

## Potensi Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) sebagai Alternatif Terapi *Acne vulgaris*

Novita Carolia<sup>1</sup>, Wulan Noventi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bagian Farmakologi, FakultasKedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

*Acne vulgaris* adalah salah peradangan kronik folikel sebaceous yang selalu menjadi masalah bagi remaja dan dewasa muda. Infeksi dapat disebabkan oleh *Propionibacterium acnes* yang berperan dalam iritasi epitel folikel dan mempermudah terjadinya *Acne vulgaris*. Upaya penatalaksanaan secara umum yaitu dengan menghindari pemencetan lesi dengan non higienis, memilih kosmetik yang non komedogenik, dan melakukan perawatan kulit wajah. Pengobatan secaramedikamentosa yang banyak dilakukan adalah dengan pemberian antibiotik topikal dan oral dengan biaya yang relatif lebih mahal dan dapat menyebabkan efek samping. Sebagai alternatif pengobatandikalangan masyarakat dapat digunakan daun sirih hijau (*Piper betle* L.) yang telah terbukti secara ilmiah memiliki aktivitas sebagai antibakteri. Sirih merupakan salah satu jenis tumbuhan yang banyak dimanfaatkan untuk pengobatan. Tumbuhan ini merupakan famili Peperaceae, tumbuh subur disepanjang Asia tropis hingga Afrika Timur, menyebar hampir di seluruh wilayah Indonesia, Malaysia, Thailand, Sri Lanka, India hingga Madagaskar. Ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) mengandung senyawa fenol dan turunannya yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acnes*. Mekanisme antibakteri senyawa fenol dalam membunuh mikroorganisme yaitu dengan mendenaturasi protein sel bakteri.

**Kata kunci:** *Acne vulgaris*, daun *Piper betle* L., fenol

## The Potential of Green Sirih Leaf (*Piper betle* L.) for Alternative Therapy *Acne vulgaris*

### Abstract

*Acne vulgaris* is a chronic inflammation of sebaceous follicle which always be a problem for teens and young adults. Infection is caused by *Propionibacterium acne* that involves in the irritation of the follicle epitel and make an ease *Acne vulgaris* happen. The general treatment is avoid lesion squeezing with non hygiene tools, choose non comedogenic cosmetic, and facial treatment. Many people often used medicamentosa such as topical or oral antibiotic with the high cost and can cause side effect. As an alternative therapy in the society, green sirih leaf (*Piper betle* L.) can be used because it has antibacterial activity. Sirih is one of many plant species used for treatment. This plant is Peperaceae family, thrives throughout tropical Asia to East Africa, spread almost all over Indonesia, Malaysia, Thailand, Sri Lanka, India and Madagascar. The extract of green sirih leaf (*Piper betle* L.) has phenol component and derivatives that can inhibit growth of *Propionibacterium acne* bacteria. Antibacterial mechanism of phenolic compounds in killing microorganisms by denature bacterial proteins.

**Keywords:** *Acne vulgaris*, *Piper betle* L., fenol

Korespondensi: Wulan Noventi, alamat Jl. Prof. Soematri Brojonegoro Bandar Lampung, HP 085381164866, e-mail: wulannoventi@gmail.com

### Pendahuluan

*Acne Vulgaris* adalah kondisi inflamasi umum pada unit pilosebaceus yang sering terjadi pada remaja dan dewasa muda.<sup>1</sup>

Setiap orang pernah mengalami penyakit ini sehingga dianggap sebagai kelainan kulit yang timbul secara fisiologis. Pada seorang gadis *Acne vulgaris* dapat terjadi premenarke. Setelah masa remaja kelainan ini berangsur berkurang. Namun kadang-kadang pada wanita dapat menetap sampai usia 30 tahun. Meskipun pada pria umumnya *Acne vulgaris* lebih cepat berkurang, namun justru gejala *Acne vulgaris* yang berat terjadi pada pria.<sup>2</sup>

Meskipun tidak mengancam jiwa, *Acne vulgaris* memengaruhi kualitas hidup dan memberi dampak sosioekonomi pada penderitanya.<sup>3</sup>

Catatan kelompok studi dermatologi kosmetika Indonesia menunjukkan terdapat 60% penderita *Acne vulgaris* pada tahun 2006 dan 80% pada tahun 2007.<sup>4</sup>

Puncak insiden pada wanita dijumpai pada usia 14-17 tahun sedangkan pada pria antara usia 16-19 tahun.<sup>5</sup>

Diketahui pula bahwa ras Oriental (Jepang, Cina, Korea) lebih jarang menderita *Acne vulgaris* dibanding dengan ras Kaukasia (Eropa, Amerika) dan lebih sering

terjadi nodulo-kistik pada kulit putih daripada negro.<sup>2</sup>

Penyebab *Acne vulgaris* sangat banyak (multifaktorial) antara lain faktor genetik, faktor bangsa ras, faktor makanan, faktor iklim, faktor kebersihan faktor penggunaan kosmetik, faktor kejiwaan atau kelelahan. Penderita biasanya mengeluh adanya ruam kulit berupa komedo, pustula, nodus, atau kista dan dapat disertai rasa gatal.<sup>6</sup>

Infeksi dapat disebabkan oleh *Propionibacterium Acnes* yang berperan dalam iritasi epitel folikel dan mempermudah terjadinya *Acne vulgaris*.<sup>5</sup>

Penatalaksanaan *Acne Vulgaris* terbagi menjadi 2 yaitu penatalaksanaan secara umum dan secara medikamentosa. Secara umum yaitu dengan menghindari pemencetan lesi dengan non higienis, memilih kosmetik yang non komedogenik, dan lakukan perawatan kulit wajah. Sedangkan secara medikamentosa dibagi menurut derajat keparahan dari *Acne vulgaris* itu sendiri.<sup>7</sup>

Pengobatan *Acne vulgaris* dapat dilakukan dengan cara memberikan obat-obat topikal, obat sistemik, bedah kulit atau kombinasi cara-cara tersebut. Antibiotika topikal maupun sistemik dapat mengurangi jumlah mikroba dalam folikel yang berperan dalam etiopatogenesis akne vulgaris.<sup>2</sup>

Pemanfaatan bahan alam sebagai obat tradisional di Indonesia akhir-akhir ini meningkat, bahkan beberapa bahan alam telah diproduksi secara fabrikasi dalam skala besar. Penggunaan obat tradisional dinilai memiliki efek samping lebih kecil dibandingkan dengan obat yang berasal dari bahan kimia, disamping itu harganya lebih terjangkau. Delapan puluh persen penduduk Indonesia hidup di pedesaan dan kadang sulit dijangkau oleh tim medis dan obat-obat modern. Mahalnya biaya pengobatan modern menyebabkan masyarakat kebanyakan berpaling ke obat tradisional yang berasal dari alam.<sup>8</sup>

Obat tradisional sebagian besar berasal dari tumbuhan. Daun sirih hijau (*Piper betle* L.) merupakan tanaman yang telah terbukti secara ilmiah memiliki aktivitas sebagai antibakteri. Berdasarkan penelitian ekstrak terpurifikasi pada konsentrasi 20 mg/mL memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Propionibacterium acnes* yang sangat kuat.<sup>9</sup>

Sirih merupakan salah satu jenis tumbuhan yang banyak dimanfaatkan untuk pengobatan. Tumbuhan ini merupakan famili Peperaceae, tumbuh merambat dan menjalar dengan tinggi mencapai 5-15 m tergantung pertumbuhan dan tempat rambatnya. Bagian dari tumbuhan sirih (*Piper batle* L.) seperti akar, biji, dan daun berpotensi untuk pengobatan, tetapi yang paling sering dimanfaatkan adalah bagian daun.<sup>10</sup>

Daun sirih memiliki bentuk seperti jantung, berujung runcing, tumbuh berselang seling, bertangkai, teksturnya kasar jika diraba, dan mengeluarkan bau yang sedap (aromatis). Panjang daun 6 – 17,5 cm dan lebar 3,5-10 cm. Tanaman sirih hijau (*Pipper batle* L.) tumbuh subur disepanjang Asia tropis hingga Afrika Timur menyebarkan hampir di seluruh wilayah Indonesia, Malaysia, Thailand, Sri Lanka, India hingga Madagaskar. Di Indonesia, tanaman ini dapat ditemukan di pulau Jawa, Sumatra, Kalimantan, Sulawesi, Maluku dan Papua.<sup>8</sup>

Daun sirih dimanfaatkan sebagai antisariawan, antibatuk, astrigent, dan antiseptik. Kandungan kimia tanaman sirih adalah saponin, flavonoid, polifenol, dan minyak astari. Senyawa saponin dapat bekerja sebagai antimikroba. Senyawa ini akan merusak membran sitoplasma dan membunuh sel. Senyawa flavonoid diduga memiliki mekanisme kerja mendenaturasi protein sel bakteri dan merusak membran sel tanpa dapat diperbaiki lagi.<sup>11</sup>

Daun sirih mempunyai aroma yang khas karena mengandung minyak astari 1-4,2%, air, protein, lemak, karbohidrat, kalsium, fosfor, vitamin A, B, C, yodium, gula dan pati. Fenol alam yang terkandung dalam minyak astari memiliki daya antiseptik 5 kali lebih kuat dibandingkan fenol biasa (*Bakterisid* dan *Fungisid*) tetapi tidak sporasid.<sup>8</sup>

Mekanisme fenol sebagai agen antibakteri berperan sebagai toksin dalam protoplasma, merusak dan menembus dinding serta mengendapkan protein sel bakteri.<sup>12</sup>

Komponen utama minyak astari terdiri dari *betle phenol* dan beberapa derivatnya diantaranya *euganol allypyrocatechine* 26,8-42,5%, *cinol* 2,4-4,8%, *mehyl euganol* 4,2-15,8%, *caryophyllen* 3-9,8%, *hidroksi kavikol*, kavikol 7,2-16,7%, *kabivetol* 2,7-6,2%, *estragol*, *ilypryrokatekol* 9,6%, *karvakol* 2,2-

5,6%, alkaloid, flavonoid, triterpenoid atau steroid, *saponin*, terpen, fenilpropan, terpinen, diastase 0,8-1,8%, dan tannin 1-1,3%.<sup>10</sup> Pada konsentrasi 0,1-1% phenol bersifat bakteristatik, sedangkan pada konsentrasi 1-2% phenol bersifat bakteriosida.<sup>9</sup>

Flavonoid bekerja menghambat fase penting dalam biosintesis prostaglandin, yaitu pada lintasan siklooksigenase. Flavonoid juga menghambat fosfodiesterase, aldoreduktase, monoamine oksidase, protein kinase, DNA polimerase dan lipooksigenase. Tanin diketahui mempunyai aktifitas antiinflamasi, astringen, antidiare, diuretik dan antiseptik. Sedangkan aktivitas farmakologi saponin yang telah dilaporkan antara lain sebagai antiinflamasi, antibiotik, antifungi, antivirus, hepatoprotektor serta antiulcer.<sup>13</sup>

## Isi

*Acne vulgaris* (AV) adalah suatu kondisi inflamasi umum pada unit pilosebaceus di muka, bahu, leher, dada, punggung bagian atas dan lengan bagian atas.<sup>7</sup>

*Acne vulgaris* dapat disebabkan oleh bakteri *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*. Bakteri ini tidak patogen pada kondisi normal, tetapi bila terjadi perubahan kondisi kulit maka bakteri tersebut berubah menjadi invasif. Sekresi kelenjar keringat dan kelenjar sebacea yang menghasilkan air, asam amino, urea, garam dan asam lemak merupakan sumber nutrisi bagi bakteri. Bakteri ini berperan pada proses kemotaktik inflamasi serta pembentukan enzim lipolitik pengubah fraksi sebum menjadi massa padat, yang menyebabkan terjadinya penyumbatan pada saluran kelenjar sebacea.<sup>14</sup>

Penyebab timbulnya *Acne vulgaris* belum diketahui secara pasti. Tetapi sudah diketahui secara pasti bahwa penyakit ini timbul karena multifaktor antara lain genetik, faktor hormonal makanan, faktor kosmetik, faktor infeksi dan trauma, kondisi kulit, dan faktor pekerjaan. Secara genetik, pada penderita *Acne vulgaris* terdapat peningkatan respon unit pilosebaceus terhadap kadar normal androgen dalam darah. Pada saat menjelang haid, wanita lebih sering timbul *Acne vulgaris*. Hal ini disebabkan oleh kadar estrogen yang rendah sehingga menyebabkan

peningkatan produksi sebum dan memudahkan timbulnya *acne vulgaris*.<sup>5</sup>

Kosmetika dapat menyebabkan *Acne vulgaris* jika mengandung bahan-bahan komedogenik. Bahan-bahan komedogenik seperti lanolin, petrolatum, minyak atsiri dan bahan kimia murni (asam oleik, butil stearat, dan lauril alcohol) yang biasanya terdapat pada krim-krim wajah. Untuk jenis bedak yang sering menyebabkan *Acne vulgaris* adalah bedak padat.<sup>15</sup>

Makanan yang dapat memperberat *Acne vulgaris* antara lain adalah makanan tinggi lemak (gorengan, kacang, susu, keju, dll), makanan tinggi karbohidrat (makanan manis, coklat, dll), alkohol, makanan pedas, dan makanan tinggi yodium (garam). Lemak dalam makanan dapat mempertinggi kadar komposisi sebum.<sup>5</sup>

Terdapat empat patogenesis yang paling berpengaruh terhadap timbulnya *Acne vulgaris*, yaitu:

1. Produksi sebum yang meningkat  
Pada individu *Acne vulgaris*, secara umum ukuran folikel sebacea serta jumlah lobul tiap kelenjar bertambah. Ekskresi sebum dikontrol oleh hormon androgen. Hormon ini berperan dalam perubahan sel-sel keratinosit folikular sehingga menyebabkan terjadinya mikrokomedo dan komedo yang akan berkembang menjadi lesi inflamasi. Sel-sel sebosit dan keratinosit folikular pilosebacea memiliki mekanisme seluler yang digunakan untuk mencerna hormon androgen, yaitu enzim-enzim 5- $\alpha$ -reduktase (tipe 1) serta 3 $\beta$  dan 7 $\beta$  hidrosisteroid dehidrogenase yang terdapat pada sel basal yang belum diferensiasi kemudian ruptur dengan melepaskan sebum ke dalam ductus pilosebacea. Proses diferensiasi sel-sel sebosit tersebut dipicu oleh hormon androgen yang akan berkaitan dengan reseptornya pada inti sel sebosit, kemudian terjadi stimulasi transkripsi gen dan diferensiasi sebosit.<sup>2</sup>
2. Hiperproliferasi folikel pilosebacea  
Penelitian imunohistokimia wimenunjukkan adanya peningkatan proliferasi keratinosit sel basal dan diferensiasi abnormal dari sel-sel keratinosit folikular karena berkurangnya kadar asam linoleat sebacea. Lapisan

granulosum menjadi menebal, tonofilamen dan butir-butir keratohialin meningkat, kandungan lipid bertambah sehingga akan semakin menebal dan membentuk sumbatan pada orifisiumfolikel.<sup>2</sup>

3. Kolonisasi *Propionibacterium acnes* (PA) Mikroorganisme yang mungkin berperan pada penyakit *Acne vulgaris* adalah *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* dan *Pityrosporum ovale*.<sup>5</sup>PA akan meningkatkan jumlahnya seiring dengan meningkatnya jumlah trigliserida dalam sebum yang merupakan nutrisi bagi bakteri tersebut.<sup>2</sup> Bakteri ini dapat berkontribusi pada pengembangan lesi inflamasi dengan melepaskan faktor kemotaktik, dengan menginduksi sekresi IL-6 dan IL -8 oleh keratinosit folikel, dan dengan menginduksi IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, dan IL-12. *Propionibacterium acne* dapat secara kuat menginduksi sekresi IL - 1 $\beta$  dari sel monosit.<sup>16</sup>*Propionibacterium acnes* menghasilkan komponen aktif seperti lipase, protease, hialuronidase, dan faktor kemotaktik yang menyebabkan inflamasi. Lipase berperan dalam menghidrolisis trigliserida sebum menjadi asam lemak bebas yang berperan dalam menimbulkan hiperkeratosis, retensi, dan pembentukan mikrokomedo.<sup>5</sup>

4. Proses inflamasi Faktor kemotaktik yang dihasilkan oleh *Propionibacterium acne* dapat menarik leukosit polimorfonuklear kedalam lumen komedo. Jika leukosit polimorfonuklear memfagosit *Propionibacterium acnes* dan mengeluarkan enzim hidrolisis, maka akan menimbulkan kerusakan dinding folikuler dan menyebabkan ruptur sehingga isi folikel (lipid dan komponen keratin) masuk dalam dermis sehingga mengakibatkan terjadinya proses inflamasi.<sup>5</sup>

*Propionibacterium acne* termasuk bakteri yang tumbuh relatif lambat dan bersifat anaerob Gram positif. Bakteri ini juga mempunyai kemampuan untuk menghasilkan katalase beserta indol, nitrat, atau keduanya. Ciri penting dari *Propionibacterium acne*

adalah berbentuk batang tidak teratur yangterlihat pada pewarnaan Gram positif. Bakteri ini dapat hidup di udara dan menghasilkan endospora.<sup>12</sup>

Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan membuktikan bahwa daun sirih hijau memiliki efek sebagai antibakteri baik yang bersifat bakteriostatik dan bakterisidal.<sup>9,10,11,13</sup>

Penelitian Widyaningtyas menjelaskan bahwaekstrak daun sirih hijau yang terpurifikasi dikatakan memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri *Propionibacteriumacne* karena menghasilkan zona bening disekitar kertas cakram. Penentuan aktivitas antibakteri yaitu dengan metode difusi disk berdasarkan pada nilai diameter zona hambatan yang dihasilkan. Ekstrak terpurifikasi merupakan ekstrak yang telah terbebas dari komponen zat ballast yang dapat mengganggu suatu matriks bahan alam dalam menghasilkan aktivitas biologi. Sampel uji adalah empat variasi konsentrasi ekstrakterpurifikasidaunsirih (2,5 mg/mL; 5 mg/mL; 10 mg/mL; 20 mg/mL), kontrol negatif (CMC-Na 0,5% b/v), kontrol positif(Doksisisiklin 30  $\mu$ g/disk). Masing-masing variasi konsentrasi dari ekstrakterpurifikasidaunsirih menghasilkan diameter zona hambatan sebesar 7,01; 8,92;13,28; dan 21,08 mm.Kontrol positif menghasilkan zona hambat,sementara kontrol negatif tidak menghasilkan zona hambat.<sup>9</sup>Berikutiniadalahkategorikekuatanaktivitasantibakteri yang dapatdilihatpadaTabel 1.

**Tabel 1. Kategori kekuatan aktivitas antibakteri**

Kode	Diameter zona hambat
(-)	$\leq 10$
(+)	11-15
(++)	16-20
(+++)	$> 20$

Keterangan: (-) tidak beraktivitas, (+) aktivitas ringan, (++) aktivitas sedang, (+++) aktivitas berat.

Berdasarkan tabel tersebut dapat diamati bahwa EPS dengan konsentrasi 20 mg/ml memiliki daya hambat paling kuat. Hal ini berarti konsentrasi tersebut mempunyai kemampuan kuat sebagai antibakteri *Propionibacterium acne*.

Penelitian lain terhadap efektivitas daun sirih sebagai antibakteri dalam bentuk

isolasi, identifikasi dan pengujian daya antibakteri dilakukan di Laboratorium Bakteriologi, Balitvet, sedangkan pembuatan ekstrak daun sirih dilakukan di Laboratorium Balitro, Bogor, Jawa Barat. Tahapan pertama yang dilakukan yaituisolasi dan seleksi koloni bakteri dari sapiperah yang menderita mastitis subklinis. Pada tahap ini didapatkan bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis*, dan *Streptococcusagalactiae*. Kemudian dilakukan ujiaktivitas antibakteri. Hasil dari uji tersebut didapatkan bahwa minyak atsiri daun sirih pada konsentrasi 50%,25% dan 12,5% dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus agalactiae* dan *Staphylococcus epidermidis*, tetapi pada konsentrasi 50% dan 25% hanya menghambat bakteri *Staphylococcus aureus*. Ekstrak etanol pada konsentrasi 50%, 25%, 12,5% dan 6,25% dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis*, sedangkan *Streptococcus agalactiae* hanya dapat dihambat padakonsentrasi 50%, 25% dan 12,5%. Semakinbesar konsentrasi dari ekstrak etanol danminyak atsiri daun sirih, maka semakin besarjuga daya hambatnya.<sup>17</sup>

Senyawa aktif yang berkhasiat sebagai antibakteri pada ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) adalah fenol dan derivatnya, terutama saponin, tanin dan flavonoid.<sup>11,1,2</sup>

Mekanisme kerja flavonoid sebagai antimikroba dapat dibagi menjadi 3 yaitu menghambat sintesis asam nukleat, menghambat fungsi membran sel dan menghambat metabolisme energi. Mekanisme antibakteri flavonoid menghambat sintesis asam nukleat adalah cincin A dan B yang memegang peran penting dalam proses interkelasi atau ikatan hidrogen dengan menumpuk basa asam nukleat yang menghambat pembentukan DNA dan RNA. Flavonoid menyebabkan terjadinya kerusakan permeabilitas dinding sel bakteri, mikrosom, dan lisosom sebagai hasil interaksi antara flavonoid dengan DNA bakteri.<sup>18</sup>

Mekanisme antibakteri senyawa fenol dalam membunuh mikroorganisme yaitu dengan mendenaturasi protein sel. Ikatan hidrogen yang terbentuk antara fenol dan protein mengakibatkan struktur protein menjadi rusak. Ikatan hidrogen tersebut akan mempengaruhi permeabilitas dinding sel dan

membran sitoplasma sebab keduanya tersusun atas protein. Permeabilitas dinding sel dan membran sitoplasma yang terganggu dapat menyebabkan ketidakseimbangan makromolekul dan ion dalam sel sehingga sel menjadi lisis. Mekanisme kerja antibakteri tanin mempunyai daya antibakteri dengan cara mempreitasi protein. Efek antibakteri tanin melalui reaksi dengan membran sel, inaktivasi enzim dan inaktivasi fungsi materi genetik. Mekanisme kerja tanin sebagai antibakteri adalah menghambat enzim reverse transkriptase dan DNA topoisomerase sehingga sel bakteri tidak dapat terbentuk.<sup>18</sup>

### Ringkasan

*Acne Vulgaris* adalah peradangan kronis yang terjadi pada kelenjar pilosebacea. Etiologi dari penyakit ini belum diketahui secara pasti, namun telah dipastikan bahwa penyebabnya multifaktoryaitu genetik, faktor makanan, penggunaan kosmetik yang bersifat komedogenik, hormonal, kondisi kulit dan pekerjaan. Patogenesis *Acne vulgaris* diawali dengan peningkatan produksi sebum, hiperproliferasi folikel pilosebacea, koloni bakteri *Propionibacterium acne*, dan timbul proses inflamasi yang akhirnya menimbulkan gejala *Acne vulgaris*. Sumber lain mengatakan bahwa *Staphylococcus epidermidis* dan *Pityrosporum ovale* juga mungkin berperan dalam timbulnya *Acne Vulgaris*. Daun sirih memiliki manfaat sebagai antisariawan, antibatuk, antiinflamasi, astrigent, antiseptik, dan antibakteri. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa ekstrak daun sirih memiliki manfaat sebagai antibakteri karena didalamnya terdapat kandungan fenol dan turunannya, terutama tanin, flavonoid, dan saponin yang diketahui sebagai antibakteri.

### Simpulan

Disimpulkan bahwa ekstrak daun sirih hijau () memiliki efek antibakteri terhadap bakteri *Propionibacterium acne* sehingga bisa digunakan sebagai alternatif terapi *Acne Vulgaris*.

### Daftar Pustaka

1. Simon C. *Acne vulgaris*. Oxford: Oxford University Press; 2012.
2. Djuanda A, Hamzah M, Aisah S, editor. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. Edisike-

6. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2010.
3. Yenni, Amin Safrudin, Djawad Khairuddin. Perbandingan efektivitas dapelene 0.1% gel dan isotretinoin 0.05% gel yang dinilai dengan gambaran klinis serta profilInterleukin 1 (IL-1) pada *Acne vulgaris*. JST Kesehatan. 2011; 1(1).
  4. Kabau S. Hubungan antara pemakaian jenis kosmetik dengan kejadian Acne vulgaris. Jurnal Media Medika Muda.2012; 43:32-6.
  5. Afriyanti RN. Acne vulgaris pada remaja. Medical Jurnal of Lampung University [internet]. 2015 [diakses tanggal 24 Oktober 2015]; 4(5):1-3. Tersedia dari: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/viewFile/616/620>
  6. Astuti DW. Hubungan antara menstruasi dengan angka kejadian Acne vulgaris pada remaja. Doctoral Dissertation [internet].2011 [diakses tanggal 30 Oktober 2015]; 1(1)15-23. Tersedia dari: [http://eprints.undip.ac.id/37785/1/Sehat\\_Kabau\\_G2A008173\\_Lap.KTI.pdf](http://eprints.undip.ac.id/37785/1/Sehat_Kabau_G2A008173_Lap.KTI.pdf)
  7. Ramadhani R, Sibero HT. Treatment of *acne vulgaris*. Medical Jurnal of Lampung University [internet]. 2015 [diakses tanggal 30 Oktober 2015]; 4(2): 1-9. Tersedia dari: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/531>
  8. Putri ZF. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap *Propionibacterium acne* dan *Staphylococcus aureus* multiresisten [skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2010.
  9. Fuadi S. Efektivitas ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus pyogenes* in vitro [skripsi]. Jakarta: Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah; 2014.
  10. Damayanti R, Mulyono. Khasiat & manfaat daun sirih: obat mujarab dari masa ke masa. Jakarta: Agromedia Pustaka; 2003.
  11. Aiello, Susan E. *The Merck etinary manual*. USA: Merck Sharp & Dohme Corp; 2012.
  12. Harman DA. Efektivitas anti bakteri ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap bakteri *Enterococcus faecalis* (penelitian in vitro) [skripsi]. Makasar: Universitas Hasanudin; 2013.
  13. Linarti R, Muslihah S, Nuri. Uji antiinflamasi ekstrak metanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) pada tikus putih. ISJD. 2011; 16(1): 34-42.
  14. Purwanti V. Uji aktivitas antibakteri penyebab jerawat dari daun dewa (*gynura pseudochina* (lour.) Dc.) [skripsi]. Padang: Universitas Andalas; 2010.
  15. Andriana R, Effendi A, Berawi KN. The correlation of cosmetic usage to acne vulgaris case in female student in medical faculty of lampung university. Medical Jurnal of Lampung University. 2015; 3(1): 1-8.
  16. Contassot E, French LE. New insights into acne pathogenesis: *Propionibacterium acnes* activates the inflammasome. Jurnal of Investigative Dermatology [internet]. 2014 [diakses tanggal 30 Oktober 2015]. 134(2):310-13. Tersediadari: <http://www.nature.com/jid/journal/v134/n2/full/jid2013505a.html>
  17. Poeloengan M, Komala I, Noor SM, Andriani, Riyanti SRP. Aktivitas air perasan, minyak atsiri dan ekstrak etanol daun sirih terhadap bakteri yang diisolasi dari sapi mastitis subklinis. National Seminar on Animal Husbandry and Veterinary Technology [internet].2006 [diakses tanggal 30 Oktober 2015]; 45(2) 46-58. Tersedia dari: [http://bbalitvet.litbang.pertanian.go.id/eng/attachments/247\\_80.pdf](http://bbalitvet.litbang.pertanian.go.id/eng/attachments/247_80.pdf)
  18. Rijayanti RP. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun mangga bacang (*Mangifera foetida* L.) terhadap *Staphylococcus aureus* secara in vitro [internet]. 2014; 1(1):1-19.