

Hubungan Merokok dengan Timbulnya Akne Vulgaris pada Wanita yang Merokok di Kelurahan Tamansari

¹Andisti Noorfitry, ²Deis Hikmawati, ³Yuniarti

^{1,2,3}*Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,
Jl. Hariangbangga No.20 Bandung 40116
email:¹andisti.noorfitry@yahoo.com*

Abstrak. Akne Vulgaris (AV) adalah suatu penyakit multifaktorial karena terganggunya unit pilosebacea. Kasus AV banyak terjadi dengan berbagai macam lesi yang berupa komedo, papul, pustul, nodul, dan skar hipertropik. Faktor yang berkaitan dengan patogenesis timbulnya AV diantaranya, produksi sebum yang meningkat, peningkatan jumlah *P. acne*, peningkatan kadar hormone androgen, stress psikis, usia, ras, familial, makanan, cuaca, dan rokok. Tujuan dalam penelitian ini untuk mengetahui efek merokok dengan timbulnya AV pada wanita dan gambaran karakteristik lesi AV yang berhubungan dengan rokok. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan menggunakan metode *cross sectional*. Subjek penelitian ini adalah wanita yang telah memenuhi kriteria inklusi di Tamansari. Penelitian ini dimulai pada bulan Maret sampai dengan Juli 2015. Penelitian ini menggunakan *form* penelitian yang terdiri dari 10 pertanyaan. Uji analisis yang digunakan adalah *Chi square*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara perilaku merokok dengan timbulnya AV ($p < 0,05$). Prevalensi AV 1,89 kali lebih besar dalam grup wanita yang merokok ($p = 0,02$) dan gambaran karakteristik lesi papul lebih sering muncul dengan prevalensi 2,43 kali lebih besar ($p = 0,003$). Merokok dapat menurunkan produksi vitamin E, peningkatan insulin dan memicu perubahan pada keratinosit dan fibroblas sehingga menyebabkan terjadi AV. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara akne vulgaris dan merokok.

Kata Kunci: Akne vulgaris, merokok, wanita

A. Pendahuluan

Akne vulgaris (AV) adalah suatu penyakit multifaktorial karena terganggunya unit pilosebacea.¹ Kasus AV banyak terjadi dengan berbagai macam lesi yang berupa komedo, papul, pustul, nodul, dan skar hipertropik.² Studi epidemiologi menunjukkan adanya peningkatan presentase yang signifikan sekitar 12-14 % pada wanita dengan usia antara 20 dan 50 tahun di New York.³

Terdapat beberapa faktor yang berkaitan dengan patogenesis timbulnya AV diantaranya perubahan keratinisasi dalam folikel, produksi sebum yang meningkat, peningkatan jumlah *P. acnes* memicu inflamasi pada folikel, peningkatan kadar hormon androgen, stres psikis, usia, ras, familial, makanan, cuaca.⁴ Di sisi lain, terdapat beberapa data yang menunjukkan adanya hubungan antara AV dan kebiasaan merokok.³ Menurut Mills tahun 1993 terdapat hubungan antara AV dan merokok dengan hasil yang bervariasi, tersebut menyatakan dari 60 wanita yang merokok 12,1 % wanita mengalami AV.⁵ Menurut data lain, pada tahun 2009 dijelaskan bahwa terdapat hubungan yang erat antara merokok dan akne.⁶

Merokok dapat memicu perubahan penting pada mikrosirkulasi kulit, keratinosit, fibroblas dan pembuluh darah.³ Nikotin dapat memicu vasokonstriksi yang berhubungan dengan hiperemia.³ Nikotin juga dapat berefek langsung terhadap sel imunologis yang menyebabkan terjadinya hambatan dalam penyembuhan luka, selain itu, merokok juga dapat menyebabkan defisiensi antioksidan yang dapat mempengaruhi

kandungan dari sebum.³ Rokok juga dapat menurunkan kadar vitamin E dikulit sehingga menyebabkan proteksi pada kulit menurun dan memicu timbulnya akne.⁵

Pada saat ini merokok sudah menjadi kebiasaan masyarakat luas. Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 menunjukkan bahwa perokok usia di atas 15 tahun sebanyak 36,3%.⁷ Sebagian besar dari mereka adalah perokok laki-laki dengan prevalensi 64,9% dan jumlah ini merupakan yang terbesar di dunia. Sementara itu, prevalensi pada perempuan mengalami peningkatan dari 5,2% pada tahun 2007 menjadi 6,9% pada tahun 2013.⁷ Adapun sekitar 6,3 juta wanita Indonesia usia 15 tahun ke atas juga merokok.⁷

Berdasarkan Peraturan Pemerintah RI Nomor 19 Tahun 2003, rokok merupakan salah satu zat adiktif yang bila digunakan mengakibatkan bahaya bagi kesehatan individu dan masyarakat.⁸ Rokok adalah hasil olahan tembakau terbungkus, termasuk cerutu atau bentuk lainnya yang dihasilkan dari tanaman *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica* dan spesies lainnya atau sintetisnya yang mengandung nikotin dan tar dengan atau tanpa bahan tambahan.⁸

Asap rokok merupakan campuran kompleks lebih dari 4.000 senyawa kimia yang dapat membahayakan tubuh. Terdapat tiga macam senyawa kimia yang paling berbahaya dalam asap rokok, yaitu tar, nikotin, dan karbonmonoksida.⁹ Tar adalah kumpulan dari beribu-ribu bahan kimia dalam komponen padat asap rokok dan bersifat karsinogenik. Pada saat rokok dihisap, tar masuk ke rongga mulut sebagai uap padat yang setelah dingin akan menjadi padat dan membentuk endapan berwarna coklat pada permukaan gigi, saluran napas, dan paru-paru. Komponen tar mengandung radikal bebas, yang berhubungan dengan resiko timbulnya kanker.⁹

Kandungan senyawa kimia yang paling banyak ialah nikotin.⁹ Nikotin adalah zat, atau bahan senyawa *pirrolidin* yang terdapat dalam *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica* dan spesies lainnya atau sintetisnya yang bersifat adiktif dan dapat mengakibatkan ketergantungan.⁷

Senyawa gas yang terdapat pada rokok yaitu berupa karbonmonoksida.¹⁰ Gas karbonmonoksida dalam rokok dapat meningkatkan tekanan darah yang akan berpengaruh pada sistem pertukaran hemoglobin. Karbonmonoksida memiliki afinitas dengan hemoglobin sekitar dua ratus kali lebih kuat dibandingkan afinitas oksigen terhadap hemoglobin. Indonesia merupakan salah satu negara yang wanitanya memiliki kecenderungan kebiasaan merokok yang cukup tinggi.¹⁰

Riset yang dilakukan dinas kesehatan Jawa Barat pada tahun 2007 menyebutkan kebiasaan merokok di Bandung rata-rata didominasi sejak usia remaja pada usia 15-19 tahun, persentasinya mencapai 50,4 persen. Disusul kelompok usia 20-24 tahun, sekitar 24,7 persen.¹¹ Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai hubungan merokok dengan timbulnya AV pada wanita perokok di Kelurahan Tamansari dikarenakan belum pernah ada penelitian dengan judul tersebut di Kelurahan Tamansari.

Identifikasi Masalah

1. Bagaimana gambaran karakteristik akne vulgaris pada wanita yang merokok?
2. Apakah terdapat hubungan merokok dengan timbulnya akne vulgaris pada wanita yang merokok di Kelurahan Tamansari?
3. Berapa perbandingan angka kejadian akne vulgaris pada wanita yang merokok dan tidak merokok usi 21-50 tahun di Kelurahan Tamansari?

Tujuan Penelitian

1. Mengetahui gambaran karakteristik AV pada wanita yang merokok.
2. Menganalisis hubungan merokok dengan timbulnya AV pada wanita yang merokok di Kelurahan Tamansari.
3. Menganalisis perbandingan angka kejadian AV pada wanita yang merokok dan tidak merokok usia 21-50 tahun di Kelurahan Tamansari.

B. Kajian Pustaka

Kulit

Kulit adalah bagian tubuh yang terletak di paling luar dan membatasi organ atau bagian tubuh sebelah dalam dengan lingkungan luar. Kulit merupakan indikator terbaik untuk kesehatan umum dan observasi penting pada pemeriksaan fisik.¹² Kulit merupakan organ yang terberat di tubuh, dengan berat sekitar 16% dari berat badan total dan pada orang dewasa mempunyai luas permukaan sebesar 1,2-2,3 m² yang terpapar dengan dunia luar.^{13,17} Secara struktural kulit dibagi atas 2 bagian, bagian terluar yang terdiri dari jaringan epitel adalah epidermis. Di bawah epidermis terdapat bagian yang terdiri dari jaringan konektif yang disebut dermis dan bagian terdalam di bawah lapisan dermis yang disebut subkutan.¹²

Kelenjar Sebacea

Kelenjar sebacea merupakan suatu kelenjar asinar yang biasanya memiliki beberapa asini yang bermuara ke dalam saluran pendek. Asini terdiri atas lapisan basal sel-sel epitel gepeng yang terletak di atas lamina basal. Sel-sel ini berproliferasi dan berdiferensiasi, mengisi asini dengan sel-sel bulat dengan banyak tetes lemak di dalam sitoplasmanya. Intinya berangsur mengkerut, dan sel-sel serentak terisi dengan lemak dan pecah. Hasil proses ini berupa sebum, yaitu sekret kelenjar sebacea, yang berangsur dibawa ke permukaan kulit. Sebum mengandung trigliserida, asam lemak bebas, skualen, wax ester, dan kolesterol. Sekresinya dipengaruhi oleh hormon androgen, dan pada anak-anak jumlah kelenjar sedikit, pada pubertas menjadi lebih besar, dan lebih banyak dan mulai berfungsi secara aktif.^{2,13}

Akne Vulgaris

Akne vulgaris (AV) adalah suatu penyakit multifaktorial karena terganggunya unit pilosebacea.¹ Kasus AV banyak terjadi dengan berbagai macam lesi yang berupa komedo, papul, pustul, nodul, dan skar hipertropik.² Penyebab terjadinya AV bisa disebabkan oleh akumulasi sebum, bakteri, kosmetik, dan rokok.

Akne Vulgaris dan Rokok

Merokok dapat menyebabkan beberapa masalah pada kulit, seperti kelainan penyembuhan pada luka, penuaan dini, squamous cell carcinoma, melanoma, kanker mulut, akne, psoriasis, eksima dan rambut rontok. terdapat beberapa data yang menunjukkan adanya korelasi antara acne dan kebiasaan merokok.³ Dalam data tersebut dikatakan bahwa merokok dapat memicu perubahan penting pada mikrosirkulasi kulit, keratinosit, fibroblas dan pembuluh darah.³ Merokok dapat menyebabkan defisiensi antioksidan yang dapat mempengaruhi kandungan dari sebum.³

Senyawa kimia rokok dapat menyebabkan penurunan kadar vitamin E, yang menyebabkan menurunnya kadar antioksidan sehingga memicu terjadinya inflamasi dan pengeluaran mediator inflamasi berupa IL-1 *alpha* yang membentuk *blackhead comedo* dan inflamasi disekeliling jaringan, lalu bakteri berkolonisasi pada daerah inflamasi sehingga membentuk AV.^{24,25}

Rokok juga dapat meningkatkan kadar insulin, yang nantinya akan meningkatkan IGF-1 dan menurunkan IGFBP-3 yaitu suatu substansi yang memicu kematian sel pada kulit normal, sehingga menutupi pori-pori kulit lalu membentuk AV. Selain itu, peningkatan kadar insulin juga dapat mensupresi SHBG, yang menyebabkan androgen meningkat dan produksi minyak pada kulit ikut meningkat dan merupakan salah satu hal yang memicu terjadinya AV

C. Metode Penelitian

Metode penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan disain potong lintang (*cross sectional*) untuk memperoleh informasi mengenai hubungan perilaku merokok dengan timbulnya AV pada wanita yang merokok di Kelurahan Tamansari, Bandung. Data diperoleh dari penyebaran form penelitian dan diagnosis foto oleh dokter spesialis kulit.

D. Hasil

Hubungan merokok dengan timbulnya AV pada wanita yang merokok di Kelurahan Tamansari dapat dijelaskan pada tabel berikut ini:

Tabel 1. Hubungan Merokok dengan Timbulnya Akne Vulgaris pada Wanita yang Merokok di Kelurahan Tamansari

Merokok	Akne Vulgaris				Total	PR	OR (95%CI)	P-V	
	Ya		Tidak						
	N	%	N	%					n
Ya	17	73,91	6	26,09	23	100	1,89	1,09- 3,32	0,02
Tidak	9	39,13	14	60,87	23	100			
Jumlah	26	56,52	20	43,48	46	100			

Tabel diatas menggambarkan hubungan merokok dengan timbulnya AV pada wanita yang merokok di Kelurahan Tamansari. Di dapat bahwa dari 46 reponden dengan responden yang merokok sebanyak 23 orang, 17 orang diantaranya memiliki AV dengan presentase 73,91%.

Dengan diketahui besar dari *P value* 0,02, maka dapat disimpulkan terdapat hubungan antara perilaku merokok dengan kejadian AV. Dari hasil analisis di peroleh PR=1,89 artinya prevalensi AV 1,89 kali lebih besar dalam grup wanita yang merokok dibanding grup wanita yang tidak merokok.

Tabel 4.2 Distribusi Jenis Rokok pada Responden Wanita yang Merokok Usia 21 - 50 Tahun di Kelurahan Tamansari

Jenis Rokok	(n)	(%)
Rokok Putih	23	100
Rokok Kretek	0	0
Total	23	100

Tabel diatas menggambarkan responden wanita yang merokok di Kelurahan Tamansari, yang berjumlah 23 orang, semuanya menggunakan jenis rokok putih dengan presentase 100%.

Tabel 4.3 Hubungan Merokok dengan Karakteristik Akne Vulgaris pada Wanita yang Merokok di Kelurahan Tamansari

Akne Vulgaris	Merokok		PR	OR (95%CI)	P-V
	N	%			
Komedo	2	4,35	1	0,15-6,51	1
Papul	17	73,91	2,43	1,25-4,72	0,00
Pustul	0	0	0	0	3

Tabel diatas menggambarkan hubungan merokok dengan karakteristik lesi AV pada wanita yang merokok di Kelurahan Tamansari. Di dapat hasil bahwa dari 17 wanita yang merokok dan memiliki AV, 17 diantaranya memiliki lesi papul (73,91%) dan 2 diantaranya memiliki lesi komedo (4,35%).

Dengan PR= 2,43 yang artinya prevalensi lesi papul 2,43 kali lebih besar dalam grup wanita yang merokok, dengan karakteristik lesi AV yang berupa papul, di buktikan dengan P value 0,003.

Pada penelitian ini terdapat hasil yaitu dari 23 responden yang merokok, 17 diantaranya, mengalami AV dengan presentase 73,91 %. Terdapat data yang menunjukkan adanya hubungan antara AV dan kebiasaan merokok. Merokok dapat memicu perubahan penting pada mikrosirkulasi kulit, keratinosit, fibroblas dan pembuluh darah. Nikotin dapat memicu vasokonstriksi yang berhubungan dengan hiperemia. Nikotin juga dapat berefek langsung terhadap sel imunologis yang menyebabkan terjadinya hambatan dalam penyembuhan luka, selain itu, merokok juga dapat menyebabkan defisiensi antioksidan yang dapat mempengaruhi kandungan dari sebum.³ Rokok juga dapat menurunkan kadar vitamin E dikulit sehingga menyebabkan proteksi pada kulit menurun dan memicu timbulnya akne.²

Pada penelitian ini terdapat hasil yaitu dari 17 responden yang mengalami AV, 17 diantaranya memiliki lesi berupa papul. Menurut data, lesi yang sering terjadi pada perokok adalah lesi papulopustular. Patogenesis terbentuknya lesi papulopustular masih kontroversial dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

E. Pembahasan

Pada penelitian ini terdapat hasil yaitu dari 23 responden yang merokok, 17 diantaranya, mengalami AV dengan presentase 73,91 %. Terdapat data yang menunjukkan adanya hubungan antara AV dan kebiasaan merokok. Merokok dapat memicu perubahan penting pada mikrosirkulasi kulit, keratinosit, fibroblas dan pembuluh darah. Nikotin dapat memicu vasokonstriksi yang berhubungan dengan hiperemia. Nikotin juga dapat berefek langsung terhadap sel imunologis yang menyebabkan terjadinya hambatan dalam penyembuhan luka, selain itu, merokok juga dapat menyebabkan defisiensi antioksidan yang dapat mempengaruhi kandungan dari sebum.³ Rokok juga dapat menurunkan kadar vitamin E dikulit sehingga menyebabkan proteksi pada kulit menurun dan memicu timbulnya akne.⁴

Jumlah rokok yang di hisap oleh responden sebanyak 1-10 batang per hari, keseluruhan responden termasuk golongan perokok ringan.¹² Responden mengakui bahwa merokok hanya untuk ketenangan dan kepuasan, sehingga tidak perlu jumlah yang banyak untuk dikonsumsi.

Karakteristik lesi pada penelitian ini terdapat 24 responden yang memiliki lesi papul dengan presentase 52,17%. Kasus AV banyak terjadi dengan berbagai macam lesi yang berupa komedo, papul, pustul, nodul, dan skar hipertropik.² Faktor yang menentukan jenis lesi diantaranya, hiperkeratinisasi folikular, kolonisasi *P.acnes*, peningkatan produksi sebum, dan pengeluaran mediator inflamasi, terbentuknya papul menunjukkan sudah terjadinya inflamasi pada kulit.²

F. Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang diperoleh mengenai hubungan merokok dengan kejadian AV pada wanita yang merokok di Kelurahan Tamansari, maka penulis mengambil kesimpulan bahwa terdapat hubungan merokok dengan kejadian AV pada wanita yang merokok di Kelurahan Tamansari, Terdapat gambaran karakteristik lesi AV pada wanita yang merokok berupa papul di Kelurahan Tamansari, Terdapat hubungan merokok dengan timbulnya AV pada wanita yang merokok di Kelurahan Tamansari, Terdapat perbandingan angka kejadian AV pada wanita yang merokok (73,9%) dan tidak merokok (39,13%) usia 21-50 tahun di Kelurahan Tamansari.

Saran

1. Mencari sumber Informasi yang lebih banyak mengenai kebiasaan merokok dengan timbulnya AV.
2. Melakukan penelitian lebih lanjut mengenai karakteristik lesi yang mempengaruhi AV.
3. Melakukan penelitian lebih lanjut mengenai patogenesis terbentuknya lesi AV, hubungannya dengan kebiasaan merokok.
4. Melakukan penelitian lebih lanjut mengenai lamanya merokok, jumlah rokok, dan konsumsi rokok.

Ucapan Terima Kasih

Penulis sampaikan kepada yang terhormat Prof. Dr. Hj. Ieva B. Akbar, dr., AIF sebagai dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung. Secara khusus, penulis mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat Deis Hikmawati, dr., SpKK., M.Kes. sebagai pembimbing pertama dan Yuniarti, drg M.Kes. sebagai pembimbing kedua yang dalam kesibukannya selalu memberikan bimbingan dan pengarahan sehingga penulis dapat menyelesaikan artikel ini.

Daftar Pustaka

- Heughhebaert C, Rosso JQ, Shalita AR, Webster GF. *Acne Vulgaris*. Vol 1. USA: Informa Health Care; 2008: hlm 1-2.
- Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Edisi ke-6. Newyork: McGraw-Hill; 2003: Hlm. 109-675.
- Capitanio B, Picardo M, Sinagra JL. *Acne and smoking*. *Dermato-endocrinology*. [diunduh 13 Desember 2014]] tersedia dari : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2835905/>.
- Djuanda Adhi, Kosasih A, dkk. *Ilmu Penyakit Kulit Kelamin*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Edisi ke-6. 2010. Hlm 3-257.
- Brener S, Klaz I, Kochba I, Shohat T, Zarka S. *Severe Acne Vulgaris and tobacco smoking in young men*. *Journal investigative of dermatology*. [dipublikasikan pada 27 April 2006] tersedia di <http://www.nature.com/>
- Capitanio B, et al. "Acne and smoking." *dermato-endocrinology*. 2009; 1(3); 129-135. [diunduh 31 juli 2015] tersedia dari <http://www.acne.org/smoking-acne.html>
- Riset kesehatan Dasar. dalam : Indonesia pr. 2013.
- Pemerintah P. *Pengamanan Rokok Bagi Kesehatan dalam: Indonesia pr*, editor.2003.
- Badan POM RI; *Info POM. Dampak buruk rokok*. Jakarta (Indonesia); 2001.
- Kusuma ARP. *Pengaruh Merokok Terhadap Kesehatan Gigi dan Rongga Mulut*. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung. 2011.
- Tobacco Control Support Centre. *30 persen warga Bandung perokok*. [diunduh pada 1 Agustus 2015] tersedia di <http://www.tcsc-indonesia.org/>
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Integumentary System Dalam: TaylorC, Heise J, dkk., penyunting. Clinically Oriented Anatomy*. Edisi ke-6. Philadelphia: Wolters; Kluwer; 2010.hlm 11-2.

- Carneiro J, Junqueira LC, Dany F, Tambayong J. Kulit. Histologi dasar, Teks dan Atlas. Edisi ke-10 Indonesia: EGC ;2002. Hlm 355-68.
- Fararr MD, Ingham E. Acne : Inflammation. Clinicals in dermatology. Elsevier ;2004.hlm 380-4.
- Braunwald, Fauci, Hauser, Jameson, Longo, dkk. Harrison's principal Internal Medicine. Edisi ke-17. New York: McGraw-Hill; 2008: Hlm 1264-5.
- Hutapea Ronald. Why Rokok. Tembakau dan Peradaban Manusia. Indonesia : Bee Media;2013.hlm 123-288.
- Tortora GJ, Derrickson B. Integumentary System. Dalam: Roesch B, penyunting. Principles of Anatomy and Physiology. Edisi ke 13. Asia: Wiley;2011. hlm 154-69.
- Mcphee SJ, Papadakis MA, Tierney LM. Current Medical Diagnosis & treatment. Edisi ke 47. New York: Mc GrawHill; Lange ;2008.hlm 259-60
- Kusuma Dani Ali, Yuwono Sudirmanto S, Wulan Siti Barsito. Studi Kadar Nikotin dan Tar Sembilan Merk Rokok Kretek Filter yang Beredar Di Wilayah Kabupaten Nganjuk. Studi Kadar Nikotin dan Tar. 2001;5(3):151-5.
- Ramdhani Meirina. Penerapan Teknik Kontrol Diri Untuk Mengurangi Konsumsi Rokok Pada Kategori Perokok Ringan. Jurnal Sains Dan Praktik Psikologi. 2013;1(3):240-54.
- Tirtosastro S dan Murdiyati AS. Kandungan Kimia Tembakau dan Rokok. Buletin Tanaman Tembakau, Serat dan Minyak Industri. Jurnal Balai Penelitian Tanaman Tembakau dan serat. 2010;2(1):33-43.
- Tjeken RMS. Kejadian dan faktor risiko Akne Vulgaris. Media Medika Indonesia. 2009;43(1):38-40.
- Jasaputra DK, Santosa S. Metodologi Penelitian Biomedis. Edisi ke-2. Fakultas Kedokteran Maranatha;2008.hlm 69-246.
- Zen CS. Indirect effect of smoking on acne. [dipublikasikan pada 17 Juni 2013] tersedia di [http:// www.acneenstein.com/](http://www.acneenstein.com/)
- Patrick R. How Acne Forms .[dipublikasikan pada 02 Maret 2012] tersedia di <http://www.acne.org/messageboard/topic/311937-how-acne-forms/>
- Eroschenko, VP. Brahm U, Dharmawan D, Yesdelita N, Sistem integumen. Atlas Histologi Difiore. Indonesia: EGC;2012.hlm 226-36