

TESIS

**EFEKTIVITAS GEL EKSTRAK GAMBIR (*Uncaria gambir*
Roxb) 1% VERSUS GEL ADAPALENE 0,1% TERHADAP
AKNE VULGARIS DERAJAT RINGAN**



Dr. Hana Chovicha Yulia

04082722125008

Pembimbing :

Dr. Sarah Diba, Sp.D.V.E. Subsp. D.K.E, FINS DV, FAADV

Prof. Dr. Soenarto Kartowigno Sp.D.V.E. Subsp. D.A, FINS DV, FAADV

DR. Dr. Debby Handayati Harahap, M. Kes

DR. Shaum Shiyana, M.Sc, Apt.

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DERMATOLOGI VENERELOGI DAN ESTETIKA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG**

2024

Lembar Pengesahan

TESIS INI TELAH DISETUJUI
TANGGAL, 30 SEPTEMBER 2024

Oleh,
Pembimbing I,




Dr. Sarah Diba, Sp. D.V.E., Subsp. D.K.E, FINS DV, FAADV
NIP 198003102010122002

Pembimbing II,



Prof. Dr. Soenarto Kartowigno, Sp.D.V.E,
Subsp.D.A., FINS DV, FAADV
NIP 194609111977031002

Pembimbing III,




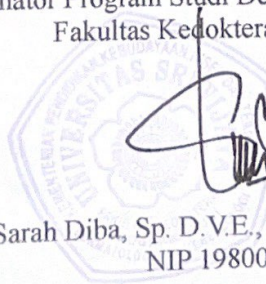
DR. Dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes
NIP 198312282015042001

Pembimbing IV,



DR. Shaum Shryan, M.Sc., Apt.
NIP 198605282012121005

Mengetahui,
Koordinator Program Studi Dermatologi, Venereologi dan Estetika
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Dr. Sarah Diba, Sp. D.V.E., Subsp. D.K.E, FINS DV, FAADV
NIP 198003102010122002

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dr. Hana Chovicha Yulia

NIM: 04082722125008

Dengan sebenarnya menyatakan bahwa tesis ini saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Program Studi Dermatologi Venereologi dan Estetika Universitas Sriwijaya. Jika kemudian hari ternyata saya melakukan tindakan plagiarisme, saya bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Sriwijaya kepada saya.

Palembang, 21 November 2024



(Dr. Hana Chovicha Yulia)

TESIS**EFEKTIVITAS GEL EKSTRAK GAMBIR (*Uncaria gambir Roxb*) 1% VERSUS GEL ADAPALENE 0,1% TERHADAP AKNE VULGARIS DERAJAT RINGAN**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat
memperoleh gelar Dermatologi Venereologi dan Estetika
dalam Program Studi Dokter Spesialis I
Program Pascasarjana Universitas Sriwijaya

Dr. Hana Chovicha Yulia

04082722125008

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DERMATOLOGI VENEREOLOGI DAN ESTETIKA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG**

2024

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa sehingga saya dapat menyelesaikan dan melaporkan penelitian akhir berjudul Efektivitas Gel Ekstrak Gambir (*Uncaria gambir* Roxb) 1% versus Gel Adapalene 0,1% terhadap Akne Vulgaris Derajat Ringan. Tesis ini merupakan salah satu pembelajaran komprehensif dalam menyelesaikan program studi Dermatologi Venerologi dan Estetika (DVE) di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya (FK UNSRI) Palembang. Pada kesempatan ini saya mengucapkan terima kasih kepada semua guru, pembimbing, keluarga dan teman yang telah membantu dan memberi saran dalam penyelesaian tugas akhir ini.

Saya sampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada Prof. DR. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE sebagai Rektor Universitas Sriwijaya (UNSRI) periode 2015 hingga September 2023, Prof. DR. Taufik Marwa, SE. M.Si sebagai Rektor Universitas Sriwijaya periode September 2023 hingga sekarang. Dr. Syarif Husin, MS sebagai Dekan Fakultas Kedokteran UNSRI periode 2016 hingga saat ini, dan Dr. Siti Khalimah, Sp.KJ, MARS Direktur Utama Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang beserta jajarannya atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk dapat mengikuti dan menyelesaikan pendidikan di Bagian/Kelompok Staf Medis (KSM) Dermatologi Venereologi dan Estetika FK UNSRI/RSMH Palembang.

Ucapan terima kasih sebesar-besarnya saya sampaikan kepada guru besar di Bagian/KSM DVE FK UNSRI, yaitu: Prof. Dr. Suroso Adi Nugroho, Sp.D.V.E, Subsp. Ven, FINS DV, FAADV; Prof. Dr. Theresia L Toruan, Sp.D.V.E, Subsp.

O.B.K, FINS DV, FAADV; Prof. Dr. Soenarto Kartowigno, Sp.D.V.E, Subsp. D.A, FINS DV, FAADV; Prof. DR. Dr. H.M. Athuf Thaha, Sp.D.V.E, Subsp. D.A.I, FINS DV, FAADV.

Terima kasih saya ucapkan kepada Dr. Nopriyati, Sp.D.V.E, Subsp. D.A.I, FINS DV, FAADV, sebagai Ketua Bagian D.V.E FK UNSRI/RSMH Palembang periode Agustus 2019 hingga Agustus 2023, Dr. M. Izazi Hari Purwoko, Sp.D.V.E, Subsp. Ven, FINS DV, FAADV sebagai Ketua Bagian D.V.E FK UNSRI/RSMH Palembang periode Agustus 2023 hingga sekarang, DR. Dr. Yuli Kurniawati, Sp.D.V.E, Subsp. D.K.E, FINS DV, FAADV sebagai Ketua KSM D.V.E, RSMH/FK UNSRI Palembang periode Juni 2019 hingga 2023, Dr. Fitriani, Sp.D.V.E, Subsp. D.A, FINS DV, FAADV, sebagai Ketua KSM DVE RSMH/FK UNSRI Palembang periode Juli 2023 hingga sekarang, DR. Dr. Yulia Farida Yahya, Sp.D.V.E, Subsp. O.B.K, FINS DV, FAADV sebagai Koordinator Program Studi DVE FK UNSRI/RSMH Palembang periode 2015 sampai April 2023, Dr. Sarah Diba, Sp.D.V.E, Subsp. D.K.E, FINS DV, FAADV sebagai Koordinator Program Studi DVE FK UNSRI/RSMH Palembang periode April 2023 hingga sekarang, serta Prof. Dr. Soenarto Kartowigno, Sp. D.V.E, Subsp. D.A, FINS DV, FAADV sebagai koordinator penelitian Bagian/KSM DVE FK UNSRI/RSMH Palembang atas bimbingan, kesempatan, nasihat, arahan, dan kesempatan yang diberikan kepada saya selama masa pendidikan sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini.

Kepada Dr. Fitriani, Sp. D.V.E, Subsp. D.A., FINS DV, FAADV sebagai pembimbing akademik saya ucapkan terima kasih atas kesabaran, perhatian, bimbingan dan nasihat yang diberikan kepada saya selama mengikuti pendidikan.

Terimakasih atas segala waktu yang telah Dokter berikan untuk memberikan nasihat dan saran pada setiap kesulitan akademik saya. Semoga Allah membalas semua kebaikan Dokter.

Saya ucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada pembimbing I saya Dr. Sarah Diba, Sp.D.V.E, Subsp. D.K.E, FINS DV, FAADV yang selalu memberikan waktu, bimbingan, saran, dukungan, kesabaran, dan doa selama saya melakukan penelitian dan pendidikan di Bagian/KSM DVE FK UNSRI. Terima kasih sebesar-besarnya kepada pembimbing II saya Prof. Dr. Soenarto Kartowigno, Sp.D.V.E, Subsp. D.A., FINS DV, FAADV yang juga memberikan waktu, bimbingan, saran, dukungan, kesabaran, dan doa selama saya melakukan penelitian dan pendidikan di Bagian/KSM DVE FK UNSRI. Terima kasih sebesar-besarnya kepada pembimbing III saya DR. Dr. Debby Handayati Harahap, M. Kes sebagai pembimbing metodologi penelitian saya atas bimbingan, pengetahuan, kesabaran, keteladanan, koreksi dan petunjuk ilmu statistik selama saya menyelesaikan penelitian akhir ini. Terima kasih sebesar-besarnya kepada pembimbing IV saya DR. Shaum Shiyani, M.Sc, Apt. yang juga memberikan waktu, bimbingan, saran, dukungan, dan kesabaran sepanjang proses penelitian saya.

Terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya saya ucapkan kepada semua guru saya di Bagian/KSM DVE FK UNSRI, yaitu; DR. Dr. Tantawi Djauhari, Sp.KK(K), FINS DV (alm); DR. Dr. Rusmawardiana, Sp.D.V.E, Subsp.D.T, FINS DV, FAADV; DR. Dr. Yulia Farida Yahya, Sp.D.V.E, Subsp. O.B.K, FINS DV, FAADV; DR. Dr. Yuli Kurniawati, Sp.D.V.E, Subsp. D.K.E, FINS DV, FAADV; Dr. M. Izazi Hari Purwoko, Sp.D.V.E, Subsp. Ven, FINS DV, FAADV; Dr. Nopriyati, Sp.D.V.E, Subsp. D.A.I, FINS DV, FAADV; Dr. Fitriani,

Sp.D.V.E, Subsp. D.A, FINSADV, FAADV; Dr. Sarah Diba, Sp.D.V.E, Subsp. D.K.E, FINSADV, FAADV; Dr. Inda Astri Aryani, Sp.D.V.E, Subsp. D.A, FINSADV, FAADV; DR. Dr. Fifa Argentina, Sp.D.V.E, Subsp. D.T, FINSADV, FAADV; Dr. Mutia Devi, Sp.D.V.E, Subsp. Ven, FINSADV, FAADV; Dr. Susanti Budiamal, Sp.D.V.E, Subsp. O.B.K, FINSADV, FAADV; DR. Dr. Raden Pamudji, Sp.D.V.E, FINSADV, FAADV yang telah mendidik, membimbing, memberikan ilmu dan keterampilan yang dapat menjadi bekal di kehidupan saya akan datang.

Ucapan terima kasih yang tidak terhingga saya sampaikan kepada tim penilai tesis saya Prof. DR. Dr. H. M. Athuf Thaha, Sp.D.V.E, Subsp. D.A.I, FINSADV, FAADV dan DR. Dr. Rusmawardiana, Sp.D.V.E, Subsp. D.T, FINSADV, FAADV yang telah meluangkan waktu dengan ikhlas membaca dan memberikan masukan guna perbaikan tesis ini.

Saya juga mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada ayahanda tercinta, DR. Ronald Simanjuntak, SH, MH, serta almh. ibu saya Rosmaida Girsang, S.H. atas semua doa, motivasi, pengorbanan, kasih sayang, semangat, dan dukungan yang tak akan bisa terbalas dengan apapun. Terima kasih telah menjadi orang tua sempurna untuk saya yang terus mendukung tiap langkah saya sehingga bisa mencapai pada titik ini, hanya doa yang selalu saya panjatkan agar Allah membalas semua kebaikan dan memberkati ayah selalu.

Terimakasih kepada kakak, kakak kipar, adik, dan keponakan saya tersayang, Paul E. R. Simanjuntak, SH, MH, LLM, Debora G. Timang, S, Sos, Kerenhapuch G.G. Simanjuntak, dan Michelle Paulla Simanjuntak atas doa, kasih sayang, dukungan, dan motivasi kalian selama ini.

Ucapan terima kasih kepada teman seperjuangan saya Dr. Aryati Fadhila, Dr. Aulia Rosa Amelinda, Dr. Nur Avini Magdalina Z, Dr. Rina Novriani, Dr. Nyimas Nursyarifah, Dr. Ivon Setiawan, Dr. Meta Sakina, Dr. Ahmad Ligar Suherman teman seperjuangan dari awal masuk PPDS, menjalani tahap demi tahap pendidikan hingga menghadapi ujian nasional dan penelitian. Terima kasih atas bantuan, semangat, inspirasi, arahan, masukan dan dukungan selama pendidikan.

Saya juga menyampaikan terima kasih kepada seluruh peserta penelitian yang telah mengambil bagian sebagai subjek penelitian atas bantuan dan kerelaan untuk mengikuti penelitian ini. Semoga peran sertanya berguna bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Kepada seluruh paramedis (Eka Kusumawati, AmKep; Karina Maisoha.S.Kep, Ners; Siska Febri Liyani, A.Md.AK) di poliklinik di DVE RSMH dan karyawan (Martinawati, SE; Riski Wulandari, S.Ip; Rahmat Soldeni, SE; Risma Noviyanti, A.Md) di Bagian/KSM DVE FK Unsri/RSMH Palembang, saya ucapkan terima kasih atas bantuan dan kerjasama selama saya menempuh pendidikan.

Terima kasih banyak kepada semua rekan PPDS DVE FK UNSRI/RSMH Palembang Dr. Meirina Rahmadini, Dr. Wenty Septa Aldona, Dr. M Rezi Rahmanda, Dr. Veronica, Dr. Pandu Haryo Jatmiko, Dr. Hasbiallah Yusuf, Dr. Dewa Ayu Bulan Nabila, Dr. Ekta Martgaredta, Dr. Feliks Leonardo, Dr. Erico Lemuel Yonathan, Dr. Maretha Winny Astria, Dr. Satria Surya Candra, Dr. Ulfa Maulina Lubis, Dr. Merta Arum Prastika, Dr. Irvandra Afren, Dr. Ayu Ramadhini Mahaputri, Dr. Fernando Alief Jatmika, Dr. M. Afif Baskara Emirzon, Dr. Era Nurakhmi, Dr. Novi Adewani Harahap, Dr. Amanda Nathania, Dr. Franklind

Matthew, Dr. Ranti Andami, Dr. Indah Dian Pratiwi, Dr. Vivi Alvianti, Dr. Mutia Nur Maulida, Dr. Monica Trifitriana, Dr. Chahaya Intan, Dr. Risa Andriana, Dr. Rahmah Ramadhani Bara, Dr. Claudia Clarasinta, Dr. Aryati Pratama Putri, Dr. Muhammad Ammar Luthfi Kurniawan, dan Dr. Apriyani Supia Dewi atas kerjasamanya selama saya menempuh pendidikan.

Saya menyadari penelitian ini masih jauh dari sempurna, namun saya berharap semoga karya akhir ini dapat memberikan manfaat bagi banyak pihak. Semoga Allah selalu melimpahkan rahmat-Nya kepada kita semua.

Palembang, 30 Oktober 2024

Penulis

RINGKASAN

Akne vulgaris (AV) adalah peradangan kronik unit pilosebacea dengan lesi pleomorfik berupa lesi non inflamasi (komedo terbuka dan tertutup) dan inflamasi (papul, pustul, nodul). Berdasarkan *Global Burden of Disease* (GBD), AV menempati urutan kedelapan penyakit terbanyak di dunia dengan prevalensi 9,3% untuk seluruh kelompok usia. Berdasarkan data rekam medis di Rumah Sakit Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang tahun 2021-2023 didapatkan angka kunjungan AV sebanyak 124 kasus.

Akne vulgaris memiliki patogenesis multifaset, tetapi setidaknya terdapat empat patogenesis utama yaitu hiperkeratinisasi folikel keratinosit, peningkatan produksi sebum, bakteri *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), inflamasi dan respons imun tubuh. Modalitas terapi yang ada saat ini bertujuan untuk menghambat patogenesis tersebut. Berdasarkan klasifikasi Lehmann, AV diklasifikasikan menjadi derajat ringan, sedang dan berat. Klasifikasi tersebut dapat menjadi pedoman menentukan terapi dan evaluasi perbaikan klinis. Terapi pilihan utama AV derajat ringan adalah retinoid topikal seperti tretinoin, adapalene, tazarotene dan trifarotene. Pengembangan modalitas baru dalam terapi AV, terus dilakukan salah satunya dalam bidang fitofarmaka.

Uncaria gambir Roxb (*U. gambir*) atau gambir merupakan tanaman obat yang banyak digunakan untuk pengobatan topikal maupun sistemik. Gambir mengandung bahan aktif seperti katekin, tanin, dan quercetin. Gambir bermanfaat sebagai *astringent*, anti-inflamasi, dan antimikroba yang diduga berperan dalam menghambat patogenesis AV. Penelitian pilot terhadap 22 pasien AV ringan-

sedang diterapi dengan gel ekstrak gambir 1% terbukti dapat menurunkan jumlah lesi non inflamasi, inflamasi dan kadar sebum.

Saat ini Indonesia sedang menggiatkan pengembangan obat-obatan yang berasal dari tanaman tradisional, salah satunya gambir. Indonesia merupakan salah satu negara penghasil gambir terbanyak di dunia. Kandungan katekin yang merupakan penentu kualitas gambir, berbeda-beda tergantung lokasi pengambilannya. Berdasarkan data Pusat Pengkajian Teknologi Agroindustri tahun 2010 mendapatkan gambir yang berasal dari Kecamatan Babat Toman, Kabupaten Musi Banyuasin, Sumatera Selatan memiliki kandungan katekin tertinggi (70-95%) dibanding sentral produksi lain di Indonesia.

Penelitian ini merupakan uji klinis fase III tidak tersamar berpembanding yang membandingkan efektivitas gel ekstrak gambir 1% versus gel adapalene 0,1% sebagai terapi AV derajat ringan. Penelitian ini dilakukan pada bulan Mei hingga Agustus 2024 di Poliklinik Dermatologi Venereologi dan Estetika (DVE) RSMH Palembang terhadap 30 pasien AV derajat ringan yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel dikumpulkan berdasarkan *consecutive sampling*, kemudian terbagi menjadi kelompok A (gel ekstrak gambir 1%) dan kelompok B (gel adapalene 0,1%). Variabel keberhasilan terapi dinilai dengan menghitung jumlah lesi non-inflamasi (komedo terbuka,tertutup), inflamasi (papul, pustul), sebumeter dan indeks CAD pada *baseline*, minggu 4 dan 8. Efek samping akan dinilai pada kedua kelompok saat minggu 4 dan 8.

Distribusi jenis kelamin terbanyak pada perempuan, usia termuda 18 tahun dan tertua 39 tahun dengan rerata usia $24,87 \pm 5,51$. Sebanyak 18 subjek (60%) berpendidikan terakhir diploma-sarjana dan 15 subjek (50%) bekerja sebagai

pegawai swasta. Sebagian besar subjek memiliki kadar sebum normal (19 subjek, 63,3%).

Seluruh data *baseline* kedua kelompok diuji homogenitas dan didapatkan hasil tidak berbeda signifikan, kemudian dilakukan uji hipotesis *baseline* dengan minggu 4 dan *baseline* dengan minggu 8. Hasil uji hipotesis kelompok A dan B *baseline* dengan minggu 4 dan *baseline* dengan minggu 8 didapatkan penurunan signifikan pada jumlah komedo tertutup, papul, kadar sebum dan indeks CAD ($p < 0,05$). Sedangkan pada komedo terbuka, perbedaan signifikan dapat diamati hanya pada perbandingan *baseline* dengan minggu 8 baik kelompok A maupun B. Tidak ditemukan adanya perbedaan signifikan pada pustul baik perbandingan *baseline* dengan minggu 4 maupun dengan minggu 8 pada kedua kelompok. Tidak didapatkan perbedaan signifikan jumlah lesi non inflamasi, inflamasi, kadar sebum dan indeks CAD gel ekstrak gambir 1% versus gel adapalene 0,1% pada minggu 4 dan 8.

Efek samping ditemukan pada kedua kelompok (A=2, B=5) berupa rasa perih, eritema dan skuama. Keluhan dapat ditoleransi dan berkurang setelah minggu ke-2 penggunaan.

Hasil penelitian menunjukkan gel ekstrak gambir 1% memiliki efektivitas yang tidak berbeda signifikan dalam mengurangi jumlah lesi non inflamasi dan inflamasi, menurunkan kadar sebum, dan memperbaiki kualitas hidup dibandingkan gel adapalene 0,1%. Untuk menilai efektivitas jangka panjang dan keamanan jangka panjang, dibutuhkan jumlah sampel, multisenter dan durasi penelitian yang lebih lama.

SUMMARY

Acne vulgaris (AV) is a chronic inflammation of the pilosebaceous unit with pleomorphic lesions in the form of non-inflammatory (open and closed comedones) and inflammatory lesions (papules, pustules, nodules). Based on the *Global Burden of Disease* (GBD), AV ranks as the eighth most common disease in the world with a prevalence of 9.3% for all age groups. Based on medical record data at Mohammad Hoesin Hospital (RSMH) Palembang in 2021-2023, the number of visits was 124 cases.

Acne vulgaris has a multifaceted pathogenesis, but there are at least four main pathogenesis: hyperkeratinization of keratinocyte follicles, increased sebum production, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) bacteria, inflammation and immune response. Current therapeutic modalities aim to inhibit these pathogenesis. Based on Lehmann's classification, AV is classified into mild, moderate and severe grades. The classification can be used as a guideline to determine therapy and evaluate clinical improvement. The first choice of therapy for mild AV is topical retinoids such as tretinoin, adapalene, tazarotene and trifarotene. The development of new modalities in AV therapy remains challenging, especially in the phytopharmaceutical field.

Uncaria gambir Roxb (*U. gambir*) or gambier is an edible medicinal plant that widely used for topical and systemic treatment. Gambier contains active ingredients such as catechins, tannins, and quercetin. Gambier astringent, anti-inflammatory, and antimicrobial properties are thought to play a role in inhibiting AV pathogenesis. A pilot study of 22 patients with mild-moderate AV treated with

1% gambier extract gel was shown to reduce the number of non-inflammatory, inflammatory lesions and sebum levels.

Indonesia is currently intensifying the development of medicines derived from traditional plants, including gambier. Indonesia is the largest source of gambier in the world. The catechin content, which determines the quality of gambier, varies depending on the location of the gambier. Based on data from the Agroindustry Technology Assessment Centre in 2010, gambier from Babat Toman District, Musi Banyuasin Regency, South Sumatra has the highest catechin content (70-95%) compared to other production centers in Indonesia.

This study is a phase III open label clinical trial comparing the effectiveness of 1% gambier extract gel versus 0.1% adapalene gel as a therapy for mild AV. This study was conducted from May to August 2024 at the Dermatology Venereology and Aesthetics outpatient clinic of RSMH Palembang on 30 patients with mild AV who fulfilled the inclusion criteria. Samples were collected based on *consecutive sampling*, then divided into group A (1% gambier extract gel) and group B (0.1% adapalene gel). Treatment success variables were assessed by measuring the number of non-inflammatory lesions (open comedones, closed comedones), inflammatory lesions (papules, pustules), sebumeter and CAD index at *baseline*, week 4 and 8. Side effects will be evaluated in both groups at week 4 and 8.

Mostly samples were females with range age 18-39 years old ($\bar{x}=24.87\pm 5.51$). A total of 18 subjects (60%) had the last education diploma-bachelor and 15 subjects (50%) worked as private employees.

The *baseline* data of the two groups were tested for homogeneity and the results were not significantly different, then the statistical hypothesis testing was

carried out *baseline* with week 4 and *baseline* with week 8. The results from groups A and B *baseline* with week 4 and *baseline* with week 8 showed a significant decrease in the number of closed comedones, papules, sebum levels and CAD index ($p < 0.05$). Meanwhile, in open comedones, significant differences can be observed only in *baseline* compared to week 8 for both groups A and B. There was no significant difference in pustules in both *baseline* to week 4 and week 8 comparisons in both groups. There was no significant difference in the number of non-inflammatory, inflammatory lesions, sebum levels and CAD index of 1% gambier extract gel versus 0.1% adapalene gel at weeks 4 and 8.

Side effects found in both groups (A=2, B=5) included stinging, erythema and scaling. These side effects were tolerable and resolved after the second week of use.

The effectiveness of 1% gambier extract gel versus 0.1% adapalene gel showed not only non-significant difference in reduced the number of lesions and sebum levels but also improved quality of life. To assess long-term effectiveness and safety studies with larger sample size, multicenter, longer follow up are needed.

ABSTRAK

Latar belakang: Akne vulgaris (AV) merupakan penyakit radang kronik unit pilosebacea dengan lesi pleomorfik yang dapat mengganggu kualitas hidup penderitanya, sehingga tatalaksana yang tepat menjadi hal penting untuk memperbaiki kualitas hidup pasien. Adapalene merupakan terapi pilihan utama pada AV derajat ringan, tetapi dapat berpotensi menimbulkan efek samping seperti eritema, deskuamasi, kering gatal dan rasa terbakar. Pengembangan modalitas terapi AV berfokus untuk menghambat patogenesisnya. Ekstrak gambir dipercaya bermanfaat sebagai *astringent*, anti-inflamasi dan antibakteri, sehingga diduga dapat bermanfaat sebagai terapi AV.

Tujuan: Mengetahui efektivitas gel ekstrak gambir 1% versus gel adapalene 0,1% terhadap pengobatan AV derajat ringan.

Metode: Uji klinis fase III acak tidak tersamar, di Poliklinik Dermatologi Venereologi dan Estetika RSMH Palembang periode Mei-Agustus 2024. Sebanyak 30 subjek dikumpulkan menggunakan Teknik *consecutive sampling*. Parameter penilaian penelitian dengan menghitung jumlah lesi non-inflamasi (komedo terbuka/tertutup), inflamasi (papul/pustul), kadar sebum dan indeks *cardiff acne disability* pada *baseline*, minggu 4 dan 8.

Hasil: Terjadi penurunan signifikan kelompok A dan B pada jumlah komedo tertutup, papul, kadar sebum dan indeks CAD pada minggu 4 dan 8 ($p < 0,05$). Sedangkan pada komedo tertutup, penurunan signifikan kelompok A dan B terjadi pada minggu 8 ($p < 0,05$). Tidak terjadi perubahan signifikan jumlah pustul pada kelompok A dan B ($p > 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan signifikan hasil terapi kelompok A dan B ($p > 0,05$).

Kesimpulan: Gel ekstrak gambir 0,1% memiliki efektifitas yang sama dengan gel adapalene 1% dalam mengurangi lesi non inflamasi dan inflamasi, menurunkan kadar sebum dan memperbaiki kualitas hidup pasien berdasarkan indeks CAD.

Kata kunci: gambir, akne vulgaris derajat ringan, efikasi, adapalene

ABSTRACT

Background: Acne vulgaris (AV) is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit characterized by pleomorphic lesions that can disrupt the quality of life of sufferers, therefore the right management is important to improve the quality of life of patients. Adapalene is the first line of treatment for mild AV, but can lead side effects such as erythema, desquamation, tingling and burning. The current development of therapeutic modalities for AV focuses on inhibiting its pathogenesis. Gambier extract is believed to be an *astringent*, anti-inflammatory and antibacterial, hence it is potential to be effective for AV therapy.

Objective: To evaluate the effectiveness of 1% gambier extract gel versus 0.1% adapalene gel on the treatment of mild AV.

Methods: An open-label, randomized, phase III clinical trial was conducted at the Dermatology, Venereology, and Aesthetics outpatient clinic of RSMH Palembang from May to August 2024. Consecutive sampling was used to recruit a total of 30 subjects. The variables assessed in this study included the number of non-inflammatory lesions (open/closed comedones), inflammatory lesions (papules/pustules), sebum levels, and the *cardiff acne disability index*, measured at baseline, and at weeks 4 and 8.

Results: There was a significant decrease in the number of closed comedones, papules, sebum levels, and CAD index in groups A and B at weeks 4 and 8 ($p < 0.05$). A significant decrease in closed comedones was observed in groups A and B at week 8 ($p < 0.05$). There was no significant difference in the number of pustules between groups A and B ($p > 0.05$). Additionally, no significant difference was found in the efficacy of therapy between groups A and B ($p > 0.05$).

Conclusion: The 1% gambier extract gel was as effective as 0.1% adapalene gel in reducing non-inflammatory and inflammatory lesions, lowering sebum levels, and improving patients quality of life based on the CAD index.

Keywords: gambier, mild acne vulgaris, efficacy, adapalene

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
UCAPAN TERIMA KASIH	iii
RINGKASAN	ix
SUMMARY	xii
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
DAFTAR ISI.....	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xxii
DAFTAR TABEL	xxiii
DAFTAR LAMPIRAN	xxiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xxv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 LATAR BELAKANG	1
1.2 RUMUSAN MASALAH.....	3
1.3 TUJUAN PENELITIAN.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 MANFAAT PENELITIAN	4
1.4.1 Manfaat Institusi	4
1.4.2 Manfaat Praktisi.....	4
1.4.3 Manfaat Masyarakat.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5

2.1 AKNE VULGARIS	5
2.1.1 Epidemiologi.....	5
2.1.2 Patogenesis.....	6
2.1.3 Manifestasi Klinis	8
2.1.3.1 Lesi non-inflamasi	8
2.1.3.2 Lesi inflamasi	9
2.1.4 Derajat Keparahan AV.....	9
2.1.5. Indeks Kualitas Hidup.....	10
2.1.6 Tatalaksana	10
2.2 ADAPALENE.....	10
2.2.1 Farmakokinetik dan Farmakodinamik	12
2.2.2. Mekanisme Kerja	12
2.2.3 Efek Samping.....	14
2.3 <i>UNCARIA GAMBIR (U. GAMBIR) ROXB</i>	14
2.3.1 Mekanisme Kerja Ekstrak Gambir pada AV	15
2.3.1.1 <i>Astringent</i>	15
2.3.1.2 Anti-inflamasi.....	16
2.3.1.3 Antimikroba.....	16
2.3.2 Efek Samping.....	18
2.4 KERANGKA TEORI	18
2.4.1 Penjelasan Kerangka Teori	18
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	19
3.1 KERANGKA KONSEP.....	19
3.2 PENJELASAN KERANGKA KONSEP.....	19

3.3 HIPOTESIS PENELITIAN	20
BAB IV METODE PENELITIAN	21
4.1 RANCANGAN PENELITIAN.....	21
4.2 TEMPAT DAN WAKTU	21
4.2.1 Tempat	21
4.2.2 Waktu.....	21
4.3 POPULASI, SAMPEL, DAN BESAR SAMPEL PENELITIAN	21
4.3.1 Populasi Penelitian.....	21
4.3.2 Sampel Penelitian.....	21
4.3.3 Besar Sampel	22
4.3.4 Cara Pengambilan Sampel	22
4.4 SELEKSI PESERTA PENELITIAN	22
4.4.1 Kriteria Inklusi	22
4.4.2 Kriteria Eksklusi	22
4.4.3 Kriteria <i>Drop Out</i>	23
4.5. VARIABEL PENELITIAN	23
4.5.1. Variabel Bebas	23
4.5.2. Variabel Terikat	23
4.5.3. Kovariabel.....	23
4.6. DEFINISI OPERASIONAL	23
4.7. PROSEDUR PENELITIAN	25
4.7.1. Penyediaan Bahan Penelitian.....	25
4.7.1.1. Gel ekstrak gambir 1%	25
4.7.1.2. Gel adapalene 0,1 %.....	25

4.7.2. Pengelompokan Bahan Penelitian.....	25
4.7.3. Aplikasi Bahan Penelitian.....	25
4.7.4. Prosedur Pengamatan AV	26
4.7.4.1. Evaluasi awal (<i>baseline</i>).....	26
4.7.4.2. Evaluasi pekan ke-4.....	27
4.7.4.3. Evaluasi pekan ke-8.....	27
4.7.5. Parameter Keberhasilan	27
4.8. PENGOLAHAN DATA DAN ANALISIS STATISTIK	28
4.8.1. Pengolahan Data	28
4.8.2 .Analisis Data.....	28
4.8.2.1. Analisis data deskriptif.....	28
4.8.2.2. Analisis data bivariat dan multivariat.....	28
4.9. KERANGKA OPERASIONAL	30
4.10. PERSONALIA/ORGANISASI PENELITIAN	31
4.11. KONFLIK KEPENTINGAN.....	31
4.12. JUSTIFIKASI ETIK	31
BAB V HASIL DAN ANALISIS.....	32
5.1. KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN.....	32
5.2. EFEKTIVITAS OBAT TERHADAP AV	33
5.2.1. Jumlah Lesi	34
5.2.1.1. Lesi non-inflamasi	34
5.2.1.2. Lesi inflamasi	35
5.2.2. Kadar Sebum.....	35
5.2.3. Indeks CAD	36

5.2.4. Perbandingan Kelompok A dan B <i>Baseline</i> , Minggu 4 dan 8	36
5.2.5. Analisis Perbandingan Efektivitas Kelompok A Versus B.....	36
5.3. EFEK SAMPING.....	37
BAB VI PEMBAHASAN.....	39
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
DAFTAR PUSTAKA.....	51
LAMPIRAN.....	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Patogenesis AV.....	6
Gambar 2.2. Jalur biologis retinoid alami dan target sasaran retinoid sintetik	13
Gambar 2.3. Mekanisme antimikroba katekin	17
Gambar 2.4. Bagan kerangka teori	18
Gambar 3.1. Bagan kerangka konsep	19
Gambar 4.1. Bagan kerangka operasional	29
Gambar 5.1. Perbandingan efektivitas kelompok A dan B	37

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Kriteria derajat keparahan AV berdasarkan Lehmann.....	10
Tabel 2.2. Algoritma tatalaksana AV.....	11
Tabel 4.1. Definisi operasional.....	23
Tabel 5.1. Karakteristik subjek penelitian.....	33
Tabel 5.2. Perbandingan <i>baseline</i> data kelompok A dan B.....	34
Tabel 5.3. Perbandingan efektivitas kelompok A dan B <i>baseline</i> dengan minggu 4 dan 8.....	38
Tabel 5.4. Perbandingan efektivitas kelompok A versus B	38

LAMPIRAN

Lampiran 1. Penjelasan terhadap subjek penelitian	56
Lampiran 2. Persetujuan setelah penjelasan (<i>informed consent</i>)	58
Lampiran 3. Persetujuan tindakan medis	62
Lampiran 4. Formulir persetujuan pengambilan foto.....	63
Lampiran 5. Status penelitian.....	64
Lampiran 6. Indeks <i>cardiff acne disability (CAD) 2021 updated versions</i>	68
Lampiran 7. Lembar efek samping obat.....	69
Lampiran 8. Uji determinasi bahan baku	70
Lampiran 9. Penyediaan bahan penelitian.....	71
Lampiran 10. Dokumentasi tanaman gambir	72
Lampiran 11. Dokumentasi pembuatan ekstrak gambir 0,1%	73
Lampiran 12. Validasi sebumeter.....	74
Lampiran 13. Standar prosedur operasional dokumentasi foto.....	75
Lampiran 14. Sertifikat layak etik.....	78
Lampiran 15. <i>Good clinical practice</i>	79
Lampiran 16. Dokumentasi penelitian	80
Lampiran 17. Foto klinis pasien	81
Lampiran 18. Brosur penelitian.....	83

DAFTAR SINGKATAN

AV	: akne vulgaris
CAD	: <i>cardiff acne disability</i>
COX-2	: <i>cyclooxygenase-2</i>
CRABP	: <i>cytosolic retinoic acid-binding protein</i>
5 α -DHT	: <i>5α-dihydrotestosterone</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
DHEAS	: <i>dehydroepiandrosterone</i>
DVE	: Dermatologi Venereologi dan Estetika
EC	: <i>epicatechin</i>
ECG	: <i>epicatechin gallate</i>
EGC	: <i>epigallocatechin</i>
EGCG	: <i>epigallocatechin-3-gallate</i>
FDA	: <i>food and drug administration</i>
FTU	: <i>fungertip unit</i>
GBD	: <i>global burden disease</i>
IL	: interleukin
IGH-1	: <i>insulin growth hormone-1</i>
IKHD	: indeks kualitas hidup dermatologi
PPAR	: <i>peroxisome proliferator-activated receptors</i>
<i>P. acnes</i>	: <i>Propionibacterium acnes</i>

PI3K-Akt-	:	<i>phosphoinositide 3-kinase-Akt-mammalian target of</i>
mTORC1		<i>rapamycin complex 1</i>
RAR	:	<i>retinoic acid receptor</i>
ROS	:	<i>reactive oxygen species</i>
RSMH	:	Rumah Sakit Mohammad Hoesin
TLR	:	<i>toll-like receptor</i>
TNF	:	<i>tumor necrosis factor</i>
<i>U. gambir</i>	:	<i>Uncaria gambir</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Akne vulgaris (AV) merupakan radang kronik unit pilosebacea dengan manifestasi pleomorfik.¹ Prevalensi AV bervariasi, secara global prevalensi AV tahun 2019 didapatkan 231 juta kasus dengan jumlah perempuan lebih banyak.² Prevalensi AV di Amerika Serikat³ dan China⁴ kisaran 50 juta dan 49 juta kasus. Di Indonesia prevalensi AV sebanyak 80-100% populasi.⁵ Angka kunjungan AV di Rumah Sakit Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang pada tahun 2021-2023 sebanyak 124 kasus.* Meskipun AV tidak mengancam nyawa, tetapi dapat berdampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien seperti menyebabkan stres, kecemasan, depresi, rendah diri, hingga menarik diri dari lingkungan sosial.¹

Empat patogenesis utama pada AV yaitu hiperkeratinisasi folikel keratinosit, peningkatan produksi sebum, bakteri *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), inflamasi dan respons imun tubuh.^{1,6} Modalitas terapi yang ada saat ini ditujukan untuk menghambat patogenesis tersebut. Terapi AV terbagi berdasarkan derajat keparahannya. Klasifikasi Lehmann membagi derajat keparahan AV menjadi 3 ringan, sedang, dan berat yang menjadi panduan pemberian terapi AV. Sampai saat ini retinoid topikal merupakan terapi utama AV derajat ringan yang berperan sebagai antiproliferasi, keratolitik, *astringent*, dan anti-inflamasi.¹ Retinoid topikal merupakan derivat vitamin A dengan mekanisme kerja pada abnormalitas proliferasi dan diferensiasi keratinosit serta efek anti-inflamasi.^{3,7} Terdapat 4 jenis retinoid topikal yang telah disetujui food and drug administration (FDA) sebagai

terapi AV yaitu tretinoin, adapalene, tazarotene, dan trifarotene.^{1,3} Hanya tretinoin dan adapalene yang telah tersedia di Indonesia.⁸

Adapalene merupakan retinoid generasi ketiga dengan efek samping lebih ringan dibanding generasi sebelumnya.⁷ Adapalene baik dalam sediaan gel, krim, lotion dengan konsentrasi 0,1 dan 0,3% terbukti efektif menurunkan inflamasi dan total lesi pada AV. Pada penelitian tersebut dilaporkan beberapa efek samping seperti eritema, pengelupasan kulit (deskuamasi), kulit kering, gatal, dan rasa terbakar.⁹⁻¹¹ Food and drug administration mengkategorikan adapalene sebagai kategori C, tetapi belum ada penelitian yang menemukan efek teratogenik akibat penggunaan adapalene pada ibu hamil.¹² Sampai saat ini berbagai modalitas terapi baru untuk AV masih terus dikembangkan termasuk diantaranya obat fitofarmaka.

Berdasarkan Undang-Undang No. 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan dan Peraturan Pemerintah RI No. 103 Tahun 2014 perihal Pelayanan Kesehatan Tradisional Indonesia mulai menggiatkan pengembangan terhadap tanaman obat, salah satunya gambir. Indonesia merupakan negara tropis sebagai penghasil *Uncaria gambir* Roxb (*U. gambir*) atau gambir terbanyak di dunia.¹³ Gambir telah banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai bahan baku industri, bahan pelengkap makanan, dan obat tradisional.¹⁴⁻¹⁶ Gambir mengandung senyawa kimia seperti flavonoid (katekin, epikatekin, dan asam kafeat), tanin, asam kuinat, kuersetin, dan derivat prenil resorsinol. Katekin dan polifenol merupakan kandungan paling banyak ditemukan dalam gambir.¹³ Kandungan tersebut dapat memberikan efek sebagai *astringent*, anti-inflamasi, dan antimikroba yang diduga dapat bermanfaat terhadap AV.¹⁷

Pada penelitian *in vitro*, ekstrak gambir 1% terbukti membentuk zona hambat terhadap bakteri *P. acnes*.¹⁸ Penelitian pilot terhadap 22 pasien AV derajat ringan-sedang yang diterapi gel ekstrak gambir 1% didapatkan sebanyak 77,2% mengalami perbaikan klinis.¹⁷

Hingga saat ini belum ada penelitian yang membandingkan efektivitas gel ekstrak gambir 1% dengan terapi standar AV, sehingga dilakukan penelitian klinis mengenai “**Efektivitas Gel Ekstrak Gambir (*Uncaria gambir* Roxb) 1% versus Gel Adapalene 0,1% terhadap Akne Vulgaris Derajat Ringan**”.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Bagaimana efektivitas gel ekstrak gambir 1% versus gel adapalene 0,1% terhadap AV derajat ringan?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

1.3.1.1. Mengetahui efektivitas gel ekstrak gambir 1% versus gel adapalene 0,1% terhadap pengobatan AV derajat ringan.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Menentukan efektivitas gel ekstrak gambir 1% versus gel adapalene 0,1% terhadap pengobatan AV derajat ringan.

1.3.2.2. Menentukan pengaruh gel ekstrak gambir 1% versus gel adapalene 0,1% terhadap jumlah lesi AV non-inflamasi dan inflamasi.

1.3.2.3. Menentukan pengaruh gel ekstrak gambir 1% versus gel adapalene 0,1% terhadap kadar sebum.

1.3.2.4. Membandingkan kualitas hidup pasien AV yang diterapi dengan gel ekstrak gambir 1% versus gel adapalene 0,1%.

1.3.2.5. Mengidentifikasi efek samping gel ekstrak gambir 1% pada pengobatan AV derajat ringan.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1.4.1. Untuk Institusi

1.4.1.1. Menambah ilmu pengetahuan mengenai peran gel ekstrak gambir 1% terhadap AV.

1.4.1.2. Sebagai panduan untuk penelitian lain yang lebih besar mengenai penggunaan gel ekstrak gambir 1% terhadap AV.

1.4.1.3. Menambah pemanfaatan kekayaan sumber daya alam Indonesia di bidang fitofarmaka.

1.4.2. Untuk Praktisi

1.4.2.1. Gel ekstrak gambir 1% dapat dipertimbangkan sebagai salah satu pilihan terapi topikal pada AV derajat ringan.

1.4.3. Untuk Masyarakat

1.4.3.1. Gel ekstrak gambir 1% dapat digunakan sebagai salah satu pilihan terapi AV.

DAFTAR PUSTAKA

1. Goh C, Cheng C, Agak G, Zaenglein A, Graber E, Thiboutot D, dkk. Acne vulgaris. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, dkk, penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Education; 2019. h. 1391–418.
2. Institute for Health Metrics and Evaluation. Acne vulgaris-level 3 cause [Serial dalam internet]. 2019. [Disitasi 26 April 2024]. Tersedia di: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/202-acne-vulgaris-level-3-disease>.
3. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM, dkk. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(5):1006.e1-30.
4. Wang Y, Xiao SX, Ren JW, Zhang YF. Analysis of the epidemiological burden of acne vulgaris in China based on the data of global burden of disease 2019. *Front Med*. 2022;9:939584.
5. Sutrisno AR, Jusuf NK, Putra IB. Correlation between stress scale and severity of acne vulgaris. *Bali Med J*. 2020;9(1):376–9.
6. Layton A, Eady E, Zouboulis C. Acne. Dalam: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, penyunting. *Rook's Textbook of Dermatology*. Edisi ke-9. New Delhi: Blackwell Publishing; 2016. h. 90.1-49.
7. Irby CE, Yentzer BA, Feldman SR. A review of adapalene in the treatment of acne vulgaris. *J Adolesc Health*. 2008;43(5):421–4.
8. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Daftar produk BPOM [Serial dalam internet]. 2024. [Disitasi 22 April 2024]. Tersedia di: https://cekbpom.pom.go.id/search_home_produk
9. Ellis CN, Millikan LE, Smith EB, Chalker DM, Swinyer LJ, Katz IH, dkk. Comparison of adapalene 0.1% solution and tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1998;139(52):41–7.
10. Grosshans E, Marks R, Mascaro JM, Torras H, Meynadier J, Alirezai M, dkk. Evaluation of clinical efficacy and safety of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in the treatment of acne vulgaris, with particular reference to the onset of action and impact on quality of life. *Br J Dermatol*. 1998;139(52):26–33.
11. Thiboutot D, Pariser DM, Egan N, Flores J, Herndon JH, Kanof NB, dkk. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: A multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(2):242–50.
12. Weiss J, Mallavalli S, Meckfessel M, Griffin S, Wagner N. Safe use of adapalene 0.1 % gel in a non-prescription environment. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(12):1330–5.

13. Hilmi H, Rahayu D. Artikel tinjauan: Aktivitas farmakologi gambir (*Uncaria gambir* Roxb). *Farmaka*. 2018;16(2):134–41.
14. Qin N, Lu X, Liu Y, Qiao Y, Qu W, Feng F, dkk. Recent research progress of *Uncaria spp.* based on alkaloids: Phytochemistry, pharmacology and structural chemistry. *Eur J Med Chem*. 2021;15(210):112960.
15. Munggari IP, Kurnia D, Deawati Y, Julaeha E. Current research of phytochemical, medicinal and non-medicinal uses of *Uncaria gambir* Roxb.: A review. *Molecules*. 2022;27(19):6551.
16. Sari AL, Deynilisa S. Efektivitas kumur-kumur air rebusan getah gambir untuk pengobatan gingivitis. *JKGM*. 2019;1(2):17–20.
17. Saputra MAR, Kurniawati Y, Argentina F, Bahar E, Shiyan S. Efek gel ekstrak gambir (*Uncaria gambir* (hunter) roxb) 1% terhadap akne vulgaris derajat ringan-sedang [Tesis]. Palembang: Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya;2023.
18. Putri LE, Kamal S, Sara S. Formulasi dan uji aktivitas antibakteri sediaan gel dari ekstrak gambir terpurifikasi terhadap bakteri *Propionibacterium acnes*. *JSL*. 2022;7(11):16151–7.
19. Vasam M, Korutla S, Bohara RA. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. *Biochem Biophys Rep*. 2023;36:101578.
20. Wiraputranto MC, Sitohang IBS, Budianti WK, Sampurna AT. Acne vulgaris medicament management in Indonesia and the efficacy of various therapeutic regimens. *Open Access Maced J Med Sci*. 2023;11(F):245–52.
21. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, dkk. Management of acne: A report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1 Suppl):S1-37.
22. PERDOSKI. Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi Indonesia. Jakarta: PERDOSKI, 2024.
23. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: A methodologic review. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2):231–40.
24. Bae IH, Kwak JH, Na CH, Kim MS, Shin BS, Choi H. A Comprehensive review of the acne grading scale in 2023. *Ann Dermatol*. 2024;36(2):65–73.
25. Alsulaimani H, Kokandi A, Khawandanh S, Hamad R. Severity of acne vulgaris: A comparison of two assessment methods. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;28(13):711–6.
26. Piskin S, Uzunali E. A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(4):621–4.
27. Rusu A, Tanase C, Pascu GA, Todoran N. Recent advances regarding the therapeutic potential of adapalene. *Pharmaceuticals*. 2020;13(9):217.

28. Jones J. Principles of topical therapy. Dalam: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, penyunting. Rook's Textbook of Dermatology. Edisi ke-9. New Delhi: Blackwell Publishing;2016. h. 18.1-37.
29. Allec J, Chatelus A, Wagner N, Sophia Antipolis M. Skin distribution and pharmaceutical aspects of adapalene gel. J Am Acad Dermatol. 1997;36(6):S119–25.
30. Grewal P, Motamedi M, Chehade A, Sanghera R. A clinician's guide to topical retinoids. JCMS. 2022;26(1):71–8.
31. Sami N, Feld S. Topical retinoids. Dalam: Wolverson S, Wu J, penyunting. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy. Edisi ke-4. Philadelphia: Elsevier;2020. h. 528–40.
32. Amos. Kandungan katekin gambir sentra produksi di Indonesia. Jurnal Standardisasi. 2010;12(3):149–55.
33. Sidik M, Apriani DS. Prospek pengembangan getah gambir (*Uncaria gambir*) sebagai komoditi ekspor di Desa Toman Kecamatan Babat Toman Kabupaten Musi Banyuasin. Societa. 2019;7(2):142–51.
34. Kurokawa I, Nakase K. Recent advances in understanding and managing acne. F1000Res. 2020;29(9):F1000
35. Yoon JY, Kwon HH, Min SU, Thiboutot DM, Suh DH. Epigallocatechin-3-gallate improves acne in humans by modulating intracellular molecular targets and inhibiting *P. acnes*. J Invest Dermatol. 2013;133(2):429–40.
36. Koch W, Zagórska J, Marzec Z, Kukula-Koch W. Applications of tea (*Camellia sinensis*) and its active constituents in cosmetics. Molecules.2019;24(23):4277-305
37. Nakano E, Kamei D, Murase R, Taki I, Karasawa K, Fukuhara K, dkk. Anti-inflammatory effects of new catechin derivatives in a hapten-induced mouse contact dermatitis model. Eur J Pharmacol. 2019;15(845):40–7.
38. Wu M, Brown AC. Applications of catechins in the treatment of bacterial infections. Pathogens. 2021;10(5):546.
39. Warnida H, Masliyana A, Akademi S, Samarinda F. Formulasi ekstrak etanol gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) dalam bedak anti jerawat. JIM. 2016;2(1):99–106.
40. Kaczmarek B. Tannic acid with antiviral and antibacterial activity as a promising component of biomaterials - A minireview. Materials. 2020;13(14): 3224.
41. International Labour Organization. International standard classification of occupation (ISCO) [Serial dalam internet]. 2023. [Disitasi 22 April 2024]. Tersedia di: <https://ilostat.ilo.org/resources/concepts-and-definitions/classification-occupation/>
42. Gogovor A, Zomahoun H, Ekanmian G, Adisso É, Deom T, Khadhraoui L, dkk. Sex and gender considerations in reporting guidelines for health research: A systematic review. Biol Sex Differ. 20;12(1):62.

43. Souza A, Strober B. Principles of topical therapy. Dalam: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, Wolff K, penyunting. Fitzpatrick's Dermatology. Edisi ke-8. New York: Mc Graw Hill; 2012. h. 2643–51.
44. Latter G, Grice JE, Mohammed Y, Roberts MS, Benson HAE. Targeted topical delivery of retinoids in the management of acne vulgaris: Current formulations and novel delivery systems. *Pharmaceutics*. 2019;11(10):490–515.
45. Anggraini D, Rahmawati N, Hafsa DS. Formulasi gel antijerawat dari ekstrak etil asetat gambir. *JPFI*. 2013;1(2):62–6.
46. Kawashima M, Harada S, Loesche C, Miyachi Y. Adapalene gel 0.1% is effective and safe for Japanese patients with acne vulgaris: A randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol Sci*. 2008;49(3):241–8.
47. Endly D, Miller R. Oily skin: A review of treatment Options. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;8(10):49–55.
48. Kirsten N, Mohr N, Augustin M. Prevalence and cutaneous comorbidity of acne vulgaris in the working population. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:1393–400.
49. Liauwarnardo A, Indiasuti D, Astari L, Setyaningrum T. The effects of hormonal factor on the degree of acne vulgaris severity. *BIKKK*. 2023;35(2):126–9.
50. Szepietowska M, Stefaniak AA, Krajewski PK, Matusiak L. Females may have less severe acne, but they suffer more: A prospective cross-sectional study on psychosocial consequences in 104 consecutive polish acne patients. *J Clin Med*. 2024;13(1):4.
51. Kutlu Ö, Karadağ AS, Wollina U. Adult acne versus adolescent acne: A narrative review with a focus on epidemiology to treatment. *An Bras Dermatol*. 2023;98(1):75–83.
52. Jaber R, Alnshash B, Mousa S, Fayoumi H, Al-Qaderi L, Zant A. The epidemiology of acne vulgaris among adolescents and young adults in Jordan University Hospital. *Open J Nurs*. 2020;10(4):353–66.
53. Heng AHS, Say YH, Sio YY, Ng YT, Chew FT. Epidemiological risk factors associated with acne vulgaris presentation, severity, and scarring in a Singapore Chinese population: A cross-sectional study. *Derm*. 2022;238(2):226–35.
54. Farhan M. The promising role of polyphenols in skin disorders. *Mol*. 2024;29(4):865–99.
55. Lim HJ, Kang SH, Song YJ, Jeon YD, Jin JS. Inhibitory effect of quercetin on *propionibacterium acnes*-induced skin inflammation. *Int Immunopharmacol*. 2021;96(1):107557.
56. Amer SS, Nasr M, Abdel-Aziz RTA, Moftah NH, El Shaer A, Polycarpou E, dkk. Cosm-nutraceutical nanovesicles for acne treatment:

- Physicochemical characterization and exploratory clinical experimentation. *Int J Pharm.* 2020;577:119092.
57. Tenaud I, Khammari A, Dreno B. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. *Exp Dermatol.* 2007;16(6):500–6.
58. Saric S, Notay M, Sivamani RK. Green tea and other tea polyphenols: Effects on sebum production and acne vulgaris. *Antioxidants.* 2016;6(1):2
59. Sato T, Akimoto N, Kitamura K, Kurihara H, Hayashi N, Ito A. Adapalene suppresses sebum accumulation via the inhibition of triacylglycerol biosynthesis and perilipin expression in differentiated hamster sebocytes in vitro. *J Dermatol Sci.* 2013;70(3):204–10.