



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Pendekatan Holistik dalam Dermatologi: dari Biologi hingga Tantangan Klinis

Prevalensi Lima Kelainan Kulit Terbanyak di Poliklinik Dermatologi Kosmetik Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara Tahun 2020–2022

Profil Pasien Selulit di Poliklinik Dermatologi dan Venereologi Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara Medan Periode 2020–2022

Herpes Zoster Sakral Menyerupai Herpes Simpleks Genital pada Pasien Diabetes Melitus: Sebuah Kasus Jarang

Satu Kasus Lupus Vulgaris dengan Predileksi Jarang: Korelasi Klinis, Dermoskopi, dan Histopatologi

Ekstravasasi Kemoterapi Akibat Cisplatin dan 5-Fluorourasil: Laporan Kasus

Ritme Sirkadian dan Kesehatan Kulit

Hubungan Nutrisi dan Penuaan Kulit

MDVI	Vol. 51	No. 4	Hal.140 - 176	Jakarta Oktober 2024	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	---------------	-------------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial: Pendekatan holistik dalam dermatologi: dari biologi hingga tantangan klinis	140
<i>Sonia Hanifati</i>	

ARTIKEL ASLI

Prevalensi lima kelainan kulit terbanyak di Poliklinik Dermatologi Kosmetik Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara tahun 2020 - 2022	141 - 144
<i>Rezkyana Danil*, Nelva Karmila Jusuf, Imam Budi Putra</i>	
Profil pasien selulit di Poliklinik Dermatologi dan Venereologi Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara Medan periode 2020-2022	145 - 148
<i>Ade Fitriyani Lubis*, Nelva Karmila Jusuf, Imam Budi Putra</i>	

LAPORAN KASUS

Herpes zoster sakral menyerupai herpes simpleks genital pada pasien diabetes melitus: sebuah kasus jarang	149 - 152
<i>Aqil Yuniawan Tasrif*, Mimi Maulida, Vella, Aldilla Pradistha, Tanziela Thahir</i>	
Satu kasus lupus vulgaris dengan predileksi jarang: korelasi klinis, dermoskopi, dan histopatologi	153 - 157
<i>Tutty Ariani Masri*, Redha Cipta Utama</i>	
Ekstravasasi kemoterapi akibat cisplatin dan 5-fluorourasil: laporan kasus	158 - 161
<i>Wahyu Lestari*, Sitti Hajar, Fitria, Nanda Earlia</i>	

TINJAUAN PUSTAKA

Ritme sirkadian dan kesehatan kulit	162 - 170
<i>Ade Gustina Siahaan*, Nelva Karmila Jusuf</i>	
Hubungan nutrisi dan penuaan kulit	171 - 176
<i>Rahma Rosyada*, Nelva Karmila Jusuf</i>	

PENDEKATAN HOLISTIK DALAM DERMATOLOGI: DARI BIOLOGI HINGGA TANTANGAN KLINIS

Dermatologi, merupakan salah satu cabang ilmu kedokteran yang terus berkembang dan terus mengaji hubungan kompleks antara biologi kulit, faktor lingkungan, dan kondisi sistemik. Dalam edisi kali ini, Tim Editorial Media Dermato-Venereologica Indonesiana menghadirkan serangkaian artikel mengenai cakupan multidimensional dari dermatologi, dengan penekanan pada pendekatan holistik yang mengintegrasikan berbagai aspek ilmiah dan klinis.

Artikel pertama adalah sebuah tinjauan pustaka berjudul *Ritme Sirkadian dan Kesehatan Kulit*, yang menyoroti peran ritme biologis dalam modulasi fungsi kulit. Manuskrip ini menegaskan pengaruh siklus sirkadian terhadap proses proliferasi berbagai sel, pembentukan *reactive oxygen species*, dan penuaan kulit, sedemikian sehingga diperlukan perawatan kulit berdasarkan ritme sirkadian.

Tinjauan pustaka berikutnya *Hubungan Nutrisi dan Penuaan Kulit* menggarisbawahi peran nutrisi dalam homeostasis kulit dan pencegahan penuaan. Konsumsi antioksidan dapat mencegah penuaan kulit dengan cara membatasi pembentukan *reactive oxygen species*. Temuan ini mendukung paradigma holistik dalam dermatologi yang memadukan pendekatan topikal, sistemik, dan nutrisi hingga nutrigenomik untuk optimalisasi kesehatan kulit.

Artikel berikutnya merupakan laporan kasus yang berjudul *Herpes Zoster Sakral Menyerupai Herpes Simpleks Genital pada Pasien Diabetes Melitus*. Laporan ini menekankan pentingnya pendekatan diagnostik yang cermat dalam menghadapi berbagai kondisi dermatologis yang sangat mungkin hadir ke tempat praktik dengan manifestasi klinis mirip atau serupa.

Laporan kasus lainnya berjudul *Ekstravasasi Kemoterapi Akibat Cisplatin dan 5-Fluorourasil* membahas komplikasi yang sering dihadapi dalam dermatologi onkologis. Mengingat belum ada terapi spesifik untuk kasus ekstrasvasi akibat kemoterapi, kasus ini juga dapat menjadi pengingat adanya kebutuhan akan protokol atau panduan

untuk mengurangi morbiditas terkait komplikasi terapeutik pada pasien kemoterapi.

Laporan kasus berikutnya, yaitu *Satu Kasus Lupus Vulgaris dengan Predileksi Jarang* menampilkan proses diagnostik pada salah satu penyakit kulit yang jarang ditemukan. Artikel ini menyoroti peran korelasi klinis, dermoskopi, dan histopatologi dalam menegakkan diagnosis yang akurat, khususnya pada kondisi dengan predileksi atipikal.

Artikel asli pertama berjudul *Profil Pasien Selulit di Poliklinik Dermatologi dan Venereologi Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara* memberikan gambaran epidemiologis tentang kasus selulit di populasi lokal. Data ini tidak hanya relevan untuk pengembangan panduan klinis berbasis populasi, tetapi juga menjadi rujukan penting dalam pengelolaan pasien secara efektif di poliklinik dermatologi.

Terakhir, artikel *Prevalensi 5 Kelainan Kulit Terbanyak di Poliklinik Dermatologi Kosmetik RS USU* menganalisis tren penyakit kulit yang sering ditemukan di ranah dermatologi kosmetik. Informasi ini menjadi dasar untuk strategi pelayanan kesehatan kulit berbasis data yang lebih efisien, baik dalam konteks klinis maupun edukasi pasien.

Secara keseluruhan, edisi ini menyoroti urgensi pendekatan holistik dalam dermatologi yang mencakup aspek klinis, biologis, dan epidemiologis. Kami berharap bahwa artikel-artikel ini dapat memperkaya wawasan para dokter spesialis dermatologi, venereologi, dan estetika dalam meningkatkan mutu layanan kesehatan kulit dan mendukung pengembangan praktik berbasis ilmu pengetahuan yang lebih terintegrasi.

Salam,

Sonia Hanifati
Tim Editor MDVI

RITME SIRKADIAN DAN KESEHATAN KULIT

Ade Gustina Siahaan, Nelva Karmila Jusuf*

*Departemen Dermatologi, Venereologi dan Estetika, Fakultas kedokteran,
Universitas Sumatera Utara, RSU Prof. dr. Chairuddin P. Lubis, Medan*

ABSTRAK

Ritme sirkadian mengacu pada ritme fisiologis, metabolisme dan perilaku 24 jam endogen tubuh. Ritme sirkadian dikendalikan oleh pengatur pusat atau jam utama yang terletak di nukleus suprachiasmatic hipotalamus anterior dan sangat dipengaruhi oleh cahaya dan lingkungan. Sinkronisasi jam biologis ritme sirkadian pada tubuh disebut sebagai osilasi. Ritme ini memperlihatkan hubungan fase tertentu dengan siklus terang-gelap atau aktivitas-istirahat melalui sinyal neurohumoral. Misalnya, melatonin yang membawa pesan waktu pada seluruh tubuh mengenai informasi tentang waktu dan musim (fotoperiode). Kulit terdiri atas tiga lapisan yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. Ketiganya berperan penting dalam mempertahankan keseimbangan atau homeostasis yang diatur oleh ritme sirkadian. Ritme sirkadian pada kulit memiliki fungsi dalam pengaturan proliferasi berbagai jenis sel, yaitu: keratinosit, fibroblas, melanosit, kelenjar sebacea, dan folikel rambut. Sinar Ultraviolet (UV) dapat menyebabkan pembentukan Reactive Oxygen Species (ROS) berlebihan yang secara langsung dapat menyebabkan stres oksidatif dalam sel. Penuaan dikaitkan dengan perubahan dalam ritme sirkadian dan peningkatan akumulasi ROS. Perawatan kulit (skin care) berdasarkan ritme sirkadian merupakan hal yang penting untuk diketahui. Pemahaman mengenai ritme sirkadian pada kesehatan kulit sangat bermanfaat dalam menjaga kondisi kulit agar tetap sehat.

Kata kunci : kesehatan kulit, melatonin, penuaan, perawatan kulit, ritme sirkadian

CIRCADIAN RHYTHM AND SKIN HEALTH

ABSTRACT

Circadian rhythm refers to the body's endogenous 24-hour physiological, metabolic, and behavioral rhythms. Circadian rhythms are controlled by a central regulator or master clock located in the suprachiasmatic nucleus of the anterior hypothalamus and are strongly influenced by light and the environment. The synchronization of the circadian rhythm biological clock in the body is called oscillation. Circadian rhythms exhibit certain phase relationships with light-dark or activity-rest cycles through neurohumoral signalings, such as melatonin, which carries time messages throughout the body regarding the time of day and seasons (photoperiod). The skin consists of three layers: epidermis, dermis, and hypodermis, all of which play an important role in maintaining balance or homeostasis regulated by circadian rhythms. Circadian rhythms in the skin regulate the proliferation of various cell types, namely: keratinocytes, fibroblasts, melanocytes, sebaceous glands, and hair follicles. Ultraviolet (UV) light can cause excessive formation of Reactive Oxygen Species (ROS) which can directly cause oxidative stress in cells. Aging is associated with changes in circadian rhythm and increased accumulation of ROS. Understanding circadian rhythms in skin health is crucial for maintaining healthy skin. Skin care strategies aligned with these rhythms offer important insights for promoting overall skin health and preventing damage.

Keywords: aging, circadian rhythm, melatonin, skin care, skin health

Korespondensi:

Jalan Dr. Mansyur No.66
Merdeka, Medan Baru, Medan, Sumatera
Utara, 20154 Tel: 081377157479
E-mail: ade620022@gmail.com

PENDAHULUAN

Ritme sirkadian adalah ritme fisiologis yang dikendalikan oleh pengatur pusat atau jam utama yang terletak di nukleus suprakiasmatik (*suprachiasmatic nukleus* atau SCN) hipotalamus anterior yang terdiri dari jam sentral dan perifer. Keduanya terkoordinasi untuk menghasilkan ritme harian dalam fisiologi dan perilaku.^{1,2,3} Informasi tentang siklus terang-gelap yang merupakan sinkronisasi utama dari SCN diterima oleh fotoreseptor mata dan mencapai SCN melalui saluran *retinohypothalamic* (RHT).^{4,5} Melatonin adalah hormon yang diproduksi oleh kelenjar pineal pada malam hari dan diyakini sebagai pembawa pesan waktu yang memberikan seluruh tubuh informasi tentang waktu dan musim (fotoperiode).^{3,4}

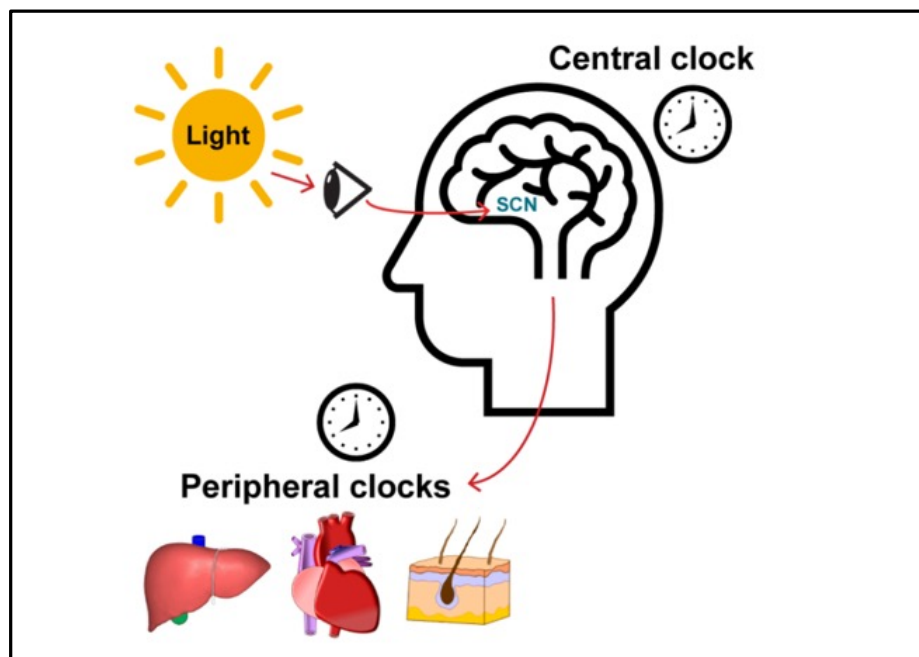
Diferensiasi keratinosit terutama terjadi pada malam dan dini hari, sehingga proses perbaikan pertahanan kulit dimulai pada pagi hari. Akibatnya, fungsi sawar kulit mencapai kinerja optimal pada siang hari dibandingkan malam hari.^{6,7} Ritme sirkadian dapat memengaruhi beberapa parameter kulit, termasuk kehilangan air transepidermal (*transepidermal water loss* atau TEWL), pH, dan kandungan ekskresi lipid di permukaan kulit (*skin surface lipid* atau SSL), termasuk pada kulit wajah. Penelitian yang dilakukan oleh Jia dkk. (2019) menunjukkan bahwa TEWL dan pH kulit bernilai lebih tinggi pada pukul 08:00 dibandingkan pada pukul 20:00. Sementara itu, tingkat ekskresi SSL relatif sama pada kedua waktu tersebut.⁸ Tulisan ini bertujuan untuk membahas pentingnya ritme sirkadian pada kesehatan kulit.

KONSEP DASAR RITME SIRKADIAN

Penghargaan nobel dalam fisiologi kedokteran pada tahun 2017 menyatakan peran fundamental jam sirkadian dalam fisiologi dan penyakit. Penghargaan ini diberikan kepada Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash, dan Michael W. Young terhadap penemuan mekanisme molekuler yang mengendalikan ritme sirkadian.¹⁰ Semua organisme menunjukkan proses biologis dengan osilasi ritmis periodisitas 24 jam yang didefinisikan sebagai sirkadian (*circadian* berasal dari bahasa latin artinya satu hari).^{11,12} Ritme sirkadian yang ditemukan pada berbagai organisme mengatur beberapa kondisi, yaitu: pertumbuhan sel, produksi hormon, metabolisme energi, suhu tubuh, tekanan darah, dan keadaan tidur-terjaga.^{14,15} Ritme ini diatur oleh jam sirkadian sentral dan perifer yang dioperasikan melalui gen sirkadian.¹³

JAM SIRKADIAN PUSAT DAN JAM SIRKADIAN PERIFER

Ritme sirkadian diatur oleh jam sirkadian. Jam sirkadian sentral disebut juga jam utama, terletak di SCN hipotalamus dan terdiri dari 20.000 neuron. Alat pacu jantung sentral untuk ritme sirkadian ini didorong oleh pengaruh eksternal dengan cahaya menjadi sinyal input jam utama (*zeitgeber*).¹³ Isyarat cahaya yang diterima melalui retina ditransmisikan ke pusat jam yang kemudian menyinkronkan jam perifer melalui sinyal neurohumoral. Salah satu contohnya adalah melatonin. Selain siklus terang/gelap, jam perifer dapat secara langsung dipengaruhi oleh faktor perilaku individu.¹⁴ Sel ganglion



Gambar 1. Jam sirkadian sentral dan perifer¹¹

retina fotosensitif khusus di mata menangkap cahaya melalui melanopsin fotopigmen. Informasi ini kemudian dikirimkan ke SCN melalui saluran retinohipotalamus.¹ Oleh karena itu, cahaya yang dirasakan oleh retina memungkinkan sinkronisasi atau *entrainment*, yaitu ritme harian ke siklus 24 jam terang-gelap yang terjadi karena rotasi bumi. Selanjutnya melalui pensinyalan saraf dan hormonal, SCN mengirimkan sinyal ke organ perifer lain untuk menjaga jaringan agar tetap sinkron dengan jam utama di otak. Proses ini pada akhirnya memengaruhi aspek fisiologi yang menampilkan ritme sirkadian pada manusia, termasuk tekanan darah, suhu tubuh, dan kulit (Gambar 1).^{2,11,16,17}

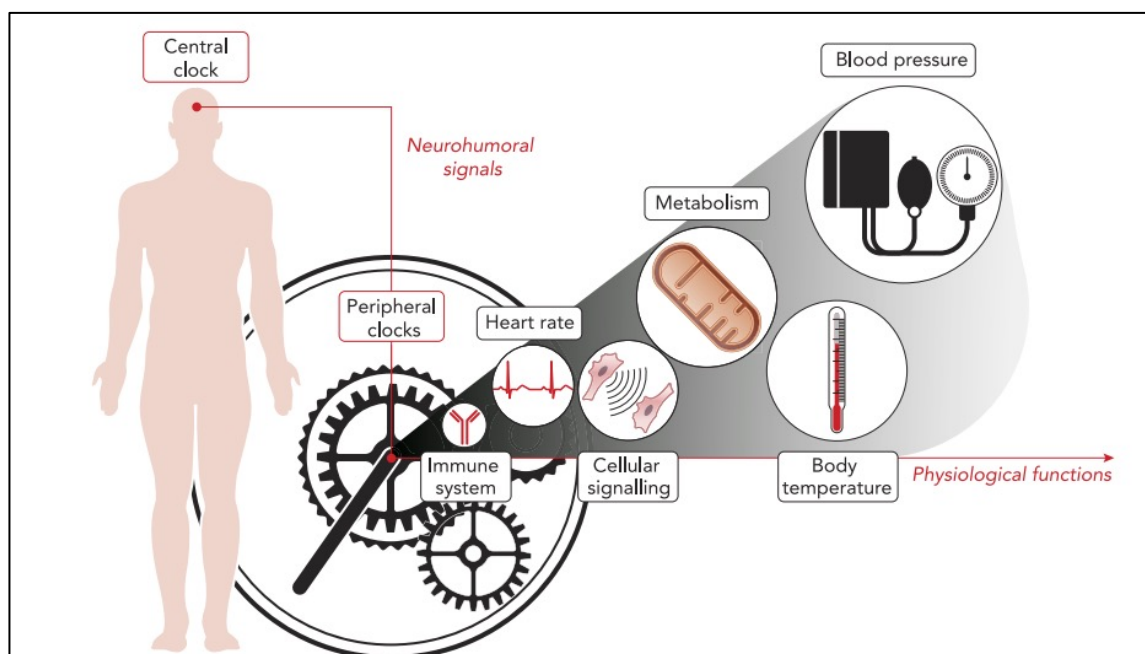
Gen jam sirkadian telah menjadi objek penelitian pada berbagai spesies, mulai dari tikus hingga manusia. Pada siang hari, gen jam inti, yaitu *circadian locomotor output cycles kaput* (CLOCK) dan *brain and muscle Arnt-like protein-1* (BMAL1), membentuk kompleks heterodimerik untuk mengaktifkan gen jam represor seperti *Periode* (*Per1/2/3*) dan *Cryptochrome* (*Cry1/2*). *Per2* meningkatkan transkripsi BMAL1 dengan memblokir ekspresi *Rev-Erba/β* (penekan BMAL1), sehingga membentuk lingkaran umpan balik positif dari jam sirkadian. Namun, pada malam hari, kompleks penekan *Per2/Cry* menghambat transkripsi yang dimediasi BMAL1/CLOCK dengan menekan heterodimer BMAL1/CLOCK. Proses ini menghasilkan putaran umpan balik negatif yang memungkinkan aktivasi kembali kompleks BMAL1/CLOCK pada pagi berikutnya. Dengan demikian, kerja jam sirkadian bergantung pada putaran umpan balik yang menjaga pembentukan ritme sirkadian.^{1,15}

Sistem sirkadian akan bekerja dengan baik di bawah kondisi lingkungan yang konstan, artinya proses tersebut tidak mengalami perubahan siklik apa pun atau perubahan lingkungan fisik. Jam perifer sirkadian terjadi pada hampir setiap jaringan, memengaruhi berbagai fungsi tubuh melalui *loop* umpan balik molekuler yang kompleks (Gambar 2).¹⁴

Cahaya merupakan agen sinkronisasi yang paling efektif untuk jam sirkadian pada manusia. Informasi cahaya mencapai sistem sirkadian melalui dua jalur, yaitu: jalur langsung saluran retinohipotalamus dan jalur tidak langsung melalui nukleus intergenikulata. Penelitian terkini menunjukkan bahwa fotoreseptor sirkadian primer adalah sel ganglion retina yang mengandung melanopsin yang bersifat fotosensitif intrinsik.^{10,18}

RITME Sirkadian pada Kulit

Pengaturan ritme sirkadian pada kulit meliputi pengaturan pada lapisan epidermis (terutama keratinosit), lapisan dermis (terutama fibroblas), dan lapisan hipodermis (terutama adiposa).^{1,2} Sel imun juga terdapat pada kulit yaitu sel Langerhans dan sel dendritik, sel penyaji antigen (*Antigen Presenting Cell*), limfosit, makrofag, dan sel mast yang berada pada epidermis dan dermis. Kulit juga memiliki pembuluh darah dan saraf. Pengaturan ritme sirkadian mengatur fungsi respon sensori, pengaturan panas, dan oksigenasi. Ritme sirkadian pada kulit yang dikoordinasikan oleh SCN juga difasilitasi oleh sistem neuronal dan hormonal sehingga fungsi kulit berjalan dengan baik. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 3 di bawah ini.²



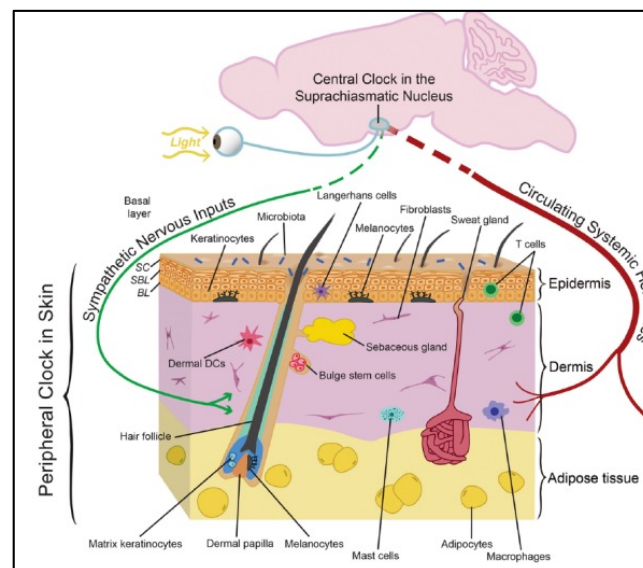
Gambar 2. Aspek fungsional fisiologi manusia dipengaruhi oleh ritme sirkadian¹⁴

Jam sirkadian kulit manusia diatur oleh komponen genetik, yaitu ekspresi gen *CLOCK* dan *PER1*. Fenomena ini pertama kali diobservasi pada tingkat mRNA dan protein dalam sel-sel kulit, termasuk keratinosit, melanosit, dan fibroblas. Untuk meneliti jam genetik ini, para ilmuwan mengambil sampel dari epidermis melalui biopsi *plong* kulit. Sampel diambil dari subjek manusia setiap 6 jam selama 24 jam penuh.^{11,19,20,21}

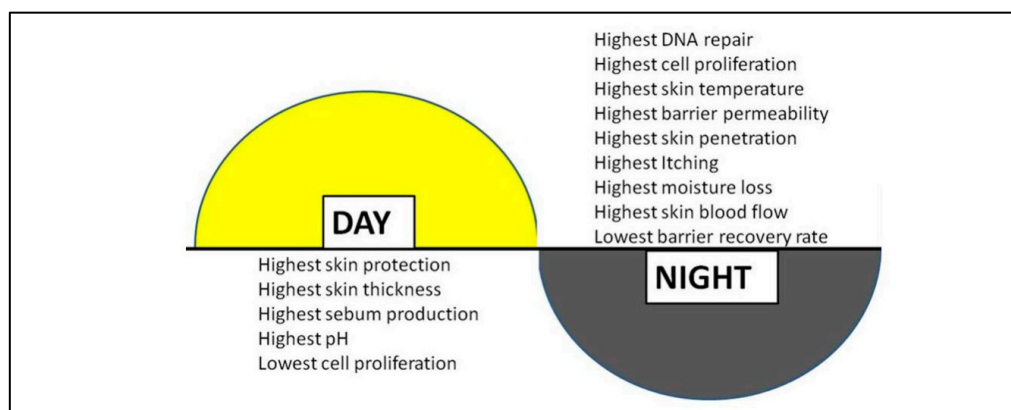
Siklus harian hidrasi stratum korneum dan kehilangan air transepidermal bergantung pada *aquaporin 3*, suatu pengangkut membran untuk air dan gliserol. *Aquaporin 3* diduga merupakan gen keluaran jam epidermal yang ekspresinya berada di bawah regulasi positif yang diatur oleh *CLOCK*. Produksi sebum telah terbukti lebih tinggi pada siang hari dibandingkan malam hari. Beberapa parameter kulit lainnya juga menunjukkan variasi sirkadian, termasuk kehilangan air transepidermal, proliferasi keratinosit, aliran darah kulit, dan suhu kulit. Stratum korneum mengalami perubahan ritme sirkadian, dengan permeabilitas kulit yang lebih tinggi pada malam hari dibandingkan pada pagi hari (Gambar 4).^{3,4}

JAM SIRKADIAN PADA EPIDERMIS

Ritme sirkadian pada epidermis lebih banyak diteliti dibandingkan dermis. Wu dkk. mengidentifikasi 298 gen beritme pada epidermis manusia. Berbagai sel epidermis, termasuk sel induk epidermal (EpSCs), keratinosit, dan melanosit, menunjukkan variasi sirkadian dalam proses metabolisme seperti proliferasi, migrasi, diferensiasi, mitosis, metabolisme kolesterol, dan sintesis vitamin.²² Siklus ekspresi gen *CLOCK* dan *Per1* selama 24 jam terlihat pada keratinosit, sel HaCaT, melanosit epidermal, dan garis sel melanoma A375.^{19,22,23} Ekspresi *Kruppel-like factor 9* (*Klf9*), faktor transkripsi epidermal yang terkait dengan pencegahan proliferasi, pada keratinosit terjadi tergantung pada waktu terutama siang hari, dan diinduksi oleh kortisol.²⁴ Aspek lain dari biologi kulit seperti diferensiasi epidermal, juga berada di bawah kendali sirkadian. Contohnya adalah protein *aquaporin 3* yang berperan penting dalam transpor air dan gliserol serta diferensiasi epidermal.²⁵ Hal ini menunjukkan adanya komunikasi antara sel epidermis dan dermis, misalnya



Gambar 3. Pengaturan ritme sirkadian pada kulit²



Gambar 4. Sifat periodik kulit manusia sepanjang siang dan malam⁴

saat mengatur penyembuhan luka pada epidermis dan matriks dermal, serta saat penerapan produk bahan kosmetik (seperti peptida dan faktor pertumbuhan atau *growth factor*) ke permukaan kulit.^{26,27}

JAM Sirkadian pada DERMIS

Kulit mamalia adalah organ yang terdiri dari tiga lapisan, yaitu: epidermis (lapisan pelindung terluar), dermis (lapisan yang ditandai dengan vaskularisasi dan kaya komponen matriks ekstraseluler (*extracellular matrix* atau ECM), dan hipodermis (lapisan subkutan yang kaya lemak). Fibroblas sebagai sel yang paling banyak ditemukan di dermis menunjukkan ritme sirkadian yang terjadi pada mamalia.¹⁹ Fibroblas yang merupakan sel utama yang mensintesis ECM di dermis berperan penting dalam penutupan luka, proses sintesis protein matriks stroma, dan serta terjadinya migrasi sel.^{28,29,30}

JAM Sirkadian pada HIPODERMIS

Jaringan adiposa terdapat di berbagai kompartemen kulit, di dermis disebut sebagai jaringan adiposa putih dermal (*dermal white adipose tissue* atau DWAT) dan di hipodermis dikenal sebagai jaringan adiposa putih subkutan (*subcutaneous white adipose tissue* atau SWAT). Secara khusus, sel-sel kulit dengan ritme sirkadian mengatasi faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik pada kulit yang berperan dalam proses penuaan kulit.²⁰

FAKTOR PENGATUR RITME KULIT

Ritme sirkadian dipengaruhi oleh gen yang berperan dalam respon luka, respon perlindungan kulit, produksi sitokin, apoptosis (pemrograman kematian sel), migrasi sel (kemotaksis), aktivasi leukosit, diferensiasi sel mieloid, sinyal *JAK/STAT*, dan sinyal *Toll Like Receptor* (TLR). Penelitian mengenai gen yang memengaruhi ritme sirkadian kulit telah banyak dilakukan. Hal ini dapat dilihat pada gambar di bawah ini (Gambar 5).²

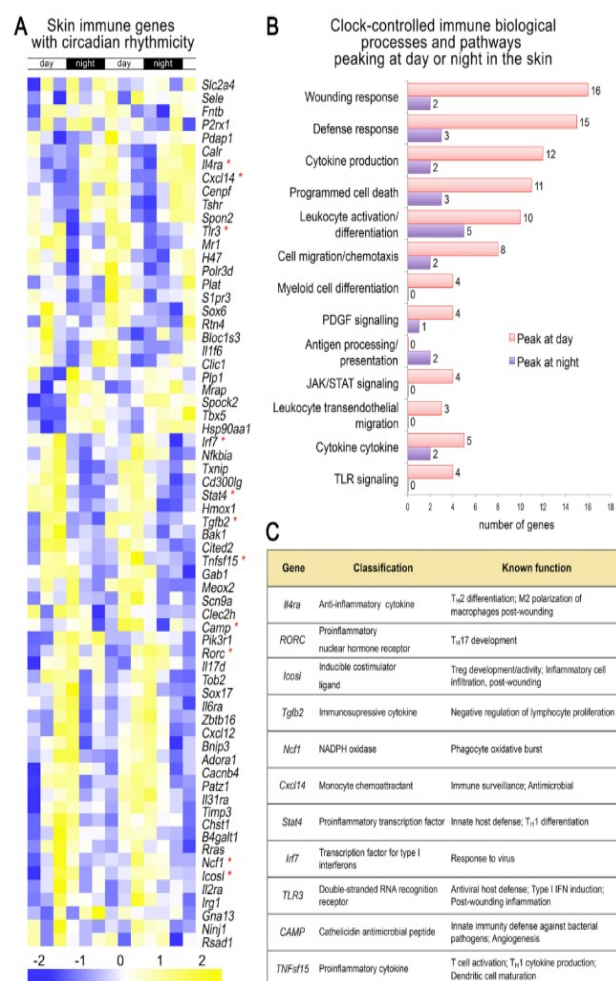
Ritme Sirkadian Kulit dan Paparan Sinar Ultraviolet

Ritme sirkadian kulit memiliki hubungan yang erat dengan paparan sinar ultraviolet (UV). Hal ini dapat mengakibatkan kerentanan yang tinggi pada manusia terhadap kanker kulit akibat sinar UV.^{31,32} Penuaan kulit dikaitkan dengan peningkatan kekakuan jaringan, khususnya pada stroma. Selain proses penuaan intrinsik, epidermis kulit sangat dipengaruhi oleh stresor lingkungan eksternal seperti radiasi *UV radiation* (UVR) dan polusi. Faktor-faktor ini berhubungan dengan perubahan sifat mekanik jaringan dan peningkatan stres proteolitik dan oksidatif. Paparan UVR dapat menyebabkan kerusakan

kronis pada kulit. Salah satu enzim anti-oksidan yang ditemukan berada di bawah kendali sirkadian adalah *Peroxisredoxin 2* (PRDX2). Enzim ini berperan penting dalam mekanisme pertahanan kulit terhadap stres oksidatif yang disebabkan oleh paparan UV.³

RITME Sirkadian dan STRES OKSIDATIF

Gangguan ritme sirkadian dapat berdampak pada munculnya penyakit. Hal ini dapat disebabkan oleh produksi radikal bebas berlebihan, yang mengakibatkan kerusakan oksidatif pada komponen seluler.¹ Kerusakan oksidatif mengikuti ritme sirkadian. Kerusakan DNA cenderung lebih sedikit terjadi di pagi hari dibandingkan di siang hari. Variasi ini diduga disebabkan oleh aktivitas *8-oxoguanine DNA glycosylase* (OGG1), enzim yang bertugas memperbaiki kerusakan DNA *8-Oxoguanine* (*8-oxoG*). Aktivitas perbaikan DNA OGG1 lebih tinggi di pagi hari. Penelitian terhadap pekerja waktu malam menunjukkan adanya penurunan tingkat ekspresi perbaikan DNA OGG1. Tubuh dapat melakukan perbaikan DNA paling optimal apabila seseorang



Gambar 5. Gen yang berhubungan dengan ritme sirkadian²

memiliki pola tidur yang baik. Hal ini menunjukkan pentingnya menjaga ritme sirkadian yang sehat untuk memaksimalkan kemampuan tubuh dalam memperbaiki kerusakan DNA.³³

Kulit menghasilkan beberapa molekul pelindung, antara lain melanin dan vitamin D, yang bergantung pada sinar matahari dan dapat berfungsi menangkal stres oksidatif. Menariknya, molekul-molekul ini diproduksi di kulit secara sirkadian. Jika terjadi gangguan ritme sirkadian, produksi faktor pelindung ini akan terganggu. Akibatnya, stres oksidatif seluler dapat mencapai tingkat yang tidak dapat diperbaiki, yang akhirnya akan mengganggu proses pengaturan vital dalam kulit. Selain itu, hormon dan vitamin pelindung terkait sirkadian lainnya seperti melatonin dan vitamin A, juga berperan penting dalam pengaturan keadaan sirkadian kulit. Hal ini menunjukkan bahwa menjaga ritme sirkadian yang sehat sangat penting untuk fungsi perlindungan kulit yang optimal.^{21,34}

RITME Sirkadian dan Penuaan Kulit

Penuaan dikaitkan dengan perubahan dalam ritme sirkadian dan peningkatan akumulasi ROS. Mekanisme yang mendasari proses penuaan terdiri dari stres oksidatif, disfungsi mitokondria, gangguan ritme sirkadian, peradangan, dan penurunan kapasitas perbaikan jaringan.¹ Penuaan di tingkat organisme berkorelasi dengan perubahan ritme sirkadian, yang ditandai dengan pola tidur yang berubah, fluktuasi suhu tubuh, dan penurunan tingkat aktivitas selama periode bangun. Ciri-ciri penuaan pada kulit yaitu kerutan, kekeringan, penipisan epidermis, rambut rontok, kehilangan elastisitas, kerapuhan kulit yang mudah pecah, dan penyembuhan luka yang lambat.³⁴ Paparan UV dari matahari atau sumber buatan dapat menyebabkan penumpukan kerusakan DNA dan penghancuran sel-sel kulit, yang mengakibatkan penuaan dini atau *photoaging*.^{35,36,40,41}

Melatonin adalah salah satu hormon yang mengatur jam perifer dan reseptornya pada kulit. Hal yang menarik adalah reseptor melatonin MT1 memainkan peran kunci dalam perbaikan DNA. Reseptor melatonin MT1 mengaktifkan respons terhadap kerusakan DNA yang bergantung pada P53. Kadar MT1 pada kulit manusia menurun seiring dengan bertambahnya usia. Hal ini menyebabkan peningkatan kepekaan terhadap radiasi UV. Tingkat reseptor MT1 lebih rendah secara bermakna pada kultur fibroblas dermal dari donor berusia 67 tahun jika dibandingkan dengan sel dari donor berusia 19 tahun. Sebagian besar hubungan antara penuaan kulit dan ritme sirkadian masih harus dieksplorasi.³⁷ Kelenjar pineal mengeluarkan melatonin yang dianggap sebagai pengatur utama homeostasis sirkadian. Tingkat

melatonin berfluktuasi dengan ritme sirkadian yang biasanya tinggi pada malam hari dan rendah pada siang hari. Paparan cahaya menyebabkan penurunan akut kadar melatonin dan penurunan produksi melatonin sekunder akibat penghambatan umpan balik.^{1,3,38}

PENGARUH RITME Sirkadian pada Perbaikan DNA dan Kanker Kulit

Pengaruh sirkadian terhadap risiko mutasi yang diinduksi UVR (radiasi ultraviolet) dan kanker kulit menunjukkan hubungan yang signifikan. Dalam penelitian yang dilakukan pada model tikus, sensitivitas terhadap kerusakan DNA yang diinduksi UVB pada epidermis tikus bergantung pada waktu dan *BMAL1*. Sensitivitas UV lebih tinggi selama fase puncak sintesis DNA, yaitu tahap siklus sel yang paling rentan terhadap kerusakan DNA. Apoptosis yang diinduksi sengatan matahari, induksi sitokin inflamasi, dan eritema semuanya terbukti memiliki fluktuasi sirkadian. Tikus lebih rentan terhadap induksi kanker kulit setelah penyinaran kronis di pagi hari apabila dibandingkan dengan penyinaran malam hari.³⁹

HORMON MELATONIN dan RITME Sirkadian

Melatonin disintesis dari asam amino triptofan di kelenjar pineal. Fungsi fisiologis utama melatonin adalah sebagai antioksidan dan penangkal radikal bebas.^{1,2} Melatonin dianggap sebagai agen kunci dalam kemampuan kulit untuk menetralkan molekul penghasil stres oksidatif endogen dan eksogen sebelum memberikan efek merugikan pada kulit. Melatonin diproduksi di kulit dan telah terbukti memodulasi ritme sirkadian dan stres oksidatif pada kulit.² Melatonin menyebabkan rasa mengantuk dan menentukan siklus tidur. Melatonin akan meningkat saat gelap dan memberi sinyal pada tubuh untuk tidur. Sebaliknya saat terang, melatonin akan menurun dan memberi sinyal pada tubuh untuk bangun.^{33,34}

Melatonin dapat mengurangi stres oksidatif, melindungi fungsi mitokondria, memodulasi sistem kekebalan tubuh, mengurangi peradangan, meningkatkan amplitudo ritme sirkadian, dan memperlambat proses penuaan. Karyawan di Eropa dan Amerika Serikat yang terlibat dalam kerja saat malam hari mengalami gangguan sintesis melatonin yang menyebabkan gangguan ritme sirkadian pada tingkat seluler dan hormonal. Gangguan ritme sirkadian yang terjadi terdiri dari gangguan pengaturan metabolisme, gangguan tidur, gangguan adaptasi proses perilaku, dan gangguan fisiologis siklus diurnal. Penambahan usia menyebabkan kapasitas kulit untuk memproduksi melatonin semakin berkurang. Penurunan kadar melatonin seiring bertambahnya usia disertai dengan disregulasi pada ritme sirkadian.^{33,34,45-47}

PERAWATAN KULIT DIKAITKAN DENGAN RITME SIRKADIAN

Kulit hanya dapat menyerap dan menggunakan zat – zat tertentu pada waktu tertentu dalam sehari, yang mengharuskan zat-zat penting ini diambil pada waktu yang tepat sesuai dengan sudut pandang kronobiologi.⁴² Penggunaan *skin care* yang tepat dengan memperhatikan ritme sirkadian dapat memberikan manfaat bagi kesehatan kulit. Perawatan kulit mengikuti ritme sirkadian dapat membantu meningkatkan efektivitas produk *skin care* dan memperbaiki kondisi kulit.⁹ Aktivasi dan regenerasi sel kulit bergantung pada modulasi ritme sirkadian, berkaitan dengan siklus siang/malam, hormon, makanan, siklus tidur/bangun, produksi kelenjar adrenal, kelenjar tiroid, dan gen. Kulit memiliki pH, ketebalan tertinggi, dan produksi sebum tertinggi pada pagi hingga siang hari.^{9,43} Oleh karena itu, penting untuk meningkatkan perlindungan terhadap stres oksidatif terutama paparan sinar UVA dan UVB matahari. Pada sore hingga malam hari, kulit mencapai puncak perbaikan DNA, proliferasi sel, peningkatan permeabilitas, penetrasi, dan aliran darah, sekaligus memperbaiki kerusakan, terutama pada DNA dengan mengoptimalkan fungsi jaringan ikat.⁴² Kulit lebih reaktif dan permeabel pada sore dan malam hari, efek ini digunakan untuk mengoptimalkan penggunaan zat atau bahan aktif kosmetik.¹ Hal ini melahirkan konsep baru dalam perawatan kulit yang berfokus pada pengoptimalan produk untuk menyesuaikan dengan variasi diurnal sesuai dengan kebutuhan kulit.⁹

Efek kronobiologi ritme sirkadian berdampak pada perawatan kulit. Aktivitas kulit dan perawatan kulit sebaiknya mengikuti ritme sirkadian. Interpretasi bioritme kulit pada manusia menunjukkan bahwa pada siang hari kulit meningkatkan fungsi pelindungnya untuk menangkal ancaman lingkungan. Penekanan utamanya pada sore dan malam hari adalah pembaruan dan berbagai proses metabolisme.^{3,42} Kulit lebih reaktif dan permeabel menjelang sore dan malam hari. Hal ini disebabkan karena beberapa zat bekerja lebih baik di malam hari, sementara yang lain memiliki efek terbesar di pagi hari. Kulit harus menerima zat aktif yang diperlukan pada waktu yang tepat untuk mencapai hasil yang terbaik. Zat aktif produk *skin care* pada pagi hari memberikan perlindungan sel terhadap stres oksidatif dan mendukung jaringan ikat kulit, sedangkan zat aktif produk *skin care* pada malam hari bekerja dalam regenerasi jaringan ikat kulit.⁴²

EDUKASI ESTETIK *ANTI-AGING* BERBASIS RITME SIRKADIAN

Pendekatan dalam perawatan kulit yang mencakup pemahaman tentang peran ritme sirkadian merupakan faktor yang penting dalam pencegahan penuaan kulit. Tujuan perawatan kulit berdasarkan ritme sirkadian adalah mengoptimalkan penyerapan kandungan produk melalui prosedur perawatan kulit yang benar dengan memperhatikan ritme sirkadian. Ritme sirkadian mengatur berbagai proses biologis, seperti regenerasi sel, produksi kolagen, dan fungsi sawar kulit. Pemberian edukasi yang tepat mengenai ritme sirkadian dan penggunaan *skin care* penting agar pasien mampu merawat kulit dengan optimal sehingga memperlambat dan menunda proses penuaan.^{44,48}

Kulit menjadi lebih reaktif dan permeabel pada malam hari, menjadikannya waktu optimal untuk memperbaiki berbagai kerusakan, terutama pada DNA. Penyerapan bahan aktif seperti *niacinamides*, retinoid, dan kandungan lain yang terbukti memiliki efek *anti-aging* akan lebih optimal jika digunakan pada malam hari.^{9,49,50}

KESIMPULAN

Kulit berperan penting dalam menjaga homeostasis tubuh. Ritme sirkadian mengatur berbagai fungsi fisiologis utama, termasuk regulasi hormon dan fungsi kulit. Ritme ini terdiri dari jam sentral dan perifer yang bekerja secara terkoordinasi untuk menghasilkan pola harian dalam fisiologi dan perilaku. Jam sentral terletak di *suprachiasmatic nucleus* (SCN) pada hipotalamus, yang bertindak sebagai pengatur utama ritme sirkadian.

Ritme sirkadian kulit manusia diatur oleh komponen genetik ekspresi *CLOCK* dan *PER1*, yang pertama kali ditunjukkan pada tingkat *mRNA* dan protein pada keratinosit, melanosit, dan fibroblas. Ritme sirkadian menekankan pentingnya memahami siklus gelap terang yang menjadi dasar dalam edukasi perawatan kulit yang tepat.

Pemahaman mengenai ritme sirkadian tidak hanya bermanfaat untuk optimalisasi perawatan kulit sehari-hari, tetapi juga berpotensi memberikan wawasan baru untuk pengobatan penyakit kulit di masa mendatang. Mempertimbangkan ritme sirkadian dalam perawatan dan pengobatan kulit dapat mengoptimalkan kesehatan kulit sekaligus meningkatkan efektivitas berbagai intervensi dermatologis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Van Drunen, Rachel, Kristin EM. Circadian rhythms of the hypothalamus: from function to physiology. *Clocks & sleep*, 2021;3(1):189-226. <https://doi.org/10.3390/clockssleep3010012>
2. Patke A, Young MW, Axelrod, S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2020;21(2): 67-84. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0179-2>
3. Lyons Ab, Moy L, Moy R, Tung R. Circadian rhythm and the skin: a review of the literature. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2019;12(9): 42.
4. Matsui MS, Pelle E, Dong K, Pernodet N. Biological rhythms in the skin. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(6):1-15. DOI:10.3390/ijms17060801
5. Foster RG. Fundamentals of circadian entrainment by light. *Lighting Research & Technology*. 2021;53.5:377-393. DOI:10.1177/14771535211014792
6. Hettwer S, Besic Gyenge E, Obermayer B. Influence of cosmetic formulations on the skin's circadian clock. *Int J Cosmet Sci*. 2020;42(4):313-319. DOI: <https://doi.org/10.1111/ics.12623>
7. Tsujihana K, Tanegashima K, Santo Y, Yamada H, Akazawa, S, Nakao R, Okamura H. Circadian protection against bacterial skin infection by epidermal CXCL14-mediated innate immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2022; 119(25), e2116027119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2116027119>
8. Jia Y, Zhou M, Huang H, Gan Y, Yang M, Ding R. Characterization of circadian human facial surface lipid composition. *Experimental Dermatology*. 2019; 28(7):858-862.
9. Draelos ZD. Revisiting the Skin Health and Beauty Pyramid: A Clinically Based Guide to Selecting Topical Skincare Products. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(6):695-699. DOI:10.36849/JDD.2021.5883
10. Huang RC. The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomed J*. 2018;41(1): 5–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.02.003>
11. Lubov JE, Cvammen W, Kemp MG. The impact of the circadian clock on skin physiology and cancer development. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11): 6112.
12. Coskun A, Zarepour A, Zarrabi A. Physiological rhythms and biological variation of biomolecules: the road to personalized laboratory medicine. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(7):6275. <https://doi.org/10.3390/ijms24076275>
13. Yu F, Liu Y, Zhang R, Zhu L, Zhang T, Shi Y. Recent advances in circadian-regulated pharmacokinetics and its implications for chronotherapy. *Biochemical Pharmacology*. 2022;203:1-16. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115185>
14. Crnko S, Schutte H, Doevendans PA, Sluijter JPG, Laake LW. Minimally invasive ways of determining circadian rhythms in humans. *Physiology*. 2021;36(1):7-20. DOI:10.1152/physiol.00018.2020
15. Meyrem O, Serakinci N. Impact of circadian disruption on health; SIRT1 and Telomeres. *DNA repair*. 2020;96:1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.102993>
16. Oster H. The circadian clock and metabolic homeostasis: entangled networks. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021; 78(10), 4563-4587. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03800-2>
17. Evans J, Silver R. The suprachiasmatic nucleus and the circadian timekeeping system of the body. In: *Neuroscience in the 21st century: From basic to clinical*. Cham: Springer International Publishing, 2022. p. 2577-2625.
18. Stokes K, Nunes M, Trombley C, Flôres DE, Wu G, Taleb Z, Karpowicz P, et al. The circadian clock gene, *bmal1*, regulates intestinal stem cell signaling and represses tumor initiation. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2021;12(5), 1847-1872.
19. Mure LS. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells of the human retina. *Frontiers in neurology*. 2021;12: 1-10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.636330>
20. Gao T, Li Y, Wang X, Ren F. The Melatonin–Mitochondrial Axis: Engaging the Repercussions of Ultraviolet Radiation Photoaging on the Skin's Circadian Rhythm. *Antioxidants*. 2023;12(5):1-17. <https://doi.org/10.3390/antiox12051000>
21. Sherratt MJ, Hopkinson L, Navena M, Hibbert SA, Ozolsa M, Eckersley A, et al. Circadian rhythms in skin and other elastic tissues. *Matrix Biology*. 2019;84: 97-110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2019.08.004>
22. Lamnis L, Christofi C, Stark A, Palm H, Roemer K, Vogt T, Reichrath J. Differential Regulation of Circadian Clock Genes by UV-B Radiation and 1, 25-Dihydroxyvitamin D: A Pilot Study during Different Stages of Skin Photocarcinogenesis. *Nutrients*. 2024; 6(2),254:1-16. <https://doi.org/10.3390/nut16020254>
23. Wua G, Rubena MD, Schmidta RE, Franceya LJ, Smithb DF, Anafid RC, et al. Population-level rhythms in human skin with implications for circadian medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(48):12313-12318. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1809442115
24. Martinez AL, Paus R, Iqbal, M, Bailey L, Ray D, Young H. Circadian rhythms in psoriasis and the potential of chronotherapy in psoriasis management. *Experimental Dermatology*. 2022;31:1800–09. DOI: <https://doi.org/10.1111/exd.14649>
25. Salazar A, von HJ. Circadian oscillations in skin and their interconnection with the cycle of life. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6),1-17. <https://doi.org/10.3390/ijms24065635>
26. Park S, Lee ES, Park NH, Hwang K, Cho EG. Circadian expression of TIMP3 is disrupted by UVB irradiation and recovered by green tea extracts, *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20(4): -10. DOI:10.3390/ijms20040862
27. Rizzi V, Gubitosa J, Fini P, Cosma P. Neurocosmetics in skincare—the fascinating world of skin–brain connection: a review to explore ingredients, commercial products for skin aging, and cosmetic regulation. *Cosmetics*. 2021;8(3):66. <https://doi.org/10.3390/cosmetics8030066>
28. Medina-Cruz, D, Saleh B, Vernet-Crua A, Ajo A, Roy AK, Webster TJ. Drug-delivery nanocarriers for skin wound-healing applications. In *Wound healing, tissue repair, and regeneration in diabetes*. Academic Press. 2020. p. 439-488
29. Potekaev NN, Borzykh OB, Medvedev GV, Pushkin DV, Petrova MM, Petrov AV, Shnayder NA. The role of extracellular matrix in skin wound healing. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(24),5947: -14. <https://doi.org/10.3390/>

- jcm10245947
30. Diller RB, Tabor AJ. The role of the extracellular matrix (ECM) in wound healing: a review. *Biomimetics*. 2022;7(3):1-15. <https://doi.org/10.3390/biomimetics7030087>
 31. Deleon P, Kristine Y, Barker TH, Lindsey ML. Fibroblasts: The arbiters of extracellular matrix remodeling. *Matrix Biology*. 2020;91:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.05.006>
 32. Yang Y, Boltz LAL, Vaughn CM, Selby CP, Cao X, Liu Z, et al. Circadian clock, carcinogenesis, chronochemotherapy connections. *Journal of Biological Chemistry*. 2021; 297(3): 1-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101068>
 33. Smith DJM. Circadian rhythms: influence on skin cancer and exposure paradigms. *Medical Research Archives*. 2022;10(1):1-13. <https://esmed.org/MRA/mra/>
 34. Garcia-Mouronte E, Pérez-González LA, Naharro-Rodríguez J, Fernández Guarino M. Understanding Active Photoprotection: DNA-Repair Enzymes and Antioxidants. *Life*. 2024;14(7),822. <https://doi.org/10.3390/life14070822>
 35. Bocheva G, Slominski RM, Janjetovic Z, Kim TK, Böhm M, Steinbrink K, Reiter RJ, Kleszczyński K, Slominski AT. Protective Role of Melatonin and Its Metabolites in Skin Aging. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1-23. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031238>
 36. Zhang S. Signalling entrains the peripheral circadian clock. *Cellular Signalling*. 2020;69:1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2019.109433>
 37. Deshayes N, Genty G, Berthelot F, Paris M. Human long-term deregulated circadian rhythm alters regenerative properties of skin and hair precursor cells. *European Journal of Dermatology*. 2018;28(4):467-475. DOI:10.1684/ejd.2018.3358
 38. Duan J, Greenberg EN, Karri SS, Andersen B. The circadian clock and diseases of the skin. *FEBS letters*. 2021;595(19):2413-2436. DOI:10.1002/1873-3468.14192
 39. Kubo A, Amagai M. Skin Barrier. In: Sewon K, Masayuki A, Anna LB, et al. *Fitzpatrick Dermatology 9th Edition*. New York: The Mc Graw Hill Education; 2019: 206-231
 40. Gurunathan S, Qasim M, Kang MH, Kim JH. Role and therapeutic potential of melatonin in various type of cancers. *OncoTargets and therapy*. 2021;2019-2052. <https://doi.org/10.2147/OTT.S298512>
 41. Nguyen AV, Soulika AM. The dynamics of the skin's immune system. *International journal of molecular sciences*. 2019; (8):1-20. DOI:10.3390/ijms20081811
 42. Foster RG. Sleep, circadian rhythms, and health. *Interface Focus*. 2020;10(3):1-18. <http://dx.doi.org/10.1098/rsfs.2019.0098>
 43. Silva A, Silva A, Duarte J, da Costa JT. Shift-work: a review of the health consequences. *International Journal of Occupational and Environmental Safety*. 2020;4(2),48-79. https://doi.org/10.24840/2184-0954_004.002_0005
 44. Gupta M, Simpson FC, Gupta AK. Psoriasis And Sleep Disorders: A Systematic Review. *Sleep Medicine Reviews*. 2016;29:63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2015.09.003>
 45. Yaw AM, McLane-Svoboda AK, Hoffmann HM. Shiftwork and light at night negatively impact molecular and endocrine timekeeping in the female reproductive axis in humans and rodents. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 22(1),324. <https://doi.org/10.3390/ijms22010324>
 46. Jacob H, Curtis AM, Kearney CJ. Therapeutics on the clock: circadian medicine in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Biochemical Pharmacology*. 2020;182:1-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114254>
 47. Beroukhim G, Esencan E, Seifer DB. Impact of sleep patterns upon female neuroendocrinology and reproductive outcomes: a comprehensive review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2022;20(1):16. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00889-3>
 48. Tas B, Kabeloglu V. Prevalence of metabolic syndrome and its parameters and their correlations with psoriasis duration, severity, and sleep quality in psoriasis patients: a cross-sectional study. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2021;11(3):1-11. DOI: <https://doi.org/10.5826/dpc.1103a49>
 49. Dumgair D, Pandeke HE, Kapantow MG. Pengaruh Kualitas Tidur terhadap Kejadian Akne Vulgaris. *e-CliniC*. 2021;9(2):299-304. DOI:10.35790/ecl.v9i2.32733
 50. Camilion J V, Khanna S, Anasseri S, Laney C, Mayrovitz HN. Physiological, Pathological, and Circadian Factors Impacting Skin Hydration. *Cureus*. 2022;14(8):1-9. DOI:10.7759/cureus.27666
 51. Passeron T, Krutmann J, Andersen ML, Katta R, Zouboulis CC. Clinical and biological impact of the exposome on the skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34:4-25. <https://doi.org/10.1111/jdv.16614>