

Hubungan Kadar Survivin Serum Berdasarkan Kadar *Insulin-Like Growth Factor-1* dengan Derajat Keparahan Akne Vulgaris

(*Correlation of Survivin Serum Level According to Insulin-Like Growth Factor-1 with Severity of Acne Vulgaris*)

Yessy Farina Salim¹, Satya Wydy Yenny², Sri Lestari²

1. Program Pendidikan Dokter Spesialis, Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
2. Bagian/ Staf Medik Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang

ABSTRAK

Latar Belakang: Akne vulgaris (AV) adalah suatu peradangan kronis pada unit pilosebacea dengan gambaran klinis polimorfik. Survivin merupakan *inhibitor of apoptosis protein*, berperan dalam pengaturan apoptosis dan pembelahan sel. *Insulin-like growth factor-1* (IGF-1), secara tidak langsung mengatur ekspresi survivin. Peningkatan sinyal IGF-1 berhubungan dengan peningkatan ekspresi survivin melalui aktivasi jalur *phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B* pada keratinosit dan sebosit yang berperan dalam etiopatogenesis AV. **Tujuan:** Mengetahui hubungan kadar survivin serum berdasarkan kadar IGF-1 dengan derajat keparahan AV. **Metode:** Penelitian *cross sectional study*. Tiga puluh satu pasien laki-laki dengan AV berusia 14-17 tahun dengan *body mass index* normal sebagai sampel penelitian. Kadar IGF-1 dan survivin serum diukur dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay*. **Hasil:** Usia rerata pasien pada penelitian ini $15,54 \pm 0,77$ tahun. Akne vulgaris derajat ringan (54,8%) merupakan yang terbanyak ditemukan. Rerata kadar IGF-1 pada kelompok AV derajat berat lebih tinggi $128,03 \pm 17,43$ ng/ml dibandingkan dengan derajat sedang $115,66 \pm 18,67$ ng/ml dan $77,47 \pm 17,18$ ng/ml pada derajat ringan ($p < 0,05$). Rerata kadar survivin pada kelompok AV derajat berat lebih tinggi $2804,41 \pm 1311,17$ pg/ml dibandingkan derajat sedang $1173,52 \pm 459,37$ pg/ml dan $477,90 \pm 232,52$ pg/ml pada derajat ringan ($p < 0,05$). Peningkatan IGF-1 serum diikuti oleh peningkatan survivin serum dan memiliki korelasi positif dengan derajat keparahan AV ($p < 0,05$ $r = 0,528$). **Simpulan:** Terdapat hubungan korelasi positif kuat antara kadar survivin serum berdasarkan kadar IGF-1 dengan derajat keparahan AV.

Kata kunci: Akne vulgaris, *insulin-like growth factor-1*, survivin.

ABSTRACT

Background: Acne vulgaris (AV) is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit with a polymorphic clinical picture. Survivin, an inhibitor of protein apoptosis, plays an important role in the regulation of apoptosis and cell division. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), indirectly regulates survivin expression. Increased IGF-1 signaling is associated with increased survivin expression through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway in keratinocytes and sebocytes that play a role in AV etiopathogenesis. **Purpose:** To determine the correlation of survivin serum level according to IGF-1 with severity of AV. **Methods:** A cross sectional study approach. Thirty-one male patients with AV aged 14-17 year with normal body mass index were included. Insulin-like growth factor-1 and survivin serum level were measured by enzyme-linked immunosorbent assay method. **Results:** The mean age of patients was 15.54 ± 0.77 years. Mild AV (54.8%) is the most found. The mean of IGF-1 levels in severe AV group was higher 128.03 ± 17.43 ng/ml compared with moderate 115.66 ± 18.67 ng/ml and mild 77.47 ± 17.18 ng/ml ($p < 0.05$). The mean survivin level in the severe AV was higher at 2804.41 ± 1311.17 pg/ml compared with moderate 1173.52 ± 459.37 pg/ml and mild 477.90 ± 232.52 pg/ml ($p < 0.05$). Increased serum IGF-1 is followed by an increase in serum survivin and has a positive correlation with the severity of AV ($p < 0.05$ $r = 0.528$). **Conclusion:** There was a positive correlation between survivin serum levels based on IGF-1 levels with severity of AV.

Key words: Acne vulgaris, *insulin-like growth factor-1*, survivin.

Alamat korespondensi: Yessy Farina Salim, Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Jalan Perintis Kemerdekaan, Padang, Sumatera Barat, Indonesia; Telepon: +62 813-7430-5406 e-mail: yessyfarina@gmail.com

PENDAHULUAN

Akne vulgaris adalah suatu peradangan kronis pada unit pilosebacea dengan gambaran klinis

polimorfik berupa komedo, papul, pustul, nodus, dan kista dengan predileksi di wajah, leher, bahu, dada, punggung, dan lengan atas.¹ Akne vulgaris

diperkirakan terjadi pada 9,4% populasi global dan menjadikannya penyakit kedelapan paling umum di seluruh dunia.² Patogenesis akne vulgaris meliputi empat faktor, yaitu hiperproliferasi epidermis folikular sehingga terjadi sumbatan folikel, produksi sebum berlebihan, inflamasi, serta kolonisasi, dan aktivitas *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*).^{1,3,4}

Selama beberapa dekade terakhir terdapat beberapa penelitian mengenai peran *insulin-like growth factor-1* (IGF- I) terhadap patogenesis akne vulgaris. *Insulin-like growth factor-1* merupakan hormon pertumbuhan yang diproduksi oleh hepar dengan rangsangan *growth hormone* (GH) yang disekresi oleh hipofisis anterior. *Insulin-like growth factor-1* memediasi efeknya melalui reseptor IGF-1 (IGF-1R) yang termasuk dalam *receptor tyrosine kinase* (RTKs). Autofosforilasi IGF-1R dan IGF-1 menginisiasi berbagai jalur sinyal intraselular untuk mengatur transportasi glukosa, sintesis protein, proliferasi sel, dan kelangsungan hidup di banyak sel dan jaringan.⁵

Insulin-like growth factor-1 mempengaruhi patogenesis akne vulgaris melalui kemampuannya mengaktifasi jalur *phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B* (PI3K/Akt). Jalur PI3K/Akt merupakan jalur yang mengatur kelangsungan hidup sel. Pengaktifan jalur PI3K/Akt menyebabkan aktivasi *mammalian target of rapamycin complex 1* (mTORC1) yaitu suatu kompleks protein yang berfungsi sebagai kontrol sintesis protein, meningkatkan proses lipogenesis, dan proliferasi keratinosit.^{6,7}

Survivin merupakan *inhibitor of apoptosis protein* (IAP), protein 16,5 kDa yang terdiri dari 142 asam amino. Gen yang mengkodekan survivin adalah *Baculoviral Inhibitor of Apoptosis Protein Repeat-Containing 5* (BIRC5), yang terletak pada kromosom 17. Survivin memainkan peran penting dalam pengaturan apoptosis dan pembelahan sel.⁸ Peranan survivin pada penyakit kulit sudah banyak diteliti sebelumnya. Survivin diekspresikan pada beberapa penyakit kulit termasuk psoriasis dan beberapa tumor kulit, baik tumor melanositik maupun epitel.⁹ Bowen, dan kawan-kawan pada tahun 2004 melakukan penelitian ekspresi survivin pada kulit normal, neoplasma, dan hiperplasia keratinosit dilaporkan bahwa survivin ditemukan dalam seluruh kasus karsinoma sel skuamosa, keratosis seboroik, dan sebagian besar kasus psoriasis.¹⁰

Insulin-like growth factor-1 merupakan hormon yang secara tidak langsung mengatur ekspresi survivin. Hal ini dibuktikan oleh Chen X dan kawan-kawan pada tahun 2015 yang melaporkan bahwa pada kanker prostat, rangsangan IGF-1 menyebabkan peningkatan

ekspresi survivin melalui aktivasi dari mTORC1. Jalur IGF-1/mTORC1 mengatur ekspresi survivin yang akan mengendalikan pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker prostat.⁷ Sel prostat, keratinosit, dan sebosit diketahui memiliki IGF-1R, sehingga diduga survivin juga berperan dalam patogenesis akne vulgaris. Assaf HA dan kawan-kawan pada tahun 2016 melakukan penelitian peran survivin pada patogenesis akne vulgaris dan hubungannya terhadap IGF-1. Penelitian ini membandingkan kadar serum IGF-1 dan survivin pada 15 pasien akne vulgaris lesi aktif dibandingkan dengan 15 pasien sebagai kontrol. Survivin serum signifikan lebih tinggi pada pasien dengan akne vulgaris dibandingkan kontrol. Terdapat korelasi positif yang signifikan antara serum IGF-1 dengan survivin pada akne vulgaris. Penelitian ini membuktikan adanya peran survivin pada patogenesis akne vulgaris melalui aktivasi jalur PI3K/Akt yang menyebabkan defisiensi *nuclear forkhead box O 1* (FoxO1) dan meningkatnya mTORC1.⁶

METODE

Penelitian ini merupakan *cross sectional study*, dengan besar sampel minimal dihitung menggunakan rumus *Lemeshow*. Penelitian ini dilakukan pada 31 siswa laki-laki Perguruan Islam Ar-Risalah Padang dengan akne vulgaris. Klasifikasi derajat keparahan akne vulgaris menggunakan sistem klasifikasi oleh Lehmann tahun 2002 yang dikelompokkan menjadi derajat ringan, sedang, dan berat. Kriteria inklusi meliputi pasien dengan usia 14-17 tahun, *body mass index* normal, dan bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *inform consent*. Kriteria eksklusi meliputi pasien yang menderita diabetes melitus, kelainan hepar dan ginjal, pasien yang mendapat pengobatan semua jenis obat topikal untuk akne vulgaris dalam 2 minggu terakhir, pengobatan sistemik untuk akne vulgaris dalam 1 bulan terakhir dan isotretinoin oral dalam 6 bulan terakhir, serta pasien yang diketahui menderita penyakit: psoriasis vulgaris, tumor kulit (jinak, *pre-malignant*, dan ganas) dan tumor lain pada bagian tubuh. Penelitian ini telah lolos uji etik dari Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Pada masing-masing pasien dilakukan anamnesis dan pemeriksaan derajat keparahan akne vulgaris, pengambilan sampel darah 3 cc yang dimasukkan ke dalam tabung steril berisi *ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA), lalu disentrifugasi dengan kecepatan 2000 *rotation per minute* selama 15 menit untuk mendapatkan serum. Serum yang diperoleh segera dikirim oleh peneliti ke Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas untuk dilakukan pemeriksaan

kadar IGF-1 dan survivin dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) menggunakan *Human IGF-1 ELISA kit Elabscience®* dan *Human Surv ELISA kit Elabscience®*.

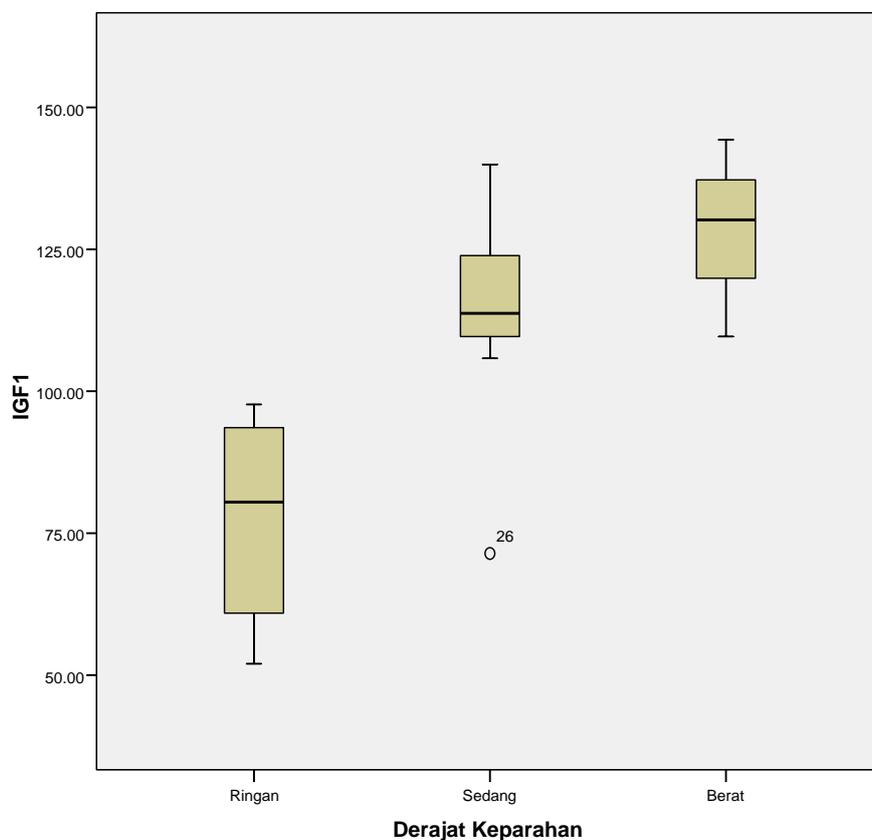
HASIL

Pada penelitian ini didapatkan kelompok usia yang paling banyak menderita akne vulgaris adalah usia 15 tahun (51,7%). Rerata umur pasien yaitu $15,54 \pm 0,77$ tahun dengan usia termuda 14 tahun dan usia tertua 17 tahun. Berdasarkan derajat keparahan akne vulgaris, derajat ringan paling banyak ditemukan yaitu 54,8%.

Tabel 1. Rerata kadar IGF-1 pada akne vulgaris derajat ringan, sedang, dan berat di Perguruan Islam Ar-Risalah.

Derajat keparahan akne vulgaris	Nilai rerata kadar IGF-1 serum (ng/ml)	p
Ringan	$77,47 \pm 17,18$,000
Sedang	$115,66 \pm 18,67$	
Berat	$128,03 \pm 17,43$	

Keterangan: IGF-1: *Insulin-like growth factor-1*



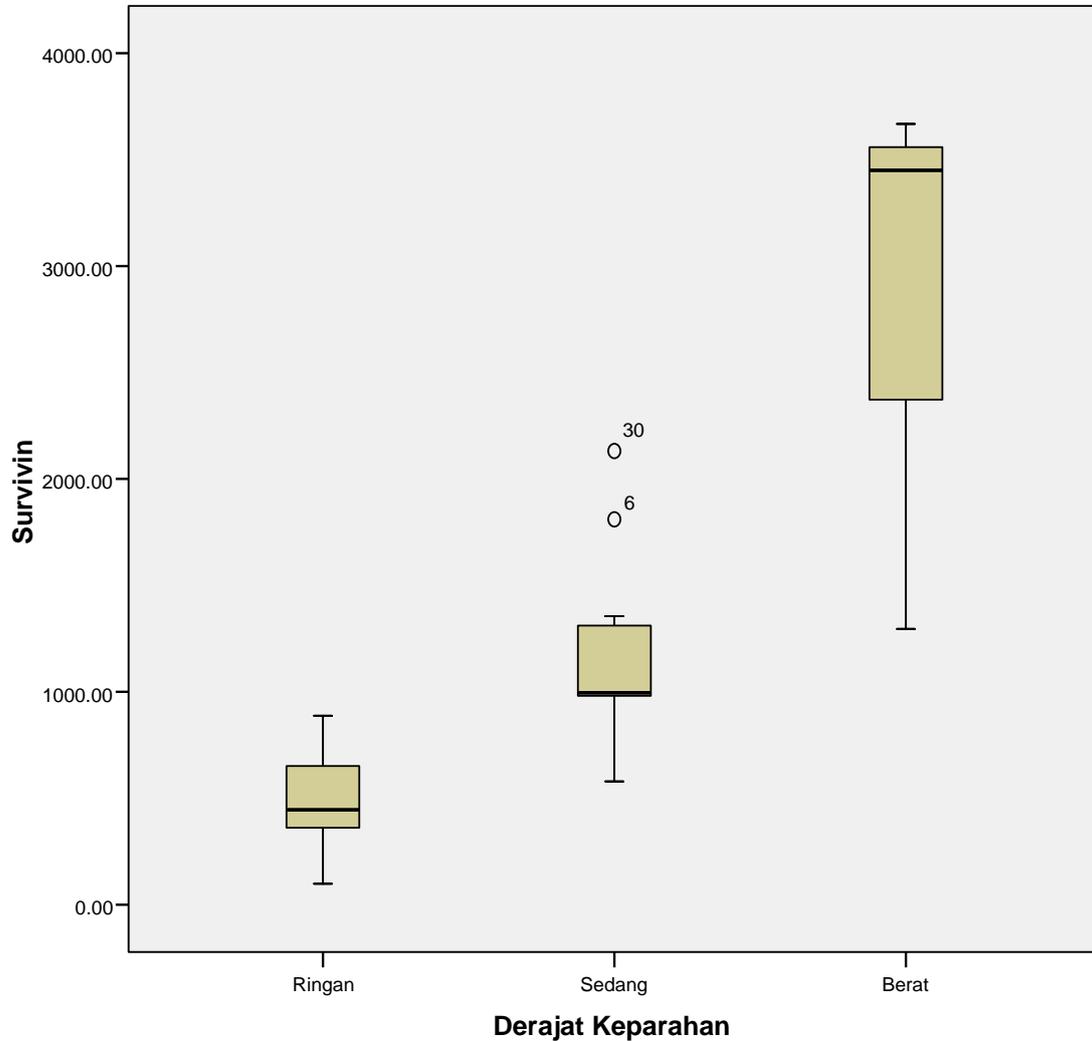
Gambar 1. Rerata kadar *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) pada akne vulgaris derajat ringan, sedang, dan berat di Perguruan Islam Ar-Risalah.

Tabel 1 dan Gambar 1 memperlihatkan nilai kadar IGF-1 serum meningkat sebanding dengan keparahan akne vulgaris. Rerata kadar IGF-1 pada kelompok akne vulgaris derajat berat lebih tinggi yaitu $128,03 \pm 17,43$ ng/ml dibandingkan dengan derajat ringan $77,47 \pm 17,18$ ng/ml, dan $115,66 \pm 18,67$ ng/ml pada derajat sedang. Hasil analisis ANOVA didapatkan perbedaan rerata kadar IGF-1 serum pada akne vulgaris derajat ringan, sedang, dan berat yang bermakna dengan nilai $p < 0,05$.

Tabel 2 dan Gambar 2 memperlihatkan nilai kadar survivin serum meningkat sebanding dengan keparahan akne vulgaris. Rerata kadar survivin pada kelompok akne vulgaris derajat berat lebih tinggi yaitu $2804,41 \pm 1311,17$ pg/ml dibandingkan dengan derajat ringan $477,90 \pm 232,52$ pg/ml, dan $1173,52 \pm 459,37$ pg/ml pada derajat sedang. Hasil analisis ANOVA didapatkan perbedaan rerata kadar survivin serum pada akne vulgaris derajat ringan, sedang, dan berat yang bermakna dengan nilai $p < 0,05$.

Tabel 2. Rerata kadar survivin pada siswa akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat di Perguruan Islam Ar-Risalah.

Derajat keparahan akne vulgaris	Nilai rerata kadar survivin serum (pg/ml)	p
Ringan	477,90±232,52	,000
Sedang	1173,52±459,37	
Berat	2804,41±1311,17	



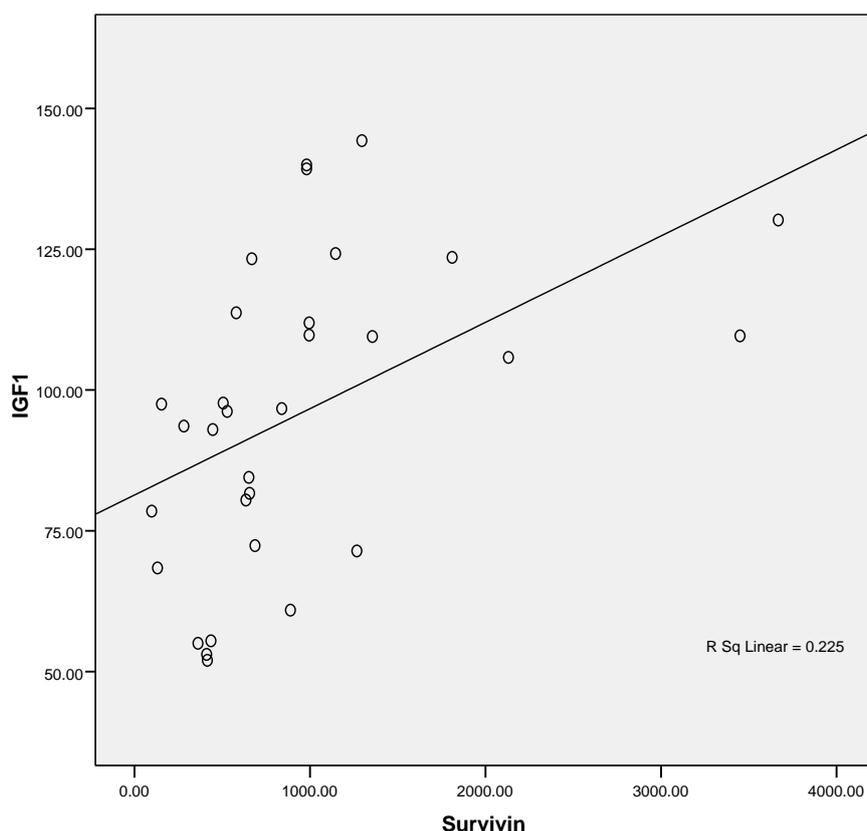
Gambar 2. Rerata kadar survivin pada siswa akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat di Perguruan Islam Ar-Risalah.

Tabel 3. Hubungan kadar kadar survivin serum berdasarkan kadar IGF-1 dengan derajat keparahan akne vulgaris.

Coefficients^a

Model		<i>Unstandardized Coefficients</i>		<i>Standardized Coefficients</i>		Sig.
		B	Std. Error	Beta	t	
1	(Constant)	-,027	,205		-,133	,895
	IGF1	,012	,002	,475	5,143	,000
	Survivin	,000	,000	,575	6,232	,000

Keterangan: *Dependent Variable:* Derajat Keparahan
IGF-1: *Insulin-like growth factor-1*



Gambar 3. Hubungan kadar kadar survivin serum berdasarkan kadar *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) dengan derajat keparahan akne vulgaris.

Pada Tabel 3 dan Gambar 3 terlihat analisis statistik tentang hubungan kadar survivin serum berdasarkan kadar IGF-1 dengan derajat keparahan akne vulgaris. Hasil analisis statistik didapatkan nilai p IGF-1 $< 0,05$ dan p survivin $< 0,05$, dengan $r=0,528$, hasil tersebut memperlihatkan bahwa terdapat hubungan antara kadar survivin serum dengan akne vulgaris derajat ringan, sedang, dan berat berdasarkan kadar IGF-1 serum.

DISKUSI

Penelitian ini dilakukan pada pasien dengan rentang usia 14-17 tahun dan didapatkan usia terbanyak adalah 15 tahun. Banyak penelitian yang telah melaporkan bahwa insidensi tertinggi akne vulgaris terjadi pada usia remaja yaitu 14-17 tahun pada laki-laki. Hal ini disebabkan karena pada rentang usia tersebut kadar IGF-1 mencapai nilai tertinggi yang kemudian akan menurun sesuai pertambahan usia. Kawai N dan kawan-kawan pada tahun 1999 di Jepang memeriksa kadar IGF-1 pada pasien sehat usia 1 tahun sampai 20 tahun, pada rentang usia tersebut ditemukan kadar IGF-1 paling tinggi pada usia 14 tahun yaitu $5,84 \pm 2,18 \mu\text{g/dl}$ pada pasien laki-laki yang kemudian mulai menurun perlahan.¹¹

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar IGF-1 serum berkorelasi positif terhadap derajat keparahan akne vulgaris. Rerata kadar IGF-1 serum pada derajat berat lebih tinggi yaitu $128,03 \pm 17,43 \text{ ng/ml}$ dibandingkan dengan derajat ringan $77,47 \pm 17,18 \text{ ng/ml}$, dan $115,66 \pm 18,67 \text{ ng/ml}$ pada derajat sedang. Perbedaan rerata kadar IGF-1 serum pada penelitian ini bermakna secara statistik.

Data menunjukkan bahwa IGF-1 diperlukan untuk proliferasi keratinosit manusia. Ekspresi yang meningkat dari IGF-1 menyebabkan hiperkeratosis dan hiperplasia epidermis, sehingga mendukung pernyataan bahwa peningkatan kadar IGF-1 bebas dapat mencetuskan akne vulgaris melalui hiperkeratinisasi.^{12,13} Selain itu IGF-1 juga diketahui dapat menstimulasi lipogenesis kelenjar sebacea dengan mengaktivasi jalur P13K/Akt pada sebosit.¹⁴ Hal ini sesuai dengan penelitian Iftikhar U dan kawan – kawan pada tahun 2017 yang meneliti hubungan IGF-1 serum dengan derajat keparahan akne vulgaris pada 270 pasien, dimana didapatkan rerata kadar IGF-1 serum $108,74 \text{ ng/dl}$ pada derajat ringan, $144,00 \text{ ng/dl}$ pada derajat sedang, dan $159,06 \text{ ng/dl}$ pada derajat berat.¹⁵

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar survivin pada kelompok akne vulgaris derajat berat lebih tinggi yaitu $2804,41 \pm 1311,17$ pg/ml dibandingkan dengan derajat ringan $477,90 \pm 232,52$ pg/ml, dan $1173,52 \pm 459,37$ pg/ml pada derajat sedang. Penelitian sebelumnya oleh Assaf dan kawan-kawan pada tahun 2016 telah membuktikan adanya hubungan kadar survivin serum pada pasien akne vulgaris. Penelitian tersebut dilakukan pada 15 pasien akne vulgaris dan 15 pasien kontrol sehat, didapatkan kadar survivin serum pada pasien akne vulgaris signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol sehat.⁶ Penelitian tersebut tidak membandingkan rerata kadar survivin berdasarkan derajat keparahan akne vulgaris. Hal tersebut yang membedakan pada penelitian ini.

Survivin merupakan *inhibitor of apoptosis protein* (IAP) yang berfungsi sebagai pengatur apoptosis dan pembelahan sel. Peran survivin pada akne vulgaris belum banyak diteliti, namun beberapa penelitian telah membuktikan adanya peran survivin pada keratinosit dan sebosit.^{6,9,16} Peran survivin pada patogenesis akne vulgaris dan hubungannya dengan kadar IGF-1 telah dibuktikan oleh Assaf HA dan kawan-kawan pada tahun 2016. Penelitian tersebut menyatakan bahwa peningkatan sinyal IGF-1 berhubungan dengan peningkatan ekspresi survivin melalui IGF-I/PI3K/Akt yang menyebabkan penurunan ekspresi protein *nuclear* FoxO1, dengan demikian terdapat bukti menyatakan bahwa peningkatan sinyal insulin/IGF-I pada akne vulgaris dengan penurunan *nuclear* FoxO1 dan peningkatan mTORC1 dapat meningkatkan ekspresi survivin. Hasil penelitian tersebut memperlihatkan bahwa peningkatan IGF-1 diikuti dengan peningkatan survivin yang bermakna secara statistik pada pasien akne vulgaris, namun penelitian tersebut hanya membandingkan antara pasien akne vulgaris dengan kontrol sehat dan tidak menilai berdasarkan derajat keparahan akne vulgaris.⁶

Pada penelitian ini, kadar survivin serum berdasarkan kadar IGF-1 dihubungkan dengan derajat keparahan akne vulgaris. Hasil analisis statistik didapatkan nilai p IGF-1 $< 0,05$ dan p survivin $< 0,05$ dengan $r=0,528$, hasil tersebut memperlihatkan bahwa hubungan antara kadar survivin serum dengan akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat melewati kadar IGF-1 serum, dengan demikian terdapat bukti menyatakan bahwa peningkatan IGF-1 menyebabkan peningkatan survivin, yang dapat meningkatkan proliferasi dan menghambat apoptosis keratinosit dan sebosit. Gangguan pada proses apoptosis dan proliferasi kedua sel tersebut berperan penting dalam etiopatogenesis akne vulgaris.^{6,8}

Berdasarkan hasil dan pembahasan pada penelitian ini, dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat korelasi positif yang bermakna antara rerata kadar IGF-1 serum dan survivin serum dengan derajat keparahan akne vulgaris. Terdapat hubungan korelasi positif antara kadar survivin serum berdasarkan kadar IGF-1 dengan derajat keparahan akne vulgaris.

KEPUSTAKAAN

1. Zaenglein AL, Graber EM. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS LD, ed. Fitzpatrick Dermatology in general medicine. 8th ed. 2012: p. 897-917.
2. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. Br J Dermatol 2015; 172(S1):3-12.
3. Leyden JJ. New understandings of the pathogenesis of acne. J Am Acad Dermatol 2005; 32(5):S15-25.
4. Tahir CM. Pathogenesis of acne vulgaris: simplified. J Pak Ass Dermatol 2010; 20(2):93-7.
5. Tasli L, Turgut S, Kacar N. Insulin-like growth factor-I gene polymorphism in acne vulgaris. J Eur Acad of Dermatol Venereol 2011:1-4.
6. Assaf HA, Abdel-maged WM, Elsadek BEM, Hassan MH, Adly MA, Ali SA. Survivin as a novel biomarker in the pathogenesis of acne vulgaris and its correlation to insulin-like growth factor-1. Dis Markers 2016:1-8.
7. Chen X, Duan N, Zhang C, Zhang W. Survivin and tumorigenesis: Molecular mechanisms and therapeutic strategies. J Cancer 2016; 7(3):314-23.
8. Sah NK, Khan Z, Bisen PS. Structural, functional and therapeutic biology of survivin. Cancer Lett 2006; 244(2):164-71.
9. Bongiovanni L, Muller EJ, Salda LD. Survivin in skin pathologies. Exp Dermatol 2011; 20:457-63.
10. Bowen AR, Hanks AN, Murphy KJ, Florell SR, Grossman D. Proliferation, apoptosis, and survivin expression in keratinocytic neoplasms and hyperplasias. Am J Dermatopathol 2004; 26(3):177-81.
11. Kawai N, Kanzaki S, Takano-watou S, Tada C, Yamanaka Y, Miyata T. Serum free insulin-like growth factor I (IGF-I), total normal children and children with growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2014; 84(1):82-9.
12. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. Clin Biochem 2011; 44(13):1035-40.
13. Murthy MSN, Ramesh K. A prospective study of

- correlation between hormonal profile and acne vulgaris in adult patients. *Indian J of Clin and Exp Dermatol* 2018; 4(2):151-5.
14. Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocyte via activation of the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt pathway. *J Invest Dermatol* 2010; 128(5):1286-93.
15. Iftikhar U, Choudhry N, Asghar A, Bashir B, Ahmad FJ, Nadeem M. Correlation of insulin-like growth factor with acne severity. *Annals of Punjab Medical College* 2017; 11(4):328-32.
16. Dallaglio K, Marconi A, Pincelli C. Survivin: A dual player in healthy and diseased skin. *J Invest Dermatol* 2011; 132(1):18-27.