

**VITAMIN D IN ACNE VULGARIS PATIENTS AND ITS
CORRELATION WITH CLINICAL OUTCOME: A SYSTEMATIC
REVIEW**

**VITAMIN D PADA PASIEN ACNE VULGARIS DAN KORELASI
DENGAN LUARAN KLINIS: REVIEW SISTEMATIK**

Radya Putra Pratama*¹, Fitranto Arjadi², Joko Mulyanto³

¹*Program Studi Magister Ilmu Biomedis, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman*

²*Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman*

³*Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman*

Jl. Dr. Gumbreg No.1, Kelurahan Mersi, Kecamatan Purwokerto Selatan, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah, Indonesia

ABSTRACT

Background: Vitamin D is thought to have a role in the pathogenesis of acne vulgaris through anti-inflammatory effects. Research regarding the relationship between vitamin D and the severity of acne vulgaris still shows mixed results. **Objective:** To determine the correlation between vitamin D levels and clinical severity in acne vulgaris patients. **Method:** This systematic review uses Pubmed, Google Scholar, and Science Direct databases. Of the 362 articles, 13 articles that met the inclusion criteria were analyzed narratively. **Results:** Of 13 studies, 4 showed significant differences in serum vitamin D levels between degrees of acne severity. Meanwhile, the other 9 did not show any significant differences. One study showed significant differences in tissue vitamin D levels with severity. **Conclusion:** Overall, results are still inconsistent. There is evidence of a higher risk of vitamin D deficiency and decreased tissue vitamin D levels in people with acne vulgaris as severity increases. It is suspected that this is related to the role of vitamin D in suppressing inflammation. Further studies considering confounding factors are needed to clarify this association.

Keywords: vitamin D, acne vulgaris, severity

ABSTRAK

Latar Belakang: Vitamin D diduga memiliki peran dalam patogenesis acne vulgaris melalui efek antiinflamasi. Penelitian terkait hubungan vitamin D dengan derajat keparahan acne vulgaris masih menunjukkan hasil yang beragam. **Tujuan:** Mengetahui korelasi antara kadar vitamin D dengan derajat keparahan klinis pada pasien acne vulgaris. **Metode:** Review sistematik ini menggunakan basis data Pubmed, Google Scholar, dan Science Direct. Dari 362 artikel, 13 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis secara naratif. **Hasil:** Dari 13 studi, 4 menunjukkan perbedaan bermakna kadar vitamin D serum antar derajat keparahan akne. Sementara 9 lainnya tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Satu studi menunjukkan perbedaan bermakna kadar vitamin D jaringan dengan derajat keparahan. **Kesimpulan:** Secara keseluruhan, hasil masih inkonsisten. Terdapat bukti risiko defisiensi vitamin D lebih tinggi dan penurunan kadar vitamin D jaringan pada penderita akne vulgaris seiring peningkatan derajat keparahan. Diduga hal ini berkaitan dengan peran vitamin D dalam menekan inflamasi. Diperlukan studi lebih lanjut dengan mempertimbangkan faktor perancu untuk memperjelas asosiasi ini.

Kata kunci: vitamin D, acne vulgaris, derajat keparahan

Penulis korespondensi:

Nama: Radya Putra Pratama
Prodi S2 Biomedis Fakultas Kedokteran Unsoed
Alamat: Jl. Dr. Gumberg No.1 Purwokerto Timur
Email: radyaputra54@gmail.com

PENDAHULUAN

Acne vulgaris merupakan kondisi kelainan kulit berupa inflamasi kronik pada kelenjar pilosebacea, dicirikan dengan adanya komedo, papul, pustul, bahkan nodul dengan predileksi pada wajah, leher, bahu, punggung, dada, dan lengan atas (Ahmed Mohamed *et al.*, 2021) (Suwanda dan Anjaya, 2021). Kelainan ini sangat umum terjadi terutama pada usia remaja dan dewasa muda. Angka kejadian acne vulgaris mencapai 9,4% pada populasi global. Data dari Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia (KSDKI) pada tahun 2015 menunjukkan bahwa acne vulgaris merupakan penyebab kunjungan ketiga terbanyak Departemen Dermatologi dan Venereologi di rumah sakit dan Klinik Dermatologi (Putra, Dwi dan Rangkuti, 2023). Faktor risiko acne vulgaris sangat beragam, mulai dari faktor genetik, ras, pola makan, jenis kulit, iklim, kebersihan perseorangan, infeksi, hingga pekerjaan (Afriyanti, 2015).

Secara singkat, patogenesis acne vulgaris melibatkan banyak faktor antara lain gangguan keratosis folikel rambut, kolonisasi dan inflamasi bakteri *Propionibacterium acne*, produksi berlebih dan/atau perubahan komposisi dari sebum. Interaksi dari faktor-faktor

tersebut berkontribusi dalam pembentukan mikrokomedo, yakni akumulasi sel stratum korneum yang tidak terkelupas yang menyebabkan obstruksi pada folikel, kemudian terjadi kolonisasi dan inflamasi (Ahmed Mohamed *et al.*, 2021). Di antara faktor-faktor yang telah disebutkan sebelumnya, inflamasi merupakan faktor kunci dari patogenesis acne. Sitokin proinflamasi IL-1 diduga mengaktifasi proses hiperploriferasi dari keratinosit di sekeliling folikel rambut (Bhat, Latief dan Hassan, 2017).

Vitamin D merupakan senyawa bersifat larut lemak yang diproduksi melalui sintesis di kulit dengan bantuan sinar ultraviolet (UV) yang dipancarkan oleh matahari. Vitamin D dapat diperoleh dari sayuran hijau, produk susu, ikan, dan makanan yang difortifikasi. Vitamin D, baik dari sumber endogen maupun eksogen, memerlukan proses lebih lanjut agar dapat menjadi aktif. Pertama, vitamin D diubah menjadi 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) oleh enzim 25-hidroksilase. Setelah itu, 25-hidroksivitamin D diproses lebih lanjut di ginjal, dengan bantuan enzim 1α -hidroksilase diubah menjadi 1,25-dihidroksivitamin D (25(OH)D) yang merupakan bentuk aktif dari vitamin D (Bui *et al.*, 2021).

Vitamin D memiliki peranan penting dalam regulasi sistem imun serta ploriferasi dan diferensiasi keratinosit dan sebosit. Vitamin D juga memiliki peranan dalam efek antioksidan dan antikomedogenik (Abdelaziz *et al.*, 2021). Sehingga dapat dikatakan bahwa kadar Vitamin D sangat menentukan luaran klinis pasien acne. Penelitian terkait hubungan antara vitamin D dengan luaran klinis pasien acne sudah banyak dilakukan, namun hasilnya masih cukup beragam. Oleh karena itu, kami melakukan review sistematik mengenai korelasi vitamin D dengan luaran klinis pada pasien acne.

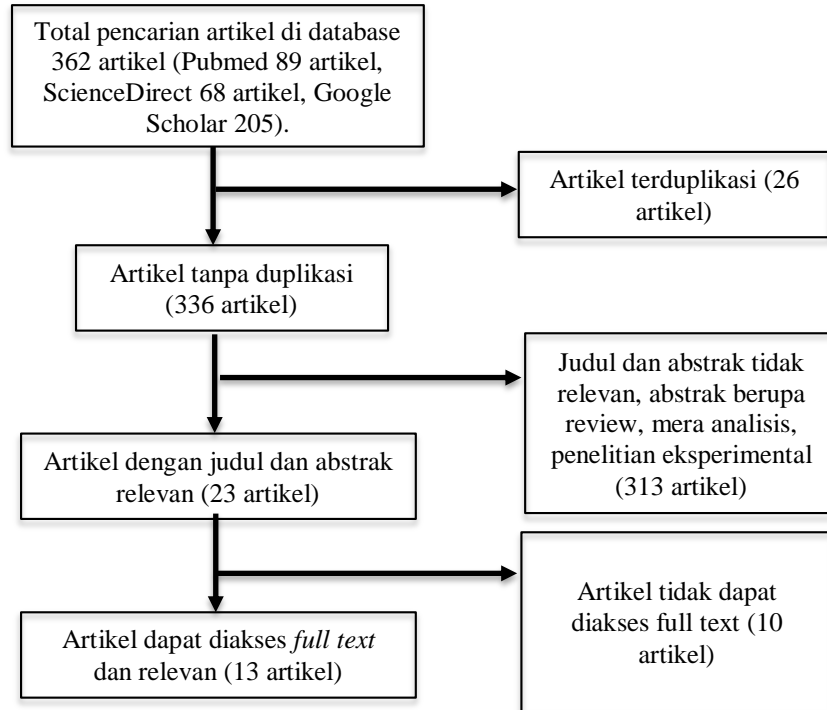
METODE PENELITIAN

Penelitian ini disusun menggunakan pedoman PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis). Literatur yang dipilih berdasarkan kesesuaian dengan kriteria PICO. P (Population) yakni pasien dengan acne vulgaris berdasarkan tingkat keparahan dan kontrol, I (Intervention) adalah mengukur kadar vitamin D, C (Comparison) adalah membandingkan antara kadar vitamin D pada pasien dengan tingkat keparahan yang berbeda, dan O (Outcome) yakni hubungan antara kadar vitamin D dengan luaran klinis pada pasien acne, yang ditandai dengan tingkat keparahannya.

Proses pencarian literatur dilakukan pada September-Oktober 2023. Penelusuran dilakukan dengan menggunakan database berupa Pubmed, Google Scholar, dan Science Direct, dengan menggunakan kata kunci dan boolean operator “vitamin D”, “acne”, “Vitamin D level” OR “kadar vitamin D” AND “Acne”. Kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian ini meliputi 1) literatur berbahasa Indonesia atau Bahasa Inggris, 2) Artikel harus dapat diakses full text, 3) Artikel dipublikasikan antara tahun 2013-2023. Sedangkan kriteria eksklusi yang digunakan antara lain apabila 1) artikel berupa review, meta analisis, atau guideline, 2) subjek menerima intervensi dalam penelitian, serta 3) tidak dilakukan pembagian subjek berdasarkan tingkat keparahan.

Pencarian dengan menggunakan 3 database menggunakan kata kunci ditemukan 362 artikel (Pubmed 89 artikel, ScienceDirect 68 artikel, Google Scholar 205). Selanjutnya dilakukan skrining untuk mengetahui apakah terdapat duplikasi artikel, dan didapatkan 26 artikel terduplikasi. Tahapan selanjutnya memeriksa judul dan abstrak, apabila judul dan/atau abstrak tidak relevan dengan topik serta apabila berupa “review”, “meta analisis”, “penelitian eksperimental”, dan lain-lain tidak dimasukkan ke dalam studi. Pada tahap ini

didapatkan 23 artikel yang eligible. Selanjutnya dilakukan pembacaan full text pada artikel yang eligible pada tahap ini didapatkan 13 artikel memenuhi kriteria.



HASIL

Review sistematis ini terdiri dari 13 publikasi, antara lain berupa studi cross sectional, case control, maupun single centered, prospective, and controlled study. Jumlah sampel pada studi bervariasi, berkisar antara 20 hingga 285 partisipan. Studi ini dilakukan di Iran, Pakistan, Mesir, Arab Saudi, Thailand, dan Turki. Secara singkat, hasil dari publikasi tercantum pada tabel I.

Tabel 1. Ringkasan karakteristik studi yang membahas pengaruh Vitamin D pada pasien acne terhadap luaran klinis yang memenuhi kriteria inklusi

No	Peneliti, Tahun	Judul Artikel	Desain Studi	Negara	Jumlah Sampel	Hasil
1	(Toossi <i>et al.</i> , 2015)	Serum 25-hydroxy Vitamin D Levels in Patients With Acne Vulgaris and Its Association with Disease Severity	Cross Sectional	Iran	79 (mild acne 12, moderate acne 7, severe acne 5, very severe acne 5, kontrol 40)	Didapatkan perbedaan kadar vitamin D serum antara mild, moderate, dan severe/very severe acne, namun secara statistik tidak bermakna

2	(Naheed <i>et al.</i> , 2023)	Correlation Between the Severity and Type of Acne Vulgaris Lesions with Serum Vitamin D Levels: A Cases Control Study of HIT Hospital, Taxila	Case Control	Pakistan	162 (mild acne 18, moderate acne 38, severe acne 12, very severe acne 3, kontrol 91)	Kadar vitamin D serum secara statistik berhubungan dengan derajat keparahan acne vulgaris
3	(Abd-Elmaged <i>et al.</i> , 2018)	Lesional and Circulating Levels of Interleukin-17 and 25-Hydroxycholecalciferol In Active Acne Vulgaris: Correlation to disease severity	Cross Sectional	Mesir	285 (mild acne 45, moderate acne 45, severe acne 45, kontrol 150)	Kadar vitamin D plasma dan jaringan berhubungan signifikan dengan keparahan acne vulgaris
4	(Alhetheli <i>et al.</i> , 2020)	Vitamin D Levels in Patients with and without Acne and Its Relation to Acne Severity: A Case-Control Study	Case Control	Arab Saudi	118 (mild acne 21, moderate acne 26, severe acne 21, kontrol 50)	Defisiensi Vitamin D lebih banyak ditemukan pada pasien acne vulgaris jika dibandingkan dengan kontrol. Akan tetapi, tidak ditemukan hubungan bermakna antara kadar Vitamin D serum dengan derajat keparahan acne
5	(Sanad <i>et al.</i> , 2020)	Evaluation of Serum Levels of 25-hydroxy Vitamin D in Female Patients with Late Onset Acne	Case Control	Mesir	90 (30 pasien acne vulgaris, 30 pasien dengan late onset acne, 30 pasien kontrol)	Tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik kadar vitamin D pada berbagai derajat keparahan acne antara acne vulgaris dan late onset acne

6	(Iqbal <i>et al.</i> , 2023)	Association of Vitamin D with Moderate to Severe Acne Vulgaris	Case Control	Pakistan	150 (moderate acne 50, severe acne 50, kontrol 50)	Defisiensi vitamin D terlihat jelas pada individu dengan akne vulgaris, namun kadar vitamin D tidak berhubungan signifikan dengan tingkat keparahan akne vulgaris.
7	(El-Tahlawi <i>et al.</i> , 2020)	Serum Level of Vitamin D & Beta-2-Defensin In Patients with Acne Vulgaris	Case Control	Mesir	60 (30 pasien dan 30 kontrol)	Terdapat perbedaan kadar vitamin D serum antara pasien acne vulgaris mild, moderate, dan severe, namun secara statistik tidak bermakna
8	(Ruikchuchit dan Juntongjin, 2022)	Vitamin D in Thai Acne Patients: A Cross-Sectional Study	Cross Sectional	Thailand	20 (13 mild acne dan 7 moderate acne)	Tidak ditemukan perbedaan signifikan antara kadar vitamin D pada mild dan moderate acne
9	(Kemeriz <i>et al.</i> , 2020)	Evaluation of 25-hydroxyvitamin D Levels and Disease Severity in Patients With Acne Vulgaris	Single centered, prospective, and controlled study	Turki	263 (mild acne 12, moderate acne 15, severe acne 64, very severe acne 43, kontrol 129)	Terdapat perbedaan kadar vitamin D pada derajat keparahan acne yang berbeda (mild, moderate, severe, dan very severe) dan secara statistik bermakna
10	(Fawzi <i>et al.</i> , 2018)	<i>Propionibacterium acnes</i> and Vitamin D Levels in Egyptian Patients With and Without Acne Vulgaris	Case control	Mesir	100 (mild acne 9, moderate acne 23, severe/very severe acne 18, kontrol 50)	Terdapat perbedaan bermakna kadar Vitamin D secara statistik pada berbagai tingkat keparahan acne
11	(Karabay dan Çerman, 2019)	Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin-D and C-Reactive Protein in	Cross Sectional	Turki	106 (mild-moderate acne 22, severe acne 43, kontrol 41)	Tidak ditemukan perbedaan bermakna secara statistic kadar vitamin D serum pada pasien dengan

		Acne Vulgaris Patient				mild-moderate acne, severe acne, dan control
12	(Topan <i>et al.</i> , 2019)	Assessment of the Role of Vitamin D and Interleukin-17 in the Pathogenesis of Acne Vulgaris	Case control	Turki	160 mild acne 34, moderate-severe acne 46, kontrol 80)	Kadar vitamin D serum antara pasien acne vulgaris mild lebih tinggi dari moderate-severe, namun secara statistik tidak bermakna
13	(El-Ramly <i>et al.</i> , 2016)	Assessment of Serum Levels of Cathelicidin and Vitamin D in Acne Vulgaris	Case Control	Mesir	120 (mild acne 26, moderate acne 28, severe acne 6, kontrol 60)	Terdapat perbedaan kadar vitamin D serum antara pasien acne vulgaris mild, moderate, dan severe, namun secara statistik tidak bermakna

PEMBAHASAN

Acne vulgaris terjadi oleh karena berbagai macam faktor. Faktor-faktor tersebut meliputi deskuamasi abnormal epitel folikuler, peningkatan produksi sebum yang distimulasi insulin-like growth factor 1 (IGF-1) dan androgen, kolonisasi *P. acnes* dalam folikel rambut, dan inflamasi yang mencetuskan hiperkeratinisasi, dan Obstruksi kelenjar pilosebacea (Karabay and Çerman, 2019).

Telah diduga sebelumnya bahwa vitamin D memiliki efek antiinflamasi terhadap acne vulgaris. Sitokin proinflamasi merupakan faktor kunci dalam patogenesis acne. Keratinosit dan sebosit mensintesis beberapa sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, dan tumor necrosis factor- α (TNF- α), yang dapat diaktivasi oleh *P. acnes* melalui Toll-like receptor, CD 14, dan CD 1 (Kemeriz *et al.*, 2020). Vitamin D memodulasi sistem imun, baik sistem imun bawaan maupun adaptif, dengan mengatur aktivasi dan kelangsungan hidup limfosit berikut diferensiasi dan maturasinya, menghambat ekspresi interferon dan sitokin proinflamasi. Selain itu, vitamin D juga berperan menghambat proliferasi sel T dan menekan transkripsi gen yang mengodekan Th 1 yang mengaktifasi imunitas dimediasi sel, serta menghambat produksi sel B (Al-Taiar *et al.*, 2018).

Studi yang digunakan dalam review sistematis ini sebagian besar dilakukan di negara Asia, serta sebagian lagi dilakukan di negara Afrika. Sebanyak 8 studi menggunakan desain case-control, 4 studi menggunakan desain cross sectional, sedangkan 1 studi menggunakan desain single centered, prospective, and controlled study. Dari keseluruhan studi, terdapat 4 studi yang menyatakan perbedaan signifikan secara statistik kadar vitamin D serum pada pasien acne vulgaris dengan tingkatan yang berbeda, sementara 9 studi lainnya menyatakan tidak terdapat perbedaan secara statistik kadar vitamin D pada pasien acne vulgaris dengan tingkatan yang berda. 1 studi menyatakan terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik kadar vitamin D jaringan dengan tingkat keparahan acne vulgaris.

Sebanyak 6 studi mengategorikan status vitamin D menjadi sufisien (adekuat), insufisien (inadekuat), serta defisien, sisanya tidak dilakukan kategorisasi status vitamin D. Di antara keenam studi tersebut studi tersebut, studi yang dilakukan oleh Toosi *et al.* (2015), Ruikchuchit dan Juntongjin (2022), Kemeriz *et al.* (2019), El-Ramly *et al.* (2016), dan Fawzi *et al.* (2018) menetapkan nilai batas untuk defisiensi vitamin D apabila kadarnya <20 ng/mL, insufisiensi vitamin D apabila kadarnya antara 20-29 ng/mL, dan sufisiensi vitamin D apabila kadarnya >30 ng/mL, sedangkan studi yang dilakukan oleh Naheed *et al.* (2023) menetapkan nilai batas untuk defisiensi vitamin D apabila kadarnya <30 nmol/L, insufisiensi vitamin D apabila kadarnya antara 30-75 nmol/L, dan sufisiensi vitamin D apabila kadarnya >75 nmol/L.

Studi yang dilakukan oleh Naheed *et al.* (2023) menunjukkan perbedaan signifikan secara statistik kadar vitamin D dengan luaran klinis acne yang ditandai dengan derajat keparahannya. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kemeriz *et al.* (2019), Fawzi *et al.* (2018), dan Abd-Elmaged *et al.* (2018). Studi yang dilakukan oleh Fawzi *et al.* (2018) dan Abd-Elmaged *et al.* (2018) juga menemukan bahwa status vitamin D defisien paling banyak ditemukan pada pasien acne dengan luaran klinis yang parah (severe). Di samping itu, studi yang dilakukan oleh Abd-Elmaged *et al.* (2018) menemukan perbedaan antara kadar vitamin D jaringan dengan tingkat keparahan acne yang berbeda, dimana kadar vitamin D jaringan menurun dengan semakin meningkatnya derajat keparahan acne. Berbeda dengan keempat studi sebelumnya, studi yang dilakukan oleh Alhetheli *et al.* (2020) tidak menunjukkan perbedaan signifikan secara statistik antara kadar vitamin D dengan luaran klinis pasien acne. Hal ini disebabkan oleh jumlah sampel yang sedikit. Studi yang dilakukan oleh Iqbal *et al.* (2023), El-Tahlawi *et al.* (2020), dan Sanad *et al.* (2020) menunjukkan perbedaan signifikan kadar vitamin D pasien acne dan kontrol, akan tetapi pada pasien dengan derajat acne yang berbeda, perbedaan kadar vitamin D tidak signifikan secara statistik. Sementara itu, studi yang dilakukan oleh Toossi *et al.* (2015), Ruikchuchit dan Juntongjin (2022) maupun Karabay dan Çerman, 2019 juga tidak menunjukkan perbedaan signifikan secara statistik antara kadar vitamin D pada derajat acne yang berbeda, hal tersebut defisiensi vitamin D merupakan hal yang lazim ditemui pada populasi yang dilakukan untuk studi tersebut. Studi yang dilakukan oleh Topan *et al.* (2019) mengidentifikasi keterbatasan studinya terkait dengan pengumpulan sampel pada musim yang berbeda serta kebiasaan responden yang berpengaruh terhadap kadar vitamin D tidak dipertimbangkan, sehingga berdampak pada hasil yang diperoleh tidak signifikan secara statistik. Penelitian yang dilakukan oleh El-Ramly *et al.*, (2016) juga menunjukkan hasil yang tidak signifikan secara statistik, namun tidak dikemukakan lebih lanjut mengapa terjadi.

Terdapat beberapa keterbatasan dalam review sistematik yang dilakukan ini. Pertama, sebagian besar studi bersifat observasional cross-sectional dan case-control. Desain ini hanya dapat menunjukkan asosiasi, tidak menunjukkan hubungan sebab-akibat antara kadar vitamin D dengan derajat keparahan akne vulgaris. Kedua, beberapa studi memiliki jumlah sampel yang relatif kecil (<100 partisipan) sehingga berpeluang tidak mampu mendeteksi perbedaan yang signifikan secara statistik. Ketiga, pengukuran derajat keparahan akne vulgaris pada masing-masing studi tidak seragam, sehingga dapat mempengaruhi interpretasi hasil. Keempat, faktor perancu yang dapat memengaruhi kadar vitamin D seperti IMT, aktivitas di luar ruangan, asupan vitamin D dari makanan, dan musim

pengambilan sampel tidak dipertimbangkan secara konsisten pada semua studi. Kelima, sebagian besar studi berasal dari satu wilayah geografis (Asia dan Afrika) sehingga hasilnya mungkin tidak dapat digeneralisasi ke populasi global. Keenam, metode pengukuran kadar vitamin D yang digunakan bervariasi dan dapat memengaruhi akurasi hasil. Ketujuh, beberapa studi tidak memasukkan kelompok kontrol sehat sebagai pembanding. Oleh karena itu, diperlukan studi prospektif kohort dengan jumlah sampel besar, metodologi yang lebih ketat untuk mengontrol faktor perancu, serta representasi populasi yang lebih luas, agar dapat membuktikan hubungan sebab-akibat antara vitamin D dengan derajat keparahan akne vulgaris.

Meskipun terdapat beberapa keterbatasan terkait review sistematik ini, namun review ini dapat menjadi dasar pertimbangan untuk merekomendasikan suplementasi vitamin D pada pasien akne berat guna mencapai kadar optimal, serta perlunya kebijakan standarisasi nilai normal vitamin D. Selain itu, pemeriksaan rutin kadar vitamin D dan pemberian suplementasi pada pasien akne dapat dipertimbangkan untuk optimasi pengobatan. Keempat, edukasi mengenai asupan vitamin D perlu diberikan kepada pasien akne vulgaris. Namun, rekomendasi ini masih memerlukan konfirmasi lebih lanjut melalui uji klinis sebelum implementasi.

KESIMPULAN

Secara keseluruhan, masih terdapat inkonsistensi hasil penelitian mengenai hubungan vitamin D dengan derajat keparahan acne vulgaris. Meski demikian, terdapat bukti bahwa pasien acne berisiko mengalami defisiensi vitamin D dan kadar vitamin D jaringan cenderung menurun seiring dengan bertambah parahnya acne. Diduga hal ini disebabkan peran vitamin D dalam menekan inflamasi melalui modulasi sistem imun. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan mempertimbangkan faktor perancu untuk memperjelas asosiasi ini

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis menyampaikan terimakasih kepada Prof. Dr. dr. Fitranto Arjadi, M.Kes selaku pembimbing dan dr. Sindhu Wisesa, Ph.D selaku koordinator mata kuliah Teknik Komunikasi Ilmiah.

DAFTAR PUSTAKA

- Abd-Elmaged, W. M. *et al.* (2019) 'Lesional and circulating levels of interleukin-17 and 25-hydroxycholecalciferol in active acne vulgaris: Correlation to disease severity', *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(2), pp. 671–676. doi: 10.1111/jocd.12715.
- Abdelaziz, W. M. *et al.* (2021) 'Effect of Vitamin D Supplementation on Patients with Acne Vulgaris: An Intervention Study', *Egyptian Family Medicine Journal*, 5(1), pp. 177–187.
- Afriyanti, R. N. (2015) 'Akne vulgaris pada remaja', *Journal Majority*, 4(6), pp. 102–109.
- Ahmed Mohamed, A. *et al.* (2021) 'The impact of active vitamin D administration on the clinical outcomes of acne vulgaris', *Journal of Dermatological Treatment*, 32(7), pp. 756–761. doi: 10.1080/09546634.2019.1708852.
- Al-Taiar, A. *et al.* (2018) 'Plasma 25-hydroxy vitamin D is not associated with acne vulgaris', *Nutrients*, 10(10), pp. 1–9. doi: 10.3390/nu10101525.
- Alhetheli, G. *et al.* (2020) 'Vitamin D levels in patients with and without acne and its relation

- to acne severity: A case-control study', *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 13, pp. 759–765. doi: 10.2147/CCID.S271500.
- Bhat, Y. J., Latief, I. dan Hassan, I. (2017) 'Update on etiopathogenesis and treatment of Acne', *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 83(3), pp. 298–306. doi: 10.4103/0378-6323.199581.
- Bui, L. *et al.* (2021) 'Vitamin D regulation of the immune system and its implications for COVID-19: A mini review', *SAGE Open Medicine*, 9. doi: 10.1177/20503121211014073.
- El-Ramly, A. Z. *et al.* (2016) 'Assessment of serum levels of cathelicidin and Vitamin D in acne vulgaris', *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*, 13(2), pp. 99–105. doi: 10.1097/01.EWX.0000480714.99599.84.
- El-Tahlawi, S. M. *et al.* (2020) 'Serum Level of Vitamin D & Beta-2-Defensin In Patients with Acne Vulgaris', *Fayoum University Medical Journal*, 7(1), pp. 134–146. doi: 10.21608/fumj.2020.174377.
- Fawzi, M. M., Khater, M. D. M. H. dan Khattab, Fathia, M. (2018) 'Propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris', *The Arab Journal of Laboratory Medicine*, 43(2), pp. 107–114. doi: 10.1111/1523-1747.ep12607634.
- Iqbal, T. *et al.* (2023) 'Association of Vitamin D with Moderate to Severe Acne Vulgaris', *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 33(5), pp. 527–530. doi: 10.29271/jcpsp.2023.05.527.
- Karabay, E. A. and Çerman, A. A. (2019) 'Serum levels of 25-hydroxyvitamin-D and C-reactive protein in acne vulgaris patients', *Turkiye Klinikleri Dermatoloji*, 29(1), pp. 1–6. doi: 10.5336/dermato.2018-63846.
- Kemeriz, F. *et al.* (2020) 'Evaluation of 25-hydroxy vitamin D levels and disease severity in patients with acne vulgaris', *Dermatologic Therapy*, 33(3), pp. 4–7. doi: 10.1111/dth.13393.
- Naheed, A. *et al.* (2023) 'Correlation between the severity and type of acne vulgaris lesions with serum vitamin D levels: A cases control study of HIT Hospital, Taxila', *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*, 33(3), pp. 906–911.
- Putra, I. B., Dwi, A. dan Rangkuti, P. (2023) 'Assessing Acne Severity: Tele dermatology Versus', *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 16(1), pp. 30–34.
- Ruikchuchit, T. dan Juntongjin, P. (2022) 'Vitamin D in Thai Acne Patients: A Cross-Sectional Study', 37(April), pp. 8–15.
- Sanad, E. M. *et al.* (2020) 'Evaluation of Serum Levels of 25-hydroxy Vitamin D in Female Patients with Late Onset Acne', *Benha Journal of Applied Sciences*, 5(Issue 1 part (1)), pp. 1–8. doi: 10.21608/bjas.2020.135755.
- Suwanda, M. dan Anjaya, U. P. (2021) 'Potensi Probiotik Sebagai Terapi Akne Vulgaris', *Jurnal Medika Utama*, 03(01), pp. 1689–1695.
- Toossi, P. *et al.* (2015) 'Serum 25-hydroxy Vitamin D levels in patients with acne vulgaris and its association with disease severity', *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 12(3), pp. 238–242. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.3.238.
- Topan, A. E. *et al.* (2019) 'Assessment of the role of Vitamin D and interleukin-17 in the pathogenesis of acne vulgaris', *Turkderm Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 53(2), pp. 68–72. doi: 10.4274/turkderm.galenos.2018.81236.