

Antibiotik Oral pada Pasien Akne Vulgaris: Penelitian Retrospektif

(Oral Antibiotic in Acne Vulgaris Patients: Retrospective Study)

Marina Rimadhani, Rahmadewi

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang: Resistensi antibiotik merupakan masalah kesehatan di Indonesia, salah satu penyebabnya adalah penggunaan kombinasi antibiotik, oleh karena itu para klinisi harus melakukan pencegahan resistensi terhadap setiap terapi kombinasi antibiotik yang dipilih. Terapi antibiotik oral pada akne yang membutuhkan waktu lama menyebabkan resistensi *Propionibacterium acne* terhadap antibiotik meningkat dari 20% pada tahun 1979 menjadi 67% tahun 1996. **Tujuan:** Mengevaluasi penatalaksanaan antibiotik oral pada pasien baru akne vulgaris. **Metode:** Penelitian retrospektif pada pasien baru akne vulgaris (AV) yang mendapat pengobatan antibiotik oral yang datang ke Divisi Kosmetik Medik Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo, Surabaya periode Januari 2010 hingga Desember 2012. **Hasil:** Didapatkan 481 pasien baru AV mendapat antibiotik oral dari 3519 pasien. Proporsi kelompok terbanyak 15-24 tahun. Wanita lebih banyak daripada laki-laki. Tingkat keparahan AV yang mendapat pengobatan antibiotik oral adalah papulopustular tingkat 2 (49,6%) dengan 98,8% menggunakan doksisisiklin dan sebagai terapi kombinasi tabir surya (24,8%), pembersih wajah (23,6%), tretinoin (20,99%), klindamisin topikal (19,3%), serta benzoil peroksida (5,4%). Proporsi terbanyak durasi (lama) pemakaian antibiotik oral adalah 2 minggu (57,5%). **Simpulan:** Pemilihan terapi kombinasi sudah tepat, namun penggunaan antibiotik topikal bersamaan dengan antibiotik oral harus dipertimbangkan. Pemilihan terapi kombinasi, durasi, dan edukasi pasien berperan penting untuk mencegah resistensi *Propionibacterium acne* terhadap antibiotik.

Kata kunci: akne vulgaris, resistensi antibiotik, terapi kombinasi, retrospektif.

ABSTRACT

Background: Antibiotic resistance is one of the health problem in Indonesia, the one of the reason is using combination of antibiotic, so that clinician should prevent resistance to any selected combination antibiotic therapy. The use of long period oral antibiotics in acne therapy can cause *Propionibacterium acne* resistance to antibiotics increased from 20% in 1979 to 67% in 1996. **Purpose:** To describe and evaluate management of oral antibiotic in new patient with acne vulgaris. **Methods:** Retrospective study in patients with acne vulgaris who received oral antibiotic in Cosmetic Division Dermato-Venereology Department Outpatient Clinic of Dr. Soetomo General Hospital in period of January 2010 to December 2012. **Results:** Obtained 481 new patients receive oral antibiotic from the total visit of 3519 acne vulgaris patient. The proportion of the largest group of 15-24 years, female patient were found having higher incidence than male. The most clinical feature found was grade 2 papulopustular (49.6%). The most common treatment which were given to the patient were doxycycline (98.8%) for systemic treatment with topical combination therapy as sunscreen (24.8%), facial cleansers (23.6%), tretinoin (20.99%), clindamycin gel (19.3%), and benzoylperoxide (5.4%). Highest proportion of long duration use of antibiotics is 2 weeks (57.5%). **Conclusions:** Selection of combination therapy is appropriate, but the use of topical antibiotics along with oral antibiotics should be considered. Combination therapy, duration, and education still play an important role in preventing resistance *Propionibacterium acne* to antibiotics.

Key words: acne vulgaris, antibiotic resistance, combination therapy, retrospective.

Alamat korespondensi: Marina Rimadhani, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No.6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon +62315501609, e-mail: rimadhani@yahoo.com

PENDAHULUAN

Akne vulgaris (AV) merupakan inflamasi kronis yang disebabkan oleh kelainan kelenjar unit pilosebaceus yang sering terjadi.¹ Penyebab akne multifaktorial sehingga diperlukan terapi kombinasi yang tepat, salah satunya adalah antibiotik oral.^{1,2} Salah satu patogenesis akne adalah kolonisasi *Propionibacterium acne* yang menyebabkan inflamasi.^{1,2,3}

Seiring dengan berjalannya waktu, ditemukan peningkatan resistensi *P.acne* terhadap antibiotik yang pertama kali ditemukan pada tahun 1979 sebesar 20% meningkat menjadi 67% pada tahun 1996.^{4,5} Pemilihan terapi antibiotik mulai ditinggalkan, namun hingga saat ini penatalaksanaan AV di Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo yang mengacu pada buku Panduan Diagnosis dan Terapi (PDT) 2005 masih menggunakan antibiotik oral sebagai terapi AV *grade* 3 dan 4.⁶

Tujuan penelitian retrospektif ini adalah untuk mengevaluasi penatalaksanaan pemberian antibiotik oral pada pasien AV, mengidentifikasi gambaran umum pasien AV yang mendapat pengobatan antibiotik oral, mengevaluasi kesesuaian penegakkan diagnosis pasien AV yang mendapat pengobatan antibiotik oral dengan status lokalis, mengevaluasi kesesuaian pengobatan antibiotik oral pasien AV dengan diagnosis, mengidentifikasi pilihan terapi kombinasi topikal pasien AV yang mendapat pengobatan antibiotik oral, dan mengevaluasi edukasi yang diberikan kepada pasien AV yang mendapat pengobatan antibiotik oral sehingga dapat mengurangi peningkatan resistensi *P.acne* terhadap antibiotik.

METODE

Bahan penelitian diambil dari catatan medis pasien baru AV yang mendapat pengobatan antibiotik oral yang datang berobat di Divisi Kosmetik Unit Rawat Jalan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama

periode Januari 2010 hingga Desember 2012. Penelitian dilakukan secara retrospektif dan deskriptif dengan melihat catatan medik pasien baru AV yang mendapat pengobatan antibiotik oral, data yang dikumpulkan berupa jumlah kunjungan, umur, jenis kelamin, pekerjaan, anamnesis, faktor predisposisi, gejala klinis, diagnosis, dan perjalanan penyakit.

HASIL PENELITIAN

Jumlah kunjungan pasien baru AV selama periode Januari 2010 sampai dengan Desember 2012 adalah sebanyak 3519 pasien, dengan perincian pada tahun 2010 sebanyak 1384 pasien baru AV (39,3%), tahun 2011 sebanyak 1155 pasien baru AV (32,8%), dan tahun 2012 sebanyak 980 pasien baru AV (27,8%). Terjadi penurunan jumlah kunjungan AV pada tahun 2010 hingga tahun 2012. Jumlah pasien baru AV yang mendapat pengobatan antibiotik oral sebanyak 481 pasien (31,6%) dari seluruh pasien baru AV pada tahun 2010-2012.

Berdasarkan distribusi jenis kelamin pasien baru AV yang mendapat pengobatan antibiotik oral sebanyak 303 pasien (63%) adalah berjenis kelamin perempuan. Berdasarkan kelompok umur, terbanyak didapatkan pada kelompok umur 15-24 tahun sebesar 319 (66,3%).

Distribusi faktor pencetus timbulnya AV terbanyak akibat faktor hormonal yaitu 306 (63,6%) dari 481 pasien. Satu orang bisa terdapat lebih dari satu faktor pencetus. Faktor pencetus terbanyak setiap tahun dari tahun 2010-2012 bervariasi yaitu faktor hormonal sebanyak 63,5% pada tahun 2010 dan 68,4% pada tahun 2011, sedangkan pada tahun 2012 terbanyak adalah faktor makanan sebesar 57,8%.

Pemilihan terapi antibiotik oral pada pasien baru AV yaitu doksisisiklin sebesar 475 pasien (98,8%) sedangkan dosis doksisisiklin yang paling sering digunakan adalah 2x100mg pada 463 pasien (97,5%). Terapi kombinasi topikal terbanyak yang digunakan

Tabel 1. Distribusi pasien baru AV yang mendapat pengobatan antibiotik oral di Divisi Kosmetik Medik URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2010-2012

Pasien baru	Tahun			Jumlah (orang)
	2010	2011	2012	
Jumlah pasien AV yang mendapat terapi antibiotik oral	189	190	102	481
Jumlah pasien AV	1384	1155	980	3519
Jumlah pasien Divisi Kosmetik Medik	4980	2627	1899	9506
Jumlah pasien URJ Kesehatan Kulit & Kelamin	11710	9992	7864	29566

Keterangan: AV= akne vulgaris

Tabel 2. Distribusi jenis kelamin dibandingkan dengan kelompok umur pasien baru AV yang mendapat pengobatan antibiotik oral di Divisi Kosmetik Medik URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2010-2012

Kelompok Umur (th)	Jenis kelamin		Tahun				Jumlah (%)		Jumlah (%)
			2010		2011		2012		
	Lk	Pr	Lk	Pr	Lk	Pr	Lk	Pr	
5 - 14	3	6	5	6	3	3	11 (2,3)	15 (3,1)	26 (5,4)
15 - 24	48	64	50	87	35	35	133(27,6)	186(38,7)	319 (66,3)
25 - 44	11	41	8	33	7	18	26 (5,4)	92(19,1)	118 (24,5)
45 - 64	1	0	0	1	0	1	1 (0,2)	2 (0,4)	3 (0,6)
≥ 65	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tanpa data	7	8	0	0	0	0	7 (1,4)	8 (1,7)	15 (3,1)
Jumlah	70	119	63	127	45	57	178(37,0)	303(63,0)	481(100)
	189		190		102				

Keterangan: Lk=laki-laki, Pr=perempuan

Tabel 3. Distribusi faktor pencetus timbulnya AV pada pasien baru AV yang mendapat pengobatan antibiotik oral di Divisi Kosmetik Medik URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2010-2012

Faktor pencetus	Tahun			Jumlah (%) n=481
	2010 (%) n=189	2011 (%) n=190	2012 (%) n=102	
Kosmetik	86 (45,5)	82 (43,1)	54 (52,9)	222 (46,2)
Hormon	120 (63,5)	130 (68,4)	56 (54,9)	306 (63,6)
Makanan	112 (59,3)	78 (41,1)	59 (57,8)	249 (51,8)
Stres	83 (43,9)	92 (48,4)	37 (36,3)	212 (44,1)
Genetik	38 (20,1)	56 (29,5)	18 (17,6)	112 (23,3)

*satu orang bisa lebih dari satu faktor pencetus

Tabel 4. Distribusi penatalaksanaan pasien baru AV yang mendapat pengobatan antibiotik oral di Divisi Kosmetik Medik URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2010-2012

Penatalaksanaan	Tahun			Jumlah (%) n=481
	2010 (%) n=189	2011 (%) n=190	2012 (%) n=102	
Topikal :				
- Tretinoin	129 (68,3)	156 (82,1)	92(90,2)	377 (78,4)
- Benzoioperoksida	23 (12,2)	56 (29,5)	17(16,7)	96 (19,9)
- LKF	45 (23,8)	47 (24,7)	13(12,7)	105 (21,8)
- Klindamisin	142 (75,1)	133 (70,0)	73(71,6)	348 (72,3)
- Tabir surya	169 (89,4)	177 (93,1)	100(98,0)	446 (92,7)
- <i>Cleanser for oily skin</i>	164 (86,8)	171 (90,0)	90 (88,2)	425 (88,3)
Oral :				
- Tetrasiklin	0	0	0	0
- Doksisisiklin	184 (97,4)	190 (100)	101(99,0)	475(98,8)
2 x 50 mg	1 (0,5)	0	1(1,0)	2 (0,4)
1 x 100 mg	1 (0,5)	0	0	1(0,2)
2 x 100 mg	173 (94,0)	190 (100)	100(99,0)	463 (97,5)
- Tanpa data	9 (4,9)	0	0	9 (1,0)
- Klindamisin	5 (2,6)	0	1 (1,0)	6 (1,2)
2 x 150 mg	1 (20,0)	0	0	1 (16,7)
3 x 150 mg	4 (80,0)	0	1 (100)	5(83,3)
- Eritromisin	0	0	0	0

*satu orang bisa lebih dari satu terapi

Keterangan: LKF=*lotio* Kummerfeldi

bersamaan dengan antibiotik oral pada tahun 2010 hingga 2012 adalah pemberian tretinoin sebanyak 377 pasien (78,4%), klindamisin gel sebanyak 348 pasien (72,3%), dan tabir surya sebanyak 446 pasien (92,7%).

PEMBAHASAN

Distribusi pasien baru AV dari tahun 2010 hingga 2012 menurun seperti tampak pada Tabel 1. Hal itu sesuai dengan penurunan jumlah pasien yang datang ke URJ Kulit dan Kelamin dan penurunan jumlah pasien

yang datang ke Divisi Kosmetik. Menurunnya jumlah pasien yang datang ke Divisi Kosmetik diduga oleh karena semakin banyak klinik kecantikan swasta lainnya. Pasien baru AV yang mendapat pengobatan antibiotik oral dari tahun 2010 sampai 2012 sebanyak 481 pasien.

Distribusi jenis kelamin pasien baru AV yang mendapat antibiotik oral paling banyak adalah perempuan (Tabel 2). Gollnick dan kawan-kawan menyatakan bahwa pasien laki-laki dengan AV cenderung meminta pertolongan atau berobat bila kondisi AV yang dialaminya sudah parah.⁷ Proporsi kelompok umur baik laki-laki maupun perempuan paling banyak adalah kelompok umur 15-24 tahun (Tabel 2). Hal itu sesuai dengan Collier C dan kawan-kawan yang menyatakan bahwa AV mengenai kurang lebih 80% pasien dengan populasi usia 12-25 tahun tanpa memperhatikan perbedaan jenis kelamin, etnis, dan suku.⁸ Usia awal timbulnya AV dapat bervariasi pada tiap kelompok usia, namun lebih sering timbul pada usia pubertas dan dapat berlanjut hingga usia dewasa muda. Hal itu disebabkan pada saat pubertas tubuh memproduksi hormon pertumbuhan lebih tinggi baik pada pria maupun wanita yang akan disintesis oleh hati dan menghasilkan *insulin-like growth factor* (IGF)-1 dengan kadar yang tinggi. IGF-1 akan merangsang hormon tetosteron, adrenal, dan ovarium untuk menghasilkan androgen poten seperti dehidrotetosteron (DHT) lebih banyak sehingga merangsang terjadinya AV.⁹

Edukasi faktor pencetus merupakan hal yang sangat berperan untuk mencegah kekambuhan AV. Berdasarkan faktor pencetus yang dihubungkan dengan jenis kelamin, faktor pencetus hormon paling banyak ditemukan pada wanita yang biasanya muncul pada saat menstruasi dan faktor pencetus yang menonjol pada pria adalah makanan. Faktor pencetus AV terbanyak adalah hormon, hal itu sesuai dengan banyak penelitian yang mengatakan pentingnya hormon androgen terhadap AV, apabila androgen dalam sirkulasi meningkat akan menyebabkan hipertofi dan hiperplasia kelenjar sebacea dan mengaktifkan *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)- γ sehingga meningkatkan sebosit matur diikuti dengan peningkatan produksi sebum, asam lemak bebas, dan inflamasi.⁹

Faktor pencetus terbanyak kedua adalah makanan dan menjadi pencetus utama kekambuhan akne pada pria. Makanan dengan indeks glikemik tinggi, misalnya susu dapat meningkatkan IGF-1 secara langsung yang

mengakibatkan meningkatnya proliferasi, lipogenesis, dan inflamasi pada kelenjar sebacea. Edukasi yang penting diberikan pada pasien adalah membatasi makanan dengan indeks glikemik tinggi agar dapat mencegah kekambuhan AV.¹⁰

Faktor pencetus terbanyak ketiga adalah kosmetik. Salah satu patogenesis akne adalah penyumbatan kelenjar sebacea yang dapat menyebabkan kolonisasi bakteri dan memperparah inflamasi.¹² Edukasi yang sebaiknya diberikan kepada pasien tentang pemilihan kosmetik yang nonkomedogenik dan menekankan pentingnya cuci muka 2 kali sehari dengan sabun wajah. Kimball dan kawan-kawan menganjurkan untuk mencuci muka dua kali sehari, kurang dari itu akan meningkatkan risiko terjadinya AV, tetapi bila berlebihan mencuci muka juga akan memperparah AV.¹¹

Faktor pencetus lainnya adalah stres. Stres akan menyebabkan tubuh memproduksi hormon glukokortikoid berlebihan sehingga meningkatkan proses inflamasi.¹² Edukasi pasien untuk menghindari pola hidup stres perlu diberikan pada pasien AV. Faktor pencetus yang paling kecil adalah genetik. Zouboulis dan kawan-kawan menyatakan adanya hubungan genetik langsung antara gangguan hormon androgen dan abnormalitas lipid.¹³ Bataille dan kawan-kawan menyatakan dari 1500 pasang kembar menunjukkan 81% faktor genetik berperan dalam terjadinya akne.¹⁴

Riwayat pengobatan sebelumnya penting ditanyakan untuk mempelajari kegagalan terapi sebelumnya. Didapatkan 67 dari 481 orang yang mendapat terapi antibiotik sistemik ternyata sudah mendapat terapi tretinoin, benzoil peroxide (BPO), *lotio* Kummerfeldi (LKF), klindamisin gel bahkan sudah menerima antibiotik oral seperti tetrasiklin, doksisisiklin, atau klindamisin yang merupakan obat yang digunakan juga dalam mengobati pasien AV, sehingga para klinisi harus lebih jeli dalam menentukan terapi selanjutnya dan edukasi kepada pasien.

Morfologi lesi terbanyak adalah papulopustular yaitu sebanyak 453 pasien, dengan distribusi derajat keparahan AV papulopustular tingkat 2 sebanyak 204 pasien (49,6%), tingkat 3 sebanyak 173 pasien (42,1%), tingkat 1 sebanyak 28 pasien (6,8%), dan tingkat 4 sebanyak 6 pasien (1,5%). Berdasarkan panduan diagnosis dan terapi (PDT) tahun 2005 dikatakan pemberian antibiotik sistemik dapat diberikan pada AV papulopustular tingkat 3 dan 4.⁶ Ketidaksesuaian penatalaksanaan di URJ dan PDT diduga karena

ditemukan lesi nodular atau nodulokistik pada AV papulopustular. Fitzpatrick membenarkan memberikan antibiotik oral apabila ditemukan lesi nodulokistik.¹ Didapatkan lesi nodulokistik sebanyak 163 pasien (33,9%). Belum ada keseragaman panduan terapi AV yang digunakan di seluruh dunia hingga saat ini.

Proporsi terapi kombinasi AV terbanyak adalah doksisisiklin + tretinoin + klindamisin gel + tabir surya + *cleanser for oily skin* (CLO) sebanyak 239 pasien (58,1%), doksisisiklin + tretinoin + BPO + tabir surya + CLO sebanyak 35 pasien (8,5%), dan doksisisiklin + LKF + klindamisin gel + tabir surya + CLO sebanyak 25 pasien (6,1%). Penggunaan jenis antibiotik terbanyak adalah doksisisiklin sebanyak 475 pasien (98,8%) dengan dosis 2x100mg sebanyak 463 pasien (97,5%), sesuai dengan yang kepastakaan yaitu: lini pertama pemilihan antibiotik untuk akne adalah doksisisiklin; yang kedua adalah golongan siklin yang lain seperti minosiklin, tetrasiklin; dan lini ketiga adalah golongan makrolid contohnya eritromisin.¹⁵ Disarankan penggunaan satu jenis antibiotik dan tidak berganti-ganti dengan antibiotik yang lain selama satu siklus pengobatan AV untuk mencegah resistensi.¹⁶ Tidak didapatkan perubahan penggunaan antibiotik selama masa terapi pada penelitian ini.

Terapi topikal penyerta terbanyak adalah tabir surya (92,7%) untuk mencegah efek samping doksisisiklin yaitu fotosensitif, CLO (88,3%), tretinoin (78,4%), dan klindamisin gel (72,3%). Penggunaan tretinoin bertujuan untuk mencapai keberhasilan terapi. Dreno dan kawan-kawan dalam *European Recombination* menyatakan antibiotik sistemik tidak seharusnya dikombinasikan dengan antibiotik topikal karena dapat meningkatkan risiko resistensi *P.acne* dan tidak memberikan tambahan keuntungan. Kombinasi yang dianjurkan untuk mencegah resistensi akne yaitu BPO¹⁶ yang dipakai hanya pada 96 pasien (19,9%), sehingga terapi kombinasi yang akan diberikan penting dipertimbangkan kembali. Berdasarkan distribusi lama pengobatan, durasi tersingkat adalah 1 minggu dan terlama adalah 9 minggu serta durasi yang paling sering antibiotik oral diberikan selama 2 minggu yaitu sebanyak 57,6%. Durasi pemberian antibiotik oral paling lama adalah 9 minggu sebanyak 0,2% dari total 481 pasien. Dreno dan kawan-kawannya menyatakan bahwa penggunaan antibiotik sistemik sebagai terapi akne minimal 6-8 minggu^{16,17} tetapi hal ini tidak mutlak, penghentian penggunaan antibiotik sistemik perlu dipertimbangkan

apabila pasien sudah mengalami perbaikan klinis.

SIMPULAN

Pasien baru AV yang mendapat pengobatan antibiotik sistemik sebanyak 481 pasien. Antibiotik sistemik yang paling banyak digunakan adalah doksisisiklin dengan terapi kombinasi pilihan terbanyak adalah tabir surya, pembersih wajah (CLO), dan tretinoin. Durasi lamanya pemakaian antibiotik sistemik terbanyak adalah 2 minggu. Penggunaan antibiotik sistemik yang direkomendasikan selama 6-8 minggu sampai dengan 12-18 minggu¹⁷, tetapi bisa dihentikan sebelum durasi tersebut apabila pasien sudah mengalami perbaikan klinis untuk mencegah resistensi *P.acne* terhadap antibiotik. Pilihan terapi kombinasi topikal harus dipertimbangkan untuk mencegah resistensi. Terapi kombinasi yang dianjurkan adalah BPO, *zinc*, maupun isotretinoin.¹⁶ Penggunaan antibiotik tidak disarankan berganti-ganti, disarankan memakai satu jenis antibiotik selama pengobatan untuk mencegah resistensi.

KEPUSTAKAAN

1. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: Mc Graw Hill; 2011. p.897-917.
2. Feldman S, Careccia RE, Barham KL, Hancox J. Diagnosis and treatment of acne. *Am FamPhys*. 2004;69(9):2123-30.
3. Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of sebaceous gland. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffith C, editors. Rook's textbook of dermatology. 8th ed. Massachusetts USA: Blackwell Publishing Company; 2010. p.43.1-78.
4. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *J Clin Dermatol* 2004;22:412-8.
5. Thiboutot D, Gollnick H. New insight into the management of acne: an update from the Global Alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:S1-50.
6. Sukanto H, Martodiharjo S, Zulkarnain I. Akne vulgaris. Pedoman pelayanan medis Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. Edisi ke-3. RSUD Dr. Soetomo, Surabaya; 2005:115-8.
7. Gollnick H, Finlay AY, Shear N. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? *Am J Clin*

- Dermatol 2008; 9:279-84.
8. Collier CN, Harper JC, Cafardu JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(1):56-9.
 9. Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The role of androgen and receptor in skin related disorders. *Arch Dermatol Res* 2012;304:499-510.
 10. Bodo CM, Gerd S. Role of insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food, and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 2009;1:1-9.
 11. Choi JM, Lew VK, Kimball AB. A single blinded, randomized controlled clinical trial evaluating the effect of face washing acne vulgaris. *Pediatric Dermatology* 2006; 23(5):421-7.
 12. Yosipovitch G, Tang M, Dawn AG, Chen M, Goh CL, Huak Y, et al. Study of physiological stress, sebum production, and acne vulgaris in adolescent. *Acta Derm Venereal* 2007; 87:135-9.
 13. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, et al. Corticotropin releasing hormone: an autocrine hormones that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(10):7148-53.
 14. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe, et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005;14:143-52.
 15. Gannon M, Underhill M, Weilik KE. Which oral antibiotics are best for acne? *JFP* 2011;60(5):290-2.
 16. Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H, et al. European recommendation on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol* 2004; 14:391-9.
 17. Tan H. Antibacterial therapy for acne: a guide to selection and use of systemic agents. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(5):307-14.