

616.5
Lwe

u a

016

**UJI BANDING EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING
GEL ASAM AZELAİK 20% DENGAN GEL KLINDAMISIN
FOSFAT 1% PADA AKNE PAPULOPUSTULOSA**

RUDI AGUNG WURYANTO

NIM G 3J097051

**LAPORAN PENELITIAN
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO**



**BAGIAN / SMF ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
FK UNDIP / RSUP Dr KARIADI
SEMARANG**

2004

Dipertahankan di depan Panitia Penguji Karya Akhir
Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr. Kariadi
Semarang

Menyetujui

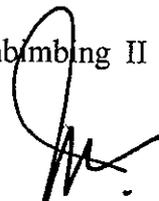
Pembimbing I



Dr. Sugastiasri Sumaryo, Sp.KK(K)

NIP 130 354 880

Pembimbing II



Dr. Dhiana Ernawati, Sp.KK(K)

NIP 140 135 837

Karya akhir ini dikerjakan
Di Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /
Rumah Sakit Dr. Kariadi
Semarang

Ketua Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
RS UNDIP / RS Dr Kariadi Semarang



Dr. Sugastiasri Sumaryo, Sp.KK(K)

NIP 130 354 880

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	3626 / K / KK / 21
gl.	26 Mei 2015

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini dengan judul :

" Uji Banding Efektivitas Dan Efek Samping Gel Asam Azelaik 20% Dengan Gel Klindamisin Fosfat 1% Pada Akne Papulopustulosa "

Penelitian ini merupakan salah satu syarat bagi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang, saya ucapkan terima kasih atas ijin dan kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini perkenankan saya menyampaikan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kepada yang saya hormati :

1. Dr. Sugastiasri Sumaryo, Sp.KK(K), Ketua Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang dan selaku pembimbing utama penelitian, yang telah memberi saya kesempatan untuk belajar di Bagian ini serta memberikan nasehat, dorongan dan pengarahan yang berharga serta koreksi pada pembuatan karya akhir ini. Juga atas segala bimbingan selama saya mengikuti pendidikan.
2. Dr. Moch. Affandi, Sp.KK(K), Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan dorongan bimbingan dan pengarahan yang sangat bermanfaat selama saya mengikuti pendidikan.
3. Dr. Paulus Yogyartono, Sp.KK(K), selaku Pjs Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang yang telah membimbing, mendorong dan memberikan nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan.

4. Dr. Dhiana Ernawati, Sp.KK(K), selaku pembimbing dalam penyusunan karya akhir yang telah memberikan masukan, koreksi, petunjuk dan pengarahan serta dorongan dalam pembuatan karya akhir ini. Dan juga atas segala bimbingan yang diberikan selama saya mengikuti pendidikan.
5. Prof. Dr. Hartadi, Sp.KK(K), Guru Besar Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang dengan kesabaran dan ketulusan hati telah mendidik dan memberi semangat saya dalam menyelesaikan pendidikan.
6. Prof. Dr. Kabulrachman, Sp.KK(K), Guru Besar Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang telah membimbing dan memberikan dorongan selama saya mengikuti pendidikan.
7. Dr. Meilien Himbawani, Sp.KK(K), Sekretaris Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang telah membimbing dan memberikan nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan.
8. Dr. S. Indrayanti, Sp.KK (K), Sekretaris Program Studi Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan perhatian, bimbingan dan dorongan kepada saya selama menjalani pendidikan
9. Dr Budithahjono, Sp.KK(K), Dr. Prawito Sp.KK(K), Dr. Soejoto, Sp.KK(K), Dr. Subakir, Sp.KK(K), Dr. Prasetyawati Subchan, Sp.KK(K), Dr. Irma Binarso, Sp.KK(K), Dr.TM Sri Redjeki Soekandar, Sp.KK(K), Dr. R. Sri Djoko Susanto, Sp.KK(K), Dr. Lewie Suryaatmadja, Sp.KK(K), Dr. med. Kun Jayanata, Sp.KK(K), Dr. Asih Budiastuti, Sp.KK(K), Dr. Diah Adriani Malik Sp.KK atas semua perhatian, bimbingan, pengarahan dan dorongan serta petunjuk yang sangat berguna selama saya mengikuti pendidikan.
10. Seluruh teman sejawat peserta PPDS dan seluruh karyawan/ karyawan di Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.

11. Dr. Hardian dan Dr. Niken Puruhita, MMed Sc selaku pembimbing statistik atas segala kesabaran, bantuan dan kerjasamanya selama dan pada proses perbaikan karya akhir ini.
12. PT. ROI Surya Prima Farma atas segala bantuan dan kerjasamanya dalam penelitian ini.
13. Seluruh peserta penelitian atas kesediaan, kerja sama dan ketekunannya selama menjalani pemeriksaan sesuai jadwal, sehingga penelitian terlaksana dengan baik.
14. Kedua orang tua saya tercinta Bp. Moerachman dan Ibunda Sri Hartati yang telah membesarkan, mendidik dan memberikan dorongan semangat dan doa restu selama saya menjalani pendidikan.
15. Istri saya tercinta Anita Wijayanti serta kedua putriku tersayang Ruti Annisa Kusumastuti dan Ruti Ayu Nabila, tidak ada kata-kata yang dapat mengungkapkan rasa terimakasih saya atas segala pengorbanan, doa, kesabaran dan pengertian yang luar biasa selama ini.
16. Kepada semua saudara dan kolega yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, atas segala dorongan semangat dan doa bagi keberhasilan saya.

Semoga segala keikhlasan dan kebaikan yang saya terima selama ini mendapat balasan dan karunia yang tiada henti dari-Nya.

Akhirnya harapan saya karya akhir ini dapat memberikan manfaat bagi yang membaca dan dengan kebesaran hati saya akan selalu terbuka menerima kritik dan saran.

Semarang, Agustus 2004

Rudi Agung Wuryanto

DAFTAR ISI

Judul penelitian	i
Lembar persetujuan	ii
Kata Pengantar	iii
Daftar Isi	vi
Daftar Tabel	viii
Intisari	ix
Summary	x
Bab I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	2
I.3. Tujuan Penelitian	2
I.4. Manfaat Penelitian	3
Bab II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1. Akne Vulgaris	4
II.2. Asam Azelaik 20 %.....	10
II.3. Klindamisin Fosfat 1 %.....	15
Bab III. KERANGKA TEORI DAN KONSEP	18
III.1. Kerangka Teori	18
III.2. Kerangka Konsep.....	19
Bab IV. HIPOTESIS PENELITIAN.....	20
Bab V. METODE PENELITIAN	21
V.1. Ruang lingkup	21
V.2. Rancangan penelitian	21
V.3. Populasi dan sampel penelitian.....	21
V.4. Variabel penelitian	23
V.5. Alur penelitian.....	24
V.6. Bahan dan alat.....	26
V.7. Evaluasi.....	27
V.8. Etika penelitian	27

V.9. Terminasi penelitian.....	27
V.10. Analisa data.....	27
V.11. Definisi operasional	28
Bab. VI. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	29
VI.1. Karakteristik penderita.....	29
VI.2. Faktor yang mempengaruhi akne	31
VI.3. Penilaian sebelum pengobatan.....	36
VI.4. Evaluasi hasil pengobatan.....	37
VI.5 Efek samping	42
Bab. VII. KESIMPULAN DAN SARAN.....	46
DAFTAR PUSTAKA	47
Lampiran	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Distribusi frekuensi penderita berdasarkan jenis kelamin, umur, tingkat pendidikan dan jenis pekerjaan	29
Tabel 2. Distribusi frekuensi penderita berdasarkan adanya faktor stres, trauma, riwayat akne dalam keluarga dan timbulnya akne menjelang haid	31
Tabel 3. Distribusi frekuensi adanya faktor diet	33
Tabel 4. Distribusi frekuensi jenis faktor diet.....	33
Tabel 5. Distribusi frekuensi pemakaian kosmetika.....	34
Tabel 6. Distribusi frekuensi jenis kosmetika yang dipakai	35
Tabel 7. Distribusi frekuensi penderita menurut klasifikasi akne papulopustulosa sebelum pengobatan.....	36
Tabel 8. Rerata jumlah papul /pustul pada M-0.....	36
Tabel 9. Perubahan persen reduksi papul / pustul M-0 sampai M-8.....	37
Tabel 10. Evaluasi kesembuhan klinis (kriteria Witkowski – Simmons).....	38
Tabel 11. Perubahan jumlah papul / pustul pengobatan M2, M4,M6 dan M8	40
Tabel 12. Evaluasi pengobatan sesuai reduksi jumlah papul/ pustul pada M2, M4,M6 dan M8	41
Tabel 13. Efek samping pemberian terapi	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Diagram garis perubahan pesentase reduksi jumlah papul pustul pada M0- M8	38
Gambar 2. Diagram batang kesembuhan klinis sesuai kriteria Witkowski – Simmons.....	39
Gambar 3. Diagram garis perubahan jumlah papul / pustul dari M0 sampai M8....	40
Gambar 4. Diagram batang perubahan reduksi jumlah papul / pustul M 2, 4, 6,8 pada masing masing derajat akne papulopustulosa.....	42
Gambar 5. Diagram batang efek samping obat minggu ke 2 dan 4	44

INTISARI

Penatalaksanaan akne papulopustulosa secara dini dan tepat sangat penting karena jenis akne tersebut dapat mengakibatkan jaringan parut yang bersifat permanen. Meskipun obat akne topikal yang tersedia saat ini mempunyai efikasi tinggi namun potensial menimbulkan efek samping. Pemakaian antibiotika secara luas juga disertai munculnya strain mikroorganisme yang resisten terhadap beberapa antibiotika antara lain terhadap klindamisin. Asam azelaik merupakan salah satu obat antiakne topikal untuk pengobatan akne dengan peradangan ringan sampai sedang tanpa resiko menimbulkan resistensi bakteri.

Tujuan penelitian untuk membandingkan efektivitas dan efek samping gel asam azelaik 20% dengan gel klindamisin fosfat 1% pada penderita akne papulopustulosa. Penelitian ini merupakan uji klinis acak terkontrol buta ganda. Pada 70 penderita akne papulopustulosa peserta dikelompokkan secara acak blok berdasarkan derajat akne. Setiap peserta mendapatkan pengobatan asam azelaik 20% atau klindamisin fosfat 1% digunakan 2 kali sehari pada pagi dan malam hari selama 8 minggu dengan evaluasi setiap 2 minggu. Penilaian yang dilakukan adalah menilai pengurangan jumlah papul / pustul dan adanya efek samping.

Hasil penelitian secara keseluruhan menunjukkan tidak terdapat perbedaan efektivitas yang bermakna antara gel asam azelaik 20% dengan klindamisin fosfat 1% pada pengobatan penderita akne papulopustulosa selama 8 minggu. Efek samping kedua kelompok pengobatan tidak berbeda secara bermakna.

SUMMARY

Early and adequate treatment is very important to prevent permanent scar formation in papulopustular acne patients. Although the present topical antiacne treatments offer a high degree of efficacy but they also have potential side effects. The widespread use of topical antimicrobial agents is associated with the emergence of resistant strains of microorganism to some antibiotics such as to clindamycin . Azelaic acid is an antiacne medication recommended for the treatment of mild and moderate inflammatory acne without the risk of inducing bacterial resistance.

This study compared the effectiveness and side effects of 20% azelaic acid gel with 1% clindamycin phosphate gel in the treatment of papulopustular acne patients. This study was a double –blind randomized controlled trial. Seventy patients were divided into two groups with block randomized allocations based on the grade of acne. Each of them received 20% azelaic acid gel or 1% clindamycin phosphate gel administered topically twice daily in the morning and evening for a 8-week period . Evaluation was conducted every two weeks. The assessment was done by assessing the reduction of the number of papules and pustules, also appearance of the side effects.

The overall result of this study showed that there was no significant difference on the effectiveness of 20% azelaic acid gel and 1% clindamycin phosphate gel group in the treatment of papulopustular acne patients for 8 weeks. There was no significant difference regarding the side effects of both groups.

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1. LATAR BELAKANG MASALAH

Akne vulgaris merupakan penyakit multifaktorial yang mengenai unit folikel pilosebacea. Terdapat empat faktor utama yang diduga berhubungan dengan etiopatogenesis akne yaitu peningkatan produksi sebum, abnormalitas keratinisasi folikel sebacea, proliferasi *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) dan proses peradangan.¹⁻⁷ Kelainan tersebut sering dijumpai, mengenai hampir 80% usia antara 11-30 tahun dan 5% usia diatas 30 tahun.⁷ Akne vulgaris merupakan salah satu alasan penderita mengunjungi dokter kulit yaitu sekitar 16,6% dari seluruh kunjungan.⁹ Akne vulgaris dapat dibedakan menjadi akne komedonal, akne papulopustulosa dan akne konglobata disamping terdapat beberapa varian akne lainnya. Akne papulopustulosa merupakan salah satu jenis akne dengan peradangan yang sering dijumpai.³ Berdasarkan data di RSUP Dr Kariadi Semarang selama periode 1999-2001 didapatkan penderita akne sebanyak 6,15% (1.105) dari seluruh kunjungan (17.971) dengan kelompok usia terbanyak 15-19 tahun (38,73%), rasio wanita dibanding pria adalah 2,3:1 sedangkan jenis lesi terbanyak adalah papulopustulosa (41,23%).¹⁰

Akne vulgaris meskipun bukan merupakan penyakit yang mengancam jiwa namun dapat menimbulkan problema fisik ataupun psikologik yang bermakna seperti jaringan parut, citra diri yang rendah, hambatan sosial, depresi dan kecemasan.² Beberapa penelitian menunjukkan baik akne papulopustulosa maupun konglobata dapat mengakibatkan terjadinya jaringan parut. Derajat jaringan parut yang timbul tergantung berat dan lamanya akne sebelum mendapat terapi yang adekuat, sehingga sangat penting untuk melakukan penatalaksanaan akne secara dini dan tepat.¹⁰

Pengobatan akne yang efektif seharusnya ditujukan terhadap kombinasi keempat faktor patogenesis akne, namun sampai saat ini belum didapatkan suatu obat anti akne topikal yang dapat bekerja terhadap keempat faktor tersebut secara bersamaan.^{2,3,11} Meskipun obat akne yang sudah ada seperti bensoil peroksida, tretinoin, antibiotika topikal memberi efikasi tinggi namun juga potensial menimbulkan efek samping. Disamping perlu dipertimbangkan juga mulai timbulnya resistensi bakteri yang

merupakan masalah cukup bermakna.^{2,11-13} Insidensi resistensi *P. acnes* terhadap antibiotika dilaporkan telah meningkat dari 20% (1978) menjadi 62% (1996), resistensi tersering terhadap eritromisin dan klindamisin. Penelitian Espersen F dkk di Inggris (1999-2000) menunjukkan resistensi *P. acnes* terhadap klindamisin sebesar 40% yang timbul pada pemakaian jangka lama antibiotika tersebut. Pola resistensi *P. acnes* berbeda di beberapa negara, hal ini menggambarkan adanya perbedaan dalam penggunaan antibiotika oral dan ataupun topikal. Angka insidensi resistensi *P. acnes* terhadap klindamisin di Indonesia sampai saat ini belum diketahui secara pasti. Berdasarkan masalah-masalah tersebut maka terus dibutuhkan pengembangan obat antiakne untuk melengkapi ataupun menggantikan obat yang telah ada.^{11,12,14}

Asam azelaik merupakan salah satu alternatif pilihan terapi akne topikal dengan aktivitas antimikroba, antikeratinisasi dan anti peradangan.¹⁵⁻¹⁷ Asam azelaik sebagai terapi tunggal efektif terhadap berbagai tipe dan derajat akne dengan efek samping yang ringan. Sampai saat ini pada pemakaian jangka panjang belum didapatkan strain bakteri yang resisten terhadap asam azelaik.^{11,18,19}

Klindamisin merupakan salah satu antibiotika topikal yang sering digunakan dalam pengobatan akne dengan peradangan. Obat tersebut terbukti menurunkan populasi *P. acnes* pada permukaan kulit dan folikel pilosebacea, disamping juga menunjukkan efek anti peradangan dengan menekan faktor kemotaktik dan menurunkan asam lemak bebas permukaan kulit.^{2,4,5,12}

Berdasarkan data tersebut diatas maka dilakukan penelitian untuk mengetahui perbedaan efektivitas dan efek samping antara gel asam azelaik 20% dan gel klindamisin fosfat 1% pada akne papulopustulosa yang sampai saat ini sepengetahuan kami belum pernah dilakukan di Indonesia.

I. 2. RUMUSAN MASALAH

Apakah ada perbedaan efektivitas dan efek samping antara gel asam azelaik 20% dibandingkan gel klindamisin fosfat 1% pada pengobatan akne papulopustulosa

I. 3. TUJUAN PENELITIAN

I. 3.1 . Tujuan umum

Mengetahui perbedaan efektivitas dan efek samping antara gel asam azelaik 20% dan gel klindamisin fosfat 1% pada akne papulopustulosa

I. 3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui efektivitas gel asam azelaik 20% dan gel klindamisin fosfat 1% pada pengobatan akne papulopustulosa.
2. Mengetahui efek samping yang timbul pada pemakaian gel asam azelaik 20% dan gel klindamisin fosfat 1%.

I. 4. MANFAAT PENELITIAN

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi masukan dalam pertimbangan pemilihan terapi topikal untuk akne papulopustulosa dan sebagai masukan bagi penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II. 1. AKNE VULGARIS

Akne vulgaris suatu peradangan kronik dari folikel sebacea yang ditandai dengan adanya komedo, papul, pustul, nodul, kista dan pada beberapa kasus didapatkan jaringan parut.^{20,21}

II.1. 2. Insiden

Akne vulgaris umumnya terdapat pada masa remaja, meskipun kadang dapat menetap sampai dekade ketiga atau bahkan pada usia yang lebih lanjut. Pada wanita akne berkembang lebih awal daripada pria.²¹ Goodman JG mendapatkan prevalensinya pada usia 16-17 tahun diperkirakan 95-100 % (remaja putra) dan 83-85% (remaja putri).¹ Cunliffe mendapatkan puncak insiden pada wanita dijumpai pada usia 14 -17 tahun sedangkan pada pria usia 16-19 tahun.¹Manifestasi awal umumnya berupa akne komedonal dan akan berkembang menjadi akne dengan peradangan dalam 2-3 tahun. Sebagian besar akan mereda pada usia 23-25 tahun meskipun 1% pria dan 5 % wanita masih menderita pada usia 40 tahun.¹⁰

II.1.3. Etiologi

Penyebab yang mendasari penyakit ini belum diketahui pasti, namun beberapa faktor yang diduga mempengaruhi timbulnya akne antara lain :

a. Genetik

Suatu penelitian menunjukkan bahwa 82% dari penderita akne terdapat riwayat akne sedikitnya pada salah seorang saudara kandungnya dan 60 % pada salah satu atau kedua orang tuanya. Faktor genetika diduga berperan dalam menentukan gambaran klinis, penyebaran lesi dan lama penyakit. Penelitian lain tentang hubungan familial pada penderita akne berat menunjukkan adanya hiper reaktivitas imun herediter terhadap *P. acnes* yang menjadi salah satu faktor pencetus akne.

1,6,21 , 23

b. Hormon/endokrin

Hormon androgen mengatur aktivitas kelenjar sebacea, terutama yang berperan disini adalah dehidrotestosteron dimana akan merangsang sekresi kelenjar sebacea dan hiperkornifikasi duktus pilosebacea. Disamping itu faktor fisiologis tertentu seperti siklus haid diduga juga mempengaruhi akne, sekitar 60 - 70% wanita mengalami perburukan akne sebelum haid dan lebih menonjol pada 7 -10 hari berikutnya. Efek variasi hormonal selama kehamilan belum jelas, beberapa peneliti mendapatkan perbaikan selama kehamilan namun peneliti lainnya mendapat hasil yang sebaliknya.^{1,7}

c. Diet

Diet telah lama diduga berpengaruh dalam timbulnya akne diantaranya coklat, *cola*, kacang-kacangan, makanan berlemak (termasuk produk susu) dan makanan pedas. Akan tetapi sampai saat ini belum didapatkan suatu penelitian ilmiah dengan kontrol yang baik mendukung hal tersebut. Penelitian lainnya menunjukkan tidak terdapat korelasi antara jenis diet dengan derajat akne sehingga manipulasi diet tidak secara bermakna mempengaruhi akne.^{1,6}

d. Musim

Suhu tinggi, kelembaban tinggi dan sinar ultraviolet menyebabkan akne lebih sering timbul.^{1,21}

e. Psikis

Stres emosi diduga dapat menyebabkan timbulnya akne dan mungkin akan meningkatkan produksi androgen dalam tubuh.^{1,21,24}

f. Kosmetik

Beberapa bahan yang terdapat dalam kosmetika dapat bersifat akneogenik . Beberapa bahan yang dianggap akneogenik diantaranya emolien (*octyl stearate, isocetyl stearate*), deterjen (*sodium lauryl sulfate*), moisturizer (minyak mineral, petrolatum, minyak wijen) dan beberapa bahan lainnya.^{1,21,24}

g. Trauma

Faktor gesekan, tekanan dan garukan dapat merangsang timbulnya akne. Trauma mekanis diduga dapat merusak bagian atas unit pilosebacea dan menimbulkan akne.^{1,21,23} Disamping itu faktor mekanik dan iritan dianggap

berperan dalam menimbulkan terjadinya peradangan pada komedo yang sudah ada.³

II.1.4. Patogenesis

Patogenesis akne bersifat multifaktorial, terdapat empat faktor utama yang berperan dalam patogenesis akne :

a. Meningkatnya produksi sebum

Hormon androgen mengatur aktivitas kelenjar sebacea. Selama masa pubertas hormon androgen akan merangsang peningkatan ukuran kelenjar sebacea dan jumlah produksi sebum dalam folikel sebacea. Peningkatan produksi sebum tersebut pada sebagian besar penderita akne ternyata lebih disebabkan unit pilosebacea yang hiper responsif terhadap androgen dibandingkan produksi androgen yang berlebihan. Sebum terutama terdiri atas skualene, wax ester, trigliserida, sedikit sterol dan ester sterol. Lipase bakteri mengakibatkan pembentukan monogliserida, digliserida dan asam lemak bebas dalam duktus folikel sebacea. Pada penderita akne terdapat korelasi antara peningkatan nilai ekskresi sebum dengan penurunan bermakna kadar asam linoleat sebum yang akan mempengaruhi diferensiasi sel epitel folikuler.^{4,7,20,23,24}

b. Hiperkeratinisasi dari duktus pilosebacea

Perubahan utama dalam pembentukan akne adalah adanya perubahan pola keratinisasi dalam folikel sebacea. Stratum korneum bagian dalam duktus pilosebacea menjadi lebih tebal dan lekat sehingga menimbulkan sumbatan pada saluran folikuler dan secara histologis tampak sebagai retensi keratinosa pada daerah infundibulum folikel sebacea. Timbunan keratin folikuler pada tahap tersebut secara klinis tidak nyata sehingga disebut mikrokomedo . Sel-sel yang membatasi dinding komedo menunjukkan peningkatan kecepatan *turnover* dimana akan memberikan kontribusi terhadap timbunan materi keratinosa selanjutnya. Mikrokomedo merupakan proses awal pembentukan lesi akne dan dapat berkembang menjadi lesi tanpa peradangan (komedo terbuka / tertutup) maupun lesi dengan peradangan . Penyebab terjadinya hiperkeratinisasi folikuler belum jelas, diduga terdapat peranan dari hormon androgen, produksi interleukin -1 dalam folikel, defisiensi asam linoleat dan adanya asam lemak bebas yang dihasilkan oleh metabolisme *P. acnes*.^{4, 7,12,25}

c. Proliferasi *P. acnes*

Kelompok mikroorganisma pada folikel sebacea yang berperan dalam patogenesis akne adalah *P. acnes*, *Staphylococcus epidermidis* dan *Pityrosporum ovale*. Dari ketiga organisme tersebut peranan *P. acnes* paling penting. *P. acnes* menghasilkan enzim lipase, protease, hialuronidase dan faktor kemotaktik. Lipase akan menghidrolisis trigliserida sebum menjadi asam lemak bebas yang akan menimbulkan hiperkeratosis retensi dan pembentukan mikrokomedo.^{7,23,25,26}

d. Adanya proses peradangan.

Proses peradangan terjadi 2 fase, pertama terjadi penarikan limfosit dan lekosit pmn kedalam epitel folikel sebacea dan memfagosit *P acnes* mengakibatkan pelepasan enzim lisosom sehingga epitel folikel sebacea ruptur. Disamping itu adanya asam lemak bebas bersifat komedogenik dan inflamatoris. Asam lemak bebas tersebut dapat mengiritasi epitel folikel dan bersifat sitotoksik mengakibatkan epitel folikel sebacea ruptur sehingga asam lemak bebas akan berpenetrasi kedalam dermis dan menimbulkan peradangan. Secara in vitro asam lemak bebas bekerja sebagai faktor kemotaktik netrofil, makrofag dan bersifat sitotoksik. Fase kedua, material intrafolikuler keluar dan masuk kedalam dermis dan menimbulkan berbagai macam proses peradangan.^{27,28} Bakteri *P acnes* juga membentuk enzim ekstraseluler lainnya seperti protease, fosfatase, neuraminidase dan hialuronidase yang berperan dalam proses peradangan. Faktor peradangan lain yang dihasilkan *P acnes* adalah substansi yang aktivitasnya menyerupai histamin, prostaglandin, IL-1 dan TNF.^{7,26-28}

II.1. 5. Gambaran klinik

Lesi pada akne polimorfik terdiri dari lesi tanpa peradangan dan dengan peradangan. Lesi tanpa peradangan dapat berupa komedo terbuka (*blackhead*) atau komedo tertutup (*whitehead*).^{20,22,24} Lesi tanpa peradangan selanjutnya dapat berkembang menjadi lesi dengan peradangan, lesi dapat bervariasi dari papul yang kecil, pustul, nodul ataupun kista.^{21,22,25} Disamping lesi tersebut pada penderita dapat terjadi skar dalam berbagai tipe dan ukuran.

Pada akne papulopustulosa proses peradangan menonjol sehingga dapat terlihat baik papul ataupun pustul. Disamping lesi peradangan dapat pula ditemukan komedo meskipun kadang - kadang hanya dalam jumlah sedikit. Penderita dengan perjalanan klinis yang singkat kadang tidak didapatkan komedo karena mikrokomedo mengalami peradangan secara dini. Sebagian besar penderita disertai dengan seboré .³

Predileksi lesi akne terutama pada wajah (dahi, dagu dan pipi), punggung bagian atas, dada dan lengan atas. Perjalanan penyakit akne cenderung mengalami remisi dan aksaserbasi.^{21,22,24}

II.1. 6. Klasifikasi

Terdapat beberapa macam klasifikasi akne untuk menentukan berat ringan akne. Klasifikasi akne sampai saat ini belum terdapat keseragaman dimana masing masing mempunyai kelebihan dan kekurangan.³¹

a. Menurut Pillsbury dkk :³¹

Membagi akne berdasarkan ada tidaknya peradangan

Tingkat I : Komedo hanya pada wajah

Tingkat II : Komedo, papul dan pustul pada wajah.

Tingkat III : Komedo, papul, pustul dan peradangan yang lebih dalam pada wajah, dada dan punggung

Tingkat IV : Akne konglobata

b. Plewig dan Kligman membagi akne secara kualitatif dan kuantitatif menjadi^{31,33}

1. Akne komedonal

Tingkat I : kurang dari 10 komedo pada satu sisi wajah

Tingkat II : 10 - 25 komedo pada satu sisi wajah

Tingkat III : 25 -50 komedo pada satu sisi wajah

Tingkat IV : lebih dari 50 komedo pada satu sisi wajah

2. Akne papulopustulosa

Tingkat I : kurang dari 10 lesi meradang pada satu sisi wajah

Tingkat II : 10 - 19 lesi meradang pada satu sisi wajah

Tingkat III : 20 - 30 lesi meradang pada satu sisi wajah

Tingkat IV : lebih dari 30 lesi meradang pada satu sisi wajah

3. Akne konglobata

- c. **Cook dkk membuat sistem tingkatan berdasarkan atas standar fotografi yang dibuat pada setiap kunjungan.**³²

Tingkat 0 : Ditemukan 3 komedo atau papul yang tersebar

Tingkat 2 : Ditemukan beberapa pustul atau 3 lusin papul / komedo. Lesi tidak terlihat pada jarak 2,5 m

Tingkat 4 : Antara tingkat 2 dan 6. Lesi eritem disertai peradangan yang berarti untuk mendapatkan pengobatan.

Tingkat 6 : Muka penuh dengan komedo atau pustul. Lesi mudah terlihat pada jarak 2,5 m. Beberapa pustul berdiameter 1 - 2 cm.

Tingkat 8 : Akne konglobata atau dengan peradangan hebat yang hampir mengenai seluruh muka.

II.1.7. Diagnosis dan Diagnosis banding

Diagnosis dari akne vulgaris umumnya ditegakkan dengan ditemukannya berbagai macam lesi akne berupa komedo, pustul, nodul dan kista pada daerah wajah, punggung atau dada. Salah satu tipe lesi mungkin lebih menonjol. Diagnosis akne vulgaris dapat ditegakkan berdasarkan gambaran klinis saja sedangkan pemeriksaan laboratorium biasanya tidak diperlukan.^{4,21,22} Diagnosis akne papulopustulosa ditegakkan berdasarkan pembagian gradasi akne menurut Plewig dan Kligman.^{31,33}

Diagnosis akne vulgaris mudah ditegakkan namun perlu dibedakan dengan folikulitis, rosacea, erupsi akneiformis dan dermatitis perioral.^{4,21,22}

II.1.8. Pengobatan

Prinsip pengobatan akne ditujukan untuk mengatasi keempat faktor yang berperan pada patogenesisnya, yaitu : memperbaiki gangguan keratinisasi dalam folikel sebacea; mengurangi produksi sebum; mengurangi populasi *P. acnes* dan mengurangi peradangan. Sehingga pengobatan yang efektif sebaiknya ditujukan pada

kombinasi dari faktor-faktor tersebut.^{1,5,6,11,12}

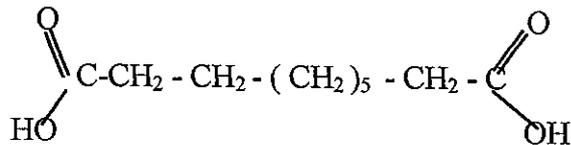
Pemilihan obat yang paling sesuai pada penderita akne berdasarkan beberapa faktor diantaranya tipe akne, derajat akne, sensitivitas dan pigmentasi kulit penderita, kenyamanan dan kepatuhan penderita, risiko efek samping dan faktor biaya. Keberhasilan terapi akne tergantung pemilihan obat yang sesuai dan komitmen penderita untuk mematuhi aturan terapi. Suatu pengobatan apabila aturannya kurang dipahami, efek perbaikannya lambat atau mengganggu gaya hidup penderita maka akan mengakibatkan kepatuhan penderita rendah.^{11,12} Pada pengobatan akne pemilihan bentuk sediaan obat sangat penting, gel merupakan salah satu bentuk sediaan akne yang banyak dipakai. Gel umumnya mengandung vehikulum yang mudah menguap dan polimer sebagai kandungan inaktifnya. Penguapan vehikulum membuat kulit tidak terasa berminyak, hal tersebut terutama nyaman bagi pria yang lebih menyukai perasaan wajahnya tanpa riasan. Namun sediaan gel dapat menyebabkan rasa pedih dan panas pada kulit yang mengalami trauma, setelah bercukur dan kulit yang eksematosa. Gel dengan konsentrasi polimer tinggi kurang nyaman bagi wanita yang memakai kosmetika lain karena dapat mengganggu menempelnya bahan kosmetika lain seperti alas bedak, bedak dan perona pipi.³⁵

Pengobatan topikal umumnya cukup efektif pada akne tanpa peradangan atau dengan peradangan ringan sampai sedang. Akne dengan peradangan sedang sampai berat yang tidak memberikan respon terhadap terapi kombinasi topikal memerlukan penambahan obat oral pada regimen tersebut.^{6,30,34}

II.2. ASAM AZELAİK

II. 2.1. Farmakologi

Asam azelaik (berat molekul 188,2) merupakan suatu asam dikarboksilat linier jenuh yang mengandung 9 atom karbon (1,7 heptadecarboxylic acid). Asam azelaik dapat digunakan secara topikal, oral, intravena ataupun intralimfatik tanpa efek samping sistemik ataupun lokal yang menonjol.^{17,36-38}



Gambar 1. Struktur kimia asam azelaik
(Dikutip dari kepustakaan no 17)

Asam azelaik merupakan suatu substansi yang secara alamiah terdapat pada biji-bijian seperti gandum, *barley* dan gandum hitam. Asam azelaik dapat dibentuk secara endogen melalui omega oksidasi asam lemak monokarboksilat. Penelitian Passi dkk menunjukkan asam linoleat dan linolenat yang secara normal merupakan kandungan fosfolipid membran sel menjadi sumber utama pembentukan asam azelaik secara endogen. Asam azelaik merupakan komponen fisiologis pada urin manusia dan diekskresi dalam kadar yang rendah.³⁶

Pada pemakaian oral sekitar 60% asam azelaik diekskresi melalui urin tanpa mengalami perubahan sedangkan 40 % mengalami metabolisme. Ekskresi melalui ginjal dapat mencapai 81% pada penggunaan intravena dalam bentuk garam sodiumnya, sedangkan pada feses tidak didapatkan asam azelaik. Konsentrasi maksimal dalam darah perifer dicapai sekitar 2-3 jam. Setelah pemakaian oral atau intravena sekitar 2,5 % dari kadar serum dapat ditemukan di cairan serebrospinal. Asam azelaik mengalami beta oksidasi menghasilkan asetil-koensim A dan malonil-koensim A yang merupakan kandungan normal dari metabolit intermediat sel. Berdasarkan hal tersebut dapat dijelaskan mengapa asam azelaik toksisitasnya sangat rendah , tidak bersifat embriotoksik maupun teratogenik.^{17,36,38}

Setelah pemakaian topikal, asam azelaik mengadakan penetrasi keseluruhan lapisan kulit. Absorpsi sistemik melalui kulit sangat rendah hanya sekitar 3,6% dari bahan aktif yang dipergunakan. Pemakaian asam azelaik secara topikal dengan dosis rata-rata 2-3 g/hari akan diekskresi melalui ginjal 15-21 mg, sedangkan pemakaian dosis secara berlebihan 10 g/hari akan diekskresi melalui ginjal 72 mg. Angka tersebut hampir sama dengan kisaran fisiologis ekskresi asam azelaik 30-50

mg/hari.^{17,37}

Penelitian klinik pada penderita akne menunjukkan kecepatan absorpsi yang hampir sama antara asam azelaik dalam bentuk krim dan gel.^{17,37}

II.2.2. Mekanisme kerja

Mekanisme kerja asam azelaik pada akne berdasarkan penelitian-penelitian adalah sebagai berikut :

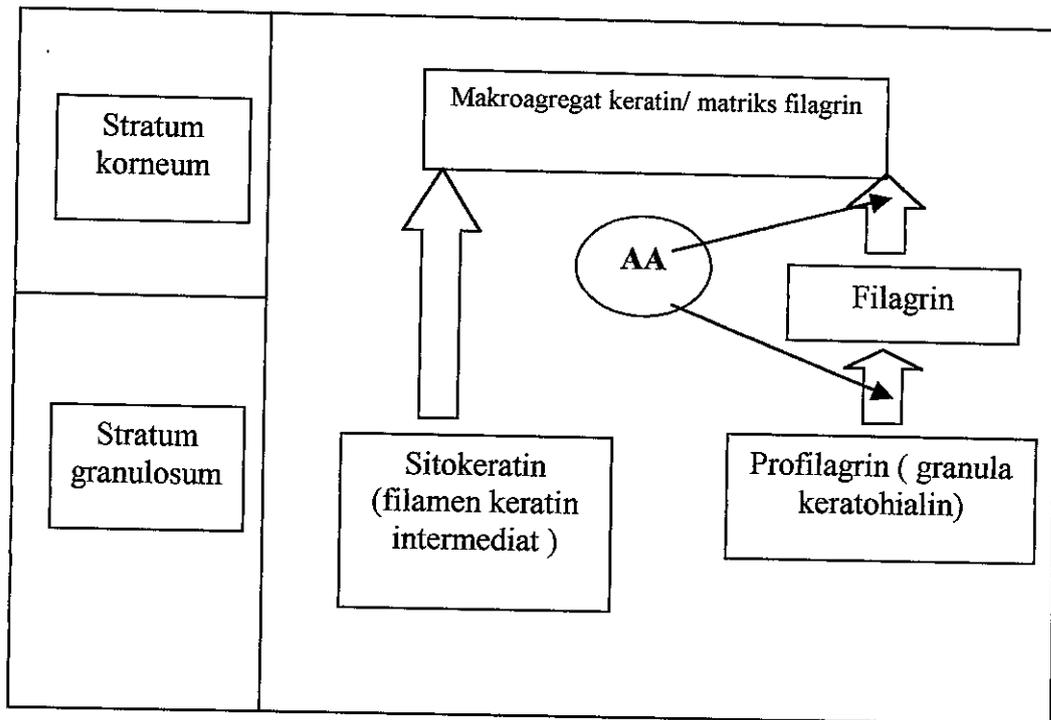
a. Efek antimikroba

Asam azelaik memiliki sifat bakteristatik invitro terhadap berbagai mikroorganisma aerob termasuk *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* dan mikroorganisma anaerob *P. acnes*, juga jamur *Candida albicans*. Sedangkan pada konsentrasi tinggi bersifat bakterisidal terhadap *S. epidermidis* dan *P. acnes*.¹⁸ Mekanisme kerjanya dengan transport aktif asam azelaik kedalam bakteri diikuti gangguan sintesis protein intraseluler bakteri.^{16,37} Resistensi terhadap asam azelaik pada pemakaian jangka lama belum dilaporkan.^{37,39}

b. Efek antikeratinisasi

Asam azelaik menghambat secara selektif sintesis protein pada proses diferensiasi terminal. Mayer da Silva dkk pada penelitian in vivo mendapatkan penurunan kepadatan dan ketebalan lapisan tanduk infundibuler dan penurunan jumlah dan ukuran granula keratohialin.^{16,17,37}

Pemeriksaan imunohistokimia dengan berbagai antibodi monoklonal menunjukkan asam azelaik tidak menyebabkan perubahan pola sitokeratin tetapi terdapat penurunan nyata filagrin stratum korneum dan granuler. Asam azelaik mengakibatkan normalisasi keratin dengan melalui pengaturan proses diferensiasi epidermis.^{16,17,37,40}



Gambar 3. Asam azelaik mempengaruhi tahap akhir proses keratinisasi epidermis
(Dikutip dari kepustakaan no 17)

c. *Efek anti peradangan*

Penelitian Passi dkk dan Akamatsu dkk menunjukkan asam azelaik dapat menghambat pelepasan radikal oksigen terutama HO° dari granulosit netrofilik. Sehingga asam azelaik dapat menghambat pembentukan H_2O_2 karena spesies oksigen reaktif tersebut dapat mencetuskan reaksi peradangan melalui peroksidasi lipid. Dapat disimpulkan bahwa pengurangan lesi inflamatif dengan terapi asam azelaik disamping secara tidak langsung karena adanya efek antibakteri, juga melalui intervensi secara langsung pada proses peradangan.^{17,37}

d. Lain-lain :

d.1 *Efek inhibisi aktivitas 5 α reduktase*

Kulit merupakan jaringan target untuk androgen sehingga peningkatan aktivitas androgen diikuti kelainan kulit seperti hiperseборе, akne, hirsutisme ataupun alopesia. Pada kulit perubahan testosteron menjadi dihydrotestosteron (DHT) oleh ensim 5 α

reduktase merupakan proses yang penting karena DHT merupakan androgen yang lebih poten dibandingkan testosteron. DHT mempunyai afinitas lebih besar pada reseptor androgen dan aktif dibentuk pada sel target. Penelitian Stamatiadis dkk secara invitro mendapatkan asam azelaik merupakan inhibitor yang poten terhadap 5α reduktase. Hal tersebut merupakan titik awal untuk penelitian pengaruh asam azelaik terhadap aktivitas kelenjar sebacea.⁴¹

d.2 Efek depigmentasi

Asam azelaik bekerja secara selektif pada melanosit yang mengalami hiperfungsi (dengan atau tanpa peningkatan jumlah melanosit) dan pada melanosit yang mengalami proliferasi abnormal. Cara kerja asam azelaik dengan menghambat aktivitas enzim tirosinase (sebagai inhibitor kompetitif tirosinase) disamping secara tidak langsung menghambat tirosinase melalui sistem tioreduksin reduktase dengan cara meningkatkan konsentrasi tioreduksin tereduksi intraseluler yang merupakan inhibitor poten enzim tirosinase. Asam azelaik juga menghambat enzim lain yaitu NADH dehidrogenase, suksinat dehidrogenase dan enzim ubiquinon- cytC-oksido reduktase yang merupakan enzim mitokondria sehingga akan menghambat pembentukan ATP sel dan merusak struktur sel melanosit.^{36,38}

Hasil-hasil penelitian menunjukkan asam azelaik 20% topikal efektif menurunkan jumlah lesi akne dengan peradangan ataupun tanpa peradangan.^{12,14,17,37} Pada tahun 1996 FDA merekomendasikan asam azelaik untuk terapi akne dengan peradangan ringan sampai sedang.¹²

Asam azelaik sebanding efektivitasnya dengan krim tretinoin 0,05% pada akne komedonal dan sebanding dengan gel bensoil peroksida 5% dan krim eritromisin 2% pada akne dengan peradangan ringan sampai sedang. Pada akne derajat berat efektivitasnya sebanding dengan terapi tetrasiklin oral. Sedangkan penelitian selama 3 bulan terhadap akne derajat sedang dan berat oleh Aksakal dkk menunjukkan krim asam azelaik 20% lebih efektif dibandingkan krim metronidasol 1% dalam menurunkan jumlah lesi dengan dan tanpa peradangan. Penelitian asam azelaik pada akne dengan peradangan ringan sampai sedang setelah periode terapi 3 bulan didapatkan penurunan lesi dengan peradangan 72% dibandingkan pada kelompok vehikulum hanya sebesar

47%. Penelitian uji banding dengan eritromisin 2% topikal dilakukan pada 306 pasien pada akne papulopustuler derajat II-III. Setelah 5 bulan terjadi penurunan rerata jumlah papul dan pustul (asam azelaik 79% ; Eritromisin 76%).^{11,37}

Penelitian oleh Pujiati SR dkk menunjukkan asam azelaik dengan konsentrasi 10 %, 15% dan 20% selama 6 minggu mampu menurunkan lesi tanpa peradangan dan dengan peradangan secara klinis, namun antara ketiga konsentrasi tersebut penurunan lesinya tidak berbeda secara bermakna.⁴²

II.2.3. Efek samping

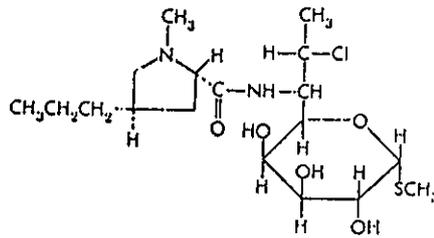
Beberapa penelitian menunjukkan pemakaian asam azelaik jangka lama, baik secara oral ataupun topikal tidak menunjukkan: gejala toksisitas sistemik, embriotoksik, mutagenik.^{2,14,17,37} Tidak didapatkan efek teratogenik dan obat tersebut digolongkan obat katagori B dalam kehamilan.² Terapi topikal AA tergolong aman, hanya sedikit jumlah AA yang ditransfer kedalam ASI (< 200 ug) sehingga aman bagi bayi.³⁷

Efek samping pemakaian asam azelaik topikal berupa reaksi iritasi lokal yang bersifat ringan dan sementara. Efek samping tersebut dapat diamati pada 5-10 % penderita yang ditandai eritema, skuama, rasa gatal dan rasa panas. Gejala rasa panas dan gatal hanya terbatas sekitar 15-60 menit setelah pemakaian. Efek samping lokal tersebut biasanya menghilang setelah pemakaian 2-4 minggu.^{2,14,17,37} Efek deskuamasi dan eritema pada asam azelaik ditoleransi lebih baik dibanding BPO dan eritromisin.³⁷ Karena asam azelaik dapat membuat warna kulit menjadi lebih terang maka terdapat kemungkinan terjadinya efek *bleaching* pada warna kulit yang normal. Namun bukti penelitian praklinik dan klinik menunjukkan hal tersebut tidak berbahaya hanya perlu perhatian pada individu dengan warna kulit gelap.^{2,12} Juga tidak ditemukan potensi terjadinya reaksi fotosensitivitas dan fototoksitas pada manusia.^{2,12,18}

II.3. KLINDAMISIN

II. 3.1. Farmakologi

Klindamisin merupakan derivat dari linkomisin dengan substitusi 7 (S)-chloro- pada gugus 7 (R) -hydroxil.⁴³



Rumus kimia klindamisin

(Dikutip dari kepustakaan 43)

Preparat klindamisin topikal yang tersedia dipasaran adalah klindamisin fosfat. Penggunaan klindamisin hidroklorida topikal dapat menimbulkan kolitis membranosa dan diare melalui absorpsi sistemik perkutan.⁴³⁻⁴⁶

Pada pemakaian klindamisin fosfat secara berulang pada konsentrasi setara dengan klindamisin 10 mg/ml, didapatkan konsentrasi klindamisin sangat rendah dalam serum 0 - 3 ng/ml dan kurang dari 0,2% dosis didapatkan dalam bentuk klindamisin pada urin. Meskipun klindamisin fosfat secara invitro tidak aktif namun secara invivo akan mengalami hidrolisis cepat menjadi klindamisin yang aktif terhadap bakteri. Aktivitas klindamisin didapatkan pada komedo penderita akne, rerata konsentrasinya pada komedo setelah pemakaian klindamisin fosfat topikal selama 4 minggu adalah 597 mcg/g materi komedo (berkisar 0 - 1490). Klindamisin secara invitro juga menghambat seluruh kultur *P acnes* (KHM 0,4 mcg/ml).⁴⁶ Setelah pemakaian klindamisin didapatkan kadar asam lemak bebas pada permukaan kulit menurun sekitar 40 -50%.^{1,46}

11. 3.2. Mekanisme kerja

Klindamisin mengikat secara eksklusif subunit 50 S ribosom bakteri dan menekan sintesa protein.^{43,44}

Berdasarkan penelitian pemakaian klindamisin topikal efektif menekan pertumbuhan *P acnes* dan dapat menghambat faktor kemotaktik netrofil sehingga akan menghambat proses peradangan. Disamping juga pemakaian klindamisin dapat menurunkan kadar asam lemak bebas pro peradangan pada permukaan kulit.^{34,36}

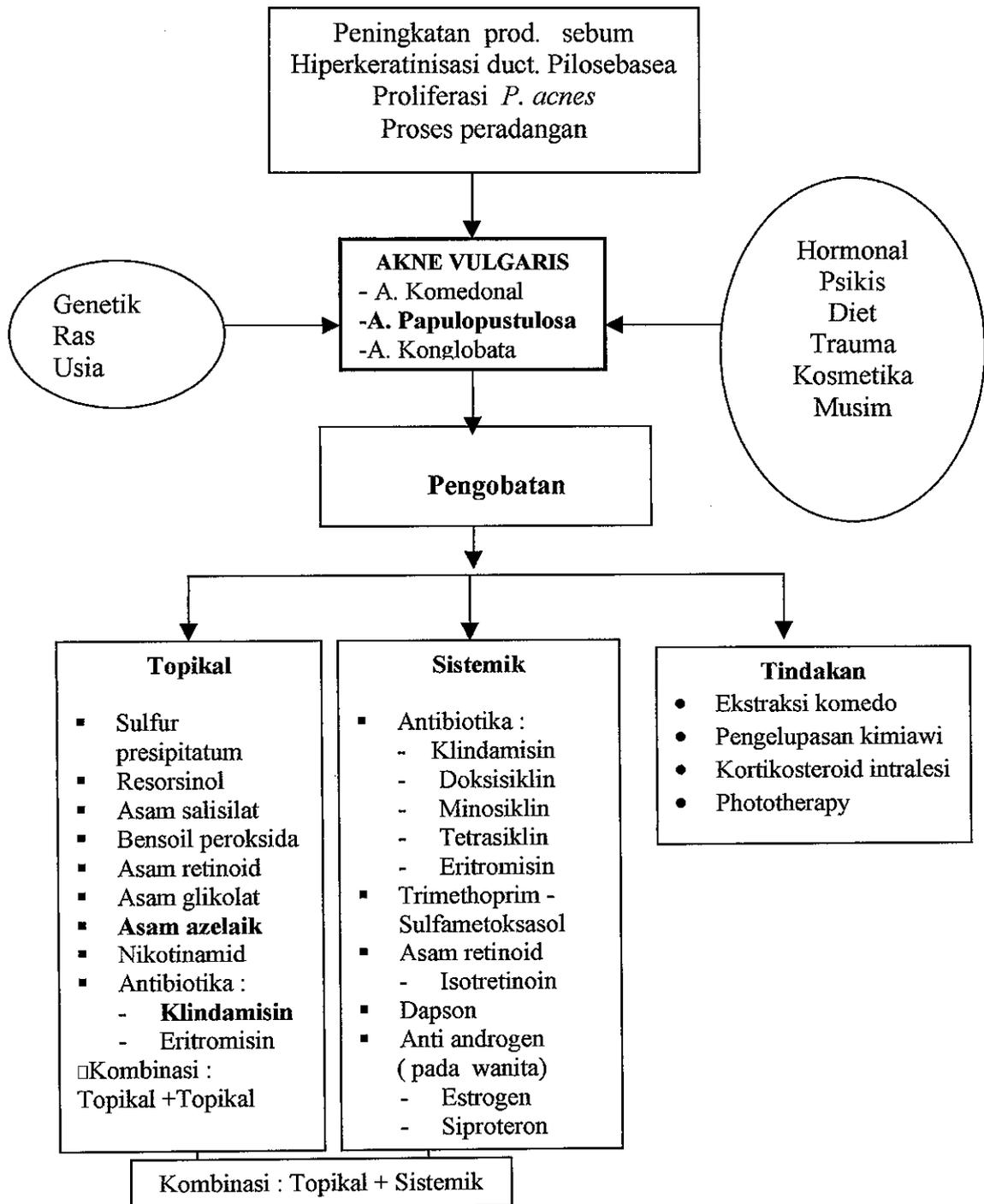
Klindamisin fosfat 1% topikal efektif dalam pengobatan akne meradang ringan sampai sedang. Efektivitasnya sebanding dengan eritromisin 2% untuk terapi akne derajat sedang dan sebanding dengan tetrasiklin oral 250 mg dua kali sehari. Penelitian Resh W dan Stoughton pada kelompok yang diterapi dengan klindamisin didapatkan penurunan lesi dengan peradangan sebesar 55%.⁴⁸ Shalita R dkk mendapatkan pengurangan lesi dengan peradangan sebesar 43%.¹³

II.3.3. Efek samping

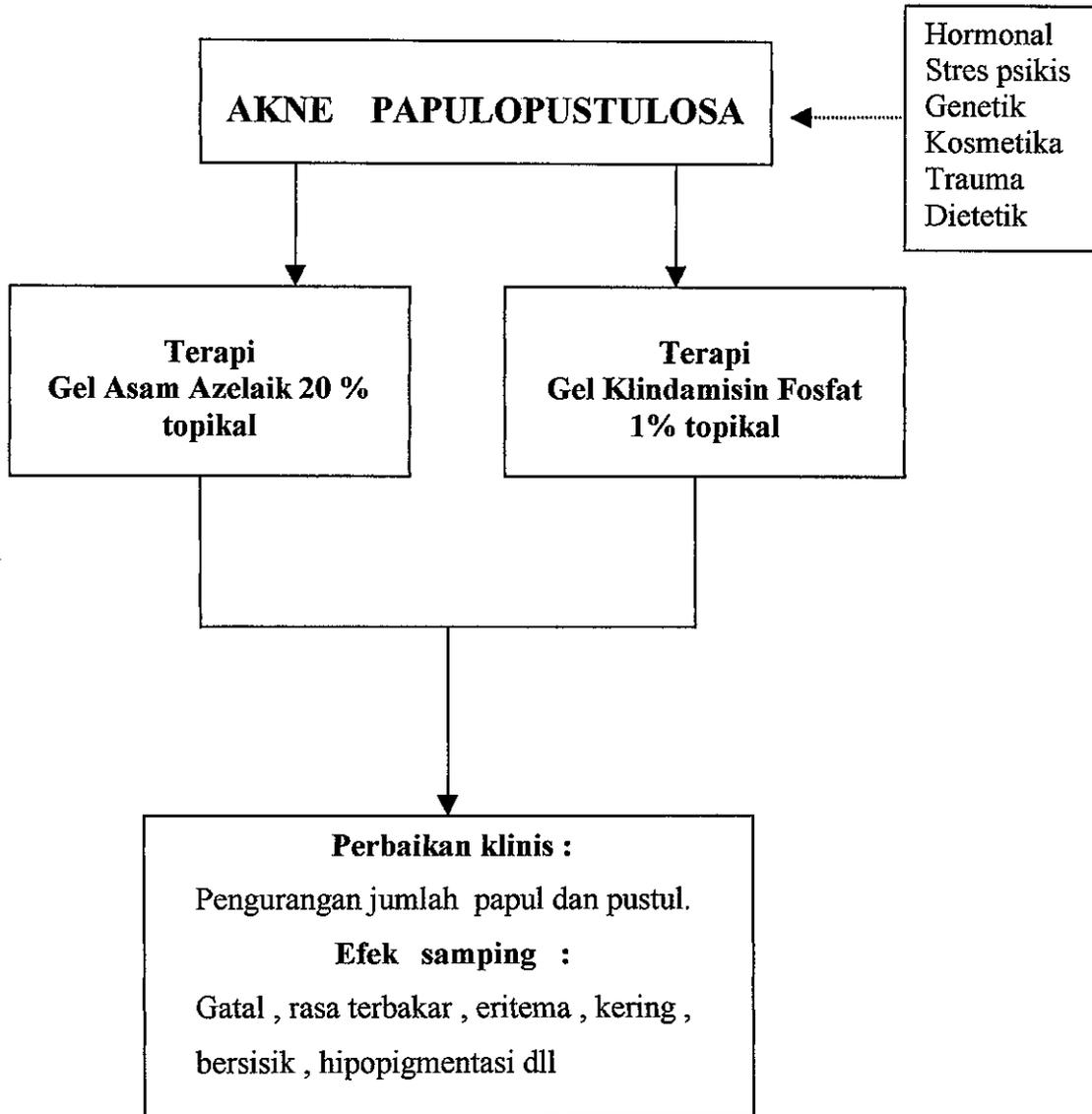
Sebagian besar penelitian dan pengalaman klinis menegaskan keamanan pemakaian klindamisin fosfat topikal.³⁴ Efek samping diare, nyeri abdomen, tinja berdarah dan kolitis (termasuk kolitis pseudomembranosa) sering terjadi pada penggunaan klindamisin secara sistemik. Pada penggunaan topikal jarang dilaporkan efek samping tersebut.^{2,44,46} Efek samping yang dapat timbul pada pemakaian klindamisin topikal adalah kulit kering, rasa terbakar, eritema, lepuh, kulit mengelupas dan gatal.^{34,45}

BAB III
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

III.1. KERANGKA TEORI



III.2. Kerangka Konsep



BAB IV

HIPOTESIS PENELITIAN

Ada perbedaan efektivitas dan efek samping gel asam azelaik 20% dengan gel klindamisin fosfat 1% pada pengobatan akne papulopustulosa .

BAB V

METODE PENELITIAN

V. 1. Ruang lingkup penelitian

- a. Tempat penelitian : Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr Kariadi Semarang.
- b. Waktu penelitian : April - Juli 2004

V. 2. Rancangan Penelitian

Penelitian merupakan uji klinis acak terkontrol, buta ganda, peserta penelitian dibagi secara acak blok berdasarkan stadium (*block randomized allocation*) . Randomisasi berdasarkan blok stadium untuk menghindari terjadinya bias karena tidak seimbang subyek pada setiap kelompok pengobatan. Cara tersebut bertujuan membuat setiap kelompok mempunyai jumlah subyek yang sebanding pada suatu saat. Subyek penelitian dibagi sesuai kriteria Plewig dan Kligman menjadi akne dengan peradangan derajat I,II,III dan IV. Kemudian pada masing-masing derajat akne, subyek dibagi secara acak blok dengan menggunakan tabel angka random menjadi 2 kelompok yaitu satu kelompok menerima terapi gel asam azelaik 20% topikal sedangkan kelompok kedua sebagai kontrol menggunakan gel klindamisin fosfat 1% topikal.

V. 3. Populasi dan sampel penelitian

V. 3.1. Populasi Penelitian

Populasi target penelitian adalah penderita akne papulopustulosa.

Populasi terjangkau adalah penderita akne papulopustulosa di Poliklinik Kulit & Kelamin RSUP Dr Kariadi Semarang atau penderita yang berminat mengikuti penelitian.

V. 3.2. Kriteria subyek penelitian

V. 3.2.a. Kriteria inklusi

- Penderita pria dan wanita , berusia antara 15 - 30 tahun .
- Menderita akne papulopustulosa derajat I - IV berdasarkan Plewig dan Kligman pada saat masuk penelitian
- Bersedia mengikuti prosedur penelitian dan menandatangani *informed*

consent

V. 3.2.b. Kriteria eksklusi

- Penderita yang kurang dari 2 minggu sebelumnya mendapat terapi anti akne topikal
- Penderita yang kurang 1 bulan sebelumnya mendapat terapi antibiotika atau kortikosteroid sistemik .
- Penderita yang kurang 2 tahun sebelumnya mendapat isotretinoin sistemik
- Penderita yang kurang 3 bulan sebelumnya mendapatkan kontrasepsi oral (pada wanita)
- Penderita dengan penyakit infeksi kulit lain diwajah.
- Penderita yang sedang hamil atau menyusui.

V. 3.3. Besar sampel penelitian

Sesuai dengan tujuan penelitian yaitu mengetahui efektifitas terapi gel Asam Azelaik 20% topikal dibanding dengan terapi kontrol yaitu gel Klindamisin fosfat 1% topikal yang dinilai berdasarkan kriteria respon terapi, maka besar sampel ditentukan dengan menggunakan rumus besar sampel untuk 2 proporsi.

$$n = \frac{\left(z\alpha\sqrt{2PQ} + z\beta\sqrt{(P1Q1) + (P2Q2)} \right)^2}{(P1 - P2)^2}$$

Keterangan:

n = besar sampel

P1 = Proporsi sembuh dengan pada kelompok terapi gel klindamisin fosfat 1 %

P2 = Proporsi sembuh dengan pada kelompok terapi gel asam Azelaik 20% diperkirakan 90%.

$$P = \frac{(P1 + P2)}{2}$$

$$Q = 1 - P$$

Z α = tingkat kemaknaan, ditetapkan $\alpha = 0,05$, maka Z $\alpha = 1,96$

Z β = besarnya peluang untuk menemukan perbedaan (power), $\beta=0.1$,

Power= 90%, maka z $\beta= 0.128$

Maka $n = 31$ orang untuk setiap kelompok.

Apabila memperhitungkan kemungkinan adanya drop out akibat pasien tidak kembali berobat atau hal lain, maka jumlah sampel dengan memperhitungkan drop out adalah:

$$N = \frac{n}{(1 - d.o)^2}$$

$$N = \frac{31}{(1 - 0.1)^2}$$

$$N = 34 \text{ orang}$$

Total jumlah sampel adalah 68 orang.

V. 3.4. Metode Randomisasi

Sebelum randomisasi, derajat akne penderita akan ditentukan berdasarkan Kriteria Plewig dan Kligman. Peserta akan dialokasikan kedalam kelompok penelitian secara *random* dengan menggunakan tabel angka random. Peserta dikelompokkan menjadi 2 kelompok, kelompok A mendapatkan pengobatan gel asam azelaik 20% dan kelompok B mendapat gel klindamisin fosfat 1% dioleskan 2 kali sehari pada pagi dan malam hari selama 8 minggu. Peserta diminta mencatat efek samping yang timbul dan diberi kartu kontrol yang memuat jadwal kunjungan 2 minggu berikutnya.

Gel asam azelaik 20% serta terapi kontrol klindamisin fosfat 1% dibuat tidak berwarna (bening) dan diberi kemasan yang sama sehingga baik dokter pemberi terapi maupun pasien tidak dapat mengetahui perbedaannya. Jenis terapi yang akan diterima penderita (terapi gel asam azelaik 20% atau klindamisin fosfat 1%) dimasukkan kedalam amplop tertutup yang telah diberi kode sebelumnya. Kode terapi yang diterima penderita baru dibuka setelah analisis selesai. Pengamatan respon klinis dilakukan setiap kali kunjungan dengan menghitung jumlah lesi papul / pustul pada wajah dan mencatat efek samping yang ada.

V. 4. Variabel Penelitian

V. 4.1. Variabel bebas:

Terapi yang diberikan kepada pasien

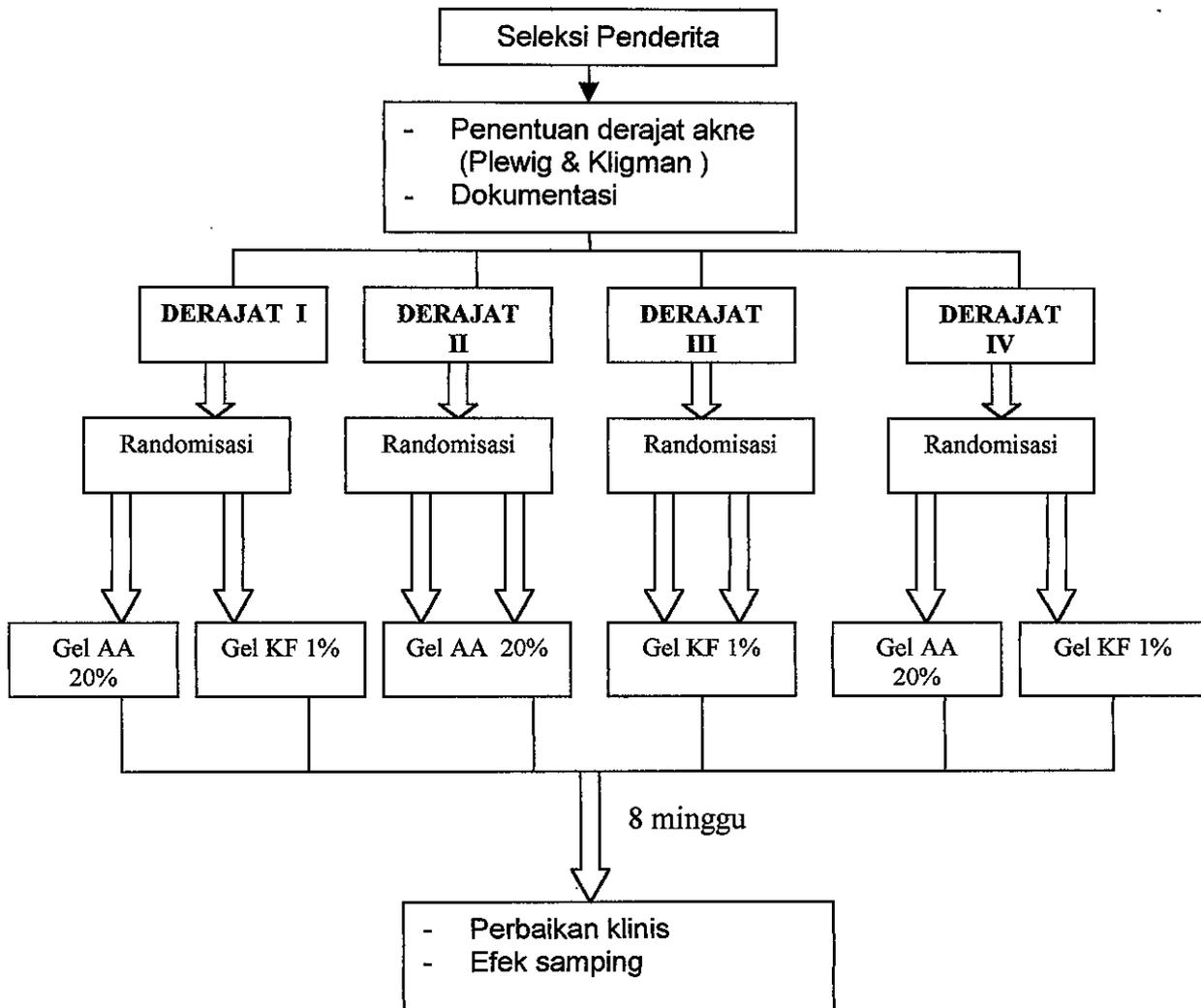
1. Kelompok Perlakuan : terapi gel Asam Azelaik 20% topikal.
2. Kelompok kontrol : terapi gel Klindamisin fosfat 1 % topikal.

V. 4.2. Variabel Terikat:

Respon klinis secara obyektif berdasarkan kriteria Witkowski dan Simmons⁴⁸⁻⁹ :

- a. Sangat baik : pengurangan lesi papul / pustul 75 - 100 %
- b. Baik : pengurangan lesi papul / pustul 50 - 74 %.
- c. Sedang : pengurangan lesi papul / pustul 25 - 49 %
- d. Kurang : pengurangan lesi papul / pustul kurang 25 %
- e. Buruk : jumlah lesi papul / pustul tetap atau bertambah.

V. 5. Alur penelitian



Keterangan : AA 20% = Asam azelaik 20%

KF 1% = Klindamisin fosfat 20%

V. 5.1. Seleksi penderita :

1. Memenuhi kriteria subyek penelitian
2. Mengisi dan menandatangani lembar persetujuan

V. 5.2. Pengumpulan data

1. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis
2. Pada anamnesis ditanyakan mengenai identitas penderita, lamanya menderita akne, riwayat pengobatan sebelumnya, pengobatan terakhir, obat yang sering diminum, penyakit kulit selain akne, penyakit lain yang diderita, jenis pembersih muka, faktor pencetus akne, pemakaian bahan kosmetika, riwayat akne dalam keluarga dan riwayat hipersentif terhadap obat topikal
3. Pada pemeriksaan klinis : dihitung jumlah papul / pustul setiap sisi wajah. Penentuan klasifikasi akne meradang berdasarkan Plewig dan Kligman yaitu :
 - a. Akne papulopustulosa derajat I : Jumlah papul / pustul < 10 satu pada sisi wajah
 - b. Akne papulopustulosa derajat II : Jumlah papul / pustul 10 - 19 pada satu sisi wajah
 - c. Akne papulopustulosa derajat III: Jumlah papul / pustul 20 - 30 pada satu sisi wajah
 - d. Akne papulopustulosa derajat IV : Jumlah papul / pustul lebih 30 pada satu sisi wajah
4. Pada subjek dilakukan dokumentasi yaitu pemotretan dengan kamera Nikon F 55 D dengan film berwarna Fujicolor CA 135 ASA 200.
5. Diberikan penjelasan cara pemakaian obat, efek samping yang dapat terjadi dan ketentuan lain yang perlu diketahui.
 - 5.a. Cara pemakaian obat :
 - Obat dioleskan tipis-tipis pada tempat yang berjerawat dua kali sehari tiap pagi dan malam setelah kulit dibersihkan terlebih dahulu.
 - 5.b. Penjelasan lain yang perlu diketahui penderita :
 - Selama masa pengobatan mungkin akan terasa gatal, kering, bersisik, kemerahan, rasa terbakar, hipopigmentasi atau mungkin

diare.

- Bila kulit merah, bersisik, nyeri dan rasa terbakar sangat mengganggu maka penderita harus secepatnya kontrol kembali.
- Penderita diminta datang teratur setiap 2 minggu untuk dilakukan pengamatan .

V.6. Bahan dan alat

- a. Formulir persetujuan mengikuti penelitian
- b. Status penderita
- c. Kuesioner
- d. Lembar jadwal pelaksanaan penelitian.
- e. Alat penghitung
- f. Kaca pembesar
- g. Kamera dan film untuk dokumentasi

V.7. Evaluasi

1. Kontrol penderita dilakukan setiap 2 minggu selama masa penelitian 8 minggu

2. Kriteria hasil pengobatan

Sebagai kriteria respon klinis secara obyektif terhadap hasil pengobatan berdasarkan Witkowski dan Simons sebagai berikut ⁴⁸⁻⁹:

- a. Sangat baik : pengurangan lesi papul / pustul 75 - 100 %
- b. Baik : pengurangan lesi papul / pustul 50 - 74 %.
- c. Sedang : pengurangan lesi papul / pustul 25 - 49 %
- d. Kurang : pengurangan lesi papul / pustul kurang 25 %
- e. Buruk : jumlah lesi papul / pustul tetap atau bertambah.

3. Kriteria efek samping

Efek samping yang terjadi dicatat berdasarkan keluhan yang dirasakan subyek (subyektif) dan gambaran klinis yang tampak (obyektif) selama dan pada akhir penelitian. Efek samping yang terjadi meliputi rasa gatal, rasa panas/terbakar,

rasa kering, kulit bersisik, hipopigmentasi dan diare .

V. 8. Etika penelitian

Setiap subyek yang akan diteliti menandatangani *informed consent*

Kepentingan penderita tetap diutamakan, penderita yang ingin menghentikan pengobatan tidak dihalangi.

V. 9. Terminasi penelitian

1. Putus uji :

a. Penderita tidak melanjutkan atau tidak dapat mengikuti prosedur penelitian yang ditetapkan dan disetujui.

b. Timbul efek samping berat sebelum penelitian selesai

2. Penelitian selesai

Penelitian dinyatakan selesai apabila penderita telah mengikuti seluruh prosedur yang ditetapkan.

V.10. Analisa data

Pada data yang terkumpul akan dilakukan data *cleaning*, *coding* dan data *entry* kedalam komputer.

Analisa data meliputi analisa deskriptif dan uji hipotesis. Pada analisa deskriptif variabel yang berskala numerik seperti umur akan dideskripsikan sebagai rerata dan simpang baku. Sedangkan variabel yang berskala nominal / ordinal misalnya respon perbaikan klinis, adanya efek samping akan dideskripsikan sebagai distribusi frekuensi dan persen. Sesuai dengan variabel bebas dan variabel terikat yang berskala kategorial (nominal atau ordinal) maka uji hipotesa akan menggunakan uji χ^2 . Uji t-tak berpasangan digunakan untuk membandingkan penurunan jumlah papul sebelum dan sesudah terapi. Uji χ^2 digunakan untuk membandingkan derajat perbaikan akne paska terapi antara kedua kelompok penelitian, selainitu juga untuk membandingkan variabel-variabel yang dapat mempengaruhi hasil terapi pada kedua kelompok. Derajat kemaknaan adalah apabila $p \leq 0,05$ dengan 95% interval kepercayaan. Analisa data akan menggunakan program Statistics Program for Social Science (SPSS) ver 11.5.

V. 11. Definisi operasional

- a. Akne papulopustulosa ditandai adanya papul / pustul diwajah, adanya komedo dan nodul tidak dihitung
- b. Papul adalah lesi yang menonjol, solid dengan diameter < 5mm
- c. Pustul adalah papul yang mengandung materi purulen
- d. Umur dihitung pembulatan keatas bila lebih 6 bulan
- e. Faktor trauma adalah timbulnya akne bila wajah terkena gesekan, garukan dan tekanan
- f. Faktor kosmetika adalah penderita yang menggunakan bahan kosmetika tersangka aknegenik
- g. Faktor stres adalah timbulnya akne bila ada stres yang sedang dihadapi
- h. Faktor haid adalah akne bertambah berat menjelang haid
- i. Perbaikan klinis secara obyektif dengan kriteria :
 - Sangat baik : bila papul / pustul berkurang 75 -100%
 - Baik : bila papul / pustul berkurang 50% - 74%
 - Sedang : bila papul / pustul berkurang 25 - 49%
 - Kurang : bila papul / pustul berkurang 0 - 24%
 - Buruk : bila papul / pustul jumlahnya bertambah.

BAB VI HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian telah dilaksanakan dari bulan April 2004 – Juli 2004 dan berhasil terkumpul 70 penderita akne papulopustulosa yang memenuhi kriteria. Penderita terdiri atas 37 orang wanita dan 33 orang pria . Pada periode penelitian dijumpai 5 orang putus uji (3 orang pada kelompok pengobatan asam azelaik 20% dan 2 orang pada kelompok klindamisin fosfat 1%) sehingga jumlah pasien yang melengkapi seluruh prosedur terapi sampai akhir penelitian adalah 34 orang pada kelompok asam azelaik 20% dan 31 orang pada kelompok klindamisin fosfat 1%. Alasan penderita tidak menyelesaikan penelitian adalah sulit menyesuaikan jadwal penelitian (2 orang) , pengobatan kurang memberikan perbaikan (1 orang) dan tanpa keterangan (2 orang). Walaupun demikian karena analisis data menggunakan prinsip *intention to treat* maka seluruh penderita sampai dengan data terakhir tetap dianalisis sesuai kelompoknya.

VI.1 Karakteristik penderita

Data karakteristik penderita ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Distribusi frekuensi penderita berdasarkan jenis kelamin , umur ,tingkat pendidikan dan jenis pekerjaan pada kelompok AA20% dan KF 1% ,

Variabel	Kelompok Terapi		p
	AA 20% n (%)	KF 1 % n (%)	
Jenis Kelamin	<i>Wanita</i>	22 (31.4)	0,4
	<i>Pria</i>	15 (21.4)	
Umur	<i>Katagori(thn)</i>		
	15 - 19	18 (25.7)	p=0,5
	20 - 24	14 (20.0)	
	25 - 29	3 (4.3)	
	30 - 34	2 (2.9)	
	Rerata	20,1(SD=4,40)	
Tk pendidikan	SD	2 (2.9)	p=0,4
	SLTP	12 (17.1)	
		12 (17.1)	

	AA 20% n (%)	KF 1 % n (%)	p
SLTA	14 (20.0)	10 (14.3)	
P.T	9 (12.9)	11 (15.7)	
Jenis pekerjaan			
Swasta	12 (17,1)	15 (21,4)	
Pelajar	17 (24,3)	8 (11,4)	p=0,2
Mahasiswa	7 (10,0)	10 (14,3)	
Tidak bekerja	1 (1,4)	0 (0,0)	

Keterangan : AA 20% =Asam azelaik 20% KF 1% = Klindamisin fosfat 1%

Tabel 1 menunjukkan pada kelompok pengobatan asam azelaik 20% jumlah penderita perempuan adalah 31,4% sedangkan pada kelompok klindamisin fosfat 1% adalah 22,9%. Jumlah penderita pria pada kelompok asam azelaik 20% adalah 21,4%, sedangkan pada kelompok klindamisin fosfat 1 % adalah 24,3%. Secara statistik perbedaan jumlah tersebut adalah tidak bermakna pada kedua kelompok penelitian ($p=0,4$). Sebagian besar peserta penelitian adalah perempuan sejumlah 38 orang (54,3%), hal ini sesuai dengan hasil penelitian-penelitian sebelumnya dimana didapatkan jumlah penderita perempuan lebih menonjol dibandingkan pria terutama pada masa adolesens dan dewasa. Diduga hal tersebut berkaitan dengan faktor hormonal dan besarnya pengaruh psikososial pada perempuan.⁵¹

Rerata umur penderita adalah 19,9 tahun (SD=3,76), umur termuda adalah 15 tahun dan tertua adalah 30 tahun. Rerata umur pada kelompok asam azelaik 20% adalah 20,1 tahun (SD=4,40) sedangkan pada kelompok klindamisin fosfat 1 % adalah 19,7 tahun (SD=2,94). Secara statistik perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ($p=0,9$). Sesuai kepustakaan pada usia 16-17 tahun prevalensinya diperkirakan 95-100 % remaja putra dan 83-85% remaja putri.¹⁰ Peserta penelitian sebagian besar berasal dari kelompok usia 15-19 tahun (52,9%) . Sedangkan kelompok usia 30 tahun jumlahnya yang terkecil (2,9%). Hal ini sesuai hasil penelitian Rialita A dkk selama periode 1999-2001 di RSUP Dr Kariadi Semarang kelompok usia terbesar adalah 15 –19 tahun sejumlah 38,73%.¹⁰

Sebagian besar penderita adalah pelajar SLTP (34,3 %) dan SLTA (34,3%), hasil tersebut sesuai dengan sebaran kategori umur penderita. Sedangkan pendidikan perguruan tinggi sejumlah 28,6%. Hal tersebut kemungkinan berhubungan dengan semakin tinggi tingkat pendidikan maka kesadaran penderita terhadap kesehatan dan

penampilan diri semakin meningkat. Secara uji statistik tidak terdapat perbedaan bermakna pada tingkat pendidikan antara kedua kelompok penelitian ($p = 0,4$).

Data tabel 1 menunjukkan total jumlah penderita kelompok pelajar dan mahasiswa mempunyai sebaran yang terbanyak (35,7% dan 24,3%). Walaupun demikian secara statistik tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian ($p=0,2$).

VI.2. Faktor yang mempengaruhi akne

Beberapa faktor yang diduga mempengaruhi akne diantaranya faktor stres, trauma, riwayat akne dalam keluarga dan timbulnya akne menjelang haid ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Distribusi frekuensi penderita berdasarkan adanya faktor stres, trauma, riwayat akne dalam keluarga dan timbulnya akne menjelang haid pada kelompok AA 20% dan KF 1%

Variabel	Kelompok Terapi		p
	AA 20% n (%)	KF 1 % n (%)	
Stres			
Tidak	23 (32,9)	19 (27,1)	p=0,7
Ya	14 (20,0)	14 (20,0)	
Trauma			
Tidak	15 (21,4)	16 (22,9)	p=0,5
Ada	22 (31,4)	17 (24,3)	
Riwayat akne dalam keluarga			
Tidak	16 (22,9)	11 (15,7)	p=0,4
Ada	21 (30,0)	22 (31,4)	
Riwayat timbul akne sebelum haid			
Tidak	4 (10,5)	0 (0,0)	p=0,07
Ya	18 (47,4)	16 (42,1)	

Keterangan : AA 20% =Asam azelaik 20% KF 1% = Klindamisin fosfat 1%

Data tabel 2 menunjukkan bahwa sebagian besar penderita menyatakan tidak ada faktor stres (60%). Jumlah penderita yang mengatakan adanya faktor stres pada kedua kelompok adalah sama besar dan tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,7$). Hubungan antara stres dan timbulnya akne masih belum jelas. Penelitian Layton, Seukeran dan Cunliffe pada 180 penderita didapatkan adanya korelasi antara pengaruh psikososial dengan derajat akne, namun penelitian lain oleh Krowchuk dkk dan Lasek & Chren mendapatkan hasil yang sebaliknya.⁵¹ Kenyon dkk mendapatkan tidak terdapat bukti bahwa akne diakibatkan *denovo* karena faktor psikososial, namun penderita dengan predisposisi akne dapat terjadi eksaserbasi karena stres emosi. Penelitian lain mendapatkan akne yang muncul pada mahasiswa kedokteran yang dihubungkan dengan stres karena ujian akademik.¹ Stres emosi dapat menimbulkan akne hal ini diduga disebabkan meningkatnya produksi androgen yang akan berpengaruh terhadap kelenjar sebacea. Sebaliknya akne sendiri juga dapat mengakibatkan stres karena memperburuk penampilan diri terutama pada wanita muda.⁴

Data pada tabel 2 menunjukkan bahwa sebagian besar penderita menyatakan adanya faktor trauma, pada tabel juga tampak adanya faktor trauma adalah lebih besar pada kelompok AA 20% dibanding pada kelompok KF 1%. Walaupun demikian secara statistik perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ($p=0,5$). Menurut kepustakaan faktor gesekan, tekanan dan garukan dapat merangsang timbulnya akne. Diduga trauma mekanis akan mengakibatkan kerusakan lebih lanjut dari bagian atas unit pilosebacea. Trauma mekanis dan iritan dianggap berperan dalam menimbulkan peradangan pada komedo yang sudah ada.³ Trauma mekanis juga dapat memperberat akne.² Beberapa diantaranya karena pemakaian ikat kepala, helm, sweater berleher kura-kura, tali bra, gips ortopedik dan lainnya. Kebiasaan-kebiasaan tertentu seperti menggosok kulit wajah ataupun bertopang tangannya pada bagian tertentu leher atau wajah juga dapat meningkatkan pembentukan lesi akne.²³

Data tabel 2 menunjukkan bahwa sebagian besar penderita menyatakan terdapat riwayat akne dalam keluarga. Hal tersebut sesuai hasil penelitian yang menyebutkan 82% penderita akne terdapat riwayat akne pada salah satu saudara kandungnya dan 60% pada salah satu atau kedua orang tuanya. Faktor genetika dikatakan menentukan gambaran klinis, penyebaran lesi dan lama penyakit. Disamping

itu diduga adanya hiper reaktivitas imun herediter terhadap *P.acnes*. Meskipun demikian peranan pengaruh faktor genetik terhadap akne masih belum jelas.^{1,6,21,23} Besarnya jumlah penderita pada kelompok asam azelaik 20 % maupun kelompok klindamisin fosfat 1% yang menyatakan ada riwayat akne pada keluarga adalah tidak berbeda bermakna ($p=0,4$).

Pada tabel 2 tampak bahwa sebagian besar penderita menyatakan adanya faktor timbulnya akne menjelang haid (89,5%). Jumlah penderita dengan faktor haid pada kelompok asam azelaik 20% adalah 47,4% dan pada klindamisin fosfat 1 % adalah 42,1% ($p=0,07$). Hal ini sesuai kepustakaan pada sekitar 60 -70 % wanita seminggu sebelum haid derajat aknanya akan bertambah berat dan menjadi lebih menonjol pada 7-10 hari berikutnya.^{1,7}

Tabel 3. Distribusi frekuensi adanya faktor diet pada kelompok AA 20% dan KF 1%

Faktor Diet	Kelompok Terapi		p
	AA 20% n (%)	KF 1 % n (%)	
Tidak	23 (32,9)	19 (27,1)	p=0,7
Ada	14 (20,0)	14 (20,0)	

Tabel 4. Distribusi frekuensi jenis faktor diet pada kelompok AA 20% dan KF 1%

Jenis Diet	Kelompok Terapi	
	AA 20%	KF 15
Tidak ada	23 (32,9)	19 (27,1)
Kacang	10 (14,3)	7 (10,0)
Coklat	0 (0,0)	1 (1,4)
Pedas	0 (0,0)	1 (1,4)
Telur	1 (1,4)	3 (4,3)
Coklat dan kacang	1 (1,4)	2 (2,9)
Kacang dan telur	2 (2,9)	0 (0,0)

Keterangan : AA 20% =Asam azelaik 20% KF 1% = Klindamisin fosfat 1%

Distribusi frekuensi adanya faktor diet pada kelompok asam azelaik 20% dan klindamisin fosfat 1% ditampilkan pada tabel 3. Data pada tabel 3 menunjukkan bahwa sebagian besar penderita akne menyatakan tidak ada faktor diet. Hanya 28 penderita yang menyatakan adanya faktor diet, jumlah yang memiliki faktor diet pada kelompok asam azelaik 20% dan klindamisin fosfat 1% adalah sama. Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antar kedua kelompok penelitian ($p=0,7$).

Data pada tabel 4 menunjukkan bahwa kacang merupakan faktor diet yang terbanyak dijumpai pada penderita akne (24,3%). Meskipun anggapan umum menghubungkan berbagai makanan dengan timbulnya akne namun penelitian-penelitian sampai saat ini tidak membuktikan diet mempunyai peranan etiologik pada akne. Sebagian besar makanan yang dihubungkan dengan akne adalah coklat, kacang-kacangan, permen, minuman ringan, makanan pedas dan sebagainya. Pada suatu penelitian dengan konsumsi coklat diantara pasien akne ternyata tidak mempengaruhi sebagian besar penderita. Disamping itu belum terdapat penelitian ilmiah yang valid terhadap anggapan bahwa diet tinggi karbohidrat dan lemak akan mempengaruhi produksi sebum ataupun derajat akne.⁵¹ Sebagai pedoman secara umum bila jenis makanan tertentu tampak mengakibatkan akne memberat, maka makanan tersebut dihindarkan untuk sementara waktu. Kemudian apabila dicoba kembali ternyata mengakibatkan kekambuhan akne maka sebaiknya penderita secara permanen menghindari jenis makanan tersebut dalam dietnya.⁵²

Tabel 5. Distribusi frekuensi pemakaian kosmetik pada kelompok AA 20% dan KF 1 %.

Pemakaian kosmetik	Kelompok Terapi		p
	AA 20% n (%)	KF 1 % n (%)	
Tidak	16 (22,9)	19 (27,1)	p=0,2
Ya	21 (30,0)	14 (20,0)	

Keterangan : AA 20% =Asam azelaik 20% KF 1% = Klindamisin fosfat 1%

Distribusi frekuensi pemakaian kosmetik ditampilkan pada tabel 5. Data pada tabel 5 menunjukkan bahwa jumlah penderita yang tidak dan yang memakai kosmetik jumlahnya adalah hampir sama. Pemakai kosmetik pada kelompok asam azelaik 20% jumlahnya lebih besar dibanding kelompok klindamisin fosfat 1 %, walaupun demikian

secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0,2$).

Jenis kosmetika yang dipakai ditampilkan pada tabel 6.

Tabel 6. Distribusi frekuensi jenis kosmetik yang dipakai oleh penderita pada kelompok AA 20% dan KF 1%

Kosmetik	Kelompok Terapi	
	AA 20%	KF 1%
Tidak pakai	16 (22.9)	19 (27.1)
Bedak tabur	9 (12.9)	2 (2.9)
Bedak padat	1 (1.4)	4 (5.7)
Alas bedak	0 (0.0)	1 (1.4)
Minyak rambut	3 (4.3)	1 (1.4)
Alas bedak & bedak tabur	3 (4.3)	1 (1.4)
Pelembab & bedak tabur	2 (2.9)	3 (4.3)
Alas bedak & bedak padat	2 (2.9)	1 (1.4)
Pelembab & bedak tabur	1 (1.4)	1 (1.4)

Keterangan : AA 20% =Asam azelaik 20% KF 1% = Klindamisin fosfat 1%

Pada tabel 6 tampak bahwa jenis kosmetik yang terbanyak dipakai adalah bedak tabur, hanya 1 orang penderita yang hanya menggunakan alas bedak. Selain juga tampak pemakaian kosmetika yang lebih dari 1 jenis, dimana yang terbanyak adalah alas bedak dan bedak tabur. Disebutkan beberapa bahan kosmetika seperti pelembab, alas bedak, bedak padat, pembersih dan minyak rambut bersifat komedogenik. Kosmetika yang mengandung lanolin, petrolatum, minyak tumbuhan, lauril alkohol, butil stearat dan asam oleat ternyata bersifat komedogenik. Bahan tersebut dianggap sebagai penyebab timbulnya akne komedonal pada wanita usia antara 20-40 tahun.²³ Paparan terhadap tar, povinil klorida dan bahan perawatan rambut lainnya juga dianggap bersifat komedogenik.²

Pada tabel 8 tampak tidak ada perbedaan yang bermakna pada jumlah papul / pustul pada minggu ke-0 antara kedua kelompok penelitian ($p=0,8$).

VI.4. Evaluasi Hasil Pengobatan

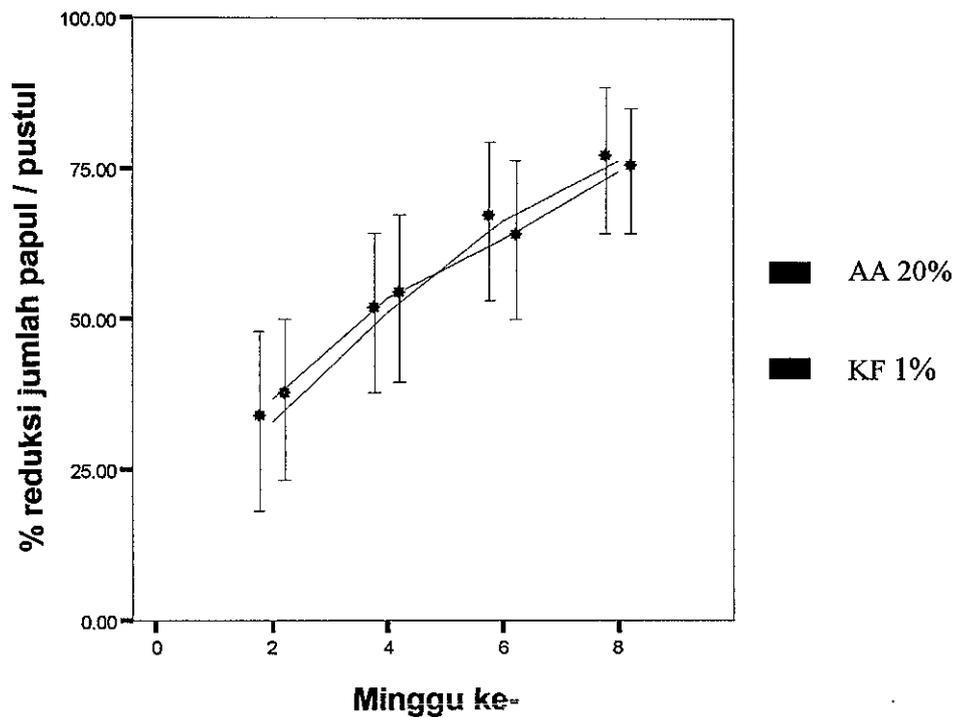
VI.4.1. Perubahan persen reduksi papul /pustul dari Minggu ke-0 sampai dengan Minggu ke-8

Tabel 9. Perubahan persen reduksi papul /pustul dari Minggu ke-0 sampai dengan Minggu ke-8

Minggu	Kelompok terapi						p
	AA 20 %			KF 1%			
	N	Rerata	SD	N	Rerata	SD	
Ke-2	35	33.0	(14.85)	32	36.6	(13.27)	0.4
Ke-4	34	51.0	(13.31)	31	53.5	(13.88)	0.4
Ke-6	34	66.2	(13.15)	31	63.2	(13.11)	0.5
Ke-8	34	76.4	(12.01)	31	74.6	(10.35)	0.3

Keterangan : AA 20% =Asam azelaik 20% KF 1% = Klindamisin fosfat 1%

Data pada tabel 9 menunjukkan bahwa pada kelompok asam azelaik 20% maupun kelompok klindamisin fosfat 1% terjadi penurunan jumlah papul / pustul yang pada tabel diatas dinyatakan dalam persen reduksi dari jumlah papul / pustul minggu ke-0 (gambar 1). Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada persen reduksi antara ke-2 kelompok terapi ($p >0,05$). Sesuai kepustakaan bahwa asam azelaik dapat dipergunakan untuk pengobatan akne dengan peradangan ringan sampai sedang dimana efektivitasnya sebanding dengan eritromisin 2% dan benzoil peroksida 5%.^{11,37} Sedangkan penelitian lain mendapatkan efektivitas klindamisin 1% efektivitasnya juga sebanding dengan eritromisin 2% pada akne meradang derajat sedang.⁴⁷



Gambar 1. Diagram garis persentase reduksi jumlah papul / pustul dari minggu ke-0 s/d minggu ke-8.

VI.4.2. Evaluasi perbaikan klinis (menurut KriteriaWitkowski–Simmons) pada kedua kelompok t erapi pada minggu ke 8

Tabel 10. Evaluasi perbaikan klinis secara obyektif menurut kriteria kriteriaWitkowski – Simmons pada kelompok terapi AA 20% dan KS 1 % minggu ke 8

Derajat Akne	Kelompok Terapi	Perbaikan klinis						p
		Sedang		Baik		Sangat Baik		
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
I	AA 20%	0	(0.0)	3	(27.3)	3	(27.3)	0.7
	KF 1%	0	(0.0)	2	(18.2)	3	(27.3)	
II	AA 20%	0	(0.0)	3	(8.8)	12	(35.3)	0.04
	KF 1%	1	(2.9)	11	(32.4)	7	(20.6)	
III	AA 20%	0	(0.0)	4	(28.6)	6	(42.9)	0.1
	KF 1%	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(28.6)	
IV	AA 20%	1	(16.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	0.5
	KF 1%	0	(0.0)	2	(33.3)	1	(16.7)	

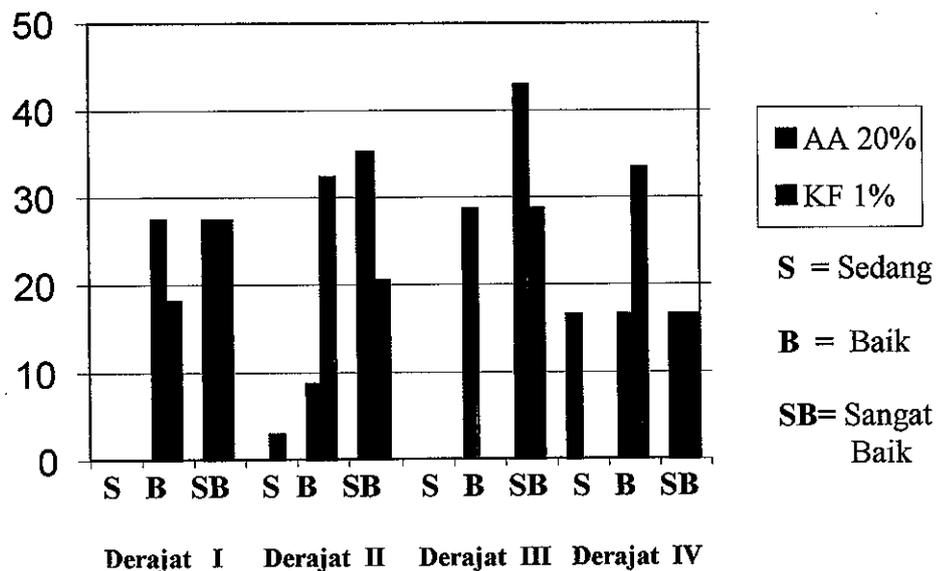
Keterangan : AA 20% =Asam azelaik 20% KF 1% = Klindamisin fosfat 1%

Pada tabel 10 diatas tampak bahwa pada akne papulopustulosa derajat I, III dan IV tidak

ada perbedaan bermakna derajat perbaikan klinis antara kelompok asam azelaik 20% dan klindamisin fosfat 1% . Pada akne papulopustulosa derajat III didapatkan jumlah penderita dengan derajat perbaikan klinis sangat baik sejumlah 6 (42,9%) pada kelompok asam azelaik 20% dan 4 orang (28,6%) pada klindamisin fosfat 1%. Pada akne papulopustulosa derajat II didapatkan jumlah penderita pada kelompok asam azelaik 20% dengan derajat perbaikan klinis sangat baik jumlahnya (35,3%) lebih besar dibanding pada kelompok klindamisin fosfat 1% (20,6%) (gambar 2). Secara statistik dijumpai perbedaan yang bermakna pada derajat perbaikan klinis pada pasien akne derajat II yang mendapat asam azelaik 20 % dan klindamisin fosfat 1% (p=0,04).

Secara keseluruhan pada kelompok asam azelaik 20% didapatkan penderita dengan hasil perbaiki klinis baik dan sangat baik sejumlah 33 (50,7%) , sedangkan pada kelompok klindamisin fosfat penderita dengan hasil perbaikan klinis baik dan sangat baik sejumlah 30 (46%) .

Kesembuhan klinis Minggu 8



Gambar 2. Diagram batang kesembuhan klinis minggu 8 sesuai kriteria Witkowski-Simmons

VI.4.3. Jumlah papul / pustul setelah pengobatan Minggu ke 2,4,6 dan 8

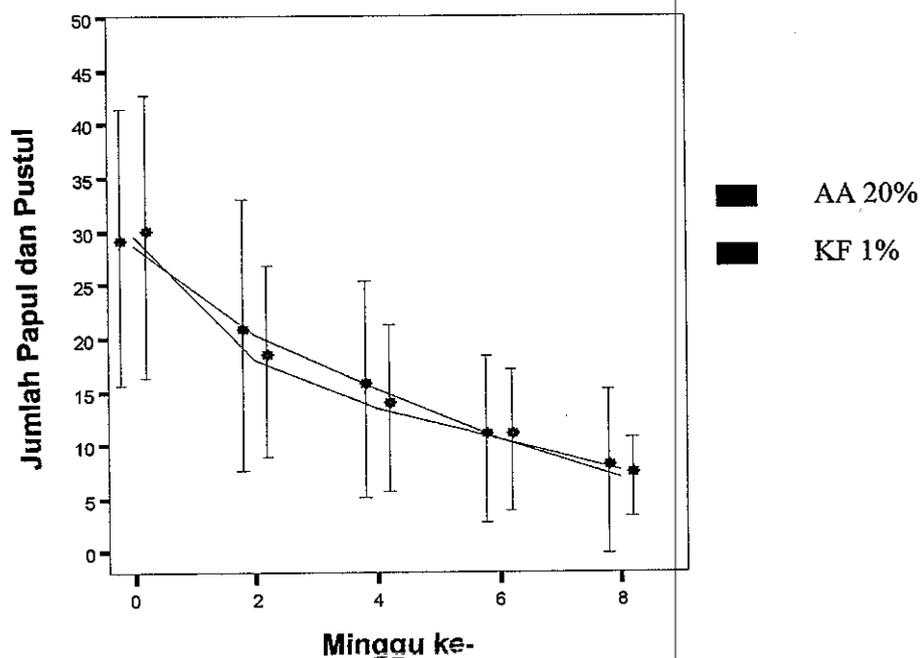
Perubahan jumlah papul/pustul setelah pengobatan minggu ke 2, 4, 6 dan 8 ditampilkan pada tabel 11.

Tabel 11. Perubahan jumlah papul/pustul setelah pengobatan minggu ke 2, 4, 6 dan 8

Jumlah Papul dan Pustul	Kelompok Terapi						p
	AA 20%			KF 1%			
	N	Rerata	SD	N	Rerata	SD	
Mg ke-2	35	20.37	(12.617)	32	17.91	(8.906)	0.8
Mg ke-4	34	15.26	(10.181)	31	13.45	(7.775)	0.7
Mg ke-6	34	10.62	(7.816)	31	10.52	(6.592)	0.7
Mg ke-8	34	7.59	(7.656)	31	7.00	(3.742)	0.4

Keterangan : AA 20% =Asam azelaik 20% KF 1% = Klindamisin fosfat 1%

Pada tabel 11 tampak bahwa baik pada kelompok yang mendapat terapi asam azelaik 20% dan klindamisin fosfat 1% terjadi penurunan jumlah papul / pustul, walaupun demikian tidak ada perbedaan yang bermakna pada rerata jumlah papul pada minggu ke-2,4, 6 dan 8 antara kedua kelompok penelitian ($p > 0,05$).



Gambar 3. Diagram garis perubahan jumlah papul / pustul dari minggu ke-0 s/d minggu ke-8.

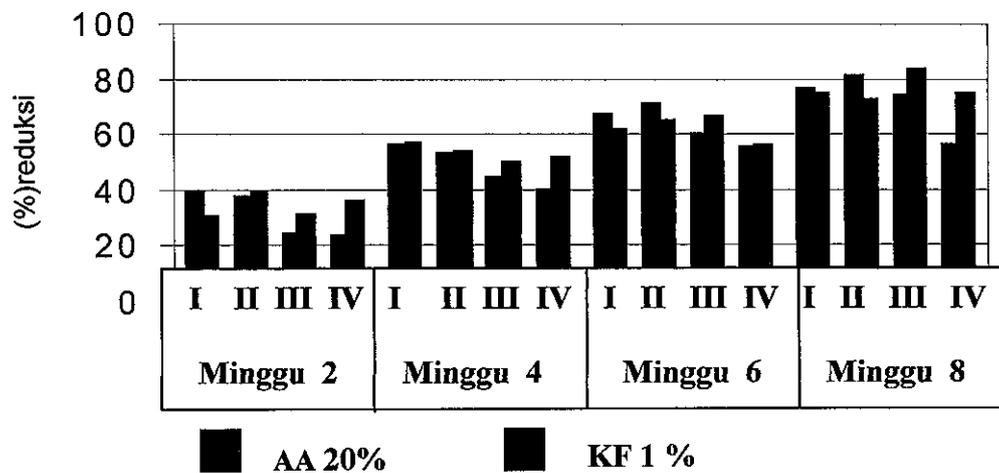
VI.4.4. Evaluasi hasil pengobatan sesuai reduksi jumlah papul / pustul minggu ke-2, 4, 6 dan 8

Evaluasi hasil pengobatan sesuai reduksi jumlah papul / pustul minggu ke-2, 4, 6 dan 8 ditampilkan pada tabel 12.

Tabel 12. Evaluasi hasil pengobatan sesuai reduksi jumlah papul / pustul pada minggu ke-2, 4, 6 dan 8 antara kelompok AA 20% dan KF 1 %

Derajat akne	Minggu ke	Kelompok Terapi	Rerata	SD	p
I	M-2	Asam azelaik 20%	39,2	(13,57)	0,2
		Klindamisin fosfat 1 %	30,6	(11,23)	
	M-4	Asam azelaik 20%	56,4	(10,43)	0,9
		Klindamisin fosfat 1 %	57,1	(6,90)	
	M-6	Asam azelaik 20%	67,4	14,76	0,4
		Klindamisin fosfat 1 %	49,7	(9,11)	
	M-8	Asam azelaik 20%	76,4	(15,80)	0,6
		Klindamisin fosfat 1 %	75,3	(8,16)	
II	M-2	Asam azelaik 20%	37,2	(14,95)	0,6
		Klindamisin fosfat 1 %	39,1	(12,82)	
	M-4	Asam azelaik 20%	53,1	(14,7)	0,9
		Klindamisin fosfat 1 %	54,1	(16,65)	
	M-6	Asam azelaik 20%	71,3	(13,15)	0,1
		Klindamisin fosfat 1 %	64,6	(17,07)	
	M-8	Asam azelaik 20%	81,38	(6,07)	0,02
		Klindamisin fosfat 1 %	73,05	(11,84)	
III	M-2	Asam azelaik 20%	24,3	(10,12)	0,3
		Klindamisin fosfat 1 %	31,2	(14,02)	
	M-4	Asam azelaik 20%	44,2	(9,88)	0,3
		Klindamisin fosfat 1 %	50,0	(9,60)	
	M-6	Asam azelaik 20%	59,8	(8,18)	0,2
		Klindamisin fosfat 1 %	66,4	(12,08)	
	M-8	Asam azelaik 20%	74,1	(10,35)	0,07
		Klindamisin fosfat 1 %	83,5	(1,6)	
IV	M-2	Asam azelaik 20%	23,1	(18,34)	0,2
		Klindamisin fosfat 1 %	35,6	(8,17)	
	M-4	Asam azelaik 20%	39,9	(15,79)	0,3
		Klindamisin fosfat 1 %	51,2	(10,24)	
	M-6	Asam azelaik 20%	55,3	(12,71)	0,1
		Klindamisin fosfat 1 %	56,6	(15,27)	
	M-8	Asam azelaik 20%	56,3	(19,17)	0,4
		Klindamisin fosfat 1 %	74,9	(6,01)	

Rerata reduksi (%) jumlah papul/pustul



•I, II, III, IV : Derajat akne papulopustulosa

Gambar 4. Diagram batang perubahan reduksi jumlah papul / pustul pada akne papulopustulosa derajat I,II,III dan IV pada minggu ke 2,4,6 dan 8.

Pada tabel 12 dan gambar 4 tampak bahwa pada seluruh derajat akne papulopustulosa (kecuali akne papulopustulosa derajat II minggu ke-8) terapi asam azelaik 20% memberikan reduksi jumlah papul/pustul yang sama baiknya dengan klindamisin fosfat 1%. Pada minggu ke-8 pada akne derajat II terapi asam azelaik 20% memberikan reduksi jumlah papul yang lebih besar secara bermakna dibanding klindamisin fosfat 1% ($p=0,02$)

VI.5. Efek samping

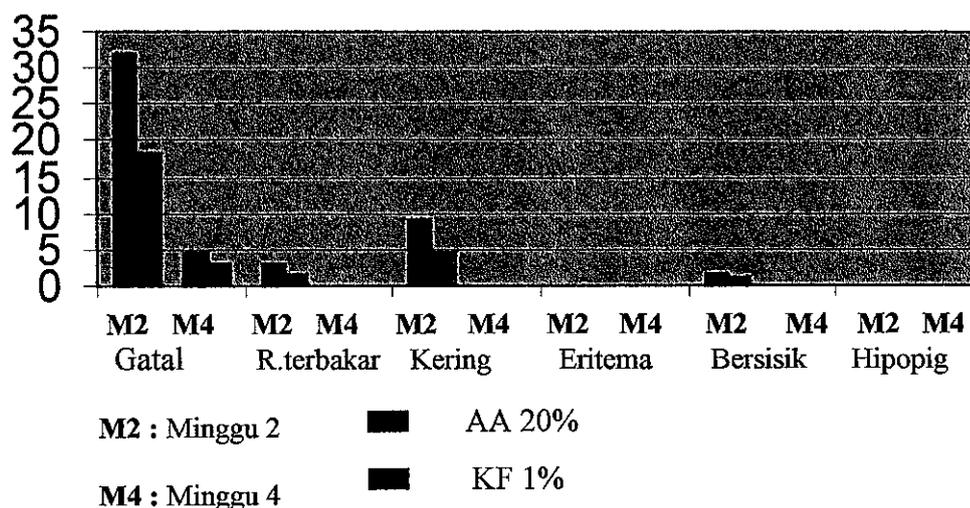
Adanya efek samping pemberian terapi pada kelompok yang mendapat asam azelaik 20% dan klindamisin fosfat 1% ditampilkan pada tabel 13.

Tabel 13. Efek samping pemberian terapi pada kelompok AA 20% dan KF 1%

Minggu	Keluhan		Kelompok Terapi	
			AA 20%	KF 1 %
Ke-2	Gatal	Tidak Ada	21	19
		Ada	14	12
	Rasa terbakar	Tidak Ada	33	30
		Ada	2	1
	Kulit kering	Tidak Ada	29	28
		Ada	6	3
	Eritema	Tidak Ada	35	31
	Bersisik	Tidak Ada	34	30
	Ada	1	1	
Hipopigmentasi	Tidak Ada	35	31	
Lain-lain	Tidak Ada	35	31	
<i>P=0,549</i>				
Ke-4	Gatal	Tidak Ada	31	29
		Ada	3	2
	Rasa terbakar	Tidak Ada	34	31
	Kulit kering	Tidak Ada	34	31
	Eritema	Tidak Ada	34	31
	Bersisik	Tidak Ada	34	31
	Hipopigmentasi	Tidak Ada	34	31
	Lain-lain	Tidak Ada	34	31
<i>p=0,413</i>				
Ke-6	Gatal	Tidak Ada	34	31
	Rasa terbakar	Tidak Ada	34	31
	Kulit kering	Tidak Ada	34	31
	Eritema	Tidak Ada	34	31
	Bersisik	Tidak Ada	34	31
	Hipopigmentasi	Tidak Ada	34	31
	Lain-lain	Tidak Ada	34	31
	Ke-8	Gatal	Tidak Ada	34
Rasa terbakar		Tidak Ada	34	31
Kulit kering		Tidak Ada	34	31
Eritema		Tidak Ada	34	31
Bersisik		Tidak Ada	34	31
Hipopigmentasi		Tidak Ada	34	31
Lain-lain		Tidak Ada	34	31

Keterangan : AA 20% =Asam azelaik 20% KF 1% = Klindamisin fosfat 1%

Efek samping minggu 2 dan 4



Gambar 5. Diagram batang efek samping obat pada minggu 2 dan 4 pada kedua kelompok pengobatan

Pada tabel 13 dan gambar 5 diatas tampak bahwa efek samping obat sebagian besar terjadi pada minggu ke-2 dan 4 pengobatan . Efek samping terbanyak pada minggu ke 2 adalah rasa gatal sebanyak 14 orang (31,8%) pada kelompok pengobatan asam azelaik 20% dan 12 orang (18,2%) pada kelompok pengobatan klindamisin fosfat 1%. Sedangkan keluhan terbanyak kedua adalah kulit kering yang didapatkan pada 6 orang (6%) kelompok pengobatan asam azelaik 20% dan 3 orang (4,5%) kelompok pengobatan klindamisin fosfat 1%. Pada evaluasi efek samping minggu ke 4 hanya didapatkan keluhan rasa gatal 3 orang (4,5 %) pada kelompok pengobatan asam azelaik 20% dan 2 orang (3%) pada kelompok pengobatan klindamisin fosfat 1%. Sesuai dengan kepustakaan efek samping pemakaian asam azelaik topikal adalah reaksi iritasi lokal yang ringan dan bersifat sementara berupa rasa gatal , panas, deskuamasi dan eritema. Efek samping tersebut didapatkan pada 5-10% penderita dan akan menghilang setelah pemakaian 2-4 minggu^{2,14,17,37}. Efek samping lokal yang berkurang setelah pemakaian obat 4 minggu menunjukkan suatu proses adaptasi atau *hardening* kulit terhadap asam azelaik.⁵³ Pada klindamisin fosfat topikal efek samping yang sering

adalah kulit kering, rasa terbakar, eritema, lepuh, mengelupas dan gatal.^{33,34} Namun hampir keseluruhan pemakaian antibiotika topikal disertai dengan iritasi kulit ringan namun efek samping tersebut mungkin dipengaruhi oleh vehikulum yang dipakai.¹²

Secara statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna efek samping pada minggu ke 2 dan 4 antara kedua kelompok penelitian ($p > 0,05$).

Pada minggu ke-6 sampai dengan minggu ke-8 tidak dijumpai adanya keluhan efek samping obat.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

VII.1. Kesimpulan

1. Gel asam azelaik 20% mempunyai efektivitas yang sebanding dengan gel klindamisin fosfat 1% dalam pengurangan rerata jumlah papul / pustul pada pengobatan akne papulopustulosa pada pengobatan minggu ke 2,4,6 dan 8.
2. Efek samping pada kedua kelompok pengobatan menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Efek samping bersifat ringan dan sementara. Keluhan terbesar berupa rasa gatal, kulit kering, bersisik dan rasa terbakar yang menghilang setelah pemakaian obat 2 – 4 minggu.

VII.2 Saran

1. Gel asam azelaik 20% dapat dipertimbangkan sebagai alternatif pengobatan topikal akne dengan peradangan karena efektivitasnya sebanding dengan beberapa preparat antiakne lainnya, disamping itu resistensi strain bakteri terhadap asam azelaik belum dijumpai sampai saat ini.
2. Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah peserta lebih besar dan periode waktu penelitian lebih lama sehingga data dasar dapat tersebar lebih merata dan adanya respon klinis maupun efek samping yang lain lebih bisa diamati.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cunliffe WJ. Natural history of acne. Dalam : Mark, ed. Acne. London : Martin Dunitz Ltd, 1989 : 2-10.
2. Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. Arch Fam Med 2000; 9 : 179-87.
3. Falco OB, Plewig G, Wolff HH. Diseases of the sebaceous glands. Dalam: Dermatology, second completely revised edition. 2nd ed. Berlin: Springer- Verlag, 2000: 1044 -1060.
4. Thiboutot DM, Strauss JS. Diseases of the sebaceous glands. Dalam : Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology in general medicine. 6th ed. New York : Mc Graw Hill, 2003: 672-87.
5. Bershad SV. The modern age of acne therapy: A review of current treatment options. The Mount Sinai Journal of Medicine 2001; 68 : 279-86.
6. Cargnello J. Acne : General principles of management. Medical Progress 2002; May : 13-7.
7. Leyden JJ. New understandings of the pathogenesis of acne. J Am Acad Dermatol. 1995; 32(S) : S15-25.
8. Nelson C . Office visits to dermatologist : National ambulatory medical care survey U.S 1989-1990, *Advance data* National Center for Health Statistics, 1994.
9. Rialita A, Soebagia K. Akne vulgaris di RS Dr Kariadi Semarang periode 1999-2001. Dalam : Konas X Perdoski, Medan, 2002.
10. Goodman GJ. Acne and acne scarring : Why should we treat ?. MJA 1999; 171 : 62-3.
11. Webster G. Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2000; 43 (No 2 Part 3) : S47-50.
12. Russel JJ. Topical therapy for acne. Am Family Physicians 2000; 61: 357-66.
13. Shalita AR, Smith JG, Parish LC, et al. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. Int J Dermatol. 1995; 1995 : 434-7.
14. Fyrand O. Clinical use of azelaic acid in acne. Supplement to Medical Progress 1993; 20 (No 6) : 5-8.

15. Akamatsu H, Komura J, Asada Y. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 162-6.
16. Gollnick HPM. Azelaic acid : Pharmacology and mechanism of action in vitro and in vivo. *Supplement to Medical Progress* 1993; 20 (No 6) : 9-14.
17. Gollnick H. Azelaic acid - Pharmacology, toxicology and mechanism of action on keratinization in vitro and in vivo. *J Dermatol Treat* 1993; 4 (Suppl): S3-7.
18. Fitton A, Goa KL. Azelaic acid: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. *Drugs* 1991; 41(5) : 780-98.
19. Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP. Efficacy and safety of topical azelaic acid cream 20%. *Cutis* 1996;57 (1 suppl): 20-35.
20. Odom RB, James WD, Berger TG. Acne. Dalam : Andrew's diseases of the skin. 9th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2000 : 284-306.
21. Ebling JG, Cunliffe WB. Disorders of the sebaceous glands. Dalam : Champion RH, Burron JL, Ebling FJG, eds. *Textbook of dermatology*. 5th ed. London : Blackwell Scientific Publications, 1992 : 1699-1742.
22. Tolman EL. Acne and acneiform dermatoses. Dalam : Moschella SL, Hurley HJ, eds. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1992: 1477-91.
23. Kaminer SM, Gilchrist BA. The many faces of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995;32: S6-14.
24. Johnson BA, Nunley JR. Topical therapy for acne vulgaris: how do you choose the best drug for each patient ? *Postgrad Med* 2000;107(3) : 69-80.
25. Strauss JS. The pathophysiology of acne : It's implication for therapeutic management. *Medical Progress* 1993; June : 5-8.
26. Webster GF. Inflammation in acne vulgaris. *J Am Acad dermatol* 1995; 33 : 247 - 53.
27. Webster GF. Inflammatory Acne . *International Journal of Dermatology* 1990; 29(5):313-7.
28. Etnawati. Akne vulgaris. *Berkala Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin* 1995 ; Vol 7(1): S1-9
29. Leyden JS. Pathogenesis of acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 1976; 15: 490-6.

30. Pochi PE. Acne vulgaris. Dalam : Demis DJ ,ed. Clinical dermatology. Vol 2. 14th ed. Philadelphia : Harper and Row Publisher, 1987 : 1-20.
31. Widjaya ES. Evaluasi pengobatan acne vulgaris. Dalam: Wasitaatmadja SM, Sugito TL, eds. Dermatologi kosmetik. Jakarta : PP Perdoski, 1994 : 85 - 92.
32. Soepardiman L. Klasifikasi akne vulgaris. Dalam : Simposium akne vulgaris. Jakarta : FKUI, 1982.
33. Plewig G, Kligman AM. Acne morphogenesis and treatment. New York : Springer Verlag, 1975: 162-3.
34. Berson DS, Shalita AR. The treatment of acne : The role of combination therapies. J Am Acad Dermatol. 1995; 32 :S 31-41.
35. Draelos ZK. Patient compliance: enhancing clinicians abilities and strategies. J Am Acad dermatol. 1995; 15: S 42-8.
36. Zaumseil RP, Graupe K. Topical azelaic acid in treatment of melasma : pharmacological and clinical considerations. Dalam: Castanet J, Frenk E, Graupe K, Ortonne JP, eds. Melasma new approaches to treatment. London : Martin Dunitz, 1995: 17-40.
37. Graupe K, Zaumseil RP. Skinoren - a new local therapeutic agent for the treatment of acne vulgaris. Jahrburg der dermatologie 1991/ 92.
38. Nazzaro-Porro M. The use of azelaic acid in hyperpigmentation. Rev Contemp Pharmacother 1993; 4: 415-23.
39. Harrigan P. Resistance of antibiotics assessed in acne treatment study. Cosmetic Dermatology 2000; 13(No 8): 45-6.
40. Faraq A, Ananieva L. Acne vulgaris: ultrastructure changes after treatment with 20% azelaic acid. J Dermatol Treat 1995; 6: 151-4.
41. Stamatiadis D, Bulteau-Portois MC, Mowszowicz. Inhibition of 5 α reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. British Journal of dermatology 1988; 119: 627-32.
42. Pudjiati SR. Efek asam azelaat 10%, 15% dan 20% pada akne vulgaris. Dalam : Kumpulan abstrak Konas VIII Perdoski. Yogyakarta 1995: 264.
43. Sande MA, Mandell GL. Antimicrobial agent. Dalam : Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. Godman and Gilman's The pharmacological. Basis of therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1991: 1135-7.

44. Setiabudy R. Antimikroba lain. Dalam : Ganiswara SG,ed. Farmakologi dan terapi. Edisi 4. Jakarta : FK UI, 1995 :675-85.
45. Leyden JJ, Shalita AR, Saatjian GD, Sefton J. Erythromycin 2% gel in comparison with clindamycin phosphate 1% solution in acne vulgaris. J Am Acad dermatol, 1987; 16 :822-7.
46. Stiefel Lab Inc. Clindets[®] , Clindamycin pledget, 2001.
47. Milstone EB, Mc Donald AJ. Pseudomembranous Colitis after topical application of clindamycin. Arch Dermatol.1981; 117 : 154-5.
48. Resh W, Stoughton RB. Topically applied antibiotics in acne vulgaris . Arch Dermatol.1976 ; 112: 182.
49. Soekanto W, Rata I.G.A.K. Uji coba perbandingan klindamisin fosfat 1% dan vehikulumnya pada akne papulopustulosa. Dalam : Konas Perdoski VI, Bandung,1989.
50. Pochi PE, Shalita AR. Report of the concensus conference on acne classification. J Am Acad Dermatol. 1991; 24 : 495-50.
51. Tan JKL, Vasey K, Fung KY. Beliefs and perceptions of patients with acne. J Am Acad dermatol. 2001; 44: 439-45.
52. Savin RC, Donofrio LM. Aggressive acne treatment : As simple as one,two, three ?.The physician and sportsmedicine.1996; 24: 102-9.
53. Katsambas A, Graupe, Stratigos. Clinical studies of azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989; Suppl 143: 35-9.