

Tinjauan Efek Antiacne Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L)

Joko Susanto *, Endang Suherlan, Lelly Yuniarti

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

Joko24259@gmail.com, Suherlanendang@gmail.com, Lelly.yuniarti@gmail.com

Abstract. *Cutibacterium acnes* is the primary bacterium responsible for acne vulgaris (AV), an inflammatory skin disease that commonly affects adolescents and young adults. Resistance to antibiotics such as doxycycline has driven the search for alternative treatments based on natural ingredients. Butterfly pea flower extract (*Clitoria ternatea* L.) is known to contain flavonoids, alkaloids, tannins, and anthocyanins, which have the potential to act as antibacterial agents. This study aims to analyze the anti-acne effects of ethanol extract from butterfly pea flowers. It is a literature review study on the anti-acne properties of *Clitoria ternatea* L., using relevant literature related to butterfly pea flowers, their composition, and their antibacterial, antioxidant, and anti-inflammatory effects, as well as their impact on acne. The extract contains flavonoids, tannins, anthocyanins, alkaloids, and phenols, which function as antioxidants, anti-inflammatory agents, and antibacterials, thus exhibiting anti-acne properties.

Keywords: *Butterfly Pea Flower, Cutibacterium Acnes, Doxycycline.*

Abstrak. *Cutibacterium acnes* adalah bakteri utama penyebab acne vulgaris (AV), penyakit kulit inflamasi yang sering menyerang remaja dan dewasa muda. Resistensi terhadap antibiotik seperti doksisisiklin mendorong pencarian alternatif pengobatan berbasis bahan alami. Ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) diketahui mengandung flavonoid, alkaloid, tanin, dan antosianin yang berpotensi sebagai agen antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek antiacne ekstrak etanol bunga telang. Penelitian ini merupakan studi literatur mengenai efek antiacne bunga telang (*Clitoria ternatea* L), literatur yang digunakan adalah literatur yang berkaitan dengan bunga telang, komposisinya dan efek antibakteri, antioksidan dan antiinflamasi, serta efeknya terhadap acne. Ekstrak bunga telang mengandung senyawa flavonoid, tanin, antosianin, alkaloid, fenol yang berfungsi sebagai antioksidan, antiinflamasi dan antibakteri sehingga memiliki efek antiacne.

Kata Kunci: *Cutibacterium Acnes, Bunga Telang, Doksisisiklin.*

A. Pendahuluan

Mikrobiota kulit berada dalam keseimbangan yang baik pada kulit yang sehat sehingga jika mikrobiota kulit terganggu, dapat menyebabkan berbagai penyakit kulit dan inflamasi.¹ *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, dan *Staphylococci* adalah tiga bakteri yang paling sering ditemukan pada kulit. *Cutibacterium acnes* adalah bakteri gram positif lipofilik komensal. *Cutibacterium acnes* adalah bakteri gram positif lipofilik komensal. *Cutibacterium acnes* memiliki bentuk batang agak melengkung dan lebar 0,4 hingga 0,7 μm dan panjang 3 hingga 5 μm dan memiliki pili untuk motilitas.²

Kulit merupakan permukaan epitel terbesar untuk interaksi dengan mikroba. Banyak mikroorganisme tinggal di lapisan kulit seperti di stratum korneum, kelenjar keringat, sebacea, folikel rambut, dan kompartemen subepidermal. Mikroorganisme yang ada di permukaan kulit antara lain eukariota (10%), virus (30%), dan bakteri (60%).²⁸ *Cutibacterium acnes* termasuk dalam flora normal di kulit, rongga mulut, saluran pencernaan, dan saluran genitourinari. Tiga sub tipe *C. acnes* diusulkan (I, II, dan III) karena produksi asam propionat dari laktosa memberi nama awal pada spesies ini. *Cutibacterium acnes* telah diidentifikasi sebagai penyebab endokarditis, endophthalmitis, artritis septik, osteomielitis, prostatitis kronis, sarkoidosis, sinovitis, jerawat, pustulosis, hiperostosis, dan sindrom osteitis.²⁹

Beberapa faktor virulensi *C. acnes* yang menyebabkan patogenesis AV termasuk lipase triasilgliserol (gliserol-ester hidrolase A: GehA). Lipase ini tampaknya meningkatkan kolonisasi dengan meningkatkan adhesi sel bakteri, memungkinkan bakteri *C. acnes* untuk menempel satu sama lain dan pada permukaan kulit.³ Liase hyaluronate, memfasilitasi invasi bakteri ke jaringan dan meningkatkan penyebaran peradangan dengan cara mendegradasi lapisan atas kulit dan matriks ekstraseluler. *Cutibacterium acnes* memiliki dua strain, strain AI biasanya ditemukan pada jerawat inflamasi di permukaan kulit, sedangkan strain IB/II lebih sering menyebabkan infeksi jaringan lunak.⁴

C. acnes menyebabkan AV melalui mekanisme hipersensitivitas tipe 4 dengan produksi protease, hyaluronidase dan beberapa faktor kemokin lainnya. *C. acnes* dapat berikatan dengan toll-like-reseptor 2 (TLR-2) pada monosit yang berada di sekitar folikel sebacea. Monosit melepaskan sitokin umumnya interleukin 1 α (IL-1 α), interleukin-12 (IL-12), tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan interleukin-8 (IL-8). Semua sitokin ini memiliki kemampuan untuk memicu inflamasi. Peptida antimikroba seperti histone H4 dan cathelicidin dilepaskan sebagai respon sistem imun. Psoriasin dan β -defensin berinteraksi dengan cathelicidin. Monosit berdiferensiasi menjadi makrofag dan sel dendritik untuk merespon *C. acnes*.³⁰

Akne vulgaris adalah kelainan inflamasi kulit yang umum pada unit pilosebacea. Kondisi ini biasanya ditunjukkan dengan papula, pustula, atau nodul terutama di wajah tetapi juga dapat menyerang lengan atas, badan, dan punggung.⁵ Patogenesis akne vulgaris melibatkan interaksi berbagai faktor yang pada akhirnya mengarah pada pembentukan lesi primernya yang dikenal sebagai komedo.⁶ Meskipun akne vulgaris umumnya terjadi pada remaja, penyakit ini juga dapat menyerang individu dari berbagai usia. Kondisi ini dapat sangat parah, mulai dari gejala yang ringan dengan hanya beberapa komedo hingga yang lebih parah yang ditandai dengan manifestasi peradangan yang tidak jelas yang dapat menyebabkan hiperpigmentasi, jaringan parut dan masalah psikologis.⁷

Akne vulgaris umumnya terjadi pada remaja dan dewasa muda, dengan prevalensi 35% hingga 90%.³¹ Penyakit ini dapat muncul secara alami dari usia 7- 12 tahun (dikenal sebagai jerawat praremaja) dan hilang pada tahun ketiga kehidupan. Pria memiliki jerawat remaja lebih sering daripada wanita. Sebaliknya, perempuan lebih rentan terhadap jerawat pascaremaja. Penduduk perkotaan lebih rentan terhadap akne vulgaris daripada penduduk pedesaan. Sekitar dua puluh persen orang yang terkena dampak mengalami jerawat parah yang mengakibatkan jaringan parut. Terdapat bukti bahwa tingkat keparahan dan prevalensi akne vulgaris mungkin berbeda di kelompok ras dan etnis tertentu. Ada kemungkinan lebih besar bahwa orang Asia dan Afrika mengembangkan bentuk jerawat yang parah. Sedangkan jerawat ringan lebih sering terlihat pada populasi kulit putih. Secara umum, hiperpigmentasi juga lebih umum pada orang dengan kulit gelap.³²

Pembentukan mikrokomedo adalah awal pembentukan akne vulgaris. Bagian bawah infundibulum folikuler terdapat sumbatan hiperkeratosis kecil yang terutama terdiri dari korneosit.³⁹ Mikrokomedo secara bertahap berkembang menjadi lesi jerawat lainnya. Mulai dari pembentukan komedo tertutup (dikenal sebagai komedo putih), komedo terbuka (dikenal sebagai komedo hitam),

dan papula inflamasi, pustula dan nodul. Faktor-faktor berikut merupakan penyebab mikrokomedo seperti, peningkatan produksi sebum (seborrhea), Hiperkeratinisasi folikular, Kolonisasi *C. acnes* dan Inflamasi dan respon imun.³³

Akumulasi keratin dan sebum akan mengubah mikrokomedo menjadi komedo tertutup. Melalui distensi terus menerus, lubang folikular secara bertahap mengembang, menghasilkan pembentukan komedo terbuka. Lipid dan melanin yang teroksidasi di dalam komedo menghasilkan warna hitam yang merupakan ciri khas komedo tersebut. Perkembangan pustula dan papula inflamasi disebabkan oleh *C. acnes* dan reaksi imun selulernya yang bersifat antagonis.⁴⁰ Akhirnya, folikel pecah dan melepaskan bakteri, keratin, dan lipid proinflamasi ke dalam dermis di sekitarnya, memperburuk peradangan yang kemudian diikuti dengan pembentukan nodul.³⁴

Faktor risiko AV meliputi stress, peningkatan hormon seperti androgen. Peningkatan hormon ini menyebabkan hipersekresi sebum, yang memungkinkan bakteri *C. acnes* untuk berkembang biak. Makanan, penggunaan kosmetik, dan genetik juga dapat menjadi faktor risiko.³⁵ Melalui efek endokrin, pola makan dapat memengaruhi produksi sebum. Pola makan barat membuat akne vulgaris lebih parah, tetapi mengurangi kalori secara bertahap mengurangi produksi sebum untuk sementara. Produksi dan komposisi sebum juga dapat dipengaruhi oleh perubahan dalam asupan lemak atau karbohidrat dalam makanan.³⁶

Komplikasi yang ditimbulkan akibat AV adalah efek psikologis berupa rasa tidak percaya diri yang pada akhirnya berujung pada depresi, cemas, dan rendahnya harga diri yang disebabkan karena akne vulgaris yang tak kunjung membaik serta munculnya bekas luka atau scar yang merusak penampilan.³⁷ Efek lainnya, yaitu resistensi antibiotik akibat penggunaan jangka panjang dan digunakan sebagai pencegahan terhadap suatu penyakit.³⁸

Antibiotik oral lini pertama untuk akne vulgaris yaitu minosiklin dan doksisisiklin. Penggunaan doksisisiklin dan minosiklin lebih besar dari antibiotik lain karena ini memiliki berat molekul rendah, sangat larut, dan berfungsi sebagai obat permeabel.⁸ Salah satu manfaat doksisisiklin adalah untuk menghentikan perkembangan bakteri dengan mengikatnya secara alosterik ke unit ribosom prokariotik 30S saat proses sintesis protein berlangsung.⁹ Proses ini menghentikan penerjemahan rantai polipeptida yang sedang berkembang yang menghambat produksi protein penting dan pada akhirnya menyebabkan kematian bakteri.¹⁰

Peningkatan resistensi antibiotik mendorong pencarian sumber pengobatan baru yang berasal dari bahan alam, salah satunya dari tanaman. Salah satu tanaman yang sudah teruji yang dapat digunakan sebagai obat yang bersifat antibakteri adalah bunga telang.¹¹ Bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) telah dimanfaatkan dalam pengobatan Ayurveda di India sejak 5000 tahun yang lalu. Orang-orang di Jawa dan Makassar menggunakannya dengan nama bunga biru dan bunga telang dan di Ternate mereka menggunakannya dengan nama "Saya Ma Gulele".¹²

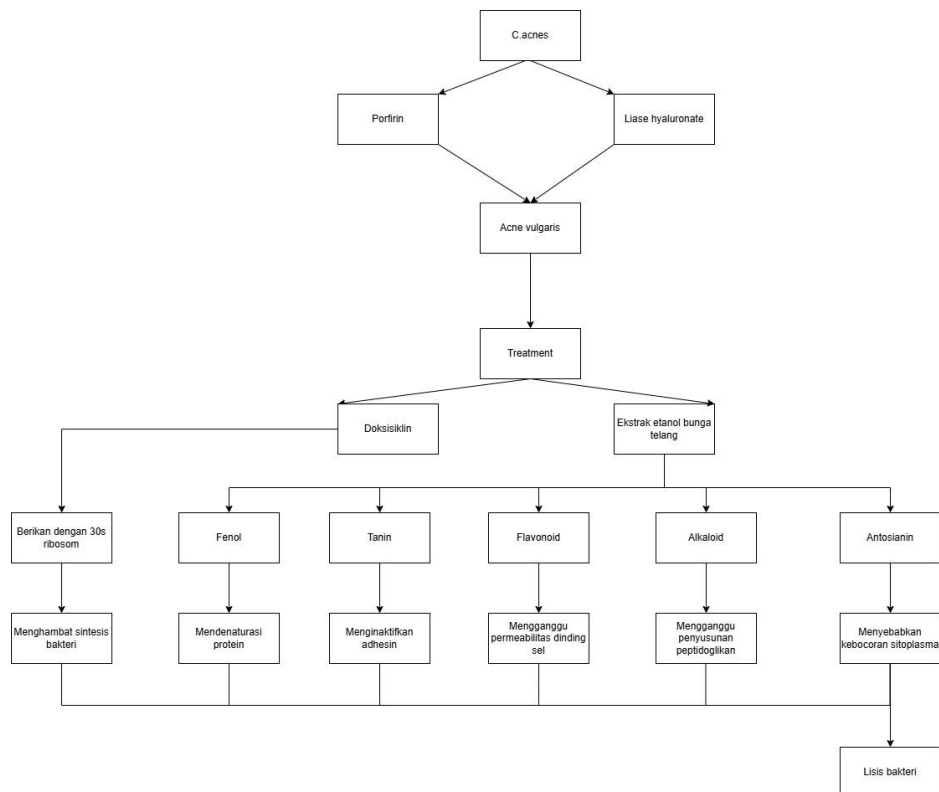
Bunga telang, yang termasuk dalam keluarga Fabaceae atau polong-polongan adalah tanaman merambat menahun yang digunakan sebagai obat herbal dalam pengobatan tradisional.¹³ Warna biru pada bunga telang menunjukkan keberadaan antosianin pada bunga telang. Bunga telang mengandung senyawa fitokimia seperti: alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, dan beberapa senyawa aromatik (metabolit sekunder) lainnya yang berguna sebagai antibakteri terhadap pertumbuhan banyak mikroorganisme dan serangga. Sehingga pada penelitian ini yang digunakan adalah bunga nya karna mengandung kandungan za aktif lebih banyak.¹⁴

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek antiacne ekstrak etanol bunga telang.

B. Metode

Penelitian ini merupakan studi literatur mengenai efek antiacne bunga telang (*Clitoria ternatea* L.), literatur yang digunakan adalah literatur yang berkaitan dengan bunga telang, komposisinya dan efek antibakteri, antioksidan dan antiinflamasi, serta efeknya terhadap acne.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan



Gambar 1. Mekanisme Pengobatan Acne Vulgaris

Cutibacterium acnes adalah bakteri gram positif lipofilik komensal. *Cutibacterium acnes* memiliki bentuk batang agak melengkung dan lebar 0,4 hingga 0,7 μm dan panjang 3 hingga 5 μm dan memiliki pili untuk motilitas. *Cutibacterium acnes* juga disebut sebagai difteri atau coryneform. *Cutibacterium acnes* dianggap sebagai bakteri anaerob aerotoleran karena memiliki sistem enzimatis yang mampu mendetoksifikasi oksigen, yang memungkinkan untuk bertahan di permukaan kulit.¹⁵ *Cutibacterium acnes* telah diidentifikasi sebagai penyebab endokarditis, endophthalmitis, artritis septik, osteomielitis, prostatitis kronis, sarkoidosis, sinovitis, jerawat, pustulosis, hiperostosis, dan sindrom osteitis.¹⁶

Cutibacterium acnes memiliki beberapa faktor virulensi yang menyebabkan AV seperti, Liase hyaluronate yang memfasilitasi invasi bakteri ke jaringan dan meningkatkan penyebaran peradangan dengan cara mendegradasi lapisan atas kulit dan matriks ekstraseluler.¹⁷ *Cutibacterium acnes* juga memiliki Porfirin yang memiliki efek sitotoksik dengan merangsang pengeluaran molekul proinflamasi seperti IL-8 dan prostaglandin, yang meningkatkan respons inflamasi perifolikuler.¹⁸

Antibiotik oral lini pertama untuk akne vulgaris yaitu minosiklin dan doksisisiklin.¹⁹ Manfaat doksisisiklin adalah untuk menghentikan perkembangan bakteri dengan mengikat ke unit ribosom prokariotik 30S saat proses sintesis protein berlangsung.⁸ Peningkatan resistensi antibiotik mendorong pencarian sumber pengobatan baru yang berasal dari bahan alam, salah satunya dari tanaman. Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai obat yang bersifat antibakteri adalah bunga telang.²⁰

Bunga telang, yang termasuk dalam keluarga Fabaceae atau polong-polongan adalah tanaman merambat menahun yang digunakan sebagai obat herbal dalam pengobatan tradisional.²¹ Bunga telang adalah salah satu jenis tumbuhan yang mengandung senyawa antosianin, fenol, flavonoid, alkaloid, dan tanin.²² Sehingga pada penelitian ini yang digunakan adalah bunganya karena mengandung kandungan kimia lebih banyak.²³

Flavonoid yang termasuk dalam kelompok polifenol adalah metabolit sekunder tanaman.

Flavonoid dapat berfungsi sebagai antioksidan karena gugus20 hidroksilnya terikat pada karbon cincin aromatik. Senyawa flavonoid akan menghasilkan atom hidrogen. Merusak permeabilitas dinding sel bakteri adalah cara senyawa flavonoid bertindak sebagai antibakteri.²⁴ Alkaloid berfungsi sebagai antibakteri dengan menghancurkan bagian-bagian penyusun peptidoglikan pada sel bakteri. Hal ini menyebabkan lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel.²⁵

Tanin juga menyerang polipeptida dinding sel dan menyebabkan kerusakan dinding sel. Mekanisme kerja tannin sebagai senyawa antibakteri adalah dengan menghentikan penempelan mikroba dengan sel inang serta mengganggu transpor protein pada lapisan dalam sel.²⁶ Mekanisme antibakteri senyawa fenol ialah dengan membentuk ikatan antara hydrogen dan protein sehingga mengganggu permeabilitas membrane sel dan sitoplasma sehingga menyebabkan lisisnya bakteri.²⁵

Antosianin adalah golongan turunan flavonoid yang memiliki berbagai macam aktivitas biologis seperti aktivitas antimikroba, antioksidan, perlindungan kardiovaskular, dan antikanker.²⁷ Mekanisme antimikroba antosianin bermula dari Interaksi antara antosianin dan membran sel kemudian terjadi kebocoran pada membran luar sitoplasma yang menyebabkan kematian sel. Hal ini terjadi pada *Cutibacterium acnes* yang terpapar antosianin.²⁸

D. Kesimpulan

Ekstrak bunga telang mengandung senyawa flavonoid, tanin, antosianin, alkaloid, fenol yang berfungsi sebagai antioksidan, antiinflamasi dan antibakteri sehingga memiliki efek antiacne.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih kepada pihak Laboratorium Farmasi Universitas Islam Bandung, atas fasilitas penelitian dan bantuan teknis pengembangan ekstrak etanol bunga telang yang digunakan dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Layton AM, Thiboutot D, Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve? Yamamoto R, Miyagawa S, Hagiya H, Kimura K, Nishi I, Yamamoto N, et al. Silent native-valve endocarditis caused by *Propionibacterium acnes*. *Internal Medicine*. 2018;57(16):2417-20.
- Gajdács M, Spengler G, Urbán E. Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria: Rubik's Cube of Clinical Microbiology? *Antibiotics*. 2017;6(4):25.
- Yu Y, Champer J, Agak GW, Kao S, Modlin RL, Kim J. Different *Propionibacterium acnes* phylotypes induce distinct immune responses and express unique surface and secreted proteomes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136(11):2221-8.
- Mayslich C, Grange PA, Dupin N. *Cutibacterium acnes* as an opportunistic pathogen: An update of its virulence-associated factors. *Microorganisms*. 2021;9(2):303.
- Juhl CR, Bergholdt HK, Miller IM, Jemec GB, Kanters JK, Ellervik C. Dairy intake and acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis of 78,529 children, adolescents, and young adults. *Nutrients*. 2018;10(8):1049.
- George RM, Sridharan R. Factors aggravating or precipitating acne in Indian adults: A hospital-based study of 110 cases. *Indian journal of dermatology*. 2018;63(4):328.

- Sitohang IBS, Fathan H, Effendi E, Wahid M. The susceptibility of pathogens associated with acne vulgaris to antibiotics. *Medical Journal of Indonesia*. 2019;28(1):21-7.
- Chukwudi CU. rRNA binding sites and the molecular mechanism of action of the tetracyclines. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(8):4433- 41.
- Patel RS, Parmar M. Doksisisiklin hyclate. 2020.
- Armstrong AW, Hekmatjah J, Kircik LH. Oral tetracyclines and acne: a systematic review for dermatologists. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. 2020;19(11):s6-s13.
- Hidayat IRS, Napitupulu RM, SP M. *Kitab tumbuhan obat: Agriflo*; 2015.
- Marpaung AM. Tinjauan manfaat bunga telang (*clitoria ternatea* l.) bagi kesehatan manusia. *Journal of Functional Food and Nutraceutical*. 2020:63- 85.
- Riyanto EF, Suhartati R. Daya hambat ekstrak etanol bunga telang (*Clitoria ternatea* L) terhadap bakteri perusak pangan. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi*. 2019;19(2):218-25.
- Marpaung AM. Menakar potensi bunga telang sebagai minuman fungsional. *food Review*. 2020;15(2):1-6.
- Gajdács M, Spengler G, Urbán E. Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria: Rubik's Cube of Clinical Microbiology? *Antibiotics*. 2017;6(4):25
- Omori M, Bito T, Yamada M, Ogura K, Eishi Y, Nishigori C. Systemic sarcoidosis with bone marrow involvement showing *Propionibacterium acnes* in the lymph nodes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(10):2059-60.
- Mayslich C, Grange PA, Dupin N. *Cutibacterium acnes* as an opportunistic pathogen: An update of its virulence-associated factors. *Microorganisms*. 2021;9(2):303
- Borrel V, Gannesen AV, Barreau M, Gaviard C, Duclairoir-Poc C, Hardouin J, et al. Adaptation of acneic and non acneic strains of *Cutibacterium acnes* to sebum-like environment. *Microbiologyopen*. 2019;8(9):e00841.
- Sitohang IBS, Fathan H, Effendi E, Wahid M. The susceptibility of pathogens associated with acne vulgaris to antibiotics. *Medical Journal of Indonesia*. 2019;28(1):21-7.
- Chukwudi CU. rRNA binding sites and the molecular mechanism of action of the tetracyclines. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(8):4433- 41
- Tanauma HA. Aktivitas antibakteri ekstrak biji kopi robusta (*Coffea canephora*) terhadap bakteri *Escherichia coli*. *Pharmacon*. 2016;5(4).
- Al-Snafi AE. Pharmacological importance of *Clitoria ternatea*—A review. *IOSR Journal of Pharmacy*. 2016;6(3):68-83.

- Riyanto EF, Suhartati R. Daya hambat ekstrak etanol bunga telang (*Clitoria ternatea* L) terhadap bakteri perusak pangan. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi*. 2019;19(2):218-25.
- Treml J, Šmejkal K. Flavonoids as potent scavengers of hydroxyl radicals Comprehensive reviews in food science and food safety. 2016;15(4):720-38.
- Febriani A, Koriah S, Syafriana V. Literature Review on Antibacterial Activity of Leaf, Fruit Peel, Seed Extracts of Arabica (*Coffea arabica*) and Robusta (*Coffea canephora*) Coffee Against Various Bacteria. *Sainstech Farma: Jurnal Ilmu Kefarmasian*. 2023;16(2):94-102
- Pratama EY, Suryani T. Aktivitas Antimikroba Ekstrak Daun Dan Buah Ginje (*Thevetia peruviana*) TERHADAP *Staphylococcus aureus* Dan *Candida albicans* Secara In Vitro: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2015.
- Jeyaraj EJ, Lim YY, Choo WS. Antioxidant, cytotoxic, and antibacterial activities of *Clitoria ternatea* flower extracts and anthocyanin-rich fraction. *Scientific reports*. 2022;12(1):14890.
- Nomer NMGR, Duniaji AS, Nocianitri KA. Kandungan senyawa flavonoid dan antosianin ekstrak kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) serta aktivitas antibakteri terhadap *Vibrio cholerae*. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan*. 2019;8:216-25
- Gallo RL. Human skin is the largest epithelial surface for interaction with microbes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(6):1213-4.
- Omori M, Bito T, Yamada M, Ogura K, Eishi Y, Nishigori C. Systemic sarcoidosis with bone marrow involvement showing *Propionibacterium acnes* in the lymph nodes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(10):2059-60.
- Sitohang IBS, Fathan H, Effendi E, Wahid M. The susceptibility of pathogens associated with acne vulgaris to antibiotics. *Medical Journal of Indonesia*. 2019;28(1):21-7.
- Wolkenstein P, Machovcová A, Szepietowski JC, Tennstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(2):298-306.
- Özçelik S, Kulaç İ, Yazıcı M, Öcal E. Distribution of childhood skin diseases according to age and gender, a single institution experience. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*. 2018;53(2):105.\
- Sutaria AH, Masood S, Saleh HM, Schlessinger J. Acne vulgaris. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2023.
- O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*. 2018;6:1-16.

- Agak GW, Kao S, Ouyang K, Qin M, Moon D, Butt A, Kim J. Phenotype and Antimicrobial Activity of Th17 Cells Induced by *Propionibacterium acnes* Strains Associated with Healthy and Acne Skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(2):316-24.
- Asditya A, Zulkarnain I, Hidayati AN. Uji kepekaan antibiotik oral terhadap bakteri *Propionibacterium acnes* pasien akne vulgaris derajat sedang berat. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2019;31(3):128-35.
- Żmuda B, Żuberek M, Ślusarczyk D, Pisera P, Kielkiewicz A, Popińska Z, et al. Acne vulgaris-review on pathogenesis and treatment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2024;51:50-63.
- Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, Bhatia N, Chernoff KA, Del Rosso JQ, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(1):109-17.
- Naura Mufida Marsya, Hendro Sudjono Yuwono, Oky Haribudiman. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Air Kopi Robusta (*Coffea canephora*) terhadap Bakteri *Pseudomonas Aeruginosa*. *Jurnal Riset Kedokteran*. 2021 Oct 26;1(1):55–8.
- Neng Resa Aulia Tulloh, Andriane Y. Sediaan Nanopartikel Alginat Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn) Memiliki Efek Antikanker pada Kultur Sel Kanker Paru (HTB183). *Jurnal Riset Kedokteran*. 2022 Feb 14;1(2):124–9.
- Adila Putri Ramandhita, Hanum L. Efek Antikanker Nanopartikel Alginat Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn) pada Kultur Sel Kanker Hepar (HepG2). *Jurnal Riset Kedokteran*. 2022 Feb 14;1(2):130–3.