

Perbandingan penggunaan Serum Chiaprotec 4% dan Serum Cutipure 10% dalam mengurangi tanda-tanda inflamasi kulit berjerawat

Yessy Khoirunnisa Octavia¹, Sukmawati Tansil^{2,*}

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

² Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

*korespondensi email: sukawati@fk.untar.ac.id

ABSTRAK

Akne vulgaris adalah penyakit peradangan menahun unit pilosebacea. Serum Cutipure diketahui memiliki sifat anti-inflamasi dan anti-mikroba yang kuat, sedangkan serum Chiaprotec memiliki efek menenangkan dan juga membantu mengurangi peradangan. Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk membandingkan serum Chiaprotec dan Cutipure dalam mengurangi tanda inflamasi pada kulit berjerawat. Studi ini merupakan studi analitik dengan desain *Quasi-experimental-Time series* pada remaja dengan akne vulgaris sebanyak 27 orang. Serum Cutipure diberikan pada pipi kiri sementara serum Chiaprotec pada pipi kanan. Pengukuran tanda inflamasi jerawat dilakukan pada hari pertama sebelum penggunaan, dan kemudian pada hari ke-14 dan ke-21 penggunaan. Uji *paired T-test* digunakan untuk menilai signifikansi dari penurunan tanda inflamasi pada masing-masing dan juga antara kedua intervensi. Rata-rata tanda inflamasi sebelum menggunakan serum cutipure adalah $3,15 \pm 1,74$ yang kemudian secara signifikan berkurang pada hari ke-14 ($2,56 \pm 1,53$, $p=0,026$) dan ke-21 ($1,37 \pm 1,49$, $p<0,00001$) sesudah penggunaan serum cutipure. Rata-rata tanda inflamasi sebelum menggunakan serum chiaprotec adalah $3,67 \pm 2,25$ yang kemudian secara signifikan berkurang pada hari ke-14 ($2,33 \pm 1,64$, $p<0,00001$) dan ke-21 ($1,30 \pm 1,63$, $p<0,00001$) sesudah penggunaan serum chiaprotec. Serum chiaprotec menunjukkan rerata penurunan tanda inflamasi yang lebih besar daripada serum cutipure pada hari ke-14 dan -21 namun perbedaan rerata tersebut tidak bermakna ($p=0,550$, $p=0,550$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah serum cutipure dan chiaprotec secara signifikan terbukti mengurangi tanda inflamasi. Serum chiaprotec 4% mengurangi tanda inflamasi lebih banyak daripada serum cutipure 10%, namun secara statistik perbedaan tersebut tidak signifikan.

Kata kunci: akne vulgaris, Chiaprotec, Cutipure, tanda inflamasi

PENDAHULUAN

Akne vulgaris atau sering dikenal dengan istilah jerawat, yang merupakan penyakit peradangan menahun unit pilosebacea. Gambaran klinisnya polimorfik yang terdiri atas berbagai kelainan kulit berupa komedo, papul, pustul, nodul, dan jaringan parut. Penderita biasanya mengeluh erupsi kulit pada muka, bahu, leher, dada, punggung bagian atas dan

lengan bagian atas oleh kalenjar sebacea pada daerah yang aktif.¹ Menurut catatan kelompok studi Dermatologi kosmetik Indonesia menunjukkan terdapat 60% penderita akne pada tahun 2006 dan 80% pada tahun 2007. Sebagian besar penderitanya adalah remaja dan dewasa yang berusia 11-30 tahun, sehingga para ahli dermatologi di Indonesia beberapa

tahun belakangan ini mempelajari patogenesis terjadinya penyakit tersebut, meskipun demikian akne dapat pula terjadi pada usia lebih muda atau lebih tua daripada usia tersebut.² Pada masa remaja, akne vulgaris lebih sering terjadi pada pria daripada wanita, sedangkan pada dewasa berlaku sebaliknya. Akne tidak hanya terbatas pada kalangan remaja saja, 12% pada wanita dan 5% pada pria diusia 25 tahun memiliki akne. Bahkan pada usia 45 tahun, 5% pria dan wanita memiliki akne. Lesi awal akne mungkin mulai terlihat pada usia 8-9 tahun dan kurang lebih 50-60% terdapat pada usia remaja. Puncak insiden pada usia 14-17 tahun dijumpai pada wanita sedangkan usia 16-19 tahun pada pria.^{2,3} Akne vulgaris merupakan penyakit yang kompleks (multifaktorial), tetapi terdapat empat faktor utama yang telah diidentifikasi yaitu hiperproliferasi folikular epidermal, produksi sebum yang berlebihan, inflamasi dan adanya aktivitas *Propionibacterium acnes*.⁴ Androgen berperan penting pada patogenesis akne tersebut. Akne mulai terjadi saat adrenarke, yaitu saat kelenjar adrenal aktif menghasilkan dehidroepiandrosteron sulfat, prekursor testosteron. Penderita akne memiliki kadar androgen serum dan kadar sebum lebih tinggi di bandingkan dengan orang

normal, meskipun kadar androgen serum penderita akne masih dalam batas normal. Androgen akan meningkatkan ukuran kelenjar sebacea dan merangsang produksi sebum, selain itu juga merangsang proliferasi keratinosit pada ductus seboglandularis dan akro-infundibulum. Hiperproliferasi epidermis folikular juga diduga akibat penurunan asam linoleat kulit dan peningkatan aktivitas interleukin 1 alfa. Epitel folikel rambut bagian atas, yaitu infundibulum, menjadi hiperkeratotik dan kohesi keratinosit bertambah, sehingga terjadi sumbatan pada muara folikel rambut. Selanjutnya didalam folikel rambut tersebut terjadi akumulasi keratin, sebum, dan bakteri, dan menyebabkan dilatasi folikel rambut bagian atas, membentuk mikrokomedo. Mikrokomedo yang berisi keratin, sebum, dan bakteri, akan membesar dan ruptur. Selanjutnya isi mikrokomedo yang keluar akan menimbulkan respon inflamasi. Akan tetapi, terdapat bukti bahwa inflamasi dermis telah terjadi mendahului pembentukan komedo.

P.acnes merupakan bakteri gram positif dan anerob yang merupakan flora normal kelenjar pilosebacea. Remaja dengan akne memiliki konsentrasi *P.acnes* lebih tinggi dibandingkan remaja tanpa akne, tetapi tidak terdapat korelasi antara

jumlah *P.acnes* yang banyak dengan berat akne. Peranan *P.acnes* pada patogenesis akne adalah memecah trigliserida, salah satu komponen sebum, menjadi asam lemak bebas sehingga terjadi kolonisasi *P.acnes* yang memicu inflamasi. Selain itu, antibodi terhadap antigen dinding sel *P.acnes* meningkatkan respon inflamasi melalui aktivitas komplemen.⁵

Pemahaman mengenai patogenesis akne dengan keempat faktor yang berperan akan mempermudah prinsip penanganan akne, dengan cara pemberian serum Cutipure yang memiliki sifat anti-inflamasi kuat dan juga menunjukkan sifat antimikroba kuat dengan aksi antibakteri yang luas, selain serum Cutipure terdapat juga serum Chiaprotect yang memiliki efek menenangkan dan antikerahangan dan juga membantu mengurangi peradangan. Berdasarkan penjabaran diatas dapat disimpulkan bahwa patogenesis Akne vulgaris meliputi 4 faktor yang salah satunya adalah adanya respon inflamasi, oleh sebab itu studi ini dilakukan untuk mengetahui perbandingan serum Chiaprotect 4% dan Cutipure 10% dalam mengurangi tanda-tanda inflamasi pada kulit berjerawat sehingga diharapkan dapat berguna bagi peneliti, tenaga medis, dan masyarakat umum dalam terapi inflamasi akne.

METODE PENELITIAN

Studi ini menggunakan metode *Analitik* dengan desain *quasi-experimental-time series*. Studi dilakukan pada siswa-siswi jurusan Teknik Mesin dan Desain Bangunan di SMKN 35 Jakarta. Pemilihan sampel untuk subyek penelitian menggunakan metode *non random* dengan *consecutive sampling* dan sesuai dengan kriteria inklusi yaitu remaja berusia 15-24 tahun, menderita acne vulgaris di wajah dengan tanda inflamasi dan bersedia menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi pada studi ini adalah menderita penyakit kulit di wajah atau daerah lainnya seperti acne vulgaris yang parah, varicela, folikulitis, erupsi akneiformis, impetigo, dermatitis kontak, dan juga remaja yang sedang dalam pengobatan acne vulgaris.

Pengambilan data dilakukan dengan metode pengisian kuesioner, penandatanganan *informed consent*, pengukuran kadar sebum dengan alat *skin analyzer* dan pemeriksaan lokalisasi wajah pipi kanan dan kiri yang didokumentasi (difoto hari pertama, hari ke-14 dan hari ke-21). Analisis data menggunakan program *software* analisis statistik.

HASIL PENELITIAN

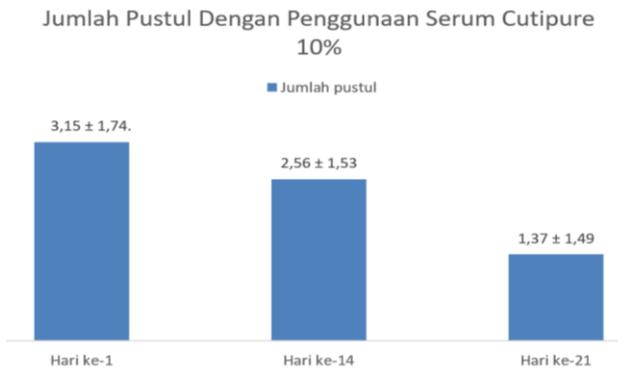
Penelitian ini dilakukan pada siswa-siswi jurusan Teknik Mesin dan Desain Bangunan di SMKN 35 Jakarta sebanyak 27 responden yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada Tabel 1 memperlihatkan studi ini didominasi oleh perempuan sebanyak 16 (59,3%) responden dengan rata-rata berusia $17,63 \pm 1,88$ tahun. Sebagian besar atau sekitar 14 (51,9%) responden melakukan aktivitas rutin sehari-hari di dalam ruangan, 17 (70,4%) responden memiliki kebiasaan memencet jerawat, 17 (70,4%) responden memiliki kebiasaan mengonsumsi makanan pedas dan 20 (74,1%) responden mengonsumsi makanan berlemak lainnya selain kacang. Ditinjau dari riwayat jerawat dalam keluarga proporsi terbanyak dari responden yaitu 11 (40,7%) responden menyatakan bahwa mereka tidak memiliki anggota keluarga dengan riwayat jerawat, 8 (29,6%) responden menyatakan bahwa ayah mereka memiliki riwayat jerawat, 5 (18,5%) responden menyatakan bahwa ibu mereka memiliki riwayat jerawat dan 3 (11,1%) responden sisanya menyatakan bahwa kakak atau adik mereka memiliki riwayat jerawat. (Tabel 1)

Pada studi ini serum Cutipure 10% diaplikasikan pada pipi kanan responden selama 3 minggu dengan evaluasi tanda

Tabel 1. Karakteristik responden

Karakteristik sampel N = 27	Jumlah (%)	\bar{X} ;SD	Median (Min;Max)
Jenis kelamin			
Laki-laki	11 (40,7%)		
Perempuan	16 (59,3%)		
Usia		17,63 ;1,88	17 (16;22)
Aktivitas rutin			
Dalam ruangan	14 (51,9%)		
Luar ruangan	13 (48,1%)		
Tingkat stres			
Stres berat	2 (7,4%)		
Stres sedang	8 (29,6%)		
Stres ringan	8 (29,6%)		
Tidak ada stres	9 (33,3%)		
Kebiasaan memencet jerawat			
Iya	19 (70,4%)		
Tidak	8 (29,6%)		
Riwayat jerawat dalam keluarga			
Ayah	8 (29,6%)		
Ibu	5 (18,5%)		
Kakak/adik	3 (11,1%)		
Tidak ada	11 (40,7%)		
Merokok/alkohol			
Iya	5 (18,5%)		
Tidak	22 (81,5%)		
Kebiasaan makan pedas			
Iya	19 (70,4%)		
Tidak	8 (29,6%)		
Kebiasaan makan berlemak			
Kacang	3 (11,1%)		
Cokelat	4 (14,8%)		
Lainnya	20 (74,1%)		

inflamasi pada hari pertama sebelum penggunaan serum Cutipure 10%, hari ke-14 dan hari ke-21 penggunaan serum cutipure 10%. Tanda inflamasi yang menjadi acuan dalam penelitian ini adalah jumlah pustul. Pada hari pertama rata-rata jumlah pustul adalah $3,15 \pm 1,74$, hari ke-14 jumlah tersebut kemudian berkurang menjadi rata-rata sebesar $2,56 \pm 1,53$, yang kemudian berkurang menjadi hampir setengahnya pada hari ke-21, yaitu rata-rata $1,37 \pm 1,49$ (Gambar 1).



Gambar 1. Jumlah pustul dengan penggunaan serum Cutipure 10%

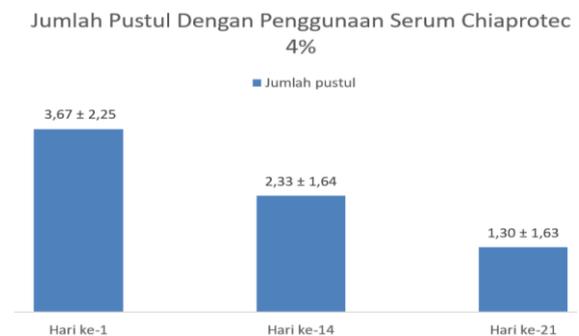
Tabel 2 menunjukkan dalam 14 hari penggunaan serum Cutipure 10% terjadi penurunan rerata jumlah pustul sebesar 0,593 dan dalam 21 hari penggunaan serum cutipure 10% terjadi penurunan rerata jumlah pustul sebesar 1,778 dibandingkan hari pertama sebelum penggunaan. Berdasarkan uji statistik *paired t-test*, didapatkan perbedaan rerata jumlah pustul yang bermakna dalam 14 hari dan 21 hari penggunaan serum Cutipure 10% dengan $p\text{-value} < 0.05$.

Tabel 2. Hubungan pemakaian serum Cutipure 10% dengan tanda inflamasi hari ke-14 dan 21 dibandingkan dengan hari ke-1

	Rerata jumlah pustul	Mean difference	p-value
Hari ke-1	3,15 ± 1,74		
Hari ke-14	2,56 ± 1,53	0,593	0,026
Hari ke 21	1,37 ± 1,49	1,778	< 0,00001

Serupa dengan pemberian serum Cutipure 10%, pada studi ini serum Chiaprotec 4% diaplikasikan pada pipi kiri responden selama 3 minggu dengan evaluasi tanda

inflamasi pada hari pertama sebelum penggunaan serum Chiaprotec 4%, hari ke-14 dan hari ke-21 penggunaan serum Chiaprotec 4%. Pada hari pertama rata-rata jumlah pustul adalah $3,67 \pm 2,25$, kemudian berkurang menjadi rata-rata sebesar $2,33 \pm 1,64$ pada hari ke-14 dan berkurang menjadi hampir setengahnya yaitu rata-rata $1,30 \pm 1,63$ pada hari ke-21 (Gambar 2).



Gambar 2. Jumlah pustul dengan penggunaan serum Chiaprotec 4%

Tabel 3 menunjukkan dalam 14 hari penggunaan serum Chiaprotec 4% terjadi penurunan rerata jumlah pustul sebesar 1,333 dan dalam 21 hari penggunaan serum Chiaprotec 4% terjadi penurunan rerata jumlah pustul sebesar 2,370 dibandingkan hari pertama sebelum penggunaan. Berdasarkan uji statistik *paired t-test*, didapatkan perbedaan rerata jumlah pustul yang bermakna dalam 14 hari dan 21 hari penggunaan serum Chiaprotec 4% dengan $p\text{-value} < 0.05$.

Tabel 3. Hubungan pemakaian serum Chiaprotec 4% dengan tanda inflamasi hari ke-14 dan 21 dibandingkan dengan hari ke-1

	Rerata jumlah pustul	Mean difference	p-value
Hari ke-1	3,67 ± 2,25		
Hari ke-14	2,33 ± 1,64	1,333	< 0,00001
Hari ke 21	1,30 ± 1,63	2,370	< 0,00001

Perbandingan rerata pustul pipi kanan dan kiri pada hari ke-1, ke-14, dan ke-21 diuji menggunakan *paired t-test* untuk menentukan apakah ada perbedaan bermakna penurunan tanda inflamasi antara penggunaan serum Cutipure 10% dengan serum Chiaprotec 4%. Hasil analisis menunjukkan tidak didapatkan perbedaan rerata yang bermakna dari jumlah pustul pipi kiri dan kanan (*p-value*

> 0,05) yang menandakan bahwa kedua pipi dalam kondisi yang kurang lebih serupa sebelum penggunaan serum cutipure 10% dan serum chiaprotec 4%. Analisis pada hari ke-14 dan hari ke-21 didapatkan bahwa pipi yang menggunakan serum Chiaprotec 4% menunjukkan rerata penurunan tanda inflamasi yang lebih besar daripada pipi yang menggunakan serum Cutipure 10%, namun berdasarkan analisis *paired t-test* didapatkan bahwa perbedaan rerata tersebut tidak bermakna (*p-value* > 0,05) yang menandakan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara penggunaan serum Cutipure 10% dengan penggunaan serum Chiaprotec 4%. (Tabel 4)

Tabel 4. Perbandingan Serum Cutipure 10% Dengan Serum Chiaprotec 4%

	Rerata jumlah pustul		
	Hari ke-1	Hari ke-14	Hari ke-21
Serum cutipure 10%	3,15 ± 1,74	2,56 ± 1,53	1,37 ± 1,49
Serum chiaprotec 4%	3,67 ± 2,25	2,33 ± 1,64	1,30 ± 1,63
<i>p-value</i>	0,251	0,550	0,802

PEMBAHASAN

Inflamasi merupakan respon protektif setempat yang ditimbulkan oleh cedera atau kerusakan jaringan, yang berfungsi menghancurkan, mengurangi, atau mengurung (sekuestrasi) baik agen pencedera maupun jaringan yang cedera itu sendiri. Pada akne vulgaris inflamasi yang terjadi merupakan inflamasi abnormal dan kronis dari unit pilo-

sebaseus folikel rambut.^{1,6,7} Hasil dari studi ini menunjukkan bahwa serum Cutipure 10% secara signifikan terbukti mengurangi tanda inflamasi dari jerawat dalam 14 dan 21 hari penggunaan (masing-masing *p-value* 0,026 dan < 0,00001). Efek Cutipure 10% dalam menurunkan tanda inflamasi dari jerawat dapat dikaitkan dengan kandungan bahan

aktif dari Cutipure 10% yang berasal dari minyak biji *Nigella sativa*, minyak biji *Taraktogenous kurzii*, minyak biji *Lectospermum scorparium* dan ekstrak kulit *Magnolia grandiflora*. *Nigella sativa* telah berabad-abad digunakan untuk banyak kondisi kulit, dan dalam formulasi kosmetik. Penggunaannya meliputi untuk acne vulgaris, luka bakar, dan beberapa jenis luka lainnya.⁸ Hadi dan Ashor menemukan bahwa ekstrak *Nigella sativa* memiliki efikasi yang lebih baik dan lebih tidak melukai kulit dibandingkan *benzoyl peroxida* yang merupakan terapi dasar untuk acne vulgaris derajat ringan.⁹ Minyak biji *Taraktogenous kurzii* atau yang dikenal sebagai *chlaumogra oil* mengandung berbagai asam lemak seperti asam lemak *Cyclopentenyl*, asam oleat 6,5%, asam palmitat 2%, asam *chaulmoogric* 3,4% dengan homolog rendah bersama dengan asam miristat, asam linoleat, dan asam stearat.¹⁰ Minyak biji *Taraktogenous kurzii* ditemukan efektif dalam menstimulasi retikuloendotelium dan meningkatkan fungsi fagositosisnya terhadap mikroorganisme, melembutkan dan melunakkan kulit, sehingga mengurangi gejala akne dan rasa gatalnya.¹¹ Chen, et al menemukan bahwa minyak dari *Leptospermum scoparium* menunjukkan aktivitas antiinflamatorik dan efek antimikroba yang signifikan

terhadap patogen yang terlibat dalam patogenesis akne. Mereka juga menemukan kedua efek tersebut bersifat sinergis ketika minyak ini dikombinasikan dengan ekstrak minyak lainnya.¹² Sinha, et al menemukan bahwa honokiol dan magnolol yang diisolasi dari *Magnolia* spp terbukti memiliki aktivitas antibakterial potent terhadap *P. acne* dan *P. granulosum*, pada metode difusi cakram dengan *minimum inhibitory concentration* (MIC) 3-4 $\mu\text{g/mL}$ and 9 $\mu\text{g/mL}$. Selain itu analisis kurva pembunuhan bakteri mereka menunjukkan bahwa *P. acne* dengan cepat dibunuh dalam 10 menit terapi pada kecepatan 105 organisme per mL. Honokiol dan magnolol yang diisolasi dari *Magnolia* spp. juga mengurangi sekresi IL-8 and TNF- α yang diinduksi oleh *P. acne* dalam sel THP-1 yang mengindikasikan efek antiinflamatorik mereka.¹³

Hasil dari studi ini juga menunjukkan bahwa serum Chiaprotec 4% secara signifikan terbukti mengurangi tanda inflamasi dari jerawat dalam 14 dan 21 hari penggunaan (keduanya dengan *p-value* < 0,00001). Efek ini dapat dikaitkan dengan kandungan Chiaprotec yaitu PUFA (60% Omega-3 dan 20% Omega-6), vitamin (B, D, dan E), antioksidan bersumber dari *phytosterols*, *flavonoids*,

Asam *phenoic*, *tocopherols* (vitamin E, terutama *γ-tocopherol*) dan antioksidan *polyphenolic* lainnya yaitu *myricetin*, Asam *caffeic*, *kaempferol* & *quercetin*). Huang, et al menunjukkan bahwa omega 3 dapat memodifikasi respon imun epidermis dengan mempengaruhi sel T, bertindak pada *Toll-like receptor*, dan menstimulasi kaskade *caspase* yang mengurangi dermatosis inflamatorik seperti akne. Mekanisme dari omega 3 dan derivatnya dalam menghambat inflamasi berdasarkan pada mempertahankan fungsi *barrier*, maturasi stratum korneum, diferensiasi stratum korneum, inhibisi *eicosanoid*, pembentukan badan lamelar, inhibisi lipooksigenasi, dan supresi sitokin. Hal inilah yang menyebabkan PUFA dapat diaplikasikan untuk keperluan kosmetik dan terapeutik pada kulit.¹⁴ Vitamin E adalah antioksidan larut lemak penting dan telah digunakan selama lebih dari 50 tahun dalam dermatologi. Vitamin E merupakan komponen penting dalam banyak produk kosmetik karena efeknya dalam menangkal radikal bebas. Dalam sebuah penelitian vitamin E ditemukan memperbaiki defek keratinisasi dari folikel sebacea sehingga secara signifikan mencegah pembentukan komedo. Berkurangnya komedo kemudian

menyebabkan berkurangnya medium untuk bertumbuhnya *P. acne*. Vitamin E mencegah peroxidase lipid dari serum akibat kebocoran yang diinduksi bakteri melalui folikel dan kelenjar sebacea, sehingga mencegah inflamasi karena iritasi akibat peroxidase.¹⁵ Berbagai *phytosterol* diketahui memiliki efek modulasi pada mediator inflamatorik dan perbaikan dari barier kulit dimana efek tersebut dapat menjelaskan berkurangnya tanda inflamasi pada akne.¹⁴

Pada studi ini ditemukan bahwa penggunaan serum chiaprotec 4% menunjukkan rerata penurunan tanda inflamasi yang lebih besar daripada serum cutipure 10%, namun perbedaan rerata tersebut ditemukan tidak bermakna ($p\text{-value} > 0,05$). Hal ini mungkin terjadi karena efek anti-inflamasi kandungan dari serum chiaprotec 4% dan serum cutipure 10% tidak jauh berbeda.

KESIMPULAN

Serum cutipure 10% dan Chiaprotec 4% secara signifikan terbukti mengurangi tanda inflamasi dari jerawat dalam 14 dan 21 hari penggunaan. Serum chiaprotec 4% mengurangi tanda inflamasi lebih banyak daripada serum cutipure 10%, namun perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Harahap M. Ilmu Penyakit Kulit. Jakarta: Hipocrates; 2000, 35-45.
2. Sehat Kabau. Hubungan antara Pemakaian Jenis Kosmetik dengan Kejadian Akne Vulgaris. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2012.
3. Cuncliffe WJ, Perera DH, Thackeray P, Williams M, Froster RA, and Williams SM. Pilo Sebaceous duct physiology, observation on the number and size of pilo sebaceous ducts in acne vulgaris. *But J Dermatol.* 2007; 95 : 153-5.
4. Zanglein AL, Graber AM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In : Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York: McGraw Hill Inc; 2008. 690-702
5. Yenni, Amin S, Djawad Khairuddin. Perbandingan Efektivitas Adapelene 0.1% Gel Dan Isotretinoin 0.05% Gel Yang Dinilai Dengan Gambaran Klinis Serta Profil Interleukin 1 (IL-1) Pada Acne Vulgaris. *JST Kesehatan.* 2011; 1(1)
6. Hartadi. Dermatitis Non Bakterial. Semarang: Badan Penerbit UNDIP, 1992: 98-105
7. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Buku ajar patologi. 7th eds, Vol. 1. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2007. 189-1
8. Eid AM, Elmarzugi NA, Abu Ayyash LM, Sawafta MN, Daana HI. A Review on the Cosmeceutical and External Applications of *Nigella sativa*. *Journal of tropical medicine.* 2017;2017.
9. Hadi NA, Ashor AW. *Nigella sativa* oil lotion 20% vs. benzoyl peroxide lotion 5% in the treatment of mild to moderate acne vulgaris. *Iraqi Postgraduate Medical Journal.* 2010;9(4):371-6.
10. Samer N, Chaitali PP, Prashant RG, Chandragouda R, Umesh BM, et al. Therapeutic Potential and Pharmaceutical Development of Thymoquinone: A Multitargeted Molecule of Natural Origin. *Front. Pharmacol.* 2017
11. Ramesh Kumar KB, Hisham A, Latha PG. Chemistry and therapeutic potential of chaulmoogra oil In Recent progress in medicinal plants. Vol. 33. New York: Studium Press. 2011; p:339-356.
12. Chen CC, Yan SH, Yen MY, Wu PF, Liao WT, Huang TS, Wen ZH, Wang HM. Investigations of kanuka and manuka essential oils for in vitro treatment of disease and cellular inflammation caused by infectious microorganisms. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2016 Feb 1;49(1):104-11.
13. Sinha P, Srivastava S, Mishra N, Yadav NP. New perspectives on antiacne plant drugs: contribution to modern therapeutics. *BioMed research international.* 2014;2014.
14. Lin TK, Zhong L, Santiago J. Anti-inflammatory and skin barrier repair effects of topical application of some plant oils. *International journal of molecular sciences.* 2017 Dec 27;19(1):70.
15. Keen MA, Hassan I. Vitamin E in dermatology. *Indian dermatology online journal.* 2016 Jul;7(4):311.