

61653

MEI

4 0.1

**UJI BANDING EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING
KRIM ISOTRETINOIN 0,05% DENGAN KRIM
TRETINOIN 0,05% PADA AKNE VULGARIS**

KUN IDA MEIHETI

Laporan Penelitian

Program Studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin

Program Pendidikan Dokter Spesialis I

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro



**BAGIAN/SMF ILMU PENYAKIT KULIT DAN KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO**

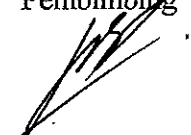
RSUP Dr. KARIADI SEMARANG

2000

Dipertahankan di depan Panitia Penguji Karya Akhir
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

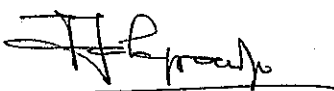
Menyetujui

Pembimbing I


Dr. Sugastiasri Sumaryo, Sp.KK

NIP. 130 354 880

Pembimbing II


Dr. Prawito, Sp.KK

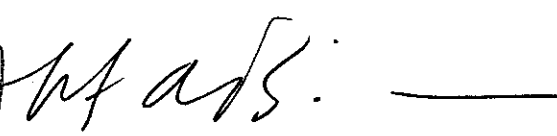
NIP. 140 067 341

Karya Akhir ini dikerjakan

Di Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

Ketua Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin




Dr. Moch. Affandi, Sp.KK

NIP. 130 529 449

KATA PENGANTAR

Puji Syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat, bimbingan dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir dengan judul :

**UJI BANDING EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING
KRIM ISOTRETINOIN 0,05% DENGAN KRIM TRETINOIN 0,05%
PADA AKNE VULGARIS**

Sebagai salah satu syarat bagi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang, saya ucapkan terimakasih atas izin dan kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini perkenankan saya menyampaikan ucapan terimakasih kepada yang terhormat:

1. Bapak Dr. Moch. Affandi SpKK, Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan pengarahan yang berharga selama saya mengikuti pendidikan.
2. Ibu Dr. Sugastiasri Sumaryo SpKK, Ketua Program Studi Bagian/SMF Ilmu Penyakit

Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang juga sebagai pembimbing utama penelitian saya yang dengan penuh kesabaran telah memberikan petunjuk dan bimbingan yang sangat berharga baik selama pendidikan, penelitian maupun penyusunan laporan karya akhir ini hingga selesai.

3. Bapak Prof. Dr. Hartadi SpKK, Guru Besar Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dengan kesabaran telah mendidik dan membimbing sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan.
4. Bapak Dr. S. Buditjahjono SpKK, Sekretaris Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan pengarahan, dan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan.
5. Bapak Dr. Prawito SpKK, selaku pembimbing penelitian yang telah memberi masukan selama penyusunan karya akhir dan selama saya mengikuti pendidikan.
6. Bapak Dr. Kabulrachman SpKK, yang telah memberi pengarahan dan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan.
7. Ibu Dr. S. Indrayanti SpKK, Sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan dorongan, bimbingan serta nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan.
8. Seluruh Staf Pengajar Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, dorongan dan semangat serta nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan.
9. Ibu Dr. Tri Nur Kristina DMM, MKes, sebagai pembimbing metodologi yang telah memberi bimbingan dan petunjuk dalam penyusunan proposal serta pengolahan data

karya akhir ini.

10. PT ROI SURYA PRIMA FARMA atas bantuan pengadaan bahan penelitian.
11. Seluruh teman sejawat, Paramedis, Karyawan/Karyawati Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang atas kerjasama dan bantuannya selama saya menjalani pendidikan.
12. Terimakasih yang tak terhingga kepada keluarga dan seluruh keluarga besar atas segala doa, dorongan semangat, pengertian dan kasih sayang selama saya mengikuti pendidikan sampai akhirnya dapat menyelesaikan karya akhir ini.
13. Dr. Widyastuti SpKK, Dr. Dody Suhartono dan Dr. Lilik Karsono SpKK, terimakasih atas kerjasama dan bantuannya selama pendidikan ini.

Semoga karya akhir yang sederhana ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan segala kritik dan saran yang membangun senantiasa saya terima dengan senang hati.

Semarang, Oktober 2000

Kun Ida Meiheti

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
INTISARI	x
SUMMARY	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar belakang masalah	1
I.2. Identifikasi masalah	2
I.3. Tujuan penelitian	2
I.4. Manfaat penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1. Akne vulgaris	4
II.1.1. Definisi	4
II.1.2. Insidens	4
II.1.3. Etiologi	4
II.1.4. Patogenesis	5
II.1.5. Gambaran klinis	7
II.1.6. Klasifikasi	8
II.1.7. Pengobatan	9
II.2. Pengobatan akne vulgaris dengan retinoid topikal	10

II.2.1. Latar belakang	10
II.2.2. Retinoid topikal	12
II.2.2.1. Definisi	12
II.2.2.2. Farmakologi	12
II.2.2.3. Mekanisme kerja	12
BAB III. HIPOTESIS	16
BAB IV. KERANGKA TEORI	17
BAB V. KERANGKA KONSEP	18
BAB VI. METODOLOGI PENELITIAN	19
VI.1. Rancangan penelitian	19
VI.2. Tempat dan waktu penelitian	19
VI.3. Populasi dan sampel penelitian	19
VI.4. Kriteria inklusi dan eksklusi	20
VI.5. Batasan operasional	21
VI.6. Cara kerja	22
VI.7. Evaluasi	23
VI.8. Etika penelitian	25
VI.9. Terminasi penelitian	26
VI.10. Pengolahan dan analisa data	26
BAB VII. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	28
VII.1. Karakteristik peserta penelitian	28
VII.2. Faktor-faktor yang diduga berpengaruh pada akne vulgaris	30

VII.3. Pemeriksaan klinis sebelum pengobatan	33
VII.4. Hasil evaluasi	34
BAB VIII. KESIMPULAN DAN SARAN	45
VIII.1. KESIMPULAN	45
VIII.2. SARAN	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Distribusi peserta penelitian menurut usia	28
Tabel 2. Distribusi peserta penelitian menurut jenis kelamin	29
Tabel 3. Distribusi peserta penelitian menurut tingkat pendidikan	29
Tabel 4. Distribusi peserta penelitian menurut pekerjaan	30
Tabel 5. Distribusi peserta penelitian menurut stres yang sedang dihadapi	30
Tabel 6. Distribusi peserta penelitian menurut pemakaian bahan kosmetik	31
Tabel 7. Distribusi peserta penelitian menurut adanya akne dalam keluarga	32
Tabel 8. Distribusi peserta penelitian menurut faktor trauma/manipulasi	32
Tabel 9. Distribusi peserta penelitian menurut derajat berat ringannya akne	33
Tabel 10. Rerata jumlah komedo pada ke 2 kelompok penelitian	34
Tabel 11. Rerata jumlah papul/pustul pada ke 2 kelompok penelitian	34
Tabel 12. Jumlah komedo setelah pengobatan	35
Tabel 13. Jumlah papul/pustul setelah pengobatan	36
Tabel 14. Hasil pengobatan pada ke 2 kelompok penelitian	37
Tabel 15. Derajat perbaikan berdasarkan penilaian penderita setelah 8 minggu pengobatan	38
Tabel 16. Pengurangan % lesi setelah pengobatan	38
Tabel 17. Efek samping gatal yang timbul setelah pengobatan	39
Tabel 18. Rasa terbakar yang timbul setelah pengobatan	40
Tabel 19. Rasa nyeri yang timbul setelah pengobatan	41

Tabel 20. Kulit kering yang timbul setelah pengobatan	42
Tabel 21. Eritem yang timbul setelah pengobatan	43
Tabel 22. Kulit bersisik yang timbul setelah pengobatan	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Metabolit vitamin A	11
Gambar 2. Mekanisme kerja retinoid	13
Gambar 3. Isotretinoin	14

INTISARI

Akne vulgaris merupakan penyakit peradangan kronik dari unit pilosebacea, yang ditandai adanya komedo, papul, pustul, nodul, kista dan pada beberapa kasus didapatkan jaringan parut.

Terdapat beberapa faktor yang berperan dalam patogenesis akne vulgaris yaitu meningkatnya produksi sebum, hiperkeratinisasi dari duktus pilosebacea, proliferasi *Propionibacterium acnes* dan adanya proses inflamasi.

Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan efek samping pengobatan akne vulgaris antara krim isotretinoin 0,05% dengan krim tretinoin 0,05% , serta untuk mengetahui efektivitasnya. Penelitian yang dilakukan secara acak terkontrol buta ganda pada 56 penderita akne vulgaris yang telah memenuhi kriteria penelitian, dikelompokkan secara *randomized permuted block* dan masing-masing mendapatkan pengobatan dengan krim isotretinoin 0,05% atau krim tretinoin 0,05% yang digunakan sekali sehari pada malam hari selama 8 minggu. Data diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan dermatologi, evaluasi efek samping dan hasil pengobatan yang dilakukan setiap 2 minggu.

Adapun hasil penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Hasil analisa statistik berdasarkan derajat perbaikan dengan melihat berkurangnya jumlah komedo, papul dan pustul pada ke 2 kelompok pengobatan ternyata tidak berbeda secara bermakna ($p > 0,05$). Sedangkan derajat perbaikan berdasarkan penilaian penderita juga tidak berbeda secara bermakna diantara ke 2 kelompok pengobatan ($p > 0,05$).

2. Efek samping yang timbul pada ke 2 kelompok penelitian berbeda secara bermakna ($p < 0,05$). Efek samping yang timbul pada pada kelompok isotretinoin 0,05% lebih ringan daripada kelompok tretinoin 0,05%.

SUMMARY

Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous follicles, characterized by comedones, papules, pustules, cysts, nodules and scars in some cases.

The increased of sebum production, hyperkeratinization of ductus pilosebaceous, proliferation of *Propionibacterium acnes* and inflammation are the important factors in the pathogenesis of acne vulgaris.

The objective of this study is to compare the side effects and efficacy between 0,05% isotretinoin cream and 0,05% tretinoin cream. This study is a double blind randomized controlled trial. Fifty six patients with acne vulgaris were divided into two groups with randomized permuted block style. Each of them was given 0,05% isotretinoin cream or 0,05% tretinoin cream once daily at night for 8 weeks. Data collection was done by anamnesis, dermatological examinations, evaluation of the side effects and the result of the treatment every 2 weeks.

The results of this study are:

1. Statistical analysis were based on evaluation of the reduced comedones, papula and pustula showed no significant difference between the two groups ($p > 0,05$). Whereas subjective evaluation based on the patients judgment also showed no significant difference between the two groups ($p > 0,05$).
2. Statistically there were significant difference ($p < 0,05$) regarding the side effects of both groups. Side effects of the 0,05% isotretinoin cream group were less than the 0,05% tretinoin cream group.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar belakang masalah

Akne vulgaris merupakan penyakit yang sudah dikenal oleh masyarakat luas dan biasanya ditemukan pada remaja dan dewasa muda (1).

Berdasarkan data dari kunjungan penderita di Sub Bagian Kosmetik Medik Unit Rawat Jalan Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang ternyata penderita akne vulgaris merupakan kasus yang terbanyak. Pada tahun 1998 terdapat 603 penderita akne vulgaris (lama dan baru) diantara 877 pengunjung Sub Bagian Kosmetik Medik Unit Rawat Jalan Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang (2).

Penyebab mendasar dari penyakit ini belum diketahui secara pasti, oleh karena banyak faktor yang mempengaruhi timbulnya akne vulgaris (3-5). Dalam penatalaksanaannya sering ditemukan berbagai macam kesulitan dan agar penatalaksanaan akne vulgaris lebih efektif diperlukan pengertian tentang patogenesisnya (4). Beberapa faktor penyebab terjadinya akne yaitu meningkatnya produksi sebum, penyumbatan saluran pilosebacea, kolonisasi mikroorganisme di saluran pilosebacea serta adanya proses inflamasi (6,7).

Prinsip pengobatan untuk penderita akne vulgaris adalah mengatasi beberapa faktor yang mempengaruhi timbulnya akne vulgaris. Pengobatan yang diberikan antara lain dengan obat topikal, sistemik dan dengan berbagai tindakan (8,9). Obat topikal seperti asam retinoat dapat mencegah terjadinya komedo, menekan populasi *propionibacterium acnes* serta mencegah terjadinya inflamasi (7,8). Penggunaan asam retinoat biasanya

menimbulkan keluhan seperti gatal, kemerahan, kulit kering, bersisik, nyeri atau rasa terbakar (8,10-13). Stereoisomer dari asam retinoat yaitu *all-trans retinoic acid* (tretinoin) dan *13-cis retinoic acid* (isotretinoin) dimana jika dibandingkan dengan tretinoin maka isotretinoin topikal dilaporkan kurang iritatif (14-17). Pada pemakaian topikal dari isotretinoin, tidak ditemukan efek samping sistemik seperti yang terlihat pada pemberian secara oral (16,18). Pada penelitian yang dilakukan oleh FA Ive, ternyata isotretinoin topikal memberikan hasil seperti tretinoin pada pengobatan akne vulgaris tetapi kurang menimbulkan efek samping jika dibandingkan dengan tretinoin (15). Berdasarkan hal tersebut diatas, kami mencoba untuk melakukan penelitian tentang efektivitas dan efek samping dari pemakaian krim isotretinoin 0,05% dibandingkan dengan krim tretinoin 0,05% pada penderita akne vulgaris.

I.2. Identifikasi masalah

Apakah terdapat perbedaan efektivitas dan efek samping pada pengobatan akne vulgaris dengan krim isotretinoin 0,05% jika dibandingkan dengan krim tretinoin 0,05% sekali sehari selama 8 minggu.

I.3. Tujuan penelitian

I.3.1. Tujuan umum :

Membandingkan efektivitas dan efek samping pengobatan akne vulgaris dengan menggunakan krim isotretinoin 0,05% dan krim tretinoin 0,05%.

I.3.2. Tujuan khusus :

- Mengetahui efektivitas krim isotretinoin 0,05% pada pengobatan akne vulgaris.

- Mengetahui efek samping krim isotretinoin 0,05% pada pengobatan akne vulgaris.

I.4. Manfaat penelitian

1. Memberikan masukan tentang efektivitas dan efek samping krim isotretinoin 0,05% pada pengobatan akne vulgaris
2. Memberikan alternatif pilihan pengobatan pada akne vulgaris disamping obat-obat yang sudah ada.
3. Sebagai titik tolak untuk dilakukan penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Akne vulgaris

II.1.1. Definisi

Akne vulgaris adalah suatu peradangan kronik dari unit pilosebacea, yang ditandai dengan adanya komedo, papul, pustul, nodul, kista dan pada beberapa kasus didapatkan jaringan parut (19-21).

II.1.2. Insidens

Pada umumnya terdapat pada masa remaja, meskipun kadang-kadang dapat menetap sampai dekade ke tiga atau bahkan pada usia yang lebih lanjut (3,22). Pada wanita akne berkembang lebih awal daripada pria. Lesi awal akne mungkin terlihat pada usia 8 - 9 tahun dan kurang lebih 50 - 60% terdapat pada usia remaja. Puncak insidens pada wanita dijumpai pada usia 14 - 17 tahun sedangkan pada pria antara usia 16 -19 tahun (4,6,8).

II.1.3. Etiologi

Penyebab mendasar dari penyakit ini belum diketahui dengan pasti, tetapi diduga terdapat banyak faktor yang mempengaruhi timbulnya akne (3-5).

Beberapa faktor yang mempengaruhi timbulnya akne antara lain :

a. Genetik

Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa faktor genetik berperan ter

hadap timbulnya akne. Pada suatu penelitian menunjukkan bahwa 45% anak sekolah yang menderita akne mempunyai riwayat akne dalam keluarganya (20,23-25).

b. Hormon / endokrin

Timbulnya akne vulgaris dapat dipengaruhi oleh faktor hormonal. Adapun hormon yang berperan adalah dehidrotosteron yang dapat merangsang sekresi kelenjar sebacea dan menyebabkan hiperkornifikasi dari duktus pilosebaceus (23,26).

c. Diet

Beberapa peneliti mengatakan bahwa makanan berpengaruh terhadap timbulnya akne, diantaranya adalah diet tinggi lemak, tinggi karbohidrat, alkohol dan makanan yang pedas (6,20,23,26).

d. Musim

Suhu tinggi, kelembaban udara yang tinggi dan sinar ultra violet dapat menyebabkan akne lebih sering timbul (6,23,26).

e. Psikis

Stres emosi diduga dapat menyebabkan timbulnya akne dan mungkin dapat meningkatkan produksi androgen dalam tubuh (6,20,23).

f. Kosmetik

Beberapa kosmetik yang mengandung bahan seperti lanolin, petrolatum, asam oleat dan butil stearat seringkali bersifat komedogenik (1,25-27).

g. Trauma

Faktor gesekan, tekanan dan garukan dapat merangsang timbulnya akne (1,26,27).

II.1.4. Patogenesis

Meskipun belum dijumpai kesepakatan tentang etiologi akne vulgaris, banyak peneliti sependapat bahwa patogenesis akne vulgaris adalah multifaktorial (3,27). Berdasarkan hipotesis ada 4 faktor yang berhubungan dengan terjadinya akne vulgaris, yaitu :

- a. Meningkatnya produksi sebum
- b. Hiperkeratinisasi dari duktus pilosebacea
- c. Proliferasi *Propionibacterium acnes*
- d. Adanya proses inflamasi (6,8,28-30).

a. Meningkatnya produksi sebum

Peningkatan produksi sebum pada penderita akne vulgaris banyak dipengaruhi oleh hormon androgen. Stimulasi hormon androgen dapat menyebabkan pembesaran kelenjar sebacea dan peningkatan produksi sebum, dimana dalam sebum terdapat asam lemak bebas, squalen dan trigliserid yang bersifat komedogenik (20,22,31-36).

b. Hiperkeratinisasi dari duktus pilosebacea

Terdapat perubahan pola keratinisasi dalam folikel sebacea, sehingga menyebabkan stratum korneum bagian dalam dari duktus pilosebacea menjadi lebih tebal dan lebih melekat dan akhirnya akan menimbulkan sumbatan pada saluran folikuler. Bila aliran sebum ke permukaan kulit terhalang oleh masa keratin tersebut, maka akan terbentuk mikrokomedo dimana mikrokomedo ini merupakan suatu proses awal dari pembentukan lesi akne yang dapat berkembang menjadi lesi non inflamasi maupun lesi inflamasi (19,21). Adapun penyebab terjadinya hiperkeratinisasi folikel belum jelas, diduga terdapat peran

penting dari hormon androgen, defisiensi asam linoleat dan asam lemak bebas yang dihasilkan dari metabolisme *P acnes* (4,32-36).

c. Proliferasi *Propionibacterium acnes*

Mikroorganisme yang sering ditemukan di daerah kulit yang banyak mengandung kelenjar sebacea yaitu *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* dan *Pityrosporum ovale*. Dari ke tiga macam mikroorganisme tersebut *P acnes* diduga paling berperan dalam patogenesis akne vulgaris (4,21,31). *P acnes* mengeluarkan enzim lipase, protease, hialuronidase dan faktor kemotaktik (21,31). Lipase berperan dalam hidrolisis trigliserid sebum menjadi asam lemak bebas, dimana asam lemak bebas ini menyebabkan hiperkeratosis retensi dan pembentukan mikrokomedo (4,21,32-36).

d. Adanya proses inflamasi

P acnes mempunyai faktor kemotaktik yang menarik lekosit polimorfonuklear ke dalam lumen komedo. Jika lekosit polimorfonuklear memfagosit *P acnes* dan mengeluarkan enzim hidrolisis, maka akan menimbulkan kerusakan dinding folikuler dan menyebabkan ruptur sehingga isi folikel (lipid dan komponen keratin) masuk dalam dermis sehingga mengakibatkan terjadinya proses inflamasi (4,21,32-36).

II.1.5. Gambaran klinis

Lesi pada akne terdiri dari lesi non inflamasi dan lesi inflamasi (3,5,6,20). Lesi non inflamasi adalah komedo, baik berupa komedo terbuka (*blackhead*) atau komedo tertutup (*whitehead*) (4,6,36). Komedo tertutup terjadi karena saluran keluar dari duktus pilosebacea pada permukaan kulit tertutup sehingga timbul papul yang mengeras, sedangkan komedo terbuka bila saluran keluar dari duktus pilosebacea pada permukaan

kulit terbuka dimana isi kelenjar mencapai permukaan kulit dan mengeras (6,27). Lesi non inflamasi ini selanjutnya dapat berkembang menjadi lesi inflamasi (4,20,36). Lesi inflamasi dapat berupa papul, pustul, nodul atau kista (4,5,22,36).

Predileksi lesi terutama pada wajah, punggung bagian atas, dada dan lengan atas (4,5,8). Perjalanan penyakit dari akne cenderung mengalami remisi dan eksaserbasi (4,5).

II.1.6. Klasifikasi

Terdapat beberapa macam klasifikasi akne untuk menentukan berat ringannya akne:

A. Menurut Pillsbury dan kawan-kawan (1963) :

Tingkat I : komedo 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 (37).

B. Menurut Kligman dan Plewig (1975) :

1. Akne komedonal

2. Akne papulopustulosa

3. Akne konglobata (11,37,38).

Akne komedonal dapat dibedakan menjadi :

Tingkat I : < 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 : > 50 komedo pada satu sisi wajah.

Akne papulopustulosa dibedakan menjadi :

Tingkat I : < 10 lesi meradang pada satu sisi wajah

Tingkat II : 10-20 lesi meradang pada satu sisi wajah

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

Tingkat IV : > 30 lesi meradang pada satu sisi wajah

C. Menurut Grupper (1977), membagi akne dalam dua bagian :

1. Akne sejati
2. Erupsi akneiformis (37).

D. Menurut Cook dan kawan-kawan (1979), pembagian dibuat berdasarkan atas standar fotografi yang dibuat pada tiap kunjungan (37).

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 2 dan 6 . Lesi eritem dengan 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 akne dengan peradangan hebat yang hampir mengenai seluruh muka.

II.1.7. Pengobatan

Prinsip pengobatan akne vulgaris, baik pengobatan topikal maupun sistemik adalah berdasarkan pada patogenesisnya. Obat-obat yang digunakan untuk pengobatan yaitu obat yang mempunyai efek terapeutik sebagai berikut :

1. Memperbaiki gangguan keratinisasi dalam folikel pilosebacea
2. Menurunkan populasi *P. acnes* intrafolikuler
3. Mengurangi sekresi kelenjar sebacea
4. Mengurangi inflamasi

Pengobatan topikal biasanya efektif pada penderita dengan lesi tidak meradang, atau pada akne dengan peradangan ringan sampai sedang. Sedangkan pada kasus yang lebih berat, pengobatan topikal akan efektif bila dikombinasikan dengan pengobatan sistemik (8,19,21). Adapun obat-obat topikal yang dapat digunakan adalah sulfur presipitatum, resorsinol, asam salisilat, benzoil peroksida, asam retinoat, asam azaleat dan antibiotika (5,8,20). Sedang obat-obat sistemik yang sering digunakan antara lain antibiotika (eritromisin, tetrasiklin, klindamisin, doksisisiklin), retinoid, preparat hormon (estrogen, anti androgen) dan kortikosteroid (5,8,22). Selain itu dapat juga dilakukan tindakan seperti ekstraksi komedo, pengelupasan kimiawi, injeksi kortikosteroid intralesi dan dermabrasi (4,19,20,31).

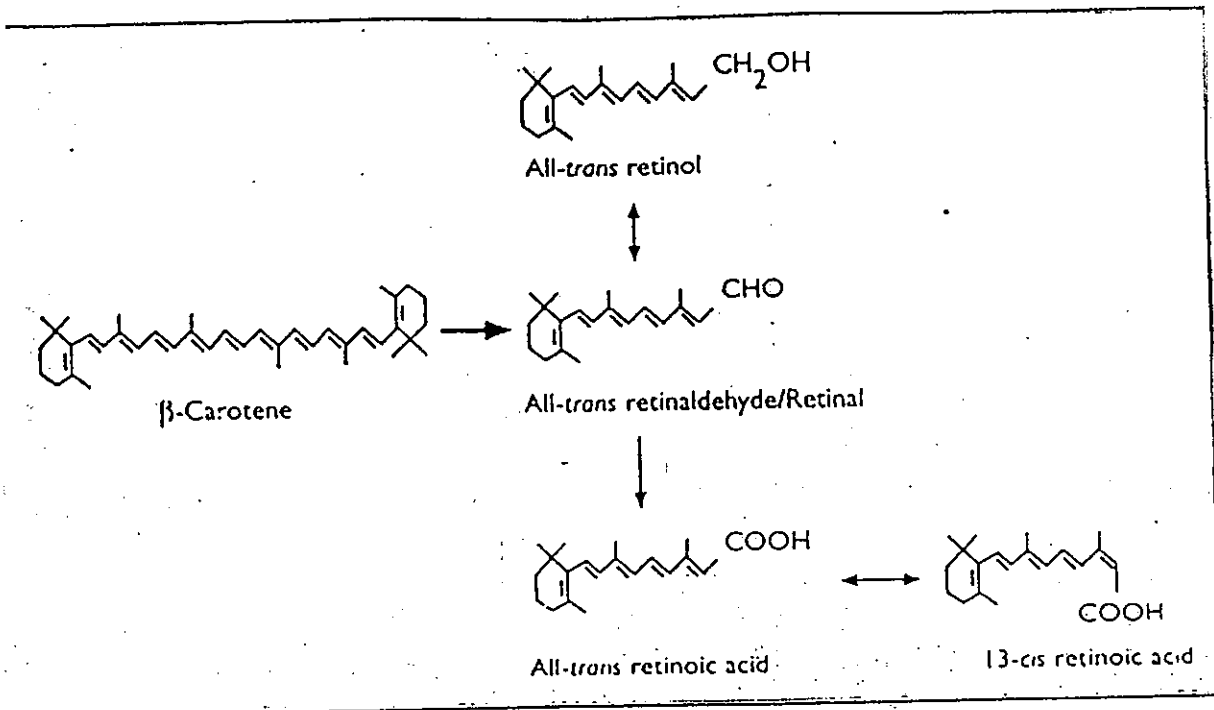
II.2. Pengobatan akne vulgaris dengan retinoid topikal

II.2.1. Latar belakang

Pemakaian retinoid dalam bidang dermatologi meningkat sangat pesat dalam dua dekade terakhir, untuk berbagai kelainan kulit antara lain akne, psoriasis dan kelainan keratinisasi (39,40).

Pada tahun 1946 diperkenalkan asam vitamin A (AVA) yang disebut juga asam retinoat, merupakan metabolit oksidatif terpenting dari retinol (vitamin A). Sejak tahun 1968 banyak dikembangkan analog sintetik baru dengan membuat variasi pada struktur cincin dan rantai samping asam retinoat, sehingga akan dihasilkan perubahan efektivitas dan penurunan efek samping (39,40).

Vitamin A dapat diperoleh langsung dari makanan atau disintesis dari karotenoid-karotenoid tumbuhan, terutama β -karoten. Setelah dibentuk atau diabsorpsi dari traktus gastrointestinal, retinol disimpan dan dimetabolisme oleh hepar menjadi retinal. Retinal kemudian dioksidasi secara ireversibel menjadi isomer-isomer stereo dari asam retinoat yaitu *all-trans retinoic acid* (ATRA; tretinoin) dan *13-cis retinoic acid* (isotretinoin), yang dapat berkonversi antara satu dengan yang lain secara reversibel (16).



Gambar 1. Metabolit vitamin A
(Dikutip dari kepustakaan no. 16)

II.2.2. Retinoid topikal

II.2.2.1. Definisi

Retinoid adalah suatu kelompok senyawa yang terdiri atas retinol/vitamin A dan derivatnya baik alamiah maupun sintetik yang mempunyai kemiripan struktur dengan atau tanpa memiliki aktivitas seperti retinol (39,41).

II.2.2.2. Farmakologi

Jenis retinoid :

1. Generasi I (retinoid nonaromatik) : retinol, tretinoin dan isotretinoin.
2. Generasi II (retinoid monoaromatik) : etretinat dan asitretin.
3. Generasi III (retinoid poliaromatik) : arotinoid, adapalen dan tazaroten(36,39).

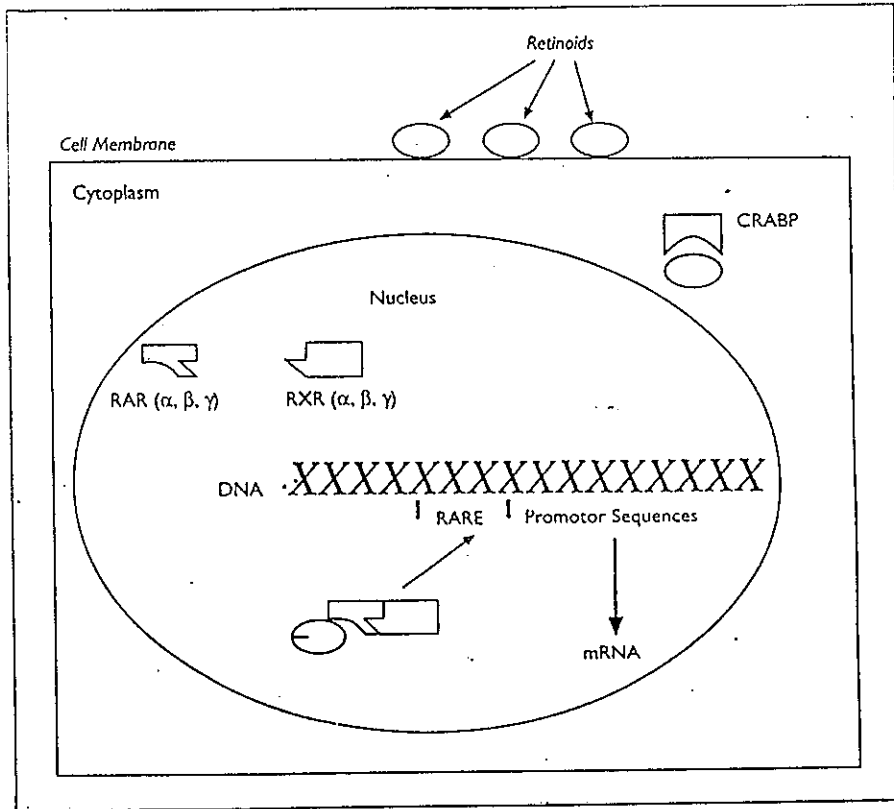
Asam retinoat adalah metabolit terpenting dari retinol, yang sangat efektif untuk meningkatkan pertumbuhan dan pengaturan diferensiasi serta pemeliharaan jaringan epitel (40.41). Terdapat dua bentuk asam retinoat yaitu :

1. Tretinoin (*all-trans retinoic acid*)
2. Isotretinoin (*13-cis retinoic acid*), merupakan bentuk isomer dari tretinoin (39, 41).

II.2.2.3. Mekanisme kerja

Retinoid berperan penting dalam morfogenesis serta pertumbuhan dan deferensiasi seluler. Peran ini belum sepenuhnya dimengerti, tetapi terdapat bukti bahwa retinoid bekerja melalui interaksi dengan dua kelompok reseptor nuklear, yaitu reseptor asam retinoat (RAR) dan reseptor X retinoat (RXR). Masing-masing kelompok reseptor mempunyai isotipe α , β dan γ . Retinoid akan berikatan dengan reseptor nuklear membentuk kompleks ligan-reseptor yang kemudian berikatan dengan elemen respon-

DNA spesifik pada gen target, dimana hal ini akan mengatur transkripsi gen tersebut sehingga akan terbentuk protein baru. Dengan terbentuknya protein baru ini maka sifat-sifat sel akan berubah (16,40,42).



Gambar 2. Mekanisme kerja retinoid
(Dikutip dari kepustakaan no. 16)

Dengan demikian, maka mekanisme kerja retinoid topikal pada akne adalah sebagai berikut :

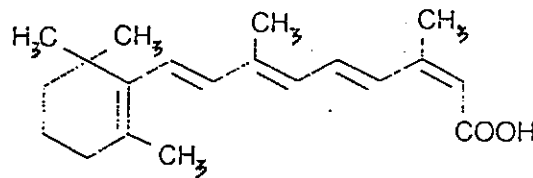
- Meningkatkan proliferasi epidermal dan meningkatkan kecepatan deskuamasi atau keratinisasi, sehingga akan menyebabkan komedolisis.
- Meningkatkan proliferasi epitel folikel sehingga akan mempercepat terdorongnya

sebum.

- Merangsang peredaran darah setempat, sehingga mengurangi peradangan (8,10, 43).

Efek samping retinoid topikal, baik tretinoin maupun isotretinoin dikenal sebagai *dermatitis retinoid* yaitu berupa kulit kemerahan, bersisik dan rasa nyeri pada tempat pengolesan. Kelainan ini akan hilang bila obat dihentikan, dan tidak terbukti adanya efek samping sistemik yang timbul akibat pemakaian topikal (44).

Sejak tahun 1982 telah diperkenalkan isotretinoin (*13-cis retinoic acid*) sebagai obat untuk akne (16,18). Isotretinoin yang diberikan secara oral sebenarnya merupakan obat yang efektif untuk akne yang berat, yang tidak memberikan respon terhadap pengobatan konvensional tetapi sayangnya banyak menimbulkan efek samping dan bersifat teratogenik (45,46). Sedangkan isotretinoin yang diberikan secara topikal, efektif untuk akne yang ringan dan sedang serta tidak menimbulkan efek samping sistemik seperti yang terlihat pada pemberian secara oral (16,18,46).



Gambar 3. Isotretinoin
(Dikutip dari kepustakaan no. 41)

Penelitian Chalker dkk. membandingkan gel isotretinoin 0,05% dengan vehikulumnya, pada 268 penderita akne derajat ringan sampai sedang selama 14 minggu.

Efektivitas obat dinilai dengan menghitung lesi inflamasi dan lesi noninflamasi, dimana pada kelompok dengan isotretinoin didapatkan penurunan jumlah lesi inflamasi secara bermakna mulai pada minggu ke 5 dan penurunan lesi noninflamasi pada minggu ke 8 (18).

Dalam suatu penelitian yang dilakukan di Meksiko, dengan menggunakan isotretinoin 0,05% pada 15 penderita dan tretinoin 0,05% pada 15 penderita akne yang lain kemudian diamati sesudah 2, 4, 8 dan 12 minggu pengobatan. Selain efektivitas obat yang dapat dilihat dari pengurangan jumlah lesi, diamati juga efek samping yang terjadi seperti rasa nyeri, terbakar, gatal, kemerahan kulit kering dan pengelupasan. Dari penelitian tersebut diperoleh hasil bahwa isotretinoin topikal secara bermakna memberikan efek pengobatan seperti tretinoin pada penderita, tetapi efek samping yang ditimbulkan relatif lebih ringan (15,47).

BAB III

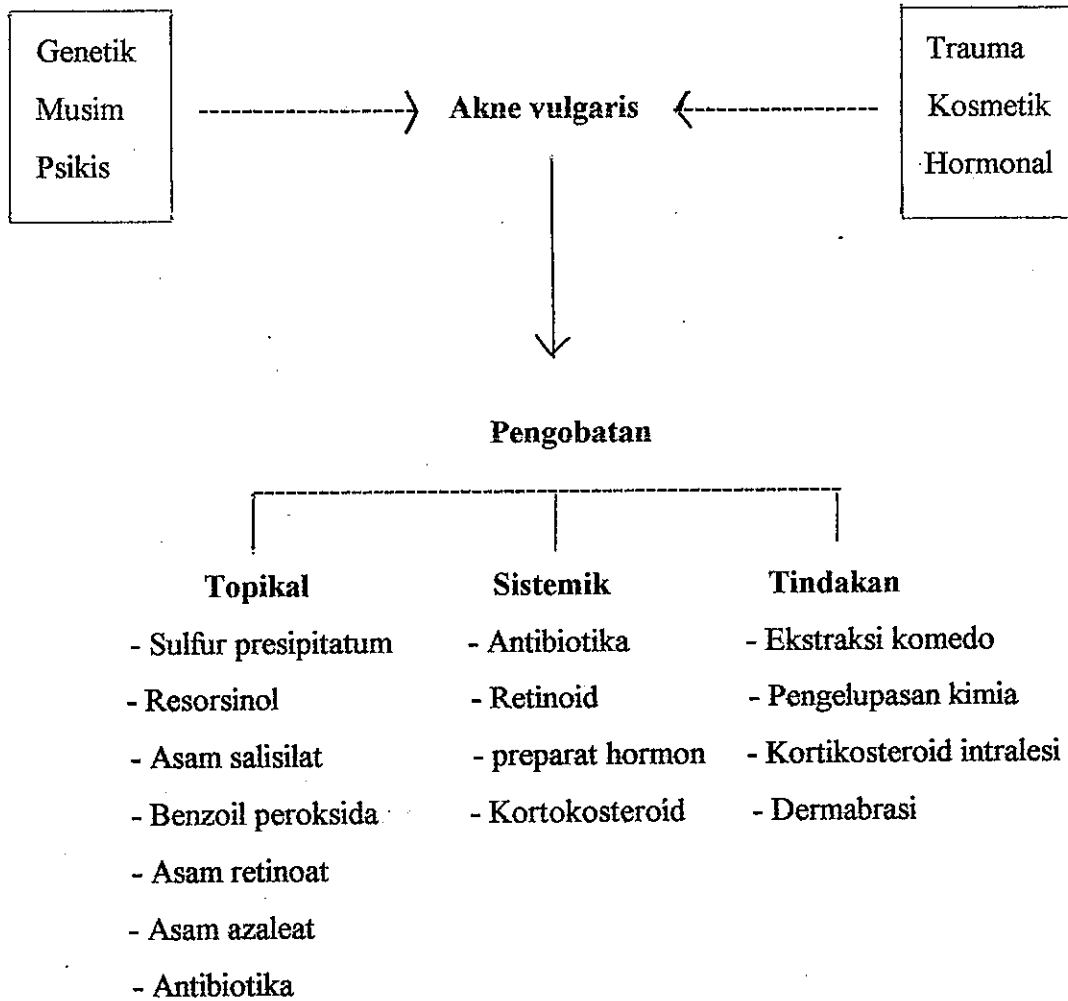
HIPOTESIS

- Krim isotretinoin 0,05% sama efektifnya dengan krim tretinoin 0,05% pada penderita akne vulgaris.

- Efek samping pemberian krim isotretinoin 0,05% pada penderita akne vulgaris lebih ringan dibandingkan dengan efek samping pemberian krim tretinoin 0,05%.

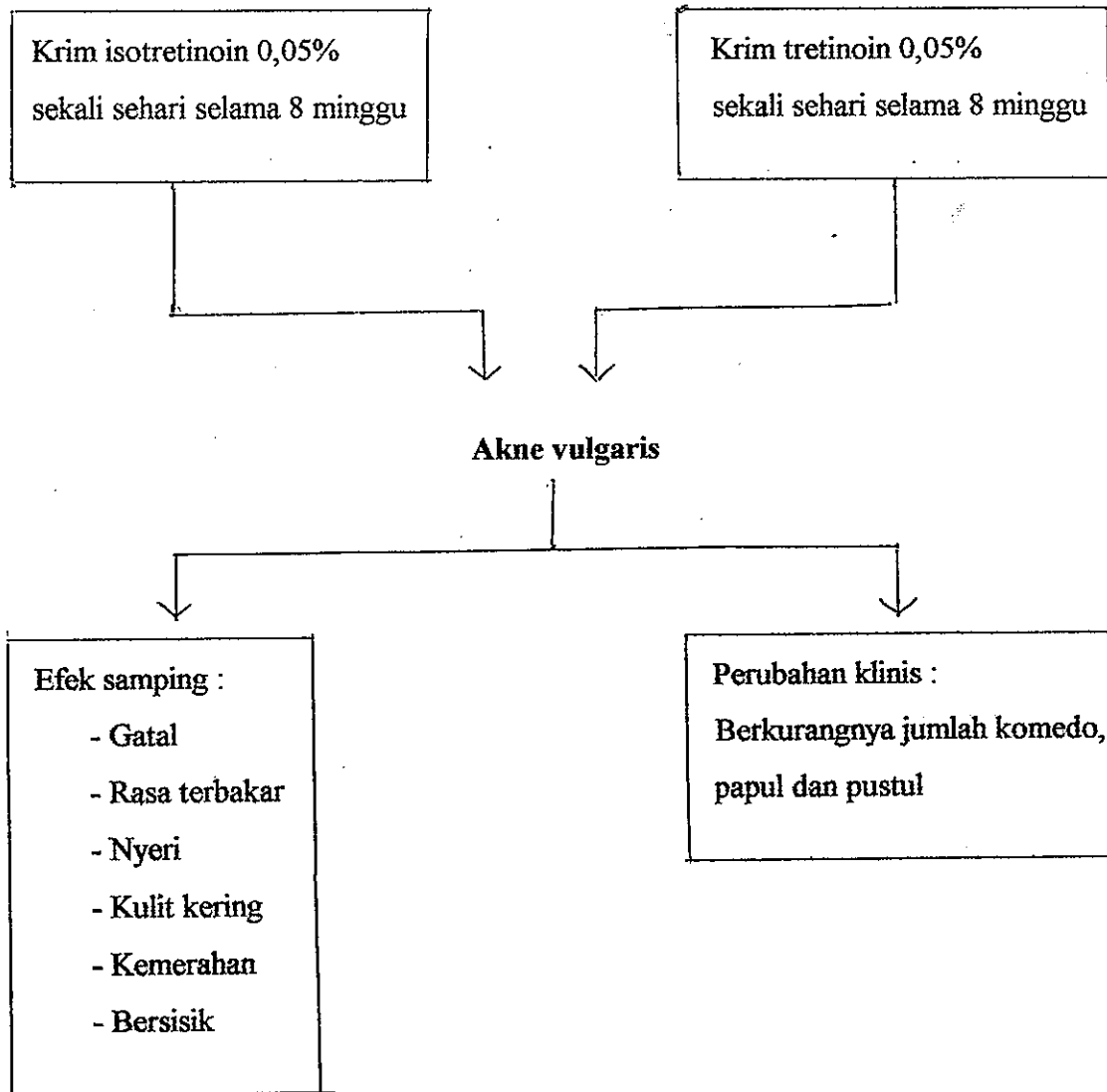
BAB IV

KERANGKA TEORI



BAB V

KERANGKA KONSEP



BAB VI

METODOLOGI PENELITIAN

VI.1. Rancangan penelitian : Studi acak terkontrol, buta ganda, peserta penelitian dibagi secara acak (*randomized permuted block*).

VI.2. Tempat dan waktu penelitian : Sub bagian kosmetik medik bagian kulit dan kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang, bulan Desember 1999 sampai dengan April 2000.

VI.3. Populasi dan sampel penelitian

1. Populasi penelitian adalah penderita akne vulgaris yang datang di poliklinik kulit dan kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang.

2. Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara acak.

3. Besar sampel :

Jumlah sampel dihitung berdasarkan atas perbedaan proporsi dari 2 populasi penelitian (48).

$$n = \{ Z_{1-\alpha} \sqrt{[2 P (1 - P)]} + Z_{1-\beta} \sqrt{[P1 (q1) + P2 (q2)]} \}^2 / (P1 - P2)^2 .$$

Keterangan:

P1 = perkiraan prevalensi peserta penelitian yang menderita efek samping pada pengobatan standar

= perkiraan prevalensi peserta penelitian yang menderita efek samping pada pengobatan dengan tretinoin 0.05% = 50%.

P2 = perkiraan prevalensi peserta penelitian yang menderita efek samping pada pengobatan lain

= perkiraan prevalensi peserta penelitian yang menderita efek samping pada pengobatan dengan isotretinoin 0,05% = 17%.

α = tingkat kemaknaan = 5%

β = tingkat kesalahan yang bisa diterima = 20%

$P = 1/2 (P1 + P2) = 33,5\% = 0,335$

$q1 = 1 - P1 = 0,5$

$q2 = 1 - P2 = 0,83$

Pada penelitian ini :

$$n = \frac{\{ 1,645 \sqrt{0,67 (1 - 0,335)} + 0,84 \sqrt{[0,5 (0,5) + 0,17 (0,83)]} \}}{(0,33)^2}$$
$$= \frac{(1,11 + 0,53)}{0,11} = 24,45$$

Angka drop out diperkirakan 10%

$n = n : 1 - DO = 24,45 : 0,9 = 27,6$

Maka jumlah sampel yang diperlukan pada penelitian ini adalah 28 orang tiap kelompok, sehingga jumlah keseluruhan adalah 56 orang.

VI.4. Kriteria inklusi dan eksklusi

1. Kriteria inklusi

- Penderita pria dan wanita, usia : 15 - 30 tahun dengan syarat 2 minggu sebelum penelitian tidak mendapat pengobatan topikal, 1 bulan sebelumnya tidak menda-

pat antibiotik atau kortikosteroid sistemik dan 3 bulan sebelumnya tidak memakai kontrasepsi oral (bagi penderita wanita).

- Bersedia untuk mengikuti pemeriksaan dan pengobatan sesuai dengan ketentuan penelitian dan mengikuti jadwal waktu kontrol sesuai dengan rencana penelitian.
- Bersedia menandatangani surat pernyataan (*informed consent*) bahwa penderita bersedia mengikuti penelitian sesuai dengan petunjuk/persyaratan yang telah ditentukan dan tidak akan menuntut bila timbul efek samping yang tidak diinginkan.

2. Kriteria eksklusi

- Penderita yang hamil atau menyusui
- Terdapat riwayat hipersensitif terhadap asam retinoat
- Penderita yang menggunakan kontrasepsi hormonal

VI.5. Batasan operasional

1. Jenis kelamin : pria dan wanita
2. Umur penderita : 15 - 30 tahun
3. Pendidikan :
 - Tidak sekolah : belum pernah mendapat pendidikan formal
 - SD, SLTP, SLTA dan Perguruan Tinggi
4. Adanya riwayat akne dalam keluarga
5. Stres yang sedang dihadapi
6. Manipulasi terhadap akne
7. Pemakaian bahan kosmetik
8. Derajat akne, dinilai berdasarkan klasifikasi akne menurut Plewig dan Kligman :

Akne komedonal dibedakan menjadi :

Tingkat I : < 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 : > 50 komedo pada satu sisi wajah

Akne papulopustulosa dibedakan menjadi :

Tingkat I : < 10 lesi meradang pada satu sisi wajah

Tingkat II : 10 - 20 lesi meradang pada satu sisi wajah

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

Tingkat IV : > 30 lesi meradang pada satu sisi wajah

VL6. Cara kerja

1. Sarana/instrumen penelitian yang dipergunakan terdiri dari :

- Status peserta penelitian (memuat identitas, anamnesis dan data klinis)
- Surat pernyataan kesediaan mengikuti penelitian
- Alat penghitung
- Kaca pembesar
- Kamera dan film untuk dokumentasi

2. Setiap penderita akne vulgaris yang memenuhi syarat penelitian dibuatkan status untuk mencatat identitas, nomor urut penelitian, anamnesis, pemeriksaan klinis dan derajat akne.

Jumlah bermacam-macam lesi yang terdapat pada wajah dihitung dengan menggunakan alat penghitung.

3. Membuat foto dokumentasi sebelum pengobatan
4. Diberikan penjelasan cara pemakaian obat, efek samping yang mungkin terjadi dan ketentuan-ketentuan lain yang perlu diketahui.

Cara pemakaian obat :

- Penderita dianjurkan memakai obat dengan dioleskan sekali sehari pada waktu malam hari.
 - Sebelum obat dioleskan penderita dianjurkan untuk membersihkan wajah terlebih dahulu, kemudian dikeringkan dengan handuk dan ditunggu selama 10 - 15 menit baru kemudian obat dioleskan tipis-tipis pada seluruh wajah kecuali kelopak mata, sudut mata, lipatan hidung dan sekitar mulut.
5. Pada setiap kali kunjungan penderita, dilakukan pengamatan klinis akne vulgaris (menghitung jumlah lesi yang terdapat diwajah) dan mencatat efek samping yang timbul serta membuat foto dokumentasi. Peserta penelitian dibagi menjadi 2 kelompok secara acak (*randomized permuted block*) dan masing-masing kelompok mendapat pengobatan dengan krim tretinoin 0,05% atau krim isotretinoin 0,05% yang digunakan sekali sehari pada malam hari.

VI.7. Evaluasi

1. Kontrol penderita dilakukan setiap 2 minggu selama masa penelitian 8 minggu.
2. Evaluasi efek samping :

Penilaian efek samping berdasarkan keluhan dan gejala klinis sebagai berikut :

a. Gatal.

skor 0 = tidak ada gatal.

1 = kadang-kadang gatal

2 = gatal

3 = sangat gatal

b. Rasa terbakar

skor 0 = tidak ada rasa terbakar

1 = rasa terbakar ringan

2 = rasa terbakar sedang

3 = rasa terbakar berat

c. Nyeri

skor 0 = tidak ada rasa nyeri

1 = rasa nyeri ringan

2 = rasa nyeri sedang

3 = rasa nyeri berat

d. Kering

skor 0 = tidak kering

1 = sedikit kering

2 = agak kering

3 = sangat kering

e. Eritem

skor 0 = tidak ada eritem

1 = eritem ringan

2 = eritem sedang

3 = eritem berat.

f. Bersisik

skor 0 = tidak bersisik

1 = bersisik ringan

2 = bersisik sedang

3 = bersisik berat

Hubungan antara skor dan berat ringannya efek samping :

- skor 1 : derajat ringan
- skor 2 : derajat sedang
- skor 3 : derajat berat

3. Evaluasi hasil pengobatan (obyektif) :

Kriteria respon klinis terhadap hasil pengobatan berdasarkan kriteria Witkowski

dan Simon sebagai berikut :

- Sangat baik : bila 75 - 100% lesi berkurang
- Baik : 50 - 74,9% lesi berkurang
- Sedang : 25 - 49,9% lesi berkurang
- Kurang : < 24,9% lesi berkurang
- Buruk : jumlah lesi bertambah atau tetap

4. Evaluasi hasil pengobatan (subyektif) :

Penderita diberi kesempatan menilai hasil pengobatan seperti ; sangat baik, baik, sedang, kurang dan buruk.

VI.8. Etika penelitian.

1. Setiap penderita yang akan diteliti menandatangani persetujuan (*informed consent*).
2. Kepentingan penderita tetap diutamakan, penderita yang akan menghentikan penelitian tidak dihalangi.

VI.9. Terminasi penelitian.

Terminasi penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

1. Putus uji.

- Timbul efek samping yang berat setelah pemakaian obat.
- Penderita tidak mengikuti jadwal kontrol dengan teratur, yaitu setiap 2 minggu selama 8 minggu, walaupun telah diberikan surat panggilan atau dilakukan kunjungan rumah.
- Penderita tidak bersedia melanjutkan prosedur penelitian karena alasan tertentu.

2. Penelitian selesai.

Penelitian dikatakan selesai bila pemberian obat telah selesai sesuai dengan jadwal dan waktu yang telah ditentukan.

VI.10. Pengolahan dan analisa data.

1. Data yang tercatat pada status penderita diberi kode, kemudian dilakukan tabulasi dan dianalisis menggunakan komputer dengan program SPSS.
2. Analisis statistik tentang perbedaan proporsi kejadian efek samping pada 2 kelompok penelitian dianalisa dengan kai-kuadrat (X^2). Apabila angka-angka pada 2 sel atau lebih nilainya dibawah 5 maka digunakan " Fisher's exact test".

3. Perbandingan rerata diantara kedua kelompok penelitian dianalisa dengan menggunakan student t test.

4. Pengambilan kesimpulan statistik menggunakan batas kemaknaan 5%, dengan kriteria sebagai berikut :

- Sangat bermakna bila $p < 0,01$
- Bermakna bila $p < 0,05$
- Tidak bermakna bila $p > 0,05$

BAB VII

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian telah dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang, dari bulan Desember 1999 sampai dengan April 2000. Telah dapat dikumpulkan 56 penderita akne vulgaris yang memenuhi kriteria penelitian. Peserta penelitian dibagi menjadi 2 kelompok untuk pemberian obat yaitu kelompok obat A (pengobatan dengan krim tretinoin 0,05%) berjumlah 28 orang dan kelompok obat B (pengobatan dengan krim isotretinoin 0,05%) berjumlah 28 orang. Sampai dengan akhir pengobatan hanya 51 orang yang dapat menyelesaikan pengobatan dengan baik, yaitu kelompok obat A sebanyak 26 orang dan kelompok obat B sebanyak 25 orang. Lima orang penderita putus uji karena tidak mematuhi prosedur dan jadwal penelitian dengan teratur, yang terdiri dari 3 orang tidak datang sejak kontrol pada minggu ke 4 (1 orang dari kelompok obat A dan 2 orang dari kelompok obat B) dan 2 orang tidak datang pada kontrol minggu ke 6 dan ke 8 (1 orang dari kelompok obat A dan 1 orang dari kelompok obat B).

VII.1. Karakteristik peserta penelitian

Tabel 1. Distribusi peserta penelitian menurut usia

Kategori usia	Krim tretinoin 0,05%	Krim isotretinoin 0,05%	Jumlah	%
15 - 19 tahun	17	13	30	53,58
20 - 24 tahun	9	12	21	37,50
25 - 29 tahun	2	3	5	8,92
JUMLAH	28	28	56	100,00

p=0,6

Secara uji statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kategori usia dari kedua kelompok peserta penelitian ($p = 0,6$).

Jumlah sampel terbanyak dalam penelitian ini adalah pada kelompok usia 15 - 19 tahun yaitu sebanyak 30 orang (53,58%). Dalam kepustakaan disebutkan bahwa pada umumnya akne vulgaris dijumpai pada masa remaja dimana terdapat sebanyak 50 - 60%. Puncak insidens pada wanita dijumpai pada usia 14 - 17 tahun sedangkan pada pria antara usia 16 - 19 tahun (4,6,8).

Tabel 2. Distribusi peserta penelitian menurut jenis kelamin

Jenis kelamin	Krim tretinoin 0,05%	Krim isotretinoin 0,05%	Jumlah	%
Laki-laki	21	10	31	55,36
Perempuan	7	18	25	44,64
JUMLAH	28	28	56	100,00

$p=0,003$

Secara uji statistik terdapat perbedaan yang bermakna pada jenis kelamin kedua kelompok penelitian ($p < 0,05$). Pada kelompok obat A terdapat lebih banyak penderita laki-laki, sedangkan kelompok obat B lebih banyak terdapat penderita perempuan.

Tabel 3. Distribusi peserta penelitian menurut tingkat pendidikan

Pendidikan	Krim tretinoin 0,05%	Krim isotretinoin 0,05%	Jumlah	%
SD	1	-	1	1,78
SLTP	1	6	7	12,50
SLTA	14	7	21	37,50
Perguruan tinggi	12	15	27	48,22
JUMLAH	28	28	56	100,00

$p = 0,1$

Secara uji statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada tingkat pendidikan dari kedua kelompok peserta penelitian ($p = 0,1$)

Pada tabel 3 memperlihatkan distribusi terbanyak terdapat pada penderita dengan tingkat pendidikan Perguruan tinggi (48,22%) kemudian SLTA (37,50%), SLTP (12,50%) dan paling sedikit pada tingkat pendidikan SD (1,78%). Hal ini mungkin disebabkan karena dengan semakin tingginya pendidikan, masyarakat menjadi lebih memperhatikan dan mengerti tentang pentingnya kebersihan wajah.

Tabel 4. Distribusi peserta penelitian menurut pekerjaan

Pekerjaan	Krim tretinoin 0,05%	Krim isotretinoin 0,05%	Jumlah	%
Tidak bekerja	1	-	1	1,78
Pelajar/mahasiswa	19	15	34	60,72
Swasta	6	8	14	25,00
Buruh	-	1	1	1,78
Ibu rumah tangga	2	4	6	10,72
JUMLAH	28	28	56	100,00

$p=0,5$

Secara uji statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada jenis pekerjaan dari kedua kelompok penelitian ($p = 0,5$).

VII.2. Faktor-faktor yang diduga berpengaruh pada akne vulgaris

Tabel 5. Distribusi peserta penelitian menurut stres yang sedang dihadapi

Stres yang sedang dihadapi	Krim tretinoin 0,05%	Krim isotretinoin 0,05%	Jumlah	%
Ada	8	7	15	26,79
Tidak	20	21	41	73,21
JUMLAH	28	28	56	100,00

$p=0,8$

Secara uji statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada faktor stres dari kedua kelompok penelitian ($p = 0,8$). Pada tabel 5 terlihat bahwa faktor stres terdapat pada 26,79% peserta penelitian. Pada kepustakaan dikatakan bahwa stres emosi dapat menyebabkan timbulnya akne dimana hal ini mungkin disebabkan karena meningkatnya produksi androgen dalam tubuh. Androgen akan berpengaruh langsung terhadap kelenjar sebacea (6,20,23,27). Ebling dan Cunliffe mengatakan bahwa akne sendiri dapat menyebabkan stres karena akne dapat memperburuk penampilan penderita, terutama pada wanita muda (20). Jadi hubungan antara stres dan timbulnya akne masih belum jelas (5,20)

Tabel 6. Distribusi peserta penelitian menurut pemakaian bahan kosmetik

Penggunaan Kosmetik	Krim tretinoin 0,05%	Krim isotretinoin 0,05%	Jumlah	%
Ya	11	21	32	57,14
Tidak	17	7	24	42,86
JUMLAH	28	28	56	100,00

$p=0,007$

Secara uji statistik terdapat perbedaan bermakna pada pemakaian bahan kosmetik dari kedua kelompok penelitian ($p = 0,007$).

Pada tabel 6 terlihat bahwa sebanyak 57,14% dari peserta penelitian memakai berbagai bahan kosmetik. Dalam kepustakaan disebutkan bahwa beberapa bahan kosmetik seperti pelembab, alas bedak, krim malam, krim pembersih dan minyak rambut dapat mengandung bahan-bahan yang bersifat komedogenik (25,27).

Tabel 7. Distribusi peserta penelitian menurut adanya riwayat akne dalam keluarga

Riwayat akne dalam keluarga	Krim tretinoin 0,05%	Krim isotretinoin 0,05%	Jumlah	%
Ada	16	19	35	62,50
Tidak ada	12	9	21	37,50
JUMLAH	28	28	56	100,00

p=0,4

Secara uji statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada riwayat akne dalam keluarga dari kedua kelompok penelitian ($p = 0,4$).

Pada tabel 7 terlihat sebanyak 62,50% dari peserta penelitian mempunyai riwayat akne dalam keluarga. Dalam kepustakaan disebutkan bahwa faktor genetik berperan terhadap timbulnya akne (3). Pada suatu penelitian menunjukkan bahwa 45% anak yang menderita akne ternyata mempunyai riwayat akne dalam keluarganya (20,23-25).

Tabel 8. Distribusi peserta penelitian menurut faktor trauma/manipulasi

Faktor trauma/manipulasi	Krim tretinoin 0,05%	Krim isotretinoin 0,05%	Jumlah	%
Ada	28	27	55	98,21
Tidak	-	1	1	1,79
JUMLAH	28	28	56	100,00

p=0,5

Secara uji statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada faktor trauma dari kedua kelompok penelitian ($p = 0,5$).

Pada tabel 8 terlihat sebesar 98,21% dari peserta penelitian ternyata mempunyai riwayat trauma/manipulasi terhadap akne. Dalam kepustakaan dikatakan bahwa faktor gesekan, tekanan dan garukan dapat merangsang timbulnya akne (1,26,27).

VII.3. Pemeriksaan klinis sebelum pengobatan

Tabel 9. Distribusi peserta penelitian menurut derajat berat ringannya akne

Diagnosa	Krim tretinoin 0,05%	Krim isotretinoin 0,05%	Jumlah
Komedonal derajat I + Papulopustulosa derajat I	-	3	3
Komedonal derajat I + Papulopustulosa derajat II	7	16	23
Komedonal derajat I + Papulopustulosa derajat III	6	1	7
Komedonal derajat II + Papulopustulosa derajat II	6	1	7
Komedonal derajat II + Papulopustulosa derajat III	7	5	12
Komedonal derajat II + Papulopustulosa derajat IV	1	2	3
Komedonal derajat III + Papulopustulosa derajat III	1	-	1
JUMLAH	28	28	56

p=0,01

Tabel 10. Rerata jumlah komedo pada ke 2 kelompok penelitian

Kelompok obat	Jumlah kasus	Rerata jumlah komedo	SD	SE
Krim tretinoin 0,05%	28	10,68	5,13	0,97
Krim isotretinoin 0,05%	28	7,79	2,54	0,48

$p=0,01$

Secara statistik tampak perbedaan yang bermakna pada jumlah komedo sebelum pengobatan dari kedua kelompok penelitian (dengan student't-test , $p = 0,01$).

Tabel 11. Rerata jumlah papul/pustul pada ke 2 kelompok penelitian

Kelompok obat	Jumlah kasus	Rerata jumlah papul/pustul	SD	SE
Krim tretinoin 0.05%	28	21,28	6,49	1,23
Krim isotretinoin 0,05%	28	17,14	6,47	1,22

$p=0,02$

Secara statistik tampak perbedaan yang bermakna pada jumlah papul/pustul sebelum pengobatan dari kedua kelompok penelitian (dengan student't-test , $p = 0,02$).

VII.4. Hasil evaluasi

VII.4.1. Evaluasi hasil pengobatan pada ke 2 kelompok penelitian

Evaluasi hasil pengobatan dapat dilakukan secara obyektif maupun subyektif. Secara obyektif dengan menghitung jumlah pengurangan lesi berdasarkan kriteria Witkowski dan Simon sedangkan secara subyektif berdasarkan penilaian penderita terhadap hasil pengobatan.

Tabel 12. Jumlah komedo setelah pengobatan

Lama pengobatan	Kelompok obat	Jumlah kasus	Rerata jumlah komedo	SD	SE	p
2 minggu	tretinoin 0,05%	28	8,78	4,11	0,77	0,07
	isotretinoin 0,05%	28	6,16	2,84	0,33	
4 minggu	tretinoin 0,05%	27	6,25	3,62	0,69	0,08
	isotretinoin 0,05%	26	5,03	2,68	0,33	
6 minggu	tretinoin 0,05%	26	4,61	2,91	0,57	0,06
	isotretinoin 0,05%	25	3,96	1,54	0,30	
8 minggu	tretinoin 0,05%	26	3,28	1,96	0,39	0,09
	isotretinoin 0,05%	25	2,65	1,36	0,28	

Pada tabel 12 terlihat bahwa setelah 2 minggu pengobatan, kelompok peserta penelitian yang mendapat pengobatan dengan tretinoin 0,05% rerata jumlah komedonya menjadi 8,78 sedangkan kelompok yang mendapat pengobatan dengan isotretinoin 0,05% rerata jumlah komedonya menjadi 6,16. Dengan student't-test perbedaan ini tidak bermakna ($p>0,05$).

Setelah 4 minggu pengobatan kelompok peserta dengan pengobatan tretinoin 0,05% rerata jumlah komedonya menjadi 6,25 sedangkan kelompok yang mendapat pengobatan isotretinoin 0,05% rerata jumlah komedonya menjadi 5,03. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada kedua kelompok penelitian tersebut ($p>0,05$).

Setelah 6 minggu, kelompok dengan tretinoin 0,05% rerata jumlah komedonya menjadi 4,61 sedangkan kelompok dengan isotretinoin 0,05% rerata jumlah komedo menjadi 3,96. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok penelitian ($p>0,05$).

Setelah 8 minggu, kelompok peserta yang mendapat tretinoin 0,05% rerata jumlah komedo sebesar 3,28 sedangkan kelompok dengan isotretinoin 0,05% mempunyai rerata jumlah komedo sebesar 2,65. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok penelitian ($p>0,05$).

Tabel 13. Jumlah papul/pustul setelah pengobatan

Lama pengobatan	Kelompok obat	Jumlah kasus	Rerata jumlah papul/pustul	SD	SE	p
2 minggu	tretinoin 0,05%	28	17,00	6,49	1,22	0,07
	isotretinoin 0,05%	28	14,03	5,69	1,07	
4 minggu	tretinoin 0,05%	27	13,03	5,63	1,08	0,09
	isotretinoin 0,05%	26	10,57	4,76	0,93	
6 minggu	tretinoin 0,05%	26	9,07	4,27	0,83	0,1
	isotretinoin 0,05%	25	7,52	2,97	0,59	
8 minggu	tretinoin 0,05%	26	5,65	3,41	0,67	0,2
	isotretinoin 0,05%	25	4,72	1,99	0,34	

Setelah 2 minggu pengobatan, kelompok peserta penelitian yang mendapat pengobatan dengan tretinoin 0,05% rerata jumlah papul/pustulnya menjadi 17,00 sedangkan kelompok yang mendapat pengobatan dengan isotretinoin 0,05% rerata jumlah papul/pustulnya menjadi 14,03. Dengan student't-test perbedaan ini tidak bermakna ($p>0,05$).

Setelah 4 minggu, kelompok peserta penelitian dengan tretinoin 0,05% rerata jumlah papul/pustulnya menjadi 13,03 sedangkan yang mendapat isotretinoin 0,05% rerata jumlah papul/pustulnya menjadi 10,57. Perbedaan jumlah papul/pustul setelah 4 minggu antara kedua kelompok tersebut tidak berbeda secara bermakna ($p>0,05$).

Setelah 6 minggu, kelompok peserta yang mendapat pengobatan dengan tretinoin 0,05% rerata jumlah papul/pustulnya menjadi 9,07 sedangkan kelompok dengan pengobatan isotretinoin 0,05% mempunyai rerata jumlah papul/pustul sebesar 7,52. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok penelitian ($p>0,05$).

Setelah 8 minggu, kelompok peserta yang mendapat tretinoin 0,05% rerata jumlah papul/pustulnya sebesar 5,65 sedangkan kelompok dengan isotretinoin 0,05% mempunyai rerata jumlah papul/pustul sebesar 4,72. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok penelitian ($p>0,05$).

Tabel 14. Hasil pengobatan pada kedua kelompok penelitian

Lama pengobatan	Kelompok obat	Sangat baik	Baik	Sedang	Kurang	Total	p
2 minggu	tretinoin 0,05%	-	-	6	22	28	0,7
	isotretinoin 0,05%	-	-	7	21	28	
4 minggu	tretinoin 0,05%	-	6	21	-	27	0,2
	isotretinoin 0,05%	1	2	23	-	26	
6 minggu	tretinoin 0,05%	3	18	5	-	26	0,3
	isotretinoin 0,05%	1	22	2	-	25	
8 minggu	tretinoin 0,05%	12	14	-	-	26	0,7
	isotretinoin 0,05%	13	12	-	-	26	

Tak tampak perbedaan bermakna pada kriteria hasil pengobatan pada kedua kelompok penelitian baik pada minggu ke II, IV, VI maupun VIII ($p>0,05$). Dengan kata lain kedua macam pengobatan yaitu tretinoin 0,05% dan isotretinoin 0,05% mempunyai efek yang tidak berbeda terhadap akne vulgaris.

Tabel 15. Derajat perbaikan berdasarkan penilaian penderita setelah 8 minggu pengobatan

Derajat perbaikan	Krim tretinoin 0,05%	Krim isotretinoin 0,05%	Jumlah
Baik	20	22	42
Sedang	6	3	9
Kurang	-	-	-
Jumlah	26	25	51

ch-sq = 1,0760 df = 1 p = 0,3

Pada tabel 15 terlihat bahwa derajat perbaikan yang dinilai oleh penderita setelah pengobatan selama 8 minggu ternyata tidak berbeda secara bermakna diantara kedua kelompok pengobatan ($p > 0,05$). Dengan kata lain kedua macam pengobatan mempunyai efek yang tidak berbeda terhadap akne vulgaris.

Tabel 16. Pengurangan % lesi setelah pengobatan

Waktu dan Kelompok obat	Jumlah kasus	Rerata pengurangan lesi	SD	SE	p
Minggu II :					
tretinoin 0,05%	28	20,47%	8,01	1,51	0,8
isotretinoin 0,05%	28	20,83%	8,67	1,63	
Minggu IV :					
tretinoin 0,05%	27	41,80%	11,69	2,24	0,9
isotretinoin 0,05%	26	41,95%	10,10	1,98	
Minggu VI :					
tretinoin 0,05%	26	58,36%	10,69	2,09	0,9
isotretinoin 0,05%	25	58,00%	8,77	1,75	
Minggu VIII :					
tretinoin 0,05%	26	73,86%	10,08	1,97	0,7
isotretinoin 0,05%	25	74,80%	9,10	1,82	

Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada rerata pengurangan % lesi setelah pengobatan pada kedua kelompok penelitian baik pada minggu ke II, IV, VI maupun VIII (dengan student't-test, $p > 0,05$). Dengan kata lain kedua macam pengobatan mempunyai efek yang tidak berbeda terhadap akne vulgaris.

VII.4.2. Evaluasi efek samping pada ke 2 kelompok penelitian

Tabel 17. Efek samping gatal yang timbul setelah pengobatan

Kontrol	derajat gatal	Krim tretinoin 0,05%	Krim isotretinoin 0,05%	Jumlah	p
Minggu II	Tidak ada	3	10	13	0,002
	Ringan	17	18	35	
	Sedang	8	-	8	
	Berat	-	-	-	
Minggu IV	Tidak ada	5	14	19	0,02
	Ringan	21	12	33	
	Sedang	1	-	1	
	Berat	-	-	-	
Minggu VI	Tidak ada	6	20	26	0,0001
	Ringan	20	5	25	
	Sedang	-	-	-	
	Berat	-	-	-	
Minggu VIII	Tidak ada	8	23	31	0,0001
	Ringan	18	2	20	
	Sedang	-	-	-	
	Berat	-	-	-	

Secara uji statistik, efek samping gatal pada minggu ke II, IV, VI dan VIII pada kedua kelompok penelitian tampak berbeda secara bermakna ($p < 0,05$).

Pada tabel 17 terlihat bahwa efek samping gatal pada pengobatan minggu ke II, IV, VI dan VIII pada kelompok krim isotretinoin 0,05% lebih ringan jika dibandingkan dengan kelompok krim tretinoin 0,05%.

Tabel 18. Rasa terbakar yang timbul setelah pengobatan

Kontrol	derajat terbakar	Krim tretinoin 0,05%	Krim isotretinoin 0,05%	Jumlah	p
Minggu II	Tidak ada	11	25	36	0,0001
	Ringan	17	3	20	
	Sedang	-	-	-	
	Berat	-	-	-	
Minggu IV	Tidak ada	19	23	42	0,1
	Ringan	8	3	11	
	Sedang	-	-	-	
	Berat	-	-	-	
Minggu VI	Tidak ada	25	25	50	0,3
	Ringan	1	-	1	
	Sedang	-	-	-	
	Berat	-	-	-	
Minggu VIII	Tidak ada	26	25	51	
	Ringan	-	-	-	
	Sedang	-	-	-	
	Berat	-	-	-	

Pada tabel 18 terlihat bahwa efek samping rasa terbakar pada pengobatan minggu ke II pada kelompok krim isotretinoin 0,05% ternyata lebih ringan secara bermakna bila dibandingkan dengan kelompok krim tretinoin 0,05% ($p < 0,05$) sedangkan pada pengobatan minggu ke IV dan ke VI efek samping rasa terbakar pada kedua kelompok penelitian tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Pada pengobatan minggu ke VIII

efek samping tersebut sudah tidak tampak pada kedua kelompok penelitian. Hal ini berbeda dengan penelitian Dominguez dan kawan-kawan dimana rasa terbakar terutama terjadi pada minggu ke 8 dan 12 (47).

Tabel 19. Rasa nyeri yang timbul setelah pengobatan

Kontrol	derajat nyeri	Krim tretinoin 0,05%	Krim isotretinoin 0,05%	Jumlah	p
Minggu II	Tidak ada	4	17	21	0,001
	Ringan	23	11	34	
	Sedang	1	-	1	
	Berat	-	-	-	
Minggu IV	Tidak ada	11	24	35	0,0001
	Ringan	16	2	18	
	Sedang	-	-	-	
	Berat	-	-	-	
Minggu VI	Tidak ada	22	25	47	0,06
	Ringan	4	-	4	
	Sedang	-	-	-	
	Berat	-	-	-	
Minggu VIII	Tidak ada	26	25	51	
	Ringan	-	-	-	
	Sedang	-	-	-	
	Berat	-	-	-	

Pada tabel 19 terlihat bahwa efek samping nyeri pada pengobatan minggu ke II dan IV pada kelompok krim isotretinoin 0,05% ternyata lebih ringan jika dibandingkan dengan kelompok krim tretinoin 0,05% ($p < 0,05$), sedangkan pada pengobatan minggu ke VI efek samping nyeri pada ke 2 kelompok penelitian tidak menunjukkan perbedaan yang

bermakna. Pada pengobatan minggu ke VIII, efek samping tersebut sudah tidak tampak lagi pada kedua kelompok penelitian.

Tabel 20. Kulit kering yang timbul setelah pengobatan

Kontrol	derajat kering	Krim tretinoin 0,05%	Krim isotretinoin 0,05%	Jumlah	p
Minggu II	Tidak ada	1	12	13	0,001
	Ringan	25	16	41	
	Sedang	2	-	2	
	Berat	-	-	-	
Minggu IV	Tidak ada	1	19	20	
	Ringan	25	7	32	
	Sedang	1	-	1	
	Berat	-	-	-	
Minggu VI	Tidak ada	9	25	34	
	Ringan	17	-	17	
	Sedang	-	-	-	
	Berat	-	-	-	
Minggu VIII	Tidak ada	19	25	44	0,005
	Ringan	7	-	7	
	Sedang	-	-	-	
	Berat	-	-	-	

Secara uji statistik, efek samping kulit kering pada pengobatan minggu ke II, IV, VI dan VIII pada kedua kelompok penelitian tampak berbeda secara bermakna ($p < 0,05$).

Pada tabel 20 terlihat bahwa efek samping kulit kering pada pengobatan minggu ke II, IV, VI dan VIII pada kelompok krim isotretinoin 0,05% ternyata lebih ringan bila dibandingkan kelompok dengan krim tretinoin 0,05% .

Tabel 21. Eritem yang timbul setelah pengobatan

Kontrol	derajat eritem	Krim tretinoin 0,05%	Krim isotretinoin 0,05%	Jumlah	p
Minggu II	Tidak ada	11	21	32	0,0002
	Ringan	17	7	24	
	Sedang	-	-	-	
	Berat	-	-	-	
Minggu IV	Tidak ada	15	21	36	0,05
	Ringan	12	5	17	
	Sedang	-	-	-	
	Berat	-	-	-	
Minggu VI	Tidak ada	22	24	46	0,2
	Ringan	4	1	5	
	Sedang	-	-	-	
	Berat	-	-	-	
Minggu VIII	Tidak ada	26	25	51	
	Ringan	-	-	-	
	Sedang	-	-	-	
	Berat	-	-	-	

Efek samping eritem yang timbul pada pengobatan minggu ke II pada kelompok krim isotretinoin 0,05% ternyata lebih ringan secara bermakna dibandingkan dengan kelompok krim tretinoin 0,05% ($p < 0,05$), sedangkan pada pengobatan minggu ke IV dan VI efek samping eritem pada kedua kelompok penelitian tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Pada pengobatan minggu ke VIII efek samping tersebut sudah tidak tampak pada kedua kelompok penelitian. Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Dominguez dan kawan-kawan dimana eritem terlihat terutama pada minggu ke XII (47).

Tabel 22. Kulit bersisik yang timbul setelah pengobatan

Kontrol	derajat bersisik	Krim tretinoin 0,05%	Krim isotretinoin 0,05%	Jumlah	p
Minggu II	Tidak ada	1	12	13	0,0002
	Ringan	20	16	36	
	Sedang	7	-	7	
	Berat	-	-	-	
Minggu IV	Tidak ada	-	21	21	
	Ringan	25	5	30	
	Sedang	2	-	2	
	Berat	-	-	-	
Minggu VI	Tidak ada	-	22	22	
	Ringan	25	3	28	
	Sedang	1	-	1	
	Berat	-	-	-	
Minggu VIII	Tidak ada	2	25	27	
	Ringan	24	-	24	
	Sedang	-	-	-	
	Berat	-	-	-	

Secara uji statistik, efek samping kulit bersisik pada pengobatan minggu ke II, IV, VI dan VIII pada kedua kelompok penelitian tampak berbeda secara bermakna ($p < 0,05$).

Pada penelitian ini, efek samping kulit bersisik/mengelupas pada minggu ke II, IV, VI dan VIII dari kelompok krim isotretinoin 0,05% ternyata lebih ringan jika dibandingkan dengan kelompok krim tretinoin 0,05%.

BAB VIII

KESIMPULAN DAN SARAN

VIII.1. KESIMPULAN

1. Efektivitas

Isotretinoin 0,05% mempunyai efektivitas yang sama dengan tretinoin 0,05% pada pengobatan akne vulgaris, dimana dengan uji statistik tidak berbeda secara bermakna.

2. Efek samping

a. Efek samping gatal, kulit kering dan kulit bersisik yang timbul pada kelompok dengan pengobatan isotretinoin 0,05% lebih ringan secara bermakna dibandingkan dengan kelompok dengan tretinoin 0,05% selama pengobatan 8 minggu.

b. Efek samping rasa terbakar dan eritem yang timbul pada kelompok dengan pengobatan isotretinoin 0,05% lebih ringan secara bermakna dibandingkan dengan tretinoin 0,05% hanya pada pengobatan minggu ke 2, sedangkan pada pengobatan minggu ke 4 dan ke 6 efek samping tersebut tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Sedangkan rasa nyeri yang timbul pada kelompok dengan isotretinoin 0,05% lebih ringan secara bermakna dibandingkan dengan tretinoin 0,05% pada minggu ke 2 dan ke 4, sedangkan pada minggu ke 6 efek samping tersebut tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

VIII.2. SARAN

Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah peserta penelitian yang lebih besar, supaya data dasar lebih tersebar secara merata.

DAFTAR PUSTAKA

01. Rata IGK. Strategi penatalaksanaan akne. Dalam : Simposium cara modern dan logis untuk pengobatan akne vulgaris pada wanita. Konas Perdoski VII. Bukittinggi, 1992; 70-5.
02. Catatan medik SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang 1998.
03. Strauss JS. Sebaceous glands. Dalam : Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dalam : Dermatology in general medicine . 4th ed . New York : McGraw-Hill , 1993 : 709-24.
04. Tolman EL. Acne and acneiform dermatoses . Dalam : Moschella SL , Hurley HJ. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1992 : 1477-91.
05. Pochi PE. Acne vulgaris. Dalam : Demis DJ. Clinical dermatology. 14th ed. Philadelphia : Harper and Row Publisher , 1987 (unit 10-2) : 1-20.
06. Cunliffe WJ. Acne. London : Martin Dunitz Ltd , 1989 : 11-31 & 251-87.
07. Leyden JJ and Shalita AR. Rational therapy for acne vulgaris : an update on topical treatment. J Am Acad Dermatol , 1986. Oktober : 1994. Part 2 : PP 907-15.
08. Berson DS & Shalita AR. The treatment of acne : the role of combination therapies. J Am Acad Dermatol , 1995 ; 32 : S 31-40
09. Yul Achyar. Pengobatan topikal akne vulgaris. Dalam : Simposium cara modern dan logis untuk pengobatan akne vulgaris pada wanita. Konas Perdoski VII. Bukittinggi : 1992.
10. Marks R. Acne and related disorders. Dalam : Lowe NJ and Marks R. eds. Retinoids a clinician's guide. 1st ed. London : Martin Dunitz Ltd , 1995 : 69-84.
11. Plewig and Kligman AM. Acne morphogenesis and treatment. New York : Springer-Verlag, 1975 : 162-3 & 280-5.
12. Lucky AW , Cullen SI , Funicella T. Double-blind , vehicle-controlled , multicenter comparison of two 0,025% tretinoin creams in patients with acne vulgaris. J Am Acad Dermatol, 1998 ; S 24-30.
13. Lucky AW, Cullen SI, Jarratt MT, Quigley JW. Comparative efficacy and safety of two 0,025% tretinoin gels : Results from a multicenter , double-blind , parallel study. J Am Acad Dermatol , 1998 ; 38 : S 17-23.

14. Clark . Suggested protocol for general-practice treatment. *Journal of Dermatological treatment* , 1993 ; 4 : S 22-3.
15. Ive FA. Clinical experiences with topical isotretinoin . *Journal of Dermatological treatment* , 1993 ; 4 : S 20-1.
16. Hung SKC. Topical retinoids in dermatology. *Medical Progress* 1999 ; 26 : 15-20.
17. Kligman AM. The treatment of acne with topical retinoids : one man's opinions. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : S 92-5.
18. Chalker DK , Leshner J , Graham Smith J Jr et al . Efficacy of topical isotretinoin 0,05% gel in acne vulgaris : results of a multicenter double-blind investigation. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 251-4.
19. Arnold HR , Odom RB , James WD. Acne . Dalam : *Andrew's diseases of the skin*. 8th ed. Philadelphia : WB Saunders Co , 1990 : 250-7.
20. Ebling FJG, Cunliffe WJ. Disorders of the sebaceous glands. Dalam : *Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. eds. Textbook of dermatology . Vol 3 . 5th ed . London : Blackwell Scientific Publications , 1992 : 1699-1742.*
21. Strauss JS. Acne and rosacea. Dalam: *Orkin M, Maibach HI, Dahl WV. Dermatology 1st ed. Connecticut : Appleton & Lange , 1991 : 332-8.*
22. Etnawati. Akne vulgaris patogenesis dan penatalaksanaan. Dalam : *Siomposium up date Dermatologi Praktis , Manado , Agustus , 1996.*
23. Wasitaatmadja SM. Etiologi, patofisiologi dan diagnosis akne vulgaris. *Medika*, 1987 1 : 92-4.
24. Luderschmidt. Pathogenesis of acne vulgaris. Dalam : *Hammerstein J , Fixson UL , Neumann F & Plewig G. eds . Androgenization in woman . Amsterdam : Excerpta Medica , 1980 : 75-9.*
25. Kaminer MS and Gilchrist BA. The many face of acne. *J Am Acad Dermatol* , 1995; 32 : S 6-14.
26. Ronny P, Handoko. Etiologi dan patogenesis akne vulgaris. Dalam : *Simposium cara modern dan logis untuk pengobatan akne vulgaris pada wanita. Konas Perdoski VII. Bukittinggi , 1992.*
27. Leyden JJ. Pathogenesis of acne vulgaris. *Int. J Dermatol* , 1976 ; 15 : 490-6
28. Artemi P and Regan W. Treatment of acne vulgaris. *Medical Progress*, 1992 : 25-30.

29. Strauss JS. The pathogenesis and treatment of acne. *J Dermatol Treatment* , 1990 ; 1 : S 15-7.
30. Cunliffe WJ. Acne the present and the future. *An International Congress Dermatology 2000* , May , 1993 , Vienna.
31. Cunliffe WJ. Acne and the sebaceous glands. *Int J Dermatol* , 1976 ; 15 : 337-43.
32. Leyden JJ. Topical treatment of acne vulgaris : Retinoids and cutaneous irritation. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 : S 1-4.
33. Strauss JS. The pathogenesis and treatment of acne, *J Dermatol Treatment* , 1990 ; 1 : S 15-7.
34. Leyden JJ. New understanding of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* , 1995 ; 32 : S 15-23.
35. Sharpe GR. Prescribing for acne vulgaris. *Medicine digest* , 1996 ; 1 : 9-12.
36. Weiss JS. Current options for the topical treatment of acne vulgaris . *Pediatric Dermatology* , 1997 ; 14 : 480-7.
37. Soepardiman L. Klasifikasi akne vulgaris. Dalam : *Simposium akne vulgaris*. FK UI Jakarta , 1982 : 12-5.
38. Widjaja ES. Evaluasi pengobatan akne vulgaris. Dalam : *Wasitaatmadja SM, Sugito TL. Dermatologi kosmetik*, Jakarta, 1994 : 85-92.
39. Guzzo CA, Lazarus GS, Werth VP. Dermatological pharmacology. Dalam: *Hardman JG, Limbird LE, Molinof PB. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York : McGraw-Hill, 1996 : 1593-616.
40. Peck GL, DiGiovanna JJ. Retinoids. Dalam : *Fitzpatrick TB, Wolff K. Dermatology in general medicine*. New York : McGraw-Hill, 1993 : 2882-905.
41. Marcus R, Coulston AM. Fat soluble vitamins. Vitamin A, K and E. Dalam : *Hardman JG, Limbird LE, Molinof PB. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York : McGraw-Hill, 1996 : 1573-92.
42. Chandraratna RAS. Tazarotene : The first receptor-selective topical retinoid for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1997 ; 37 : S 12-17.
43. Wasitaatmadja SM . Penanggulangan akne vulgaris dengan asam retinoat topikal . *MDVI April 1991 ; XVIII ; 48 S : 15-8.*

44. Lowe NJ & David M. Toxicity. Dalam : Lowe NJ & Marks R. Retinoids a clinician's guide. 1st ed. London : Martin Dunitz. Ltd, 1995 : 119-31.
45. Shalita AR. Retinoids. Dalam : Dermatology at the millenium. 1st ed. London : The Parthenon Publishing Inc, 1999 : 457.
46. Barth JH. Isotretinoin therapy for acne vulgaris : a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. British Journal of Dermatology 1993 ; 129 : 704-7.
47. Dominguez J, Hojyo TM, Celayo LJ. Topical isotretinoin vs. topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris. International Journal of Dermatology, 1998; 37: 51-55.
48. Wayne WD. Biostatistic. Dalam : A foundation for analysis in the health science. 4th ed. USA : John Willey inc , 1987 : 225-6.
49. Witkowski JA & Simons AM. Obyective evaluation of dimethylchlortetracycline hydrochloride in the treatment of acne. Jama, 1966 ; 196 : 111-4.