

## Hubungan antara rerata *insulin like growth factor-1* (IGF-1) dan rerata konsumsi susu pada penderita akne vulgaris di RSUD Tebet

Sandra Lydiayana Siti Aisyah<sup>1</sup>, Sukmawati Tansil<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup> Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

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

### ABSTRAK

Akne vulgaris adalah salah satu penyakit kulit yang dapat sembuh sendiri yang disebabkan kelainan kelenjar pilosebacea yang umumnya terlihat pada masa remaja. Prevalensi akne vulgaris mencapai 85% selama masa remaja. Semua tipe akne vulgaris berpotensi meninggalkan gejala sisa. Hampir semua lesi meninggalkan bekas berupa makula eritema sementara setelah kesembuhan. Pada beberapa individu, lesi akne vulgaris dapat mengakibatkan jaringan parut permanen. Jaringan parut permanen akan menyebabkan rasa percaya diri remaja yang berkurang. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk meneliti nilai rerata *Insulin like growth factor-1* dan rerata konsumsi susu pada penderita akne vulgaris karena remaja sering mengonsumsi susu untuk membantu pertumbuhannya. Penelitian ini bersifat analitik dengan studi *cross sectional* dilakukan terhadap 96 responden berusia 15 – 45 tahun yang berobat di RSUD Tebet. Pengumpulan data menggunakan metode *non random consecutive sampling*, lembar daftar pertanyaan / kuesioner tentang informasi demografi responden serta kebiasaan dan pola makanan responden, kamera untuk pengambilan foto untuk identifikasi akne responden, pengukuran kadar IGF-1. Data yang diperoleh selanjutnya dianalisa dengan uji Anova dan Kruskal-Wallis dan hasilnya tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara nilai rata-rata IGF-1 dengan akne vulgaris, nilai rata-rata konsumsi susu dengan akne vulgaris dengan p value berturut-turut adalah 0.129 dan 0.504.

**Kata kunci:** acne vulgaris, IGF-1, konsumsi susu

### PENDAHULUAN

Akne vulgaris adalah salah satu penyakit kulit yang dapat sembuh sendiri yang disebabkan kelainan kelenjar pilosebacea yang umumnya terlihat pada masa remaja.<sup>1</sup> Akne vulgaris menjadi penyakit yang paling umum kedelapan di seluruh dunia.<sup>2</sup> Prevalensi akne vulgaris mencapai 85% selama masa remaja.<sup>1</sup> Prevalensi akne vulgaris bervariasi berdasarkan jenis kelamin dan kelompok usia. Pada perempuan akne vulgaris

muncul lebih awal (11 tahun) dari pada laki-laki (12-13 tahun) yang mencerminkan onset awal pubertas. Insiden puncak akne vulgaris adalah antara usia 17-18 tahun untuk perempuan dan 19-21 tahun untuk laki-laki. Untuk usia di atas 25 tahun menunjukkan prevalensi akne vulgaris yang parah yaitu 12% untuk perempuan dan 3% untuk laki-laki, sedangkan antara usia 40-49 tahun yaitu sekitar 3% untuk laki-laki dan 5% untuk

perempuan masih memiliki akne vulgaris.<sup>3</sup>

Prevalensi akne vulgaris tinggi pada perempuan ras Afrika Amerika dan Hispanik, yaitu 37% dan 32%. Prevalensi perempuan ras Asia 30%, Kaukasia 24%, dan India 23%.<sup>4</sup> Prevalensi akne vulgaris di Malaysia untuk remaja adalah 67,5%.<sup>5</sup> Menurut laporan Kelompok Studi Dermatologi Kosmetika Indonesia, terdapat 60% penderita akne vulgaris pada tahun 2006 dan 80% pada tahun 2007.<sup>6</sup> Kebanyakan penderita akne vulgaris adalah remaja dan dewasa yang berusia antara 11-30 tahun sehingga beberapa tahun belakangan ini para ahli dermatologi di Indonesia fokus mempelajari etiopatogenesis terjadinya akne vulgaris.<sup>7</sup>

Patogenesis akne vulgaris multifaktorial, melibatkan produksi sebum yang berlebihan, hiperkolonisasi dari *Propionibacterium acnes*, hiperproliferasi folikel polisebasea dan proses inflamasi.<sup>1,8</sup> Produksi sebum adalah salah satu mekanisme yang mendasari dalam perkembangan akne vulgaris. Produksi maksimum sebum dimulai selama masa pubertas yang bertepatan dengan tingkat memuncaknya kadar *growth hormone* (GH) dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1). Dengan demikian, peningkatan IGF-1 mungkin memiliki peran dalam perkembangan

akne vulgaris. Aizawa dan Niimura melaporkan bahwa kadar IGF-1 lebih tinggi pada kelompok akne vulgaris.<sup>9</sup> Pada penelitian yang dilakukan Cappel dan kawan-kawan juga mendukung temuan dengan menyatakan bahwa kadar IGF-1 lebih tinggi pada kelompok akne vulgaris.<sup>10</sup>

Data epidemiologi berasal dari *Nurses Health Study II* dan *Growing Up Today Study* di Amerika Serikat memberikan bukti epidemiologi untuk korelasi antara susu terhadap prevalensi akne.<sup>11</sup> Adebamowo dan kawan-kawan juga menyatakan bahwa susu memiliki hubungan terhadap kejadian akne vulgaris.<sup>12</sup> Produk olahan susu mengandung 60 *growth factors*, salah satunya akan meningkatkan IGF-1 secara langsung melalui ketidakseimbangan peningkatan gula darah dan kadar insulin serum.<sup>13</sup> Hubungan antara akne vulgaris dan komposisi makanan juga baru-baru ini dikonfirmasi pada pasien akne vulgaris dan subyek kontrol di Korea Selatan. Frekuensi sayuran dan asupan ikan secara signifikan lebih tinggi pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok akne vulgaris.<sup>14</sup> Terdapat bukti baru bahwa *Western diet* memiliki peran terhadap patogenesis akne vulgaris.<sup>15</sup>

Pada kelompok pasien akne vulgaris dengan pola makan *Western diet* didapatkan serum IGF-1 secara

signifikan lebih tinggi. Dari studi ini memberi kesimpulan bahwa diet beban glikemik tinggi dan peningkatan konsumsi susu adalah faktor makanan utama dari *Western diet* yang meningkatkan pengembangan atau eksaserbasi akne.<sup>11</sup>

Mekanisme yang mendasari efek diet terhadap pembentukan akne vulgaris adalah peran IGF-1 dalam memfasilitasi proliferasi sel yang terlibat pada pathogenesis akne vulgaris. Hiperinsulinemia akut akan menyebabkan peningkatan IGF-1/ *insulin-like growth factor binding protein-3* (IGF-1 BP-3) rasio, sehingga meningkatkan efek IGF-1. Hiperinsulinemia akan meningkatkan androgen yang beredar dan menurunkan *sex hormone binding protein* yang menyebabkan peningkatan sebum yang penting dalam eksaserbasi akne vulgaris.<sup>5,12</sup> Dari uraian di atas, penulis tertarik untuk melihat gambaran rerata IGF-1 dan rerata konsumsi susu pada penderita akne vulgaris karena remaja banyak yang mengkonsumsi susu untuk membantu pertumbuhannya dan melihat apakah rerata IGF-1 dan rerata konsumsi susu mempunyai hubungan yang bermakna terhadap akne vulgaris.

#### **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini dilakukan secara analitik observasional *cross sectional* dengan

rerata IGF-1 dan rerata konsumsi susu sebagai variabel bebas dan akne vulgaris sebagai variabel tergantung. Besar sampel berjumlah 96 orang yang diambil secara *non-randomize consecutive sampling*. Subyek dilakukan pengambilan foto pada akne vulgaris untuk identifikasi derajat keparahan akne dan pengambilan darah sebanyak 9 cc dari pembuluh vena di *fossa cubiti*. Hasil pengambilan darah kemudian dilakukan pemeriksaan kadar IGF-1 di laboratorium. Data yang diperoleh akan dianalisis untuk melihat asosiasi statistic dan epidemiologi.

#### **HASIL PENELITIAN**

Penelitian dilaksanakan pada bulan Oktober 2015 dengan sampel sebanyak 96 responden dengan rentang umur 15 sampai 45 tahun. responden wanita paling banyak dibandingkan dengan responden laki – laki (84,4% vs 15,6%). Rerata usia responden pada penelitian ini adalah 30 tahun. Gradasi akne dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu ringan, sedang, berat, dan sangat berat. Responden dengan tingkat keparahan akne sedang lebih banyak yaitu 40 orang (41,7%) jika dibandingkan dengan responden yang mempunyai tingkat keparahan akne vulgaris ringan 18 (18,8%), berat 20 (20,8%) dan sangat

berat 18 (18,8%). Gambaran umum rerata IGF-1 responden pada penelitian ini didapatkan bahwa rerata kadar IGF-1 pada 96 orang adalah sebesar 98,1 gr/dl. Kadar IGF-1 terendah adalah sebesar 38,6 gr/dl, sementara kadar IGF-1 tertingginya adalah 190,4 gr/dl. Gambaran umum rerata konsumsi susu responden pada penelitian ini didapatkan bahwa rerata konsumsi susu pada 96 orang adalah sebesar 1 kali perminggu. Konsumsi susu terendah sebesar 0 kali, sementara konsumsi susu tertingginya adalah 3 kali. Takaran konsumsi susu dalam penelitian ini adalah 1 gelas / 200 cc.

**Tabel 1. Karakteristik subyek**

Karakteristik sampel	Jumlah (%)	Mean ± SD	Median (Min;Max)
Usia		30.1 ± 9.1	30.7 (15;.45)
<b>Jenis Kelamin</b>			
Laki-laki	15 (15.6%)		
Perempuan	81 (84.4%)		
<b>Gradasi akne</b>			
Ringan	18 (18.8%)		
Sedang	40 (41.7%)		
Berat	20 (20.8%)		
Sangat berat	18 (18.8%)		
<b>Kadar IGF-1 (ng/dL)</b>		96.1 ± 28.7	95.4 (38.6;.190.4)
<b>Konsumsi susu/minggu (1 gelas/200cc)</b>		1.3 ± 0.8	1.0 (0;3)

Tabel 2 menggambarkan sebaran gradasi akne berdasarkan jenis kelamin responden. Responden perempuan paling banyak mengalami tingkat keparahan akne sedang, sementara responden laki – laki lebih banyak mengalami tingkat

keparahan akne sangat berat. Sebaran usia responden pada masing - masing gradasi akne hampir sama. Responden dengan tingkat keparahan akne ringan mempunyai rerata usia yang lebih tinggi (35,9 ± 8,8), responden dengan tingkat keparahan akne sedang (32,2 ± 7,6), berat (29,0 ± 8,8) dan sangat berat (23,7 ± 6,3).

**Tabel 2. Gradasi akne berdasarkan jenis kelamin dan usia**

Jenis kelamin	Gradasi akne			
	Ringan n=40	Sedang n=40	Berat n=20	Sangat berat n=18
<b>Jenis Kelamin</b>				
Laki-laki	2	2	4	7
Perempuan	16	38	16	11
<b>Sebaran Usia</b>	35.9 ± 8.8	32.2 ± 7.6	29.0 ± 8.8	23.7 ± 6.3

Tabel 3 menggambarkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara umur responden dengan tingkat keparahan akne pada penelitian ini. Responden remaja cenderung mempunyai tingkat keparahan akne sangat berat (41,2%) jika dibandingkan dengan responden dewasa. Responden dewasa lebih banyak yang mempunyai tingkat keparahan akne yang sedang (50,0%). Berdasarkan rerata kadar IGF-1 dengan derajat keparahan akne tidak didapatkan perbedaan rerata kadar IGF-1 yang bermakna antara responden dengan tingkat keparahan akne ringan, sedang, berat dan sangat berat. Namun demikian, terlihat pola

kecenderungan kadar IGF-1 yang meningkat dari responden dengan keparahan akne ringan, sedang, berat dan sangat berat. Kadar IGF-1 pada responden dengan tingkat keparahan akne ringan lebih rendah yang kemudian naik sesuai dengan peningkatan keparahan aknanya. Tabel 3 juga memperlihatkan tidak terdapat perbedaan rerata konsumsi susu/minggu yang bermakna antara responden dengan tingkat keparahan akne ringan, sedang, berat dan sangat berat. Namun demikian,

terlihat pola kecenderungan meningkatnya tingkat keparahan akne responden seiring dengan peningkatan konsumsi susu/minggu. Responden dengan tingkat keparahan akne ringan lebih sedikit mengkonsumsi susu per minggunya jika dibandingkan dengan responden dengan tingkat keparahan akne berat dan sangat berat. Jika dibandingkan, maka responden dengan tingkat akne berat dan sangat berat lebih banyak 20% dalam konsumsi susu perminggunya.

**Tabel 3. Gambaran kelompok umur, rerata IGF-1 dan konsumsi susu/minggu pada setiap gradasi akne**

Variabel	Gradasi akne				P value
	Ringan n=40	Sedang n=40	Berat n=20	Sangat berat n=18	
<b>Kelompok umur</b>					
Dewasa	15 (24.2%)	31 (50.0%)	12 (19.4%)	4 (6.5%)	<0.0001
Remaja	3 (8.8%)	9 (26.5%)	8 (23.4%)	14 (41.2%)	
<b>Rerata IGF-1</b>	85.4 ± 29.8	98.4 ± 29.9	99.4 ± 33.4	108.8 ± 21.1	0.129
<b>Konsumsi susu/minggu</b>	1.0 (0;3) 1.2 ± 0.6	1.0 (0;3) 1.3 ± 0.8	1.0 (1;3) 1.4 ± 0.7	1.0 (1;2) 1.4 ± 0.5	0.504

## PEMBAHASAN

Pada penelitian yang dilakukan oleh peneliti didapatkan bahwa responden laki-laki lebih banyak mengalami tingkat keparahan akne sangat berat. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Semyonov yang mengatakan bahwa prevalensi laki-laki yang memiliki tingkat keparahan akne sangat berat lebih besar dibandingkan dengan perempuan (2,43% Vs 0,3%).<sup>3</sup> Hal ini dikarenakan

peranan hormon androgen pada laki-laki. Eksresi sebum ada dibawah kontrol hormon androgen. Hormon androgen berperan pada perubahan sel-sel sebosit dan sel-sel keratinosit folikular sehingga menyebabkan terjadinya mikrokomedo dan komedo yang akan berkembang menjadi lesi inflamasi.<sup>16</sup> Mayoritas perempuan juga pernah menggunakan pengobatan terhadap akne vulgaris.<sup>17</sup> Hal

ini yang menyebabkan kemungkinan laki-laki lebih sering terkena akne vulgaris derajat berat dibandingkan dengan perempuan.

Pada penelitian yang dilakukan oleh peneliti didapatkan hubungan yang bermakna antara kelompok umur responden dengan tingkat keparahan akne. Responden remaja (15-25 tahun) mempunyai tingkat keparahan akne sangat berat (41,2%) dengan *P value* 0,0001. Hal ini sesuai dengan penelitian Wei dan kawan kawan yang mengatakan tingkat keparahan akne derajat berat dan sangat berat ditemukan pada usia 17-25 tahun.<sup>18</sup> Hal ini dikarenakan produksi sebum adalah salah satu mekanisme dalam perkembangan akne vulgaris dimana produksi sebum maksimum dimulai selama masa pubertas.<sup>10</sup> Produksi sebum yang meningkat berdampak pada kolonisasi *P. acnes* yang akan memicu terjadinya inflamasi.<sup>1</sup> Selain itu kemungkinan faktor lain seperti manipulasi (dikorek atau dipencet), kebiasaan mencuci muka dan faktor psikologis pada remaja dalam kaitannya dengan akne vulgaris.<sup>19</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh peneliti didapatkan bahwa rerata IGF-1 adalah 98,1 gr/dl. Kadar IGF-1 terendah adalah 38,6 gr/dl, sementara kadar IGF-1 tertingginya adalah 190,4 gr/dl. Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan

rerata IGF-1 yang bermakna antara responden dengan tingkat keparahan akne dengan *P value* 0.129. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Panjaitan yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar IGF-1 dalam serum dengan derajat keparahan akne vulgaris. Pada penelitian Panjaitan menggunakan sampel sebanyak 42 orang.<sup>20</sup> Hal ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Cappel *et al.* yang menyatakan bahwa kadar IGF-1 memiliki hubungan terhadap akne vulgaris. Pada Penelitian Cappel *et al.* menggunakan sampel sebanyak 34 orang. Seperti yang diketahui bahwa IGF-1 lebih berpengaruh terhadap perempuan dibandingkan androgen pada perempuan.<sup>10</sup> Pada penelitian ini jumlah perempuan lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki dan tidak ditemukan hubungan yang bermakna. Kemungkinan memang IGF-1 tidak berhubungan dengan keparahan akne vulgaris tetapi ada faktor lain seperti faktor genetik dalam hal jumlah reseptor IGF-1.

Pada penelitian yang dilakukan oleh peneliti didapatkan rerata konsumsi susu adalah 1 kali perminggu. Konsumsi susu terendah adalah 0 kali perminggu, sementara konsumsi susu tertingginya adalah 3 kali perminggu. Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan rerata konsumsi susu per minggu yang

bermakna antara responden dengan tingkat keparahan akne dengan *P value* 0.504. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Tambunan, bahwa tidak ada hubungan antara kebiasaan mengkonsumsi susu dengan kejadian akne vulgaris. Pada penelitian Tambunan menggunakan sampel sebanyak 90 orang.<sup>21</sup> Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Margareth bahwa tidak ada hubungan antara konsumsi susu dan produk susu dengan kejadian akne vulgaris. Pada penelitian Margareth menggunakan sampel sebanyak 98 orang.<sup>22</sup> Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Prayitno dan Brahmani yang menyatakan bahwa 80.5% responden akne vulgaris memiliki frekuensi konsumsi susu 1 – 3 kali seminggu. Namun secara statistik tidak ada hubungan frekuensi konsumsi susu dengan kejadian akne vulgaris. Pada penelitian Prayitno dan Brahmani menggunakan sampel sebanyak 135 orang.<sup>23</sup> Hal ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Adebamowo yang menyatakan bahwa susu memiliki hubungan terhadap kejadian akne vulgaris. Pada penelitian Adebamowo menggunakan sampel

sebanyak 6.094 orang.<sup>13</sup>

## KESIMPULAN

Tidak ada perbedaan rerata kadar IGF-1 yang bermakna antara responden dengan tingkat keparahan akne ringan, sedang, berat dan sangat berat. Tetapi terlihat pola kecenderungan kadar IGF-1 yang meningkat dari responden dengan keparahan akne ringan, sedang, berat dan sangat berat. Kadar IGF-1 pada responden dengan tingkat keparahan akne ringan lebih rendah yang kemudian naik sesuai dengan peningkatan keparahan aknanya.

Tidak terdapat perbedaan rerata konsumsi susu per minggu yang bermakna antara responden dengan tingkat keparahan akne ringan, sedang, berat dan sangat berat. Tetapi terlihat pola kecenderungan konsumsi susu per minggu meningkat seiring dengan meningkatnya tingkat keparahan akne responden. Responden dengan tingkat keparahan akne ringan lebih sedikit mengkonsumsi susu per minggunya jika dibandingkan dengan responden dengan tingkat keparahan akne berat dan sangat berat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. In: Goldsmith LA, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8<sup>th</sup> edition. USA: The McGraw-Hill Companies; 2008;897-912
2. Tan JK, Bhate K. A Global Perspective on the Epidemiology of Acne. *British Journal of Dermatology*. 2015 (cited 2016 May 10) Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.13462>
3. Semyonof L. Acne as a Public Health Problem. *Italian Journal of Public Health*. 2010 (cited 2015 Desember 21) Available from: <https://ijphjournal.it/article/view/5737/5479>
4. Perkins AC, Cheng CE, Hillebrand GG, Miyamoto K, Kimball AB. Comparison of the Epidemiology of Acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American Women. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011 (cited 2016 May 10) Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21108671>
5. Ismail NH, Manaf ZA, Azizan NL. High Glycemic Load Diet, Milk and Ice Cream Consumption are Related to Acne Vulgaris in Malaysian Young Adults: a Case Control Study. *BMC Dermatology*. 2012(cited 2016 May 10) Available from: <https://bmcdermatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-5945-12-13>
6. Purwaningdyah RAK, Jusuf NK. Profil Penderita Akne Vulgaris pada Siswa-Siswi di SMA Shafiyatul Amaliyyah Medan. *E-Journal FK USU*. 2013. (cited 2016 May 10)
7. Susanto, RC, Ari, Made MGA. *Penyakit Kulit dan Kelamin*. Yogyakarta: Nuha Medika; 2013
8. Chen W, Pietsch BO, Hong JB, Melnik BC, Yamasaki O, Dessinioti C. Acne Associated Syndromes: Models for Better Understanding of Acne Pathogenesis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011 (cited 2016 May 10) Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-3083.2010.03937.x>
9. Aizawa H, Niimura M. Elevated serum IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor-1) levels in women with postadolescent acne. *J Dermatol*. 1995.
10. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation Between Serum Levels of Insulin-like Growth Factor 1, Dehydroepiandrosterone Sulfate, and Dihydrotestosterone and Acne Lesion Counts in Adult Women. *Arch Dermatol*. 2005. (cited 2016 May 10) Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/>
11. Melnik BC. Dietary Intervention in Acne Attenuation of Increased mTORC1 Signaling Promoted by Western Diet. *Dermato-Endocrinology*. 2012. (cited 2016 May 10) Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22870349>
12. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J* 2006
13. Movita T. Continung Medical Education. *Acne Vulgaris*. 2013 h269-272. (cited 2016 November 4)
14. Jung JY, Yoon MY, Min SU, Hong JS, Choi YS, Suh DH. The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans. *Eur J Dermatol* 2010 (cited 2016 May 10) Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20822969>
15. Melnik BC. Diet in Acne: Further Evidence for the Role of Nutrient Signalling in Acne Pathogenesis. *Acta Derm Venereol*. 2012. (cited 2016 May 10) Available from: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-1358>
16. Menaldi SLS, Bramono K, Indriatmi W, Akne Vulgaris. Dalam: Wasitmadja SM, Sitohang IBS, editors. *Ilmu Penyakit Kulit Dan Kelamin*. Edisi ketujuh. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2015
17. Durai PCT, Nair DG. Acne Vulgaris and Quality of Life Among Young Adults in South India. *Indian Journal of Dermatology*. 2015 (cited 2016 November 22) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4318060/>

18. Wei B, Pang Y, Zhu H, Qu L, Wei HC, Chen HD et al. The epidemiology of adolescent acne in North East China. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010 (cited 2016 November 22) Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-3083.2010.03590.x>
19. Silverberg NB, Silverberg JI. Epidemiology and Extracutaneous Comorbidities of Severe Acne in Adolescence. *The British Journal of Dermatology*. 2014 (cited 2016 November 22) Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.12912>
20. Panjaitan JS. Hubungan Antara Kadar Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) Dalam Serum Dan Derajat Keparahan Akne Vulgaris. *USU Institutional Respository*. 2011
21. Tambunan RM. Hubungan Konsumsi Susu Terhadap Kejadian Akne Vulgaris Pada Mahasiswa FK USU Angkatan 2011-2013. *USU Institutional Respository*. 2016
22. Margaretha C. Hubungan Konsumsi Produk Susu (Dairy Products) Dengan Kejadian Akne Vulgaris Pada Mahasiswa FK USU Angkatan 2010. *USU Institutional Respository*. 2013
23. Prayitno N, Brahmani RN. Kejadian Jerawat pada Remaja di SMA Yadika 3. *Ejurnal Esaunggul*. 2011