

REVIEW: RESISTENSI ANTIBIOTIK PADA TERAPI PENGOBATAN JERAWAT

Winona Madelina dan Sulistiyaningsih

Program Studi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor, 45363
winonamadelina@gmail.com

ABSTRAK

Acne vulgaris (jerawat) adalah penyakit kulit peradangan kronis dengan patogenesis kompleks, melibatkan kelenjar sebacea, hiperkeratinisasi folikular, kolonisasi bakteri berlebihan, reaksi imun tubuh dan peradangan. Antibiotik memegang peran penting dalam terapi pengobatan jerawat. Pilihan pengobatan didasarkan pada persepsi dokter terkait efikasi, efektivitas biaya atau rasio risiko-manfaat dan jarang mempertimbangkan resistensi bakteri. Antibiotik topikal dan oral secara rutin digunakan untuk mengobati jerawat. Namun, kasus resistensi antibiotik meningkat, dengan banyak negara melaporkan bahwa lebih dari 50% dari *strain Propionibacterium acnes* tahan terhadap makrolida topikal, membuatnya kurang efektif. Review ini membahas mengenai efek dari pengobatan jerawat pada resistensi bakteri, terutama dalam kaitannya dengan prevalensi global dari *propionibacteria* yang resisten dan signifikansi klinis dari strain resisten. Prevalensi *Propionibacterium acnes* resisten antibiotik bervariasi di berbagai belahan dunia. Angka prevalensi yang tinggi di antara negara-negara Eropa, dengan resistensi eritromisin/klindamisin berkisar dari 45% hingga 91% dan resistensi tetrasiklin dari 5% menjadi 26,4% (kecuali Italia dan Hungaria yang memiliki 0%). Di Asia, ada perbedaan besar dalam prevalensi *Propionibacterium acnes* resisten antibiotik antara berbagai negara Asia. Misalnya di Jepang, tingkat resisten eritromisin/klindamicin hanya 4% dan tetrasiklin/doksisiklin dengan 2%. Di Korea, penelitian terbaru hanya menemukan satu dari 33 strain (3,2%) yang diisolasi resisten terhadap klindamisin dan penulis berpendapat bahwa *Propionibacterium acnes* resisten antibiotik belum berkembang cukup baik di Korea.

Kata kunci: Jerawat, resistensi bakteri, terapi jerawat, antibiotik, resistensi bakteri

ABSTRACT

Acne vulgaris (acne) is an inflammatory skin disease with complex pathogenesis, resulting in sebaceous glands, follicular hyperkeratinization, excess bacterial colonization, immune reactions of the body and inflammation. Antibiotics to help in the treatment of acne treatment. Treatment options are in accordance with doctor's perception: effectiveness or ratio of response to bacteria. Topical and oral antibiotics are often used to treat acne. However, cases of resistance increased by more than 50% of the Propionibacterium acnes strains resistant to topical macrolides, ineffective. This review discusses the effects of acne treatment on bacterial resistance, particularly in relation to the global prevalence of resistant propionibacteria and the clinical significance of resistant strains. Prevalence of Propionibacterium acnes resistant to antibiotics varies in different parts of the world. High prevalence rates among European countries, with erythromycin / clindamycin resistance ranging from 45% to 91% and tetracycline resistance from 5% to 26.4% (excluding Italy and Hungary having 0%). In Asia, there is a big difference in the prevalence of antibiotic resistant P. acnes among various Asian countries. For example in Japan, the erythromycin / clindamicin resistance level is only 4% and tetracycline / doxycycline with 2%. In Korea, a recent study found only one of the 33 strains (3.2%) isolated clindamycin resistant and the authors suggest that antibiotic resistant Propionibacterium acnes have not developed well enough in Korea.

Keywords: *acne, resistance bacterial, acne therapy, antibiotic, bacterial resistance in acne*
Diserahkan: 30 Juni 2018, Diterima 2 Agustus 2018

Pendahuluan

Kulit merupakan organ yang tersusun dari empat jaringan dasar yaitu jaringan epitel, jaringan ikat, jaringan otot dan jaringan saraf. Kulit terdiri atas dua lapisan utama yakni epidermis dan dermis dengan fungsinya melindungi tubuh manusia dari pengaruh lingkungan.^{1,2} Jerawat menjadi salah satu masalah kulit yang sering ditemui dan mengganggu penampilan seseorang. Jerawat merupakan penyakit inflamasi kronik yang terjadi pada unit pilosebaceus. Penyakit ini terjadi terutama pada usia dewasa muda dan dapat sembuh sendiri. Patofisiologi jerawat terjadi karena adanya empat faktor yang saling berpengaruh yaitu hiperkeratinisasi folikuler, kolonisasi bakteri, peningkatan produksi sebum, dan inflamasi.³ Minyak yang berasal dari aktivitas kelenjar sebacea (kelenjar minyak) terlalu aktif sehingga memproduksi minyak berlebih dan mengalirkannya melewati saluran sebacea ke dalam pori-pori. Kelenjar sebacea disusun oleh sel *sebocyte*, sel-sel ini yang akan menyintesis minyak serta menyimpan bulir-bulir minyak tersebut.⁴

Prevalensi penderita jerawat di Indonesia berkisar 80 – 85% pada remaja dengan puncak insidens usia 15 – 18 tahun, 12% pada wanita usia > 25 tahun dan 3% pada usia 35– 44 tahun.⁵ Saat ini, dokter menggunakan sejumlah kriteria ketika memilih produk yang tersedia. Hal ini didasarkan pada banyaknya publikasi yang

menuliskan tentang efikasi, peresepan berdasarkan kebiasaan, evaluasi efektivitas biaya atau penilaian risiko-manfaat. Jarang sekali klinisi yang mempertimbangkan resistensi bakteri ketika membuat pilihan pengobatan. Tujuan dari ulasan singkat ini adalah untuk membahas mengenai efek dari pengobatan jerawat pada resistensi bakteri, terutama dalam kaitannya dengan prevalensi global dari *propionibacteria* yang resisten dan signifikansi klinis dari strain resisten. Penilaian manfaat risiko pengobatan antimikroba alternatif harus selalu mempertimbangkan baik dampak resistansi terhadap hasil pengobatan dan efek pengobatan terhadap prevalensi bakteri resisten.

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. Antibiotik topikal dan oral secara rutin digunakan untuk mengobati jerawat. Namun, kejadian resistensi antibiotik meningkat, dengan banyak negara melaporkan bahwa lebih dari 50% strain bakteri *Propioni acnes* resisten terhadap lesi makro topikal, membuatnya kurang efektif. *The Global Alliance to Improve Outcomes in Acne* merekomendasikan bahwa antibiotik topikal dan oral tidak digunakan sebagai monoterapi atau secara

bersamaan, dan bahwa kombinasi retinoid topikal dan agen antimikroba (misalnya, benzoil peroksida [BPO]) lebih dipilih sebagai terapi lini pertama untuk hampir semua orang dengan jerawat., BPO harus selalu ditambahkan ketika penggunaan antibiotik jangka panjang dianggap perlu. Untuk membatasi resistensi antibiotik.⁶

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 scholar*. Pencarian data dilakukan dengan menggunakan kata kunci “*acne*”, “*resistance bacterial*”, “*acne therapy*”, “*antibiotic*” dan “*bacterial resistance in acne*”. 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 resistensi antibiotik pada terapi pengobatan jerawat. Pencarian data primer menghasilkan 35 jurnal dan setelah melalui tahap skringing jurnal yang digunakan sebagai pustaka sebanyak 27 jurnal dari tahun 1996 hingga 2016.

Peran Antibiotik dan Pilihan Terapi pada Pengobatan Jerawat

Terapi terapeutik untuk manajemen jerawat berkisar dari agen topikal hingga oral, dengan kemajuan terbaru dalam

pengembangan modalitas fisik, termasuk radiofrekuensi, PDT, dan perawatan laser.

Retinoid topikal

Retinoid topikal adalah derivat vitamin A yang merupakan obat resep dengan percobaan random, *double-blind*, plasebo-terkontrol yang mendukung penggunaannya untuk pengobatan jerawat dan merupakan inti dari terapi topikal untuk jerawat karena mereka *comedolytic*, menyelesaikan lesi *microcomedone* prekursor, dan antiinflamasi. Tiga agen aktif tersedia: tretinoin (0,025-0,1% dalam krim, gel, atau mikrosfer gel kendaraan), adapalena (0,1%, 0,3% krim, atau 0,1% lotion^{73,74}), dan tazarotena (0,05%, 0,1% krim, gel atau busa). Setiap retinoid berikatan dengan satu set reseptor asam retinoat yang berbeda: tretinoin menjadi alfa, beta, dan gamma, dan tazarotene dan adapalene, secara selektif, menjadi beta dan giris. Dengan mengikat reseptor asam retinoat membran nuklir (RAR), dapat menormalkan diferensiasi keratinosit folikel dan kohesi *corneocytes* untuk mempromosikan komedolisis dan menghambat komedogenesis Secara khusus, tretinoin mengikat ketiga RAR dengan afinitas moderat (RAR-a, b, c); adapalena secara khusus mengikat RAR-b, c; dan tazarotena memiliki afinitas tertinggi untuk RAR-b. Selanjutnya, adapalene juga menurunkan regulasi produksi 5-lipoksigenase, leukotrien, dan AP-1. Adapalene juga memainkan peran anti-

inflamasi dengan menghambat kemotaksis neutrofil. Baik tretinoin dan adapalene menghambat ekspresi monosit TLR2 dan telah ditunjukkan untuk mencegah pelepasan radikal bebas oksigen oleh neutrofil. Retinoid topikal dapat memfasilitasi penyerapan perkembangan *benzoyl peroxide* dan antibiotik topikal. Dengan demikian memberikan sedikit perbedaan dalam aktivitas, tolerabilitas, dan efikasi.^{5,7}

Antibiotik topikal

Antibiotik topikal utama yang digunakan untuk jerawat adalah klindamisin dan eritromisin. Agen-agen ini memiliki sifat bakteristatik dan anti-inflamasi. Antibiotik topikal digunakan untuk jerawat ringan sampai sedang ketika lesi inflamasi muncul. Resistensi antibiotik adalah kekhawatiran yang berkembang dan telah mendorong upaya untuk membatasi durasi program antibiotik dan untuk menekankan kombinasi rejimen pengobatan. Pola resistensi *Propionibacterium acnes* sesuai dengan kecenderungan dalam penggunaan antibiotik. Hasil pengobatan memburuk ketika resistensi muncul. Tinjauan sistematis menunjukkan penurunan khasiat antibiotik dari waktu ke waktu, khususnya untuk eritromisin dan klindamisin. Ketahanan *Propionibacterium acnes* tidak menjadi satu-satunya kekhawatiran. *Staphylococcus* dan *Streptococcus resistance* juga dapat berkembang. Dalam

prakteknya, hal ini berarti menghindari monoterapi antibiotik dan terapi pemeliharaan. Sebaliknya, antibiotik topikal harus selalu digunakan dengan retinoid, dan mungkin benzoil peroksida. Beberapa uji coba terkontrol acak *double-blind* telah menemukan bahwa penambahan terapi retinoid atau benzoil peroksida untuk antibiotik topikal meningkatkan hasil pengobatan. Retinoid tidak menurunkan resistensi tetapi meningkatkan efektivitas antibiotik dengan meningkatkan penetrasi dan menyediakan sinergistik *comedolytic* dan efek anti-inflamasi. Benzoil peroksida memiliki sifat bakterisida, sehingga meminimalkan resistensi bakteri. Khusus antibiotik topikal harus dibatasi hingga 12 minggu bila memungkinkan. Akhirnya, kombinasi antibiotik topikal dan oral harus dihindari.⁸

Antibiotik oral

Antibiotik oral berguna untuk jerawat inflamasi sedang sampai berat yang refrakter terhadap terapi topikal. Secara khusus, antibiotik telah terbukti menghambat lipase bakteri, menurunkan-mengatur sitokin inflamasi dan mencegah kemotaksis neutrofil. Tetrasiklin (doksisisiklin dan minosiklin, khususnya, yang mengikat 30S ribosomal subunit) adalah antibiotik oral yang paling sering diresepkan untuk jerawat. Tetrasiklin dosis rendah (misalnya doksisisiklin 20 mg dua kali sehari) direkomendasikan untuk efek anti-inflamasi dan untuk meminimalkan risiko

resistensi antibiotik. Makrolida, seperti eritromisin dan azitromisin, juga digunakan, karena mereka menekan proliferasi *P. acnes* dalam folikel. Eritromisin dan azitromisin diimplementasikan sebagai agen lini kedua setelah antibiotik tetrasiklin.⁷

Trimethoprim/sulfametoksazol dan trimethoprim juga telah digunakan untuk perawatan jerawat. Sulfametoksazol adalah bakteriostatik dengan menghalangi sintesis bakteri asam folat, yang diperlukan untuk pembelahan sel. Trimetoprim adalah analog asam folat yang menghambat reduktase enzim dihidrofolat. Agen bekerja sama untuk memblokir sintesis nukleotida dan asam amino pada bakteri. Di luar laporan kasus, ada satu penelitian kecil, *double-blind* yang menunjukkan bahwa trimethoprim/sulfametoksazol memiliki keefektifan yang sama dengancoksitetrasilin.⁵

Agen hormonal

Pil kontrasepsi oral kombinasi/*Combination oral contraceptive pills* (COC) mengandung komponen estrogen dan progestin. COC pertama kali disetujui oleh FDA untuk kontrasepsi di Amerika Serikat pada tahun 1960. COC mencegah ovulasi dan kehamilan dengan menghambat hormon pelepas gonadotropin dan, selanjutnya, hormon-hormon yang merangsang folikel dan lutein. Hormon-hormon ini diperlukan untuk memulai pematangan folikel dan untuk ovulasi;

dalam ketiadaan mereka, ovulasi tidak terjadi. Saat ini ada empat COC yang disetujui oleh FDA untuk perawatan jerawat., yakni etinil estradiol/norgestimate, etinil estradiol/norethindrone asetat/fumarat besi, etinil estradiol/drospirenon, dan etinil estradiol/drospirenone/levomefolate.

Mekanisme kerja COC dalam perawatan jerawat didasarkan pada sifat antiandrogeniknya. Pil-pil ini menurunkan produksi androgen pada tingkat ovarium dan juga meningkatkan hormon globulin, mengikat testosteron bebas yang bersirkulasi dan membuatnya tidak tersedia untuk mengikat dan mengaktifkan reseptor androgen. Selain itu, COC mengurangi aktivitas 5-alfa-reduktase dan memblokir reseptor androgen.⁹⁻¹²

Isotretinoin

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.¹³⁻¹⁴ 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-1sebocyte* dan keratinosit. 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.¹⁵⁻¹⁶

Tabel 1. Algoritma pengobatan pada manajemen *Acne vulgaris*¹⁷

	Ringan	Menengah	Berat
Terapi Lini Pertama	<i>Benzoyl peroxide</i> (BP) atau retinoid topikal -atau- Terapi kombinasi topikal** BP + antibiotik/retinoid + BP/retinoid + BP + antibiotik ⁵	Terapi kombinasi topikal** BP + antibiotik/retinoid + BP/retinoid + BP + antibiotik -atau- Antibiotik oral + retinoid topikal + BP -atau- Antibiotik oral + retinoid topikal + BP + antibiotik topikal ⁵	Antibiotik oral + terapi kombinasi topikal** BP + antibiotik/retinoid + BP/retinoid + BP + antibiotik -atau- Isotretinoin oral ⁵
Terapi Alternatif	Penambahan retinoid topikal/BP (jika belum digunakan) -atau- Pertimbangkan alternatif retinoid -atau- Pertimbangkan <i>dapsone</i> topikal ⁵	Pertimbangkan alternatif terapi kombinasi -atau- Pertimbangkan perubahan dalam antibiotik oral -atau- Penambahan kombinasi kontrasepsi oral/spironolakton oral (wanita) -atau- Pertimbangan isotretinoin oral ⁵	Pertimbangkan perubahan dalam antibiotik oral -atau- Penambahan kombinasi kontrasepsi oral/spironolakton oral (wanita) -atau- Pertimbangan isotretinoin ⁵

Keterangan: **obat dapat diresepkan dalam *fixed combination product* atau komponen yang terpisah.

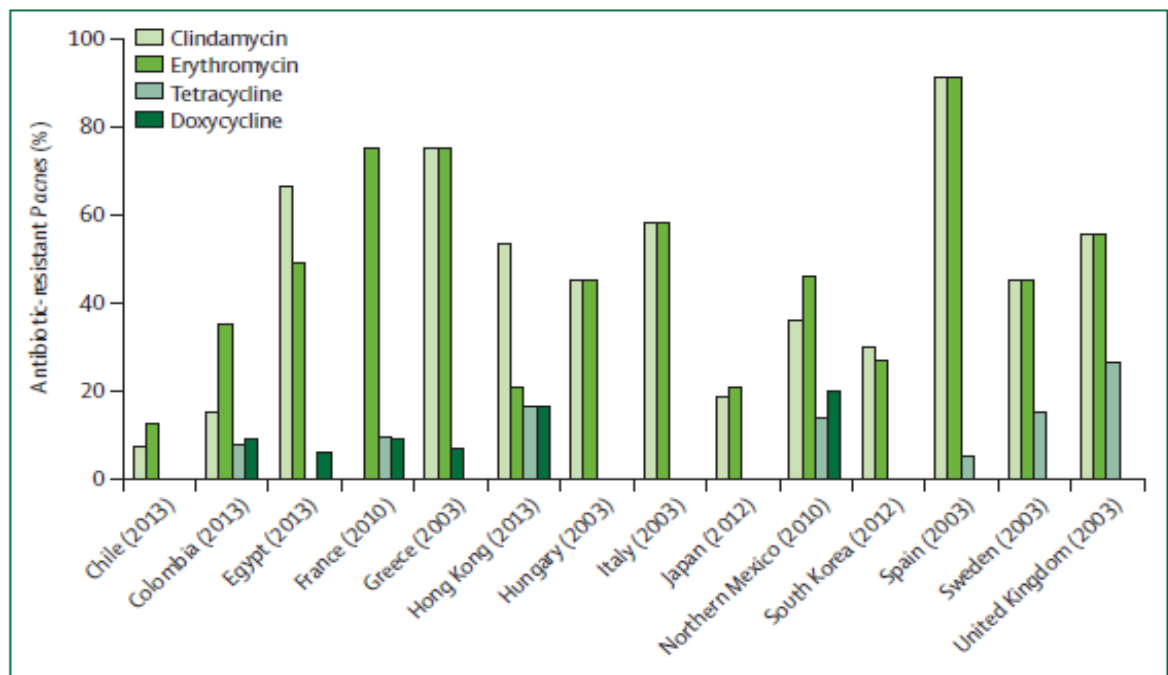


Figure 3: Topical and oral antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in different countries^{8-14, 47-52}

Penggunaan dan resistensi antibiotic sebagai isu global

Ketahanan *Propionibacterium acnes* terhadap antibiotik pertama kali dilaporkan di Amerika Serikat pada tahun 1979. Sejak itu, *Propionibacterium acnes* resisten antibiotik telah dilaporkan di bagian lain dunia, dan kecenderungan terhadap peningkatan resistensi antibiotik. diamati di Inggris. Di antara studi yang dilaporkan, resistensi terhadap eritromisin dan klindamisin adalah yang paling umum, diikuti oleh resistensi terhadap antibiotik tetrasiklin.¹⁸

Meskipun terdapat beban antibiotik yang sangat besar dalam komunitas dermatologi, informasi kuantitatif tentang penggunaan antibiotik untuk secara khusus mengobati jerawat sangat terbatas. Di Amerika Serikat, dermatologis mewakili 1% atau kurang dari populasi dokter, tetapi

meresepkan hampir 5% dari semua antibiotik. Sekitar 8% dari semua antibiotik yang diresepkan di Inggris dianggap untuk indikasi dermatologis. Krusial, tidak ada penelitian longitudinal dari penggunaan antibiotik topikal atau oral di jerawat ada. Fakta bahwa orang dengan jerawat sering mengambil program jangka panjang antibiotik tunggal, biasanya 3-6 bulan, akan menghasilkan paparan pada berbagai konsentrasi dan meningkatkan kejadian resistensi.¹⁹⁻²⁰

Pada akhir 2014, Dewan Penasehat Presiden AS untuk Sains dan Teknologi melaporkan inisiatif yang diusulkan yang melibatkan tiga strategi untuk mengatasi peningkatan masalah resistensi antibiotik: kontrol yang lebih baik melalui penatalaksanaan penggunaan antibiotik, peningkatan surveilans patogen resisten antibiotik, dan pengembangan antibiotik

baru yang lebih efektif.²¹ Di Inggris, *the National Institute for Health and Care Excellence* merilis rancangan pedoman tentang penatalaksanaan antimikroba untuk konsultasi, yang merekomendasikan pemantauan dan penilaian pra-naskah antibiotik, dokumentasi alasan resep, dan diskusi pasien tentang mengapa antimikroba mungkin bukan pilihan terbaik.²² Dalam editorial Carl Nathan dan Otto Cars²³ menyoroti bahwa komunitas perawatan kesehatan tidak mengikuti perkembangan kemampuan banyak patogen untuk mengembangkan resistensi terhadap antibiotik, yang merupakan perhatian global utama. Komentar ini termasuk seruan untuk bertindak yang menunjukkan bahwa dokter dapat bertindak tidak hanya secara individu dan medis, tetapi juga secara kolektif, untuk membujuk pejabat terpilih untuk menanggapi rekomendasi panel ahli dan para pemimpin nasional dengan undang-undang, peraturan, penegakan, dan kerjasama yang diperlukan untuk pastikan penggunaan antibiotik yang tepat.²⁴

Resistensi Antibiotik pada *Propionibacterium acnes*

Penelitian yang dilakukan pada pasien berjerawat di Perancis, menunjukkan 75,1% dari pasien adalah pembawa strain *Propionibacterium acnes* resisten terhadap eritromisin dan 9,5% untuk tetrasiklin. Seratus persen strain resisten terhadap tetrasiklin juga resisten terhadap

doksisiklin.²⁵ Dalam kelompok studi umum di Meksiko bagian utara, resistensi paling banyak terhadap azitromisin yakni 82%, diikuti oleh trimethoprim/sulfametoksazol (68%) dan eritromisin (46%). Di sisi lain, semua strain yang terisolasi rentan terhadap minosiklin.²⁶

Trimethoprim/sulfametoksazol bukan terapi lini pertama dalam pengobatan jerawat, menurut hipotesis dari Gonzalez, penyebab tingginya kejadian resistensi trimethoprim/sulfametoksazol dikarenakan penggunaan berlebihan oleh klinisi dan trimethoprim/sulfametoksazol termasuk ke dalam obat *over the counter* (OTC) yang dijual secara bebas.²⁶

Dalam penelitian Moon, *et al*²⁷ pada pasien Korea yang berjerawat, secara signifikan lebih banyak isolat *Propionibacterium acnes* yang resisten terhadap eritromisin (26,7%) dan klindamisin (30%) dibandingkan dengan antibiotik lain yang diuji, dan pola yang sama terlihat di sebagian besar negara. *Propionibacterium acnes* mengakuisisi resistensi silang terhadap eritromisin dan klindamisin sebagai akibat mutasi titik pada 23S rRNA yang memberikan resistansi untuk antibiotik makrolida. Di Korea, klindamisin menjadi tersedia sebagai obat OTC pada tahun 2001; setelah itu, telah menjadi antibiotik topikal yang paling sering digunakan untuk perawatan jerawat. Penggunaan klindamisin secara sembarangan dapat menyebabkan frekuensi

resistensi yang tinggi di antara pasien jerawat Korea, dan baru-baru ini telah beralih ke obat topikal yang membutuhkan resep dokter.²⁷

Tabel 2. Persentase Kejadian Resistensi Antibiotik pada *Propionibacterium acnes*

Hasil studi pada:	Resistensi Antibiotik pada <i>Propionibacterium acnes</i> :	
	Nama antibiotik	Persentase (%)
12 rumah sakit dan 31 klinik praktek swasta, Perancis	Eritromisin	75,1
	Tetrasiklin	9,5
	Doksisiklin	100
Meksiko bagian utara	Klindamisin	36
	Eritromisin	46
	Azitromisin	82
	Tetrasiklin	14
	Minosiklin	0
	Levofloksasin	4
	TMP/SMX	68
	Doksisiklin	20
<i>Dermatology Clinic of Hanyang University Hospital</i> , Korea Selatan	Tetrasiklin	3,3
	Minosilin	10
	Doksisiklin	6,7
	Klindamisin	30
	Eritromisin	26,7
	TMP/SMX	6,7
	Levofloksasin	0
<i>Tokyo Women's Medical University</i> , Jepang	Amoksisilin	0
	Sefaklor	0
	Cefditoren	0
	Faropenem	0
	Levofloksasin	4,3
	Eritromisin	23,2
	Klaritromisin	23,2
	Spiramisin	21,7
	Klindamisin	18,8
	Doksisiklin	4,3
	Minosiklin	0
	Asam fusidik	0
<i>FLITC (a secondary referral skin clinic)</i> , Hong Kong	Klindamisin	45,3
	Eritromisin	20,9
	Eritromisin, klindamisin	4,7
	Minosiklin, klindamisin	11,6
	Tetrasiklin, doksisiklin, minosiklin	1,2
	Tetrasiklin, doksisiklin, klindamisin	1,2
	Tetrasiklin, doksisiklin, minosiklin, klindamisin	4,7
Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung, Indonesia	Tetrasiklin	12,9
	Eritromisin	45,2
	Klindamisin	61,3
	Doksisiklin	0
	Minosiklin	0

Penelitian dari Nakase²⁸ menyatakan bahwa mutasi 16S rRNA untuk resistensi tetrasiklin dan mutasi 23S rRNA untuk ketahanan makrolida pada *Propionibacterium acnes* disebabkan oleh penggunaan agen antimikroba. Uji kepekaan antimikroba dilakukan pada 69 isolat *Propionibacterium acnes* dan 58 isolat *S. epidermidis* yang dikumpulkan dari 91 pasien dengan *acne vulgaris*. Semua strain *Propionibacterium acnes* rentan terhadap beta laktam, dan mengurangi kerentanan pada nadifloksasin (fluorokuinolon) dan doksisisiklin (tetrasiklin) yang ditemukan dalam tiga strain (4,3%) serta 16 strain dari makrolida dan klindamisin (23,2%) resisten terhadap agen tersebut. Resistensi terhadap tetrasiklin disebabkan oleh perlindungan ribosom dan mutasi titik pengikatan obat.²⁹

Dalam penelitian Luk, et al¹⁷ pada pasien di Hong Kong, empat puluh tujuh (54,8%) strain ditemukan resisten terhadap satu atau lebih antibiotik. Empat puluh enam (53,5%), 18 (20,9%), 14 (16,3%), 14 (16,3%) dan 14 (16,3%) strain resisten untuk klindamisin, eritromisin, tetrasiklin, doksisisiklin dan minosiklin masing-masing. Sepuluh strain (11,6%) memiliki resistensi silang antara antibiotik MLS (eritromisin atau klindamisin), satu strain (1,2%) memiliki ketahanan silang di antara siklus dan 14 strain (16,4%) memiliki resistansi silang antara MLS dan antibiotik siklin. Regresi logistik biner menunjukkan

hubungan antara resistensi antibiotik MLS dengan peningkatan usia sedangkan resistensi siklin dikaitkan dengan durasi pengobatan.

Prevalensi *Propionibacterium acnes* resisten antibiotik bervariasi di berbagai belahan dunia. Angka prevalensi yang tinggi di antara negara-negara Eropa, dengan resistensi eritromisin/klindamisin berkisar dari 45% hingga 91% dan resistensi tetrasiklin dari 5% menjadi 26,4% (kecuali Italia dan Hungaria yang memiliki 0%). Di Asia, ada perbedaan besar dalam prevalensi *Propionibacterium acnes* resisten antibiotik antara berbagai negara Asia. Misalnya di Jepang, tingkat resisten eritromisin/klindamisin hanya 4% dan tetrasiklin/doksisisiklin dengan 2%. Di Korea, penelitian terbaru hanya menemukan satu dari 33 strain (3,2%) yang diisolasi resisten terhadap klindamisin dan penulis berpendapat bahwa *Propionibacterium acnes* resisten antibiotik belum berkembang cukup baik di Korea. Resistensi *Propionibacterium acnes* terhadap antibiotik oleh Nurwulan³⁰, diperoleh tetrasiklin sebesar 12,9%, eritromisin 45,2%, dan klindamisin 61,3%. Pada doksisisiklin dan minosiklin tidak didapatkan resistensi.

Rekomendasi dalam Penggunaan Antibiotik pada Terapi Pengobatan Jerawat untuk Pencegahan Perkembangan Resistensi

Sama sekali tidak ada keraguan bahwa terapi antibiotik untuk jerawat meningkatkan kejadian resistensi. Efek resistensi propionibakteri pada manajemen jangka panjang jerawat dengan antibiotik tidak dapat diprediksi secara akurat. Skenario 'kasus terburuk' mungkin adalah, dalam 5-10 tahun, hampir semua strain *Propionibacterium acnes* akan resisten terhadap eritromisin dengan konsekuensi hilangnya kemanjuran klinis dari terapi eritromisin. Masih banyak penelitian yang perlu dilakukan untuk memahami epidemiologi resistensi dan signifikansi klinis dari strain yang resisten, tetapi kita tidak harus menunggu sampai terlambat untuk memodifikasi cara kita menggunakan antibiotik untuk mengobati jerawat. Pemilihan terapi antimikroba harus selalu mempertimbangkan empat faktor - keampuhan, keamanan, biaya dan resistensi. Daftar delapan poin berikut ini dirancang untuk membantu semua orang meresepkan antibiotik dengan cara yang harus meminimalkan seleksi dan penyebaran strain *Propionibacterium acnes* yang resisten: (1) jangan meresepkan antibiotik kecuali benar-benar diperlukan; (2) pergunakan antibiotik sesingkat mungkin yakni minimum 6 bulan untuk oral dan 3 bulan untuk terapi topikal; kemudian

berhenti (3) ketika perawatan lebih lanjut diperlukan, gunakan kembali antibiotik yang sama (kecuali kehilangan khasiatnya); (4) menggunakan benzoil peroksida selama minimal 5-7 hari diantara jadwal minum antibiotik untuk menghilangkan organisme resisten dari kulit; (5) menerapkan kebijakan penggunaan antibiotik dan patuh padanya; (6) hindari penggunaan terapi oral dan topikal bersamaan dengan antibiotik yang berbeda secara kimia; (7) menekankan pentingnya kepatuhan yang baik terhadap pasien dan memastikan mereka diberi nasihat yang cukup tentang cara menggunakan/mengambil obat mereka dengan benar; (8) mendidik ulang pasien untuk tidak mengharapkan persediaan obat alternatif yang tiada habisnya.

Kesimpulan

Kejadian resistensi antibiotik pada pengobatan jerawat telah meningkat di berbagai negara yang dapat berdampak pada tidak efektifnya antibiotik yang biasa digunakan, oleh karena itu perlu dilakukan pemilihan dan pengawasan yang lebih ketat pada pasien jerawat agar tidak terjadi resistensi antibiotik.

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 Dra. Rr. Sulistyaningsih, M.Kes., Apt. selaku dosen pembimbing yang membantu penulis dalam menyelesaikan artikel review ini

Daftar Pustaka

1. Kalangi, SJR. 2013. Histologi Kulit. Jurnal Biomedik. 5(3):12-20.
2. Purwaningsih S, Salamah E, Budiarti TA. 2014. Formulasi Skin Lotion dengan Penambahan Karagenan dan Antioksidan Alami dari *Rhizophora mucronata* Lamk. V(1):55–62.
3. Susetiaty, DA, Febrina RP dan Dwi RAW. 2009. Terapi akne inflamasi dengan azitromisin dosis denyut-kasus seri. Berkala ilmu kesehatan kulit dan kelamin. 21(1): 79-83.
4. Dinar, NM dan Soraya RM. Review: efek samping penggunaan isotretinoin sebagai obat jerawat terhadap kehamilan. Farmaka. 14(1): 149-163.
5. Resti R dan Hendra TS. 2015. Treatment for *Acne vulgaris*. J. Majority. 4(2): 87-95.
6. Walsh, TR, John E, Brigitte D. 2016. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. Lancet Infect Dis. Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Heath Hospital, Cardiff, UK.
7. Das S dan RV Reynolds. 2014. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. Am J Clin Dermatol. Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.
8. Dawson AL dan Dellavalle RP. 2013. Clinical review: Acne vulgaris. 346:30-33.
9. Arrington EA, Patel NS, Gerancher K, Feldman SR. Combined oral contraceptives for the treatment of acne: a practical guide. Cutis. 2012;90:83-90.
10. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(6):CD004425.
11. Harper JC. Should dermatologists prescribe hormonal contraceptives for acne? Dermatol Ther. 2009;22:452-457.
12. Rabe T, Kowald A, Ortmann J, Rehberger-Schneider S. Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. Gynecol Endocrinol. 2000;14:223-230.
13. 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.
14. 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>
15. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. 1996;1996–8.
16. 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.
17. Zaenglein, et al. 2016. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 74(5): 945-973.
18. Luk, et al. 2011. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.
19. Jesitus J. Dermatologists contribute to overuse of antibiotics. Dermatology Times, Oct 1, 2013.<http://dermatologytimes.modern>

- medicine.com/dermatology-times/news/dermatologistscontribute-overuse-antibiotics?page=full (accessed Jan 11, 2016).
20. Clark C. Antibiotic use for acne reducing effectiveness elsewhere, says leading dermatologist. *Pharm J* 2014; 293: 7820–821.
21. Executive Office of the President and President's Council of Advisors on Science and Technology. Report to the president on combating antibiotic resistance. September, 2014. https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/PCAST/pcast_carb_report_sept2014.pdf.
22. The Lancet. Antimicrobial espionage? *Lancet* 2015; 385: 746.
23. Nathan C, Cars O. Antibiotic resistance—problems, progress, and prospects. *N Engl J Med* 2014; 371: 1761–63.
24. Das P, Horton R. Antibiotics: achieving the balance between access and excess. *Lancet* 2016; 387: 102–104.
25. Dumont-Wallon, *et al.* 2010. Bacterial resistance in French acne patients. *International Journal of Dermatology*. 49:283-288.
26. Gonzalez, R, *et al.* 2010. In vitro antimicrobial susceptibility of *P.acnes* isolated from acne patients in northern Mexico. *International Journal of Dermatology* 49:1003-1007.
27. Moon, SH, *et al.* 2012. Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients. *Journal of Dermatology*. 39:1-5.
28. Nakase, K, *et al.* 2014. Relationship between the severity of acne vulgaris and antimicrobial resistance of bacteria isolated from acne lesions in a hospital in Japan. *Journal of Medical Microbiology*. 63:721-728.
29. Ross, JI, *et al.* 2003. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 148, 467–478.
30. Nurwulan F. Kepekaan *Propionibacterium acnes* terhadap beberapa antibiotik pada penderita akne vulgaris. Bandung: Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Universitas Padjadjaran; 2006.