

Angka Kejadian Hiperpigmentasi Pasca Inflamasi pada Pasien Akne Vulgaris Sedang Tipe Kulit IV-V yang Diterapi Gel Benzoil Peroksida 2,5% Uji Klinis, Acak, Buta Ganda

(The Incidence of Post-Inflammatory Hyperpigmentation in Moderate Acne Patients with Skin Type 4 and 5 Treated with Benzoyl Peroxide Gel 2.5% Randomized, Double Blind, Placebo Controlled)

Irma Bernadette S. Sitohang, Putu Siska Virgayanti, Shannaz Nadia Yusharyahya

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta

ABSTRAK

Latar belakang: Akne vulgaris (AV) merupakan peradangan kronis folikel pilosebacea dengan manifestasi klinis berupa komedo, papul, pustul, nodus dan pseudo kista yang bersifat swasirna. AV digolongkan atas tiga kategori, yaitu akne vulgaris ringan (AVR), sedang (AVS) dan berat (AVB). Rekomendasi *Global Alliance* dalam penanganan AVS meliputi antibiotik, asam retinoat, dengan atau tanpa benzoil peroksida (BPO). Kombinasi antibiotik dan BPO direkomendasikan untuk mengatasi masalah tersebut meskipun pada tipe kulit IV-V, hiperpigmentasi pasca inflamasi merupakan masalah yang sering dikeluhkan pada penggunaan BPO. **Tujuan:** Membandingkan efektivitas, efek samping dan kejadian hiperpigmentasi pasca inflamasi (HPI) pada penggunaan BPO sebagai paduan terapi lini pertama AVS pada tipe kulit IV-V Fitzpatrick. **Metode:** Penelitian analitik dengan desain uji klinis acak tersamar ganda membandingkan dua sisi wajah yang diberikan paduan terapi lini pertama. Sisi wajah perlakuan diberikan gel BPO 2,5% sedangkan kelompok kontrol gel plasebo. **Hasil:** Pada minggu ke-2,4,6,8 didapatkan penurunan persentase total lesi sebesar 51,47%, 71%, 75%, 82,84% pada kelompok BPO dan 30%, 53,75%, 62,28, 71% pada kelompok plasebo ($p < 0,001$) Efek samping dan kejadian HPI pada minggu ke 2,4,6 dan 8 tidak berbeda bermakna. **Simpulan:** Penggunaan BPO sebagai bagian dari paduan terapi lini pertama AVS lebih efektif, tidak meningkatkan efek samping ataupun kejadian HPI.

Kata kunci: akne vulgaris sedang, gel benzoil peroksida 2,5%.

ABSTRACT

Background: Acne vulgaris (AV) is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit that self limiting, with comedone, papule, pustule, nodus and pseudocyst as a clinical manifestation. AV was categorized into three categories, there are mild acne, moderate and severe. The first line recommendation for moderate acne treatment are antibiotic, retinoic acid with or without benzoyl peroxide (BPO). Drug resistance becoming the most common problem due to longterm use of antibiotic in acne treatment. Combination of antibiotic and BPO is recommended to treat the disease. In patient with skin type IV-V post inflammation hyperpigmentation is one of the most significant complaint during BPO treatment. **Purpose:** To compare efectivity, side effect and post inflammatory hyperpigmentation of BPO 2.5% gel as a part of first line therapy regiment in moderate acne vulgaris patient with skin type IV-V. **Methods:** This is an analytic study with randomized control trial design comparing both half-face (split-face). Subjects were given first line therapy regiment. Half-face was given BPO 2.5% gel twice daily while other half face with placebo. **Results:** Total lesions reduction in BPO group on week 2,4,6,8 were 51.47%, 71%, 75%, 82.84% respectively and 30%, 53.75%, 62.28, 71% in placebo group respectively. **Conclusion:** BPO as a part of first line therapy regiment for moderate acne is more effective, with no increase of side effect nor post inflammatory hyperpigmentation compared to placebo.

Key words: moderate acne vulgaris, benzoyl peroxide 2,5% gel.

Alamat korespondensi : Irma Bernadette S. Sitohang, Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Telepon:+62818130761, e-mail: irma_bernadette@yahoo.com

PENDAHULUAN

Akne vulgaris (AV) merupakan kelainan kulit akibat peradangan menahun folikel pilosebaceus.^{1,2} Studi epidemiologis di beberapa negara industri menyatakan prevalensi akne pada dewasa berkisar 50% hingga 95%.^{3,4} Etiologi AV yang sering ditemukan adalah infeksi bakteri *P. acnes*, sehingga terapi yang dianjurkan adalah penggunaan antibiotik. Namun penggunaan antibiotik jangka panjang berisiko menimbulkan masalah resistensi seperti yang dialami hampir di semua negara.⁵

Terapi lini pertama akne derajat sedang (AVS) yang direkomendasikan oleh *Global Alliance* adalah kombinasi antibiotik oral, retinoid topikal, dengan atau tanpa BPO.^{6,7} Benzoil peroksida merupakan bagian dari terapi lini pertama karena memiliki aktivitas antibakterial terhadap *P. acnes* dan mengurangi asam lemak bebas yang bersifat komedogenik dan menyebabkan inflamasi.⁸ Mekanisme antibakterial nonspesifik inilah yang memungkinkan BPO dapat menanggulangi masalah resistensi. Efek samping BPO adalah timbulnya eritema, kulit kering, gatal dan rasa terbakar, hal ini bergantung pada konsentrasi dan vehikulum obat.^{8,9,10,11}

Prevalensi AVS di Indonesia tidak diketahui pasti, karena surveilans untuk penyakit ini jarang dilakukan. Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dari tahun 2008-2010 melaporkan 6612 kunjungan AV, 1022 kasus adalah AVS. Dalam pengalaman praktik di Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (IKKK) FKUI-RSCM, masalah hiperpigmentasi banyak dikeluhkan pasien yang diterapi dengan BPO.¹² Penelitian ini bertujuan mengetahui efektivitas, efek samping dan angka kejadian hiperpigmentasi pasca inflamasi dari gel BPO 2,5% sebagai bagian dari paduan terapi lini pertama AVS, pada tipe kulit IV-V di RSCM.

METODE

Penelitian ini merupakan sebuah uji klinis acak tersamar ganda, dengan desain *sampling* berpasangan. Pengambilan data dilakukan di Poliklinik Dermatologi Kosmetik IKKK RSCM pada bulan Oktober sampai dengan Desember 2014. Subyek penelitian dipilih dengan cara *consecutive sampling* dari pasien-pasien poliklinik IKKK RSCM yang telah didiagnosis AVS oleh peneliti sebagai dokter spesialis kulit berdasarkan jumlah lesi komedo sebanyak 20-100, lesi inflamasi 15-50, dan atau total lesi 30-125. Subyek dengan diagnosis AVS ini dikonfirmasi lagi oleh dua orang spesialis kulit lain. Subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian menandatangani *informed consent*.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien AVS baru, berusia lebih dari 12 tahun, tipe kulit Fitzpatrick IV-V, dengan keadaan selisih jumlah total lesi AVS antara kedua sisi wajah ≤ 5 lesi, selisih jumlah lesi inflamasi AVS antara kedua sisi wajah ≤ 10 lesi. Penilaian ini juga dikonfirmasi menggunakan foto dan 30% dari foto dilakukan pembacaan bersilang sebagai metode penjaminan mutu.

Kriteria eksklusi adalah riwayat penggunaan antibiotik oral selama 2 minggu sebelumnya, pernah mengkonsumsi retinoid sistemik selama tiga bulan, dalam keadaan hamil atau menyusui, menggunakan kontrasepsi oral saat pemeriksaan, riwayat alergi obat atau kelainan kulit akibat efek samping obat terapi lini pertama AVS. Jumlah subyek ditentukan berdasarkan kemampuan membedakan rerata penilaian secara klinis sebesar lima unit dengan simpangan baku 12,2 dengan tingkat kepercayaan 5% dan kekuatan penelitian 80%. Minimum subyek yang dibutuhkan adalah 50 orang di tiap kelompok.

Jumlah sampel berdasarkan perhitungan besar sampel pada penelitian ini adalah 50 orang. Wajah subjek penelitian dibagi menjadi dua sisi untuk mendapatkan terapi A atau B. Alokasi kedua sisi wajah dimasukkan ke dalam amplop tertutup untuk mendapatkan terapi A atau B sesuai alokasi random. Setelah mencuci wajah dengan sabun deterjen sintetik pada pagi dan sore hari sisi wajah kelompok perlakuan menggunakan gel BPO 2,5% dan sisi wajah kelompok kontrol menggunakan gel plasebo, di lesi inflamasi dan non inflamasi masing-masing sisi. Gel BPO 2.5% dan plasebo disediakan oleh bagian farmasi RSCM. Pada sediaan hanya tertulis “kanan” dan “kiri”. Baik pasien maupun peneliti serta pemeriksa tidak mengetahui isi dari terapi A atau terapi B yang dibuat sama persis. Edukasi mengenai cara pakai, manfaat, dan efek samping terapi. Pada kedua kelompok setiap subjek mengonsumsi kapsul doksisisiklin 100 mg, dua kali sehari dan aplikasi krim tretinoin 0,05% diseluruh wajah pada malam hari. Lesi didokumentasikan dengan kamera digital *autofocus*, pada tiga posisi wajah, yaitu sisi depan, oblique 45⁰ kanan dan kiri, posisi kamera tidak berubah, dan menggunakan latar belakang hitam. Jarak antara pemeriksa dan pasien adalah 50 cm.

Evaluasi dilakukan pada kunjungan awal minggu ke 2,4,6 dan 8. Hasil keluaran primer yang dinilai merupakan efektivitas, yaitu penurunan persentase jumlah lesi inflamasi dan non inflamasi. Hasil keluaran sekunder yang dinilai berupa efek samping dan jumlah makula hiperpigmentasi pasca inflamasi (HPI) di setiap sisi wajah, yang dihitung sebagai hasil perkalian derajat intensitas dengan jumlah lesi (indeks HPI). Nilai minimal indeks HPI adalah 0 dan

maksimum 9 yang menunjukkan semakin berat derajat HPI yang terjadi. Ketentuan derajat intensitas dan jumlah lesi HPI pasca akne yang digunakan dalam penelitian ini berdasarkan kriteria evaluasi HPI *Indonesian Acne Expert Meeting*.¹² Penentuan intensitas HPI menggunakan kartu berwarna skala hiperpigmentasi Taylor, dengan kategori (D0-D2 *trace*, D3-D6 *moderate*, dan D7-D10 *marked*) (Gambar.1).¹³ Penghitungan respons terapi dilakukan dengan menghitung rerata perubahan indeks HPI.^{14,15,16}

Pemeriksaan dilakukan dengan dua pengamatan kemudian dilakukan uji reliabilitas dengan korelasi antar kelas, untuk mendapatkan koefisien kesepakatan antar penilai. Perbedaan dua rerata akan dilakukan untuk mengetahui pengaruh secara berpasangan, dinilai pada bagian muka yang diberikan obat dengan yang tidak diberikan obat. Kemudian perbedaan dua rerata tidak berpasangan akan dinilai antara terapi dengan plasebo. Tingkat kesesuaian penghitungan total lesi dan indeks HPI antar penilai dianalisis dengan uji reliabilitas antar kelas (*intra class correlation*). Koefisien alpha <0,4 menunjukkan kesesuaian yang lemah, 0,4-0,6 cukup, 0,61-0,75 baik,

dan >0,75 sangat baik. Data diolah menggunakan program SPSS ver.20. Protokol penelitian ini telah ditelaah dan disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor 495a/H2.F1/ETIK/2014 pada April 2015.

HASIL

Sebanyak 52 subjek bersedia berpartisipasi dalam studi ini, namun dua subyek tidak menyelesaikan penelitian sesuai protokol, sehingga selanjutnya data-data kedua subjek tidak dianalisis. Sesuai dengan alur penelitian, seluruh subjek yang menyelesaikan empat kali pemeriksaan dianalisis dalam penelitian ini. Tabel 1 merupakan karakteristik subjek yang mengikuti penelitian ini. Subjek lebih banyak perempuan dari kelompok umur dewasa muda. Kedua kelompok menunjukkan kesetaraan dalam hal variabel sosio-demografik. Kesetaraan pada minggu pertama atau sebelum diberikan perlakuan juga tergambar dengan tidak adanya perbedaan yang signifikan nilai median jumlah awal lesi non inflamasi dan inflamasi pada kelompok terapi dibandingkan dengan kelompok kontrol (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik sosiodemografik efektivitas dan keamanan gel benzoil peroksida 2,5% sebagai bagian dari paduan terapi lini pertama akne vulgaris sedang pada tipe kulit IV-V Fitzpatrick di Poliklinik Dermatologi Kosmetik IKKK RSCM bulan Oktober - Desember 2014

Karakteristik	Kelompok Perlakuan n =50	Kelompok Kontrol n =50	Nilai p
Jenis kelamin (n,%)			
Laki-laki	18 (29,0)	16 (24,2)	0,68
Perempuan	44 (71,0)	50 (75,8)	
Kelompok umur (n,%)			
< 25 tahun	51(82,3)	50 (75,8)	0,60
> 25 tahun	11(17,7)	16 (24,2)	
Pendidikan (n,%)			
Rendah	1 (1,4)	0 (0,0)	0,69
Menengah	48 (68,6)	55 (78,6)	
Tinggi	13 (18,6)	11(15,7)	
Pekerjaan (n,%)			
Bekerja	45 (72,6)	40 (60,6)	0,21
Tidak bekerja	17 (27,4)	26 (39,4)	

n = jumlah SP

Efektivitas terapi dinilai dengan perbandingan jumlah total lesi. Pada setiap waktu evaluasi, lesi non inflamasi dan inflamasi pada kelompok BPO dan plasebo mengalami penurunan nilai tengah. Tampak pada awal penelitian rerata lesi inflamasi pada seluruh wajah adalah 21,5 sedangkan lesi non inflamasi sebesar 33. Pada beberapa penelitian lain juga ditemukan lesi non inflamasi yang lebih banyak dibandingkan dengan lesi inflamasi.¹⁶ Pada kunjungan

awal didapatkan jumlah lesi non inflamasi antar kedua kelompok tidak berbeda bermakna (p>0,05). Pada setiap waktu evaluasi didapatkan penurunan nilai median di kedua kelompok bila dibandingkan dengan jumlah lesi non inflamasi pada kunjungan awal. Penurunan nilai median pada kelompok BPO lebih baik dibandingkan dengan kelompok plasebo. Penurunan nilai median pada setiap waktu evaluasi menunjukkan perbedaan yang bermakna diantara

kedua kelompok. Terdapat perbedaan bermakna dalam hal penurunan jumlah total lesi non inflamasi ($p < 0,05$) dan inflamasi ($p < 0,05$) antar kedua kelompok. Perbandingan persentase penurunan jumlah total lesi non inflamasi dan inflamasi kelompok BPO pada minggu ke-2, 4, 6, dan 8 berturut-turut adalah sebesar: 51,47%; 71%; 75,59%;

dan 82,84%. Persentase penurunan jumlah total lesi non inflamasi dan inflamasi kelompok plasebo pada minggu ke-2, 4, 6, dan 8 adalah sebesar: 30%, 53,75%, 62,28%, dan 71%. Terdapat perbedaan bermakna dalam hal persentase penurunan jumlah total lesi non inflamasi dan inflamasi ($p < 0,05$) antar kedua kelompok. (Tabel 2).

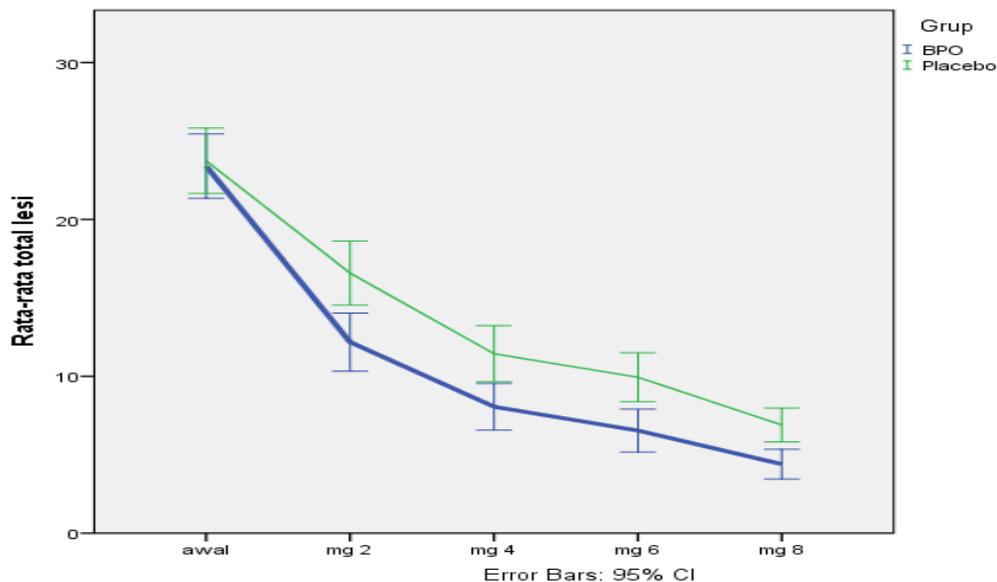
Tabel 2. Perbandingan jumlah lesi non inflamasi dan inflamasi efektivitas dan tolerabilitas benzoil peroksida 2,5% dalam terapi akne vulgaris sedang pada tipe kulit IV-V Fitzpatrick di Poliklinik Dermatologi Kosmetik IKKK RSCM bulan Oktober - Desember 2014

Minggu	Nilai tengah jumlah lesi (min-maks)		Nilai p*
	Kelompok terapi (n = 50)	Kelompok Plasebo (n = 50)	
Lesi non inflamasi			
Kunjungan awal	17 (5-44)	16 (5-46)	0,725
M2	7 (1-26)	10(2-28)	<0,001
M4	4 (0-18)	6 (1-22)	<0,001
M6	3 (0-22)	5 (0-23)	<0,001
M8	2 (0-12)	4 (0-12)	<0,001
Lesi inflamasi			
Kunjungan awal	5(1-16)	5 (0-17)	0,890
M2	3(0-12)	5 (0-11)	<0,001
M4	2 (0-9)	3 (1-12)	<0,001
M6	2 (0-7)	3 (0-11)	<0,001
M8	1 (0-5)	3 (0-9)	<0,001

n= jumlah subyek; perbedaan bermakna jika $p < 0,005$; *=uji Wilcoxon; M=minggu ke

Pada grafik (Gambar 1) perbandingan tren total lesi inflamasi dan non inflamasi tampak penurunan pada setiap waktu evaluasi pada kedua sisi wajah. Namun penurunan total lesi tampak lebih menonjol pada kelompok BPO. Hal ini menunjukkan bahwa

penggunaan BPO sebagai bagian dari terapi lini pertama AVS secara signifikan lebih efektif dalam menurunkan total lesi bila dibandingkan dengan plasebo ($p = 0,019$).



Gambar 1. Grafik perbandingan tren total lesi dari minggu awal sampai minggu ke-8 antara BPO dengan plasebo ($p < 0,019$).

Keamanan terapi dinilai dari nilai tengah efek samping. Pada kelompok BPO didapatkan nilai pada minggu ke 2,4,6, dan 8 berturut-turut adalah 2,1,1, dan 0. Pada kelompok plasebo didapatkan nilai tengah 1,1,1, dan 0. Tidak ada perbedaan bermakna efek samping pada minggu ke 2,4,6 dan 8 antar kedua

kelompok (Tabel 3). Efek samping yang timbul antara lain keluhan rasa gatal, rasa terbakar, kulit kemerahan atau kulit mengelupas, namun tidak mengganggu dan bersifat sementara. Tidak ada perbedaan efek samping yang bermakna pada minggu ke 2,4,6 dan 8 antara kedua kelompok.

Tabel 3. Perbandingan penurunan persentase jumlah total lesi efektivitas, efek samping dan keamanan benzoil peroksida 2,5% sebagai terapi akne vulgaris sedang pada tipe kulit IV-V Fitzpatrick di Poliklinik Dermatologi Kosmetik IKKK RSCM bulan Oktober - Desember 2014

Minggu	Nilai tengah jumlah lesi (min-maks)		Nilai p
	Kelompok terapi (n=50)	Kelompok Plasebo (n=50)	
Total lesi non inflamasi dan inflamasi (%)			
M0			
M2	51,47 (-26-88)	30 (-93,75-77,27)	<0,001
M4	71 (11,11-96,77)	53,75 (-18,75-87,5)	<0,001
M6	75,59 (-5,56-100)	62,28 (0-100)	<0,001
M8	82,84(27,78-100)	71 (25-100)	<0,001
Indeks hiperpigmentasi pasca inflamasi (median, min-maks)			
M0	4 (1-9)	4 (1-9)	0,115
M2	4 (1-9)	4 (1-9)	0,754
M4	3,5 (1-9)	4 (1-9)	0,323
M6	4 (0-9)	4 (0-9)	0,797
M8	2 (0-9)	2 (0-9)	0,902

n= jumlah SP; perbedaan bermakna jika $p < 0,005$; *uji Wilcoxon; M=minggu ke-

Indeks hiperpigmentasi pasca inflamasi dinilai dengan nilai tengah. Nilai tengah indeks HPI sisi wajah BPO pada kunjungan awal, minggu 2, 4, 6, dan 8 berturut-turut adalah sebesar 4, 4, 3,5, 4, dan 2. Nilai tengah indeks HPI sisi wajah plasebo pada kunjungan awal, minggu 2, 4, 6, dan 8 berturut-turut adalah sebesar 4, 4, 4, 4, dan 2. Tidak ada perbedaan bermakna indeks HPI antar kedua kelompok. Catatan tambahan, bahwa koefisien kesepakatan antar penilai untuk total lesi sebesar 0,96 ($p < 0,001$) dan indeks HPI sebesar 0,84 ($p < 0,01$). Hal ini menunjukkan bahwa tingkat kesepakatan antar penilai dalam penghitungan jumlah total lesi dan indeks HPI sangat baik.

PEMBAHASAN

Penelitian ini membuktikan efektivitas pemberian BPO 2,5% dibandingkan plasebo untuk mengobati AVS pada tipe kulit IV-V Fitzpatrick, serta tidak ada perbedaan yang bermakna untuk efek samping dan indeks HPI. Temuan yang terakhir ini memberikan bukti bahwa bukan BPO yang berpengaruh pada efek samping dan hiperpigmentasi yang timbul. Perlu dicatat bahwa kedua kelompok tetap mendapatkan terapi antibiotik.

Pada penelitian ini tampak bahwa lesi non inflamasi lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan lesi inflamasi. Hal yang serupa juga

didapatkan pada penelitian Green dkk pada tahun 2012 yang membandingkan penggunaan kombinasi klindamisin 1%/BPO 5% gel dan adapalen 0,1%/BPO 2,5% gel. Kondisi awal ini dapat merupakan penjelasan efek terapi dari BPO.¹⁶

Kombinasi antara antibiotik oral, BPO dan tretinoin bertujuan untuk mendapatkan efektivitas terapi yang lebih baik dalam memperbaiki lesi akne inflamasi ataupun komedonal. Antibiotik dan BPO memiliki kemampuan antimikroba, anti inflamasi dan komedolitik ringan. Retinoid memiliki efek antiinflamasi dan komedolitik.^{6,10,11} Tampak penurunan jumlah lesi yang lebih besar dan lebih cepat jika dibandingkan dengan monoterapi. Hal ini terjadi akibat perbaikan proses keratinisasi oleh tretinoin sehingga pengobatan topikal lain dapat berpenetrasi lebih efektif, begitu juga penghambatan kolonisasi bakteri.^{6,10} Studi yang dilakukan Gold pada tahun 2012 menyatakan bahwa setelah penggunaan kombinasi klindamisin/BPO 2,5% selama 12 minggu terjadi penurunan lesi inflamasi sebesar 64,1% , dan 48,7% lesi non inflamasi. Sedangkan pada penggunaan BPO 2,5% gel sebagai monoterapi, didapatkan penurunan lesi inflamasi 55,2% dan 43,8% lesi non inflamasi.¹⁷ Kombinasi antibiotik oral, BPO, dan tretinoin di Indonesia dapat mudah didapat karena

ketersediaan obat yang luas dengan harga terjangkau dan efek samping minimal.

Iritasi lokal akibat penggunaan BPO berkorelasi positif dengan tingginya konsentrasi. Konsentrasi 2,5% merupakan konsentrasi terkecil, sehingga iritasi kulit yang ditimbulkan minimal. Tretinoin topikal (asam retinoat 0,05%) juga dapat menimbulkan inflamasi pada kulit terutama pada minggu-minggu awal penggunaan, namun inflamasi yang terjadi akan menurun seiring berjalannya waktu.¹⁸ Mekanisme tretinoin dalam memperbaiki HPI adalah dengan menghambat melanogenesis, meratakan distribusi melanin epidermal dan meningkatkan *epidermal turnover*.^{19,20,21}

Sebuah studi yang dilakukan Yentzer pada tahun 2010 di Amerika Serikat menyatakan bahwa kunjungan pengobatan akne terbanyak adalah wanita (65,2%) dengan usia 12-17 tahun sebanyak 36,5% dan lebih dari 18 tahun sebanyak 61,9%.¹⁴ Kamangar (2012) dalam sebuah studi akne pada wanita menyatakan bahwa wanita lebih memperhatikan penampilannya dan mengeluhkan aknanya sehingga angka kunjungan berobat lebih banyak didapatkan pada wanita.¹⁵ Secara umum akne dapat mengalami resolusi ketika memasuki dekade ketiga kehidupan, namun sekitar 20% dapat menetap dan lebih banyak didapatkan pada wanita.¹⁴ Keterbatasan penelitian ini hanya dilakukan dalam jangka waktu 8 minggu, sehingga tidak dapat mendapatkan kemungkinan efek samping ataupun timbulnya hiperpigmentasi akibat penggunaan BPO jangka panjang pada tipe kulit IV-V.

Penggunaan gel BPO 2,5% sebagai bagian dari paduan terapi lini pertama AVS pada tipe kulit IV-V Fitzpatrick lebih efektif dalam menurunkan jumlah lesi dibandingkan dengan plasebo, dan efek samping serta indeks HPI yang ditimbulkan tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan plasebo.

KEPUSTAKAAN

1. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruption. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-7. McGraw Hill: New York. 2008; 690-703
2. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. Lancet. 2012; 379:361-72.
3. Dreno B. Recent data on epidemiology of acne in France. Ann Dermatol Venereol 2010; 2:49-51.
4. Goncaives G, Amado J, Matos M. The prevalence of acne among a group of Portuguese medical students. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26(4):514-7.
5. Bowe PW, Shalita AR. Introduction:epidemiology, cost, and psychosocial implications. Dalam: Shalita AR, Rosso JQ, Webster GF. Acne vulgaris. Informa Healthcare:New York. 2011; 1-2.
6. Hui AM, Shalita AR. Topical retinoids. Dalam: Shalita AR, Rosso JQ, Webster GF. Acne vulgaris. Informa Healthcare:New York. 2011; 86-94
7. Divisi Dermatologi Kosmetik, Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FKUI/RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Panduan Pelayanan Medis RSCM. 2005-2007. Hal 17-20.
8. Kircik LH. Synergy and its clinical relevance in topical acne therapy. J Clin Aesthet Dermatol. 2011; 4(11):30-3
9. Stauss JS, Krowchuck D, Leyden JJ, Luckt AW, Shalita AR, Siegfried E. Guidelines of care for acne vulgaris management. J Am Acad Dermatol.2007; 56:651-63.
10. Webster GF. Antimicrobial therapy in acne. Dalam:Webster GF, Rawlings A. Acne and its therapy.Informa Healthcare:New York. 2007:97-102.
11. Casintahan FA, Chow SK, Goh CL, Kubba R, Miyachi Y, Noppakun N. Toward evidence-based practice in acne: Consensus of an Asian Working Group. J Dermatol 2011; 38:1041-8.
12. Indonesian Acne Expert Meeting: Proposed Indonesian grading of hyperpigmentation post acne. 2012
13. Taylor CS, Arsonnaud S, Czernielewski J. The taylor hyperpigmentation scale: a new visual assessment tool for the evaluation of skin color and pigmentation. Cutis. 2005; 76:270-4.
14. Yentzer BA, Hick J, Reese EL, Uhas A, Feldman SR, Balkrishnan R. Acne vulgaris in the united states: a descriptive epidemiology. Cutis.2010;86:94-9
15. Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. Int J Dermatol 2012;5 1:1162-74.
16. Green L, Cirigliano M, Gwasdauskas JA, Gonzalez P. The tolerability profile of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel vs adaphalene 0,1%/benzoyl peroxide 2,5% gel for facial acne. J Clin Aesthet Dermatol 2012; 5:16-24.
17. Gold MH. Clindamycin phosphate 1,2% and benzoyl peroxide 2,5% gel for the treatment of moderate to severe acne: an update. J Clin Aesth Dermatol 2012; 5(1).1-6 .

18. Feneran AN, Kaufman WS, Dabade TS, Feldman SR. Retinoid plus antimicrobial combination treatments for acne. *Clin Cosmet and Invest Dermatol.*2011;4:79–92
19. Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2010; 3:20-31.
20. Takigawa M, Tokura Y, Shimada S, Furukawa F, Noguchi N, Ito T. Clinical and bacteriological evaluation of adapalene 0.1% gel plus nadifloxacin 1% cream versus adapalene 0.1% gel in patients with acne vulgaris. *Journal of Dermatol.*2013;40:620–5.
21. Khodaeiani E, Fouladi RF, Amirnia M, Saeidi M, Karimi ER. Topical 4% nikotinamid vs. 1% clindamycin in moderate inflammatory acne vulgaris. *Int J of Dermatol.*2013;52:999–1004.