



## POTENSI PROBIOTIK SEBAGAI TERAPI AKNE VULGARIS

Meyliana Suwanda<sup>1</sup>, Putri Ulayya Anjaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

**Corresponding Author:** Meyliana Suwanda, Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

E-Mail: [meylianasuwandaa@gmail.com](mailto:meylianasuwandaa@gmail.com)

**Received** August 24, 2021; **Accepted** September 02, 2021; **Online Published** October 04, 2021

### Abstrak

Pilihan terapi yang aman dan efektif untuk akne vulgaris diperlukan untuk mengatasi efek samping dan peningkatan resistensi terhadap terapi antibiotik sekarang ini. Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang bila dikonsumsi dalam jumlah yang adekuat dapat memberikan efek yang menyehatkan pada pejamu yang mempunyai potensial menjadi alternatif pilihan terapi baru. Untuk mengetahui lebih lanjut tentang penggunaan probiotik sebagai terapi akne vulgaris, dengan menggunakan metode yaitu studi literatur dari jurnal baik nasional maupun internasional dengan cara meringkas topik pembahasan dan membandingkan hasil yang disajikan dalam artikel. Sejumlah penelitian in-vitro dan in-vivo menunjukkan bahwa probiotik sebagai terapi tambahan yang terdiri dari produk topikal atau oral dapat berperan efektif dalam manajemen terapi AV baik secara langsung yaitu dengan mekanisme mencegah pertumbuhan bakteri oportunistik atau sebagai antiinflamasi baik topikal maupun sistemik. Secara tidak langsung peran probiotik yang juga dapat mengubah permeabilitas usus sehingga dapat menurunkan bakteri patogen penyebab AV dan juga mekanismenya yang dapat memfermentasi gliserol menjadi potensi yang dinilai efektif untuk digunakan dalam manajemen terapi AV.

**Keywords:** akne vulgaris; probiotik; anti-inflamasi; teori gut-brain-skin

## PENDAHULUAN

Akne Vulgaris (AV) didefinisikan sebagai salah satu penyakit kulit akibat peradangan kronik unit folikel pilosebacea yang ditandai dengan lesi polimorfik berupa lesi non inflamasi seperti komedo terbuka dan komedo tertutup serta lesi inflamasi seperti papul, pustul, dan nodul dengan tempat predileksi di wajah, leher, bahu, dada, punggung dan lengan atas.<sup>1,2</sup> Sebanyak 85% akne vulgaris (AV) lebih sering didapatkan pada remaja dan sering berlanjut hingga usia awal tiga puluhan. Kejadiannya lebih sering terjadi pada pria daripada wanita dengan insiden tertinggi terjadi pada usia remaja laki laki 16-19 tahun dan perempuan 14-17 tahun dan sekitar 20% dari individu yang mengalami berkembang menjadi akne vulgaris yang berat.<sup>1,3</sup> Meskipun

patogenesis AV kompleks, terdapat empat faktor penyebab utama yaitu, proliferasi folikel epidermis yang berlebih, peningkatan produksi sebum, inflamasi perifolikuler, dan proliferasi *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*).<sup>4</sup>

Akne Vulgaris bukan merupakan kondisi yang fatal, namun akne dapat merisaukan karena terkait dengan menurunnya kepercayaan diri penderita sehingga akan berdampak pada beban psikologis penderita. *Stress* psikologis sendiri merupakan salah satu faktor pemicu sekaligus faktor yang dapat memperberat kondisi AV.<sup>5</sup> Adanya hubungan antara dermatologi dan *stress* psikologi semakin dimengerti dengan adanya bukti studi eksperimental yang menunjukkan bahwa *stress*

psikologi mendorong pertumbuhan bakteri yang berlebihan, menghambat waktu transit normal intestinal, dan mengganggu *barrier* intestinal yang lebih jauh lagi berdampak dalam mediasi inflamasi kulit.<sup>3</sup>

Pada tahun 1930 John H. Stokes dan Donald M. Pillsbury pertama kali mengemukakan Teori gut-brain-skin, teori tersebutlah yang dewasa ini menjadi dasar banyaknya penelitian yang mencari hubungan klinis antara saluran cerna, otak dan kulit pada akne. Berdasarkan bukti bahwa sebanyak 40% pasien akne mengalami hipokloridia yaitu keadaan penurunan asam lambung, Stokes dan Pillsbury mengemukakan hipotesis bahwa kondisi insufisiensi asam lambung yang kemungkinan menginduksi migrasi bakteri kolon menuju bagian distal intestinal dan mengganggu flora normal usus. Lebih jauh lagi, perubahan flora normal yang dipicu *stress* psikologis dapat meningkatkan permeabilitas usus yang selanjutnya merangsang inflamasi sistemik dan inflamasi kulit lokal yang berpengaruh terhadap AV.<sup>3,6,7</sup>

Prinsip tatalaksana AV saat ini sesuai dengan 4 tahapan patologisnya yaitu, mengurangi hiperproliferasi keratinosit folikular, menurunkan aktivitas kelenjar sebum, mengurangi keberadaan bakteri pemicu yaitu *P. acnes*, dan memunculkan efek antiinflamasi, terapi dari AV saat ini yang banyak digunakan secara luas adalah terapi yang diberikan secara topikal. Contoh dari terapi topikal AV adalah retinoid, antibiotik, agen antibakteri, agen komedolitik.<sup>2,8</sup> Penggunaan terapi yang ada saat ini cukup banyak memiliki efek samping, misalnya pada penggunaan topikal retinoid yang dapat menyebabkan kering, eritem dan iritasi pada kulit, penggunaan isotretinoin bersifat teratogenik serta dibutuhkan pemantauan profil lipid dan serangkaian tes fungsi hepar secara rutin.<sup>9</sup> Penggunaan terapi antibiotik yang berlebihan baik oral dan topikal seperti makrolida, klindamisin, dan tetrasiklin yang telah lama menjadi

pilihan terapi utama AV telah banyak dilaporkan di berbagai negara menyebabkan resistensi antibiotik.<sup>10,11</sup>

Dengan banyaknya efek samping dan resistensi antibiotik, dibutuhkan alternatif berupa terapi yang dapat menghasilkan terapi paling efektif. Salah satu yang dapat menjadi pilihan terapi yang dapat dikembangkan adalah penggunaan probiotik sebagai terapi AV. Hal ini didukung oleh Teori gut-brain-skin yang telah lama dikemukakan, hipotesis pada teori tersebut menyebutkan bahwa keadaan emosional (misalnya depresi dan kecemasan) dapat mengubah flora normal intestinal, meningkatkan permeabilitas intestinal, dan berkontribusi pada peradangan sistemik.<sup>6</sup> Sementara itu, pada penelitian lain terhadap 56 pasien AV menyebutkan bahwa konsumsi probiotik yaitu *Lactobacillus* pada produk susu yang difermentasi memperbaiki derajat klinis AV selama 12 minggu.<sup>6</sup>

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang bila dikonsumsi dalam jumlah yang adekuat dapat memberikan efek yang menyehatkan pada pejamu.<sup>12</sup> Probiotik dapat dikaitkan dengan kulit terutama dengan derajat keparahan AV, karena kemampuannya untuk mempengaruhi inflamasi sistemik, stres oksidatif, kontrol glikemik, kandungan lipid jaringan, dan bahkan suasana hati.<sup>6</sup> Probiotik juga bertindak melawan bakteri patogen penyebab AV, mendukung fungsi sawar dan berperan pada pengaturan respon imun alamiah dan respon imun adaptif.<sup>13</sup> Mekanisme tersebut yang menunjukkan bahwa probiotik memiliki potensi manfaat langsung dan tidak langsung. Secara langsung dengan menghambat pertumbuhan *P.acnes* dan menurunkan respon inflamasi sistemik, dan secara tidak langsung dengan mengurangi efek samping yang dapat timbul dari pilihan terapi AV yang tersedia saat ini.<sup>12</sup>

Mekanisme probiotik sebagai terapi AV telah menjajikan dibuktikan dalam studi *in vitro*, *in vivo* maupun studi klinis tetapi sampai saat ini belum

menjadi terapi standar. Oleh karena itu penulis ingin mengetahui lebih lanjut mengenai peran potensial penggunaan probiotik sebagai terapi AV.

## **METODE PENELITIAN**

Metode yang digunakan dalam studi literatur ini yaitu menggunakan studi literatur dari berbagai jurnal baik nasional maupun internasional. Metode ini digunakan dengan tujuan menambah pemahaman tentang topik yang dibahas dengan cara meringkas topik pembahasan. Metode ini memberikan informasi fakta atau analisis baru dari tinjauan literatur yang relevan kemudian membandingkan hasil tersebut dalam artikel. Kriteria yang dipertimbangkan saat memilih bahan bibliografi adalah judul dan abstrak yang terkait dengan tema penelitian dasar. Artikel yang melaporkan informasi yang tidak relevan tidak diikut sertakan.

## **HASIL PENELITIAN**

AV adalah penyakit kulit kronis yang mempengaruhi unit pilosebacea sebagai akibat dari hiperseborrhea atau peningkatan produksi sebum yang diinduksi oleh hormon, perubahan keratinisasi, proses imunologi dan inflamasi, dan kolonisasi bakteri pada folikel rambut di wajah, leher, dada, dan punggung oleh bakteri *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*).<sup>12</sup> *P. acnes* adalah bakteri gram positif anaerobik yang terakumulasi dan hidup di kulit manusia, terutama di folikel pilosebacea yang kemudian menyebabkan AV.<sup>12</sup> Meskipun bakteri ini tergolong simbiosis pada kulit manusia, namun seringkali bakteri ini berperan sebagai patogen oportunistik dan sering menyebabkan infeksi. Masing-masing faktor patologis AV tidak bisa dipandang sebagai sesuatu yang berdiri sendiri karena berbagai faktor patologis tersebut saling memengaruhi.<sup>12,14</sup> AV dapat mempengaruhi 85-90% populasi di berbagai negara dengan pola makan *western*, bahkan telah dianggap sebagai proses perkembangan yang normal oleh beberapa ahli kulit.<sup>12</sup> Di Indonesia menurut

Kelompok Studi Dermatologi Kosmetika Indonesia (KSDKI) tahun 2015 akne merupakan kasus ke-3 terbanyak dari jumlah pengunjung di Rumah Sakit maupun Klinik Dermatologi dengan puncak usia terbesar pada remaja berusia 16-19 tahun pada pria atau 14-17 tahun pada wanita.<sup>15</sup> Terapi AV umumnya difokuskan pada tingkat keparahannya, rekomendasi terapi didasarkan pada jenis kulit, derajat klinis, dan adanya bekas luka pada kulit.<sup>12</sup> Pilihan terapinya termasuk perawatan kulit yang sesuai, agen antimikroba topikal dan oral, retinoid, benzoil peroksida, dan kontrasepsi oral. Pilihan terapi ini sering digabungkan dan dapat disesuaikan kembali sesuai kebutuhan.<sup>12</sup> Dari banyaknya pilihan terapi untuk AV yang saat ini tersedia, tak satu pun dari banyak terapi yang tersedia dianggap sebagai obat definitif untuk AV. Kombinasi jenis pengobatan dan efek sampingnya, biaya tinggi dan keterbatasan terapi pada ibu hamil dan menyusui mengakibatkan kegagalan terapi yang ada.<sup>14</sup>

Pada tahun 1930 Stokes and menyatakan bahwa kulit dipengaruhi oleh keadaan emosional dan saraf melalui mekanisme gastrointestinal. Stokes and Pillsbury mengaitkan keadaan emosional seperti depresi, kekhawatiran dan kecemasan dengan perubahan fungsi saluran pencernaan dan mikrobiota.<sup>6</sup> Perubahan tersebut mengakibatkan perubahan flora normal sehingga dapat meningkatkan reaksi inflamasi baik lokal maupun sistemik.<sup>6</sup> Peningkatan inflamasi baik lokal dan sistemik inilah yang erat kaitannya dengan AV.<sup>6</sup> Teori tersebutlah yang menjadi dasar banyaknya penelitian saat ini yang mencari implikasi klinis dari hubungan antara saluran cerna, otak dan kulit pada akne.<sup>16</sup> Sebanyak 40 % penderita AV, didapatkan

mengalami hypochlorhydria atau kondisi insufisiensi asam lambung.<sup>6</sup> Turunnya keasaman lambung memudahkan migrasi bakteri dari kolon menuju bagian distal usus halus, dan mengganggu mikroflora normal usus.<sup>6</sup> perubahan flora mikroba yang dipicu stres dapat meningkatkan permeabilitas usus yang selanjutnya merangsang inflamasi sistemik dan inflamasi kulit lokal.<sup>6</sup> John H. Stokes dan Donald M. Pillsbury juga merekomendasikan pengenalan langsung organisme asidofilik pada kultur seperti *Bacillus acidophilus* dapat mengatasi siklus yang dipicu oleh stres.<sup>6,16</sup>

### Studi in-vitro

Potensi probiotik khususnya *Streptococcus salivarius* dan *Enterococcus faecalis* telah terbukti pada studi in-vitro secara langsung menghambat perkembangan AV dengan memproduksi protein antibakteri BLIS (*Bacteriocin-like inhibitory substance*) yang dilaporkan oleh Bowe dkk. yang secara signifikan menghambat pertumbuhan *P.acnes*.<sup>14</sup> Selain itu, efek imunomodulator probiotik pada keratinosit dan sel epitel menunjukkan mekanisme fisiologis yang mendukung penggunaannya sebagai terapi adjuvant untuk AV dan secara tidak langsung mengurangi efek samping dari terapi yang sudah ada saat ini.<sup>14</sup>

Studi in-vitro yang dilakukan oleh Wang dkk. didapat bahwa mikroorganisme kulit terutama *S.epidermidis* dapat memfermentasi gliserol dan menghambat pertumbuhan berlebihan *P.acnes* pada media kultur.<sup>17</sup> Fermentasi gliserol dinilai berperan dalam efek penghambatan *S. epidermidis* pada *P.acnes*.<sup>17</sup> Kehadiran dari *S. epidermidis* dapat dikaitkan dengan pertahanan kulit alami terhadap *P.acnes* yang mengalami peningkatan dengan menggunakan probiotik sehingga dapat memberikan hasil terapi yang lebih baik bagi pasien.<sup>17</sup>

Bakteri probiotik juga dapat menghambat sitokin proinflamasi interleukin-8 dalam sel epitel dan keratinosit, yang menginduksi fungsi imunoregulasi.<sup>14</sup> Sebaliknya, mereka memicu tindakan anti-inflamasi dan mengatur gen yang terkait dengan molekul adhesi epitel dan homeostasis.<sup>14</sup> Sifat inhibitor yang dihasilkan oleh probiotik secara signifikan menghambat pertumbuhan bakteri lain tanpa merusak mikrobioma kulit.<sup>14</sup> Oleh karena itu, manfaat probiotik serupa dengan antibiotik jika pada kasus pasien yang tidak toleran dengan efek samping utama antibiotik.<sup>14</sup> Sebagai imunoregulator, probiotik dapat lebih efektif terutama dalam mengobati AV derajat III dan IV yang menyebabkan inflamasi lebih parah.<sup>14</sup>

Studi in-vitro oleh Oh dkk. menunjukkan efek penghambatan bakteriosin yang diproduksi oleh *Lactobacillus* spesies HY499 pada bakteri yang menyebabkan inflamasi dan patogen di kulit seperti *S. epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *S.pyogenes*, dan *P.acnes*.<sup>14</sup> Selain itu, uji tempel penggunaan bakteriosin pada manusia tidak menunjukkan reaksi alergi dan iritasi.<sup>14</sup> Dalam studi in-vitro tersebut juga direkomendasikan penggunaan bakteriosin yang diproduksi oleh *Lactococcus sp. HY499* sebagai antimikroba dalam formulasi kosmetik.<sup>14</sup> Penggunaan yang tidak menyebabkan reaksi alergi dan iritasi merupakan keuntungan potensial yang signifikan dari probiotik dibandingkan dengan perawatan yang ada saat ini.<sup>14</sup>

Gueniche dkk. menemukan *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116 (ST11) untuk menghambat peradangan kulit yang diinduksi zat P dan mempercepat regenerasi dan kembalinya fungsi *skin barrier*.<sup>14</sup> Mereka juga menemukan ST11 secara signifikan menghilangkan semua efek zat P, termasuk vasodilatasi, edema, degranulasi sel mast dan TNF- $\alpha$ , dibandingkan dengan

di kelompok kontrol.<sup>14</sup> Selain itu, penyembuhan *skin barrier* terkait ST11 ditemukan lebih cepat dalam kultur kulit ex-vivo.<sup>14</sup> Keuntungan ini ditemukan sangat

### Studi in-vivo tentang probiotik topikal

Pada tahun 2009 Kang losion dkk. meneliti efek lotion yang berisi pada berisi *Enterococcus faecalis* SL-5 sebagai spesies genus *Lactobacillus*.<sup>14</sup> pada akhir penelitian didapat hasil, spesies ini memberikan efek paling signifikan pada bakteri gram positif, terutama *P.acnes*.<sup>14</sup> Tujuh puluh pasien di atas usia 12 tahun dengan AV ringan sampai sedang diikutsertakan ke dalam kelompok CBT SL-5 dan kelompok plasebo.<sup>14</sup> Para pasien diinstruksikan untuk mengoleskan lotion pada area AV dua kali sehari.<sup>14</sup> Evaluasi dilakukan pada awal dan 2, 4, dan 8 minggu kemudian.<sup>14</sup> Didapat hasil adanya pengurangan signifikan pada lesi inflamasi pada kelompok perlakuan dan hal itu menunjukkan bahwa lotion CBT SL-5 dapat menghambat *P.acnes* dan mengurangi produksi mediator inflamasi yang disintesis dan dilepaskan oleh *P.acnes*.<sup>14</sup>

Sebuah uji klinis yang dilakukan oleh Muizzuddin dkk. melaporkan adanya pengurangan lesi AV derajat ringan dan eritema serta peningkatan pemulihan *skin barrier* menggunakan *Lactobacillus plantarum*.<sup>18</sup> Ekstrak diproduksi setelah menumbuhkan *Lactobacillus* dalam media kultur yang sebelumnya disterilkan selama 18-24 jam.<sup>18</sup> Penelitian ini merekomendasikan penggunaan formulasi dengan konsentrasi 5% *Lactobacillus plantarum* untuk mengobati lesi AV ringan.<sup>18</sup> Namun, pada penelitian ini didapat ketidakefektifan pada konsentrasi *Lactobacillus plantarum* 1%.<sup>18</sup>

berguna untuk mengatasi efek samping dari pengobatan konvensional yang mengandung radikal bebas.<sup>14</sup>

### Studi intervensi

Robert H. Sawyer, seorang dokter di Union Memorial Hospital di Baltimore, AS, melakukan penelitian pada 300 pasien yang mengonsumsi probiotik komersial, yaitu Lactinex.® tablet yang terdiri dari campuran *L. acidophilus* dan *L.bulgaricus*.<sup>14</sup> Dia menggunakan suplemen probiotik tambahan selama 8 hari, *wash out* selama 2 minggu dan kemudian memberikan kembali terapi selama 8 hari.<sup>14</sup> Pada penelitian tersebut diamati beberapa derajat perbaikan klinis pada 80% pasien AV.<sup>14</sup> Robert juga mengamati interaksi antara manifestasi AV dan proses metabolisme dari saluran.<sup>14</sup> Penelitian di Italia didapat respon klinis dan perbaikan lesi serta toleransi yang lebih baik terhadap antibiotik oral dilaporkan pada 20 pasien yang menerima suplemen probiotik oral yang mengandung 250 mg *freeze-dried L. acidophilus* dan *Bifidobacterium bifidum* sebagai terapi tambahan untuk pengobatan sistemik dibandingkan dengan 20 pasien lainnya.<sup>14</sup>

Jung dkk. melakukan studi pada 45 pasien wanita berusia 18-25 tahun yang terbagi menjadi tiga kelompok.<sup>19</sup> Ada kelompok yang hanya mendapat probiotik, kelompok mendapat probiotik dan minocycline serta kelompok yang hanya mendapat minocycline.<sup>19</sup> Jumlah total lesi menurun secara signifikan pada semua pasien setelah 4 minggu, dan perbaikan berlanjut selama 12 minggu *follow-up*.<sup>19</sup> Penurunan yang signifikan diamati pada jumlah total lesi pada kelompok yang menerima probiotik dan minocycline dibandingkan dengan dua kelompok lainnya, sedangkan kelompok yang menerima

minocycline saja berkembang menjadi candida vaginitis.<sup>19</sup>

Sebuah studi oleh Kim dkk. pada 36 pasien AV menunjukkan bahwa mengonsumsi minuman susu fermentasi yang mengandung *Lactobacillus* meningkatkan dimensi klinis AV dalam waktu 12 minggu.<sup>14</sup> Mengonsumsi minuman probiotik secara signifikan menurunkan jumlah lesi melalui mekanisme pengurangan produksi sebum secara signifikan.<sup>14</sup>

AV adalah gangguan dermatologis yang paling umum.<sup>14</sup> Karena penyakit ini kronis dan dalam manajemen terapinya banyak menimbulkan kekhawatiran dan kontraindikasi terkait pengobatan individual, maka saat ini banyak dikembangkan upaya untuk mengetahui dan mengendalikan faktor-faktor terkait AV yang mempengaruhi kejadian dan tingkat keparahannya.<sup>14,20,21</sup> Upaya ini juga dilakukan untuk mengetahui manajemen terapeutik paling baik dan paling aman. Diharap pengetahuan terkait probiotik yang memiliki potensi sebagai terapi AV baik sebagai terapi adjuvant ataupun terapi definitif dapat berguna kedepannya, mengingat banyaknya efek samping dan resistensi pada terapi AV yang kini tersedia.<sup>14</sup>

## SIMPULAN

Sejumlah penelitian in-vitro dan in-vivo menunjukkan bahwa probiotik sebagai terapi tambahan yang terdiri dari produk topikal atau oral dapat berperan efektif dalam manajemen terapi AV baik secara langsung yaitu dengan mekanisme mencegah pertumbuhan bakteri oportunistik atau sebagai antiinflamasi baik topikal maupun sistemik. Secara tidak langsung peran probiotik yang juga dapat mengubah permeabilitas usus sehingga dapat menurunkan bakteri patogen penyebab AV dan juga mekanismenya yang dapat memfermentasi gliserol menjadi potensi yang dinilai efektif untuk digunakan dalam manajemen terapi AV. Walau telah banyak studi intervensi yang telah dilakukan mengenai potensi

probiotik dalam manajemen terapi AV studi intervensi lebih lanjut tetap direkomendasikan untuk dilakukan dengan menggunakan sampel besar dan tindak lanjut yang panjang untuk menunjukkan efektivitas bakteri menguntungkan ini dan menunjukkan kelebihan dan kekurangan potensial lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sibero HT, Sirajudin A, dkk. Prevalensi dan Gambaran Epidemiologi Akne Vulgaris di Provinsi Lampung The Prevalence and Epidemiology of Acne Vulgaris in Lampung. *J Farm Komunitas*. 2019;3(2):62–8.
2. Teresa A. Akne Vulgaris Dewasa: Etiologi, Patogenesis Dan Tatalaksana Terkini. *J Kedokt*. 2020;8(1):952–64.
3. Sutaria AH, Masood S, Schlessinger J. Acne Vulgaris. *StatPearls* [Internet]. 2020 Aug 8 [cited 2021 Aug 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459173/>
4. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne Scarring—Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Aug 8];10(9):12. Available from: [/pmc/articles/PMC5749614/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/305749614/)
5. Latifah S, Kurniawaty E. Stres dengan Akne Vulgaris. *Majority* [Internet]. 2015 [cited 2021 Aug 18];4(9):129-134. Available from: <https://joke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1423>
6. W B, NB P, AC L. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. *Benef Microbes* [Internet]. 2014 [cited 2021 Aug 18];5(2):185–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23886975/>
7. Shah J, Parmar D. A complete review on acne vulgaris. *J Adv Med Dent Sci Res* [Internet]. 2015;3(4):20–4. Available from: <http://search.proquest.com.proxy.worc.ac.uk/pqcentral/docview/1751968423/fulltextPDF/969947BED860438EPQ/6?accountid=15133>
8. L F, C C, M A, J du P, M G. Treatment Modalities for Acne. *Molecules* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2021 Aug 18];21(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529209/>
9. FM W, AE E, JE K, MA A-H, K N. The role of nicotinamide in acne treatment. *Dermatol Ther* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Aug 20];30(5). Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28220628/>
10. H X, H L. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Aug 20];20(3):335–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632097/>
  11. TR W, J E, B D. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Aug 20];16(3):e23–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26852728/>
  12. Mottin VHM, Suyenaga ES. An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions: acne and atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2018;57(12):1425–32.
  13. Kober M-M, Bowe WP. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *Int J Women's Dermatology* [Internet]. 2015 [cited 2021 Aug 20];1(2):85. Available from: </pmc/articles/PMC5418745/>
  14. Goodarzi A, Mozafarpour S, Bodaghabadi M, Mohamadi M. The potential of probiotics for treating acne vulgaris: A review of literature on acne and microbiota. *Dermatol Ther*. 2020;33(3).
  15. Wasitaatmadja SM, Arimuko A, Norawati L, Bernadette I LL. *Pedoman tata laksana akne di Indonesia*. 2th ed. Jakarta: Centra communications; 2016.
  16. Rahmayani T, Pendidikan P, Spesialis D, Ilmu D, Kulit K, Kelamin DAN, et al. PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK ORAL TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-10 ( IL-10 ) SERUM AKNE VULGARIS PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK ORAL TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-10 ( IL-10 ). 2019;10.
  17. Y W, S K, M S, J Y, S H, A D, et al. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2021 Aug 22];98(1):411–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24265031/>
  18. N M, W M, M S, S S, T M. Physiological effect of a probiotic on skin. *J Cosmet Sci* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2021 Aug 22];63(6):385–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23286870/>
  19. GW J, JE T, I G, J R. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 Aug 23];17(2):114–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23582165/>