

TERAPI TOPIKAL TRETINOIN 0,025% + ZINC ORAL DIBANDINGKAN TOPIKAL NICOTINAMIDE 4% + ZINC ORAL PADA AKNE VULGARIS

Gloria Permata Usodo¹, Dhega Anindita Wibowo², Ariosta³

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

² Staf Pengajar Ilmu Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

JL. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Akne vulgaris merupakan penyakit kulit yang umum terjadi pada remaja dan dewasa. Terapi topikal untuk akne dapat digunakan sebagai monoterapi maupun kombinasi dengan terapi sistemik. Terapi topikal yang digunakan dalam penelitian ini adalah *tretinoin* dan *nicotinamide*, dan terapi sistemiknya adalah *zinc*.

Tujuan : Menganalisis perbandingan efektivitas antara terapi topikal *tretinoin* 0,025% yang dikombinasikan dengan *zinc* oral dan topikal *nicotinamide* 4% yang dikombinasikan dengan *zinc* oral pada akne vulgaris.

Metode : Experimental dengan pendekatan kohort dan rancangan *comparison group pre and post test design*. Penelitian dilaksanakan pada bulan Maret-Mei 2016. Sampel penelitian adalah penderita akne vulgaris derajat ringan-sedang usia 17-25 tahun yang tercatat sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran UNDIP. Sampel penelitian sebanyak 30 orang yang dibagi menjadi 2 kelompok secara acak untuk mendapat pengobatan *tretinoin* 0,025% + *zinc* oral dan *nicotinamide* 4% + *zinc* oral, digunakan 1 kali sehari tiap malam selama 4 minggu Analisis data untuk derajat kesembuhan lesi menggunakan uji *kolmogrov-smirnov*.

Hasil : Jumlah lesi pada kelompok terapi *tretinoin* 0,025% + *zinc* oral ($p= 0,00$) dan *nicotinamide* 4% + *zinc* oral ($p= 0,00$) mengalami penurunan yang sangat bermakna ($p<0,05$). Presentase kesembuhan lesi pada kelompok *tretinoin* 0,025% + *zinc* oral sebesar 61% sedangkan kelompok *nicotinamide* 4% + *zinc* oral sebesar 60%. Tidak ada perbedaan efektivitas yang bermakna antara dua kelompok terapi ($p= 1,00$; $p > 0,05$).

Kesimpulan : *Tretinoin* 0,024% + *Zinc* Oral dan *Nicotinamide* 4%+ *Zinc* Oral sama – sama efektif menurunkan jumlah lesi akne vulgaris

Kata Kunci : *Tretinoin* 0,024% + *Zinc* Oral, *Nicotinamide* 4%+ *Zinc* Oral, Akne Vulgaris

ABSTRACT

Background : Acne vulgaris is a common chronic inflammation of pilosebaceous units. Topical therapy for acne can be used as monotherapy or combination with systemic. In this research, tretinoin and nicotinamide used as topical, zinc as systemic therapy.

Aim : To analyze comparison effectiveness between topical tretinoin 0,025% + zinc oral and topical nicotinamide 4% + zinc oral in acne vulgaris.

Method : This experimental research used comparison group pre and post test design with cohort approach in March – May 2016. There were 30 samples with mild to moderate acne vulgaris age 17-25 years old UNDIP Medical Faculty students. They were randomly assigned to apply either topical tretinoin 0,025%+ zinc oral ($n = 20$) or topical nicotinamide 4% + zinc oral ($n=20$) once daily at night for 4 weeks. The degree of lesion was analyzed with kolmogrov-smirnov test to compare efficacy between these two groups.

Result : Numbers of lesion on tretinoin 0,025% + zinc oral ($p= 0,00$) and nicotinamide 4% + zinc oral ($p= 0,00$) groups significantly reduced ($p<0,05$). The average of recovery proportion on tretinoin 0,025% + zinc oral group was 61% and nicotinamide 4% + zinc oral was 60%. There was no significant difference between these two treatment group ($p= 1,00$; $p > 0,05$).

Conclusion : Tretinoin 0,024% topical + Zinc Oral and Nicotinamide 4% topical + Zinc Oral are both effective to reduce numbers of acne.

Keywords : Tretinoin 0,024% + Zinc Oral, Nicotinamide 4%+ Zinc Oral, Acne Vulgaris

PENDAHULUAN

Akne vulgaris merupakan penyakit kulit yang umum terjadi pada remaja dan dewasa, walaupun begitu dapat menurunkan kualitas hidup seseorang dan mempengaruhi aspek sosial dan psikologis.^{1,2,3} . Akne merupakan peradangan kronik yang melibatkan unit pilosebaceous dan bersifat multifaktorial, karena ada banyak faktor yang mempengaruhi terjadinya akne.^{4,5} Terapi akne dapat secara topikal dan sistemik. Terapi topikal dapat digunakan sebagai monoterapi maupun kombinasi.⁶ Terapi topikal dapat juga dikombinasikan dengan terapi sistemik. Terapi topikal yang digunakan dalam penelitian ini adalah *tretinoin* dan *nicotinamide*, dan terapi sistemiknya adalah *zinc*.

Zinc merupakan mikronutrien yang diperlukan tubuh.⁷ *Zinc* mempengaruhi perkembangan sistem umum, sehingga defisiensi *zinc* menyebabkan tubuh kita lebih mudah terkena infeksi.⁸ Penelitian sudah membuktikan bahwa pada penderita akne didapatkan kadar *zinc* yang lebih rendah dari normal, sehingga terapi pemberian *zinc* dapat memperbaiki derajat akne.⁹

Tretinoin yang berasal dari derivat vitamin A merupakan terapi topikal yang paling sering digunakan untuk akne derajat ringan hingga sedang. *Tretinoin* mempunyai efek komedolitik, dengan efek samping deskuamasi kulit, eritema, hiperpigmentasi atau hipopigmentasi.⁶

Nicotinamide adalah derivat dari vitamin B3. *Nicotinamide* bekerja dengan cara menghambat sitokin pro inflamasi (IL 1,IL 6, TNF α) sehingga mempunyai efek anti-inflamasi.¹⁰

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efektivitas antara terapi topikal *tretinoin* 0,025% yang dikombinasikan dengan *zinc* oral dan topikal *nicotinamide* 4% yang dikombinasikan dengan *zinc* oral pada akne vulgaris.

METODE

Penelitian eksperimental dengan rancangan *comparison group post test design*. Penelitian dilaksanakan di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada bulan Maret-Mei 2016. Kriteria inklusi penelitian ini adalah laki-laki mahasiswa UNDIP fakultas kedokteran penderita akne vulgaris derajat ringan-sedang akne papulopustula usia 17-25 tahun dan bersedia menjadi subjek penelitian. Kriteria Eksklusi penelitian ini adalah penderita akne vulgaris tipe komedogenik yang sedang menjalani pengobatan jerawat atau kortikosteroid topikal selama 2 minggu atau menjalani pengobatan antibiotik sistemik.

Sampel diambil dengan cara *purposive random sampling* dan akan dibagi menjadi dua kelompok. Berdasarkan rumus besar sampel didapatkan minimal 8 sampel tiap kelompok, namun karena memperkirakan angka *drop out* sehingga diambil 15 orang tiap kelompok. Pemberian obat diberikan secara acak, 15 sampel mendapat 1 tube berwarna bening (*tretinoin* 0,025%) dan tablet *zinc*. 15 sampel lainnya mendapat 1 tube berwarna biru (*nicotinamide* 4%) dan tablet *zinc*.

Variabel bebas penelitian ini adalah kelompok terapi *tretinoin* 0,025% + *zinc* oral dan kelompok terapi *nicotinamide* 4% + *zinc* oral. Variabel terikat penelitian ini adalah derajat kesembuhan lesi.

Pada kedua kelompok penelitian dilakukan pengolahan dan analisis data secara studi analitik membandingkan derajat kesembuhan lesi antara kelompok terapi *tretinoin* 0,025% + *zinc* oral dan kelompok terapi *nicotinamide* 4% + *zinc* oral.

HASIL

Karakteristik Subyek Penelitian

Penelitian telah dilaksanakan pada bulan Maret - Mei 2016 dan berhasil terkumpul 30 sampel penderita akne vulgaris yang sesuai kriteria inklusi. Semua subjek penelitian adalah mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro berjenis kelamin laki-laki. Seluruh subjek penelitian diminta kesediaannya untuk mengikuti penelitian dengan menandatangani lembar kesediaan (*informed consent*).

Tabel 1. Karakteristik Usia Subjek Penelitian

Karakteristik sampel	n (%)
18	4 (13,3%)
19	10 (33,3%)
20	10 (33,3%)
21	6 (20%)

Pada tabel 1 didapatkan subjek penelitian dengan distribusi usia sebagai berikut, jumlah usia 18 tahun sebanyak 4 (13,3%), usia 19 tahun sebanyak 10 (33,3%), usia 20 tahun sebanyak 10 (33,3%), dan usia 21 tahun sebanyak 6 (20%).

Analisis Data Penelitian

Perbedaan Jumlah Akne Vulgaris Sebelum dan Sesudah Pengobatan dengan *Tretinoin* 0,025% + *Zinc* Oral

Tabel 2. Akne Vulgaris Sebelum dan Sesudah pada *Tretinoin* 0,025% + *Zinc* Oral

Variabel	n	Rerata±SB	P
Sebelum	15	20,27±10,11	0,00 ^a
Sesudah	15	8,87±6,79	

Keterangan : ^aUji menggunakan *paired t-test*, $p < 0,05$ dikatakan bermakna,

SB = simpang baku

Tabel 2 di atas dapat diketahui bahwa jumlah sampel yang didapat adalah 15 untuk kelompok *tretinoin* 0,025% + *zinc* oral. Rata-rata jumlah lesi akne vulgaris sebelum pengobatan adalah 20,27±10,11 dan rata-rata jumlah lesi akne sesudah pengobatan adalah 8,87±6,79 dengan demikian terjadi penurunan lesi akne vulgaris pada kelompok *tretinoin* 0,025% + *zinc* oral. Analisis data menggunakan *paired t-test* karena distribusi data normal dan diperoleh nilai *p* yaitu 0,00 ($p < 0,05$). Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan bermakna jumlah lesi akne sebelum dan sesudah pengobatan pada kelompok terapi *tretinoin* 0,025% + *zinc* oral.

Perbedaan Jumlah Akne Vulgaris Sebelum dan Sesudah Pengobatan dengan Nicotinamide 4% + Zinc Oral

Tabel 3. Akne Vulgaris Sebelum dan Sesudah pada Nicotinamide 4% + Zinc Oral

Variabel	n	Rerata±SB	p
Sebelum	15	15,13±8,17	0,00 ^a
Sesudah	15	6,27±5,71	

Keterangan : ^aUji menggunakan *paired t-test*, bila $p < 0,05$ dikatakan bermakna,

SB= simpang baku

Pada tabel 3 dapat diketahui bahwa jumlah sampel yang didapat adalah 15 untuk kelompok *nicotinamide 4% + zinc oral*. Rata-rata jumlah lesi akne sebelum pengobatan adalah 15,13±8,17 dan rata-rata jumlah lesi akne sesudah pengobatan adalah 6,27±5,71 dengan demikian terjadi penurunan lesi akne vulgaris pada kelompok *nicotinamide 4% + zinc oral*. Uji normalitas dilakukan pada sebelum dan sesudah kelompok *nicotinamide 4% + zinc* dan didapatkan distribusi data normal, sehingga analisis data menggunakan *paired t-test* dan diperoleh nilai p yaitu 0,00 ($p < 0,05$) memiliki arti bahwa perbedaan jumlah lesi akne sebelum dan sesudah pengobatan pada kelompok terapi *nicotinamide 4% + zinc oral* memiliki perbedaan yang bermakna.

Perbedaan Presentase kesembuhan Tretinoin 0,25 % + Zinc Oral dibandingkan Nicotinamide 4% + Zinc Oral

Tabel 4. Presentase kesembuhan lesi

Variabel	Rerata±SB (%)		p
	Tretinoin 0,25% + zinc oral	Nicotinamide 4% + zinc oral	
Presentase kesembuhan lesi	0,61±0,23	0,60±0,21	0,90 [*]

Keterangan : ^{*}Uji menggunakan *independent t-test*, bila $p < 0,05$ dikatakan bermakna,

SB=simpangan baku

Presentase kesembuhan lesi pada kelompok *tretinoin 0,025% + zinc oral* didapatkan rata-rata 0,61±0,23(%). Pada kelompok terapi *nicotinamide 4% + zinc oral* presentase kesembuhan lesi didapatkan rata-rata 0,60±0,21(%). Kedua kelompok terapi memiliki

distribusi data yang normal karena $p > 0,05$, sehingga dilakukan *independent t-test*. Analisis data dari kedua kelompok terapi diperoleh nilai p yaitu 0,90 ($p > 0,05$). Presentase kesembuhan lesi pada kedua kelompok tidak memiliki perbedaan yang bermakna.

Tabel 5. Kategori Derajat Kesembuhan

Variabel		Tretinoin 0,25 % +	Nicotinamide 4% +
		Zinc Oral (n)	Zinc Oral (n)
Kategori derajat kesembuhan	Sangat Baik	6	4
	Baik	4	7
	Cukup	5	3
	Kurang	0	1
	Memburuk	0	0

Tabel 6. Penggabungan Sel Kategori Derajat Kesembuhan

Variabel		Tretinoin 0,25 % +	Nicotinamide 4% +	p
		Zinc Oral (n)	Zinc Oral (n)	
Kategori derajat kesembuhan				1,00 ^u
	Baik	10	11	
	Cukup	5	4	

Keterangan : ^uUji menggunakan *Fisher*, bila $p < 0,05$ dikatakan bermakna

Untuk memenuhi syarat uji *fisher*, dilakukan penggabungan sel. Kategori kesembuhan derajat kesembuhan akan dibagi menjadi dua kategori yaitu baik dan cukup. Derajat kesembuhan 50-100 % masuk kategori baik, sedangkan derajat kesembuhan 24,9-49,9% masuk kategori cukup. Berdasarkan analisis uji *fisher* didapatkan nilai p sebesar 1,00. Hal ini berarti tidak ada perbedaan bermakna derajat kesembuhan diantara kedua kelompok.

PEMBAHASAN

Efektivitas *Tretinoin 0,025% + Zinc Oral*

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara jumlah lesi akne vulgaris sebelum dan sesudah penggunaan terapi *tretinoin 0,025% + zinc oral*, hal ini mendukung penelitian yang telah dilakukan di Iraq tahun 2013¹¹ Keefektifan *tretinoin* dalam terapi akne vulgaris dikarenakan sifatnya yang keratolitik sehingga menghetikan

perkembangan komedo.⁷ *Zinc* bekerja sebagai anti inflamasi dan dapat mengurangi produksi sebum terbukti efektif dalam terapi akne vulgaris.^{12,13} Penelitian yang dilakukan di Arizona mengenai kombinasi antara *tretinoin* dan klindamisin didapatkan presentase kesembuhan 54,5%.¹⁴ Hal ini berarti kombinasi antara *tretinoin* 0,025% + *zinc* oral menjadi lebih efektif dalam terapi akne vulgaris.

Efektivitas Nicotinamide 4% + Zinc Oral

Pada kelompok terapi *nicotinamide* 4% + *zinc* oral juga menunjukkan perbedaan bermakna antara jumlah lesi akne vulgaris sebelum dan sesudah. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di New York selama 8 minggu bahwa penggunaan terapi *nicotinamide* terbukti efektif dalam menurunkan lesi akne vulgaris.¹⁵ *Nicotinamide* bekerja dengan cara menghambat sitokin pro inflamasi (IL 1, IL 6, TNF α) sehingga mempunyai efek anti-inflamasi.¹⁰ *Zinc* yang mempunyai efek anti inflamasi dapat meningkatkan efektivitas dari *nicotinamide*. Kombinasi *nicotinamide* 4% + *zinc* oral memberikan efek lebih baik dalam menekan inflamasi pada akne vulgaris.

Perbedaan Efektivitas Tretinoin 0,025 % + Zinc Oral dibandingkan Nicotinamide 4% + Zinc Oral

Analisis data yang telah dilakukan menunjukkan efektivitas *tretinoin* 0,025 % + *zinc* oral dibandingkan *nicotinamide* 4% + *zinc* oral tidak memiliki perbedaan yang bermakna. Presentasi kesembuhan kelompok terapi *tretinoin* 0,025% + *zinc* oral adalah 61% sedikit lebih tinggi dibandingkan untuk kelompok *nicotinamide* 4% + *zinc* oral adalah 60%. Pada penelitian yang dilakukan pada tahun 2013, membandingkan klindamisin dan *nicotinamide*+*zinc* topikal juga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.¹⁶

Faktor-faktor lain yang mempengaruhi sebagai perancu antara lain seperti genetik, hormon, diet, kosmetik, infeksi, lingkungan, psikis, dan trauma dapat mempengaruhi penelitian. Hal ini dapat menjadi kelemahan dalam penelitian ini karena tidak dilakukannya pemeriksaan faktor perancu yang dapat mempengaruhi hasil penelitian karena keterbatasan waktu dan biaya. Durasi penelitian yang dilakukan hanya 4 minggu juga merupakan salah satu kelemahan penelitian ini karena kemungkinan belum cukup lama untuk mendapatkan hasil secara menyeluruh untuk mengetahui efektivitas dari kombinasi obat yang diberikan, walaupun dalam waktu 4 minggu efek obat sudah dapat dilihat.¹⁷ Pada penelitian yang sebelumnya dilakukan 8 – 12 minggu.^{15,5}

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Tidak ada perbedaan yang bermakna pada penurunan derajat lesi akne vulgaris kelompok yang mendapat topikal *tretinoin* 0,025% yang dikombinasikan dengan *zinc* oral dibandingkan kelompok yang mendapat topikal *nicotinamide* 4% yang dikombinasikan dengan *zinc* oral selama 4 minggu
2. Topikal *tretinoin* 0,025% yang dikombinasikan dengan *zinc* oral efektif dalam mengurangi lesi akne vulgaris
3. Topikal *nicotinamide* 4% yang dikombinasikan dengan *zinc* oral efektif dalam mengurangi lesi akne vulgaris

Saran

1. Perlu penelitian lebih lanjut tentang efektivitas *tretinoin* 0,025% + *zinc* oral dibandingkan *nicotinamide* 4% + *zinc* oral pada akne vulgaris dengan jumlah sampel penelitian yang lebih besar dan durasi lebih lama
2. Perlu penelitian lebih lanjut tentang efektivitas *tretinoin* + *zinc* oral dibandingkan *nicotinamide* + *zinc* oral pada akne vulgaris dengan dosis terapi lainnya
3. Perlu penelitian lebih lanjut dengan lebih meminimalkan faktor-faktor perancu yang dapat menimbulkan bias pada penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Webster GF. Clinical review Akne vulgaris. Br Med J. 2002;475–9.
2. Tasoula E, Gregoriou S, Chalikias J, Lazarou D, Danopoulou I, Katsambas A, et al. The impact of akne vulgaris on quality of life and psychic health in young adolescents in Greece. Results of a population survey. An Bras Dermatol [Internet]. 2012;87(6):862–9. Available from: Pubmed.
3. Mancini AJ. Incidence, prevalence, and pathophysiology of acne. John Hopkins Adv Stud Med. 2008;8(4):100–5.
4. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for akne vulgaris management. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2007;56(4):651–63. Available from: Elsevier.
5. Healy E, Simpson N. EDUCATION & DEBATE Fortnightly Review Akne vulgaris. Clin Exp Dermatol. 1994;308(March):831–3.
6. Rathi SK. Akne vulgaris treatment : the current scenario. Indian J Dermatol [Internet]. 2011;56(1):7–13. Available from: Pubmed.

7. Kaymak Y, Adisen E, Erhan M. *Zinc* Levels in Patients with Akne vulgaris. J Turkish Acad Dermatology [Internet]. 2007;1:2–5. Available from: <http://jotad.org/2007/3/jtad71302a.pdf>
8. Ripa S, Ripa R. *Zinc* and immune function. Minerva Med. 1995;86(7-8):315–8.
9. Rostami Mogaddam M, Safavi Ardabili N, Maleki N, Soflaee M. Correlation between the severity and type of acne lesions with serum *zinc* levels in patients with akne vulgaris. Biomed Res Int [Internet]. 2014;2014:474108. Available from: Pubmed.
10. Ungerstedt JS, Blömbäck M, Söderström T. *Nicotinamide* is a potent inhibitor of proinflammatory cytokines. Clin Exp Immunol [Internet]. 2003 Jan [cited 2015 Dec 8];131(1):48–52. Available from: Pubmed.
11. Ellis, C.N, Millikan, L.E,et al. Comparison of adapelene 0,1% solution and *tretinoin* 0,025% gel in the topical treatment of akne vulgaris. 1998;2(3):23–6.
12. Brandt S. The clinical effects of *zinc* as a topical or oral agent on the clinical response and pathophysiologic mechanisms of acne: a systematic review of the literature. J drugs dermatology [Internet]. 2013 May [cited 2015 Nov 29];12(5):542–5. Available from: Pubmed.
13. Verma KC, Saini AS, Dhamija SK. Oral *zinc* sulphate therapy in akne vulgaris: a double-blind trial. Acta Derm Venereol [Internet]. 1980 Jan [cited 2015 Dec 8];60(4):337–40. Available from: Pubmed.
14. Counts AL, Acne I. *Nicotinamide*. 1995;34(6).
15. Schmidt N, Gans EH. Clindamycin 1.2% *tretinoin* 0.025% gel versus clindamycin gel treatment in acne patients: A focus on fitzpatrick skin types. J Clin Aesthet Dermatol. 2011;4(6):31–40.
16. Nugroho RA, Pendidikan P, Kedokteran S, Kedokteran F, Diponegoro U. TERAPI TOPIKAL CLINDAMYCIN DIBANDINGKAN DENGAN *NIACINAMIDE* + *ZINC* PADA AKNE VULGARIS LAPORAN HASIL PENELITIAN TERAPI TOPIKAL CLINDAMYCIN DIBANDINGKAN DENGAN *NIACINAMIDE* + *ZINC* PADA AKNE VULGARIS. 2013;
17. Dunlap, Mills, et al. Adapalene 0,01% Gel for the Treatment of Acne Vulgaris: Its Superiority Compared to Tretinoin 0,025% Cream in Skin Tolerance and Patient Preference. British Journal of Dermatology. 2002