Review Literatur : Perbandingan Efektivitas Obat Topikal Tretinoin dengan Adapalene pada Pasien Akne Vulgaris Derajat Ringan hingga Sedang

Raynanda Kevin Alifiano[1], Sinta Murlistyarini[2], Sumarno[3]

[1]Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Indonesia. [2]Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Indonesia. [3]Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Indonesia

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas, efikasi, dan efek samping yang ditimbulkan oleh penggunaan adapalene dan tretinoin pada penderita akne vulgaris derajat ringan hingga sedang. Penulisan pada penelitian ini dilakukan dengan metode *literature review* dengan pendekatan *Systematic Literature Review* (SLR) yang akan dirangkum dalam bentuk *paper*. Peneliti mengumpulkan artikel dengan menggunakan kata kunci *acne vulgaris*, adapalene, dan tretinoin yang disesuaikan dengan *Medical Subject Heading* (MeSH) serta *Boolean operator* dari empat *database* yaitu Pubmed, ScienceDirect, ClinicalTrials.gov dan Wiley Online Journal. Didapatkan sebanyak 989 jurnal dan dilanjutkan dengan penyeleksian menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan oleh peneliti. Setelah itu, didapatkan tujuh jurnal yang memenuhi kriteria sehingga bisa dilakukan penilaian kualitas jurnal tersebut dengan menggunakan *Critical Appraisal Tools* JBI dan PICO *framework*. Peneliti menemukan bahwa terdapat perbandingan efektivitas adapalene dan tretinoin dalam pengobatan akne vulgaris yang dibuktikan dari lima jurnal yang menyinggung penurunan jumlah lesi akne, didapatkan tiga jurnal menyatakan adapalene memiliki efikasi yang lebih besar dibandingkan dengan tretinoin. Selain itu, dalam menimbulkan efek samping dinyatakan oleh ketujuh jurnal bahwa adapalene memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan tretinoin. Sehingga disimpulkan bahwa adapalene memiliki efikasi yang lebih besar serta efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan tretinoin. Maka dari itu, peneliti merekomendasikan adapalene sebagai pilihan obat retinoid dalam pengobatan akne vulgaris derajat ringan hingga sedang.
Kata kunci: akne vulgaris, adapalene, tretinoin
✉ E-mail : sintamur@ub.ac.id

A Comparison of Tretinoin and Adapalene in the Topical Treatment of Mild to Moderate Acne Vulgaris: Literature Review

Abstract

This research aimed to compare the effectiveness, efficacy, and side effects of adapalene and tretinoin in patients with mild to moderate acne vulgaris. This research was conducted using the literature review method with the approach Systematic Literature Review (SLR) which will be summarized in the form of paper. Researchers collected articles using the keywords acne vulgaris, adapalene, and tretinoin adjusted for Medical Subject Heading (MeSH) and Boolean operators from four databases, PubMed, ScienceDirect, ClinicalTrials.gov and Wiley Online Journal. As many as 989 journals were obtained and continued with a selection using the inclusion and exclusion criteria set by the researcher. After that, there were seven journals that met the criteria therefore that they could be assessed by the quality of the journals using the Critical Appraisal Tools JBI and PICO framework. Researchers found that there was a comparison of the effectiveness of adapalene and tretinoin in the treatment of acne vulgaris as evidenced from five journals that dealt with the reduction in the number of acne lesions, as three journals stated that adapalene had greater efficacy than tretinoin. In addition, in causing side effects it was stated by all the seven journals that adapalene had lower side effects than tretinoin. Therefore, it is concluded that adapalene has greater efficacy and lower side effects than tretinoin. Forward, researchers recommend adapalene as a topical retinoid drug of choice in the treatment of mild to moderate acne vulgaris.
Keywords: acne vulgaris, adapalene, tretinoin

Pendahuluan

Akne Vulgaris

Akne vulgaris merupakan penyakit kronis yang sering dijumpai pada kelenjar pilosebasea kulit yang disebabkan oleh inflamasi kronis. Sampai saat ini belum ditemukan secara pasti etiologi dari kelainan kulit ini. Namun, faktor utama yang sampai saat ini teridentifikasi adalah adanya produksi sebum yang berlebihan, sehingga menimbulkan perubahan pada keratin yang mengakibatkan kolonisasi *Propionibacterium acnes*. Kolonisasi dari bakteri ini akan membuat inflamasi yang bersifat kronis pada folikel rambut atau kelenjar pilosebasea, yang mengakibatkan terbentuknya lesi seperti papul, pustul, dan nodul[1].

Studi menunjukkan, 85% populasi akan menderita akne vulgaris dan sering terjadi pada remaja berumur 12-25 tahun. Karena itu, akne menjadi salah satu dari tiga penyakit kulit utama yang paling sering terjadi. Akne vulgaris memiliki faktor penunjang yang banyak dalam memengaruhi terjadinya penyakit, seperti diet, konsumsi nikotin, merokok, emosional, dan genetik. Dengan adanya faktor tersebut, nantinya akan berpengaruh pada status hormonal, khususnya androgen yang memicu terjadinya proses pembentukan akne. Banyaknya faktor dalam proses terjadinya penyakit ini akan berpengaruh pada pilihan terapi yang akan diberikan kepada penderita[2]. Semakin jaman berkembang, studi menunjukkan bahwa sudah lebih dari 50% *Propionibacterium acnes* dilaporkan sudah mengalami resisten dengan topikal makrolida. Maka dari itu, global sedang mengusahakan untuk menghimbau menggunakan obat dalam bentuk kombinasi, yaitu topikal retinoid dengan benzoil peroksida sebagai lini pertama[3].

Penanganan akne vulgaris membutuhkan kerjasama antara pasien dengan dokter yang baik karena membutuhkan waktu yang lama dan sangat bervariasi pilihan penanganannya. Tidak jarang terjadi kegagalan penanganan yang ditemukan. Maka dari itu, banyaknya frekuensi konsultasi antara pasien dengan dokter dibutuhkan untuk menangani efek samping yang mungkin muncul dan mengevaluasi perjalanan pengobatan[4].

Pilihan terapi untuk tatalaksana akne vulgaris dapat dibedakan sesuai derajat yang diderita olehpasien. Pada penderita akne dengan derajat ringan, disarankan menggunakan kombinasi benzoil peroksida topikal dengan tretinoin atau adapalene atau isotretinoin topikal. Pada derajat sedang disarankan menggunakan kombinasi antibiotik oral, asam azalea, dan retinoid atau benzoil peroksida. Sedangkan pada derajat berat disarankan menggunakan kombinasi antibiotik oral, benzoil peroksida, asam azalea atau retinoid topikal, dan antiandrogen oral[5].

Retinoid adalah substansi kimia yang memiliki struktur seperti vitamin A (retinol). Saat ini, peneliti sudah memodifikasi sehingga tercipta tiga generasi dari retinoid yang jauh lebih aman dan efektif untuk digunakan. Generasi pertama terdiri dari tretinoin, retinol, alitretinoin, dan isotretinoin, generasi kedua ada etretinate, dan generasi ketiga terdiri dari bexarotene, tazarotene and adapalene[6]. Retinoid memiliki cara kerja dengan dengan mempengaruhi diferensiasi dan proliferasi sel serta mengembalikan deskuamasi yang tidak normal dengan meningkatkan regenerasi epitel folikel dan mempercepat peleburan korneosit yang nantinya mengarah pada pembersihan komedo matang dan menekan pembentukan mikrokomedo. Sejauh ini, penggunaan retinoid yang paling sering ditemukan pada penderita akne vulgaris adalah tretinoin, isotretinoin, dan adapalene[7].

Adapalene dan tretinoin merupakan contoh dari retinoid yang hingga sampai saat ini sering digunakan untuk akne. Sangat banyak penelitian yang

menyebutkan keefektifitasan adapalene dengan tretinoin, namun belum dipastikan mana yang memiliki efektivitas lebih tinggi dibandingkan efek sampingnya[8].

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya perbandingan efektivitas antara tretinoin topikal dengan adapalene topikal dalam pasien akne vulgaris derajat ringan hingga sedang, sehingga dapat diketahui mana yang lebih besar efikasinya dalam menurunkan derajat akne dengan efek samping yang paling aman.

Metode penelitian

Desain penelitian

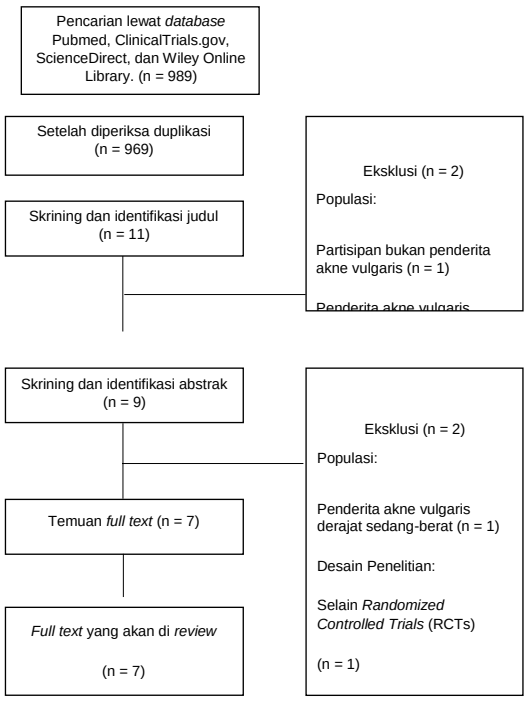
Desain penelitian ini menggunakan metode *literature review* berdasarkan jurnal penelitian yang tersedia dalam *database*. Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis perbandingan efektifitas pemberian topikal tretinoin dan adapalene terhadap penderita akne vulgaris dengan derajat ringan hingga sedang dengan *primary clinical outcome* berupa penurunan lesi akne vulgaris.

***Database* Pencarian**

Pencarian artikel dilakukan mulai dari bulan Agustus - November 2020. Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang diperoleh dengan cara merekap hasil data-data penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti terdahulu. Pencarian jurnal ini menggunakan telaah *literature search* secara *online* menggunakan empat *database* dari Pubmed, ClinicalTrials.gov, ScienceDirect, dan Wiley Online Library. *Literature* dibatasi dengan publikasi bahasa inggris serta kriteria yang dipilih berdasarkan kata kunci (*keyword*) dan dapat diakses secara *full text*. Strategi pencarian jurnal ini menggunakan sistem *boolean operator* (AND, OR NOT, or AND NOT) dan *keyword* yang bertujuan untuk membuat pencarian lebih spesifik sehingga dalam menentukan jurnal yang akan dipakai lebih mudah. Kata kunci yang digunakan disesuaikan dengan *Medical Subject Heading* (MeSH) dan terdiri dari: *Acne Vulgaris* (OR *Acne*) AND Tretinoin AND Adapalene.

Seleksi Studi

Berdasarkan hasil pencarian *literature*, peneliti mendapatkan 989 jurnal yang sesuai dengan kata kunci *Acne Vulgaris* (OR *Acne*) AND Tretinoin AND Adapalene. Hasil seleksi artikel studi dapat diilustrasikan dalam bentuk Diagram *Flow* di bawah ini:



Gambar 1. Diagram *Flow Literature Review* berdasarkan PRISMA

Hasil Penelitian

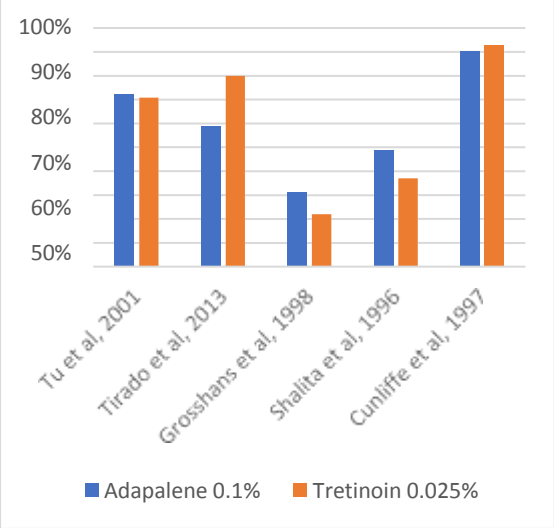
Karakteristik Studi

Tujuh jurnal yang memenuhi kriteria inklusi menggunakan desain penelitian *Randomized Controlled Trials*. Secara keseluruhan, hampir semua penelitian yang didapat membahas efikasi dan efek samping penggunaan adapalene dan tretinoin pada pasein akne vulgaris. Sembilan jurnal ini dilaksanakan di berbagai macam negara, yakni satu studi dilakukan di China, satu studi di Meksiko, tiga studi di Amerika Serikat dan dua studi di Perancis.

Berdasarkan dari tujuh jurnal yang sudah

diperoleh, disimpulkan bahwa empat jurnal memiliki partisipan laki-laki berjumlah lebih banyak dibandingkan dengan perempuan, tiga jurnal perempuan lebih banyak, dan dua jurnal tidak disebutkan secara spesifik. Selain itu, rentan usia yang paling banyak digunakan sebagai kriteria inklusi adalah usia 18 hingga 30 tahun. Seluruh partisipan pada sembilan jurnal ini adalah pasien penderita akne vulgaris dengan derajat ringan hingga sedang yang diberi intervensi adapalene atau tretinoin selama kurang lebih 12 minggu.

Pada 7 (sembilan) jurnal yang diperoleh, didapatkan 5 (lima) jurnal yang membahas dan memaparkan dalam bentuk kuantitatif pengurangan jumlah lesi pada penderita akne vulgaris, dan 2 (dua) jurnal lainnya tidak membahas tentang penurunan jumlah lesi akne.



Gambar 2. Besar Efikasi Obat dalam Menurunkan Jumlah Lesi Akne Total dari Lima Jurnal.

Lalu berdasarkan data yang disimpulkan dari 7 (tujuh) jurnal yang didapat, diperoleh bahwa efek samping yang timbul dari penggunaan adapalene dan tretinoin adalah berbagai macam iritasi pada kulit, seperti rasa terbakar, kulit kering, deskuamasi, eritema, dan rasa gatal. Tidak ada laporan atau penelitian yang menunjukkan adanya efek samping dari adapalene dan tretinoin topikal terhadap kondisi sistemik.

Pembahasan Penurunan Jumlah Lesi

Hampir semua jurnal menyatakan bahwa adapalene memiliki efikasi dalam menurunkan jumlah akne total yang lebih besar dibandingkan dengan tretinoin. Dibuktikan pada 5 (lima) jurnal yang membahas tentang hasil pada pengeluaran jumlah total lesi akne, didapatkan 3 (empat) jurnal menyatakan bahwa adapalene memiliki efikasi lebih besar secara deskriptif dalam mengurangi jumlah total lesi akne pada durasi pemberian yang sudah ditentukan.

Pada penelitian Tu *et al*, 2001, dengan partisipan sejumlah 150 orang, kedua obat memiliki jumlah pengurangan yang sama yaitu 70% lesi akne menurun. Namun pada akhir minggu pengobatan, didapatkan pengurangan lesi total akne sebanyak 72.1% dengan adapalene, dan 70.8% dengan tretinoin[9].

Berdasarkan Tirado *et al* membandingkan empat jenis obat yaitu adapalene 0.3% gel, adapalene 0.1% gel, tretinoin 0.05% gel, dan placebo. Seratus tujuh puluh satu partisipan dibagi menjadi empat kelompok. Dengan *follow up* yang dilakukan setiap bulan hingga bulan ketiga, adapalene 0.3% gel dan tretinoin 0.025% gel memiliki efikasi yang paling besar dalam menurunkan total lesi akne pada penderita, yaitu sebesar 80% pada pemakaian tretinoin 0.025% gel dan 70% pada pemakaian adapalene 0.3% gel. Sedangkan adapalene 0.1% gel hanya mengurangi sebesar 59%, dan placebo 20%[10].

Grosshans *et al* pada tahun 1998 melakukan penelitian dengan total partisipan sebanyak 105 pasien penderita akne vulgaris. Didapatkan hasil total akhir pengurangan lesi akne sebanyak 31% pada penggunaan adapalene 0.1% gel, serta pengurangan sebanyak 22% pada penggunaan tretinoin 0.025%

gel[11].

Terbukti juga pada penelitian Shalita *et al*, 2016, dengan jumlah partisipan sebanyak 323 orang, didapatkan hasil akhir pengurangan lesi total lebih besar dengan adapalene 0.1% gel sejumlah 49%, sedangkan pada tretinoin 0.025% gel sejumlah 37%[12]. Namun berbeda dengan beberapa penelitian yang lainnya, penelitian oleh Cunliffe *et al* di tahun 1997, memiliki hasil yang sama dengan Tirado *et al*, 2013, dimana tretinoin 0.025% gel menurunkan jumlah akhir lesi akne sebanyak 93%, sedangkan pada adapalene 0.03% hanya 76%, dan adapalene 0.1% gel sebesar 90% yang dipantau hasilnya setelah penggunaan obat selama 12 minggu[13].

Efek Samping

Semua jurnal menyatakan bahwa adapalene dan tretinoin memiliki efek samping lokal berupa iritasi kulit, seperti eritema, rasa terbakar, kulit kering, deskuamasi, dan rasa gatal serta gejala iritasi kulit alainnya. Namun, walaupun sering menimbulkan efek samping, tidak ada efek samping yang perlu penanganan yang lebih lanjut atau tidak ditemukannya sampai terjadi efek samping yang berpengaruh pada sistemik.

Pada penelitian Tu *et al*, 2001, sensasi terbakar, kulit kering, deskuamasi, dan eritema sering terjadi pada pasien dengan pengobatan tretinoin 0.025% gel lebih banyak mengalami rasa gatal dan pada kedua obat tidak ditemukan adanya efek samping pada sistemik[9]. Lalu pada penelitian oleh Tirado *et al,* 2013, kelima efek samping yaitu rasa terbakar, kulit kering, deskuamasi, eritema, rasa gatal dan ditambah *postinflammatory hyperpigmentation* ditemukan lebih banyak pada pasien dengan pengobatan tretinoin 0.025% gel[10].

Grosshans *et al* yang sudah melakukan penelitian di tahun 1998 menemukan bahwa deskuamasi lebih tinggi pada pasien dengan pengobatan adapalene 0.1% gel, namun rasa terbakar, kulit kering, eritema dan rasa gatal ditemukan lebih tinggi pada pengobatan dengan tretinoin 0.025% gel[11]. Pada penelitian oleh Shalita *et al* memiliki hasil efek samping yang sama, yakni rasa terbakar, kulit kering, deskuamasi, dan eritema ditemukan lebih tinggi pada pengobatan dengan tretinoin 0.025%[12]. Memiliki hasil yang berbeda, pada penelitian yang dilakukan oleh Cunliffe *et al,* ditemukan bahwa rasa terbakar, deskuamasi, dan eritema ditemukan lebih tinggi pada pengobatan dengan adapalene 0.1% gel[13].

Lalu pada penelitian oleh Caron *et al* di tahun 1997, kelima efek samping (rasa terbakar, kulit kering, deskuamasi, eritema, dan rasa gatal) ditemukan lebih tinggi pada pengobatan tretinoin 0.025% gel[14] dan pada penelitian oleh Clucas *et al* di tahun 1997, kulit kering, deskuamasi, dan rasa gatal ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan pengobatan tretinoin 0.025% gel, sedangkan pada pasien dengan pengobatan adapalene 0.1% gel ditemukan lebih tinggi pada rasa terbakarnya[15]

Kesimpulan dan Saran

Dari berbagai jurnal yang didapat, terdapat perbandingan efektivitas adapalene dengan tretinoin dalam penanganan akne vulgaris derajat ringan hingga sedang. Selain itu, adapalene memiliki efikasi yang lebih besar dalam menurunkan jumlah lesi akne, serta memiliki efek samping yang lebih sedikit atau lebih aman digunakan dibandingkan dengan tretinoin. Sehingga dapat disimpulkan bahwa adapalene lebih direkomendasikan dalam pemilihan obat retinoid topikal untuk menangani akne vulgaris derajat ringan hingga sedang.

Berdasarkan penelitian melalui *literature review* dan pembahasan yang sudah dilakukan, peneliti menyarankan penggunaan adapalene dalam

menangani kasus akne vulgaris. Namun dibutuhkan penelitian lebih lanjut dari pada berbagai tipe kulit *Fitzpatrick's* mengenai perbandingan efektivitas adapalene dan tretinoin dalam pengobatan akne vulgaris.

Daftar pustaka

1. Al-Hammadi A, Al-Ismaily A, Al-Ali S, Ramadurai R, Jain R, McKinley-Grant L, Mughal TI. Topical, Biological and Clinical Challenges in the Management of Patients with Acne Vulgaris. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2016 May;16(2):e152-60.
2. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolescent health, medicine and therapeutics*. 2016 Jan 19;7:13-25.
3. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis*. 2016 Mar;16(3):e23-33.
4. Tan AU, Schlosser BJ, Paller AS. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Dec 23;4(2):56-71.
5. Oon HH, Wong SN, Aw DCW, Cheong WK, Goh CL, Tan HH. Acne Management Guidelines by the Dermatological Society of Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019 Jul;12(7):34- 50.
6. Lens M, Medenica L. Systemic retinoids in chemoprevention of non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Jun;9(8):1363-74.
7. Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(6):369-81.
8. Jain S. Topical tretinoin or adapalene in acne vulgaris: an overview. *J Dermatolog Treat*. 2004 Jul;15(4):200-7.
9. Tu P, Li GQ, Zhu XJ, Zheng J, Wong WZ. A comparison of adapalene gel 0.1% vs. tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15 Suppl 3:31-6.
10. Tirado-Sánchez A, Espíndola YS, Ponce-Olivera RM, Bonifaz A. Efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and 0.3% and tretinoin gel 0.05% for acne vulgaris: results of a single-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial on Mexican patients (skin type III-IV). *J Cosmet Dermatol*. 2013 Jun;12(2):103-7
11. Grosshans E, Marks R, Mascaro JM, Torras H, Meynadier J, Alirezai M, Finlay AY, Soto P, Poncet M, Verschoore M, Clucas A. 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 Oct;139 Suppl 52:26- 33.
12. Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, Ellis CN, Greenspan A, Katz HI, Kantor I, Millikan LE, Swinehart T, Swinyer L, Whitmore C, Baker M, Czernielewski J. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Mar;34(3):482-5.
13. Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, Förström L, Heenen M, Orfanos CE, Privat Y, Robledo Aguilar A, Meynadier J, Alirezai M, Jablonska S, Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, Ellis CN, Greenspan A, Katz HI, Kantor I, Millikan LE, Swinehart JM, Swinyer L, Whitmore C, Czernielewski J, Verschoore M. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter trials. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Jun;36(6 Pt 2):S126-34.

14. Caron D, Sorba V, Kerrouche N, Clucas A. Split-face comparison of adapalene 0.1% gel and tretinoin 0.025% gel in acne patients. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Jun;36(6 Pt 2):S110- 2.
15. Clucas A, Verschoore M, Sorba V, et al. Adapalene 0.1% gel is better tolerated than tretinoin 0.025% gel in acne patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997 Jun;36(6 Pt 2):S116-8.