

Morfogen Yang Terlibat Dalam Munculnya Penyakit Kulit

Rani Kurnia Illahi, Sri Widyaningsih, Silvi Perbriyeni, Vanesa Cinta Efandri, Siska Alicia Farma

*Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang
Jl. Prof. Dr. Hamka Air Tawar Barat, Kecamatan Padang Utara, Kota Padang*

Email: ranikurnia716@gmail.com

ABSTRAK

Penyakit kulit merupakan kondisi medis kompleks yang melibatkan berbagai mekanisme patologis. Meskipun peran morfogen dalam regulasi perkembangan embrio telah diketahui, penelitian terbaru telah mulai mengeksplorasi kemungkinan keterlibatan morfogen dalam munculnya penyakit kulit. Morfogen, sebagai molekul sinyal kunci, memiliki potensi untuk mempengaruhi diferensiasi sel, pertumbuhan jaringan, dan pembentukan pola sel dalam konteks kulit. Penelitian pada model hewan dan kultur sel telah mengungkapkan bahwa beberapa morfogen, seperti faktor pertumbuhan transforming growth factor-beta (TGF- β), bone morphogenetic proteins (BMPs), dan Wnt, dapat memainkan peran dalam regulasi siklus sel, proliferasi, dan diferensiasi sel-sel kulit. Perubahan dalam ekspresi dan aktivitas morfogen ini dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit kulit, termasuk dermatitis, psoriasis, dan kanker kulit. Selain itu, hubungan antara jalur sinyal morfogen dan respons inflamasi pada kulit juga menjadi fokus penelitian. Kemampuan morfogen untuk memodulasi respon imun dapat mempengaruhi keparahan dan progresi penyakit kulit inflamatori, seperti dermatitis atopik. Namun, meskipun temuan-temuan ini menarik, pemahaman tentang peran morfogen dalam patofisiologi penyakit kulit masih dalam tahap awal. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan secara tepat bagaimana morfogen berinteraksi dengan jalur-jalur sinyal yang dikenal terlibat dalam penyakit kulit, serta apakah pengaturan morfogen dapat menjadi target terapeutik yang efektif. Dengan menggali lebih dalam hubungan antara morfogen dan penyakit kulit, kita dapat mendapatkan wawasan baru yang mungkin membuka jalan untuk pengembangan terapi yang inovatif dan terarah pada tingkat molekuler untuk mengatasi tantangan pengobatan penyakit kulit.

Kata kunci: Morfogen, Skin, Skin disease

PENDAHULUAN

Organ terluas yang menutupi seluruh permukaan tubuh manusia adalah kulit. Kulit memiliki peran penting untuk menunjang hidup manusia, salah satunya sebagai indera peraba manusia. Karena letaknya paling luar, kulit merupakan bagian yang secara langsung akan menerima rangsangan seperti sentuhan, rasa sakit dan pengaruh lainnya dari luar, sehingga berbagai penyakit sering kali menyerang kulit.

Kulit adalah organ terbesar dalam tubuh, dan berfungsi sebagai pelindung terhadap cedera, memiliki sifat fleksibel dan kaku yang diatur oleh jenis molekul yang diekspresikan dalam setiap sel yang memungkinkan asosiasi dan komunikasi yang tepat antar sel individual. Namun, sifat-sifat ini sangat terganggu pada banyak penyakit kulit bawaan, atau genodermatosis sekelompok kelainan dermatologis yang disebabkan oleh mutasi genetik.

Beberapa jenis sel berbeda baik yang berasal dari mesenkim maupun epitel membentuk kulit: epidermis yang berasal dari ektodermal terdiri dari keratinosit, dan dermis di bawahnya terdiri dari populasi sel mesenkim heterogen yang mencakup fibroblas yang mensekresi matriks jaringan ikat. Pada semua epitel skuamosa berlapis, seperti epidermis, esofagus, dan kornea, terdapat keratinosit yang tidak berdiferensiasi dan berdiferensiasi yang mengekspresikan filamen perantara keratin tipe I (asam) dan tipe II (dasar), serta protein struktural yang diperlukan untuk adhesi antar sel.

Menempati peringkat ketiga dari sepuluh besar penyakit yang diderita pada pasien rawat jalan di rumah sakit se Indonesia, seharusnya penyakit kulit tidak dianggap sebelah mata. Beberapa hal dari luar penyebab timbulnya penyakit kulit yaitu kurangnya kesadaran akan kebersihan lingkungan sekitar, perubahan iklim yang ekstrim, udara, serta alergi terhadap sesuatu hal. Buruknya perilaku perawatan pada pasien diabetes adalah salah satu contoh kasus yang menyebabkan penyakit di kulit sulit sembuh (Haryanto, 2024). Namun faktor kebersihan lingkungan berperan besar terhadap penyakit kulit tersebut jika dikaitkan data dari Badan Pusat Statistik Republik Indonesia tahun 2020 yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan penduduk miskin menjadi 26,42 juta jiwa dari sebelumnya pada tahun 2019 sebesar 26,07 jiwa (Hanin,2021).

Penyakit kulit dapat menyerang siapa saja dan dapat menyerang pada bagian tubuh mana pun. Penyakit kulit salah satu penyakit yang sering dijumpai pada negara beriklim tropis seperti Indonesia. Data Profil Kesehatan Indonesia 2010 menunjukkan bahwa penyakit kulit menjadi peringkat ketiga dari sepuluh penyakit terbanyak pada pasien rawat jalan dirumah sakit seIndonesia (Kemenkes, 2010). Kejadian penyakit kulit di Indonesia masih tergolong tinggi dan menjadi permasalahan yang cukup berarti. Hal tersebut karena kurangnya kesadaran dan ketidakpedulian masyarakat terhadap lingkungan sekitar yang menyebabkan penularan penyakit kulit sangat cepat. Berbagai penyakit kulit dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti lingkungan dan kebiasaan sehari-hari yang buruk, perubahan iklim, virus, bakteri, alergi, daya tahan tubuh dan lain-lain (Pardiansyah, 2015).

Penyakit kulit termasuk penyakit yang umum terjadi dan dapat muncul secara tak terduga. Yaitu suatu kondisi yang terjadi pada saat lapisan luar tubuh mengalami masalah seperti iritasi dan meradang. Sehingga menyebabkan kulit terjangkit menjadi gatal, bersisik, memerah, luka hingga cacat. Banyak faktor yang menyebabkan kulit terjangkit penyakit kulit menular, diantaranya infeksi bakteri, virus, jamur dan parasit. Dalam diagnosis penyakit kulit sangatlah complex karena bisa jadi beberapa penyakit memiliki gejala yang sama sehingga memerlukan seorang pakar dalam bidang dermatology (Caniago dan Sumijan,2020).

Penyakit dan gangguan pada kulit dapat disebabkan oleh berbagai faktor diantaranya yaitu infeksi mikroorganisme, daya tahan tubuh, reaksi alergi serta lingkungan dan kesehatan diri yang buruk. Kulit yang terserang penyakit akan menimbulkan banyak akibat diantaranya yaitu gatal, kulit tidak dapat merasakan apapun, kegagalan fungsi kulit, mengganggu penampilan dan aktivitas penderitanya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian yang menggunakan metode literature review. Tinjauan literatur merupakan sesuatu yang vital karena sebuah gagasan dan tujuan mengenai topik utama dari penelitian terkait dapat muncul dari sana (Ridwan dkk, 2021). Metode ini meliputi pengumpulan dan karakterisasi data, analisis, dan interpretasi hasil.

Studi literatur dilakukan dengan mengumpulkan data dari berbagai penelitian yang telah dipublikasi dalam jurnal nasional dan internasional terakreditasi seperti Journal eProceedings of Engineering, Jurnal Kedokteran STM (Sains dan Teknologi Medik), Jurnal Kebidanan, Jurnal Cermin Dunia Kedokteran, Jurnal Ilmu Kesehatan, Jurnal Intisari Sains Medis, Jurnal Informasi Dan Teknologi, *Journal Cold Spring Harbor perspectives in medicine* dan Jurnal Biomedik (JBM). Selain itu, sumber kedua yang kami peroleh dari berbagai buku yang membahas mengenai kulit salah satu contohnya yaitu buku yang membahas mengenai dermatologi yang berjudul Buku Ajar Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Dasar Diagnosis Dermatologi.

Data yang didapatkan merupakan bersifat data kualitatif. Data kualitatif tersebut diolah melalui suatu proses pemilihan data dari berbagai sumber yang kemudian data tersebut disederhanakan menjadi suatu penjelasan yang disajikan menjadi berbentuk naratif selanjutnya ditarik kesimpulan secara bertahap dengan mempertimbangkan dan memperhatikan perkembangan perolehan data.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil literatur review terdapat beberapa jenis penyakit kulit diantaranya psoriasis, kusta atau hansen, dermatitis, scabies, panu, cacar dan lain-lain. Kulit yang paling sering atau umum ditemukan yaitu diantaranya abrasi atau hilangnya lapisan epidermis, kulit menjadi kasar, kering, bersisik dan biasanya berada pada area tangan dan kaki (Isro'in dan Andarmoyo, 2012). Acne vulgaris adalah penyakit kulit umum dan ditandai oleh adanya peradangan, baik terbuka maupun tertutup seperti komedo, papula, pustula, dan nodul. Di dalam folikel, minyak membawa sel kulit mati ke permukaan kulit. Jika folikel pada kelenjar kulit tersumbat, maka menyebabkan tumbuhnya jerawat di permukaan kulit. Sebagian besar jerawat ditemukan di wajah, leher, punggung, dada, dan bahu (Miller, 2014). Selain itu, acne vulgaris dipengaruhi oleh hormon dan growth factors, terutama insulin-like growth factor (IGF-1) yang bekerja pada kelenjar sebacea dan keratinosit folikel rambut (Syhaputra, 2021).

Pada ibu hamil juga terdapat penyakit kulit misalkan Impetigo herpetiformis diduga terkait dengan perubahan hormonal yang terjadi pada kehamilan, terjadi pada trimester ketiga dan sering dikaitkan dengan hipokalsemia Impetigo herpetiformis (IH) adalah penyakit kulit pada kehamilan yang dapat mengancam jiwa. Menurut beberapa bukti seperti riwayat keluarga, faktor genetik dapat mempengaruhi perkembangan IH. Sebagian besar kasus psoriasis pustular generalisata tanpa riwayat psoriasis vulgaris membawa mutasi homozigot atau senyawa heterozigot dari Interleukin 36 Receptor

Antagonist (IL36RN) yang mengkode antagonis reseptor IL-36. Lesi yang khas adalah bercak eritematosa dengan pustula steril berkelompok marginal, terutama muncul di daerah fleksural, karena meluas secara sentrifugal, dapat menimbulkan erosi dan krusta, dan bahkan dapat menjadi impetiginisasi(Toriqoh,2022).

Adapun penyakit lainnya yaitu Pemfigoid gestasional adalah penyakit autoimun, sangat mirip dengan pemfigoid bulosa, hampir secara eksklusif berhubungan dengan kehamilan dan juga dapat terjadi pada tumor trofoblas, mola hidatidosa, atau koriokarsinoma . biasanya terlihat pada trimester terakhir atau kadang-kadang pada trimester kedua. Lesi pertama kali muncul sebagai striae dan kemudian menyebar ke payudara, lengan, atau paha. Area periumbilikal adalah karakteristik pada penyakit ini. Lesi muncul dengan gambaran vesikular, targetoid kehamilan, papula polisiklik annular, atau plak namun bula tidak tampak. Modulasi keseimbangan T helper tipe 1 (Th1) dan T helper tipe 2 (Th2) ibu dianggap berkontribusi terhadap memburuknya penyakit yang dimediasi Th2 seperti dermatitis atopik, dan peningkatan penyakit kulit yang dimediasi Th1, seperti psoriasis selama kehamilan(Cohen et al,2018).

Jenis penyakit yang sering terjadi pada hewan yaitu skabies. Skabies adalah penyakit kulit menular yang disebabkan oleh penyusupan organisme ke dalam tubuh dan sensitisasi terhadap *Sarcoptes scabiei* varian hominis dan produknya.Penyakit ini ditandai dengan gejala gatal pada malam hari karena aktifitas *Sarcoptes scabiei* yang lebih tinggi pada suhu yang lembab dan panas (Setiyaningsih,2018).Penyakit ini dulu dikenal sebagai gatal 7 tahun, yaitu penyakit kulit menular yang menyerang manusia dan binatang. Dalam klasifikasi World Health Organization (WHO), skabies dikelompokkan sebagai water-related diseases. Penyebabnya adalah *Sarcoptes scabiei*, yaitu kutu parasit yang mampu menggali terowongan di kulit dan menyebabkan rasa gatal. Ini adalah masalah kesehatan yang signifikan di banyak negara berkembang dan dinyatakan sebagai penyakit kulit yang terabaikan oleh organisasi kesehatan dunia (Oktavia dkk,2021).Hasil penelitian ini menunjukkan prevalensi skabies berhubungan dengan jenis kelamin, yaitu penyakit skabies lebih banyak pada jenis kelamin laki-laki yang berarti laki-laki lebih berisiko terinfeksi skabies dibandingkan perempuan. Pada penelitian ini didapatkan lebih banyak laki-laki yang terkena skabies, kemungkinan dapat disebabkan karena aktivitas laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Hal tersebut juga disebabkan karena laki-laki kurang memperhatikan kebersihan diri dibandingkan perempuan yang tentunya kebersihan berpengaruh terhadap kejadian skabies. Pada dasarnya skabies mengenai keluarga dan masyarakat di seluruh dunia. Namun yang perlu diwaspadai adalah pengaruh lingkungan yang padat, tempat umum yang sering dikunjungi banyak orang, penggunaan barang secara bergantian, kemudian faktor higienitas yang buruk dapat meningkatkan risiko tertularnya penyakit skabies (Setiyaningsih,2018).

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit inflamasi kulit yang sifatnya gatal, kemerahan dan kronis dimana hal ini berhubungan dengan peningkatan kadar serum IgE, gangguan fungsi sawar kulit, dan sensitisasi terhadap makanan dan alergen lingkungan. Pada DA kulit menjadi kering, hal ini berhubungan dengan disfungsi

permeabilitas sawar epidermis yaitu hilangnya fungsi mutasi gen filaggrin (FLG). Gen ini mengkode protein profilargin sebagai struktur protein FLG pada diferensiasi kompleks epidermal (Pandaleke,2014).

Penelitian ini memberikan hasil bahwa kadar leptin berkorelasi negatif dengan tingkat keparahan DA (SCORAD), yang berarti terdapat korelasi negatif antara kadar leptin dengan tingkat keparahan DA. Leptin sendiri secara umum berperan dalam mengatur keseimbangan massa jaringan adipose dalam tubuh melalui respon secara sentral melalui rangsangan pada hipotalamus untuk meningkatkan atau menurunkan asupan makanan dan meningkatkan atau menurunkan penggunaan energi. Kerja leptin secara perifer adalah melalui ikatan leptin dengan reseptor yang terdapat pada beberapa organ tubuh termasuk kulit.

Adanya ikatan leptin dan reseptornya di kulit dapat memicu proliferasi serta diferensiasi sel-sel keratinosit dan fibroblast, serta supresi produksi sitokin Th2 dan peningkatan sekresi sitokin Th1b yang menyebabkan adanya ketidak seimbangan dari Th1 terhadap Th2 yang kemudian disertai dengan peningkatan sekresi sitokin, seperti IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13. Interleukin 4, IL-5 dan IL-13 yang kemudian menyebabkan maturasi dari limfosit B menjadi sel plasma yang kemudian akan meningkatkan produksi dari level Ig E dan eosinofil serta menginduksi molekul adesi yang terlibat pada migrasi sel inflamasi ke lesi kulit, sehingga timbul DA.8 Terdapat beberapa penelitian yang menghubungkan nilai kadar leptin dengan derajat keparahan DA (SCORAD) (Ariwangsa, 2019). Morbus Hansen (MH) adalah penyakit infeksi granulomatos kronik yang disebabkan oleh Mycobacterium leprae. Bakteri ini menginfeksi jaringan mukokutaneus dan saraf perifer.1MH merupakan salah satu penyakit tertua; dikenal pula dengan sebutan kusta sejak tahun 1400 SM dan tersebar di seluruh dunia meski paling sering dijumpai di negara tropis dan subtropis.Berdasarkan tipe MH, didapatkan tipe multibasiler (MB) sebesar 92,7%. Berdasarkan reaksi MH, didapatkan 14,5% pasien dengan reaksi erythema nodosum leprosum (ENL), tidak didapatkan pasien reaksi reversal. Mayoritas penderita MH di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Bali Mandara periode Januari 2018-Desember 2020 adalah laki-laki, kelompok usia 25-44 tahun, tipe multibasiler dengan reaksi erythema nodosum leprosum (ENL)(Aviana dkk,2022).

Vitiligo adalah kelainan kulit dengan penyebab multifaktorial dan patogenesis kompleks yang masih belum sepenuhnya diketahui.Teori patogenesis vitiligo yang paling diterima adalah faktor genetik dan non genetik yang mempengaruhi fungsi melanosit dan mengarah pada kerusakan autoimun melanosit. Terdapat pendapat lain seperti cacat melanosit, kerusakan neurogenik, kerusakan biokimia, autotoksisitas dan lain – lain. Beberapa gen yang berperan pada fungsi imun dikaitkan dengan kerentanan

terkena vitiligo universal, yaitu MHC, CTLA4, IL10, PTPN22, MBL2 dan NALP.5 GWA (Genome-wide Association) meneliti pasien vitiligo ras Kaukasia dan juga keluarganya, ditemukan setidaknya gen marker berbeda yang dapat meningkatkan risiko vitiligo.Tujuh dari sepuluh pasien vitiligo universal memiliki penanda gen yang rentan terhadap penyakit autoimun, dan beberapa penanda gen ini mempengaruhi fungsi

imun dan pembentukan tirosinase yaitu enzim utama biosintesis melanin dan autoantigen pada vitiligo universal. Penatalaksanaan vitiligo meliputi medikamentosa (topikal kortikosteroid, topikal calcineurin inhibitor, kortikosteroid sistemik) (Saptari, 2019). Kulit adalah antarmuka antara organisme dan lingkungan. Kebutuhan untuk mengatasi lingkungan sangat penting dan ada kebutuhan bagi spesies yang berhasil untuk dapat menghasilkan integumen dengan fenotipe yang berbeda dengan cepat. Diusulkan bahwa pembentukan pelengkap kulit dapat dibagi menjadi dua tahap (Dhouailly, 1973; Hardy, 1992). Pada tahap pertama, plak epitel diinduksi sehingga pelengkap kulit dapat terbentuk. Fenotip dari pelengkap kulit ini dihilangkan pada tahap kedua dan dapat diubah jika terganggu pada tahap awal. Kami berhipotesis bahwa fenotip pelengkap kulit bergantung pada kode homeobox kulit spesifik posisi tubuh (Chuong, 1993). Kami menyarankan bahwa pola ekspresi unik dari gen homeobox (Scott, 1992) dalam domain pelengkap kulit menghalangi fenotipe pelengkap kulit tersebut (Chuong et al., 1993). Kombinasi dari faktor transkripsi ini mengarah pada ekspresi diferensial dari molekul lain seperti molekul adhesi atau siklin yang kemudian berkontribusi pada pembentukan fenotip pelengkap kulit yang berbeda.

Mekanisme untuk perbedaan pelengkap kulit ini lebih fleksibel daripada ketergantungan pada gen spesifik pelengkap kulit, seperti "gen spesifik rambut" dan memungkinkan generasi cepat dari berbagai macam pelengkap kulit yang tersedia untuk seleksi alam dalam lingkungan yang terus berubah selama evolusi.

Variasi genetik dalam suatu spesies juga mempengaruhi fenotip pelengkap kulit. Sebagai contoh, ada hampir seratus mutan tikus dengan pelengkap kulit yang berubah (Sundberg, 1994; Sundberg dan King, 1996). Penelitian molekuler dan patologis pada tikus-tikus ini akan memberikan wawasan tentang cacat molekuler yang mendasari pembentukan pelengkap kulit. Lebih lanjut, karena tikus transgenik dihasilkan untuk

menguji fungsi gen, kemungkinan hubungan molekuler pada kulit, dan pembentukan pelengkap kulit diamati sebagai kelainan yang tidak terduga pada integumen. Hal ini karena cacat pada kulit terlihat jelas dan biasanya tidak mematikan. Salah satu contoh dramatis adalah penemuan bahwa FGF 5 terdapat pada selubung rambut. Mutasi FGF 5 menyebabkan pemanjangan siklus rambut pada fase anagen dan bertanggung jawab atas rambut panjang tikus Anggora (Hebert et al., 1994). Temuan yang tidak terduga ini tidak hanya memberitahu kita bahwa FGF 5 terlibat secara fisiologis dalam mengatur pertumbuhan rambut, tetapi juga memberikan pemahaman baru tentang fungsi FGF 5.

Dermatomyositis merupakan penyakit langka yang menyebabkan gangguan inflamasi kronis otot dan kulit (Lin et al., 2014), penyakit tersebut diklasifikasikan sebagai salah satu Miopati Inflamasi Idiopatik (IIM) (Bendewald et al., 2010). Prevalensi dari dermatomyositis di dunia hingga hari ini belum diketahui secara pasti namun disinyalir kasus yang dilaporkan lebih banyak terjadi di Asia (Sontheimer, 2002). Dermatomyositis lebih rentan terjadi pada wanita dibandingkan dengan pria pada rentang usia 40-50 tahun (Bendewald et al., 2010). Gejala terjadinya dermatomyositis diawali dengan kelemahan otot, mialgia atau nyeri pada saat ditekan, munculnya ruam

kemerahan pada heliotrope disekitar mata, telangiectasias periungual, dan kutikula distrofik (Lin et al., 2014).

Etiologi Dermatomyositis diperkirakan melibatkan pengaruh genetik dan lingkungan. Faktor genetik menunjukkan bahwa pasien dengan jenis antigen Human Leukosit (HLA) memiliki risiko lebih tinggi terkena Dermatomyositis (O'Hanlon et al., 2005 dan Deakin, C. T et al.,2022). Sedangkan faktor lingkungan dipengaruhi oleh adanya infeksi dan penggunaan obat-obatan. Infeksi virus seperti coxsackie B, enterovirus dan parvovirus diduga berkaitan dengan dermatomyositis melalui induksi autoimunitas (Lener, 2016). Pada penelitian ini, kami memanfaatkan database GWAS dan PheWAS catalog untuk mengidentifikasi variasi gen yang berhubungan dengan Dermatomyositis. Dalam penelitian ini ditemukan gen ZBP1 memiliki ekspresi pada jaringan yang mempengaruhi Dermatomyositis.

PENUTUP

Kulit atau disebut juga jaringan integumen yang terdiri dari unsur-unsur epitelial, mesenkimal, glanduler dan neurovaskuler, bukan hanya merupakan pembungkus tubuh. Kulit memegang peranan yang penting dalam mempertahankan homeostasis. Pentingnya kulit bagi fisiologi tubuh secara umum dapat ditunjukkan dengan melihat timbulnya gangguan-gangguan sistemik yang serius pada kerusakan yang berat dan luas akibat luka bakar atau pada dermatitis eksoliatifa menyeluruh.

Penelitian dalam bidang dermatologi telah mengambil bagian dalam revolusi biologi molekuler dan memusatkan penelitian ilmiah yang mendasar tentang susunan kutaneus, dan hal tersebut telah memberikan jawaban-jawaban yang penting dalam pemahaman dan pengobatan penyakit kulit. Terdapat banyak faktor yang dapat menyebabkan gangguan atau penyakit pada kulit salah satunya keterlibatan morfogen. Faktor gen dapat terjadi apabila terjadi mutasi pada genetik yang mengganggu proses sebagaimana mestinya kulit bekerja dan berdasarkan penelitian-penelitian terdahulu membuktikan keterlibatan berbagai morfogen yang menyebabkan terjadinya penyakit kulit atau *skin disease*.

REFERENSI

- Ariwangsa, G. N. A., Wardhana, M., & Rusyati, L. M. M. (2019). Korelasi kadar leptin serum terhadap derajat penyakit dermatitis atopik. *Intisari Sains Medis*, 10(1).
- Aviana, F., Birawan, I. M., & Sutriani, N. N. A. (2022). Profil Penderita Morbus Hansen di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Bali Mandara Januari 2018-Desember 2020. *Cermin Dunia Kedokteran*, 49(2), 66-68.
- B. Sukahar, "*Sistem Pakar Diagnosa Penyakit Kulit Menggunakan Metode Forward dan Backward Chaining Berbasis Web*," Universitas Kanjuruhan Malang, 2014.
- Caniago,D dan Sumijan.2020. Akurasi dalam Mendeteksi Penyakit Kulit Menular

- menggunakan Gabungan Metode Forward Chaining dengan Certainty Factor. *Jurnal Informasi Dan Teknologi*,2(2):48-55
- Chuong, C.-M., Widelitz, R.B., dan Jiang, T.-X. (1993). Molekul adhesi dan homeoprotein dalam penentuan fenotipik pelengkap kulit. *J. Invest. Dermatol.* 101:10s-15s.
- Cohen S, Strowd LC, Pichardo RO.2018.Pemphigoid gestationis: a case series and review of the literature. *J Dermatolog Treat*,29(8):815– 818.
- Dermawan, D., & Halimah, E. (2017). Teknologi Induced Pluripotent Stem Cell (IPSC) Berbasis Metode 3D Hanging Drop Sebagai Terapi Genodermatosis Generasi Baru. *Farmaka*, 15(2), 108-118.
- DeStefano, G. M., & Christiano, A. M. (2014). The genetics of human skin disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 4(10).
- Dhouailly, D. (1973). Interaksi dermo-epidermal antara burung dan mamalia: diferensiasi pelengkap kulit. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 30:587-603.
- F. Nuraeni, Y. H. Agustin, and E. N. Yusup.(2016). “Aplikasi Pakar Untuk Diagnosa Penyakit Kulit Menggunakan Metode Forward Chaining Di Al Arif Skin Care Kabupaten Ciamis,” *Semin. Nas. Teknol. Inf. dan Multimed.*, 4(1): 55–60.
- Hanin, M. A., Patmasari, R., & Fuâ, R. Y. N. (2021). Sistem Klasifikasi Penyakit Kulit Menggunakan Convolutional Neural Network (cnn). *eProceedings of Engineering*, 8(1).
- Harlim, A. (2017). *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Dasar Diagnosis Dermatologi*.
- Haryanto, Amrullah, S., Pratama, S. F., Agustini, F., Pasmawati, Khairillah, Y. N., & Saun, A. U. (2024). The relationship between infection severity, wound categorization, and foot care in type 2 diabetes mellitus patients with recurring diabetic foot ulcers. *Medical Journal of Malaysia*, 79(1), 60–67.
- Hebert, JM, Rosenquist, T., Gotz, J., dan Martin, GR .(1994. FGF5 sebagai pengatur siklus pertumbuhan rambut: bukti dari mutasi yang ditargetkan dan spontan. *Sel* 78: 1018-1025.
- Irham, L. M., Puspitaningrum, A. N., Adikusuma, W., Mugiyanto, E., Brahmadi, A., Djalilah, G. N., ... & Septama, A. W. (2023). Identifikasi Variasi Gen yang Bersifat Missense/Nonsense Pada Dermatomyositis Dengan Memanfaatkan Database Genomik Dan Bioinformatik. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 27(1), 5-9.

- Isro'in, L. dan Andarmoyo, S. (2012). *Personal Hygiene*. In Yogyakarta: Graha Ilmu, pp. 1–51.
- Kementerian Kesehatan Indonesia. (2010). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2009*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Melizar and Z. Yunizar.(2016). “Sistem Pakar Diagnosa Penyakit Kulit pada Manusia Menggunakan Metode Dempster- Shafer,” *J. TIKA*, 1(1) :113–118.
- Miller, Laurence. (2014). *What Is Acne*. Bethesda: National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases.
- Mz, A. R., Wijaya, I. G. P. S., & Bimantoro, F. (2020). Sistem pakar diagnosa penyakit kulit pada manusia dengan metode dempster shafer. *Journal of Computer Science and Informatics Engineering (J-Cosine)*, 4(2):129-138.
- Oktavia, R., Effendi, A., & Silvia, E. (2021). Penelitian Retrospektif Pasien Skabies Berdasarkan Faktor Usia dan Jenis Kelamin di Poliklinik RS Pertamina Bintang Amin Periode 02 Januari 2016-31 Desember 2018. *ARTERI: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 2(2):36-42.
- Pandeleke T. A. dan Herry. E. J.(2014). Etiopatogenesis Dermatitis Atopi. *Jurnal Biomedik(JBM)*, 6 (2):76-83.
- Pardiansyah, R., (2015). *Association Between Personal Protective Equipment With the Irritant Contact Dermatitis in Scavengers*. Faculty of Medicine, Lampung University.
- Putri, D. D., Furqon, M. T., & Perdana, R. S. (2018). Klasifikasi Penyakit Kulit Pada Manusia Menggunakan Metode Binary Decision Tree Support Vector Machine (BDTSVM)(Studi Kasus: Puskesmas Dinoyo Kota Malang). *Jurnal Pengembangan Teknologi Informasi dan Ilmu Komputer*, 2(5): 1912-1920.
- Ridwan,M. Suhar, A. Bahrul ,U. Dan Fauzi M.(2021). Pentingnya Penerapan Literature Review pada Penelitian Ilmiah. *Jurnal Masohi* ,2(1): 42-51.
- Saptari, C. M. (2019). Tatalaksana Vitiligo. *Cermin Dunia Kedokteran*, 46(11), 666-670.
- Scott, MP .(1992). Nomenklatur gen homeobox vertebrata. *Cell* ,71: 551-553.
- Setiyaningsih, A. (2018). Hubungan Perilaku Hidup Bersih Dan Sehat Dengan Kejadian Penyakit Kulit. *Jurnal Kebidanan*, 215-222.
- Sundberg, JP, dan King, LE, Jr (1996) Mutasi tikus sebagai model hewan dan alat

biomedis untuk penelitian dermatologi. *J. Invest. Dermatol.* 106:368-376

Syhaputra, A dkk.(2021). Pengaruh Makanan Akibat Timbulnya Acne Vulgaris (Jerawat) Pada Mahasiswa Mahasiswi Fk Uisu Tahun 2020. *Jurnal Kedokteran STM(Sains dan Teknologi Medik)*,4(1). ISSN 2614-8218.

Toriqoh ,L dan Ikhssani ,G.(2022). Penyakit kulit spesifik selama kehamilan. *Syifa' MEDIKA*, 13 (1):1-9.