

POTENSI KULIT PISANG SEBAGAI INHIBITOR RESEPTOR ANDROGEN PADA *ACNE VULGARIS* MENGGUNAKAN METODE *IN SILICO*

M. J. Shodiq¹, S. Khaerunnisa^{2*}, Y. Setiawati³, A. S. Veterini⁴, dan N. M. Rehatta⁴

¹*Program Studi Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia*

²*Departemen Biokimia Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia*

³*Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia*

⁴*Departemen/SMF Anestesiologi dan Reanimasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia*

*Email: st.khaerunnisa@fk.unair.ac.id

ABSTRAK

Acne vulgaris merupakan gangguan kulit yang umum terjadi pada manusia. *Acne vulgaris* merupakan penyakit yang terjadi akibat peradangan kronis dari kelenjar pilosebacea dengan prevalensi puncak terjadi pada usia remaja. Dalam patogenesis *Acne vulgaris*, androgen berperan penting terhadap timbulnya *Acne vulgaris*. Androgen merangsang sintesis lemak dan diferensiasi dari sebosit sehingga timbulah *Acne vulgaris*. Selama ini, kulit pisang telah dipercaya secara tradisional bagus untuk sel kulit sehingga dapat berpotensi sebagai terapi untuk *Acne vulgaris*. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk memprediksi potensi kulit pisang sebagai penghambat reseptor androgen pada *Acne vulgaris* dengan metode *in silico*. Penelitian ini dilakukan dengan tahapan persiapan struktur 3D ligand senyawa fenolik kulit pisang dan molekul protein reseptor androgen, optimasi struktur ligand, preparasi struktur protein, penentuan grid box, molecular docking, dan visualisasi hasil docking. Dari hasil docking senyawa fenolik kulit pisang: ferulic acid, sinapic acid, (+)-catechin, dan (-)-Epicatechin, didapatkan energi ikatan masing-masing yaitu sebesar -3,99, -3,67, -5,62, -5,14 kkal/mol sehingga berpotensi menghambat reseptor androgen pada patogeneis *Acne vulgaris*. Walaupun hasil docking senyawa fenolik kulit pisang lebih besar dari spironolactone dan flutamide yang memiliki energi ikatan sebesar -6,29 dan -5,94 kkal/mol, namun (+)-catechin dan (-)-Epicatechin mempunyai energi ikatan yang tidak jauh berbeda dan mempunyai konstanta inhibisi lebih kecil dari kedua obat *Acne vulgaris* tersebut.

Kata Kunci: *Acne vulgaris*, fenolik, *in silico*, kulit pisang, reseptor androgen.

ABSTRACT

Acne vulgaris is a common skin disease among human. *Acne vulgaris* occurs due to chronic inflammation of the pilosebaceous glands with peak prevalence during adolescence. It is well-known, androgen plays important role in the development of *Acne vulgaris*. Androgen stimulates fat synthesis and differentiation from sebocytes, causing *Acne vulgaris*. So far, banana peels is empirically believed to have beneficial effect for skin cells, hence it potential as a therapy for *Acne vulgaris* is yet to be elucidated. The purpose of this study is to evaluate the potential of banana peels as an inhibitor of androgen receptors in *Acne vulgaris* with computer model. This research was conducted with the stages of preparing the 3D ligand structure of phenolic compounds of banana peel and androgen receptor protein molecules, optimization of ligand structures, preparation of protein structures, determination of grid boxes, molecular docking, and visualization of docking results. Based on docking result, banana peel phenolic compounds, ferulic acid, synapic acid, (+)-catechin, and (-)-Epicatechin, the respective bond energies were -3.99, -3.67, -5.62, -5.14 kcal/mol. Therefore, banana peels potentially inhibits androgen receptors. Although the docking results of banana peel phenolic compounds were greater than spironolactone and flutamide which had bond energies of -6.29 and -5.94 kcal/mol, (+)-catechins and (-)-Epicatechin showed similar bond energies with those drugs.

Keywords: *Acne vulgaris*, androgen receptors, banana peels, *in silico* Phenolate.

PENDAHULUAN

Pisang merupakan buah yang sangat populer di dunia. Tanaman ini berasal dari Asia Tenggara dan sudah banyak ditanam di lebih dari 130 negara. Sebagian besar pisang ditanam di daerah tropis dan subtropis (Singh et al., 2016). Di Indonesia, pisang merupakan salah satu buah yang sangat populer di masyarakat karena mudah ditemukan, tersedia dalam berbagai jenis, harganya terjangkau, dan nilai gizinya lengkap. Di Indonesia terdapat lebih dari 200 jenis pisang yang dapat ditemukan (Kementerian Pertanian Republik Indonesia, 2005, 2016). Pada tahun 2017, produksi pisang mencapai 114 juta ton buah di dunia dan kulitnya menyumbang sekitar 35% dari seluruh berat buah yang diproduksi. Sebagian besar kulit pisang tersebut akan dibuang ke tempat pembuangan sampah. Padahal kulit pisang telah digunakan secara tradisional sebagai bahan untuk pengobatan berbagai penyakit seperti luka bakar, anemia, diare, peradangan, diabetes, batuk, dan menstruasi berlebih (FAOSTAT, 2017; Kumar et al., 2012; Vu et al., 2018). Kulit pisang memiliki senyawa bioaktif utama yaitu senyawa fenolik yang dikenal mempunyai manfaat bagi kesehatan. Dari berbagai macam senyawa fenolik yang terdapat pada kulit pisang, terdapat tiga jenis senyawa fenolik utama yaitu golongan hydroxycinnamic acid, flavonols, dan flavan-3-ols. Senyawa fenolik memiliki berbagai efek biomedis diantaranya antiinflamasi, antioksidan, antialergi, antikarsinogenik, antimikroba, antivirus, dan antitrombotik (Aboul-enein et al., 2016; Sidhu and Zafar, 2018; Vu et al., 2018).

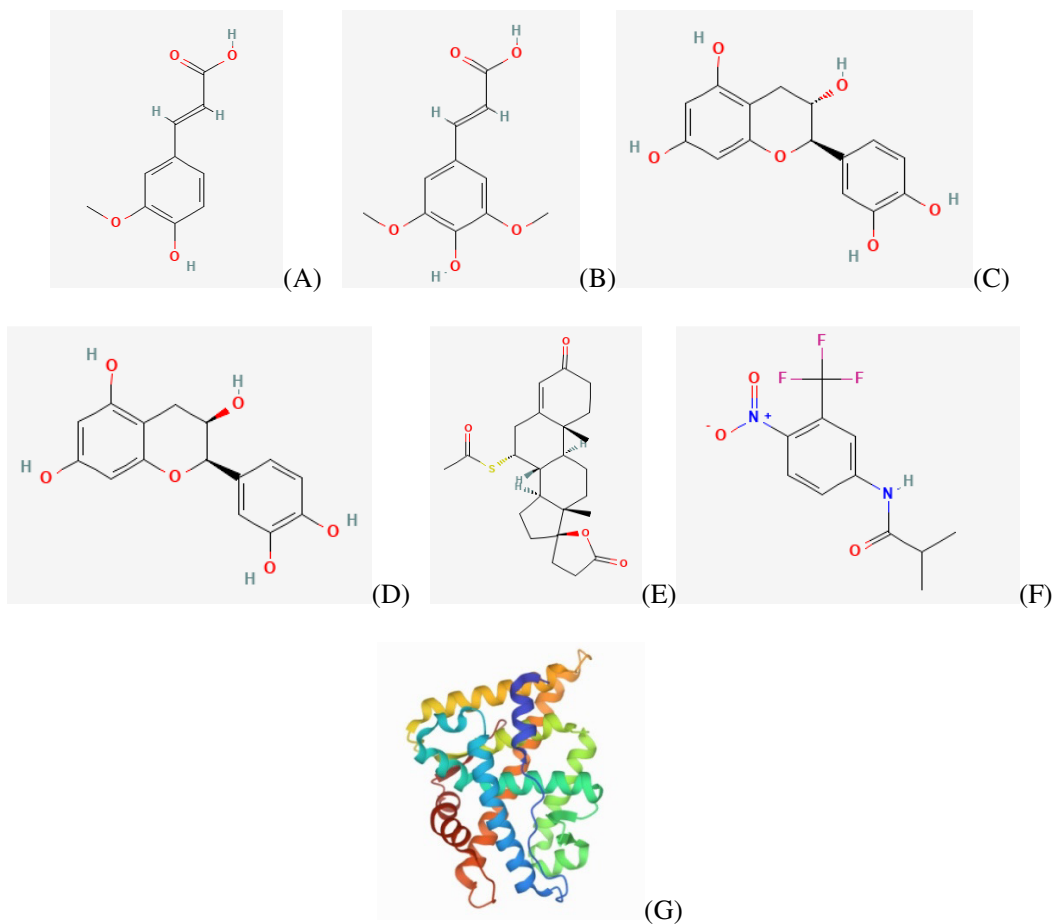
Acne vulgaris (jerawat) merupakan salah satu gangguan kulit yang umum terjadi pada manusia. *Acne vulgaris* merupakan penyakit kulit yang terjadi akibat peradangan kronis dari kelenjar pilosebacea. Hampir seluruh manusia pernah mengalami *Acne vulgaris* ini dengan prevalensi puncak terjadi pada usia remaja yaitu 14-19 tahun. Meskipun penyakit ini tidak mengancam jiwa, penyakit ini sangat mempengaruhi kualitas hidup dan membuat beban psikologis karena lesi sangat tampak terutama pada area wajah (Goldsmith et al., 2012; James et al., 2011; Kumar et al., 2016; Wasitaatmadja et al., 2015; Widaty et al., 2017). Dalam patogenesis *Acne vulgaris*, androgen berperan penting terhadap timbulnya *Acne vulgaris*. Androgen dapat merangsang

sintesis lemak dan diferensiasi dari sebosit sehingga terjadi kolonisasi dari *Propionibacterium acnes* dan proses inflamasi disana yang menyebabkan timbulnya *Acne vulgaris* (Cong et al., 2019; Goldsmith et al., 2012; Wasitaatmadja, 2018; Wasitaatmadja et al., 2015). Pengujian terhadap senyawa dalam kulit pisang sebagai terapi untuk *Acne vulgaris* dapat dilakukan dengan mengetahui energi ikatan dan konstanta inhibisi senyawa tersebut terhadap protein target yaitu reseptor androgen dengan menggunakan metode *molecular docking (in silico)*. Metode ini dipilih peneliti untuk meningkatkan efektivitas dan efisiensi penelitian dalam pengembangan agen untuk terapi *Acne vulgaris* sehingga potensi kulit pisang dalam menghambat reseptor androgen secara molekuler dapat diketahui. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk memprediksi potensi kulit pisang sebagai penghambat reseptor androgen pada *Acne vulgaris*.

MATERIAL DAN METODE

Material

Kulit pisang memiliki senyawa bioaktif utama yaitu senyawa fenolik, terutama golongan hydroxycinnamic acid, flavonols, dan flavan-3-ols (Vu et al., 2018). Senyawa yang digunakan untuk *docking* adalah senyawa yang sesuai dengan *Lipinski's rule of five* yang dicek melalui website <http://www.swissadme.ch/index.php>. Senyawa tersebut akan dibandingkan dengan spironolactone dan flutamide yang digunakan sebagai obat untuk *Acne vulgaris*. Struktur 3 dimensi ligand dari ferulic acid (C₁₀H₁₀O₄) (CID_445858), sinapic acid (C₁₁H₁₂O₅) (CID_637775), (+)-catechin (C₁₅H₁₄O₆) (CID_9064), (-)-Epicatechin (C₁₅H₁₄O₆) (CID_72276), spironolactone (C₂₄H₃₂O₄S) (CID_5833), dan flutamide (C₁₁H₁₁F₃N₂O₃) (CID_3397) diunduh pada website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Senyawa tersebut akan digunakan sebagai ligand yang nantinya akan di-*docking* dengan reseptor androgen. Struktur protein target yakni reseptor androgen (PDB ID: 2PIV) diunduh dari *website protein data bank* <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> (Gambar 1). Seperangkat komputer dengan spesifikasi Windows 10 32 bit yang dilengkapi program Avogadro, Auto Dock Tools-1.5.6., Biovia Discovery Studio 2019, dan PyMol digunakan dalam proses *docking*.



Gambar 1. Struktur kimia Ferulic Acid (A), Sinapic Acid (B), (+)-Catechin (C), (-)-Epicatechin (D), Spirolactone (E), Flutamide (F), dan Makromolekul Reseptor Androgen (G)

Metode

Optimasi Struktur Ligand

Senyawa ferulic acid, sinapic acid, (+)-catechin, (-)-Epicatechin, spironolactone, dan flutamide yang telah diunduh dalam format “.sdf” kemudian dioptimasi dengan menggunakan *software* Avogadro dan disimpan dalam format “.mol2”. Setelah itu, senyawa dalam format “.mol2” diubah menjadi format “.pdbqt” yang dilakukan dengan menggunakan *software* AutoDockTools-1.5.6.

Preparasi Struktur Protein

Struktur makromolekul reseptor androgen yang diunduh dalam format “.pdb” dari Protein Data Bank (PDB) kemudian dicari dan dicatat *active site*-nya dengan *software* BIOVIA Discovery Studio 2019. Pada reseptor androgen hanya terdapat chain-A saja pada strukturnya. Setelah itu, dilakukan pemisahan

reseptor dengan native ligand dan menyimpannya dalam format “.pdbqt” dengan menggunakan *software* AutoDockTools-1.5.6.

Penentuan Grid Box

Grid box ditentukan dengan menggunakan *native ligand* reseptor androgen [5- α -dihydrotestosterone] (ID: DHT) dan dilakukan dengan menggunakan *software* AutoDockTools-1.5.6.

Molecular Docking

Protein dan ligan yang sudah di preparasi dan *grid box* yang sudah ditentukan disimpan dalam format “.gpf”. Kemudian dilakukan *docking molekuler* (pemasukan ligan ke protein) dengan *software* AutoDockTools-1.5.6. Output untuk konformasi ligan dianalisis menggunakan Algoritma Genetik Lamarckian. Senyawa yang memiliki Energi Ikatan (ΔG) yang paling kecil

menunjukkan ikatan yang kuat dan konformasi yang menguntungkan untuk interaksi ligan dan protein. Setelah itu, hasil yang didapat dalam format “.dlg” dibuka kembali menggunakan *software* AutoDockTools-1.5.6. untuk melihat ikatan ligan dengan asam amino dan disimpan dalam format “.pdbqt”. Hasil *docking* dalam format “.pdbqt” kemudian dikonvert menjadi “.pdb” menggunakan *software* BIOVIA Discovery Studio 2019 agar dapat divisualisasikan menggunakan *software* PyMol.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kulit pisang memiliki senyawa bioaktif utama yaitu senyawa fenolik (Sidhu and Zafar, 2018). Dari berbagai macam senyawa fenolik yang terdapat pada kulit pisang, terdapat tiga jenis senyawa fenolik utama yaitu golongan hydroxycinnamic acid,

flavonols, dan flavan-3-ols (Vu et al., 2018). Senyawa dari ketiga golongan tersebut kemudian dilihat apakah memenuhi syarat untuk *docking* dengan menggunakan *Lipinski's rule of five*. Syarat *Lipinski's rule of five* terdiri dari *molecular weight* ≤ 500 Da, $\log P \leq 5$, *H-bond donor* ≤ 5 , dan *H-bond acceptor* ≤ 10 (Lipinski et al., 1997). Dari hasil pengecekan *Lipinski's rule of five*, didapatkan bahwa pada golongan *hydroxycinnamic acid*, senyawa *ferulic acid* dan *sinapic acid* memenuhi kriteria *Lipinski's rule of five*, sedangkan pada golongan flavonols semua senyawa tidak memenuhi kriteria *Lipinski's rule of five*, serta pada golongan flavan-3-ols, senyawa (+)-catechin dan (-)-Epicatechin memenuhi kriteria *Lipinski's rule of five*. Tabel 1 menunjukkan *Lipinski's rule of five* pada senyawa fenolik di kulit pisang.

Tabel 1. *Lipinski's rule of five* pada senyawa fenolik di kulit pisang

SENYAWA FENOLIK KULIT PISANG					
Senyawa	<i>Molecular weight</i> (≤ 500 Da)	<i>Log P</i> (≤ 5)	<i>H-bond donor</i> (≤ 5)	<i>H-bond acceptor</i> (≤ 10)	<i>No of violations</i>
Hydroxycinnamic Acid					
Ferulic acid	194,18	1,25	2	4	0
Sinapic acid	224,21	1,26	2	5	0
Flavonols					
Rutin	610,52	-1,06	10	16	3
Quercetin 7-rutinoside	610,52	-0,80	10	16	3
Quercetin 3-rutinoside-7-rhamnoside	756,66	-1,84	12	20	3
Kaempferol-3-rutinoside	594,52	-0,57	9	15	3
Kaempferol-3-rutinoside-7-rhamnoside	740,66	-1,35	11	19	3
Isorhamnetin-3-rutinoside	624,54	-0,76	9	16	3
Myricetin 3-rutinoside	626,52	-1,35	11	17	3
Laricitrin 3-rutinoside	640,54	-1,05	10	17	3
Syringetin 3-rutinoside	654,57	-0,74	9	17	3
Flavan-3-ols					
(+)-Catechin	290,27	1,57	5	6	0
(-)-Epicatechin	290,27	1,37	5	6	0
Galocatechin	306,27	1,08	6	7	1
(-)-Galocatechin	306,27	1,08	6	7	1
Procyanidin B1	578,52	2,58	10	12	3
Procyanidin B2	578,52	2,58	10	12	3
Procyanidin B4	578,52	2,58	10	12	3

Reseptor androgen (PDB ID: 2PIV) memiliki 3 *native ligand* yaitu 5-alpha-dihydrotestosterone (ID: DHT), 3,5,3'triiodothyronine (ID: T3), dan sulfate ion (ID: SO4). Ketiga *native ligand* tersebut terikat pada *active site* asam amino pada reseptor androgen. *Native ligand* 5-alpha-dihydrotestosterone terikat pada *active site* SER696, PHE697, LEU704, ASN 705, MET749, ARG752, PHE764, LYS777, ARG779, THR877, dan ILE882. *Native ligand* 3,5,3'triiodothyronine terikat pada *active site* ILE672, PHE673, GLY724, GLU829, ASN833, TYR834, GLU837, dan ARG840. *Native ligand* sulfate ion hanya terikat pada *active site* SER853. Daftar asam amino yang terdapat pada *active site* pada androgen reseptor dapat dilihat pada Tabel 2 (Estebanez-Perpina et al., 2007). Pada penelitian ini *native ligand* yang digunakan adalah 5-alpha-dihydrotestosterone (androgen) yang memiliki peran penting dalam patogenesis dari *Acne vulgaris* dan memiliki ikatan pada *active site* terbanyak.

Tabel 2. Daftar asam amino yang terdapat pada *active site* pada androgen reseptor

Asam Amino	Posisi
5-Alpha-Dihydrotestosterone	
Serin	696
Fenilalanin	697
Leusin	704
Asparagin	705
Metionin	749
Arginin	752
Fenilalanin	764
Lisin	777
Arginin	779
Treonin	877
Isoleusin	882
3,5,3'Triiodothyronine	
Isoleusin	672
Fenilalanin	673
Glisin	724
Asam Glutamat	829
Asparagin	833
Tirosin	834
Asam Glutamat	837
Arginin	840
Sulfate ion	
Serin	853

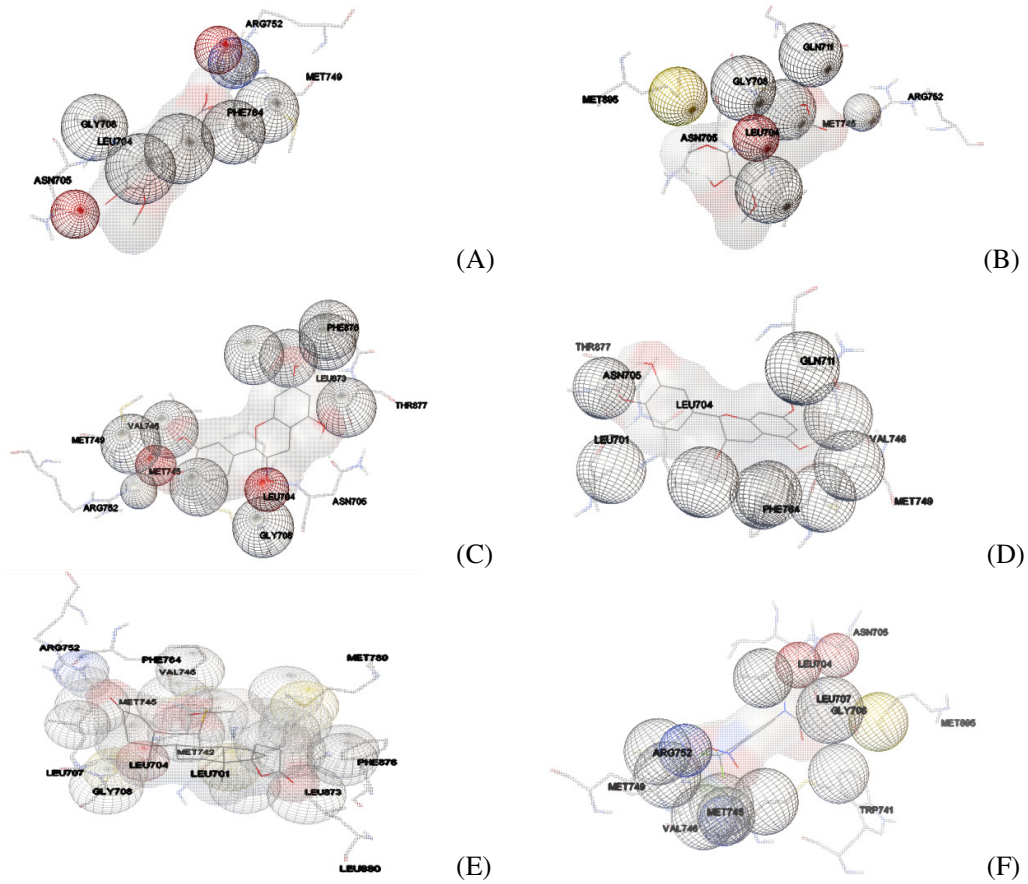
Hasil *docking* senyawa fenolik kulit pisang menunjukkan *ferulic acid* membutuhkan energi ikatan dengan reseptor androgen sebesar -3,99 kkal/mol dengan *cluster* RMSD 0.00 Å dan konstanta inhibisi sebesar 1,19 mM. *Ferulic acid* berikatan dengan 6 asam amino reseptor androgen yaitu LEU704, ASN705, GLY708, MET749, ARG752, dan PHE764. Sinapic acid membutuhkan energi ikatan dengan reseptor androgen sebesar -3,67 kkal/mol dengan *cluster* RMSD 0.00 Å dan konstanta inhibisi sebesar 2,03 mM. Sinapic acid berikatan dengan 7 asam amino reseptor androgen yaitu LEU704, ASN705, GLY708, GLN711, MET745, ARG752, dan MET895. (+)-Catechin membutuhkan energi ikatan dengan reseptor androgen sebesar -5,62 kkal/mol dengan *cluster* RMSD 0.00 Å dan konstanta inhibisi sebesar 75,96 µM. (+)-Catechin berikatan dengan 10 asam amino reseptor androgen yaitu LEU704, ASN705, GLY708, MET745, VAL746, MET749, ARG752, LEU873, PHE876, dan THR877. (-)-Epicatechin membutuhkan energi ikatan dengan reseptor androgen sebesar -5,14 kkal/mol dengan *cluster* RMSD 0.00 Å dan konstanta inhibisi sebesar 171,85 µM. (-)-Epicatechin berikatan dengan 8 asam amino reseptor androgen yaitu LEU701, LEU704, ASN705, GLN711, VAL746, MET749, PHE764, dan THR877. Sedangkan hasil *docking* pada obat *Acne vulgaris* menunjukkan spironolactone membutuhkan energi ikatan dengan reseptor androgen sebesar -6,29 kkal/mol dengan *cluster* RMSD 0.00 Å dan konstanta inhibisi sebesar 24,37 µM. Spironolactone berikatan dengan 13 asam amino reseptor androgen yaitu LEU701, LEU704, LEU707, GLY708, MET742, MET745, VAL746, ARG752, PHE764, MET780, LEU873, PHE876, dan LEU880. Flutamide membutuhkan energi ikatan dengan reseptor androgen sebesar -5,94 kkal/mol dengan *cluster* RMSD 0.00 Å dan konstanta inhibisi sebesar 44,48 µM. Flutamide berikatan dengan 10 asam amino reseptor androgen yaitu LEU704, ASN705, LEU707, GLY708, TRP741, MET745, VAL746, MET749, ARG752, dan MET885. Tabel 3 menunjukkan hasil *docking* senyawa fenolik di kulit pisang dan obat *Acne vulgaris* pada reseptor androgen. Sedangkan ikatan asam amino dan ikatan hidrogen pada reseptor

androgen dengan Ferulic Acid, Sinapic Acid, (+)-Catechin, (-)-Epicatechin, Spironolactone, dan Flutamide, dapat dilihat pada Gambar 2 dan Gambar 3. Berdasarkan hasil energi ikatan senyawa ferulic acid, sinapic acid, (+)-catechin, dan (-)-Epicatechin mampu menghambat androgen berikatan dengan reseptornya sehingga dapat mencegah pembentukan dari *Acne vulgaris* yang ditunjukkan oleh energi ikatan senyawa tersebut dengan reseptor androgen bernilai

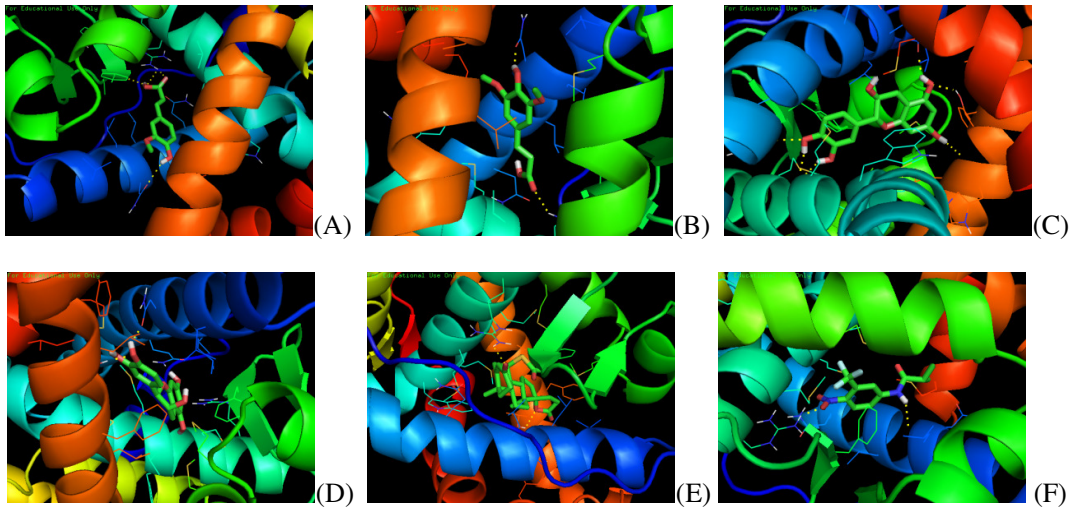
negatif. Semakin rendah nilai ikatan senyawa dengan reseptor maka semakin kuat senyawa tersebut dalam menginhibisi reseptor. Namun, konstanta inhibisi ferulic acid dan sinapic acid lebih besar dari spironolactone dan flutamide. Sedangkan (+)-catechin dan (-)-Epicatechin memiliki konstanta inhibisi lebih kecil dari flutamide dan spironolactone sehingga memiliki potensi lebih baik terhadap anti-acne.

Tabel 3. Hasil *docking* senyawa fenolik di kulit pisang dan obat *Acne vulgaris* pada reseptor androgen

Ligand	CID	Energi Ikatan (kkal/mol)	Ikatan dengan Asam Amino		cRMSD(Å)	Konstanta Inhibisi
Senyawa Fenolik Kulit Pisang						
Ferulic acid	445858	-3,99	LEU704	MET749	0,00	1,19 mM
			ASN705	ARG752		
			GLY708	PHE764		
Sinapic acid	637775	-3,67	LEU704	MET745	0,00	2,03 mM
			ASN705	ARG752		
			GLY708	MET895		
			GLN711			
(+)-Catechin	9064	-5,62	LEU704	MET749	0,00	75,96 µM
			ASN705	ARG752		
			GLY708	LEU873		
			MET745	PHE876		
			VAL746	THR877		
(-)-Epicatechin	72276	-5,14	LEU701	VAL746	0,00	171,85 µM
			LEU704	MET749		
			ASN705	PHE764		
			GLN711	THR877		
Obat <i>Acne vulgaris</i>						
Spironolactone	5833	-6,29	LEU701	ARG752	0,00	24,37 µM
			LEU704	PHE764		
			LEU707	MET780		
			GLY708	LEU873		
			MET742	PHE876		
			MET745	LEU880		
			VAL746			
Flutamide	3397	-5,94	LEU704	MET745	0,00	44,48 µM
			ASN705	VAL746		
			LEU707	MET749		
			GLY708	ARG752		
			TRP741	MET885		



Gambar 2. Ikatan asam amino pada reseptor androgen dengan Ferulic Acid (A), Sinapic Acid (B), (+)-Catechin (C), (-)-Epicatechin (D), Spironolactone (E), dan Flutamide (F)



Gambar 3. Ikatan hidrogen yang terjadi pada reseptor androgen dengan Ferulic Acid (A), Sinapic Acid (B), (+)-Catechin (C), (-)-Epicatechin (D), Spironolactone (E), dan Flutamide (F).

Penelitian ini dapat dijadikan dasar penelitian selanjutnya. Penelitian ini menggunakan metode *molecular docking (in silico)* yang dapat membuat pengerjaan lebih efektif dan efisien sehingga dapat menghemat waktu, tenaga, dan biaya. Namun, penelitian ini hanya mengevaluasi potensi senyawa fenolik kulit pisang untuk terapi *Acne vulgaris* menggunakan metode *molecular docking (in silico)* saja, tidak sampai *in vitro* dan *in vivo*. Sehingga dengan penelitian ini, diharapkan dapat menjadi dasar penelitian potensi senyawa fenolik kulit pisang untuk terapi *Acne vulgaris* selanjutnya dengan menggunakan metode *in vitro* dan *in vivo*.

SIMPULAN

Senyawa fenolik kulit pisang: ferulic acid, sinapic acid, (+)-catechin, dan (-)-Epicatechin, memiliki afinitas terhadap reseptor androgen yang ditunjukkan dengan energi ikatan masing-masing yaitu sebesar -3,99, -3,67, -5,62, -5,14 kkal/mol sehingga berpotensi menghambat androgen berikatan dengan reseptornya pada patogeneis *Acne vulgaris*. Walaupun spironolactone dan flutamide memiliki energi ikatan lebih kecil yaitu -6,29 dan -5,94 kkal/mol, namun (+)-catechin dan (-)-Epicatechin mempunyai energi ikatan yang tidak jauh berbeda dan memiliki konstanta inhibisi (75,96 dan 171,85 μM) lebih kecil dari spironolactone dan flutamide (24,37 dan 44,48 μM).

DAFTAR PUSTAKA

- Aboul-enein, A. M., Salama, Z. A., Gaafar, A. A., Aly, H. F., Bou-Ellella, F. A., and Ahmed, H. A. 2016. Identification of phenolic compounds from banana peel (*Musa paradaisica* L.) as antioxidant and antimicrobial agents. *J. Chem. Pharm. Res.* 8(4): 46–55.
- Cong, T.-X., Hao, D., Wen, X., Li, X.-H., He, G., and Jiang, X. 2019. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch. Dermatol. Res.* 311: 337–349. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01908-x>
- Estebanez-Perpina, E., Arnold, L. A., Nguyen, P., Rodrigues, E. D., Mar, E., Bateman, R., Fletterick, R. J. 2007. A surface on the androgen receptor that allosterically regulates coactivator binding. *PNAS*, 104(41): 16074-16079.
- FAOSTAT. 2017. *Banana facts and figures*. Retrieved from <http://www.fao.org/economic/est/est-commodities/bananas/bananafacts/en/#.Xfw9GNozbIU>
- Goldsmith, L. A., Katz, S. I., Gilchrest, B. A., Paller, A. S., Leffell, D. J., and Wolff, K. 2012. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill.
- James, W. D., Berger, T. D., Elston, D. M., and Neuhaus, I. M. 2011. *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier.
- Kementrian Pertanian Republik Indonesia. 2005. *Prospek dan Arah Pengembangan Agribisnis Pisang*. Retrieved from http://www.litbang.pertanian.go.id/specia/1/publikasi/doc_hortikultura/pisang/pisang-bagian-b.pdf
- Kementrian Pertanian Republik Indonesia. 2016. *Outlook Komoditas Pertanian Sub Sektor Hortikultura Pisang*. Retrieved from http://www.litbang.pertanian.go.id/specia/1/publikasi/doc_hortikultura/pisang/pisang-bagian-b.pdf
- Kumar, B., Pathak, R., Mary, P. B., Jha, D., Sardana, K., and Gautam, H. K. 2016. New insights into acne pathogenesis: Exploring the role of acne-associated microbial populations. *Dermatologica Sin.* 34(2): 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.dsi.2015.12.004>
- Kumar, K. P. S., Bhowmik, D., Duraivel, S., and Umadevi, M. 2012. Traditional and Medicinal Uses of Banana. *J. Pharmacogn. Phytochem.* 1(3): 51–63.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., and Feeney, P. J. 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 23(1-3): 3–25.
- Sidhu, J. S., and Zafar, T. A. 2018. Bioactive compounds in banana fruits and their health benefits, *Food Quality and Savety.* 2(4): 183–188. <https://doi.org/10.1093/fqsafe/fyy019>
- Singh, B., Singh, J. P., Kaur, A., and Singh, N. 2016. Bioactive compounds in banana and their associated health benefits - A review. *Food Chem.*

- <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.03.033>
- Vu, H. T., Scarlett, C. J., and Vuong, Q. V. 2018. Phenolic compounds within banana peel and their potential uses: A review. *J. Funct. Foods.* 40: 238–248. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.11.006>
- Wasitaatmadja, S. M. 2018. *Akne*. Jakarta: Badan Penerbit FKUI.
- Wasitaatmadja, S. M., Arimuko, A., Norawati, L., Bernadette, I., and Legiawati, L. 2015. *Pedoman Tata Laksana Akne di Indonesia*. 2nd ed. Jakarta: KSDKI IAEM.
- Widaty, S., Soebono, H., Nilasari, H., Listiawan, M. Y., Siswati, A. S., Triwahyudi, D., Menaldi, S. L. 2017. *Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin di Indonesia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia.