

Perbandingan Efektivitas Krim Metronidazol 1% dan Krim Ketokonazol 2% pada Dermatitis Seboroik di Wajah

Mimie Malisa¹, Soenarto², Athuf Thaha², R.M. Suryadi Tjekyan³

1. Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
2. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Unsri/RSMH Palembang
3. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Unsri/RSMH Palembang

Jl. Dr. Mohammad Ali Komplek RSUPMH KM.3.5, Palembang, 30126, Indonesia

Abstrak

Perjalanan penyakit dermatitis seboroik (DS) yang rekuren memerlukan pengobatan periodik dan dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien, terutama jika mengenai area wajah. Tujuan utama pengobatan DS adalah mengontrol gejala, sehingga cenderung fokus pada anti-inflamasi. Ketokonazol merupakan pengobatan standar untuk DS, namun memiliki efek anti-inflamasi ringan. Efektivitas dan keamanan serta efek anti-inflamasi metronidazol topikal terbukti pada pasien rosacea dipertimbangkan menjadi alternatif pengobatan pada DS. **Tujuan penelitian:** Untuk membandingkan efektivitas krim metronidazol 1% dan krim ketokonazol 2% pada DS di wajah menggunakan skor *Seborrhea Area and Severity Index-Face* (SASI-F). **Metoda:** Penelitian eksperimental paralel, acak, buta ganda, subjek dibagi secara acak menjadi dua kelompok pengobatan: tiap kelompok terdiri dari 32 subjek yang menerima krim metronidazol 1% dan krim ketokonazol 2% untuk pemakaian selama 4 pekan. Anamnesis: penilaian skor SASI-F *pre*-eksperimental; pengukuran kadar sebum untuk menentukan tipe kulit; dan evaluasi skor SASI-F dinilai setelah 4 pekan. **Hasil penelitian didapatkan:** Skor SASI-F *post*-eksperimental pada kedua kelompok pengobatan menurun secara signifikan ($p=0,000$). Rerata skor SASI-F *post*-eksperimental pada kelompok metronidazol adalah 1.375 ± 1.257 and kelompok ketokonazol adalah 1.188 ± 1.014 ($p=0.514$). Derajat perbaikan klinis pada kedua kelompok hampir sama, ($p=0,811$). Angka kesembuhan kelompok metronidazol adalah 75% (24/32) dan kelompok ketokonazol 81,25% (26/32), ($p=0,763$). **Kesimpulan:** Krim metronidazol 1% dan krim ketokonazol 2% sama efektifnya terhadap penurunan skor SASI-F pada DS di wajah.

Kata kunci: Krim Metronidazol 1%, Krim Ketokonazol 2%, DS di wajah, SASI-F

Abstract

Recurrent nature of seborrheic dermatitis (SD) necessitates periodic treatment and may impair quality of life of the patient, especially affecting facial area. The primary goal of therapy for SD is controlling symptoms, tends to focus on anti-inflammatory. Ketoconazole is considered a standard treatment for SD, but it has mild anti-inflammatory effect. Whereas the efficacy and safety as well as anti-inflammatory effects of topical metronidazole in rosacea patients make it worthwhile as an alternative for the treatment of SD. **Objectives:** To compare the effectiveness of metronidazole 1% cream and ketoconazole 2% cream in facial SD using the Seborrhea Area and Severity Index-Face (SASI-F) scores. **Methods:** A randomized, double blind, experimental study, subjects were randomly divided into two treatment groups: each group consist of 32 subjects who received metronidazole 1% cream and ketoconazole 2% cream for four weeks period of treatment. Anamnesis; assessment of pre-experimental SASI-F score; measuring sebum level to determine skin type; and evaluation of SASI-F score were assessed after 4 weeks. **Results:** SASI-F score in both treatment groups was significantly decreased compared to pre-experimental score ($p=0,000$). The mean of post-experimental SASI-F score in metronidazole group was 1.375 ± 1.257 and ketoconazole group was 1.188 ± 1.014 ($p=0.514$). The degree of clinical improvement in both groups showed almost the same, ($p=0.811$). The cure rate in the metronidazole group was 75% (24/32) and 81.25% (26/32) for ketoconazole group, ($p=0.763$). **Conclusion:** Either metronidazole 1% cream and ketoconazole 2% cream is equally effective in lowering SASI-F scores in facial SD.

Keywords: Metronidazole 1% cream, Ketoconazole 2% cream, Facial SD, SASI-F

1. Pendahuluan

Dermatitis seboroik (DS) merupakan penyakit inflamasi kronis, kambuhan dan superfisial, ditandai papul, eritem dan skuama pada *scalp*, alis mata, telinga, garis nasolabial, dada, punggung dan daerah fleksural yang banyak kelenjar sebaceous.^{1,2} Perjalanan penyakit DS yang rekuren memerlukan pengobatan periodik untuk menjaga agar penyakit tetap pada fase remisi. Pengobatan DS dapat terjadi resisten dan dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien, terutama jika lesi DS ditemukan pada wajah. Tujuan utama terapi DS adalah mengontrol gejala, sehingga pengobatan DS cenderung fokus pada agen antiinflamasi. Ketokonazol merupakan pengobatan standar DS yang sudah banyak diteliti dan telah diketahui efikasi serta keamanannya untuk terapi topikal DS. Ketokonazol topikal memiliki efek anti jamur terhadap *Malassezia sp.* namun efek antiinflamasi setara dengan krim hidrokortison 1% (antiinflamasi ringan).^{4,5}

Metronidazol topikal telah banyak digunakan untuk terapi rosasea yang sering sensitif terhadap beberapa sediaan topikal. Efikasi dan keamanan serta efek antiinflamasi metronidazol topikal sudah banyak dilaporkan pada pasien rosasea, sehingga metronidazol dapat dipertimbangkan sebagai terapi alternatif untuk kondisi inflamasi pada DS.⁶

Penelitian ini membandingkan efektivitas krim metronidazol 1% dan krim ketokonazol 2% pada DS di wajah dengan menggunakan skor *Seborrhea Area and Severity Index-Face* (SASI-F) yang diadaptasi dari *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). Skor SASI-F merupakan hasil kalkulasi dari derajat keterlibatan dengan keparahan eritem dan skuama pada wajah.^{7,8} (Lihat Tabel 1)

2. Metode

Penelitian eksperimental paralel, acak, buta ganda membagi subjek menjadi 2 kelompok untuk menerima krim metronidazol 1% atau krim ketokonazol 2% untuk pengobatan DS di

wajah. Pengobatan dipakai selama 4 pekan kemudian dievaluasi menggunakan skor SASI-F. Subjek yang memenuhi kriteria dan menandatangani persetujuan (*informed consent*) setelah penjelasan diikutsertakan dalam penelitian ini. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien usia kurang dari 12 tahun; pasien yang didiagnosis rosasea, seborrheic dermatitis, penyakit Parkinson, HIV/AIDS; hamil dan menyusui; pasien yang telah mendapat terapi kortikosteroid atau antijamur; yang sedang mendapat terapi radioterapi, obat immunosupresan, asam retinoat topikal, isotretinoin oral dan kemoterapi.

Setiap subjek akan dilakukan anamnesis; penilaian skor SASI-F; mengukur kadar sebum untuk menentukan tipe kulit. Jumlah total sampel penelitian 64 orang, dibagi menjadi 2 kelompok untuk mendapatkan krim metronidazol 1% atau krim ketokonazol 2% berdasarkan hasil random alokasi Epicalc2000[®]. Tiap subjek diberikan penjelasan mengenai cara pemakaian obat, kemudian dilakukan evaluasi pengobatan dengan menilai skor SASI-F setelah 4 pekan. Penilaian SASI-F dijelaskan pada Tabel 1.

Tabel 1. Seborrhea Area and Severity Index-Face (SASI-F)

1. Derajat Area Keterlibatan Wajah (AF) dinilai dengan skala 0-6 sebagai berikut:					
Derajat Keterlibatan	Skor				
<1%	0				
1-10%	1				
11-20%	2				
21-35%	3				
36-50%	4				
51-75%	5				
76-100%	6				
2. Eritem dan Skuama pada Wajah dinilai berdasarkan skala berikut:					
Skor Keparahan	Tidak ada	Sangat Ringan	Ringan	Sedang	Berat
	0	1	2	3	4
Wajah: Eritem (EF) _____			Skuama (SF) _____		
3. Skor Area Keterlibatan dan Keparahan dimasukkan dalam Rumus untuk mendapatkan Skor SASI-F:					
Skor SASI-F = 0,5 (AF) (EF+SF) = _____					
(maximum score 24)					

Kriteria efektivitas jika skor SASI-F menurun secara signifikan antara *pre* dan *post-*

eksperimental Efektivitas setelah pengobatan dibagi menjadi tiga kriteria berdasarkan skor SASI-F *post*-eksperimental yaitu Sangat Baik jika skor SASI-F 0; Baik jika skor 0-1,5 dan Kurang jika skor >1,5. Angka kesembuhan adalah jumlah pasien dengan skor SASI-F *post*-eksperimental 0-1,5. Protokol penelitian telah disetujui oleh Komite Etik RSUPMH dan Unit Penelitian Kedokteran dan Kesehatan FK UNSRI dengan No. 355/keprsmhfkunsri/2014 pada tanggal 20 November 2014.

3. Hasil

Data karakteristik sosiodemografik sebagian besar subjek adalah kelompok usia 30-39 tahun, 23 orang (35,9%), dominan pria dibandingkan wanita dengan jumlah secara berturut-turut 35 (54,7%) dan 29 (45,3%). Tipe kulit wajah paling banyak dari seluruh subjek penelitian adalah tipe kulit normal 31 orang (48,4%).

Rerata skor SASI-F *pre*-eksperimental pada kelompok metronidazol 7,000 dengan simpang baku 2,328, sedangkan pada kelompok ketokonazol 6,984 dengan simpang baku 2,223. Data skor SASI-F *pre*-eksperimental dan data sosiodemografi homogen pada dua kelompok. Lihat Tabel 2 dan Tabel 3.

Tabel 2. Uji Homogenitas Skor SASI-F Pre eksperimental

	Kelompok Metronidazol		Kelompok Ketoconazol		nilai p
	Rerata	SD	Rerata	SD	
SASI-F	7,000	2,328	6,984	2,223	0,978

Tabel 3. Uji Homogenitas Data Pre-eksperimental

Data Pre-experimental	Pearson Chi-square	nilai p
Data Sosiodemografi		
Usia	4,497	0,610
Jenis Kelamin	0,567	0,616
Pendidikan	2,424	0,489
Pekerjaan	5,778	0,216
Tipe Kulit Wajah	1,683	0,431

Rerata skor SASI-F *post*-eksperimental pada tiap kelompok menurun bermakna dibandingkan dengan skor SASI-F *pre*-eksperimental, lihat Tabel 4. Rerata skor SASI-F *post*-eksperimental pada kelompok metronidazol 1,375±1,257 dan kelompok ketokonazol 1,188±1,014 dengan nilai p 0,514, lihat Tabel 5.

Tabel 4. Perbandingan Rerata Skor SASI-F Pre-eksperimental dan Post-eksperimental pada Kelompok Metronidazol dan Ketoconazol

Kelompok	Skor SASI-F (mean ±SD)		t	nilai p
	Pre-eksperimental	Post-eksperimental		
Metronidazol	7,000 ± 2,328	1,375 ± 1,257	16,275	0,000
Ketoconazol	6,984 ± 2,223	1,188 ± 1,104	16,777	0,000

Tabel 5. Perbandingan Rerata Skor SASI-F antara Kelompok Metronidazol dan Ketokonazol

Kelompok	Rerata Skor SASI-F Post-eksperimental	t	nilai p
Metronidazole	1,375 ± 1,257	0,657	0,514
Ketoconazole	1,188 ± 1,014		

Derajat perbaikan klinis DS setelah pengobatan selama 4 pekan pada kedua kelompok didapatkan hasil yang hampir sama, dengan nilai p 0,811, lihat Tabel 6. Angka kesembuhan pada kelompok metronidazol 75% (26/32) dan kelompok ketokonazol 81,25% (26/32) serta tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok, nilai p 0,763, lihat Tabel 7.

Tabel 6. Perbandingan Perbaikan Klinis antara Kelompok Metronidazol dan Ketokonazol

Derajat Perbaikan Klinis	Metronidazol n (%)	Ketokonazol n (%)	Total n (%)	nilai p
Sangat Baik	10 (15,6)	10 (15,6)	20 (31,3)	0,811
Baik	14 (21,9)	16 (25)	30 (46,9)	
Kurang	8 (12,5)	6 (9,4)	14 (21,9)	
Total n (%)	32 (50)	32 (50)	64 (100)	

Tabel 7. Perbandingan Angka Kesembuhan antara Kelompok Metronidazol dan Kelompok Ketokonazol

Angka Kesembuhan	Metronidazol n (%)	Ketokonazol n (%)	Jumlah n (%)	nilai p
Sembuh	24 (75)	26 (81,25)	(31,3)	0,763
Tidak sembuh	8 (25)	6 (18,75)	30 (46,9)	
Jumlah n (%)	32 (100)	32 (100)	64 (100)	

4. Pembahasan

Krim ketokonazol dipertimbangkan sebagai pengobatan standar pada DS yang sudah banyak diteliti. Naldi L dan Rebora A, 2009 merekomendasikan krim ketokonazol 2% dua kali sehari selama 4 pekan dapat mengontrol lesi DS di wajah.^{9,10} Pada telaah sistematis yang dilakukan Naldi L, 2010 berpendapat bahwa krim ketokonazol 2% efektif menurunkan derajat eritem dan skuama pada DS di wajah dan secara signifikan mengurangi keparahan klinis DS.¹¹

Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan angka kesembuhan ketokonazol topikal pada DS di wajah berkisar antara 69-90% jika digunakan selama 4 pekan.³ Koc E, dkk. pada tahun 2009 yang membandingkan krim ketokonazol 2% dan krim pimecrolimus 1% untuk DS di wajah melaporkan angka kesembuhan krim ketokonazol 2% adalah 86.1%.⁴

Krim ketokonazol 2% telah banyak digunakan untuk pengobatan DS dan terbukti memberikan efek klinis yang baik. Efek antijamur ketokonazol dapat mengurangi jumlah *yeast Malassezia*.^{10,12} Selain itu, ketokonazol dapat memblokir sintesis leukotrien B4 (LTB4) melalui hambatan terhadap 5-*lipxygenase*, yang mempengaruhi jalur utama inflamasi kronik.^{4,13}

Metronidazol topikal merupakan derivat imidazol yang diklasifikasikan sebagai agen antiprotozoa dan antibakteri jika digunakan secara oral atau parenteral. Namun, efek antimikrobia metronidazol topikal belum diketahui. Penelitian secara *in vitro*

menunjukkan bahwa metronidazol juga dapat menekan jumlah *Demodex folliculorum* (DF).¹⁴ Karıncaoglu dkk. 2009 melaporkan jumlah DF secara signifikan lebih tinggi pada lesi dan non lesi pada pasien DS dibandingkan kontrol, sehingga DF dapat menjadi etiologi secara langsung atau tidak langsung pada DS jika etiologi lain dieksklusi.¹⁵ Peng, dkk. 2009 menilai hubungan infestasi *Demodex* infestation pada DS dan mendapatkan infestasi *Demodex* secara signifikan lebih tinggi pada pasien DS.¹⁶

Koca R, dkk. tahun 2003 bahwa gel metronidazol 0,75% signifikan menurunkan rerata skor keparahan DS namun tidak berbeda signifikan dengan plasebo.¹⁷ Sedangkan, Siadat AH, dkk. tahun 2006. melaporkan gel metronidazol 1% signifikan menurunkan rerata skor keparahan klinis DS dibandingkan dengan plasebo.¹⁵ Secklin D, dkk. tahun 2007 yang menggunakan gel metronidazol 0,75% pada DS di wajah menjelaskan bahwa penggunaan konsentrasi yang lebih tinggi, dengan aplikasi dua kali sehari serta periode pemakaian yang lebih lama berkontribusi terhadap angka keberhasilan pemakaian metronidazol topikal pada DS.¹²

Parsad D, dkk. tahun 2001 dengan angka kesembuhan gel metronidazol 0,75% adalah 66% (14/21).¹⁴ Siadat AH, dkk. tahun 2006 melaporkan angka kesembuhan gel metronidazol 1% adalah 50% dengan kriteria penurunan skor keparahan DS >70% atau pasien dengan respon sangat baik atau baik.¹⁸ Penelitian Secklin D, dkk. melaporkan angka kesembuhan gel metronidazol 0,75% adalah 41% dengan kriteria kesembuhan adalah subjek dengan perbaikan klinis >70%.⁶

Beberapa penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa metronidazol mengurangi jaringan oksidatif melalui hambatan terhadap netrofil sebagai mediator inflamasi. Selain itu, efek anti-oksidan metronidazol dapat meningkatkan asam palmitat yang merupakan asam lemak bebas pada kulit manusia. Metronidazol juga memiliki efek imunomodulator terhadap kemotaksis leukosit dan secara selektif menekan imunitas seluler.¹⁷

Berdasarkan hasil tersebut baik krim metronidazol 1% dan krim ketokonazol 2% sama efektif dalam hal menurunkan skor SASI-F pada DS di wajah, dengan angka kesembuhan pada tiap kelompok sebanding atau tidak berbeda. Penelitian lebih lanjut disarankan pengambilan sampel dengan cara *random sampling*, pengamatan lanjut lebih lama serta menambahkan penilaian subjektif dari pasien mengenai perbaikan klinis dan kenyamanan pasien terhadap obat topikal yang digunakan.

5. Kesimpulan

1. Skor SASI-F *post*-eksperimental pada kelompok metronidazol dan kelompok ketokonazol menurun secara bermakna.
2. Krim metronidazol 1% dan krim ketokonazol 2% efektif menurunkan skor SASI-F pada pasien DS di wajah.
3. Tidak ada perbedaan bermakna penurunan rerata skor SASI-F antara kelompok metronidazol dan kelompok ketokonazol.
4. Tidak terdapat perbedaan perbaikan klinis antara krim metronidazol 1% dan krim ketokonazol 2% setelah perbaikan klinis dikelompokkan menjadi sangat baik, baik dan kurang.
5. Angka kesembuhan krim metronidazol 1% adalah 75% dan krim ketokonazol 2% adalah 81,25%, dan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok

Daftar Acuan

1. Collins CD, Hivnor C. Seborrheic dermatitis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick Dermatology in General Medicine. 8th ed. New York: The Mc Graw-Hill Companies; 2012. p.259-66
2. Goldenberg G. Optimizing treatment approaches in seborrheic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6(2):44-49
3. Chosidow O, Maurette C, Dupuy P. Randomized, open-labels, non-inferiority study between ciclopiroxolamine 1% cream and ketoconazole 2% foaming gel in mild to moderate facial seborrheic dermatitis. *Dermatol* 2003;206:232-239
4. Koc E, Arca E, Kose O, et al. An open, randomized, prospective, comparative study of topical pimecrolimus 1% cream and topical ketoconazole 2% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2009;20(1):4-9
5. Rosen T, Schell BJ, Orengo I. Anti-Inflammatory activity of antifungal preparations. *Int J Dermatol* 1997;36:788-792
6. Secklin D, Gorbuz O, Akin O. Metronidazole 0.75% gel vs. ketoconazole 2% cream in the treatment of facial seborrheic dermatitis: a randomized, double-blind study. *JEADV* 2007; 21: 345-350
7. Papp KA, Papp A, Dahmer B, Clark CS. Single-blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrheic dermatitis with hydrocortisone 1% ointment compared with tacrolimus 0,1% ointment in adults. *J Am Acad Dermatol* 2011;67(1):e11-15.
8. Smith SA, Baker AE, Williams JH. Effective treatment of seborrheic dermatitis using a low dose, oral homeopathic medication consisting of potassium bromide, sodium bromide, nickel sulfate, and sodium chloride in a double-blind, placebo-controlled study. *Alten Med Rev* 2002;7(1): 59-67
9. Naldi L & Rebora A. Seborrheic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2009; 360(4); 387-96
10. Mokos ZB, Kralj M, Juzbasic AB, Jukic IL. Seborrheic Dermatitis: An Update. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2012; 20(2); 98-104
11. Naldi L. Seborrheic Dermatitis. *Clinical Evidence*, 2010; 12(1713); 1-27
12. Philips RM, Rosen T. Topical antifungals agent. In: Wolverson SE. *Comprehensive Dermatology Drug Therapy*, 3rd Ed. New York: Saunders Elsevier; p. 463-4
13. Gupta Ak, Nicol K, Roma B. Role of antifungal agents in the treatment of seborrheic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2004;5(6):417-22

14. Gupta AK, Chaudhry M. Topical metronidazole for rosacea. *Skin Therapy Letter* 2002; 7(1): 1-6
15. Karıncaoglu Y, Tepe B, kalayci B, Atambay M, Seyhan M. Is *Demodex folliculorum* an aetiological with seborrheic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e516-20
16. Peng F, Wang X, Cao H. *Demodex* facial infection in students at Yichun college and its association with seborrheic dermatitis. *Journal of Yichun College* 2009:2-3.
17. Koca R, Altinyazar C, Eştürk E. Is topical metronidazole effective in seborrheic dermatitis? A double-blind study. *Int J Dermatol* 2003;42:632-35
18. Siadat AH, Irajı F, Shahmoradi Z, Enshaleh S, Taheri A. The efficacy of 1% metronidazole gel in facial seborrheic dermatitis: A double blind study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72(4):266-69