dapat mengalami keguguran spontan. Selain itu isotretinoin juga menyebabkan perkembangan organ atau jaringan menjadi

terganggu (malformasi) sehingga bayi menjadi cacat [13].

Metode

Dalam artikel review ini penulis menggunakan metode pengumpulan data primer. Data primer yang penulis gunakan merupakan hasil pencarian langsung oleh peneliti secara *online* dengan menggunakan mesin pencari *online* yaitu *google* dan *google scholar*. Pencarian data dilakukan dengan menggunakan kata kunci “*acne*”, “*isotretinoin*”, “*isotretinoin side effect*”, “*isotretinoin for acne treatment*”, “*isotretinoin guideline*”, “*jerawat*”, “*protein p21*” dan “*protein cyclin D1*” . Pencarian lebih lanjut dilakukan secara manual dengan skringing data primer yang sesuai agar dapat digunakan sebagai pustaka artikel. Pustaka artikel yang penulis inklusi adalah pustaka yang berhubungan dengan efek isotretinoin sebagai obat jerawat pada kehamilan. Pencarian data primer menghasilkan 37 jurnal dan setelah melalui tahap skringing jurnal yang digunakan sebagai pustaka sebanyak 24 jurnal.

Hasil

Telah dilakukan beberapa penelitian non-eksperimental pada wanita hamil yang terpapar oleh isotretinoin baik sebelum ataupun saat masa kehamilan. Parameter yang diukur pada penelitian tersebut adalah aborsi dengan disengaja yaitu aborsi yang dilakukan setelah responden setuju untuk menggugurkan janin yang dia kandung, aborsi spontan yaitu aborsi terjadi tiba-tiba dan tanpa disengaja, kematian bayi sesaat

setelah kelahiran, kelahiran bayi yang sehat dan kelahiran bayi cacat dan hasil kehamilan yang tidak diketahui kabar selanjutnya. Pengumpulan data pada studi ini dilakukan dengan mengumpulkan data medis dari responden yang terdapat di institusi-institusi yang berwenang. Berikut adalah hasil studi yang dilakukan oleh beberapa institusi tersebut. Data tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil kehamilan dari responden yang terpapar isotretinoin pada waktu sebelum dan saat kehamilannya

Hasil studi pada	Aborsi dengan disengaja; jumlah (%)	Aborsi spontan; jumlah (%)	Meninggal setelah lahir; jumlah (%)	Lahir sehat; jumlah (%)	Lahir cacat; jumlah (%)	Tidak diketahui kabarnya; jumlah (%)	Total; jumlah (%)
TIS Berlin, Jerman [14]	69 (75.82)	5 (5.49)	-	18 ^a (19.78)	3 (3.30)	-	91 (100)
RAMQ, Montréal, Kanada[15]	76 (84.45)	3 (3.33)	2 (2,22)	9 (10.00)	-	-	90 (100)
CGH & WC, Seoul Korea Selatan [16]	17 (21.52)	9 (11.39)	-	40 (58.82)	-	2 (2.53)	79 (100)
Provinsi British Columbia, Saskatchewan, Manitoba, Ontario di Kanada [17]	1 041 (70.67)	290 (19.69)	-	107 (7.26)	11 (0.75)	22 (1.49)	1 473 (100)

^a = termasuk kelahiran sepasang bayi kembar; TIS = *Teratogenic information Services*; RAMQ = *Régie de l'assurance maladie du Québec*; CGH & WC = *Cheil General Hospital & Women's Healthcare Center*. Terdapat 2 (0.14%) kasus hasil kehamilan yang tidak dapat dimasukkan ke dalam parameter mana pun.

Dilakukan pula beberapa penelitian eksperimental pada tikus yang terpapar isotretinoin. Eksperimen pada tikus yang pertama adalah untuk mengukur toksisitas isotretinoin oral yang diberikan pada tikus galur ICR. Pengukuran parameter-parameter toksisitas dilakukan setelah tiga hari pemberian isotretinoin oral. Parameter yang diukur pada eksperimen ini adalah parameter hematologi dan parameter kimia klinik.

Tikus dibagi ke dalam empat kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok I, kelompok II dan kelompok III,

setiap kelompok terdiri dari 3-5 tikus. Kelompok kontrol diberikan larutan tween-80 0.75% sebanyak 10 ml/Kg BB selama tiga hari sedangkan kelompok I, II dan III diberi isotretinoin yang dilarutkan pada tween-80 0.75% dengan dosis masing-masing 1 µg/Kg BB/hari, 10 µg/Kg BB/hari dan 100 µg/Kg BB/hari. Setelah tiga hari, tikus dipuasakan semalaman, lalu diambil darah keesokan harinya lewat *posterior vena cava*. Hasil penelitian parameter-parameter toksisitas dari darah tikus dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Parameter uji pada tikus betina setelah terpapar isotretinoin selama tiga hari.

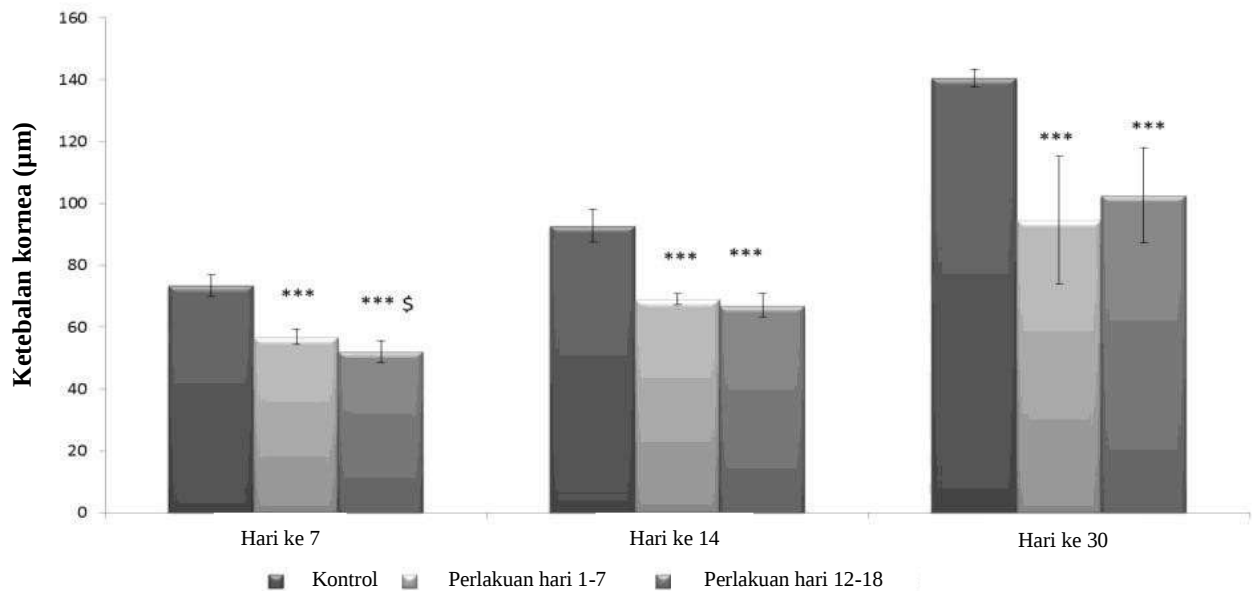
Parameter	Kelompok kontrol	Kelompok I (Isotretinoin 1 µg/Kg BB/hari)	Kelompok II (Isotretinoin 10 µg/Kg BB/hari)	Kelompok III (Isotretinoin 100 µg/Kg BB/hari)
Hematologi (mean, n = 3-5 tikus betina)				
Sel darah putih (K/ µg/L)	2.87	2.10	2.64	2.17
Limfosit (K/ µg/L)	1.60	1.72	2.08	1.82
Monosit (K/ µg/L)	0.11	0.11	0.14	0.08
Granulosit (K/ µg/L)	1.17	0.28	0.43	0.27
Limfosit (%)	55.38	82.43	78.03	84.25
Monosit (%)	4.08	6.53	5.45	3.05
Granulosit (%)	90.58	11.05	16.50	12.68
Sel darah merah (M/ µg/L)	8.72	7.62	8.65	8.26
Hemoglobin (g/dL)				
Hematokrit (%)	15.13	12.58	14.28	13.90
Rata-rata volume	41.41	35.77	40.68	38.75
<i>corpuscular (fl)</i>	47.50	46.75	47.25	46.75
Rata-rata hemoglobin				
<i>corpuscular (pg)</i>	17.35	16.00	16.55	16.75
Rata-rata konsentrasi				
hemoglobin <i>corpuscular</i>	36.45	34.13	35.13	35.78
(g/dL)				
Platelet (K/ µg/L)				
	465.00	574.75	579.00	382.00

Kimia Klinik (<i>mean</i>, n = 3-5 tikus betina)				
Nitrogen urea darah (µg/dL)	24.75	29.00	25.67	18.00
Kreatinin (µg/dL)	0.20	0.20	0.23	0.08
SGPT (IU/L)	37.40	32.00	78.00	51.50
SGOT (IU/L)	98.25	98.25	230.75	178.50
Alkali fosfatase (IU/L)	76.80	91.25	144.00	116.00
Kreatinin kinase (IU/L)	101.25	92.33	208.00	272.00
Laktat dehidrogenase (IU/L)	536.25	705.33	609.00	536.00
Bilirubin total (µg/dL)	0.09	0.10	0.11	0.06
Kolesterol total (µg/dL)	94.60	93.25	102.50	95.25
Lipase (IU/L)	26.00	23.00	23.00	24.00
Glukosa (µg/dL)	164.20	158.25	169.50	131.25
Protein total (g/dL)	5.55	6.00	6.53	6.15
Albumin (g/dL)	3.85	3.95	3.40	3.73
Kalsium (µg/dL)	9.75	11.00	11.85	11.15
Fosfor anorganik (µg/dL)	8.93	8.93	9.63	7.90
Asam urat (µg/dL)	2.80	2.80	1.43	1.70

Sumber: [18]

Eksperimen yang kedua dilakukan pada anakan tikus albino betina galur wistar yang dalam masa kehamilannya sang induk sudah diberi isotretinoin. Tikus betina sebelumnya terlebih dahulu dibagi ke dalam tiga kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari empat tikus betina dan masing-masing tikus kemudian dikawinkan dengan tikus jantan. Pada kelompok kontrol tikus hanya diberi *vegetable oil*, kelompok dua diberi isotretinoin oral dosis 16mg/Kg BB selama masa kehamilan 1-7 hari, sedangkan kelompok tiga diberi isotretinoin oral dosis

16mg/Kg BB selama masa kehamilan 12-18 hari. Pada hari ke tujuh setelah kelahiran, diambil satu anakan jantan dan satu anakan betina dari masing-masing induk di tiap kelompok, anakan dikorbankan dan dibuat preparat histopatologi kornea, diukur ketebalan kornea dari bagian tengah kornea. Pada hari ke 14 dan 30 diambil kembali satu anakan betina dan satu anakan jantan dari tiap kelompok untuk mendapat perlakuan yang sama seperti hari ke tujuh. Hasil pengukuran ketebalan kornea anakan tikus dapat dilihat pada Grafik 1.



Grafik 1. ketebalan (µm) kornea mata tikus yang diukur dari bagian tengah kornea (n = 8).
*** = P < 0.001. Sumber:[19]

Eksperimen pada tikus yang ketiga dilakukan dengan mengukur abnormalitas pada janin tikus yang pada masa kehamilannya terpapar isotretinoin. Pertama-tama tikus albino betina galur *wistar* dibagi ke dalam kelompok A, B dan C sebanyak empat tikus di masing-masing kelompok, lalu masing-masing kelompok dibagi menjadi kelompok kontrol, sub kelompok satu dan sub kelompok dua. Sub kelompok satu diberi 35 mg isotretinoin dan sub kelompok dua diberi 70 mg isotretinoin, sedangkan kelompok kontrol diberikan *vegetable oil* dengan volume yang sama. Pemberian isotretinoin pada kelompok A dilakukan pada hari ke 11 kehamilan,

kelompok B pada hari ke 12 dan kelompok C pada hari ke 13. Kehamilan tikus diukur dari vagina *smear* tikus betina setelah dilakukan perkawinan dengan tikus jantan.

Pada hari terakhir kehamilan, janin tikus diambil, lalu dilakukan beberapa pengamatan. Hasil pengamatan yang dilakukan pada janin tikus tersebut dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Parameter abnormalitas morfologi janin tikus yang pada masa kehamilan terpapar isotretinoin

Parameter	Grup A			Grup B			Grup C		
	Kontrol	A1	A2	Kontrol	B1	B2	Kontrol	C1	C2
BP (g) (mean, n = 7)	2.22	1.88	1.84	2.26	2.10	2.00	2.28	2.26	2.04
JH; jumlah (%)	6 (100)	14 (100)	18 (100)	5 (100)	14 (100)	14 (100)	3(100)	14 (100)	14 (100)
BSBSL; jumlah (%)	0 (0)	6 (42.86)	10 (55.55)	0 (0)	2 (14.29)	1 (7.14)	0 (0)	1 (7.14)	2 (14.29)
BSUSL; jumlah (%)	0 (0)	5 (35.71)	6 (33.33)	0 (0)	3 (21.43)	1 (7.14)	0 (0)	1 (7.14)	1 (7.14)
TS; jumlah (%)	6 (100)	2 (14.29)	1 (5.56)	5 (100)	2 (14.29)	2 (14.29)	3 (100)	10 (71.43)	8 (57.14)
SLLS; jumlah (%)	0 (0)	1 (7.14)	1 (5.56)	0 (0)	7 (0.50)	10 (71.43)	0 (0)	2 (14.29)	2 (14.29)
HBSB ; jumlah (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HBSU ; jumlah (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MAL; jumlah (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

BP = Berat plasenta; JH = Janin yang dapat hidup; BSBSL = Bibir sumbing bilateral dengan sumbing langit-langit; BSUSL = Bibir sumbing unilateral dengan sumbing langit-langit; TS = Tidak ada sumbing sama sekali; SLLS = Sumbing langit-langit sekunder; HBSB = Hanya bibir sumbing bilateral; HBSU = Hanya bibir sumbing unilateral; MAL = Morfologi abnormal lainnya. Sumber: [20]

Selain penelitian secara eksperimental dan non-eksperimental, ditemukan pula beberapa kasus yang berhubungan dengan efek teratogenik dan embriopati isotretinoin pada wanita hamil. Berikut adalah hasil penelusuran data mengenai kasus-kasus tersebut.

Tabel 4. Kasus akibat menggunakan isotretinoin

Kasus 1	Kasus 2	Kasus 3
Seorang pasien bayi laki-laki berumur 11 bulan dirujuk ke rumah sakit untuk melakukan evaluasi fitur dismorfik dan keterlambatan perkembangan. Ia lahir dalam waktu 40 minggu kehamilan melalui operasi sesar. Orang tua bayi tersebut masih muda, sehat dan tidak saling berhubungan, tidak ada sejarah keluarga yang memiliki cacat lahir, sindrom genetik atau gangguan metabolisme. Setelah melakukan evaluasi, diketahui bahwa ibu pasien pernah terpapar isotretinoin pada masa sebelum kehamilan & saat kehamilan (2 bulan sejak awal kehamilan). Hasil evaluasi menunjukkan bahwa pasien mengalami keterbelakangan perkembangan psikomotorik. Evaluasi fisik menunjukkan adanya <i>axial hypotonia</i> ringan, gerakan tidak terkoordinasi, ketertarikan yang kurang terhadap lingkungan sekitar dan kelainan <i>craniofacial</i>, berupa displastik telinga dengan lobulus <i>antevers</i>, <i>hipertelorisme</i>, jembatan hidung yang datar dan <i>filter</i> yang menonjol serta <i>hipermobilitas artikular</i> yang tampak, terlihat jelas pada sendi lutut pasien [21].	Seorang bayi yang lahir dengan kondisi wajah yang tidak simetris pada saat menangis. Dari hasil penelusuran, diketahui sang ibu pernah mengonsumsi isotretinoin selama tiga bulan, dan sang ibu sedang hamil pada sebulan terakhir. Dosis isotretinoin yang dikonsumsi setiap hari adalah 20 mg/hari, obat ini digunakan untuk mengobati jerawat batu. Abnormalitas bayi sudah terlihat saat masih dalam masa kehamilan, hal ini diketahui dari hasil ultrasonografi pada janin. Berat bayi tersebut saat lahir adalah 3120 gram, panjang 48 cm dan ukuran lingkaran kepala 34.5 cm. Abnormalitas yang dideteksi adalah kelainan di telinga kanan, dan wajah menangis yang asimetris berupa sudut kanan mulut tertarik ke kanan bawah sedangkan sudut kiri tidak berubah saat menangis, padahal saat tidak menangis wajah pada kedua sisi tampak simetris. Hasil dari <i>echocardiogram</i> menunjukkan adanya hipoplasia aorta <i>ascendant</i>, kelainan parsial paru-paru pada vena penghubung, malformasi septum ventrikel besar dan cacat septum atrium kecil. Tomografi tiga dimensi menunjukkan hipoplasia arkus aorta. Analisis kariotipe dengan fluoresensi pada hibridisasi menunjukkan tidak ada delesi kromosom 22q11 baik pada orang tua maupun pada janin [22].	Seorang wanita hamil (32 tahun) dilarikan ke rumah sakit karena menderita sindrom depresi parah dalam 18 minggu kehamilan untuk malformasi kehamilan yaitu kembar siam <i>thoraco omphalopagus</i>. Pada sejarah ginekologi wanita tersebut normal. Wanita tersebut mengonsumsi isotretinoin dengan dosis 1 mg/Kg BB/hari (berat ibu tersebut 60 Kg). Penggunaan isotretinoin tersebut bertujuan untuk mengobati jerawat berat dan jaringan parut bekas jerawat. Isotretinoin digunakan selama tiga bulan, setelah wanita tersebut diketahui hamil. Setelah hamil, wanita tersebut rajin mengikuti pengobatan rutin dan pemeriksaan ultrasonografi. Dari hasil pemeriksaan tersebut diketahui bayi wanita tersebut adalah bayi perempuan kembar siam dengan Dempet pada bagian dada. Wanita tersebut disarankan untuk melakukan aborsi, dan wanita tersebut menyetujuinya [23].

Pembahasan

Data pertama yang penulis dapatkan merupakan penelitian non-eksperimental dengan menggunakan data medis wanita hamil yang ada di beberapa institusi yaitu TIS (*Teratogenic Information Services*) Berlin di Jerman, RAMQ (*Régie de*

l'assurance maladie du Québec) yaitu lembaga pengelola kesehatan publik dan perencanaan asuransi resep obat di Kanada, CGH & WC (*Cheil General Hospital & Women's Healthcare Center*) yang berada di Seoul, Korea Selatan dan Data kehamilan yang ada di empat provinsi negara bagian

Kanada (provinsi *British Columbia, Saskatchewan, Manitoba, Ontario*) sejak tahun 1996-2011.

Hasil dari penelitian ini menunjukkan telah dilakukan aborsi disengaja dengan tingkat yang cukup tinggi, yaitu $\geq 70\%$ pada TIS Berlin, RAMQ Kanada dan empat provinsi di Kanada, sedangkan di CGH & WC menunjukkan tingkat yang lebih rendah, hanya ada 21.52%. Aborsi spontan di TIS Berlin, RAMQ dan CGH & WC menunjukkan tingkat yang rendah, yaitu $<10\%$, sedangkan pada empat provinsi di Kanada menunjukkan angka aborsi spontan yang lebih tinggi, yaitu 19.69%. Data dari RAMQ menunjukkan ada 2 (2.22%) kasus kematian pada bayi sesaat setelah dilahirkan, hal ini disebabkan karena *post-natal shock*, kasus ini hanya ditemukan pada RAMQ. Selain aborsi, parameter hasil kehamilan yang lain adalah kelahiran bayi, baik bayi yang lahir dengan sehat ataupun bayi yang lahir dengan cacat bawaan. Data dari TIS Berlin, RAMQ dan empat provinsi di Kanada menunjukkan tingkat kelahiran bayi yang sehat rendah, yaitu $<20\%$, sedangkan pada CGH & WC menunjukkan

nilai yang lebih baik, lebih dari setengah kehamilan (58.82%). Angka kelahiran bayi yang cacat pada TIS Berlin dan empat provinsi di Kanada menunjukkan angka yang rendah, yaitu, 5%, sedangkan pada RAMQ dan CGH & WC tidak terdapat bayi yang lahir dengan cacat bawaan. Terdapat 2 (0.14%) kasus pada empat provinsi di Kanada, kasus-kasus tersebut tidak dapat dimasukkan ke dalam parameter mana pun.

Penelitian yang dilakukan pada CGH & WC menunjukkan nilai yang cukup baik, hal ini dikarenakan responden pada CGH & WC sebanyak 48 (70.59%) terpapar isotretinoin pada sebelum pembuahan, hanya 20 (29.41%) yang terpapar isotretinoin setelah pembuahan.

Pada penelitian secara eksperimental dengan mengukur parameter toksisitas pada darah tikus, hematologi dan kimia klinik. Dalam pengukuran parameter hematologi diketahui rata-rata dari ketiga kelompok tikus memiliki kadar granulosit, hemoglobin, hematokrit dan hemoglobin *corpuscular* yang lebih rendah dibanding dengan kelompok kontrol, serta kelompok tikus yang diberi isotretinoin memiliki

kadar limfosit dan platelet yang lebih tinggi dibanding kelompok kontrol.

Belum ada mekanisme pasti bagaimana isotretinoin dapat menurunkan kadar sel darah putih, granulosit, hemoglobin, hematokrit dan hemoglobin *corpuscular*. Penurunan kadar sel darah berikut menandakan beberapa hal. Rendahnya kadar sel darah putih dan granulosit menunjukkan bahwa daya tahan tubuh sedang menurun. Penurunan kadar hemoglobin dapat menyebabkan tubuh kekurangan oksigen dan menimbulkan gejala-gejala anemia. Kadar hematokrit yang rendah menunjukkan konsentrasi zat padat dalam darah rendah. Peningkatan limfosit dan platelet juga menunjukkan beberapa hal, kadar limfosit yang tinggi menunjukkan bahwa sistem imun tubuh sedang bekerja untuk melawan zat-zat asing yang masuk ke dalam tubuh, dalam hal ini melawan senyawa kimia asing (isotretinoin). Kadar platelet yang tinggi dapat menjadi indikator terjadinya pendarahan, sebab platelet adalah zat yang berperan untuk menutup luka.

Pada parameter kimia klinik kadar nitrogen urea darah ketiga kelompok bervariasi, pada kelompok satu kadar nitrogen urea tinggi, kelompok dua menghasilkan nilai kadar yang lebih tinggi sedikit dari kontrol dan pada kelompok tiga kadar nitrogen urea darah yang lebih rendah dari kontrol. Kadar kreatinin dan fosfor anorganik juga bervariasi, pada kelompok satu kreatinin dan fosfor organik sama dengan kontrol, kadar kreatinin kelompok dua lebih tinggi dari kontrol dan pada kelompok tiga kadar kreatinin dan fosfor organik jauh lebih rendah dibanding kontrol. Kadar SGPT dan glukosa kelompok satu lebih kecil daripada kontrol, sedangkan pada kelompok dua dan kelompok tiga kadar SGPT dan glukosa jauh lebih tinggi dibanding kontrol. Kadar SGOT pada kelompok satu sama dengan kadar SGOT kontrol, tetapi kadar SGOT pada kelompok dua dan kelompok tiga jauh lebih tinggi dari kontrol. Kadar alkali fosfatase, kalsium dan protein total pada ketiga kelompok tikus juga lebih tinggi dari kadar kontrol. Sedangkan kadar laktat dehidrogenase dan bilirubin total lebih

tinggi pada tikus kelompok satu dan kelompok dua, pada kelompok tiga kadar sama dengan kontrol. Kolesterol pada kelompok satu sedikit lebih rendah dibanding kontrol, pada kelompok tiga lebih tinggi sedikit dibanding kontrol dan pada kelompok dua jauh lebih tinggi daripada kontrol. Kadar lipase ketiga kelompok tikus lebih kecil sedikit daripada kontrol. Kadar albumin dan asam urat pada kelompok satu lebih tinggi sedikit dibanding kontrol, sedangkan pada kelompok dua dan kelompok tiga lebih rendah sedikit daripada kontrol.

Kadar nitrogen urea darah dan kreatinin merupakan salah satu parameter kerusakan ginjal. Tingginya kadar nitrogen urea dan kreatinin menunjukkan kerja ginjal yang terganggu sebab seharusnya kedua zat sisa tersebut diekskresikan. Dari data diketahui pada tikus yang diberi isotretinoin 10 µg/Kg B/hari memiliki kadar yang relatif lebih tinggi sedangkan tikus yang diberi isotretinoin 100 µg/Kg BB/hari memiliki kadar yang relatif lebih rendah. Kadar alkali fosfatase (ALP), albumin, SGOT dan SGPT yang tinggi merupakan indikator kerusakan

hati. Dari data diketahui kadar SGOT dan SGPT tinggi pada dosis 10 µg/Kg BB/hari dan 100 µg/Kg BB/hari. Sedangkan kadar ALP tinggi pada seluruh dosis dan albumin tinggi pada tikus yang diberi isotretinoin 1 µg/Kg BB/hari.

Pada eksperimen menggunakan tikus yang kedua, dari ketiga kelompok tikus (kontrol, perlakuan hari 1-7 kehamilan dan perlakuan hari 12-18 kehamilan) baik pada pengukuran di hari ke tujuh *post-natal*, hari ke 14 maupun hari ke 30, ketebalan kornea mata tikus jauh lebih besar kelompok kontrol dibanding tikus yang diberi perlakuan (isotretinoin). Pada hari ke tujuh *post-natal* kelompok yang diberi isotretinoin pada hari ke 1-7 kehamilan ketebalan korneanya sedikit lebih tebal dibanding yang diberi perlakuan pada hari ke 12-18. Hal ini juga sama seperti pada tikus yang diukur ketebalan kornea pada hari ke 14 *post-natal*, sedangkan pada tikus yang dikorbankan pada hari ke 30 *post-natal* ketebalan kornea tikus yang diberi isotretinoin pada hari ke 12-18 kehamilan sedikit lebih tebal dibanding yang diberi isotretinoin pada hari ke 1-7. Hal ini

menunjukkan bahwa penggunaan isotretinoin pada masa kehamilan akan menyebabkan terbentuknya jaringan kornea mata abnormal, yaitu lebih tipis daripada seharusnya

Pada penelitian eksperimental ketiga menggunakan tikus diketahui berat plasenta kelompok kontrol lebih besar dibanding sub kelompok dari masing-masing kelompok utama. Serta berat plasenta sub kelompok satu sedikit lebih berat dibanding sub kelompok dua pada tiap-tiap kelompok utama. Pada kelompok kontrol dari masing-masing kelompok utama, semua janin yang hidup tidak ada yang mengalami bibir sumbing (malformasi langit-langit mulut). Hal ini menunjukkan bahwa semakin banyak dosis isotretinoin yang digunakan maka semakin besar penurunan berat plasenta. Belum ada mekanisme khusus yang menjelaskan hubungan tersebut.

Angka bibir sumbing bilateral dengan sumbing langit-langit pada kelompok A sangat tinggi, pada kelompok B dan C cukup rendah. Angka Bibir sumbing unilateral dengan sumbing langit-langit pada kelompok A juga cukup tinggi, pada

kelompok B1 cukup rendah dan pada kelompok B2, C1 dan C2 sangat rendah. Angka sumbing langit-langit sekunder kelompok A1, A2 dan B1 sangat rendah, kelompok C1 dan C2 cukup rendah dan kelompok B2 sangat tinggi. Sedangkan bayi tikus yang lahir sehat pada A1, A1, B1 dan B2 cukup rendah, sedangkan pada kelompok C1 dan C2 sangat tinggi. Dari seluruh kelahiran bayi tikus tersebut, tidak ada yang mengalami bibir sumbing bilateral maupun unilateral saja serta morfologi abnormal lainnya. Dari data tersebut, diketahui bahwa penggunaan isotretinoin dapat menyebabkan malformasi organ, dalam kasus ini adalah rongga mulut yang tidak sempurna.

Isotretinoin merupakan senyawa turunan asam retinoat, sehingga obat ini akan bekerja pada reseptor asam retinoat di *sebocyte* [6]. Penelitian yang dilakukan oleh Amanda M. Nelson, dkk, isotretinoin (13-cis RA) akan menghambat pertumbuhan baik pada sel *sebocyte* manusia atau *sebocyte* abadi. Hal ini terjadi karena kemungkinan besar 13-cis RA mempengaruhi siklus sel pada fase G1 dan

fase S, terjadi penurunan sintesis DNA disebabkan oleh peningkatan konsentrasi protein p21 dan penurunan konsentrasi protein *cyclin* D1 [11]. Kedua protein ini merupakan protein yang terlibat dalam siklus pembelahan sel, protein p21 berperan sebagai agen anti-apoptosis dan protein *cyclin* D1 bertanggung jawab untuk memperbaiki DNA yang rusak [24,25]. Dengan meningkatnya konsentrasi protein p21 maka akan semakin banyak sel tumbuh dan berkembang, jika hal ini dibiarkan bisa terjadi kerusakan pada DNA sel karena terlalu sering membelah. Menurunnya konsentrasi protein *cyclin* D1 menyebabkan kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki, sehingga sel yang dihasilkan tidak sesuai dengan yang diinginkan.

Isotretinoin juga dilaporkan menginduksi apoptosis pada SEB-1 sel sebacea khususnya pada sel *sebocyte*. Hal ini yang menjelaskan mekanisme obat tersebut untuk mengobati jerawat [11], dengan mengurangi produksi minyak berlebih sehingga mengurangi potensi infeksi bakteri. Semakin banyak sel *sebocyte* yang melakukan apoptosis, maka

jumlah sel *sebocyte* semakin berkurang dan minyak yang dihasilkan juga akan berkurang.

Pada ketiga kasus yang disebutkan menunjukkan bahwa isotretinoin memiliki efek teratogenik, sehingga menghasilkan bayi yang terlahir cacat. Teratogenik bukan hanya tampak secara fisik tetapi juga cacat yang tidak tampak. Sayangnya pada kedua kasus tersebut, tidak dilakukan penelitian kelainan yang tidak tampak pada bayi tersebut.

Kesimpulan

Penggunaan isotretinoin dapat mempengaruhi kehamilan, oleh karena itu perlu dilakukan pengawasan yang ketat pada pengguna isotretinoin, terutama pada pengguna yang mengalami kehamilan spontan.

Ucapan Terima Kasih

Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis dalam bentuk apapun, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada Ibu Soraya Ratnawulan Mita, selaku dosen pembimbing yang membantu penulis dalam

menyelesaikan artikel review ini dan kepada Bapak Rizky Abdulah selaku dosen metodologi penelitian.

Daftar Pustaka

- Purwaningsih S, Salamah E, Budiarti TA. Formulasi Skin Lotion dengan Penambahan Karagenan dan Antioksidan Alami dari *Rhizophora mucronata* Lamk . 2014;V(1):55–62.
- Fauzi, Ridwan A, Rina N. Merawat Kulit & Wajah. Jakarta: Kompas Gramedia; 2012.
- Zouboulis CC, Baron JM, Bo M, Kippenberger S, Thielitz A. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. 2008;(9):542–51.
- Hong I, Lee M, Na T, Zouboulis CC, Lee M. LXR a Enhances Lipid Synthesis in SZ95 Sebocytes. 2008;128.
- Russell LE, Harrison WJ, Bahta AW, Zouboulis CC, Burrin JM, Philpott MP. Characterization of liver X receptor expression and function in human skin and the pilosebaceous unit. 2007;844–52.
- Schmuth M, Watson RE, Deplewski D, Dubrac S, Zouboulis CC. Nuclear Hormone Receptors in Human Skin. 2007;96–105.
- Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;379(9813):361–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60321-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60321-8)
- Layton A. The use of isotretinoin in acne. 2016;1980(May).
- Group W, Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Voorhees AS Van, Beutner KA, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. 2007;651–63.
- Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13- cis Retinoic Acid Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Human SEB-1 Sebocytes. J Invest Dermatol [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2006;126(10):2178–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5700289>
- Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. 1996;1996–8.
- Sladden MJ, Uk M, Harman KE. What Is the Chance of a Normal Pregnancy in a Woman Whose Fetus Has Been Exposed to Isotretinoin ? 2015;143(9):1187–8.
- Schaefer C, Meister R, Weberschoendorfer C. Isotretinoin exposure and pregnancy outcome : an observational study of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy. 2010;221–7.
- Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D. Isotretinoin , pregnancies , abortions and birth defects : a population-based perspective. 2007;(January).
- Yook J, Han J, Choi J, Ahn H, Lee S. Pregnancy outcomes and factors associated with voluntary pregnancy termination in women who had been treated for acne with isotretinoin. 2012;896–901.
- Henry D, Chb MB, Scd CD, Winquist B, Carney G, Pharmd SB, et al. Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy. 2016;1–8.
- Kim SK, Shin SOOJ, Yoo Y, Kim NAH, Kim DS, Zhang DAN, et al. Oral toxicity of isotretinoin , misoprostol , methotrexate , mifepristone and levonorgestrel as pregnancy category X medications in female mice. 2015;853–9.
- Premchandran D, Madhyastha S, Saralaya V, Joy T, Sahu S, Rachana K. Effect of Prenatal Isotretinoin on Postnatal Development of Cornea and Lens in Albino Wistar Rat : A Morphometric and Histopathological Analysis. 2013;3(11):35–40.
- Adelakun AE, Komolafe AO, Falana BA, Abayomi T. Teratogenic effect of isotretinoin on the morphology and palate development in rat fetuses. 2007;6(23):2639–44.

20. Patraquim C, Silva A, Pereira Â, Gonçalves- M. Isotretinoin embryopathy: report of one case. 2016;5(1):1–6.
21. Report C. Asymmetric Crying Face in a Newborn with Isotretinoin Embryopathy. 2013;30(6):2012–3.
22. Malvasi A, Tinelli A, Buia A, Luca DE. Possible long term teratogenic effect of isotretinoin in pregnancy. 2009;393–6.
23. Jirawatnotai S, Hu Y, Michowski W, Elias JE, Becks L, Bienvenu F, et al. A protein interactome analyses in human cancers. 2011;
24. Kim J, Chae M, Kim WK, Kim Y, Kang HS, Kim HS, et al. Salinomycin sensitizes cancer cells to the effects of doxorubicin and etoposide treatment by increasing DNA damage and reducing p21 protein. 2011;773–84.