

PERAN VITAMIN A PADA KULIT

Dhany Prafita Ekasari¹, Galuh Dyah Puspitasari²

^{1&2} Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi,
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Indonesia

Abstrak

Peran biologis penting senyawa vitamin A meliputi pengaturan pertumbuhan sel, diferensiasi sel, dan sintesis protein yang bermanfaat untuk penglihatan, mencegah kanker, perkembangan embrio, fungsi kekebalan tubuh, dan menjaga kesehatan kulit. Bentuk vitamin A yang memiliki peran aktif adalah retinal dan asam retinoat. Retinal berperan pada fungsi penglihatan, sedangkan asam retinoat berperan pada kulit. Asam retinoat sebagai bentuk aktif vitamin A pada kulit dapat mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi keratinosit. Oleh karena itu, penyakit kulit yang muncul akibat defisiensi vitamin A adalah yang terkait dengan gangguan keratinisasi seperti *phrynoderma*, *dermatomalacia*, *xerosis*, *xerostomia*, *hyposmia*, dan *hypogeusia*. Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa vitamin A dapat menjaga proses diferensiasi keratinosit kulit tetap normal, mengurangi ukuran dan sekresi kelenjar sebacea, serta berperan sebagai antioksidan. Oleh karena itu vitamin A telah banyak dikembangkan dalam pengobatan berbagai penyakit kulit seperti psoriasis, akne vulgaris, likhen planus, *photoaging/photodamage*, dan keganasan kulit.

Kata kunci : Vitamin A, Manfaat, Defisiensi, Kulit
Email : cyta.raihan@mail.com

THE ROLE OF VITAMIN A IN SKIN

Abstract

The vital biological roles of vitamin A compounds include regulating cell growth, cell differentiation, and protein synthesis which are beneficial for vision, preventing cancer, embryonic development, immune function, and maintaining healthy skin. Forms of vitamin A that have an active role are retinal and retinoic acid. Retinal plays a role in visual function, while retinoic acid plays a role in the skin. Retinoic acid as an active form of vitamin A on the skin can affect the proliferation and differentiation of keratinocytes. Therefore, skin diseases arising from vitamin A deficiency are associated with keratinization disorders such as *phrynoderma*, *dermatomalacia*, *xerosis*, *xerostomia*, *hyposmia*, and *hypogeusia*. Various studies have proven that vitamin A can maintain normal skin keratinocyte differentiation process, reduce the size and secretion of sebaceous glands, and act as an antioxidant. Therefore, vitamin A has been widely developed in the treatment of various skin diseases such as psoriasis, acne vulgaris, lichen planus, *photoaging/photodamage*, and skin malignancy.

Keywords : Vitamin A, Benefits, Deficiency, Skin

PENDAHULUAN

Hingga saat ini, berbagai macam vitamin telah banyak dimanfaatkan bukan hanya untuk memberikan nutrisi dan menjaga kesehatan kulit, tetapi juga untuk terapi berbagai penyakit kulit. Kulit merupakan organ pertahanan utama tubuh manusia terhadap berbagai faktor eksternal seperti radiasi ultraviolet, infeksi mikroorganisme patogen, dan stres mekanik maupun kimia. Oleh karena itu, integritas dan fungsi barrier kulit perlu terjaga dengan memberikan pasokan mikronutrien yang cukup termasuk dari berbagai jenis vitamin.¹

Vitamin-vitamin yang diyakini sangat berkaitan dengan kesehatan kulit adalah vitamin A, B3, B8 C, D, E, K dan Q10.¹ Vitamin A dan metabolitnya memiliki banyak manfaat bukan hanya untuk penglihatan, namun juga kulit. Hal ini dikarenakan vitamin A bukan hanya memiliki peranan penting dalam fungsi fotoreseptor retina, tetapi juga mempengaruhi proliferasi epitel dan keratinisasi. Dua metabolit vitamin A yang penting adalah retinal dan asam retinoat yang berperan dalam diferensiasi sel. Retinal akan membentuk rodopsin yang berperan penting pada mata, sedangkan asam retinoat banyak berperan pada kulit dan mukosa. Oleh karena itu, kekurangan vitamin A dapat menimbulkan baik dampak pada okular (mata) maupun mukokutaneus (kulit dan mukosa).² Defisiensi vitamin A juga dapat mempengaruhi sintesis protein, mempengaruhi pertumbuhan dan diferensiasi sel.³ Oleh karena itu, anak-anak dengan defisiensi vitamin A dapat mengalami gangguan pertumbuhan.⁴

Di Indonesia, kasus defisiensi mikronutrien masih cukup tinggi, diperkirakan 54% anak mengalami defisiensi vitamin A, 50% mengalami anemia defisiensi Fe, dan 17% mengalami defisiensi zinc.³ Bukan hanya gangguan pertumbuhan, anak-anak yang mengalami kekurangan nutrisi baik berupa anemia, defisiensi vitamin A dan vitamin B12 sering dikaitkan dengan penyakit kulit yang disebut sebagai *nutritional dermatosis*. Anak

usia prasekolah dan wanita di usia reproduktif merupakan dua kelompok populasi yang paling berisiko.⁵

Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa vitamin A dapat menjaga proses diferensiasi keratinosit kulit tetap normal, mengurangi ukuran dan sekresi kelenjar sebacea, dan sebagai antioksidan. Oleh karena itu vitamin A telah banyak dikembangkan dalam pengobatan berbagai penyakit kulit seperti psoriasis, acne vulgaris, penuaan kulit, dan pencegahan kanker kulit.¹

Tujuan penulisan makalah ini untuk membahas mengenai peran dan manfaat vitamin A pada kulit serta dampak yang dapat timbul akibat defisiensi vitamin A pada kulit. Sehingga makalah ini dapat memberikan manfaat pengetahuan bahwa vitamin A tidak hanya memiliki peran dalam fungsi penglihatan, tetapi juga pada kulit.

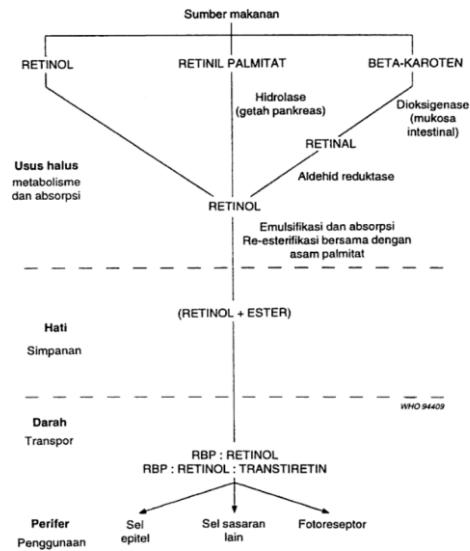
TINJAUAN PUSTAKA

Vitamin A merupakan vitamin larut lemak yang pertama kali ditemukan.⁶ Vitamin A alami ditemukan tahun 1909 oleh Strepp dari ekstrak kuning telur. Struktur kimia vitamin A berbentuk alkohol (retinol) sedangkan derivatnya (retinoid) dapat berbentuk aldehid (retinal) atau asam vitamin A/AVA (tretinoin).⁷ Vitamin ini berperan penting pada fungsi fotoreseptor retina, proliferasi epitel dan keratinisasi.⁴ Secara luas vitamin A merupakan nama generik yang menyatakan semua retinoid dan prekursor/provitamin A/karotenoid yang mempunyai aktivitas biologik sebagai retinol.⁶

Vitamin A terdiri dari dua bentuk yaitu: vitamin A pra-bentuk dan pro-vitamin A. Vitamin A pra-bentuk terbagi menjadi 4, yaitu: retinol, retinal, asam retinoat dan retinil ester.⁶ Sedangkan provitamin A dikenal sebagai beta karoten. Retinal dan asam retinoat merupakan metabolit yang memegang peranan utama. Retinal merupakan komponen kunci turunan rhodopsin, sedangkan asam retinoat mempengaruhi diferensiasi sel.⁴

Sumber vitamin A bisa didapat baik dari pangan nabati maupun hewani, akan tetapi memiliki bentuk yang berbeda. Pangan nabati mengandung karotenoid yang merupakan prekursor (provitamin) vitamin A. Provitamin A terdiri dari α , β , dan γ - karoten. Beta karoten (β -karoten) merupakan pigmen kuning dan salah satu jenis antioksidan yang memegang peran penting dalam mengurangi reaksi berantai radikal bebas dalam jaringan. Bentuk ikatan kimia vitamin A yang aktif dapat berupa retinol (alkohol), retinal (aldehida) dan asam retinoat (bentuk asam). Vitamin A yang terdapat dalam pangan hewani adalah retinol.⁶

Vitamin A masuk ke dalam tubuh dalam bentuk provitamin A (β -karoten) yang berasal dari sumber pangan nabati atau bentuk retinol yang berasal dari sumber pangan hewani. Retinol merupakan bentuk kimia aktif vitamin A yang paling mudah diserap oleh usus. Ketika diperlukan, retinol akan dilepaskan ke dalam darah sebagai *Retinol Binding Protein* (RBP), suatu protein pengangkut spesifik yang diurai oleh hepar. Dalam serum, kompleks RBP-retinol bergabung dengan transtiretin, suatu protein besar yang juga disintesis di hepar. Retinol dalam kompleks tersebut dipindahkan dari serum berupa retinal jika mengalami esterifikasi, atau *retinoic acid* (RA) jika mengalami oksidasi dan digunakan oleh sel sasaran. Sel sasaran retinal adalah fotoreseptor retina, sedangkan sel sasaran RA adalah sel epitel. Selanjutnya RA akan terikat pada satu set faktor transkripsi di dalam nukleus seperti pada gambar 2. Simpanan retinol dapat bertahan di hepar selama 6-9 bulan.^{4,8,10,11}



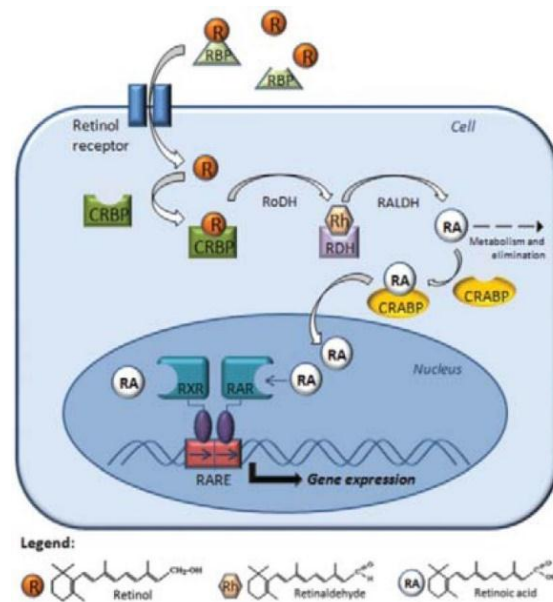
Gambar 2. Skema metabolisme vitamin A¹¹

Peran vitamin A pada kulit diantaranya adalah sebagai antioksidan dan memperbaiki keratinisasi. Betakaroten, salah satu bentuk vitamin A, merupakan senyawa dengan aktivitas antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas. Antioksidan di dalam tubuh dapat mencegah kerusakan pada materi genetik *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) dan *Ribonucleic Acid* (RNA) oleh radikal bebas sehingga laju mutasi dapat ditekan. Penurunan laju mutasi ini akan berujung pada penurunan risiko pembentukan sel kanker. Aktivitas antioksidan juga terkait erat dengan pencegahan proses penuaan, terutama pada sel kulit.^{14,15} Asam retinoat merupakan bentuk vitamin A aktif yang berperan penting pada kulit. Zat ini dapat meningkatkan proliferasi dan diferensiasi keratinosit, sehingga meningkatkan *turnover* yang dapat memperbaiki keratinisasi.¹⁰ Oleh karena itu asam retinoat diindikasikan pada penyakit sumbatan folikular, penyakit dengan hiperkeratosis dan fotoaging.¹⁷ Isotretinoin (asam 13-cis-retinoat, *13-cis-RA*) merupakan inhibitor farmakologis sekresi sebum yang paling kuat. Pengaruh pada kelenjar sebaceous inilah yang dimanfaatkan pada pengobatan akne. Asam retinoat merupakan bentuk vitamin A yang banyak berperan di kulit. Asam retinoat disebut

juga tretinoin atau *All-Trans-Retinoic Acid* (ATRA) merupakan turunan *All-Trans-Retinol* (vitamin A) dan *All-Trans-Retinaldehyde* yang mengalami oksidasi dan berikatan dengan *retinoic acid receptors* (RARs).^{18,19}

Asam retinoat (*retinoic acid*; RA) yang telah mencapai sel sasaran yaitu sel epitel, akan melalui beberapa tahap metabolisme. Mekanisme seluler retinoid diawali ketika retinol berinteraksi dengan protein spesifik yang disebut *Retinol-Binding Protein* (RBP), yang membantu transfer intraseluler melalui protein reseptor.^{7,20} Di dalam keratinosit terjadi proses konversi retinol menjadi ATRA melalui 2 proses tahapan, yaitu proses reversibel dan ireversibel.¹⁹ Pada proses reversibel, retinol (vitamin A alkohol) dikonversi menjadi retinaldehid (vitamin A aldehyd) yang difasilitasi oleh *Cellular Retinol Binding Protein* (CRBP) dalam sitoplasma. Tahap selanjutnya terjadi proses ireversibel yang terjadi dalam sitoplasma, RA terikat oleh *Cellular Retinoid Acid Binding Protein* (CRABP yaitu protein pengikat RA seluler) atau dikonversi menjadi ATRA, yaitu suatu senyawa yang lebih polar, yang menjadi sasaran metabolisme dan eliminasi lebih lanjut.²⁰ Aplikasi *all-trans-retinol* atau retinaldehid pada kulit manusia menghasilkan perubahan histologis dan molekuler yang mirip dengan kondisi seperti setelah mendapatkan perawatan dengan ATRA. Dalam kondisi normal, hampir semua efek vitamin A pada kulit diperantarai oleh ATRA.^{7,19}

Pemakaian dan perkembangan asam retinoat maupun bentuk sintetikanya atau retinoid berkembang sangat pesat dalam 2 dekade terakhir. Retinaldehid, ATRA atau tretinoin, 13-*cis*-asam retinoat (13-*cis*-RA) atau isotretinoin merupakan generasi pertama retinoid (nonaromatik). Setelah generasi pertama retinoid tersebut, hingga kini telah dikembangkan analog vitamin A sintetik baru dengan membuat variasi pada struktur cincin dan rantai samping asam retinoid, sehingga akan dihasilkan perubahan efektivitas dan penurunan efek samping.



Gambar 3. Mekanisme seluler asam retinoat²⁰

Generasi kedua retinoid (monoaromatik) berupa analog sintetik dimana satu aspek struktur dasar vitamin A diubah, seperti etretinat dan asitretin, namun tidak ada sediaan topikalnya. Generasi ketiga (poli-aromatik) memiliki modifikasi bermakna dari molekul asli, seperti adapalen, tazaroten, arotinoid, arotinoid metil sulfon, dan arotinoid etil ester. Generasi keempat (pyranones) adalah seletinoid-G.^{7,22}

Retinoid dapat memicu proliferasi sel pada epidermis normal dengan memperpendek fase mitosis (pembelahan sel), dan juga menormalkan epitel yang mengalami hiperproliferasi. Secara invitro, ATRA dapat menstimulasi atau sekaligus menghambat proliferasi keratinosit epidermis.^{19,23} Stimulasi proliferasi keratinosit berhubungan dengan induksi cAMP, *epidermal growth factor* (EGF) *receptor binding*, *protein kinase C* (PKC), *transforming growth factor alfa* (TGF- α). Gen yang diregulasi oleh reseptor retinoid melibatkan EGF. Pada kulit manusia secara in vivo, retinoid menginduksi *heparin-binding* (HB)-EGF dan *amphiregulin* (AR), yang menstimulasi pertumbuhan sel basal melalui aktivasi reseptor sel permukaan EGF.^{19,23} Retinoid mengaktifkan RARs/RXRs heterodimer pada keratinosit

suprabasal dan menyebabkan aktivasi faktor transkripsi yang belum teridentifikasi. Kemudian diikuti dengan aktivasi sintesis HB-EGF dan AR. Aktivasi ini akan menginduksi proliferasi keratinosit basal, selanjutnya terjadi pengelupasan stratum korneum.^{7,19,23}

Vitamin A baik berupa bentuk alami maupun metabolit sintetik (retinoid) juga dapat mempengaruhi gen-gen keratin. Keratin adalah protein filamen intermediate yang mempunyai peranan penting dalam mempertahankan stabilitas dan integritas struktur epidermis dan jaringan penunjang. Ada dua tipe gen keratin yaitu Keratin tipe I (KRT 9-20) dan Keratin tipe II (KRT 1-8). Pada kulit normal, Keratin 5 (K5) dan Keratin 14 (K14) diekspresikan terutama dalam keratinosit di lapisan basal dalam epidermis, kemudian akan digantikan dengan ekspresi K1 dan K10 di sel-sel suprabasal, diikuti oleh ekspresi K2 di lapisan granulosum. Pada telapak tangan dan kaki, terdapat ekspresi Keratin tipe I yaitu K9 pada lapisan suprabasal.²⁴ Beberapa penelitian melaporkan bahwa beberapa keratin dipengaruhi oleh retinoid pada percobaan baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Pada percobaan kultur keratinosit, retinoid meningkatkan sintesis KRT5, KRT6, KRT14, KRT16, dan KRT17.^{24,25} Dalam epidermis, ekspresi K5 dan K14 oleh sel-sel progenitor basal mempunyai aktivitas mitotik, yang berperan pada *epidermal turnover* normal dan penyembuhan luka.²⁶ Selain itu, K5 dan K14 juga memiliki fungsi sebagai filamen keratin yang menstabilkan adhesi antar sel-sel yang disebut desmosom dan adhesi antara sel dan substratum yang disebut hemidesmosom. Oleh karena itu, melalui peningkatan ekspresi K5 dan K14 setelah pemakaian retinoid dapat menginduksi proliferasi keratinosit basal.²⁷

Sedangkan efek inhibisi proliferasi epidermis oleh retinoid diperantarai oleh kerja *transforming growth factor beta* (TGF- β 2). TGF- β 2 memiliki efek menghambat ekspresi K1 dan K10. K1 dan K10 memiliki peran penting dalam diferensiasi keratinosit.²⁷ Sesuai dengan efek tersebut, retinoid mengubah diferensiasi

keratinosit terminal menjadi epitel yang menyerupai mukosa nonkeratinisasi. Bentuk glikosilasi kulit normal yang diterapi dengan ATRA menyerupai glikosilasi epitel mukosa, dengan pengurangan tonofilamen, penurunan kohesi stratum korneum, menghambat fungsi permeabilitas barrier, dan peningkatan *transepidermal water loss*. Hal tersebut menyebabkan efek keratolitik retinoid pada kelainan hiperkeratotik. Retinoid juga memperlihatkan aktivitas antiinflamasi dengan cara menghambat migrasi neutrofil dari kapiler ke epidermis pada kelainan ini.^{7,23}

Berdasarkan berbagai mekanisme tersebut, vitamin A dan turunannya memiliki peranan penting untuk pengobatan penyakit kulit, antara lain akne vulgaris, psoriasis, fotoaging, kanker kulit, liken planus dan lupus eritematosus kutis.

Akne Vulgaris

Retinoid dapat memicu transkripsi gen baik secara langsung maupun tidak langsung. Efek langsung diperantarai melalui ikatannya terhadap RAREs dari gen target yang aktif mengalami transkripsi. Selain itu, efek tidak langsung kerja retinoid adalah menurunkan regulasi gen yang tidak mengandung RAREs pada promoter region-nya misalnya *activator protein-1* (AP-1) dan *nuclear factor-IL6* (NF-IL6).^{7,19,23} Kompleks reseptor – asam retinoid dianggap sebagai antagonis faktor transkripsi AP-1 dan NF-IL6. Efek antagonis tersebut dapat menurunkan regulasi ekspresi gen yang responsif terhadap AP-1 dan NF-IL6. AP-1 dan NF-IL6 merupakan faktor transkripsi yang berperan pada proses proliferasi dan respons inflamasi. Kedua mekanisme tersebut jelas terlihat pada kerja retinoid pada akne. Kompleks asam retinoat dan RARs pada RAREs akan memicu peningkatan diferensiasi keratinosit, mengurangi adhesi interseluler, dan menormalkan keratinisasi. Kompleks retinoid dengan RARs juga mencegah AP-1 terikat pada AP-1 *site* sehingga mampu mencegah proliferasi dan *proinflammatory effects* dari AP1.²²

Retinoid topikal meningkatkan kecepatan pergantian keratinosit sehingga berakibat pada peningkatan kecepatan proliferasi dan diferensiasi folikel. Kondisi ini akan mengurangi oklusi folikel dan mempercepat bersihan mikrokomedo. Selain itu, retinoid juga melemahkan dan merenggangkan lapisan stratum korneum dan mengurangi jumlah korneosit sehingga permeabilitas kulit meningkat. Selanjutnya, akan memudahkan absorpsi obat topikal lainnya, seperti antimikroba atau benzoil peroksida.²² Selain itu, retinoid juga dapat memengaruhi produksi sebum. Isotretinoin (*13-cis retinoic acid*, *13-cis RA*) adalah inhibitor farmakologis sekresi sebum yang paling kuat. Pengurangan yang signifikan dalam produksi sebum dapat diamati 2 minggu setelah penggunaan.¹⁸ Secara histologis, kelenjar sebacea secara nyata berkurang ukurannya, dan masing-masing sebosit tampak tidak berdiferensiasi dan jumlah sitoplasmik lipid sebaceanya berkurang banyak. Isotretinoin tidak berinteraksi dengan reseptor retinoid manapun.¹⁸ Turunan ini dapat berfungsi sebagai produk untuk sintesis ATRA, yang berinteraksi dengan reseptor retinoid yang diekspresikan dalam sel kelenjar sebaceous RAR(isotipe α dan γ) dan *receptor X retinoid* (RXR; isotipe α , β , γ). Isotretinoin memiliki aksi sebosupresif yang lebih besar daripada ATRA maupun 9-cis-retinoic. Berkurangnya ukuran kelenjar sebacea terjadi karena penghambatan sintesis androgen, penghentian siklus sel, dan apoptosis oleh *13-cis-RA* setelah perawatan menggunakan isotretinoin.¹⁸ Hal ini sesuai dengan Akman dkk. (2007) yang melaporkan efektifitas terapi isotretinoin untuk *moderate* dan *severe acne* dengan dosis 0,5 mg/kgBB/hari.⁷

Pada akne, retinoid topikal bekerja membersihkan dan mencegah pembentukan mikrokomedo, yang merupakan prekursor lesi akneformis. Mikrokomedo terbentuk dari oklusi ostium folikuler oleh produksi sebum yang diinduksi androgen dan akumulasi sel stratum korneum. Suasana anaerobik yang terbentuk di

dalamnya menyebabkan proliferasi *Propionibacterium acnes*, selanjutnya menimbulkan respons inflamasi dengan mensekresikan lipase, pelepasan faktor kemotaktik, dan penarikan *polymorphonuclear* (PMN). Lipase bakteri memecah trigliserida sebum menjadi gliserol, suatu faktor pertumbuhan bagi bakteri, dan asam lemak bebas sebagai senyawa komedogenik dan proinflamasi. Lipase dan sitokin yang dihasilkan oleh sel PMN berperan dalam merusak dinding folikel, bahkan menyebabkan ruptur mikrokomedo. Pelepasan sebum, keratin, dan asam lemak bebas menginduksi reaksi inflamasi tubuh, dan akibatnya terbentuk papul, pustul dan nodul inflamasi. Oleh karena itu, dengan menjadikan mikrokomedo sebagai target, retinoid topikal juga mencegah terbentuknya lesi inflamasi yang berpotensi sembuh dengan meninggalkan skar/ parut. Sayangnya, pada banyak pasien, efek samping iritasi akibat retinoid topikal (berupa eritema, xerosis, rasa terbakar, deskuamasi) mengurangi kepatuhan dan perbaikan terapi hingga 100%.²²

Psoriasis

Retinoid sistemik termasuk pilihan terapi untuk psoriasis. Meskipun mekanisme pasti belum diketahui tetapi diduga obat tersebut berperan dalam mengatur proliferasi epidermis dan menghambat *interleukin-6* (IL-6) yang berperan dalam patogenesis psoriasis, antiinflamasi dengan menghalangi jalur asam arakidonat sehingga menekan respons kemotaktik dan aktivasi leukosit *polimorphonuclear* (PMN) pada lesi psoriasis, serta menghambat induksi migrasi *inhibitory factor related protein-8* (IMRP-8) oleh *interferon gamma* (IFN γ). *Inhibitory factor related protein-8* tersebut merupakan petanda untuk hiperproliferasi dan keratinisasi abnormal.²⁸ Pada psoriasis juga terjadi peningkatan kadar *polyamines* yang berperan penting pada pertumbuhan dan diferensiasi jaringan epidermis. Obat tersebut diduga dapat mengurangi biosintesis *epidermal*

polyamine.^{29,30} Asitretin dan etretinat merupakan retinoid sistemik yang telah disetujui pemakaiannya oleh *Food and Drug Association* (FDA) pada psoriasis sejak tahun 1997. Rentang dosis adalah 0,5-1mg/kgBB/hari, tetapi dosis yang lebih rendah (0,3-0,5 mg/kgBB) dianjurkan pada awal terapi. Setelah 3-4 minggu terapi, dosis dapat diturunkan atau dinaikkan bergantung pada keadaan klinis pasien. Beberapa literatur melaporkan keberhasilan terapi etretinat dan asitretin pada psoriasis. Asitretin dapat juga dikombinasikan dengan terapi lain, misalnya fototerapi dengan ultraviolet A (UVA) atau ultraviolet B (UVB) serta fotokemoterapi (psoralen UVA/ PUVA) terutama pada kasus-kasus yang tidak responsif dengan monoterapi retinoid.^{29,30}

Kanker kulit

Indikasi retinoid pada lesi prakanker/kanker kulit, yaitu keratosis aktinik, karsinoma sel basal, karsinoma sel skuamosa, melanoma, leukoplakia, CTCL, juga kelainan yang cenderung disertai perubahan neoplasma ganas, misal *xeroderma pigmentosum*.^{30,31} Retinoid sintetik oral yang digunakan ialah isotretinoin, asitretin, dan etretinat. Kemoterapi dan kemopreventif retinoid memerlukan waktu lama sehingga perlu diperhatikan efek samping yang terjadi. Dosis kemoterapi 1,5-2 mg/kgBB/hari sedangkan dosis kemopreventif 0,5 - 1,0 mg/kgBB/hari.^{30,32}

Fotoaging

Telah dijelaskan sebelumnya bahwa efek tidak langsung dari kerja retinoid adalah menurunkan regulasi gen yang tidak mengandung RAREs pada promoter regionnya misalnya AP-1. AP-1 ini dapat mengaktifasi gen yang menghasilkan beberapa *collagen-degrading enzyme*, misalnya *collagenase*, *gelatinase*, dan *stromelysin* yang disebut dengan *matrix metalloproteinase* (MMPs). Pada proses *photodamage* akibat radiasi, UVB berperan dalam memicu produksi enzim MMPs tersebut. Penggunaan retinoid sebagai terapi

photoaging/photodamage dapat menghambat pembentukan MMP dengan cara menggagalkan pembentukan AP-1. AP-1 terbentuk dari gabungan faktor transkripsi yang disebut dengan C-Jun dan C-Fos. Retinoid mampu mencegah penggabungan C-Jun dan C-Fos oleh radiasi UVB sehingga AP-1 tidak terbentuk.^{19,33} Banyak literatur yang melaporkan penggunaan retinoid topikal dan *surgical therapy* untuk pencegahan dan penanganan fotoaging, tetapi retinoid sistemik, khususnya isotretinoin masih sangat jarang. Untuk terapi *photoaging*, dosis yang digunakan lebih rendah dibandingkan dengan terapi akne.³⁴

Liken Planus dan Lupus Eritematosus Kutis

Pengobatan retinoid oral (etretinat 75 mg/hari) pada liken planus menunjukkan respons memuaskan dalam 3 - 4 minggu. Pengobatan retinoid oral (etretinat dan asitretin 50mg/hari) pada lupus eritematosus kutis menunjukkan perbaikan dalam 6 - 8 minggu. Cara kerja retinoid pada kedua penyakit tersebut belum jelas, diduga melalui perbaikan epidermis dan peningkatan diferensiasi epitel sebagai target kerja obat.^{19,30}

Defisiensi Vitamin A

Kekurangan vitamin A dalam tubuh ditunjukkan dengan kadar serum retinol dalam darah kurang dari 20µg/dl (nilai normal plasma retinol adalah 20 s.d 50 mcg/dL) dan karotenoid kurang dari 50mcg/dL. Defisiensi vitamin A dapat dicurigai dengan karakteristik manifestasi klinis dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan kadar vitamin A serum (plasma retinol).³⁵

Manifestasi klinis defisiensi Vitamin A dapat berupa gangguan pada mata, kutaneus serta mukokutaneus. Gangguan pada mata merupakan manifestasi yang paling awal.⁸ Jaringan epitel di mata, paru-paru, dan usus menjadi rusak pada keadaan defisiensi vitamin A. Pada jaringan-jaringan tersebut, *turnover* atau pergantian sel epitel tinggi. Pada manusia, berbagai penelitian menunjukkan bahwa level vitamin A yang rendah di sirkulasi

berhubungan dengan meningkatnya risiko kerusakan epitel di mata.¹¹ Xeroftalmia merupakan manifestasi klinis defisiensi vitamin A yang paling spesifik dan mudah dikenali, dan dipakai secara pasti untuk menilai status vitamin A.^{6,8}

Manifestasi klinis defisiensi vitamin A pada kulit dapat menyebabkan keratinisasi yang abnormal. *All-Trans-Retinoic Acid* dapat menyebabkan stimulasi proliferasi keratinosit dengan menginduksi *heparin-binding* (HB)-EGF dan *amphiregulin* (AR), yang menstimulasi pertumbuhan sel. Retinoid juga berperan dalam beberapa ekspresi baik gen keratin seperti KRT5, KRT6, KRT14, KRT16, dan KRT17, serta protein keratin K1 dan K10.^{24,25} Retinoid meningkatkan ekspresi KRT5 dan KRT14, tetapi menurunkan ekspresi K1 dan K10.^{25,27} Jika terjadi defisiensi vitamin A, maka akan terjadi sebaliknya. Berbagai faktor tersebut saling mempengaruhi sehingga proliferasi dan diferensiasi keratinosit akan terganggu. Akibatnya akan terjadi penurunan *epidermal turnover* sedangkan proliferasi keratinosit epidermis menjadi tidak terhambat, sehingga akan muncul manifestasi kulit berupa hiperproliferasi keratinosit seperti xerosis, *phrynoderma*, dll. Defisiensi vitamin A yang ringan akan menyebabkan kulit mengalami kering (xerosis) dan bersisik, sedangkan defisiensi vitamin A yang lebih berat akan menyebabkan munculnya fisura kulit yang lebih dalam disebut dengan *dermatomalacia*.⁴⁰



Gambar 4. Lesi *phrynoderma* pada lutut.³⁶

Penelitian yang dilakukan oleh Ragnatha *et al* (2011) juga menunjukkan bahwa 3,2% anak-anak memiliki lesi kulit hiperpigmentasi keratotik dengan hiperkeratosis folikel.³⁷ Sebanyak 6,60% anak-anak yang memiliki hiperkeratosis folikel mengalami defisiensi vitamin A.³

Kelainan kulit kering bersisik yang banyak dialami pasien dengan defisiensi vitamin A dikenal dengan sebutan “kulit katak” atau *phrynoderma*.^{4,11} Secara klinis, papula hiperkeratotik bervariasi mulai dari bentuk filiformis, kemudian papula kecil berbentuk kerucut dengan sumbatan intrafollicular sentral hingga papula besar dengan pusat bertanduk masif. Lesi pertama kali sering muncul pada permukaan ekstensor pada ekstremitas, bahu, dan bokong (gambar 4 dan 5).³⁶ Sebanyak 5% pasien dengan manifestasi okular akibat defisiensi vitamin A juga mengalami *phrynoderma*.³⁷ *Phrynoderma* tersebut bukan merupakan gambaran klinis yang spesifik akibat defisiensi vitamin A, karena dapat juga muncul akibat defisiensi vitamin B kompleks, vitamin C, vitamin E, kondisi malnutrisi.⁴

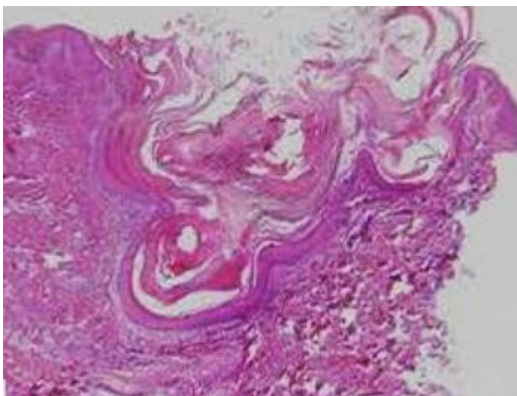
Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pemeriksaan *retinol binding protein* (RBP) serum lebih mudah untuk dilakukan dan lebih murah daripada pemeriksaan retinol serum, karena RBP adalah protein dan dapat dideteksi oleh alat tes imunologi.^{41,42}



Gambar 5. Lesi *phrynoderma* pada siku.³⁷

Pemeriksaan histopatologi bukan merupakan pemeriksaan rutin pada pasien defisiensi vitamin A dengan manifestasi kulit seperti *phrynoderma*, karena *phrynoderma* dapat ditemui bukan hanya akibat defisiensi vitamin A, tetapi juga bisa dikaitkan dengan defisiensi vitamin B, vitamin E dan *essential fatty acid*. Pemeriksaan histopatologi pada *phrynoderma* dapat menunjukkan gambaran epidermal hiperkeratosis, parakeratosis, akantosis, hiperkeratosis folikuler, *follicular plugging* (gambar 6), atrofi kelenjar sebacea, infiltrat limfositik perifolikular, infiltrat limfositik perivascular.³⁷

Penatalaksanaan defisiensi vitamin A adalah pemberian asupan vitamin A sesuai rekomendasi (*Recommended Daily Allowance* (RDA)) yaitu 700 mcg (wanita dewasa) dan 900 mcg (pria dewasa). Pada orang dengan usia lebih muda membutuhkan konsumsi vitamin A yang lebih rendah. Untuk penatalaksanaan defisiensi vitamin A direkomendasikan pemberian vitamin A oral antara 600 mcg s.d 3000 mcg hingga gejala hilang dan nilai serum normal.⁴ 1 mcg retinol (vitamin A) ekuivalen dengan 3,33 IU retinol.



Gambar 6. Pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan HE menunjukkan *follicular plugging*.⁴⁵

Pasien-pasien dengan defisiensi vitamin A sebaiknya segera dikonsultasikan kepada dokter spesialis mata untuk pemeriksaan lebih lanjut untuk mencegah kelainan mata yang berat.⁴⁵ Penelitian oleh Kalappa *et al* (2018)

yang menunjukkan bahwa pemberian vitamin A oral 50.000 unit per hari selama 8 minggu disertai dengan pemakaian asam salisilat 3% topikal dan tretinoin topikal 0,025% memberikan hasil yang bagus pada pasien dengan *phrynoderma*.⁴⁶ Penelitian lainnya oleh Rangunatha *et al* (2014), menunjukkan bahwa pemberian vitamin A atau vitamin B injeksi intramuscular efektif mengobati *phrynoderma*.³⁷ Namun, pada pasien dengan *phrynoderma* maupun manifestasi kulit lainnya akibat defisiensi vitamin A bisa saja ditemukan bahwa kadar retinol serumnya normal.³⁷ sehingga pengobatan pada kasus seperti ini tidak memerlukan pemberian vitamin A oral, namun dapat menggunakan senyawa vitamin A atau retinod topikal.⁴⁷

Upaya pencegahan defisiensi vitamin A adalah dengan mengkonsumsi makanan yang kaya provitamin A seperti buah mangga, pepaya, sayuran berdaun hijau gelap, dan dari sumber hewani seperti kuning telur, ayam, hati.¹¹ Suplementasi secara periodik dapat bermanfaat untuk memberikan kuantitas vitamin A yang besar yang dapat disimpan sebagai cadangan di hepar.⁴⁸ Suplementasi oral retinil palmitat 110 mg atau 66 mg retinil asetat (200.000 IU vitamin A) dan setengah dosis untuk anak usia 6-11 tahun setiap 4-6 bulan dapat melindungi anak dari defisiensi vitamin A.¹¹

KESIMPULAN

Vitamin A mempunyai bentuk aktif berupa retinol, retinal dan asam retinoat. Retinal merupakan bentuk aktif vitamin A yang berperan penting dalam fungsi penglihatan, sedangkan asam retinoat berperan penting dalam proses keratinisasi pada kulit. Oleh karena itu, jika terjadi defisiensi vitamin A, bukan hanya terjadi kelainan pada mata, tetapi juga dapat muncul berbagai penyakit kulit yang berkaitan dengan kelainan keratinisasi berupa *xerosis*, *dermatomalacia*, *phrynoderma*, *xerostomia*, *hyposmia*, dan *hypogeusia* karena terjadi

hiperproliferasi dan gangguan *epidermal turnover*.

Tatalaksana pada kelainan kulit akibat defisiensi vitamin A dapat berupa preparat vitamin A topikal maupun sistemik tergantung pada manifestasi klinisnya. Apabila didapatkan kadar retinol serum dibawah normal maka sebaiknya dapat diberikan preparat vitamin A oral atau sistemik. Bukan hanya untuk mengatasi kelainan kulit akibat defisiensi vitamin A, preparat vitamin A dapat digunakan sebagai pilihan pengobatan penyakit kulit lainnya seperti psoriasis, acne, likhen planus, *photoaging/photodamage*, dan keganasan kulit.

DAFTAR PUSTAKA

- Dattola, A., Silvestri, M., Bennardo, L., Passante, M., Scali, E., Patruno, C., & Nisticò, S. P. Role of Vitamins in Skin Health: A Systematic Review. *Current Nutrition Reports*.2020:p1-10.
- Yan A.C. Cutaneous Changes in Nutritional Disease dalam Fitzpatrick's Text book of Dermatology. Edisi 9. Vol.1. New York: McGrawHill. 2019. Hal 2204 – 2209
- Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE. Concurrent Micronutrient Deficiencies In Lactating Mothers And Their Infants In Indonesia. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001. 73: 786–91.
- Simanjuntak BY, Haya M, Suryani D, Ahmad CA. Early Initiation Of Breastfeeding And Vitamin A Supplementation With Nutritional Status Of Children Aged 6-59 Months. *Kesmas: National Public Health Journal*. 2018 Feb 28;12(3):107-13
- Pavan Kumar, D. A Study On Common Clinical Pattern Of Presentation Of Skin And Hair Changes In Nutritional Deficiencies Associated With Dietary Fallacies In Children 1 To 5 Years Of Age. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2018. 5.4: 1436.
- Almatsier S. Prinsip Dasar Ilmu Gizi. Cetakan ke 9. PT Gramedia Pustaka Utama. 2009 : Juli. Hal : 153-166
- Rafli Y, Lestari Sri. Pemakaian Retinoid Sistemik Di Bidang Dermatologi. *MDVI*. Vol 38. No 3. 2011. Hal134-140
- Annstas, George. Vitamin A Deficiency. 2012. Diunduh dari <http://emedicine.medscape.com/article/126004-overview> diakses pada 12 Februari 2020
- Lara-Ramírez R, Zieger E, Schubert M. Retinoic Acid Signaling In Spinal Cord Development. *The International Journal Of Biochemistry & Cell Biology*. 2013 Jul 1;45(7):1302-13Sommer, Alfred. Vitamin A Deficiency And Its Consequences: A Field Guide To Detection And Control. World Health Organization. 1995. p3-5, 44.
- Debier C, Larondelle Y. Vitamins A And E: Metabolism, Roles And Transfer To Offspring. *British Journal of Nutrition*. 2005 Feb;93(2):153-74.
- Sommer, Alfred. Vitamin A Deficiency And Its Consequences: A Field Guide To Detection And Control. World Health Organization. 1995. p3-5, 44.
- Chiu M, Dillon A, Watson S. Vitamin A Deficiency And Xerophthalmia In Children Of A Developed Country. *Journal Of Paediatrics And Child Health*. 2016.52.7: 699-703.
- De Luca, Luigi M, Kosa K, Andreola F. The Role Of Vitamin A In Differentiation And Skin Carcinogenesis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. Vol.8. Elsevier. 1997. 8.8: 426-437.
- Nutrition Information Centre University of Stellenbosch. Vitamin A. Diunduh dari <http://www.sun.ac.za/english/faculty/healthsciences/nicus/how-to-eat-correctly/nutrients/vitamins/vitamin-a> diakses pada 10 Februari 2020
- Dickman IV, Joseph J. Antioxidants And Beta-Carotene: A General Overview. A

- Research History And Modern Scholarship. 2019.
16. Thappa, Devinder Mohan. Clinical Pediatric Dermatology. India: Elsevier. 2009.
 17. Djuanda A, Hamzah M, Kosasih A, Wiryadi BE, Effendi EH, Cipto H, et al. Dermatoterapi dalam Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi 6. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2011. Hal 346
 18. Zouboulis, CC. Skin Glands dalam Fitzpatrick's Text book of Dermatology. Edisi 9. Vol.1 New York: McGrawHill. 2019. Hal 75-77.
 19. Chien AL, Vahlquist A, Saurat JH, Voorhees JJ, Kang S. Retinoids dalam Fitzpatrick's Text book of Dermatology. Edisi 9. Vol.1. New York: McGrawHill. 2019. Hal 3395-3404
 20. Alessandro A, Rodrigo V, Rodrigo MS, Gustavo D, Luciana LO, Carla AB, et al. Triple Nanoemulsion Potentiates The Effects Of Topical Treatments With Microencapsulated Retinol And Modulates Biological Processes Related To Skin Aging. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2013. 88.6: p930-936
 21. Ostler, H. Bruce Ed. Diseases Of The Eye And Skin: A Color Atlas. Lippincott Williams & Wilkins. 2004.
 22. Fauzia, Dina. Aspek Farmakologi Retinoid pada Kosmeseutikal. *Jurnal Kesehatan Melayu*. 2017. 1.1: 35-40
 23. Kuenzil S, Saurat JH. Retinoids. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, penyunting. Dermatology. Edisi ke-4. London: Elsevier Limited; 2006. Hal 2056-67.
 24. Torma, Hans. Regulation Of Keratin Expression By Retinoids. *Dermato-endocrinology*. 2011. 3.3: 136-140.
 25. Huang TH, et al. Control Of Keratin Gene Expression By Vitamin A In Tracheobronchial Epithelial Cells. *American Journal Of Respiratory Cell And Molecular Biology*. 1994.10.2: 192.1994
 26. Lechler T. Growth and Differentiation of The Epidermis dalam Fitzpatrick's Text book of Dermatology. Edisi 9. Vol.1. New York: McGrawHill. 2019. p62-68
 27. Choi Y, Fuchs Elaine. Tgf-Beta And Retinoic Acid: Regulators Of Growth And Modifiers Of Differentiation In Human Epidermal Cells. *Cell Regulation*. 1990. 1.11: 791-809.
 28. Van De Kerkhof PCM. Update On Retinoid Therapy Of Psoriasis In: An Update On The Use Of Retinoids In Dermatology. *Dermatol Ther*. 2006; 19: 252-63
 29. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, dkk. European S3-Guidelines On The Systemic Treatment Of Psoriasis Vulgaris. *JEADV*. 2009; 5-70.
 30. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJD. British Association Of Dermatologists Guidelines On The Efficacy And Use Of Acitretin In Dermatology. *Br J Dermatol*. 2010; 162: 952-63.
 31. Zhang C, Duvic M. Treatment Of Cutaneous T-Cell Lymphoma With Retinoids. *Dermatol Ther*. 2006; 19: 264-71.
 32. Campbell RM, DiGiovanna JJ. Skin Cancer Chemoprevention With Systemic Retinoids: An Adjunct In The Management Of Selected High-Risk Patients. *Dermatol Ther*. 2006; 19: 306-14.
 33. Baumann L, Shagari S. Retinoid. Dalam: Bauman L, Saghari S, Weisberg E, penyunting. Cosmetic dermatology. Edisi ke-2. New York: Mcgraw Hill. 2009. h. 256-62.
 34. Bagatin E, Parada MO, Miot AH, Hassun KM, Michalany N, Talarico S. A Randomized And Controlled Trial About The Use Of Oral Isotretinoin For Photoaging. *Int J Dermatol*. 2010; 49: 207-14.
 35. Saiam A, Aditama YA, Sotoyo DK, Hudoyo A. Peranan Suplemen Vitamin A Pada

- Pengobatan TB. *Jurnal Tuberkulosis Indonesia*;4(2).
36. Maronn, Mandi; Allen, David M.; Esterly, Nancy B. Phrynoderma: A Manifestation Of Vitamin A Deficiency?The Rest Of The Story. *Pediatric Dermatology*. 2005. 22.1: 60-63
 37. Rangunatha S, Kumar VJ, Murugesh SB. A Clinical Study Of 125 Patients With Phrynoderma. *Indian J Dermatol*. 2011;56(4):389-92.
 38. Philipone, Elizabeth; Yoon, Angela J. Mucosal Manifestations of Nutritional Deficiencies. In: *Oral Pathology in the Pediatric Patient*. Springer, Cham, 2017. p. 121-123.
 39. Babu S, Rajesh E, Malathi L, Babu N.A, Masthan KMK. Xerostomia-Causes, Diagnosis And Management-A Review. *Indian Journal Of Public Health Research & Development*. Nov2019. Vol. 10 Issue 11. p3142-3145.
 40. Doty, Richard L. Treatments For Smell And Taste Disorders: A Critical Review. In: *Handbook Of Clinical Neurology*. Elsevier, 2019. P. 455-479.
 41. Aguayo VM, Haselow NJ, Sibetcheu D, Nankap M. Vitamin A Deficiency And Child Mortality In Cameroon: The Challenge Ahead. *Journal Of Tropical Pediatrics*. 2005 Aug 1;51(4):256-.
 42. WHO., WHO/UNICEF/IVACG Task Force. International Vitamin A Consultative Group. UNICEF. World Health Organization. *Vitamin A Supplements: A Guide To Their Use In The Treatment And Prevention Of Vitamin A Deficiency And Xerophthalmia*. World Health Organization. 2nd Edition. Geneva. 1997.p2-11
 43. Humphrey JH, West Jr KP, Sommer A. Vitamin A Deficiency And Attributable Mortality Among Under-5-Year-Olds. *Bulletin of the World Health Organization*. 1992;70(2):225.
 44. Kumar PR. Clinico-Histopathological Correlation Of Follicular Skin Lesions. *Indian Journal Of Clinical And Experimental Dermatology*. 2019. Vol 5 Issue 4
 45. Bleasel NR, Stapleton KM, Lee MS, Sullivan J. Vitamin A Deficiency Phrynoderma: Due To Malabsorption And Inadequate Diet. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*. 1999 Aug 1;41(2):322-4
 46. Kallappa H, Jain R, Raghu MT, Lalitha C. Study Of Clinical Presentation Therapeutic Response In Phrynoderma Cases. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2013 May 6;2(18):3161-71.
 47. Giana A. Vitamin A and Skin Health. 2012. Diunduh dari <https://pi.oregonstate.edu/mic/health-disease/skin-health/vitamin-A> diakses pada 5 Maret 2020
 48. De Moura FF, Moursi M, Donahue Angel M, Angeles-Agdeppa I, Atmarita A, Gironella GM, Muslimatun S, Carriquiry A. Biofortified B-Carotene Rice Improves Vitamin A Intake And Reduces The Prevalence Of Inadequacy Among Women And Young Children In A Simulated Analysis In Bangladesh, Indonesia, And The Philippines. *The American Journal Of Clinical Nutrition*. 2016 Sep 1;104(3):769-75