

PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMENTASI LIKOPEN TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN AKNE VULGARIS

Anastasia Piramitha Angela Soesanto¹, Puguh Riyanto²

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
JL. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang: Akne vulgaris (AV) adalah penyakit inflamasi kronis unit pilosebaceous di kulit yang ditimbulkan oleh androgen yang terjadi di usia remaja dan mempengaruhi kualitas hidup. Likopen merupakan karotenoid alami yang memberi warna merah pada sayur dan buah, terutama pada tomat. Likopen telah terbukti sebagai antiinflamasi serta antiandrogen.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian suplementasi likopen terhadap derajat keparahan Akne Vulgaris.

Metode: Penelitian ini merupakan studi klinis dengan desain *randomized pre and post test control group*. Subjek penelitian adalah 40 mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang memenuhi kriteria inklusi. Subyek penelitian diacak kedalam kelompok kontrol dan perlakuan masing-masing kelompok 20 subyek, lama penelitian 4 minggu. Data yang diperoleh merupakan data primer dengan mengisi kuisioner, menghitung jumlah lesi AV dan menentukan derajat keparahan AV. Analisis derajat keparahan AV akhir penelitian dilakukan dengan uji *fisher's exact*.

Hasil: Lesi Total AV awal penelitian kedua kelompok tidak berbeda bermakna ($p=0,363$), begitu pula dengan lesi total AV akhir penelitian ($p=0,124$). Perbedaan total lesi AV awal ($64,80\pm 29,84$) dan akhir ($55,35\pm 20,55$) kelompok kontrol tidak berbeda bermakna ($p=0,060$). Tidak terdapat penurunan bermakna ($p=0,420$) dari lesi AV awal ($74,90\pm 38,90$) dan akhir ($69,85\pm 35,44$) kelompok perlakuan. Delta lesi kelompok kontrol dan perlakuan juga tidak berbeda bermakna ($p=0,818$). Pada akhir penelitian, derajat keparahan AV antara kedua kelompok didapatkan hasil tidak berbeda bermakna ($p=0,605$).

Kesimpulan: Tidak didapatkan hubungan bermakna antara pemberian suplementasi likopen dengan derajat keparahan AV selama 4 minggu.

Kata kunci : Akne vulgaris, derajat keparahan, suplementasi likopen

ABSTRACT

THE EFFECT OF LYCOPENE SUPPLEMENTATION TO THE SEVERITY OF ACNE VULGARIS

Background: Acne vulgaris (AV) is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit in the skin resulting from androgen-induced that occurs in teenagers and affects the quality of life. Lycopene is a natural carotenoid that imparts red color to various fruits and vegetables, especially tomatoes. Lycopene has proven as an anti-inflammation and anti-androgen.

Objective: To know the effect of lycopene supplementation to the severity of Acne Vulgaris.

Methods: This research is a clinical study with randomized pre and post test control design. The subjects are 40 female students of the Faculty of Medicine, University of Diponegoro in Semarang who met the inclusion criteria. The subjects randomized in control and treatment

group of 20 subjects each in 4 weeks length of research. The data is a primary data obtained by filling the questionnaire, counting the total AV lesions and determine the severity of AV. Analysis of the severity of AV in the end of the study conducted by Fisher's exact test.

Results: Early total AV lesions in both groups was not significant ($p=0.363$), as well as the total AV lesion in the end of the study ($p=0.124$). The difference of total AV lesions in the early (64.80 ± 29.84) and in the end of the research (55.35 ± 20.55) in control group was not significant ($p=0.060$). There was a non significant degradation ($p=0.420$) of AV lesions in the early (74.90 ± 38.90) and in the end of the research (69.85 ± 35.44) in treatment group. Delta lesion in control and treatment groups was also not significant ($p=0.818$). At the end of the study, the severity of AV between the two groups showed no significant difference ($p=0.605$).

Conclusions: There was no significant correlation between lycopene supplementation with the severity of AV for 4 weeks.

Keywords: Acne vulgaris, severity, lycopene supplementation

PENDAHULUAN

Akne vulgaris (AV) adalah penyakit inflamasi kronis unit pilosebaceous di kulit akibat produksi sebum berlebihan, perubahan keratinisasi, inflamasi dan kolonisasi bakteri *Propionibacterium acnes* di folikel rambut.¹ AV tidak hanya mengenai wajah (99%) namun juga bisa mengenai daerah dada (15%) maupun punggung (60%) dan daerah tubuh lainnya yang banyak unit pilosebaceousnya.²

AV paling sering terjadi pada usia remaja dan lebih awal terjadi pada wanita daripada laki-laki. Bisa dikatakan bahwa semua manusia pernah mengalami AV dengan tingkat keparahan yang berbeda-beda. Normalnya pada usia 25 tahun AV akan hilang dengan sendirinya. Namun pada kurang lebih 7% populasi usia di atas 25 tahun masih mengalami AV.³

Riwayat AV pada keluarga, *skin hygiene*, diet (*dairy product*), konsumsi tinggi glukosa, paparan sinar matahari, stress emosional, siklus menstruasi, resistensi insulin, peningkatan hormon androgen, pemakaian kosmetik, bahan pakaian dan jenis kulit berpengaruh pada keparahan derajat keparahan AV seseorang.¹

Di Indonesia catatan kelompok studi dermatologi kosmetika Indonesia menyebutkan terdapat 60% penderita AV tahun 2006 dan meningkat menjadi 80% pada tahun 2007. Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr Kariadi Semarang mencatat AV sebagai 10 penyakit kulit terbanyak yang sering dijumpai selama tahun 2006-2008 yaitu 8,58% dari seluruh kunjungan tahun 2006; 9,96% di tahun 2007 dan 15,37% di tahun 2008.⁴

Walau tidak mempengaruhi mortalitas hidup seseorang, AV berpengaruh pada kualitas hidup. Penelitian menunjukkan adanya peningkatan rasa ingin bunuh diri, stress, depresi,

kecemasan, gejala psikosomatik, rasa malu, dan hambatan sosial pada psikologi seseorang yang terkena AV.^{5,6}

Pengobatan untuk AV yang telah ditemukan dan dipakai oleh para klinisi berupa obat topikal (*benzoyl peroxide*, *topical retinoids*, *topical antibiotics*, dan lain-lain) obat sistemik, terapi hormonal, *laser therapy*, penggunaan *visible light* dan *photodynamic therapy*.⁷ Tretinoin topikal merupakan pengobatan lini pertama untuk terapi AV yang dianjurkan hingga saat ini. Tabir surya biasanya diberikan bersamaan dengan pemakaian tretinoin topikal untuk menghindari efek samping tretinoin berupa fotosensitif.⁸

Efek samping pengobatan berupa iritasi lokal, rasa terbakar, *postinflammatory hyperpigmentation*, tingkat relaps yang tinggi, efek samping ke sistemik dan harga yang mahal membuat penelitian mengenai *Complementary and Alternative Medications* (CAMs) untuk AV seperti *tea tree oil*, *chinese peony*, *spearmint herbal tea*, *red reishi*, *licorice*, *green tea* dan *zinc gluconate* mulai berkembang.^{9,10,11}

Likopen adalah pigmen merah yang terdapat banyak pada buah dan sayuran seperti tomat, semangka, jambu biji merah, wortel dan lain-lain.¹² Likopen memiliki efek antioksidan terhadap kerusakan DNA 10 kali lebih tinggi daripada karotenoid lainnya.¹³ Pemberian suplemen likopen konsentrasi tinggi telah terbukti memiliki efek antiinflamasi dan antiandrogen karena dapat menurunkan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), *interleukin-6* (IL-6) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) yang meningkat pada penderita AV.^{14,15}

Di Indonesia sudah terdapat beberapa penelitian mengenai pemberian tanaman herbal untuk menurunkan derajat keparahan AV seperti penelitian yang dilakukan oleh Puguh Riyanto mengenai pemberian suplementasi isoflavon terhadap derajat keparahan AV, namun belum ada penelitian mengenai pemberian likopen untuk penderita AV.¹⁶ Oleh karena itu peneliti ingin meneliti mengenai pengaruh pemberian suplementasi likopen terhadap derajat keparahan AV.

METODE

Penelitian *true experimental* dengan desain *randomized pre and post test control group design* menggunakan data primer dari hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik derajat keparahan Akne Vulgaris di Rumah Sakit Nasional Diponegoro Semarang. Kriteria inklusi penelitian ini adalah wanita usia 18-22 tahun yang menderita AV lebih dari 1 bulan, tidak

sedang hamil, tidak mengkonsumsi antibiotik oral, prednison atau kortikosteroid lain, antioksidan, retinoid oral, dan obat sistemik lain selama 1 bulan terakhir, tidak sedang menggunakan kontrasepsi hormonal (pil, suntik, susuk) dalam 1 bulan terakhir, tidak menderita hiperandrogenisme dan bersedia menjadi subyek penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria Eksklusi penelitian ini adalah wanita yang mengalami menorrhagia dan metrorrhagia, memiliki efek samping setelah mengkonsumsi suplementasi likopen berupa mual-muntah, diare, pusing, maupun ruam di kulit. Sampel diambil dengan *consecutive sampling*. Berdasarkan rumus besar sampel didapatkan pada kelompok perlakuan dan kontrol masing-masing minimal 20 orang. Variabel bebas penelitian ini adalah pemberian suplementasi likopen. Variabel terikat penelitian ini adalah derajat keparahan AV. Hasil penelitian dilakukan pengolahan dan analisis data dengan uji beda tidak berpasangan dan uji beda berpasangan.

HASIL**Tabel 1.** Karakteristik Penderita AV

Karakteristik	Kontrol	Perlakuan	p
Usia (Rerata±SD, tahun)	21,75±0,79	19,85±1,35	0,000 ^a
BMI(Rerata±SD)	21,87±2,25	22,91±3,65	0,394 ^a
Konsumsi likopen per hari dari Makanan Berbahan Tomat (Rerata±SD, mg)	0,39±0,37	0,72±1,79	0,805 ^a
Lama Haid			0,590 ^a
4 hari	2	2	
5 hari	8	6	
6 hari	6	7	
7 hari	4	5	
Siklus Menstruasi			0,695 ^b
Teratur	17	15	
Tidak teratur	3	5	

Keterangan : ^a*Mann Whitney* ($p>0,05$) atau tidak berbeda bermakna

^b*Fisher's Exact* ($p>0,05$) atau tidak berbeda bermakna

Tabel 2. Perbedaan Lesi Total AV Awal dan Akhir Penelitian

Lesi Total AV	Kontrol	Perlakuan	p
Awal Penelitian (Rerata±SD)	64,80±29,84	74,90±38,90	0,363*
Akhir Penelitian (Rerata±SD)	55,35±20,55	69,85±35,44	0,124*

Keterangan : **t test* ($p>0,05$) atau tidak berbeda bermakna.

Tabel 3. Perbedaan Lesi Total AV Kelompok Kontrol dan Perlakuan

Lesi Total AV	Awal Penelitian	Akhir Penelitian	p
Kontrol (Rerata±SD)	64,80±29,84	55,35±20,55	0,060*
Perlakuan (Rerata±SD)	74,90±38,90	69,85±35,44	0,420*

Keterangan : **t test* ($p>0,05$) atau tidak berbeda bermakna.

Tabel 4. Perbedaan Delta Lesi Total AV Kelompok Kontrol dan Perlakuan

Kelompok	Delta Lesi Total AV	p
Kontrol (Rerata±SD)	-9,45±21,11	0,818*
Perlakuan (Rerata±SD)	-5,05±27,41	

Keterangan : **Mann Whitney* ($p>0,05$) atau tidak berbeda bermakna.

Tabel 5. Perbedaan Derajat Keparahan AV Awal dan Akhir Penelitian

Derajat Keparahan	Kontrol	Perlakuan	p
Awal Penelitian			0,506 ^a
Ringan	2	1	
Sedang	17	16	
Berat	1	3	
Akhir Penelitian			0,605 ^b
Ringan	1	3	
Sedang	19	17	
Berat	0	0	

Keterangan : ^a*Chi square* ($p>0,05$) atau tidak berbeda bermakna

^b*Fisher's exact* ($p>0,05$) atau tidak berbeda bermakna

PEMBAHASAN

Pemberian suplementasi likopen dapat menurunkan total lesi AV

Pemberian suplementasi likopen dosis tinggi pada kelompok perlakuan dilakukan selama 28 hari sesuai dengan regenerasi kulit dan timbulnya perubahan klinis lesi AV.⁴⁸

Rerata lesi total AV awal penelitian antara kelompok kontrol dan perlakuan tidak berbeda bermakna ($p=0,363$). Hal tersebut menunjukkan bahwa kondisi awal dari kelompok kontrol dan kelompok perlakuan sama. Rerata lesi total AV akhir penelitian antara kelompok kontrol dan perlakuan juga didapat hasil tidak berbeda bermakna ($p=0,124$).

Pada kelompok kontrol rerata lesi total AV awal ($64,8\pm 29,84$) jika dibandingkan dengan rerata lesi total AV akhir ($55,35\pm 20,55$) mengalami penurunan total lesi AV sebesar $9,45\pm 21,11$. Walaupun terjadi penurunan lesi total AV, secara statistik didapatkan hasil tidak berbeda bermakna ($p=0,060$).

Pada kelompok perlakuan rerata lesi total AV awal ($74,90\pm 38,90$) jika dibandingkan dengan rerata lesi total AV akhir ($69,85\pm 35,44$) mengalami penurunan total lesi AV sebesar $5,05\pm 27,41$. Secara statistik didapatkan hasil tidak berbeda bermakna ($p=0,420$).

Pada kelompok kontrol dan perlakuan sama-sama didapatkan penurunan delta total lesi akne vulgaris. Rerata delta lesi kelompok kontrol ($9,45\pm 21,1$) dengan kelompok perlakuan ($5,05\pm 27,41$) tidak berbeda bermakna ($p=0,818$).

Hipotesis pemberian suplementasi likopen dosis tinggi tidak terbukti karena pada kelompok perlakuan terdapat penurunan rerata lesi total AV yang tidak bermakna dan penurunan rerata delta lesi antar kelompok yang tidak bermakna.

Penelitian tentang pengaruh likopen terhadap derajat keparahan AV sebelumnya belum pernah dilakukan namun beberapa penelitian telah membuktikan bahwa likopen berpengaruh menurunkan androgen. Likopen juga telah diteliti memiliki efek inflamasi karena dapat menurunkan sitokin proinflamasi.^{12,13,36,37,41}

Pemberian suplementasi likopen tidak mempengaruhi derajat keparahan AV

Rerata lesi total AV awal dan akhir pada kelompok kontrol dan perlakuan pada penelitian ini diklasifikasikan ke dalam derajat keparahan menurut Lehmann. Klasifikasi ini mengelompokkan AV dalam 3 derajat keparahan yaitu ringan, sedang dan berat. Derajat keparahan kedua kelompok awal penelitian tidak berbeda bermakna ($p=0,506$) dengan 3 penderita AV derajat ringan, 33 derajat sedang dan 4 derajat berat.

Pada akhir penelitian terdapat perubahan derajat keparahan yang tidak berbeda bermakna ($p=0,605$). Pada kelompok kontrol didapatkan 1 derajat keparahan AV ringan dan 19 derajat sedang. Pada kelompok perlakuan didapatkan 3 derajat keparahan AV ringan dan 17 derajat sedang.

Hipotesis pemberian suplementasi likopen dapat mempengaruhi derajat keparahan AV tidak terbukti.

Keterbatasan penelitian

1. Peneliti belum dilakukan pengujian dosis likopen yang paling baik dalam menurunkan derajat keparahan AV.
2. Penelitian ini hanya dilaksanakan dalam 28 hari sesuai dengan regenerasi kulit dan mulai terlihatnya perubahan klinis lesi AV. Beberapa penelitian terapi AV lainnya menggunakan waktu 3 bulan atau 12 minggu untuk mendapatkan perbaikan lesi yang stabil.⁴⁸
3. Walau dilakukan *simple random sampling* pada seluruh subyek, terdapat karakteristik yang berbeda bermakna yakni umur subyek penelitian. Subyek penelitian dengan usia pubertas diketahui memiliki derajat keparahan yang lebih tinggi. Hormon androgen pada wanita akan meningkat saat masa pubertas, mencapai puncak saat dewasa dan menurun saat menopause.⁴⁰
4. Penelitian ini tidak memperhatikan pola konsumsi makanan yang tinggi lemak, karbohidrat dan produk olahan susu dapat menaikkan IGF-1 yang menstimulasi proliferasi sebosit dan lipogenesis dalam patogenesis AV.⁴¹
5. Penelitian ini hanya melihat pengaruh likopen terhadap derajat keparahan AV namun belum membuktikan pengaruh likopen terhadap kadar IGF-1, DHT, IL-8 dan TNF- α .

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

1. Pemberian suplementasi likopen dapat menurunkan jumlah total lesi AV
2. Tidak terdapat hubungan antara pemberian suplementasi likopen terhadap derajat keparahan AV.

Saran

Penelitian kali ini belum membuktikan bahwa likopen berperan sebagai suplemen terapi AV. Perlu dilakukan penelitian klinis lebih lanjut dengan memperhatikan parameter konsumsi makanan tinggi lemak, tinggi karbohidrat dan produk dari susu penderita AV. Perlu juga dilakukan pemeriksaan likopen terhadap kadar IGF-1, DHT, IL-8 dan TNF- α yang berpengaruh terhadap akne vulgaris. Selain itu untuk penelitian selanjutnya diharapkan peneliti melakukan uji dosis likopen yang dapat menurunkan derajat keparahan AV dengan waktu lebih lama sekitar 3 bulan atau 12 minggu untuk mendapat hasil yang stabil.

DAFTAR PUSTAKA

- 1 Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet* 2012;379(9813):361–72. Didapat dari : [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60321-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60321-8)
- 2 Rycroft RJG, Robertson SJ, Wakelin SH. 2010. *A Colour Handbook of Dermatology* 2nd edition. London : Manson Publishing.
- 3 Layton AM, Thiboutot D, Bettoli V. *Fast Facts-Acne : Epidemiology of Acne*. Oxford : Health Press Ltd. 2004:7-8.
- 4 Susanto SD. 2009. Epidemiologi Akne. Dalam : Seminar dan Workshop Penanganan Akne. Semarang, 21-22 Maret 2009.
- 5 Krejci-Manwaring J, Kerchner K, Feldman SR, Rapp DA, Rapp SR. Social sensitivity and acne: the role of personality in negative social consequences and quality of life. *Int J Psychiatry Med*. 2006;36(1):121–30. Didapat dari: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&N=16927583>
- 6 Jankovic S, Vukicevic J, Djordjevic S, Jankovic J, Marinkovic J. Quality of life among schoolchildren with acne: results of a cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(4):454–8. Didapat dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22772616>
- 7 Magin PJ, Adams J, Pond CD, Smith W. Topical and oral CAM in acne: a review of the empirical evidence and a consideration of its context. *Complement Ther Med*. 2006; 14: 62–76.

- 8 Zaenglein AL, Graber AM, Thiboutot, Strauss J. Acne vulgaris and acneiform eruptions dalam Fitzpatrick's dermatology in general medicine 8th Edition. New York : McGraw Hill Inc. 2012:897-917.
- 9 Grant P. Spearmint herbal tea has significant anti-androgen effects in polycystics ovarian syndrome : A randomized controlled trial. *Phytother Res* 2010;24:186-188.
- 10 Pazyar N, Yaghoobi R, Bagherani N, et al. A review of application of tea tree oil in dermatology. *Int J Dermatol.* 2013;52:784-790.
- 11 Poiraud C, Quereux G, Knol AC, et al. Human β -defensin-2 and psoriasin, two new innate immunity targets of zinc gluconate. *Eur J Dermatol.* 2012;22:634-63.
- 12 Shi J, Maguer ML. Lycopene in tomatoes : Chemical and physical properties affected by food processing. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2000;20:294 - 334.
- 13 Miller NJ, Sampson J, Candeias LP, Bramley PM, Rice-Evans CA. Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS Lett.* 1996;384:240 – 242.
- 14 Graydon R, Gilchrist SECM, Young IS, Obermüller-Jevic U, Hasselwander O, Woodside J V. Effect of lycopene supplementation on insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3: a double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(10):1196–200. Didapat dari: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.ejcn.1602632>
- 15 Basu A, Imrhan V. Tomatoes versus lycopene in oxidative stress and carcinogenesis : conclusions from clinical trials. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2007;61(3): 295–303.
- 16 Puguh R, Prasetyowati S. Effect of Soy Isoflavones on Acne Vulgaris. *J Pakistan Assoc Dermatologist.* 2015;25(1):30–4.
- 17 Layton AM. Disorders on the sebaceous glands dalam Rook's textbook of dermatology 8th edition. Burns, Breathnach TS, Cox N, Griffiths C, Blackwell publishing Italia. 2010;42:17-42,51.
- 18 Zeichner JA. Acneiform Eruptions in Dermatology. 2014;13–8. Didapat dari: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-8344-1>
- 19 Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy : a methodologic review. *J. American Academy of Dermatology.* 2002;47:231-240.
- 20 Wasitaatmadja, S.M. 2010. Acne : clinical sign, classification, and grading. Dalam : National symposium and workshop in cosmetics dermatology.

- 21 Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2012;26(SUPPL. 1):1–29.
- 22 Clinton SK. Lycopene : Chemistry, biology, and implication for human health and disease. *Nutr Rev.* 1998;56:35-51.
- 23 Ferreira AL, Yeum KJ, Liu C, Smith D, Krinsky NI, Wang XD, Russell RM. Tissue distribution of lycopene in ferrets and rats after lycopene supplementation. *J. Nutr.* 2000;130:1256-1260.
- 24 Boileau AC, Merchen NR, Wasson K., Atkinson CA, Erdman JW. Cis-lycopene is more bioavailable than trans-lycopene in vitro and in vivo lymph-cannulated ferrets. *J. Nutr.* 1999;129:1176-1181.
- 25 Deming DM, Erdman JW. Mammalian carotenoid absorption and metabolism. *Pure Appl Chem.* 1999;71, 2213-2223.
- 26 Olson JA, Loveridge N, Duthie GG, dan Shearer MJ. Fat soluble vitamins in Human Nutrition and Dietetics (Garrow J.S., James W.P.T., Ralph A., eds). Churchill Livingstone, London, UK. 2000;10:211-247.
- 27 Bramley PM. Is lycopene beneficial to human health. *Phytochemistry* 2000;54: 233-236.
- 28 Porrini M, Riso P. Lymphocyte lycopene concentration and DNA protection from oxidative damage is increased in women after a short period of tomato consumption. *J.Nutr.* 2000;130:189-192.
- 29 Boileau TW, Boileau AC, Erdman JW. Bioavailability of all-trans and cis-isomers of lycopene. *Exp Biol Med (Maywood).* 2002; 227:914-919.
- 30 DRI. β -carotene and other carotenoids, dalam Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington DC : National Academy Press. 2000: 325-372
- 31 Holden JM, Eldridge AL, Beecher GR, Buzzard IM, Bhagwat S, Davis CS, Douglass LW, Gebhardt S, Haytowitz D, Schakel S. Carotenoid content of US foods : an update of the database. *Journal of Food Composition and Analysis.* 1999;12:169-196.
- 32 Nuryati L, Noviyati. 2014. Outlook Komoditi Tomat. Pusat Data dan Sistem Informasi Pertanian Sekretariat Jenderal Kementerian Pertanian Indonesia.

- 33 Palozza P. Prooxidant actions of carotenoids in biologic systems. *Nutr. Rev.* 1996;56:257-265.
- 34 Trumbo PR. Are there Adverse Effects of Lycopene Exposure. *J Nutr.* 2005;135(8):2060 S – 1S.
- 35 Tahir, CM. Pathogenesis of acne vulgaris : simplified. *Journal of Pakistan Association of Dermatology.* 2010;20:93-97.
- 36 Simone RE, Russo M, Catalano A, Monego G, Froehlich K, Boehm V, et al. Lycopene inhibits NF-KB-Mediated IL-8 expression and changes redox and PPAR γ signalling in cigarette smoke-stimulated macrophages. *PLoS One.* 2011;6(5).
- 37 Bergman M, Djaldetti M, Salman H, Bessler H. On the combined effect of statins and lycopene on cytokine production by human peripheral blood cells. *Heart Vessels.* 2010;25(5):426–31.
- 38 Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne Vulgaris A Disease of Western Civilization. *Arch Dermatol.* 2002;138(12):1584-1590. Didapat dari <http://archderm.ama-assn.org/cgi/reprint/138/12/1584>.
- 39 Smith RN, Mann NJ, Braue A, Makelainen H, Varigos GA. A Low-Glycemic-Load Diet Improves Symptoms in Acne Vulgaris Patient: A Randomized Controlled Trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(1):107-115. Didapat dari : www.ajcn.org/cgi/content/abstract/86/1/107.
- 40 Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol.* 2005;141(3):333–8. Didapat dari : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781674>
- 41 Kumari R, Thappa D. Role of insulin resistance and diet in acne. *Indian J Dermatology.* 2013;79(3):291. Didapat dari : <http://www.ijdv.com/text.asp?2013/79/3/291/110753>
- 42 Liu X, Allen JD, Arnold JT, Blackman MR. Lycopene inhibits IGF-I signal transduction and growth in normal prostate epithelial cells by decreasing DHT-modulated IGF-I production in co-cultured reactive stromal cells. *Carcinogenesis.* 2008;29(4):816–23.
- 43 Padmavathy KM, Kumar JP, Malik AS, Pandurangan T, Marya RK, Hm R. Evaluation of Acne Severity and Its Impact on Young Adults . *Res Rev J Med Heal Sci.* 2014;3(4):141–4.

- 44 Al-Hogail, IA. Knowledge, Beliefs and Perception of Youth toward Acne Vulgaris. Saudi Med J. 2003;24(7):765-8.
- 45 Melnik BC, John SM, Plewig G. Acne : Risk Indicator for Increased Body Mass Index and Insulin Resistance. Acta Derm Venereol. 2013;93:644–9.
- 46 Wawrzyniak A, Marciniak A, Rajewska J. Lycopene Content of Selected Foods available on the Polish Market and Estimation of Its Intake. 2005;14(2):195–200.
- 47 Rao AV. Lycopene, tomatoes and health: new perspectives. In : Rao AV, Heber DH, editors. Lycopene and the prevention of chronic diseases: major findings from five international conferences; 2012. Scotland: Caledonian Science Press.
- 48 Gopal MG, Farahan B. Effectiveness of herbal medications in the treatment of acne vulgaris – A pilot study. The Indian Practitioner. 2001;54(10): 723.