

Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Propolis *Trigona spp.* terhadap Pertumbuhan *Cutibacterium acnes*

Muhammad Faqih Ashiddiq Nursyamsi Mansyur *, Abdul Hadi Hassan, Widayanti

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

muhammadfaqih0808@gmail.com, abdulhadihassan@yahoo.com, widays007@gmail.com

Abstract. *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) is an aerotolerant anaerobic Gram-positive bacterium that causes acne vulgaris. Ethanol extract of propolis (EEP) from *Trigona spp.* contains bioactive compounds with therapeutic potential and can be an alternative treatment. This study aimed to assess the antibacterial activity of *Trigona spp.* EEP against *C. acnes* using an in vitro post-test only control group design. Raw propolis was obtained from Dayeuhluhur, Cilacap, Central Java, and the inhibition zones were measured using the agar-well diffusion method. The study groups included EEP at concentrations of 12.5%, 25%, 50%, and 100%, along with positive (doxycycline) and negative (DMSO) controls. Experiments were conducted at the FMIPA Laboratory, Islamic University of Bandung (October–December 2024). The median inhibition zones were 11.7 mm (12.5%), 12.45 mm (25%), 14.3 mm (50%), and 2.1 mm (100%). EEP at 12.5%, 25%, and 50% showed strong inhibition, while 100% EEP had weak inhibition. The highest inhibition was observed at 50% EEP (14.3 mm). These findings suggest that *Trigona spp.* EEP has antibacterial potential and could be developed as an alternative treatment for acne vulgaris caused by *C. acnes*.

Keywords: *Zone of Inhibition, Cutibacterium acnes, Ethanol Extract of Propolis Trigona spp.*

Abstrak. *Cutibacterium acnes* atau *C. acnes* merupakan bakteri Gram-positif anaerob aerotoleran yang merupakan penyebab utama penyakit akne vulgaris. Munculnya strain *C. acnes* yang resisten terhadap antibiotik mendorong pencarian pengobatan alternatif seperti propolis, yang kaya akan senyawa bioaktif dengan potensi terapeutik. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji aktivitas antibakteri dengan mengukur daya hambat ekstrak etanol propolis (EEP) *Trigona spp.* terhadap pertumbuhan *C. acnes*. Penelitian ini menggunakan metode *in vitro* dengan desain *post-test only control group*. Propolis mentah *Trigona spp.* diperoleh dari Dayeuhluhur, Cilacap, Jawa Tengah. Zona hambat EEP *Trigona spp.* diukur menggunakan metode *agar-well diffusion*. Kelompok penelitian terdiri dari kelompok konsentrasi EEP (12,5%, 25%, 50%, dan 100%), kontrol positif (doksisisiklin), dan kontrol negatif (DMSO) dengan 4 kali pengulangan yang dilakukan di laboratorium FMIPA Universitas Islam Bandung pada bulan Oktober – Desember 2024. Median zona hambat EEP *Trigona spp.* 12,5%, 25%, 50%, dan 100% berturut-turut yaitu 11,7 mm, 12,45 mm, 14,3 mm, dan 2,1 mm. Daya hambat EEP *Trigona spp.* 12,5%, 25%, dan 50% memiliki daya hambat kuat dan EEP 100% memiliki daya hambat lemah dengan median zona hambat terbesar pada EEP 50% (14,3 mm) sehingga, EEP *Trigona spp.* dapat dikembangkan sebagai pengobatan alternatif penyakit yang disebabkan oleh *C. acnes*, terutama akne vulgaris.

Kata Kunci: *Uji Daya Hambat, Cutibacterium acnes, Ekstrak Etanol Propolis Trigona spp.*

A. Pendahuluan

Cutibacterium acnes atau *C. acnes*, sebelumnya dikenal *Propionibacterium acnes* merupakan bakteri Gram-positif anaerob aerotoleran yang dapat bertahan pada permukaan kulit karena memiliki sistem enzimatis yang dapat mendetoksifikasi oksigen pada permukaan kulit manusia.(1) Bakteri ini merupakan bagian mikrobiota normal kulit manusia, terutama terdapat di area kulit yang kaya akan folikel rambut atau unit pilosebaceous, seperti wajah, dada bagian atas, dan punggung.(2,3) *Cutibacterium acnes* memperoleh energi dengan cara mendegradasi lipid melalui enzim lipase yang dimilikinya, yang dimana bakteri ini merupakan penyebab utama penyakit akne vulgaris (AV).(4) Selain penyebab utama AV, *C. acnes* dapat menyebabkan infeksi sistem saraf pusat pascaoperasi, inflamasi diskus intervertebralis, endokarditis, perikarditis, kanker prostat, *progressive macular hypomelanosis* (PMH) dan *osteoarticular prosthesis* terutama pada bahu.(5–9).

Akne vulgaris merupakan peradangan kulit paling umum yang dapat berkembang secara kronis. Paling sering mengenai area wajah, tetapi dapat terjadi di lengan atas, dada, dan punggung. Manifestasi klinisnya berupa lesi non-inflamasi (komedo) dan lesi inflamasi (papula, pustula, ataupun nodul).(11,12) Akne vulgaris menempati posisi ke-8 penyakit terbanyak di dunia, diperkirakan memengaruhi 9,4% populasi dunia.(13) Perkembangan AV dimulai sejak usia 7-12 tahun, akan tetapi AV juga dapat pertama kali muncul pada masa dewasa.(11) Prevalensi AV di Amerika Serikat pada usia 12-24 tahun sebanyak 85%.(14) Di negara tropis seperti Indonesia, hampir setiap remaja dan dewasa mengalami AV.(15) Meskipun AV bukanlah penyakit yang dapat mengancam jiwa, tetapi dapat berdampak dalam masalah psikososial, termasuk rendahnya kepercayaan diri, isolasi sosial, dan depresi.(16)

Penyebab AV berupa hipersensitivitas kelenjar sebaceous yang bergantung pada kadar androgen di dalam darah, kemudian diperburuk oleh kolonisasi *C. acnes* yang membentuk reaksi inflamasi.(17) Akumulasi sebum dan *C. acnes* yang melepaskan asam propionat merangsang keratinosit berproliferasi di dinding folikel rambut, menyebabkan penyumbatan dan mengubah mikrokomedo membentuk komedo tertutup (*whitehead*), secara bertahap orifisium folikel mengalami distensi dan membentuk komedo terbuka (*blackhead*). Respon imun seluler terhadap *C. acnes* menghasilkan lesi papula dan pustula, serta menyebabkan pecahnya folikel sehingga melepaskan produk inflamasi (bakteri, keratin, dan lipid pro-inflamasi) ke dermis, memperburuk proses inflamasi dan menghasilkan lesi nodul.(18,19)

Pengobatan AV bergantung pada tingkat keparahan yang ditimbulkan dan menggunakan berbagai macam obat, termasuk benzoil peroksida, retinoid, antibiotik, dan terapi hormonal.(11,20) Pengobatan antibiotik topikal dan oral menjadi pilar utama pada pengobatan AV selama bertahun-tahun.(21) Secara umum, antibiotik oral menghambat pertumbuhan *C. acnes* di dalam folikel rambut. Tetrasiklin oral termasuk doksisisiklin, minosiklin, dan serasiklin oral merupakan antibiotik yang banyak dipakai karena memiliki efek anti-inflamasi. Antibiotik golongan makrolida, sefalosporin, penisilin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) dapat dipergunakan sebagai alternatif jika tetrasiklin tidak efektif atau tidak ditoleransi dengan baik oleh pasien.(11,21)

Penggunaan antibiotik topikal dan atau sistemik jangka panjang dan keterkaitannya dengan penjualan bebas antibiotik di pasaran, secara global memunculkan strain *C. acnes* yang terutama resistensi terhadap tetrasiklin dan makrolida. Dari berbagai negara dilaporkan lebih dari 50% strain *C. acnes* resisten terhadap makrolida.(22,23) Penelitian yang dilakukan pada pasien AV di India pada tahun 2016, mengungkapkan insidensi resistensi antibiotik paling tinggi yaitu 100% terhadap azitromisin, 98% terhadap eritromisin, 90,4% terhadap klindamisin, 44,2% terhadap doksisisiklin, 30,8% terhadap tetrasiklin, dan paling rendah 1,9% terhadap minosiklin yang di observasi dari 52 strain *C. acnes* yang terisolasi dari 80 pasien.(24) Menurut Burki dkk. (2018) Tren *antimicrobial resistance* (AMR) akan mencapai puncaknya pada tahun 2050 dengan estimasi 10 juta kasus orang meninggal per Tahun diseluruh dunia dan akan merugikan ekonomi dunia sebanyak 100 triliun dolar amerika.(25)

Kekhawatiran efek samping yang ditimbulkan dari sediaan pengobatan AV terutama resistensi antibiotik, memerlukan pendekatan pengobatan yang lebih aman, efektif, dan murah, termasuk melalui pengobatan alternatif yang bersumber dari bahan alami.(26) Salah satu bahan alami yang saat ini mendapat perhatian lebih untuk digunakan sebagai pengobatan alternatif adalah propolis.(27)

Secara historis, propolis telah digunakan dalam pengobatan medis sejak zaman Yunani Kuno,

Romawi, Persia dan Mesir, serta menjadi sorotan dalam penelitian ilmiah di Polandia sejak 1960-an di Zabrze hingga sekarang.(28) Propolis *Trigona spp.* mengandung zat resin kompleks, terdiri dari 50%-70% getah dan resin, 30%-50% minyak dan lilin, 5%-10% pollen, dan zat lain seperti flavonoid, fenolik, asam amino, asam aromatik, vitamin B, C dan E, mineral, serta gula.(29) Kandungan senyawa kimia di dalam propolis *Trigona spp.* bergantung pada lokasi geografis, asal tanaman yang dikumpulkan, dan musim pengumpulannya.(30)

Propolis *Trigona spp.* memiliki kadar flavonoid yang lebih tinggi dibandingkan dengan bahan alami lain, seperti kopi robusta, sirsak, jambu biji, pepaya, dan daun kemangi.(31–33) Peningkatan kadar flavonoid aktif seperti artepilin C dan kaempferide, dapat meningkatkan potensi anti-bakteri propolis terhadap *C. acnes*.(34) Manfaat propolis terhadap permasalahan kulit, meliputi : (1) Efektif dalam pengobatan AV (terutama disebabkan oleh kolonisasi *C. acnes*), (2) Memiliki efek regenerative, anti-mikroba, anti-penuaan, anti-oksidan, anti-radiasi sinar ultraviolet (UV), dan (3) Agen pelembab kulit.(35,36)

Sejalan dengan itu, Indonesia memiliki lahan perhutanan yang sangat luas dengan jenis tanaman yang beraneka ragam,(37) serta berlandaskan perspektif islam mengenai lebah dalam Al-Qur'an surat An-Nahl ayat 69, kata شَرَابٌ مُّخْتَلِفٌ أَلْوَانُهُ menurut Imam At-thabari menafsirkan bahwa makna ayat tersebut tidak secara langsung disebutkan kata madu oleh Allah. Akan tetapi dengan istilah “dari perut lebah itu keluar minuman yang bermacam-macam warnanya.” Dari sini Allah seperti mengisyaratkan manusia untuk mencari tahu lebih dalam makna minuman atau cairan yang keluar dari perut lebah tersebut.(38) Seiring berkembangnya pengetahuan dan teknologi, makna tersebut telah terbukti bahwa cairan yang keluar dari perut lebah selain madu yaitu propolis, *royal jelly*, *bee pollen*, dan *bee wax* yang masing-masing memiliki khasiat dan manfaat untuk manusia.(27)

Oleh karena itu, penelitian ini bermaksud untuk mengevaluasi aktivitas anti-bakteri ekstrak etanol propolis (EEP) *Trigona spp.* yang diperoleh dari Dayeuhluhur, Cilacap, Jawa Tengah terhadap pertumbuhan *C. acnes* menggunakan studi *in vitro*. Keberlangsungan dan keberhasilan penelitian ini juga mendukung SDGs ke-3 yaitu *good health well being* dan ke-9 yaitu *industry, innovation and infrastructure*.

B. Metode

Penelitian ini menggunakan metode penelitian eksperimental murni dengan *post-test only control design*. Propolis mentah *Trigona spp.* diperoleh dari Dayeuhluhur, Cilacap, Jawa Tengah. Zona hambat ekstrak etanol propolis (EEP) *Trigona spp.* diukur menggunakan metode *agar-well diffusion*. Kelompok penelitian terdiri dari kelompok konsentrasi EEP (12,5%, 25%, 50%, dan 100%), kontrol positif (doksisisiklin), dan kontrol negatif (DMSO) dengan 4 kali pengulangan yang dilakukan di laboratorium Fakultas MIPA Universitas Islam Bandung pada bulan Oktober 2023 – Desember 2024.

Data dianalisis menggunakan uji non parametrik *Kruskal-wallis* dan dilakukan uji beda bermakna menggunakan uji *Post Hoc* (uji *Dunn-Bonferroni*). Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Islam Bandung, tanggal 13 Agustus 2024 nomor 195/KEPK-Unisba/VII/2024.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Berdasarkan tabel 1 daya hambat kelompok perlakuan terhadap pertumbuhan *C. acnes* pada masing-masing kelompok perlakuan dari median tertinggi yaitu EEP 50% (median = 14.3 mm, IQR = 1.53), EEP 25% (median = 12.45 mm, IQR = 1.33), EEP 12,5% (median = 11.7 mm, IQR = 0.70), dan EEP 100% (median = 2.1 mm, IQR = 0.75).

Tabel 1. Median Daya Hambat Ekstrak Etanol Propolis *Trigona spp.* terhadap Pertumbuhan *Cutibacterium acnes*

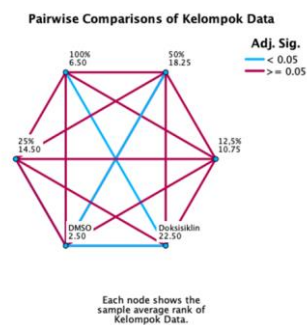
Kelompok Perlakuan	Median Zona Hambat (mm)	IQR (mm)	Min (mm)	Max (mm)
EEP 100%	2.1	0.75	1.90	2.90
EEP 50%	14.3	1.53	13.10	15.00
EEP 25%	12.45	1.33	11.90	13.50
EEP 12,5%	11.7	0.70	11.40	12.10
Kontrol (+) Doksisisiklin	25.9	1.25	24.40	26.00
Kontrol (-) DMSO	0.00	0.00	0.00	0.00

Menurut kriteria David dan Stout, zona hambat ≤ 5 mm (lemah), 5-10 mm (cukup), 10-20 mm (kuat), dan ≥ 20 mm (sangat kuat). Berdasarkan kriteria tersebut, daya hambat EEP 12,5%, 25%, dan 50% masuk ke kategori kuat dan daya hambat EEP 100% masuk ke kategori lemah.

American Society for Microbiology menjelaskan, faktor yang mempengaruhi perbedaan zona hambat disebabkan oleh perbedaan konsentrasi dan polaritas senyawa ekstrak. Konsentrasi tinggi memiliki kandungan berat molekul besar yang lebih tinggi, sehingga laju difusinya akan relatif lambat yang dapat menghasilkan zona hambat yang lebih kecil.(41) Woźniak M dkk. (2022) menjelaskan pada konsentrasi lebih rendah senyawa bioaktif dalam EEP tidak saling berkompetisi untuk mencapai sel target, sehingga menciptakan efek sinergis antar senyawa bioaktif yang memungkinkan optimalisasi efek anti-bakteri EEP. Sedangkan, komposisi senyawa bioaktif relatif lebih tinggi pada konsentrasi yang tinggi, hal ini menyebabkan laju pengendapan meningkat dan dapat menurunkan laju difusi dari EEP. (42) Keadaan ini menjelaskan konsentrasi EEP 12,5%, 25%, dan 50% menghasilkan zona hambat yang lebih tinggi dibandingkan konsentrasi EEP 100%.

Temuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Nadrah Naim Ismail T dkk. (2022) bahwa EEP dari wilayah selatan dan utara Malaysia mampu menghambat pertumbuhan *C. acnes*, tetapi terdapat perbedaan rata-rata daya hambat yang dihasilkan yaitu untuk EEP dari wilayah selatan Malaysia 19 mm dan EEP dari wilayah utara Malaysia 29 mm.(43) ini menunjukkan perbedaan wilayah mempengaruhi aktivitas anti-bakteri propolis.

Berdasarkan gambar 1 dijelaskan bahwa terdapat perbedaan median daya hambat yang signifikan antara DMSO dengan kontrol (+) doksisisiklin dan EEP 50%, dan EEP 100% dengan kontrol (+) doksisisiklin. Dan tidak terdapat perbedaan median daya hambat yang signifikan antara DMSO dengan EEP 12,5%, 25%, dan 100%, EEP 100% dengan EEP 12,5%, 25%, dan 50%, EEP 12,5% dengan EEP 25%, 50%, dan kontrol (+) doksisisiklin, EEP 25% dengan EEP 50% dan kontrol (+) doksisisiklin, dan EEP 50% dengan kontrol (+) doksisisiklin.

**Gambar 1.** Perbandingan Daya Hambat Kelompok Perlakuan terhadap Pertumbuhan *Cutibacterium acnes*

Berdasarkan gambar 1 EEP 12,5%, 25%, dan 50% dibandingkan dengan kelompok kontrol (+) doksisisiklin tidak terdapat perbedaan median daya hambat yang signifikan, artinya konsentrasi EEP 12,5%, 25%, dan 50% meskipun dari nilai *mean rank* lebih rendah memiliki potensi untuk mendekati efektivitas doksisisiklin sebagai agen anti-bakteri sehingga, propolis dapat dipertimbangkan untuk digunakan sebagai alternatif pengobatan atau terapi kombinasi dengan bahan alami lain untuk suatu penyakit yang disebabkan oleh *C. acnes* terutama akne vulgaris, yang juga propolis memiliki keuntungan terutama untuk mengurangi angka kejadian resistensi antibiotik terhadap *C. acnes*.(26)

Aktivitas anti-bakteri EEP disebabkan oleh senyawa flavonoid seperti quercetin, asam sinamat, galangin, dan pinocembrin, serta asam fenolik, dan terpenoid. Asam sinamat bekerja dengan cara menghambat produksi ATPase dan pembelahan sel sehingga, dapat menyebabkan kerusakan membran sel bakteri. Quercetin bekerja dengan menghambat aktivitas ATPase dan secara langsung menghambat pertumbuhan bakteri. Galangin dan pinocembrin bekerja dengan cara berinteraksi dengan materi genetik bakteri, sehingga menghambat proliferasi bakteri. Dan asam fenolik memiliki mekanisme kerja terhadap membran sel bakteri yang dapat menyebabkan peningkatan rigiditas membran, sehingga terjadi penurunan integritas membran dan kematian bakteri.(44,45)

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, daya hambat EEP *Trigona spp.* 12,5%, 25%, dan 50% memiliki daya hambat kuat dan EEP 100% memiliki daya hambat lemah sehingga, ekstrak etanol propolis *Trigona spp.* dapat dikembangkan sebagai pengobatan alternatif penyakit yang disebabkan oleh *C. acnes*, terutama akne vulgaris.

Ucapan Terimakasih

Peneliti menyampaikan terima kasih kepada pihak laboratorium Fakultas MIPA Universitas Islam Bandung yang telah membantu dalam proses pengerjaan artikel ini.

Daftar Pustaka

- M. Gajdács, "The Continuing Threat of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*," *Antibiotics*, vol. 8, no. 2, p. 52, May 2019, doi: 10.3390/antibiotics8020052.
- D. M. Thiboutot, "Inflammasome Activation by *Propionibacterium acnes* : The Story of IL-1 in Acne Continues to Unfold," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 134, no. 3, pp. 595–597, Mar. 2014, doi: 10.1038/jid.2013.528.
- J. Oh, A. L. Byrd, C. Deming, S. Conlan, H. H. Kong, and J. A. Segre, "Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome," *Nature*, vol. 514, no. 7520, pp. 59–64, Oct. 2014, doi: 10.1038/nature13786.
- N. S. Ashby *et al.*, "Cutibacterium (Formerly *Propionibacterium*) *acnes* Keratitis: A Review," *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*, vol. 49, no. 5, pp. 212–218, May 2023, doi: 10.1097/ICL.0000000000000975.
- N. Cassir *et al.*, "Risk factors for surgical site infections after neurosurgery: A focus on the postoperative period," *Am J Infect Control*, vol. 43, no. 12, pp. 1288–1291, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.ajic.2015.07.005.
- B. Schmid, O. Hausmann, W. Hitzl, Y. Achermann, and K. Wuertz-Kozak, "The Role of *Cutibacterium acnes* in Intervertebral Disc Inflammation," *Biomedicine*, vol. 8, no. 7, p. 186, Jun. 2020, doi: 10.3390/biomedicine8070186.

- A. Farhat-Sabet, R. Hull, and D. Thomas, "Cardiac Tamponade from Purulent Pericarditis due to *Cutibacterium acnes*," *Case Rep Cardiol*, vol. 2018, pp. 1–5, Nov. 2018, doi: 10.1155/2018/4739830.
- J. G. Horneff, J. E. Hsu, and G. R. Huffman, "Propionibacterium acnes Infections in Shoulder Surgery," *Orthopedic Clinics of North America*, vol. 45, no. 4, pp. 515–521, Oct. 2014, doi: 10.1016/j.ocl.2014.06.004.
- S. Bocquet-Trémoureux, S. Corvec, A. Khammari, M. -A. Dagnelie, A. Boisrobert, and B. Dreno, "Acne fulminans and *Cutibacterium acnes* phylotypes," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 34, no. 4, pp. 827–833, Apr. 2020, doi: 10.1111/jdv.16064.
- J. K. L. Tan and K. Bhate, "A global perspective on the epidemiology of acne," *British Journal of Dermatology*, vol. 172, pp. 3–12, Jul. 2015, doi: 10.1111/bjd.13462.
- S. Zari and A. Turkistani, "Acne Vulgaris in Jeddah Medical Students: Prevalence, Severity, Self-Report, and Treatment Practices," *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, vol. 07, no. 01, pp. 67–76, 2017, doi: 10.4236/jcdsa.2017.71007.
- I. B. S. Sitohang, H. Fathan, E. Effendi, and M. Wahid, "The susceptibility of pathogens associated with acne vulgaris to antibiotics," *Medical Journal of Indonesia*, vol. 28, no. 1, pp. 21–7, May 2019, doi: 10.13181/mji.v28i1.2735.
- D. V. Samuels, R. Rosenthal, R. Lin, S. Chaudhari, and M. N. Natsuaki, "Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review," *J Am Acad Dermatol*, vol. 83, no. 2, pp. 532–541, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.040.
- C. C. Motosko, G. A. Zakhem, M. K. Pomeranz, and A. Hazen, "Acne: a side-effect of masculinizing hormonal therapy in transgender patients," *British Journal of Dermatology*, vol. 180, no. 1, pp. 26–30, Jan. 2019, doi: 10.1111/bjd.17083.
- A. M. O'Neill and R. L. Gallo, "Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris," *Microbiome*, vol. 6, no. 1, p. 177, Dec. 2018, doi: 10.1186/s40168-018-0558-5.
- G. Tax *et al.*, "Propionic Acid Produced by Propionibacterium acnes Strains Contributes to Their Pathogenicity," *Acta Dermato Venereologica*, vol. 96, no. 1, pp. 43–49, 2016, doi: 10.2340/00015555-2154.
- H. P. Gollnick *et al.*, "A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 30, no. 9, pp. 1480–1490, Sep. 2016, doi: 10.1111/jdv.13675.
- A. L. Zaenglein *et al.*, "Guidelines of care for the management of acne vulgaris," *J Am Acad Dermatol*, vol. 74, no. 5, pp. 945–973.e33, May 2016, doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.

- T. R. Walsh, J. Efthimiou, and B. Dréno, “Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat,” *Lancet Infect Dis*, vol. 16, no. 3, pp. e23–e33, Mar. 2016, doi: 10.1016/S1473-3099(15)00527-7.
- C. Dessinioti and A. Katsambas, “Antibiotics and Antimicrobial Resistance in Acne: Epidemiological Trends and Clinical Practice Considerations.,” *Yale J Biol Med*, vol. 95, no. 4, pp. 429–443, Dec. 2022.
- T. K. Burki, “Superbugs: An Arms Race Against Bacteria,” *Lancet Respir Med*, vol. 6, no. 9, p. 668, Sep. 2018, doi: 10.1016/S2213-2600(18)30271-6.
- V. Mazzarello *et al.*, “Treatment of acne with a combination of propolis, tea tree oil, and *Aloe vera* compared to erythromycin cream: two double-blind investigations,” *Clin Pharmacol*, vol. Volume 10, pp. 175–181, Dec. 2018, doi: 10.2147/CPAA.S180474.
- A. Kurek-Górecka, M. Górecki, A. Rzepecka-Stojko, R. Balwierz, and J. Stojko, “Bee Products in Dermatology and Skin Care,” *Molecules*, vol. 25, no. 3, p. 556, Jan. 2020, doi: 10.3390/molecules25030556.
- E. Rojczyk, A. Klama-Baryła, W. Łabuś, K. Wilemska-Kucharzewska, and M. Kucharzewski, “Historical and modern research on propolis and its application in wound healing and other fields of medicine and contributions by Polish studies,” *J Ethnopharmacol*, vol. 262, p. 113159, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.jep.2020.113159.
- Z. Ahangari, M. Naseri, and F. Vatandoost, “Propolis: Chemical Composition and Its Applications in Endodontics.,” *Iran Endod J*, vol. 13, no. 3, pp. 285–292, 2018, doi: 10.22037/iej.v13i3.20994.
- L. dos Santos *et al.*, “Chemical characterization, antioxidant, cytotoxic and antibacterial activity of propolis extracts and isolated compounds from the Brazilian stingless bees *Melipona quadrifasciata* and *Tetragonisca angustula*,” *J Apic Res*, vol. 56, no. 5, pp. 543–558, Oct. 2017, doi: 10.1080/00218839.2017.1371535.
- A. Kurek-Górecka *et al.*, “Comparison of the Antioxidant Activity of Propolis Samples from Different Geographical Regions,” *Plants*, vol. 11, no. 9, p. 1203, Apr. 2022, doi: 10.3390/plants11091203.
- M. S. Hernández Zarate *et al.*, “Flavonoids, phenolic content, and antioxidant activity of propolis from various areas of Guanajuato, Mexico,” *Food Science and Technology*, vol. 38, no. 2, pp. 210–215, Apr. 2018, doi: 10.1590/fst.29916.
- L. Wulandari, B. D. Permana, and N. Kristiningrum, “Determination of Total Flavonoid Content in Medicinal Plant Leaves Powder Using Infrared Spectroscopy and Chemometrics,” *Indonesian Journal of Chemistry*, vol. 20, no. 5, p. 1044, Jul. 2020, doi: 10.22146/ijc.47047.
- H. Park, S. H. Bae, Y. Park, H. Choi, and H. J. Suh, “Lipase-mediated lipid removal from propolis extract and its antiradical and antimicrobial activity,” *J Sci Food Agric*, vol. 95, no. 8, pp. 1697–1705, Jun. 2015, doi: 10.1002/jsfa.6874.

- B. Mohammad Ali, N. Ghoname, A. Hodeib, and M. Elbadawy, "Significance of topical propolis in the treatment of facial acne vulgaris," *Egyptian Journal of Dermatology and Venerology*, vol. 35, no. 1, p. 29, 2015, doi: 10.4103/1110-6530.162468.
- N. Saewan and A. Jimtaisong, "Natural products as photoprotection," *J Cosmet Dermatol*, vol. 14, no. 1, pp. 47–63, Mar. 2015, doi: 10.1111/jocd.12123.
- "Saepudin, R. (2016). Upaya peningkatan produktivitas kebun strowberi, koloni lebah dan produksi madu di kabupaten rejang lepong provinsi Bengkulu. Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Peternakan, 19(2), 95- 103".
- "Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test Protocol," 2016. [Online]. Available: www.atcc.org
- M. Woźniak, A. Sip, L. Mrówczyńska, J. Broniarczyk, A. Waśkiewicz, and I. Ratajczak, "Biological Activity and Chemical Composition of Propolis from Various Regions of Poland,," *Molecules*, vol. 28, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.3390/molecules28010141.
- T. Nadrah Naim Tuan Ismail, S. Amrah Sulaiman, K. Thirumulu Ponnuraj, M. Termizi Hassan, and N. Badriah Hassan, "Antimicrobial Activity of Malaysian Apis mellifera Propolis against Propionibacterium acnes," 2022.
- S. Yilmaz, M. Sova, and S. Ergün, "Antimicrobial activity of *trans* -cinnamic acid and commonly used antibiotics against important fish pathogens and nonpathogenic isolates," *J Appl Microbiol*, vol. 125, no. 6, pp. 1714–1727, Dec. 2018, doi: 10.1111/jam.14097.
- L. S. Olegário *et al.*, "Chemical characterization of four Brazilian brown propolis: An insight in tracking of its geographical location of production and quality control," *Food Research International*, vol. 123, pp. 481–502, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.foodres.2019.04.004.
- Sutan Mulia Ananda, Gemah Nuripah. Uji Aktivitas Senyawa Aktif Daun Sirsak sebagai Kandidat Antidepresan dengan Pendekatan In silico. Jurnal Riset Kedokteran. 2022 Dec 21;135–72.
- 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.
- Audia Rizky Pratama, Siska Nia Irasanti, Rika Nilapsari. Hubungan Antara Tingkat Kecemasan Dengan Kejadian Insomnia Menjelang Ujian Sooca Pada Mahasiswa Tingkat I Fk Unisba Tahun 2022. Jurnal Riset Kedokteran [Internet]. 2024 Jul 31;4(1):39–44. Available from: <https://journals.unisba.ac.id/index.php/JRK/article/view/3769>