

PENGUNAAN PROBIOTIK UNTUK KELAINAN KULIT DAN INFEKSI ENDOGEN GENITALIA

Ninda Sari

Bagian Kulit dan Kelamin
RS TNI Iskandar Muda Banda Aceh

ABSTRAK

Kulit merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia, dengan fungsi utama sebagai sawar faktor-faktor ekstrinsik yang meliputi unsur fisik, kimia, dan mikrobiota. Mikroflora normal kulit terbatas pada beberapa spesies positif-Gram, yang berfungsi sebagai pelindung terhadap penuaan dini, inflamasi, dan dehidrasi. Selain itu mikroflora normal kulit berperan dalam eliminasi patogen dengan meningkatkan keasaman kulit sehingga tidak kondusif untuk sebagian besar patogen. Probiotik tertentu dapat berperan mengatur mikroflora kulit, sawar lipid, dan sistem kekebalan kulit, yang bertujuan untuk mempertahankan homeostasis kulit. Mikroorganisme probiotik dapat meningkatkan kesehatan kulit melalui konsumsi oral atau aplikasi topikal. Spesies probiotik yang paling umum digunakan dalam penelitian yaitu golongan *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Kedua spesies tersebut telah banyak terbukti memengaruhi fungsi imun melalui efek pada enterosit, sel T regulator, sel T dan B efektor, dan sel penyaji antigen. Efek kerja probiotik berpotensi untuk memengaruhi penyakit kulit antara lain dermatitis atopik, jerawat, penuaan kulit, dan infeksi endogen genitalia.

Kata kunci: probiotik, mikrobiota kulit, kelainan kulit, infeksi endogen genitalia

THE USES OF PROBIOTICS FOR SKIN DISORDERS AND GENITAL ENDOGENOUS INFECTIONS

ABSTRACT

Skin is the largest organ in the human body, so it has the main function as a barrier to extrinsic factors which include physical, chemical and microbiota elements. Normal skin microflora is limited to several gram-positive species, which serve to protect against premature aging, inflammation, dehydration, and play a role in the elimination of pathogens by increasing skin acidity so it is not conducive to most pathogens. Certain probiotics can contribute to modulating skin microflora, lipid barrier, and the skin's immune system, which aims to maintain skin homeostasis. Probiotic microorganisms can improve skin health through oral consumption or local application. Most common species of probiotics used in studies related to human health belong in the families of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. Both species have been shown to influence immune function through effects on enterocytes, regulatory T cells, effector T and B cells and antigen presenting cells. The working effects of probiotics can have great potential to prevent and treat skin diseases including atopic dermatitis, acne, skin aging and genital endogenous infections.

Keywords: probiotic, skin microbiome, skin disorders, endogen genital infections.

Korespondensi:

Jl. T. Angkasa Bendahara, Kec
Kuta Alam, Banda Aceh 24415
Telp/fax institusi: 0651-24712/
0651-22550
Email: ninda.sari2000@gmail.com

PENDAHULUAN

Kulit adalah permukaan tubuh yang berkontak dengan lingkungan, berfungsi sebagai organ imunogenik untuk pertahanan dan sensor biologis pertama melawan alergen eksternal. Penelitian terbaru, difokuskan untuk memahami kontrol fungsi sawar kulit yang berkaitan erat dengan karakteristik fisik, biologis dan imunologis sel kulit dan mikroflora.¹

Mikroflora normal kulit terbatas pada beberapa spesies mikrobiota, terutama spesies positif-Gram. Kondisi fisiologis berupa hidrasi, pH, oksigen dan substrat pertumbuhan merupakan faktor yang menentukan keterbatasan jumlah spesies mikrobiota yang berkoloni di kulit manusia.² Spesies mikrobiota komensal yang dapat ditemukan di kulit yaitu *Propionibacterium* (*Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium avidum* dan *Propionibacterium granulosum*), Stafilokokus koagulase-negatif (*S. epidermidis*), *Micrococcus*, *Corynebacterium* dan *Acinetobacter*, serta spesies yang bersifat di kulit transien (*S. aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* dan spesies *Bacillus*).^{1,2} Mikroflora kulit melindungi terhadap penuaan dini, inflamasi, dehidrasi, serta berperan dalam eliminasi patogen dengan meningkatkan keasaman kulit sehingga tidak kondusif untuk sebagian besar patogen.² Probiotik tertentu dapat berkontribusi mengatur mikroflora kulit, sawar lipid, dan sistem kekebalan kulit, yang bertujuan untuk mempertahankan homeostasis kulit.¹

Kata probiotik berasal dari kata Yunani yang berarti "for life".³ The United Nations Food and Agricultural Organization mendefinisikan probiotik sebagai "mikro-organisme hidup, yang bila diberikan dalam jumlah yang cukup, akan bermanfaat untuk kesehatan pejamu".³⁻⁵ Mikro-organisme probiotik yang digunakan dalam makanan harus mampu bertahan melewati usus; yang berarti harus mampu bertahan dalam cairan lambung dan empedu. Juga, mereka harus dapat berkembang biak dan menghuni saluran pencernaan.⁶ Probiotik dapat dikonsumsi dalam berbagai bentuk fermentasi atau produk makanan yang tidak difermentasi,⁵ dan dapat ditemukan dalam bentuk *yogurt*, es krim hingga krim wajah.⁴

Galur probiotik spesifik dari *lactic acid bacteria* (LAB) telah terbukti memengaruhi komposisi dan/atau aktivitas metabolik mikrobiota endogen dan beberapa galur juga telah terbukti menghambat pertumbuhan berbagai jenis entero patogen.⁵ Bakteri yang paling banyak digunakan sebagai probiotik, adalah *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* tetapi produk yang menggabungkan organisme lain misalnya kokus Gram positif, *Bacillus*, ragi, dan *Escherichia coli* juga telah diaplikasikan.³⁻⁵

Regulasi kekebalan

Mekanisme kerja probiotik pada tubuh manusia dapat melalui sejumlah jalur. Beberapa galur probiotik bersifat antagonis terhadap enteropatogen dan mekanismenya

(belum sepenuhnya diketahui kemungkinan melalui persaingan lokasi reseptor dan nutrisi, agregasi patogen bakteri dan produksi hidrogen peroksida, serta zat anti-mikroba dan stimulasi sistem kekebalan tubuh.^{2,5,6}

Sistem imun akan mengenali bakteri patogen dan komensal melalui *toll-like receptor* (TLR).⁴ Regulasi imunitas oleh probiotik dengan menjaga keseimbangan sitokin pro dan anti-inflamasi.² Galur *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* telah banyak terbukti memengaruhi fungsi imun melalui efek disel T regulator, sel T dan B efektor, serta sel penyaji antigen (dan ini termasuk monosit yang bersirkulasi dan sel dendritik lokal).⁶ Beberapa galur *Bifidobacterium* menunjukkan sifat anti-inflamasi yang kuat.² Probiotik juga dapat memodulasi interaksi antara epitel, makrofag, sel dendritik, dan mikrobiota usus sehingga menghasilkan diferensiasi seluler sel imun.⁴

Manfaat probiotik pada kulit

Kulit merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia, dengan fungsi utama sebagai sawar faktor-faktor ekstrinsik yang meliputi unsur isik, kimia dan mikrobiota.⁷ Peningkatan pH dapat berdampak buruk pada fungsi kulit sehingga dapat mengeksaserbasi dan memperparah manifestasi klinis beberapa gangguan kulit, berupa dermatitis atopik dan dermatitis seboroik. Probiotik dapat meningkatkan kesehatan kulit melalui konsumsi oral ataupun aplikasi topikal, dan dapat digunakan sebagai pengobatan maupun pencegahan.¹

Berdasarkan terapi probiotik yang diusulkan untuk memodulasi mikrobiota usus, teori aksis usus-otak-kulit menunjukkan hubungan antara kulit, sistem gastrointestinal (GI), dan kesehatan mental. Mikrobiota usus bereaksi terhadap berbagai rangsangan dan menghasilkan respons sistemik. Perubahan pada mikrobiota GI, akan mengurangi peradangan sistemik, sehingga memperbaiki tingkat keparahan inflamasi kulit misalnya pada jerawat. Hubungan antara kondisi emosional dengan GI terjadi melalui berbagai mekanisme, termasuk diet dan respons saraf.⁸

Bakteri asam propionat (BAP) dipilih sebagai probiotik potensial karena bakteri tersebut merupakan mikrobiota komensal dan telah diamati menunjukkan aktivitas anti-jamur.² Secara klinis, aplikasi topikal probiotik telah menunjukkan dapat mengubah fungsi sawar kulit dan meningkatkan kemampuan anti mikroba kulit.⁴ Bakteri asam laktat, *Streptococcus thermophilus*, yang ditemukan di sebagian besar *yogurt*, dapat meningkatkan produksi seramid ketika diaplikasikan pada kulit dalam bentuk krim selama tujuh hari.^{3,4} Seramid tidak hanya berperan dalam permeabilitas air, tetapi juga berperan sebagai antimikroba dan anti inflamasi pada kulit. Mekanisme seramid sebagai antimikroba belum diketahui, namun ada banyak teori yaitu mengurangi penempelan bakteri pada sel epitel, menghambat protein kinase bakteri, dan/atau merusak dinding sel bakteri.⁸

Akne

Akne merupakan inflamasi kulit yang berhubungan dengan pertumbuhan *Propionibacterium acnes* yang berlebihan. Banyak pilihan pengobatan yang dapat diberikan untuk akne, tetapi tidak ada yang mampu menyembuhkan akne secara sempurna pada semua pasien, dan banyak juga menimbulkan efek samping yang bermakna.³ Probiotik juga terbukti secara langsung menghambat *Propionibacterium acnes* melalui produksi protein antibakteri.⁴ Mikroorganisme kulit, yang sebagian besar merupakan *Staphylococcus epidermidis*, dalam mikrobiota sidik jari manusia dapat memfermentasi gliserol dan menciptakan zona hambat untuk mengeliminasi koloni *Propionibacterium acnes* yang berlebihan.⁹ Secara *in vitro* *Streptococcus salivarius*, telah terbukti menghambat pertumbuhan *Propionibacterium acnes* dan *Streptococcus* grup A melalui produksi zat penghambat yang mirip bakteri (*bacteriocin-like inhibitory substance*/BLIS). Demikian pula galur *Lactococcus* sp. menunjukkan aktivitas antimikroba dan menghambat pertumbuhan *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* dan *Propionibacterium acnes* melalui sekresi bakteriosin.⁴ Selain aktivitas antimikroba, sel bakteri *Streptococcus salivarius* dapat menghambat sejumlah jalur inflamasi, sehingga bertindak sebagai modulator kekebalan.³

Asam suksinat, satu dari empat asam lemak rantai pendek yang terdeteksi dalam media fermentasi dengan analisis *nuclear magnetic resonance* (NMR), secara efektif menghambat pertumbuhan *Propionibacterium acnes* secara *in vitro* dan *in vivo*. Baik injeksi intralesi maupun aplikasi topikal asam suksinat pada lesi yang diinduksi *Propionibacterium acnes* di kulit tikus secara nyata dapat menekan peradangan.⁹ Penelitian lain secara *in vitro* menemukan bahwa *phytosphingosine*, salah satu dari empat jenis *sphingoid* yang membentuk seramid, menghambat pertumbuhan *Propionibacterium acnes* secara bermakna.⁸

Konsep respons terhadap inflamasi sistemik dan stres oksidatif merupakan inti peran probiotik dalam pengobatan akne. Pada tahap mikro komedo subklinis, sebagai lesi jerawat paling awal, telah ditemui sel-sel inflamasi dan peningkatan kadar IL-1 α .⁸ Probiotik oral dapat mengatur pelepasan sitokin inflamasi di dalam kulit dan penurunan IL-1 α .^{3,4} Jerawat dapat diperburuk oleh stres, terutama karena pelepasan substansi P. Sebosit yang distimulasi oleh substansi P menunjukkan tingkat sitokin proinflamasi yang lebih tinggi, yaitu IL-1, IL-6, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan *proliferator peroxisomeactivated* (PRAR-*gamma*), dibandingkan dengan kontrol. Probiotik topikal juga dapat membantu mengatasi akne akibat stres.⁸

Preparat topikal galur *Bifidobacterium longum* dan *Lactobacillus paracasei* dapat mengurangi peradangan kulit yang dimediasi oleh substansi P.³

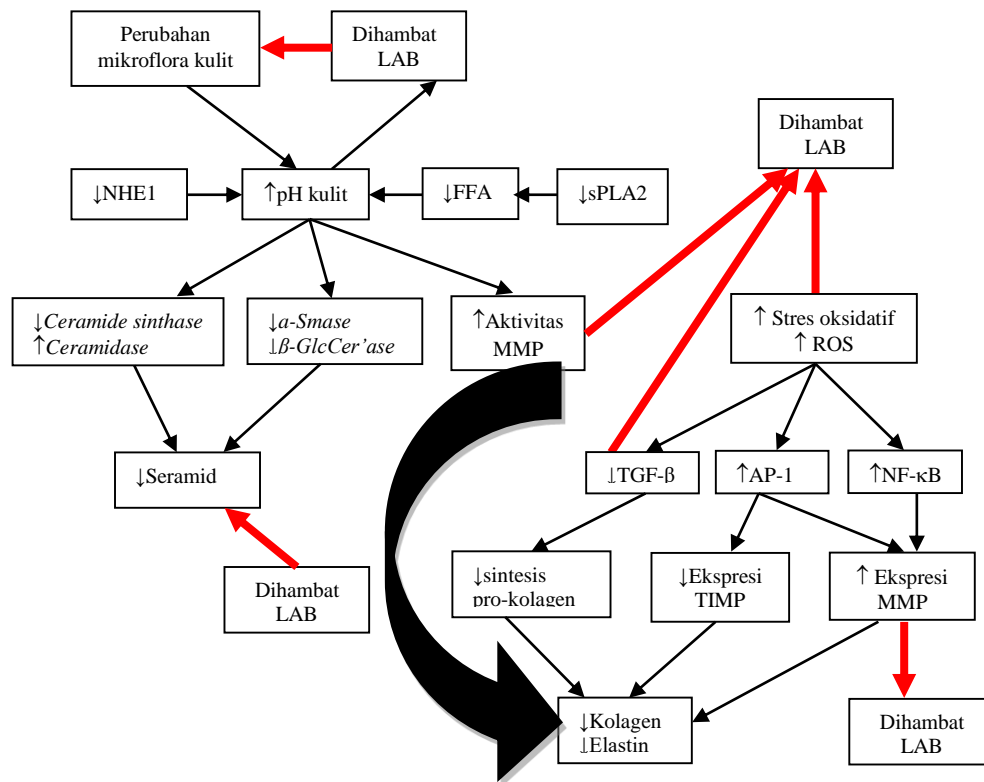
Studi terbaru juga menghubungkan akne dengan diet dan periode resistensi insulin yang terjadi selama masa pubertas, sehingga memperberat akne. Probiotik juga dapat meningkatkan sensitivitas insulin untuk regulasi glikemik pada kasus eksaserbasi akne.^{3,4}

Penuaan Kulit

Penuaan kulit terjadi secara ekstrinsik atau intrinsik.⁷ Berbagai faktor misalnya radiasi ultraviolet (UV), polusi atmosfer, luka, infeksi, trauma, asap rokok, dan hormon berperan dalam meningkatkan laju akumulasi modifikasi molekuler, sehingga disebut sebagai faktor penuaan.^{2,7} Secara khusus, penuaan kulit ditandai oleh fenotip spesifik yakni hilangnya kelembapan kulit secara berlebihan, pembentukan kerutan yang dalam dan tebal, bintik-bintik penuaan, perubahan warna, hilangnya kolagen dan rusaknya elastin lapisan dermis, yang mengakibatkan hilangnya elastisitas kulit. Sampai saat ini, hanya sedikit studi yang meneliti efek probiotik atau prebiotik terhadap penuaan kulit.⁷

Probiotik muncul sebagai terapi untuk mengurangi atau mencegah efek kerusakan kulit akibat paparan UV. Percobaan pada tikus tidak berbulu, *Bifidobacterium breve* oral dapat mencegah *transepidermal water loss* (TEWL), menekan kadar hidrogen peroksida yang diinduksi UV, oksidasi protein dan aktivitas *xanthine oksidase* di kulit akibat UV dibandingkan dengan tikus yang mendapat plasebo. Penelitian pada manusia menggunakan probiotik galur *Lactobacillus johnsonii* dan 7,2 mg karotenoid selama 10 minggu, dapat mencegah kerusakan akibat UV dan mempercepat pemulihan homeostasis sistem imun setelah terpajan sinar UV. Dosis eritema minimal (DEM) subjek yang menerima suplemen probiotik meningkat 20%. Hasil ini menunjukkan bahwa suplemen probiotik mungkin berperan dalam mengurangi efek negatif paparan UV.⁴

Bukti-bukti yang telah ada menunjukkan bahwa probiotik dapat memengaruhi proses penuaan kulit dengan cara mempertahankan mikroflora normal kulit (*Propionibacteria*, *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, dan jamur *Malassezia*) serta menghambat adhesi patogen asing; mempertahankan pH normal kulit (sekitar 4,2-5,6); mempertahankan lipid stratum korneum; menetralkan oksidatif stres; membantu mempertahankan level kolagen dan memengaruhi respons imunitas. Efikasi probiotik ini dapat dilihat secara jelas dalam gambar 1.



Gambar 1. Proses penuaan kulit dan efikasi probiotik²

Keterangan: NHE1= the sodium-hydrogen antiporter 1; LAB= lactic acid bacteria; FFA= free fatty acid; sPLA2= secretory phospholipase/s A2; ROS= reactive oxide species; MMP= matrix metalloproteinase; AP-1= activator protein-1; TGF= transforming growth factor; TIMP= tissue inhibitors of metalloproteinase; NF-κB= nuclear factor-kappaB.

Dermatitis Atopik (DA)

Ketidakseimbangan antara sel Th1 dan Th2 berperan dalam dermatitis atopik. Probiotik berperan untuk mengatur reaksi hipersensitivitas dengan menekan respons yang diperantarai Th2 sehingga membantu dalam keseimbangan respons imun Th1/Th2; dan meningkatkan respons imun yang diperantarai sel Tregulator. Probiotik dapat menghambat inflamasi alergi dengan meningkatkan populasi sel Tregulator dalam limfonodime senterika pasien. Sel T regulator ini dapat bermigrasi ke tempat inflamasi dan menekan respons alergi yang diperantarai Th2 dan Th17 atau secara langsung mengurangi ekspresi limfopoietin stroma timus.¹⁰

Sejumlah studi telah meneliti efikasi probiotik dalam pencegahan dan pengobatan DA. *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) adalah jenis probiotik yang paling sering diteliti. Studi pencegahan DA telah dilakukan pada anak-anak dengan risiko tinggi DA, yakni pemberian probiotik 2-4 minggu sebelum kehamilan kepada ibu dan setelah lahir hingga jangka waktu 1 tahun.¹⁰

Penggunaan gabungan beberapa galur probiotik juga terbukti efektif. Ada penelitian yang menggunakan gabungan galur LGG, *Lactobacillus acidophilus* La-5 dan

Bifidobacteria animalis subspecies lactis yang diberikan pada ibu hamil hingga beberapa bulan masa menyusui. Probiotik menurunkan kejadian DA pada anak terutama tanpa riwayat keluarga atopi. Penelitian mengenai suplementasi probiotik untuk mencegah DA masih memberikan hasil yang berbeda-beda. Hal tersebut terjadi akibat perbedaan galur probiotik yang digunakan, lama waktu pengamatan, dosis dan lama pemberian, serta usia dan jenis diet responden penelitian.¹¹

Infeksi Endogen Genitalia

Infeksi endogen genitalia perempuan merupakan infeksi pada vagina akibat perubahan keseimbangan bakteri endogen vagina, termasuk vaginosis bakterialis (VB) dan kandidiasis vulvovaginalis (KVV).¹² Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) Amerika Serikat vaginitis sering ditemukan pada wanita premenopause. Vagina merupakan lingkungan mikroba yang didominasi oleh bakteri *Lactobacillus*. Vaginosis bakterialis (VB) adalah hasil perubahan campuran bakteri terutama spesies anaerob. Spesies yang terkait dengan VB termasuk *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma*, dan *Mycoplasma*.¹³ Penggunaan *Lactobacillus* secara oral ataupun intravagina

telah terbukti efektif dalam tata laksana VB. Penggunaan *Lactobacillus* intravagina menguntungkan dalam efisiensi dosis, frekuensi penggunaan dan tidak terganggu oleh penyerapan gastrointestinal.¹²

Asupan oral harian probiotik galur *Lactobacillus rhamnosus GR-1* dan *Lactobacillus fermentum RC-14*, memperbaiki mikroflora normal vagina yang didominasi *Lactobacillus* pada pasien VB asimtomatik. Mekanisme kerja belum jelas, diduga karena: (1) meningkatkan probiotik dan/atau laktobasilus yang naik dari kulit dubur ke vagina; (2) berkurangnya patogen yang naik dari kulit dubur ke vagina; dan (3) peningkatan imunitas mukosa intestin yang memengaruhi imunitas vagina sehingga lingkungan vagina tidak dapat menerima organisme VB.¹⁴ Sesuai dengan penelitian oleh Anukam dkk. yang menunjukkan kesembuhan 90% pada 40 pasien VB yang diberi kapsul kering berisi probiotik campuran *Lactobacillus rhamnosus GR-1* dan *Lactobacillus reuteri RC-14* setiap malam selama lima hari.¹⁵ Galur *Lactobacillus* lain yang pernah diteliti untuk terapi VB yaitu *Lactobacillus brevis* CD2, *Lactobacillus salivarius* FV2, *Lactobacillus plantarum* FV9, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri RC-14*, *Lactobacillus gasseri*, dan *Streptococcus thermophilus*.¹² Kombinasi terapi antibiotika standar dan suplementasi probiotik *Lactobacillus* meningkatkan angka kesembuhan VB dan menurunkan angka rekurensi VB, tanpa efek samping yang bermakna.¹²

Kandidiasis vulvovaginalis (KVV) terjadi akibat pertumbuhan berlebih satu atau lebih organisme ragi yang mendiami mukosa vagina, yang paling umum adalah *Candida albicans*. Kekambuhan sering terjadi, terutama pada perempuan dengan faktor risiko, misalnya diabetes melitus atau gangguan sistem kekebalan tubuh.¹³ Infeksi yang disebabkan oleh *Candida spp.* memengaruhi 70-75% perempuan setidaknya satu kali selama hidup mereka. Sebanyak 40-50% dari perempuan tersebut setidaknya mengalami satu kali kekambuhan dan sekitar 5-8% mengalami KVV rekuren (KVV_R).^{16,17}

Akhir-akhir ini, *Lactobacillus* sering digunakan dalam bentuk sediaan intravagina atau pun oral untuk terapi dan pencegahan rekurensi VB dan KVV.¹² Penggunaan mikroorganisme ini secara lokal menghasilkan respons imunomodulasi dan pemulihan mikrobiota vagina, mengganggu kolonisasi dan pertumbuhan patogen potensial yaitu *Candida*. Mikrobiota vagina yang didominasi *Lactobacillus* menghasilkan kadar asam laktat yang bermakna dengan sifat mikrobisid yang kuat.¹⁷ Jenis *Lactobacillus* yang berbeda menunjukkan sifat dan efek terhadap *Candida* yang berbeda, sehingga hasil penelitian terhadap galur *Lactobacillus* tertentu tidak bisa disamakan untuk galur lain.^{12,17} *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus GR-1* dan *Lactobacillus fermentum RC-14* dapat digunakan untuk kasus KVV rekurens, karena efek samping yang sangat jarang. Dibutuhkan lebih banyak penelitian acak, tersamar

ganda, kontrol plasebo, dan ukuran sampel yang lebih besar agar dapat menjelaskan lebih lanjut efektivitas dan keamanan *Lactobacillus* pada terapi KVV.¹²

De Seta dkk. melakukan uji klinis komparatif retrospektif penggunaan *Lactobacillus plantarum* P17630 secara intravagina untuk menurunkan kejadian KVV rekurens setelah pemberian terapi klotrimazol. Hitung *Lactobacillus* vagina meningkat secara bermakna dan pH vagina fisiologis lebih stabil pada kelompok perempuan yang mendapat probiotik tersebut.¹⁶ Palacios dkk. Melakukan studi prospektif klinis terbuka dari dua kohort paralel tidak acak, untuk mengevaluasi penggunaan *Lactobacillus plantarum* I1001 intra vagina pada kasus KVV rekurens setelah pemberian klotrimazolin intravagina dosis tunggal. Hasilnya terapi lanjutan dengan *Lactobacillus plantarum* I1001 intravagina dapat mencegah KVV rekurens setelah terapi konvensional klotrimazol dosis tunggal ataupun preparat azol.¹⁷ Uji klinis yang dilakukan oleh Murina dkk. pada 58 pasien KVV rekurens yang telah diberikan flukonazol 200mg/hari selama tiga hari, kemudian diberikan probiotik campuran *Lactobacillus fermentum* LF10 dan *Lactobacillus acidophilus* LA02 intravagina sekali sehari selama 10 malam dan dilanjutkan dengan sekali seminggu selama 10 minggu, menunjukkan bahwa 42 dari total 58 pasien tidak mengalami rekurensi selama tujuh bulan pengamatan. Penelitian ini memperkuat bukti bahwa penggunaan *Lactobacillus* spesifik akan menjaga biofilm vagina, sehingga menghambat persistensi infeksi yang disebabkan oleh *Candida*.¹⁸

PENUTUP

Suplemen probiotik telah diteliti dalam kondisi yang terkontrol untuk orang dewasa dan bayi, yang menderita berbagai penyakit dan telah terbukti tanpa risiko efek samping. Beberapa literatur melaporkan tentang efek terapi probiotik yang potensial dan secara umum menjanjikan. Namun, masih tidak ada cukup bukti tentang efikasi probiotik dalam pengobatan semua gangguan kesehatan, sehingga perlu dilakukan studi lebih lanjut dengan jumlah responden yang lebih besar untuk mendapatkan hasil yang baik dan dapat digunakan dalam menunjang kesehatan masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Roudsari MR, Karimi R, Sohrabvandi S, Mortazavian AM. Health effects of probiotics on the skin. *Crit Rev Food Sci Nutri*. 2015;55:1219-40
2. Cinque B, Palumbo P, La Torre C, Melchiorre E, Corridoni D, Miconi G, dkk. Probiotics in aging skin. Dalam: Farage MA, Miller KW, Maibach HI, penyunting. *Textbook of Aging Skin*. Berlin: Springer-Verlag; 2010. h.811-20
3. Kumar S, Mahajan BB, Kamra N. Future perspective of probiotics in dermatology: an old wine in new bottle. *Dermatol Online J*. 2014;20:11

4. Kober MM, Bowe WP. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *Int J Women Dermatol*. 2015;1:85-9
5. Gueniche A, Bastien P, Ovigne JM, Kermici M, Courchay G, Chevalier V, dkk. *Bifidobacterium longum* lysate, a new ingredient for reactive skin. *Exp Dermatol*. 2010; 19:e1-e8.
6. Aron NM, Boev M, Bahrim G. Probiotics and therapeutic effect in clinical practice- review. *Rom Biotech Lett*. 2015;20:10162-75.
7. Lolou V, Panayiotidis MI. Functional role of probiotics and prebiotics on skin health and disease. *Fermentation*. 2019;5(41): 1-17 doi:10.3390/fermentation5020041
8. Porubsky CF, Glass AB, Comeau V, Buckley C, Goodman MB, Kober MM. The role of probiotics in acne and rosacea. Dalam: Enany S, penyunting. *Probiotics Current Knowledge and Future Prospects*. DOI: 10.5772/intechopen.79044. Diunduh tanggal: 5 November 2018. Tersedia di: <http://www.intechopen.com/probiotics-current-knowledge-and-future-prospect/the-role-of-probiotics-in-acne-and-rosacea>.
9. Wang Y, Kuo S, Shu M, Yu J, Huang S, Dai A, dkk. *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*. 2014;98:411-24.
10. Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park YH. Probiotics and atopic dermatitis: an overview. *Front Microbiol*. 2016;7:1-7.
11. Octavia N, Wiradarma K, Inderawati DM, Nasser M. Pemberian suplementasi probiotik pada kehamilan untuk pencegahan dermatitis atopik pada anak. *MDVI*. 2018; 45: 146-50.
12. Wirantari N, Hidayati AN. Peran *Lactobacillus* pada manajemen infeksi endogen genitalia wanita. *MDVI*. 2018;45:100-4.
13. Hanson L, VandeVusse L, Jerme M, Abad CL, Safdar N. Probiotics for treatment and prevention of urogenital infections in women: a systematic review. *JMWH*. 2016;61:339-55.
14. Reid G, Bruce AW. Urogenital infections in women: can probiotics help?. *Postgrad MedJ*. 2003;79:428-32
15. Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI, Ehigiagbe F, Bruce AW, Reid G. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect*. 2006;8:Issues 12-13:2772-6
16. De Seta F, Parazzini F, De Leo R, Banco R, Maso GP, De Santo D, dkk. *Lactobacillus plantarum* P17630 for preventing *Candida* vaginitis recurrence: a retrospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol*. 2014;182:136-9.
17. Palacios S, Espadaler J, Fernandez-Moya JM, Prieto C, Salas N. Is it possible to prevent recurrent vulvovaginitis? the role of *Lactobacillus plantarum* I1001 (CECT7504). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:1701-8.
18. Murina F, Graziottin A, Vicariotto F, De Seta F. Can *Lactobacillus fermentum* LF10 and *Lactobacillus acidophilus* LA02 in a slow-release vaginal product be useful for prevention of recurrent vulvovaginal Candidiasis? a clinical study. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:Suppl 1:S102-5.