

p-ISSN: 2962-4738 e-ISSN: 2962-4584

Vol. 3 No. 1 Januari 2024

EFEKTIVITAS PENGGUNAAN ZINC PADA ACNE VULGARIS: LITERATURE REVIEW

Cut Aqsa Dibintang Akbari, Ratih Pramuningtyas

Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

Email: j500180048@student.ums.ac.id , @rp110@ums.ac.id

Abstrak

Latar Belakang: Acne vulgaris (AV) merupakan penyakit inflamasi kronis pada unit kelenjar sebum dengan gambaran klinis berupa komedo, papula, pustula, nodul, dan jaringan parut. Penggunaan zinc pada acne vulgaris diduga memiliki kemampuan untuk memodulasi proses peradangan di kulit, menghambat proses kemotaksis leukosit di lesi acne, sintesis RBP, dan untuk menekan produksi sebum melalui efek anti-androgen. Tujuan: Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas penggunaan zinc pada acne vulgaris. Metode: Penelitian ini ditulis sebagai suatu literature review dengan metode analisis naratif menggunakan database meliputi PubMed, ScienceDirect, Google Scholar dengan menggunakan kata kunci (“Zinc”) AND (“Acne Vulgaris”). Kriteria Retriksi yaitu artikel penelitian tanpa batasan tahun, berbahasa Inggris ataupun Indonesia, desain studi kuantitatif, dan artikel penelitian yang membahas zinc dan acne vulgaris. Hasil : Jurnal yang diperoleh melalui 3 database sebanyak 1279 judul. Setelah melakukan screening, diperoleh 15 artikel yang sesuai kriteria restriksi. Hasil penelitian menunjukkan sebagian besar penggunaan zinc pada acne vulgaris memiliki efektivitas pada perbaikan baik acne vulgaris derajat ringan, sedang maupun berat. Efek penggunaan zinc mulai terlihat rata-rata pada minggu ke-6 hingga minggu ke-12. Kesimpulan : Bahwa penggunaan zinc pada acne vulgaris memiliki manfaat untuk penyembuhan acne vulgaris.

Kata Kunci: Acne Vulgaris, Zinc, Efektivitas.

Abstract

Background: Acne vulgaris (AV) is a chronic inflammatory disease of the sebum gland unit with clinical features of comedones, papules, pustules, nodules, and scar tissue. The use of zinc in acne vulgaris is thought to have the ability to modulate inflammatory processes in the skin, inhibit leukocyte chemotaxis in acne lesions, RBP synthesis, and to suppress sebum production through anti-androgen effects. Objective: This study was conducted to determine the effectiveness of the use of zinc in acne vulgaris. Method: This study was written as a literature review with a narrative analysis method using databases including PubMed, ScienceDirect, Google Scholar using the keywords (“Zinc”) AND (“Acne Vulgaris”). The restriction criteria are research articles with no year limit, in English or Indonesian, quantitative study designs, and research articles discussing zinc and acne vulgaris. Results: Journals obtained through 3 databases are 1279 titles. After screening, 15 articles were obtained that met the restriction criteria. The results showed that most of the use of zinc in acne vulgaris was effective in improving mild, moderate and severe acne vulgaris. The effect of using zinc began to be seen on average at week 6 to week 12. Conclusion: The use of zinc for acne vulgaris is beneficial in healing acne vulgaris.

Keywords: Acne Vulgaris, Zinc, Effectiveness.

PENDAHULUAN

Acne vulgaris adalah penyakit kulit obstruktif yang disebabkan oleh pori-pori yang tersumbat sehingga menimbulkan inflamasi kronik polisebaseus yang ditandai dengan komedo, papul, pustul, nodul, dan kista yang bisa menyebabkan terjadinya skar (Movita, 2013). Acne vulgaris merupakan penyakit yang dipengaruhi atau dicetuskan oleh banyak faktor, yaitu faktor genetik, lingkungan, hormonal, stres emosi, makanan, trauma, kosmetik, dan obat-obatan. Acne vulgaris yaitu suatu penyakit yang terjadi karena peradangan kronis dari folikel pilosebacea. Acne vulgaris biasa terjadi pada wajah, bahu, dada, lengan atas, dan punggung (Ayudianti and Indramaya, 2014).

Prevalensi acne vulgaris menyerang 9,4% populasi dunia, acne vulgaris menjadi penyakit kedelapan yang paling umum di seluruh dunia. Perempuan pada ras Afrika, Amerika, dan Hispanik mempunyai prevalensi cukup tinggi dengan rentang sekitar 37% dan 32%, selanjutnya untuk ras Asia yaitu sekitar 30%, sementara itu pada ras Kaukasia 24% dan pada India yaitu sekitar 23%. Ras Asia kerap mengalami lesi inflamasi daripada terjadi lesi komedonal, yaitu sekitar 20% sering terjadi lesi inflamasi dan sekitar 10% sering terjadi lesi komedonal. Selain itu juga untuk ras Kaukasia, acne komedonal menjadi sering terjadi daripada acne inflamasi dengan rentang 14% untuk acne komedonal dan 10% untuk acne inflamasi (Lynn et al., 2016). Didapatkan sebesar 85%-100% penduduk Indonesia mengalami acne vulgaris selama hidupnya (Nazaya et al., 2018).

Penyebab terjadinya acne vulgaris ada beberapa faktor yaitu akibat hipersekresi hormon androgen, meningkatnya sekresi sebum, bertambahnya jumlah *Propionibacterium acnes*, hiperkeratosis yang membentuk mikrokomedo dan meningkatnya respon inflamasi. Kebiasaan merokok dan paparan asap rokok dapat meningkatkan terjadinya acne vulgaris serta keparahannya. Paparan sinar matahari dapat menyebabkan munculnya acne vulgaris karena radiasi sinar ultra violet menyebabkan peroksidasi yang komedogenik dan reaksi inflamasi (Teresa, 2020).

Zinc adalah mikromineral esensial yang penting. Tubuh memerlukan mikromineral kurang lebih 100 mg setiap hari. Pada bagian tubuh manusia diperkirakan mengandung 2-2,5 gram zinc yang tersebar di beberapa organ seperti hati, pankreas, ginjal, otot, dan tulang (Hidayati et al., 2019). Zinc berperan penting dalam pembentukan sel darah merah, sebagai sintesis karbohidrat, protein, lipida dan asam nukleat untuk memperbaiki jaringan kulit yang rusak terutama pada proses penyembuhan luka. Zinc juga diperlukan untuk pembentukan epitel, sintesis kolagen dan menyatukan serat-serat kolagen pada proses penyembuhan luka. Zinc mempunyai peran esensial dalam fungsi tubuh (Herman, 2009). Mekanisme kerja zinc pada acne belum begitu jelas namun beberapa penelitian memperlihatkan bahwa zinc menurunkan jumlah asam lemak bebas dan populasi mikroba kulit, terutama *P. acnes*. Efek antimikrobal ini mungkin disebabkan oleh hambatan enzim lipase *P. acnes* oleh zinc. Zinc diduga memiliki kemampuan untuk memodulasi proses peradangan di kulit. Antigen *P. acnes* akan mengaktifkan TLR-2 dan memicu pelepasan IL-8 yang bersifat proinflamasi. Menurut Jarrousse bahwa garam zinc dapat menghambat ekspresi TLR-2 keratinosit secara *in vitro*. Zinc juga dapat menghambat proses kemotaksis leukosit di lesi acne. Mekanisme lain yaitu melibatkan retinol binding protein (RBP) yang berfungsi memindahkan vitamin A ke jaringan. Zinc penting untuk sintesis RBP dan untuk menekan produksi sebum melalui efek anti-androgen. Beberapa peneliti menemukan bahwa di dalam tubuh penderita akne kadar zinc nya lebih rendah dari normal (Satriyo and Rihatmadja, 2014).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode literature review atau tinjauan pustaka. Tinjauan pustaka adalah suatu metode yang sistematis untuk melakukan identifikasi terhadap karya-karya hasil penelitian dan pemikiran oleh para peneliti. Lokasi pencarian artikel review yang digunakan pada literature review kali ini ditujukan untuk seluruh ras dan etnis di dunia. Limitasi batas waktu pencarian berupa jurnal yang tidak dibatasi oleh waktu. Pencarian artikel review yang digunakan pada literature review ini menggunakan database berbasis online meliputi PubMed, Science Direct, dan Google Scholar, untuk mencari jurnal evidence based medicine dengan kata kunci pencarian "Zinc" AND "Acne Vulgaris".

Proses analisis data dimulai dengan ekstraksi data dengan membuat tabel yang berisi: nama penulis, tahun, judul penelitian, desain studi, metode penelitian, hasil penelitian. Artikel atau jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi diambil untuk dianalisis kemudian dirangkum. Penelitian telah mendapatkan

kelayakan izin dari tim KEPK Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta dengan nomor 3876/C.1/KEPK-FKUMSXI/2021.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses pencarian artikel dari PubMed, *Google Scholar*, dan *Science Direct* yaitu (n =1279) artikel kemudian dilakukan eliminasi data jurnal ganda (n = 80) dan dihasilkan (n = 1199) artikel untuk dilakukan *screening*. Pada *screening* judul didapatkan (n = 583) yang sesuai dengan mengeluarkan judul yang tidak relevan yaitu (n = 616), selanjutnya *screening* abstrak didapatkan (n = 342) yang sesuai dengan mengeluarkan abstrak yang tidak relevan yaitu (n = 241), *screening full-text* didapatkan (n = 15) untuk di analisis *review*.

Tabel 1. Hasil analisis naratif

| No | Penulis (Tahun) | Jumlah Subjek | Hasil |
|----|------------------------------------|------------------|--|
| 1 | (Chan <i>et al.</i> , 2017) | 168 | Hasil pada penelitian tersebut yaitu kelompok yang diberi dengan <i>lactoferin</i> , <i>vitamin e</i> , dan <i>zinc gluconate</i> menunjukkan penurunan presentase total lesi dalam 2 minggu (14,5%, P = 0,0120). Peningkatan pada minggu ke-6 sampai minggu ke-12 dan terjadi perubahan yang signifikan pada minggu ke-10 yaitu (28,5%, P < 0,0001). |
| 2 | (Dreno <i>et al.</i> , 2001) | 318 | Hasil analisis yang didapatkan yaitu presentase pasien yang diberikan <i>zinc gluconate</i> mengalami penurunan inflamasi lesi pada wajah 31,2%. Keberhasilan klinis <i>zinc gluconate</i> adalah diperoleh hasil 42% pada wanita dan 18% pada pria (p= 0,02) |
| 3 | (Michaëlsson <i>et al.</i> , 1977) | 64 | Efek setelah 12 minggu pengobatan yaitu didapatkan hasil perbaikan dengan yang dirawat menggunakan <i>zinc</i> saja dan yang dirawat dengan <i>zinc</i> ditambah vitamin A. Presentase perbaikan setelah 8 sampai 12 minggu mengalami perbaikan <i>pustule</i> dan <i>infiltrate</i> yang menghilang pada pasien. Komedo menurun menjadi 44% pada mereka yang hanya diberi <i>zinc</i> dan 27% pada mereka yang diberikan <i>zinc</i> dan vitamin A. |

| | | | |
|----|------------------------------------|-----|---|
| 4 | (Habbema <i>et al.</i> , 1989) | 122 | Pengurangan nodul dan macula hanya pada kelompok <i>zineryt</i> yaitu ($P < 0.01$), pengurangan lesi yang meradang adalah 85% untuk <i>zineryt</i> . |
| 5 | (Hillstrom <i>et al.</i> , 1977) | 91 | Setelah 12 minggu pengobatan dengan <i>zinc sulphate</i> 75% pasien puas dengan hasil terapi. Peneliti menjelaskan bahwa <i>zinc</i> berperan penting untuk mempertahankan kadar normal vitamin A dalam darah. |
| 6 | (Michaelsson <i>et al.</i> , 1977) | 40 | Perubahan sekitar 50% terlihat pada minggu ke-4 untuk <i>zinc</i> dan <i>oxytetracycline</i> , perubahan masing-masing terlihat pada minggu ke-12. Pemberian <i>zinc</i> dan <i>oxytetracycline</i> terdapat penurunan kurang lebih 50% selama 12 minggu. |
| 7 | (Olsen, 1982) | 30 | Hasil yang diperoleh yaitu pada minggu ke-12 kedua kelompok menunjukkan penurunan pada <i>papule, pustule</i> , dan komedo tertutup. Jumlah rata-rata komedo terbuka hampir sama dengan pasien yang mendapatkan <i>zinc</i> . |
| 8 | (Cunliffe <i>et al.</i> , 1979) | 48 | Perubahan pada <i>zinc</i> yang signifikan adalah pengurangan <i>pustule</i> setelah bulan ke-3. |
| 9 | (Feucht <i>et al.</i> , 1980) | 141 | Salah satu pertimbangan yaitu <i>erythromicin</i> topikal atau <i>zinc acetate</i> memberikan efek penghambatan pada beberapa tahap proses pembentukan komedo. |
| 10 | (Sayyafan <i>et al.</i> , 2020) | 102 | Hasil yang didapatkan dari studi buta ganda ini dilakukan untuk menilai kemampuan 2% w/w <i>gel erythromicin</i> dengan dan tanpa <i>zinc acetate</i> (Formulasi A dan B). Perbedaan antara keduanya kelompok tidak signifikan ($P\text{-value} = 0,292$, $t=1,06$, $df= 92,02$). |

| | | | |
|----|--------------------------------------|-----|--|
| 11 | (Weimar <i>et al.</i> , 1978) | 52 | Pada minggu ke-12 terdapat penurunan 37% jumlah <i>pustule</i> kelompok <i>zinc</i> . Komedo dan <i>papule</i> menurun 47% Penurunan <i>infiltrate</i> terdapat pada <i>zinc</i> yaitu 70%. |
| 12 | (Bilgiç <i>et al.</i> , 2015) | 106 | Hubungan antara kadar <i>zinc erythrocytes</i> dan keparahan jerawat juga dinilai sendiri untuk kedua jenis kelamin dan tidak ada hubungan itu diamati baik untuk perempuan (rs 0,23 dan p 0,080) atau laki-laki (rs 0,07 dan p 0,725). |
| 13 | (Strauss <i>and</i> Stranieri, 1984) | 22 | Selama periode pengobatan pengurangan yang signifikan (p <0,05) dalam jumlah <i>P.acne</i> diamati untuk pasien yang menerima <i>erythromicin / lotion zinc</i> . Setelah 10 minggu pengobatan, pengurangan yaitu rata-rata dari 1,64. |
| 14 | (Chassard <i>et al.</i> , 2006) | 24 | Selama perawatan 5 hari periode konsentrasi plasma residu rata-rata <i>clindamycin</i> selalu antara 22% dan 37% lebih rendah dengan <i>zinc/gel clindamycin</i> dibandingkan dengan <i>lotion clindamycin</i> . |
| 15 | (Papageorgiou <i>and</i> Chu, 2000) | 45 | Sekali lagi peningkatan yang dicapai oleh <i>Nels cream</i> dan 5% <i>benzoyl peroxide cream</i> secara signifikan lebih unggul daripada kontrol pada minggu ke-4 (P <0,01) dan minggu ke-8 (P <0,01) tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan pada minggu ke-4 atau pada minggu ke-8 antara dua agen aktif. |

Berdasarkan hasil pencarian didapatkan 15 artikel yang memenuhi kriteria dengan beberapa desain penelitian yaitu penelitian gabungan dengan menggunakan desain *Randomized Controlled Trial*, *Double-blind*, *Placebo Controlled Trial*, *Parallel-group*, *Open-label*, *Randomized Cross Over*. Sampel yang digunakan sangat bervariasi pada tiap penelitian dan didapatkan hasil 12 artikel penelitian mengenai penggunaan *zinc* pada *acne vulgaris* berpengaruh terhadap perbaikan *papule*, *pustule*, dan *infiltrate*, sementara 2 artikel penelitian menunjukkan hasil yang kurang signifikan dan 1 artikel penelitian menunjukkan hasil yang tidak berkaitan mengenai kadar *zinc* di dalam tubuh. Pada 2 penelitian menetapkan kriteria sampel yaitu dengan *acne vulgaris* derajat ringan hingga sedang, selanjutnya 3 penelitian dengan kriteria sampel *acne vulgaris* derajat ringan hingga berat, dan 1 penelitian menetapkan kriteria sampel yaitu *acne vulgaris* derajat ringan dengan minimal 5 lesi serta 1 penelitian dengan derajat *acne vulgaris* sedang hingga berat. Lamanya penelitian pada artikel berbeda-beda dengan rentang waktu pada minggu ke-6 hingga minggu ke-12. Pemberian topikal *zinc* terdapat pada 6 penelitian dan pemberian oral *zinc* terdapat pada 8 penelitian serta 1 penelitian mengenai kadar *zinc* didalam tubuh.

Keseluruhan Berdasarkan 12 artikel penelitian yang sudah dianalisis penggunaan *zinc* pada *acne vulgaris* berpengaruh pada penyembuhan *acne vulgaris* baik secara oral maupun topikal dan dikombinasi maupun tidak. *Acne vulgaris* disebabkan oleh hipersekresi hormon androgen, meningkatnya sekresi sebum, bertambahnya jumlah *Propionibacterium acnes*, hiperkeratosis yang membentuk mikrokomedo dan meningkatnya respon inflamasi, paparan sinar matahari dapat menyebabkan munculnya *acne vulgaris* karena radiasi sinar ultra violet menyebabkan peroksidasi yang komedogenik dan reaksi inflamasi. Hal tersebut bisa diatasi dengan penggunaan *zinc* baik secara topikal maupun oral karena mekanisme dari *zinc* dalam pengobatan *acne vulgaris* bertindak langsung pada keseimbangan inflamasi mikroba dan memfasilitasi penyerapan antibiotik bila digunakan dalam kombinasi. *Zinc* topikal dengan atau tanpa kombinasi dengan agen lain efektif untuk mengurangi (*P.acnes*) dengan menghambat (*P.acnes*) lipase dan kadar asam lemak bebas, selain itu pada beberapa usulan mekanisme *zinc* pada *acne vulgaris* adalah penekanan produksi sebum oleh anti-androgeniknya Gupta *et al.* (2014), hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Chan *et al.* (2017) dilakukan penelitian oral *zinc* yang dikombinasikan dengan *lactoferin* dan *vitamin e* dibandingkan dengan *placebo*, penelitian ini menunjukkan hasil perbaikan *acne vulgaris* mulai minggu ke-6 hingga minggu ke-12 dan terjadi perubahan yang signifikan pada minggu ke-10 yaitu 28,5%. Analisis yang dilakukan Chan berdasarkan jenis kelamin terdapat perbedaan kemanjuran pemberian *zinc* yang dikombinasikan yaitu pada pria dan wanita dengan hasil pria menunjukkan perubahan lesi 19,6% dimulai pada minggu ke-10, wanita menunjukkan perubahan lesi 23% dimulai pada minggu ke-2. Pengurangan komedo pada wanita yaitu 21%, mulai minggu ke-2 dan paling besar pada minggu ke-10 yaitu 44%, sementara pria pada minggu ke-12 yaitu 19%. Penelitian selanjutnya oleh Habbema *et al.* (1989) dilakukan penelitian 4% *erythromycin* yang dikombinasi dengan *zinc* dibandingkan dengan 2% *erythromycin* pada *acne vulgaris*. Hasil analisis didapatkan setelah 12 minggu yaitu pada kelompok yang diberikan *lotion zineryt* dan *lotion erythromycin* mengalami pengurangan yang signifikan dari tingkat jerawat, komedo, *papule*, dan *pustule*. Pengurangan nodul dan *macula* hanya pada kelompok *zineryt* yaitu ($P<0.01$), pengurangan lesi yang meradang adalah 85% untuk *zineryt* dan 46% untuk 2% *erythromycin*. Reaksi yang lebih cepat yaitu menggunakan *zineryt* ditunjukkan oleh perubahan yang signifikan pada *papule* dan total lesi inflamasi pada minggu 1,2,4,8, dan 12 dibandingkan dengan 2% *erythromycin*.

Dari 15 artikel penelitian yang membahas penggunaan topikal *zinc* yaitu 6 artikel penelitian dan penggunaan oral *zinc* yaitu 8 artikel penelitian. *Acne vulgaris* adalah permasalahan yang paling umum dialami oleh usia remaja dan usia pertengahan, berbagai macam agen topikal dan sistemik digunakan untuk terapi *acne vulgaris*. Dalam percobaan dan penelitian banyak agen baru yang digunakan dalam pengelolaan *acne vulgaris* salah satunya adalah *zinc* baik secara oral maupun topikal. *Zinc* digunakan untuk pengobatan *acne* ketika efeknya terlihat saat penelitian yang dilakukan oleh Michaelsson.

Pemilihan penggunaan topikal ataupun oral yaitu topikal *zinc sulphate* sebagian besar tidak efektif dan menyebabkan iritasi lokal, namun bisa digunakan *zinc acetate* atau *octoate* dengan atau tanpa *erythromycin*, *tetracycline* atau *clindamycin*. Selanjutnya hasil penelitian Sharquie mengamati efek yang baik dari topikal *zinc sulphate* 5% dalam mengobati *acne vulgaris* derajat ringan. Penggunaan *zinc* oral yaitu pada *zinc sulphate* dalam penelitian dilaporkan lebih efektif untuk pengobatan *acne vulgaris* derajat berat daripada *acne vulgaris* derajat ringan hingga sedang, selain itu juga ditemukan bahwa penggunaan *zinc gluconate* bisa digunakan dalam manajemen *acne vulgaris* walaupun jauh lebih efektif penggunaan *tetracycline* sistemik. Dalam penelitian juga disebutkan bahwa *zinc* kompleks yang terikat metionin dengan antioksidan telah dicoba dan mendapatkan hasil berguna bagi *acne vulgaris* derajat ringan hingga sedang (Gupta *et al.*, 2014). Penggunaan *zinc* melalui jalur oral lebih disukai karena pemberian melalui jalur topikal ada kemungkinan efek iritasi. Hasil penelitian yang di analisis sebagian besar menunjukkan *zinc* memiliki efektivitas pada *acne vulgaris* derajat ringan, sedang maupun berat.

KESIMPULAN

Acne vulgaris adalah adalah penyakit kulit obstruktif yang disebabkan oleh pori-pori yang tersumbat sehingga menimbulkan inflamasi kronik polisebaseus yang ditandai dengan komedo, papul, pustul, nodul, dan kista yang bisa menyebabkan terjadinya skar. *Acne vulgaris* umumnya disebabkan oleh produksi sebum yang berlebihan, hiperkeratinisasi duktus polisebasea, infeksi dari mikobakterium, dan proses inflamasi.

Dari beberapa hasil penelitian dalam tinjauan sistematis menunjukkan penggunaan zinc dapat dijadikan terapi pada acne vulgaris derajat ringan, sedang, maupun berat.

BIBLIOGRAFI

- Ayudianti, P. and Indramaya, D.M. (2014) Faktor Pencetus Akne Vulgaris. Departemen Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga 26(1), pp. 41–47.
- Bilgiç, Ö., Altinyazar, H.C., Sivrikaya, A. and Ünlü, A. (2015) The relationship between erythrocyte zinc levels and isotretinoin use in acne vulgaris patients. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 34(4), pp. 303–306. doi: 10.3109/15569527.2014.979426.
- Chan, H., Chan, G., Santos, J., Dee, K. and Co, J.K. (2017) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the efficacy and safety of lactoferrin with vitamin E and zinc as an oral therapy for mild to moderate acne vulgaris. *International Journal of Dermatology* 56(6), pp. 686–690. doi: 10.1111/ijd.13607.
- Chassard, D., Kanis, R., Namour, F., Evène, E., Ntssikoussalabongui, B. and Schmitz, V. (2006) A single centre, open-label, cross-over study of pharmacokinetics comparing topical zinc/clindamycin gel (Zindaclin®) and topical clindamycin lotion (Dalacin® T) in subjects with mild to moderate acne. *Journal of Dermatological Treatment* 17(3), pp. 154–157. doi: 10.1080/09546630600727115.
- Cunliffe, W.J., Burke, B., Dodman, B. and Gould, D.J. (1979) A double-blind trial of a zinc sulphate/citrate complex and tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology* 101(3), pp. 321–325. doi: 10.1111/j.1365-2133.1979.tb05626.x.
- Dreno, B. et al. (2001) Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology* 203(2), pp. 135–140. doi: 10.1159/000051728.
- Gupta, M., Mahajan, V.K., Mehta, K.S. and Chauhan, P.S. (2014) Zinc therapy in dermatology: A review. *Dermatology Research and Practice* 2014. doi: 10.1155/2014/709152.
- Habbema, L., Koopmans, B., Menke, H.E., Doornweerd, S. and De Boule, K. (1989) A 4% erythromycin and zinc combination (Zineryt®) versus 2% erythromycin (Eryderm®) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study. *British Journal of Dermatology* 121(4), pp. 497–502. doi: 10.1111/j.1365-2133.1989.tb15518.x.
- Herman, S. (2009) Review on the Problem of Zinc Deficiency, Program Prevention and Its Prospect. *Media Peneliti dan Pengembang Kesehatan* 19(2), pp. 75–83. doi: 10.22435/mpk.v0i0.758.
- Hidayati, M.N., Perdani, R.R.W. and Karima, N. (2019) Peran Zink terhadap Pertumbuhan Anak The Role of Zinc in Children Growth. *Majority* 8, pp. 168–171.
- Hillstrom, L., Petterson, L., Hellbe, L., Kjellin, A., Leczinsky, C.G and Nordwall, C. (1977) Comparison of oral treatment with zinc sulphate and placebo in acne vulgaris. *British Journal of Dermatology* 97(6), pp. 679–684. doi: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb14276.x.
- Michaëlsson, G., Juhlin, L. and Ljunghall, K. (1977) A double-blind study of the effect of zinc and oxytetracycline in acne vulgaris. *British Journal of Dermatology* 97(5), pp. 561–566. doi: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb14136.x.
- Michaëlsson, G., Juhlin, L. and Vahlquist, A. (1977) Effects of Oral Zinc and Vitamin A in Acne. *Archives of Dermatology* 113(1), pp. 31–36. doi: 10.1001/archderm.1977.01640010033003.
- Movita, T. (2013) Acne vulgaris, CDK-203. doi: 10.1016/B978-0-12-812735-3.00552-5.
- Nazaya, M., Praharsini, I.G.A.A. and Rusyati, L.M.M. (2018) Profil Gangguan Kualitas Hidup Akibat Akne Vulgaris Pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Tahun 2015. *E jurnal medika* 7(8), pp. 1–5.

- Olsen, T.G. (1982) Therapy of acne. *Medical Clinics of North America* 66(4), pp. 851–871. doi: 10.1016/S0025-7125(16)31398-0.
- Papageorgiou, P.P. and Chu, A.C. (2000) Chloroxylenol and zinc oxide containing cream (Nels cream®) vs. 5% benzoyl peroxide cream in the treatment of acne vulgaris. A double-blind, randomized, controlled trial. *Clinical and Experimental Dermatology* 25(1), pp. 16–20. doi: 10.1046/j.1365-2230.2000.00562.x.
- Satriyo, A. and Rihatmadja, R. (2014) PERAN SENG DI BIDANG DERMATOLOGI. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FK Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta 41(1), pp. 42–51.
- Sayyafan, M.S., Ramzi, M. and Salmanpour, R. 2020. Clinical assessment of topical erythromycin gel with and without zinc acetate for treating mild-to-moderate acne vulgaris. *Journal of Dermatological Treatment* 31(7), pp. 730–733.
- Strauss, J.S. and Stranieri, A.M. (1984) Acne treatment with topical erythromycin and zinc: Effect on *Propionibacterium acnes* and free fatty acid composition. *Journal of the American Academy of Dermatology* 11(1), pp. 86–89. doi: 10.1016/S0190-9622(84)70139-3.
- Teresa, A. (2020) Akne Vulgaris Dewasa: Etiologi, Patogenesis dan Tatalaksana Terkini. *Jurnal Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya* 8(1), p. 952-964.
- Weimar, V.M., Puhl, S.C., Smith, W.H. and Tenbroeke, J.E. (1978) Zinc Sulfate in Acne Vulgaris. *Archives of Dermatology* 114(12), pp. 1776–1778. doi: 10.1001/archderm.1978.01640240018005.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.