

KARYA AKHIR

**EFEKTIVITAS MIKROBIOM TOPIKAL YANG MENGANDUNG LACTOCOCCUS
FERMENT LYSATE TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-8 DAN PERBAIKAN KLINIS
SEBAGAI PENGOBATAN ACNE VULGARIS DERAJAT SEDANG-BERAT**

***EFFECTIVENESS OF TOPICAL MICROBIOM CONTAINING LACTOCOCCUS
FERMENT LYSATE ON INTERLEUKIN-8 LEVELS AND CLINICAL IMPROVEMENT
AS THE TREATMENT OF MODERATE-SEVERE ACNE VULGARIS***

**Emma Novauli Hutabarat
C115191006**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**EFEKTIVITAS MIKROBIOM TOPIKAL YANG MENGANDUNG LACTOCOCCUS
FERMENT LYSATE TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-8 DAN PERBAIKAN KLINIS
SEBAGAI PENGOBATAN ACNE VULGARIS DERAJAT SEDANG-BERAT**

Karya Akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

Emma Novauli Hutabarat

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN THESIS

EFEKTIVITAS MIKROBIOM TOPIKAL YANG MENGANDUNG LACTOCOCCUS FERMENT LYSATE TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-8 DAN PERBAIKAN KLINIS SEBAGAI PENGobatan ACNE VULGARIS DERAJAT SEDANG-BERAT

Disusun dan diajukan oleh:


Emma Novauli Hutabarat

Nomor Pokok: C115191006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 10 Maret 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

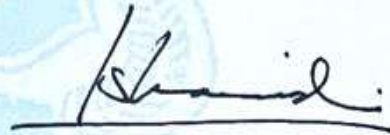
Menyetujui

Pembimbing Utama



Prof. DR. Dr. Anis Irawan Anwar Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP: 19620627 198903 1 001

Pembimbing Anggota



Dr. Asnawi Madiid, Sp.KK(K), MARS, FINSDV, FAADV
NIP: 19630704 199012 1 001

Ketua Program Studi



DR. Dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP: 19660213 197403 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, FINASIM
NIP: 19600530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Emma Novauli Hutabarat

No. Stambuk : C115191006

Program Studi : Departemen Dermatologi dan Venereologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 Juli 2023

Yang menyatakan



Emma Novauli Hutabarat

PRAKATA

Puji dan Syukur saya panjatkan kepada Tuhan atas berkat dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat selesai. Melalui tulisan ini saya juga ingin mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang berperan dalam proses Pendidikan Dokter Spesialis I yang saya jalani hingga tesis ini dapat tersusun.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan banyak terima kasih atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan kepada yang terhormat Ketua Program Studi Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat, serta inspirasinya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. dr. Anis Irawan Anwar, SpKK(K), FINS DV, FAADV juga kepada dr. Asnawi Madjid, SpKK(K), MARS, FINS DV, FAADV atas bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat serta masukan selaku pembimbing tesis saya sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada yang terhormat Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM sebagai pembimbing metode penelitian, serta kepada yang terhormat penguji tesis saya, Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Sp.MK, Ph.D dan Dr. dr. Khairuddin

Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan pembimbing dan penguji tesis ini dibalas dengan kebaikan dan berlimpah keberkahan dari Tuhan Yang Maha Esa.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bimbingan dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan baik, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal bagi saya dalam memberikan pelayanan kesehatan kepada masyarakat.

Terima kasih kepada suami saya tercinta dr. Randy Presly Octavianus, SpOT dan kedua anak saya Viers Josaldy Octavianus dan Valerie Josalyne Octavianus atas cinta, doa, dukungan, semangat dan perhatian selama saya menempuh pendidikan hingga tesis ini dapat terselesaikan. Kepada kedua orang tua saya, Drs. Marsangkap Hutabarat beserta Rismauli Hutapea, mertua saya, Dr. Jack J Octavianus SH, MH (alm) beserta Sal S Octavianus dan segenap keluarga besar saya mengucapkan terima kasih atas segala cinta, doa, dukungan moril maupun materil, semangat, dan nasehat yang diberikan kepada saya selama menempuh pendidikan. Kiranya Tuhan senantiasa memberikan kesehatan, kebahagiaan, keberkahan, dan kebaikan untuk kita semua.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terutama phoeniX dan Highvoltage, saya mengucapkan terima kasih atas segala doa, bantuan, dan dukungan selama menjalani pendidikan dan penyusunan tesis ini. Terkhusus kepada sahabat-sahabat saya dr. Nurul Rezki Fitriani Azis SpDV, dr. Rika Yulizah Gobel, dr. Rizki Amelia Noviyanthi, dr. Sheila Hustadi Budiawan dan dr. Thomas Utomo atas segala perhatian, dukungan, semangat, bantuan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini.

Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada PT. Dion Farma Abadi atas bantuan yang diberikan berupa alat dan bahan yang digunakan pada penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan dengan baik hingga tesis ini dapat selesai.

Terima kasih kepada semua pihak yang tidak tercantum tetapi telah membantu dalam proses penelitian penulis dan telah menjadi inspirasi dan pelajaran berharga bagi penulis. Doa terbaik terpanjatkan kiranya Tuhan memberi balasan untuk setiap kebaikan yang saya terima dalam proses penelitian ini.

Kiranya Tuhan Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang senantiasa memberikan berkat dan karunia-Nya bagi kita semua.

Makassar, 21 Juli 2023

Emma Novauli Hutabarat

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
DAFTAR ISI	i
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GRAFIK	v
DAFTAR SINGKATAN	vi
ABSTRAK	
BAB I	
PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	6
1.4. Hipotesis Penelitian	6
1.5. Manfaat Penelitian	6
BAB II	
TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Acne Vulgaris	8
2.1.1. Definisi	9
2.1.2. Epidemiologi	9
2.1.3. Etiopatogenesis	10
2.1.4. Manifestasi klinis	13
2.2. Mikrobiom	14
2.3. Lactococcus sp	16

2.4. Interleukin-8	18
2.5. ELISA	19
2.6. Kerangka Teori	21
2.7. Kerangka Konsep	22

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian	23
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	23
3.3. Populasi Penelitian	23
3.4. Sampel Penelitian	24
3.4.1. Jumlah Sampel	24
3.4.2. Kriteria Sampel	25
3.5. Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik	26
3.6. Alat dan Bahan	26
3.7. Prosedur Penelitian	27
Tahap persiapan	27
Penjelasan dan penandatanganan persetujuan	27
Teknik pelaksanaan	27
Tahap penyelesaian	29
3.8. Alur Penelitian	29
3.9. Identifikasi Variabel	30
3.10. Definisi Operasional	30
3.11. Pengolahan dan Analisis Data	31

BAB IV

HASIL PENELITIAN

4.1. Karakteristik subyek penelitian	33
4.2. Perbandingan IL-8 placebo dan <i>Lactococcus ferment lysate</i>	34
4.3. Perbandingan perbaikan klinis placebo dan <i>Lactococcus ferment lysate</i>	35

BAB V

PEMBAHASAN

5.1. Karakteristik subyek penelitian	39
5.2. Kadar IL-8 dan Perbaikan klinis	41

BAB VI

PENUTUP

6.1. Kesimpulan	45
6.2. Saran	46

DAFTAR PUSTAKA.....	47
---------------------	----

LAMPIRAN

Persetujuan Etik Penelitian	51
Kuisisioner Penelitian	52
Pernyataan Persetujuan	55
Dokumentasi	56

ABSTRACT

EMMA HUTABARAT. *The Effectiveness of Topical Microbiom Containing Lactococcus Ferment Lysate on InteSrleukin-8 Level and Clinical Improvement as the Treatment of Medium-Severe Acne Vulgaris* (supervised by Anis Irawan Anwar and Asnawi Madjid)

Acne vulgaris is an inflammatory condition of the pilosebaceous unit based on increased sebum production, skin inflammatory mediators, keratinization of the pilosebaceous duct follicles, and the role of *Cutibacterium acnes*. Human skin itself is inhabited by various types of microbiomes that play a role in maintaining the skin barrier function. Shifts in the balance of the microbiome in the skin are believed to lead to the colonization of *Cutibacterium acnes* which in turn creates a pro-inflammatory environment and the clinical development of acne vulgaris. This transition is related to changes in the number and diversity of the skin microbiome. Therefore, the current treatment target for acne vulgaris is focused on restoring microbiome diversity to restore a balanced condition of the skin. Probiotic strains of *Lactococcus* sp. produce bacteriocin metabolites that can inhibit the growth of *C. acnes* and then reduce the inflammatory process in acne vulgaris. This study aims to assess the effectiveness of topical microbiomes containing *Lactococcus* ferment lysate in the treatment of acne vulgaris. The methods used were true-experimental, double-blind, pre- and post-treatment randomized controlled clinical trial with a total sample of 70 people with moderate-severe acne vulgaris. The results show that there is a decrease in IL-8 level in the *Lactococcus* ferment lysate group compared to the one in the placebo group. This is reinforced by the clinical improvement seen since the 2nd week of use. Clinical improvement appears stable until week 8, and no side effects are found using *Lactococcus* ferment lysate topical microbiome preparations. In conclusion, topical preparations containing *Lactococcus* ferment lysate are effective in reducing IL-8 level and provide clinical improvement, so they can be used as a treatment for moderate-severe acne vulgaris.

Keywords: lactococcus ferment lysate, microbiome, acne vulgaris



ABSTRAK

EMMA HUTABARAT. *Efektivitas Mikrobiom Topikal yang Mengandung Lactococcus Ferment Lysate terhadap Kadar Interleukin-8 dan Perbaikan Klinis sebagai Pengobatan Acne Vulgaris Derajat Sedang – Berat* (dibimbing oleh Anis Irawan Anwar dan Asnawi Madjid).

Acne vulgaris merupakan kondisi peradangan unit *pilosebacea* yang didasari oleh peningkatan produksi sebum, mediator inflamasi kulit, keratinisasi folikel *duktus pilosebacea*, dan peranan *Cutibacterium acnes*. Kulit manusia sendiri dihuni oleh berbagai jenis mikrobioma yang berperan dalam mempertahankan fungsi *barrier* kulit. Pergeseran keseimbangan mikrobioma pada kulit dipercaya menyebabkan kolonisasi *Cutibacterium acnes* yang kemudian menimbulkan lingkungan proinflamasi dan pengembangan klinis penyakit *acne vulgaris*. Transisi ini terkait dengan perubahan jumlah dan diversitas atau keberagaman mikrobiom kulit. Oleh karena itu, target pengobatan *acne vulgaris* ini difokuskan pada pemulihan kembali diversitas mikrobiom untuk mengembalikan kondisi seimbang pada kulit. *Probiotik strain Lactococcus sp.* menghasilkan metabolit bakteriosin yang dapat menghambat pertumbuhan *C. acnes* dan kemudian menurunkan proses peradangan pada *acne vulgaris*. Penelitian ini bertujuan menilai efektivitas mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus ferment lysate* pada pengobatan *acne vulgaris*. Penelitian ini menggunakan metode *True-experimental, double-blind, pre and post treatment randomized controlled clinical trial* dengan jumlah sampel sebanyak tujuh puluh orang penderita *acne vulgaris* derajat sedang – berat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar IL-8 pada kelompok *Lactococcus ferment lysate* dibandingkan dengan kelompok *placebo*. Hal ini diperkuat dengan perbaikan klinis yang terlihat sejak minggu ke-2 pemakaian. Perbaikan klinis tampak stabil hingga minggu ke-8 dan tidak ditemukan adanya efek samping pemakaian preparat mikrobiom topikal *Lactococcus ferment lysate*. Penelitian ini berkesimpulan bahwa preparat topikal yang mengandung *Lactococcus ferment lysate* efektif menurunkan kadar IL-8 dan memberikan perbaikan klinis sehingga dapat digunakan sebagai pengobatan *acne vulgaris* derajat sedang – berat.

Kata kunci: *lactococcus ferment lysate, mikrobiom, acne vulgaris*



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kulit merupakan organ terluas pada tubuh manusia yang menghubungkan sekaligus melindungi tubuh dari lingkungan luar. Kulit berfungsi menyeimbangkan suhu dan kelembapan tubuh, melindungi dari sinar UV, mentransmisikan sensasi, dan pertahanan terhadap berbagai macam mikroba, racun, dan bahan yang berpotensi membahayakan lainnya.(Eyerich et al., 2018)

Acne vulgaris merupakan salah satu dari tiga penyakit kulit yang paling umum ditemukan, terutama pada remaja dan dewasa muda, di mana prevalensinya yaitu 85% pada usia 12 – 25 tahun. Acne vulgaris tidak memiliki predileksi etnis, dengan demikian, acne vulgaris dianggap dalam 10 penyakit global yang paling umum.(Carolyn Goh et al., 2019)

Acne vulgaris merupakan kondisi peradangan yang melibatkan unit pilosebacea. Bentuk jerawat yang parah dapat menyebabkan perubahan bentuk kulit dan meninggalkan jaringan parut, sehingga dapat menurunkan rasa percaya diri, kesulitan dalam interaksi sosial, dan beban secara psikologis.(Lee et al., 2019) Peningkatan produksi sebum, mediator inflamasi kulit, dan keratinisasi folikel duktus pilosebacea yang selama ini diyakini berkontribusi terhadap perkembangan acne vulgaris. (Szegeedi et al., 2019)

Kulit terdiri dari dua lapisan yaitu lapisan terluar berupa epidermis diikuti jaringan ikat di bawahnya yang disebut dermis. Epidermis terdiri dari keratinosit dengan tahapan diferensiasi bervariasi membangun lapisan sel yang disebut *stratum corneum* (SC), yang berfungsi sebagai penghalang mekanis, sedangkan dermis terdiri dari kumpulan serat kolagen, fibroblas, dan ujung saraf.(Eyerich et al., 2018)

Kulit manusia dihuni oleh berbagai jenis mikrobioma. Mikrobioma ini terbagi menjadi mikrobioma residen dan patogen. Mikrobioma residen menghasilkan zat yang bermanfaat untuk mempertahankan fungsi barrier kulit. Perubahan pada mikrobioma kulit dapat menginduksi inflamasi dan memodulasi respon imun. Temuan penelitian terkini menjelaskan peran mikrobioma kulit terhadap beberapa penyakit inflamasi termasuk acne vulgaris.(Lee et al., 2019) Hal ini sejalan dengan perkembangan terbaru, dimana para peneliti saat ini membagi kulit menjadi empat bagian berdasarkan tingkat fungsional penghalang kulit atau *barrier* yaitu sebagai *barrier* mikrobioma, bahan kimia, fisik, dan imunitas. Satu sama lain saling berkaitan dan berfungsi mempertahankan homeostasis kulit. Perubahan pada komponen *barrier* ini dapat menyebabkan kondisi patogen, seperti peradangan dan infeksi kulit.(Eyerich et al., 2018)

Kolonisasi oleh *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) yang sebelumnya disebut *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) banyak ditemukan pada pasien acne vulgaris. *Cutibacterium acnes* adalah salah satu faktor kunci yang terlibat dalam patogenesis acne vulgaris. Pergeseran keseimbangan

mikrobioma pada kulit dipercaya menyebabkan kolonisasi *Cutibacterium acnes* yang memainkan peran utama dalam patogenesis acne vulgaris dengan memunculkan respon inflamasi.(Carolyn Goh et al., 2019)

Sebuah studi menjelaskan peran *C. acnes* memicu respon imun bawaan dengan mengaktifkan kaskade pensinyalan spesifik dan menginduksi sistem imun. Sekresi sitokin proinflamasi berupa IL-8, IL-12, dan TNF- α yang diinduksi *C. acnes* dalam monosit telah terbukti melibatkan TLR yang diekspresikan pada makrofag yang mengelilingi folikel sebaceous lesi jerawat, serta di epidermis dari lesi inflamasi jerawat.(Rocha and Bagatin, 2018)

Penyebab acne vulgaris bersifat multifaktorial, oleh karena itu pilihan terapi juga beragam diantaranya antibiotik topikal dan oral, retinoid, dan terapi fotodinamik. Walaupun bukan merupakan infeksi kulit yang khas, tetapi antibiotik telah memainkan peran sentral dalam pengobatan acne vulgaris selama lebih dari 40 tahun. Beberapa studi mempelajari efek antibiotik pada mikrobioma kulit dengan acne vulgaris. Berdasarkan penelitian berbasis kultur, antibiotik tetrasiklin menyebabkan penurunan drastis *C. acnes* pada kulit pasien acne vulgaris. Studi yang dilakukan oleh Chien dkk mengemukakan terjadi penurunan jumlah *C. acnes* sebanyak 1,4 kali lipat setelah penggunaan minosiklin. Namun sejalan dengan penurunan tersebut terjadi peningkatan jumlah *Pseudomonas* yang menjelaskan terjadinya infeksi oportunistik pada pasien acne vulgaris yang mendapat terapi antibiotik lama.(Lee et al., 2019)

Selain infeksi oportunistik, penggunaan antibiotik sebagai terapi acne vulgaris juga meningkatkan angka resistensi *C. acnes* terhadap antibiotik dan menjadi masalah baru, dengan tingkat resistensi yang lebih tinggi untuk klindamisin (lincosamide) yaitu sebesar 36-90% dan eritromisin (makrolida) yaitu sebesar 21-98% dibandingkan dengan tetrasiklin yaitu sebesar 4-16%.(Lee et al., 2019)

Studi terbaru menunjukkan bahwa metabolit mikrobiom komensal berkontribusi pada homeostasis lokal dengan cara mempengaruhi ekspresi gen sel inang. Ketidakseimbangan mikrobiom pada kulit dapat menimbulkan lingkungan pro-inflamasi dan pengembangan klinis penyakit. Transisi ke keadaan pro-inflamasi pada kulit sering dikaitkan dengan perubahan jumlah dan diversitas atau keberagaman mikrobiom kulit. Oleh karena itu, target pengobatan acne vulgaris saat ini difokuskan pada pemulihan kembali diversitas mikrobiom untuk mengembalikan kondisi seimbang pada kulit.(Woo and Sibley, 2020)

Uji klinis pertama yang mengevaluasi efek mikrobiom pada acne vulgaris dilakukan menggunakan strain *Lactobacillus*. Studi terbaru menunjukkan bahwa pre dan probiotik yang dikonsumsi secara oral mengurangi penanda sistemik stres oksidatif, peradangan, mengatur pelepasan sitokin inflamasi di kulit, meningkatkan fungsi barrier kulit dan hidrasi.(O'Neill and Gallo, 2018). Studi in-vitro oleh Oh et al. menunjukkan efek penghambatan oleh bakteriosin yang diproduksi oleh spesies *Lactococcus* sp. strain HY 499 pada inflamasi yang disebabkan bakteri

patogen di kulit seperti *S. epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes*, dan *C. acnes*.(Mottin and Suyenaga, 2018)

Berdasarkan uraian diatas maka perlu dilakukan uji untuk menilai efek terapi mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus sp.* pada *acne vulgaris*. Gel merupakan sediaan yang dipilih dan digunakan pada penelitian ini dikarenakan bentuk yang mudah diaplikasikan ke kulit, mampu memberikan perasaan nyaman pada pemakaiannya, serta memiliki nilai estetika.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah di atas, maka disusun perumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus ferment lysate* dapat memberikan gambaran penurunan kadar IL-8 ?
2. Apakah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus ferment lysate* dapat memberikan gambaran perbaikan klinis pada *acne vulgaris* ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menilai efektifitas mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus ferment lysate* pada pengobatan *acne vulgaris*

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai penurunan kadar IL-8 pada acne vulgaris setelah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung Lactococcus ferment lysate
2. Menilai perbaikan lesi acne vulgaris setelah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung Lactococcus ferment lysate

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Mikrobiom topikal yang mengandung Lactococcus ferment lysate menurunkan kadar mediator pro inflamasi IL-8
2. Mikrobiom topikal yang mengandung Lactococcus ferment lysate memberikan perbaikan lesi pada acne vulgaris

1.5. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritik
 1. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menjadi bahan acuan terhadap penanganan kasus acne vulgaris kulit.
 2. Data efektifitas penggunaan mikrobiome terhadap acne vulgaris
 3. Menambah pengetahuan terhadap agen baru yang dapat digunakan sebagai penanganan acne vulgaris
2. Manfaat aplikatif
 1. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk meningkatkan pelayanan masyarakat dalam penanganan kasus acne vulgaris kulit.

2. Pasien mendapatkan tambahan obat yang diaplikasikan untuk
acne vulgaris
3. Manfaat metodologi
Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan dasar untuk penelitian
selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Acne Vulgaris

Acne vulgaris atau jerawat merupakan salah satu dari tiga penyakit kulit yang paling umum ditemukan, terutama pada remaja dan dewasa muda, di mana prevalensinya yaitu 85% pada usia 12 – 25 tahun. Jerawat tidak memiliki predileksi etnis, dengan demikian, jerawat dianggap dalam 10 penyakit global yang paling umum. Jerawat juga dianggap sebagai penyakit ketiga yang menjadi beban secara global. (Carolyn Goh et al., 2019)

Acne vulgaris merupakan kondisi peradangan yang melibatkan unit pilosebacea. Bentuk jerawat yang parah dapat menyebabkan perubahan bentuk dan jaringan parut, yang menurunkan rasa percaya diri, kesulitan dalam interaksi sosial, dan beban psikologis. (Lee et al., 2019) Peningkatan produksi sebum, mediator inflamasi kulit, dan keratinisasi folikel duktus pilosebacea diyakini berkontribusi terhadap perkembangan acne vulgaris. Folikel, dilapisi oleh lapisan epitel tipis dibandingkan dengan epitel berlapis interfolikular, dapat dianggap sebagai lokus minoris resistentiae kulit. (Szegedi et al., 2019)

Kolonisasi oleh *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) yang sebelumnya disebut *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) banyak ditemukan pada pasien acne vulgaris. *Cutibacterium acnes* adalah salah satu faktor kunci yang

terlibat dalam patogenesis jerawat. *Cutibacterium acnes* adalah bakteri gram positif, anaerobik, mikroaerofilik yang termasuk dalam filum Actinobacteria.(Lee et al., 2019) *Cutibacterium acnes* ditemukan di folikel sebacea dan merupakan bakteri dominan yang menghuni kelenjar sebacea manusia, terhitung hampir 90% dari transkrip 16S bakteri. *Cutibacterium acnes* diyakini memainkan peran utama dalam patogenesis acne vulgaris dengan memunculkan respon inflamasi.(Carolyn Goh et al., 2019)

2.1.1. Definisi

Acne vulgaris adalah peradangan pada unit pilosebacea yang menampilkan keragaman morfologi, mikrobiologi, dan metabolisme yang cukup bergantung pada lokasi kulit. Kelenjar sebacea khususnya secara aktif merespon fluktuasi hormonal, lingkungan, dan masukan imunologi. Perkembangan acne vulgaris tidak hanya spesifik terhadap individu tetapi juga spesifik terhadap lokasi, dengan hanya beberapa folikel yang mengalami peradangan meskipun manifestasi penyakit berat. Acne vulgaris muncul terutama pada wajah tetapi juga dapat terjadi pada lengan atas, badan, dan punggung.(O'Neill and Gallo, 2018)

2.1.2. Epidemiologi

Acne vulgaris umumnya muncul pada masa remaja, dan terus berlanjut hingga awal usia tiga puluhan. Populasi perkotaan lebih terpengaruh daripada populasi pedesaan. Sekitar 20% dari individu yang

terkena mengembangkan jerawat berat, yang menghasilkan jaringan parut. Beberapa ras tampaknya lebih terpengaruh terhadap tingkat keparahan jerawat daripada yang lain. Orang Asia dan Afrika cenderung menderita acne vulgaris derajat berat, sedangkan acne vulgaris ringan lebih sering terjadi pada populasi kulit putih. Secara umum, populasi dengan kulit lebih gelap juga cenderung mengalami hiperpigmentasi. Acne vulgaris juga dapat ditemukan pada neonatus tetapi dalam kebanyakan kasus, sembuh secara spontan.(Ozcelik et al., 2018)

2.1.3. Etiopatogenesis

Acne vulgaris timbul dari kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Beberapa studi menemukan bahwa 81% variasi acne vulgaris disebabkan oleh faktor genetik dibandingkan dengan 19% faktor lingkungan. Sebanyak 98% dari kembar monozigot menderita acne vulgaris dibandingkan 55% dari kembar dizigotik. Faktor genetik diketahui mempengaruhi persentase asam lemak dalam sebum.(Carolyn Goh et al., 2019, Sutaria et al., 2020)

Empat faktor utama yang diyakini berkontribusi terhadap perkembangan acne vulgaris yaitu peningkatan produksi sebum, hiperkeratinisasi folikel, kolonisasi bakteri kulit, dan respon inflamasi dan imun.(O'Neill and Gallo, 2018)

Selama pubertas, sekresi sebum meningkat karena 5-alpha reductase mengubah testosteron menjadi DHT yang lebih poten, yang berikatan dengan reseptor spesifik di kelenjar sebacea sehingga

meningkatkan produksi sebum. Hal ini menyebabkan peningkatan hiperproliferasi epidermis folikel, sehingga terjadi retensi sebum. Folikel yang membesar pecah dan melepaskan bahan kimia proinflamasi ke dalam dermis. *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Malassezia furfur* menginduksi inflamasi dan proliferasi epidermal folikel. (Sutaria et al., 2020, Alexeyev et al., 2018)

Cutibacterium acnes menginduksi terjadinya acne vulgaris melalui mekanisme augmentasi lipogenesis, pembentukan komedo, dan inflamasi host. (Xu and Li, 2019) Strain *C. acnes* yang sangat virulen dan resisten terhadap antibiotik dominan ditemukan pada kulit pasien dengan acne vulgaris. Faktor virulensi seperti lipase, protease, hyaluronate lyase, endoglikoceramidase, neuraminidase, dan faktor Christie-Atkins-Munch-Petersen (CAMP) menyebabkan degradasi dan inflamasi jaringan host. Lipase menarik neutrofil dan menghidrolisis trigliserida sebum menjadi asam lemak bebas, menginduksi peradangan dan hiperkeratosis. Protease, hialuronat liase, endoglikoceramidase, dan neuraminidase memiliki sifat menurunkan dan membantu invasi *C. acnes* dengan memecah konstituen matriks ekstraseluler. Saat matriks ekstraseluler terdegradasi, sel inflamasi (yaitu, neutrofil, monosit, sel dendritik,) menyerang folikel rambut, membawa efusi bakteri, keratin, dan sebum ke dermis, yang memicu terbentuknya granuloma benda asing dan jaringan parut. (Xu and Li, 2019, Lee et al., 2019)

Cutibacterium acnes secara langsung menginduksi inflamasi melalui berbagai mekanisme. Dinding sel *C. acnes* mengandung antigen karbohidrat yang merangsang perkembangan antibodi. Pasien dengan acne derajat berat telah terbukti memiliki titer antibodi antipropionobacterium tertinggi. Antibodi antipropionobacterium meningkatkan respons inflamasi dengan mengaktifkan komplemen yang memulai kaskade kejadian proinflamasi. *Cutibacterium acnes* juga memfasilitasi inflamasi dengan memunculkan respons hipersensitivitas tipe lambat, memproduksi lipase, protease, hyaluronidases, dan faktor kemotaktik. Spesies oksigen reaktif (ROS) dan enzim lisosom dilepaskan oleh neutrofil dan kadarnya mungkin berkorelasi dengan keparahan. Selain itu, *C. acnes* merangsang respons bawaan host melalui sekresi proinflamasi sitokin dan kemokin dari sel mononuklear darah perifer (PBMC) dan monosit dan sitokin inflamasi dan peptida antimikroba seperti -defensin-2 manusia (hBD2) dari KC dan sebosit. (Carolyn Goh et al., 2019)

Cutibacterium acnes memicu respon imun bawaan dengan mengaktifkan kaskade pensinyalan spesifik dan menginduksi sistem imun. Sekresi sitokin proinflamasi yang diinduksi *C. acnes* (IL-8, IL-12, dan TNF- α) dalam monosit telah terbukti melibatkan TLR yang diekspresikan pada makrofag yang mengelilingi folikel sebacea lesi acne vulgaris dan epidermis sekitarnya. (Rocha and Bagatin, 2018)

2.1.4. Manifestasi klinis

Acne vulgaris muncul sebagai lesi polimorfik yang dimulai dengan komedo.(Sutaria et al., 2020) Perkembangan gambaran klinis acne vulgaris melalui beberapa tahapan yaitu :

1. Komedo, yang terdiri dari dua jenis, terbuka dan tertutup. Komedo terbuka disebabkan oleh penyumbatan lubang pilosebacea oleh sebum pada permukaan kulit. Komedo tertutup disebabkan oleh keratin dan sebum yang menyumbat lubang pilosebacea di bawah permukaan kulit.
2. Lesi inflamasi yang muncul sebagai papul kecil disertai eritema.
3. Pustul, yaitu papul yang berisi pus.
4. Beberapa pustul bergabung membentuk nodul dan kista.

Acne vulgaris dapat menyisakan berbagai bekas luka setelah penyembuhan, yang mungkin muncul sebagai bekas luka yang atrofik atau hipertrofik dan keloid. Bekas luka mungkin berupa kontur lembut (bekas luka boxscar) atau bekas luka yang merupakan lubang yang dalam.(Sutaria et al., 2020)

Terdapat beberapa macam klasifikasi acne untuk menentukan berat ringannya acne, namun klasifikasi acne vulgaris yang digunakan dalam penelitian ini berdasarkan klasifikasi *Combined Acne Severity* yang mengelompokkan acne vulgaris menjadi tiga derajat, yaitu ringan, sedang, dan berat sebagai berikut:(Lehmann et al., 2002)

- a. Acne vulgaris ringan : bila jumlah komedo < 20, atau lesi inflamasi < 15 atau lesi total berjumlah < 30 buah.

- b. Acne vulgaris sedang : bila jumlah komedo 20-100, atau lesi inflamasi 15-50 atau lesi total berjumlah 30-125 buah.
- c. Acne vulgaris berat: bila jumlah komedo >100, atau lesi inflamasi >50, atau jumlah lesi total >125 buah atau kista berjumlah >5.

Tabel 1. Klasifikasi *Combined Acne Severity* (Lehmann et al., 2002)

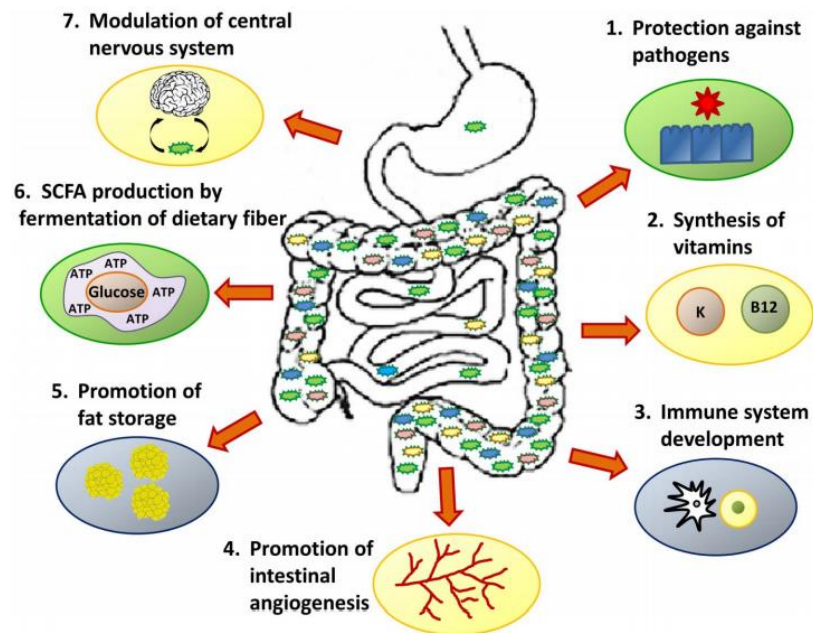
Derajat	Komedo	Pustul	Kista	Total
Ringan	< 20	< 15	Tidak ada	<30
Sedang	20 – 100	15 - 50	< 5	30-125
Berat	> 100	> 50	> 5	>125

2.2. Mikrobiom

Istilah mikrobiom mencakup berbagai macam mikroorganisme, termasuk bakteri, virus, dan jamur, gen dan metabolitnya, serta lingkungan di sekitarnya. (Lee et al., 2019) Kata mikrobiom pertama kali digunakan oleh Joshua Lederberg untuk menggambarkan komunitas ekologi mikroorganisme komensal, simbion atau patogen yang secara langsung menempati suatu ruang di tubuh. (Sudarmono, 2016)

Mikrobiom manusia terdiri dari komunitas bakteri, virus, dan jamur yang memiliki kompleksitas lebih besar daripada genom manusia itu sendiri. Jumlah sel mikrobiom yang terdapat pada tubuh manusia sangat banyak yaitu 10 kali lipat jumlah sel manusia. Proyek metagenomic skala besar dengan judul *European Metagenomics of the Human Intestinal Tract* dan

Human Microbiome Project, telah melaporkan gen pengkode protein mikrobiom sebanyak 3,3 juta yang jauh lebih besar jika dibandingkan dengan 23.000 gen pengkode protein manusia. Studi-studi ini telah menggambarkan fungsi menguntungkan mikrobiom terhadap kesehatan hingga ke tingkat genetic manusia.(Amon and Sanderson, 2017)



Gambar 1. Peran penting mikrobioma pada manusia (Amon and Sanderson, 2017)

Tiga jenis lingkungan utama pada kulit manusia adalah sebasea, kering, dan lembab. Daerah lembab sebagian besar meliputi lipatan tubuh: pusar, aksila, fossa antecubital dan poplitea, atau selangkangan. Area sebasea meliputi dahi, lipatan nasolabial, lipatan retroauricular, dada tengah, dan punggung, sedangkan area bokong atas, lengan bawah, dan telapak tangan hipotenar adalah tempat yang lebih kering. Lingkungan mikro lainnya termasuk folikel rambut, kelenjar keringat, dan lapisan kulit.

Keragaman mikrobioma yang ada di situs sebasea lebih rendah dibandingkan situs lainnya. Dalam lingkungan kaya lipid anaerobik ini, kepadatan *Propionibacterium* atau *Cutibacterium* cenderung lebih tinggi sebab bakteri ini bersifat lipofilik.(Abadías-Granado et al., 2021)

Selama bertahun-tahun, penelitian yang berkembang telah menyoroti keberadaan sumbu usus-otak-kulit yang menghubungkan mikroba usus, probiotik oral dan diet, dengan keparahan acne vulgaris.(Lee et al., 2019) Para peneliti mulai menyadari bahwa mikrobiom pada usus dan kulit sangat penting untuk keseimbangan imunologis, hormonal, dan metabolisme pejamu.(Moon, 2016) Pemahaman tentang komunitas ekologi yang kompleks dan manipulasi mikrobiom usus dan kulit memiliki potensi untuk digunakan dalam pengobatan penyakit di masa mendatang.(Amon and Sanderson, 2017).

2.3. Lactococcus sp.

Beberapa mikroorganisme yang dipelajari dan telah terbukti tidak hanya berperan dalam pencegahan, tetapi melalui kompetisi dengan mikroorganisme patogen secara menguntungkan mempengaruhi proses inflamasi yang terjadi. Dari beberapa spesies bakteri yang telah diuji, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, dan *Enterococcus* merupakan spesies bakteri yang menunjukkan potensi tertinggi dalam pengendalian acne.(Mottin and Suyenaga, 2018)

Lactococcus sp merupakan *Lactic acid bacteria* yang dapat memfermentasi heksosa menjadi asam laktat. Merupakan bakteri kokus

gram-positif, non-motil, dan merupakan bakteri katalase-negatif. Sel berbentuk ovoid yang dapat soliter, berpasangan atau berantai, dimana bila membentuk rantai, sulit dibedakan dari *Lactobacillus sp.*(Kim, 2014)

Spesies yang termasuk dalam grup Lactococcus dapat ditemukan tidak hanya dari susu dan produk susu tetapi juga dari fermentasi sosis, sayuran, dan anggur. *Lactococcus sp.* tidak dapat diisolasi dari saluran reproduksi dan gastrointestinal (GI) manusia, namun efek positifnya membuat penggunaannya yang besar sebagai probiotik.(Gobbetti, 2000)

Uji klinis telah menilai efek probiotik pada acne vulgaris melalui sifat imunomodulator pada keratinosit dan sel epitel. Sebuah studi yang meneliti *L. paracasei* NCC2461 menemukan bahwa bakteri ini dapat menekan peradangan kulit yang diinduksi oleh substansi P.(Lee et al., 2019) Hal ini sesuai dengan hasil studi yang dilakukan oleh Gueniche dkk. dimana *L. paracasei* CNCM I-2116 (ST11) diketahui menghambat peradangan kulit yang diinduksi substansi P dan mempercepat regenerasi dan kembalinya fungsi barrier kulit. Mereka juga menemukan ST11 secara signifikan dapat menghilangkan semua efek substansi P diantaranya vasodilatasi, edema, degranulasi sel mast dan TNF- α , dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selain itu, pemulihan barrier kulit pada sediaan kulit ex-vivo berlangsung lebih cepat. Keuntungan ini sangat berguna untuk menghindari efek samping dari pengobatan konvensional.(Goodarzi et al., 2020) Studi in-vitro yang meneliti bakteri asam laktat lainnya yang dilakukan oleh Oh et al. menunjukkan efek penghambatan oleh bakteriosin yang diproduksi oleh

spesies *Lactococcus* sp. strain HY 499 pada inflamasi yang disebabkan bakteri patogen di kulit seperti *S. epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes*, dan *C. acnes*.(Mottin and Suyenaga, 2018)

2.4. Interleukin-8

Diketahui bahwa peradangan berasal dari aktivasi imunitas bawaan yang memainkan peran utama dalam pembentukan lesi acne vulgaris. Namun, induksi terutama diprakarsai oleh kolonisasi *Cutibacterium acnes*, bakteri gram positif anaerobik yang memainkan peran kunci dalam mempertahankan dan mempengaruhi fase inflamasi acne vulgaris. Sel utama komponen dinding *C. acnes*, asam lipoteichoic (LTA) dan peptidoglikan (PGN) merangsang sel-sel kekebalan untuk melepaskan mediator inflamasi.(Suvanprakorn et al., 2019)

Sistem kekebalan bawaan epidermis kulit memiliki beberapa komponen dan mekanisme pertahanan yang melibatkan keratinosit, neutrofil, sel mast dan makrofag. Langkah kunci pembentukan acne vulgaris adalah interaksi bakteri komponen seperti LPS, LTA atau PGN dengan tol seperti reseptor (TLR) di dalam sel epidermis. TLR4 terutama memediasi pensinyalan seluler yang diinduksi oleh Gram-negatif bakteri, sedangkan TLR2 berperan pada respon sinyal pro-inflamasi ke komponen bakteri Gram-positif. Diketahui bahwa TLR2 dan TLR4 sebagian besar diekspresikan pada permukaan sel keratinosit infundibular. Aktivasi TLR ini menghasilkan kaskade pensinyalan yang mengaktifkan Interleukin 8 (IL-8). Sitokin ini memainkan peran utama dalam peristiwa inflamasi dengan

aktivitasnya sebagai kemokin dan sebagai aktivator fungsi neutrofil penting.(Suvanprakorn et al., 2019, Matejuk, 2018)

IL-8 merupakan mediator respon sistem imun bawaan yang merupakan faktor kemotaksis neutrofil penting dan berperan dalam pembentukan pustula pada lesi akne. Pada pasien dengan acne vulgaris kadar IL-8 terbukti mengalami peningkatan dibandingkan dengan subyek sehat.(Plewig et al., 2019)

2.5. ELISA

ELISA adalah uji biokimia analitik sensitif dan spesifik yang digunakan untuk deteksi dan analisis kuantitatif atau kualitatif dari suatu analit tanpa memerlukan peralatan yang canggih atau mahal. Analit dapat berupa zat tertentu, baik protein spesifik atau campuran yang lebih kompleks dari lebih dari satu protein misalnya kompleks biomolekuler.(Konstantinou, 2017)

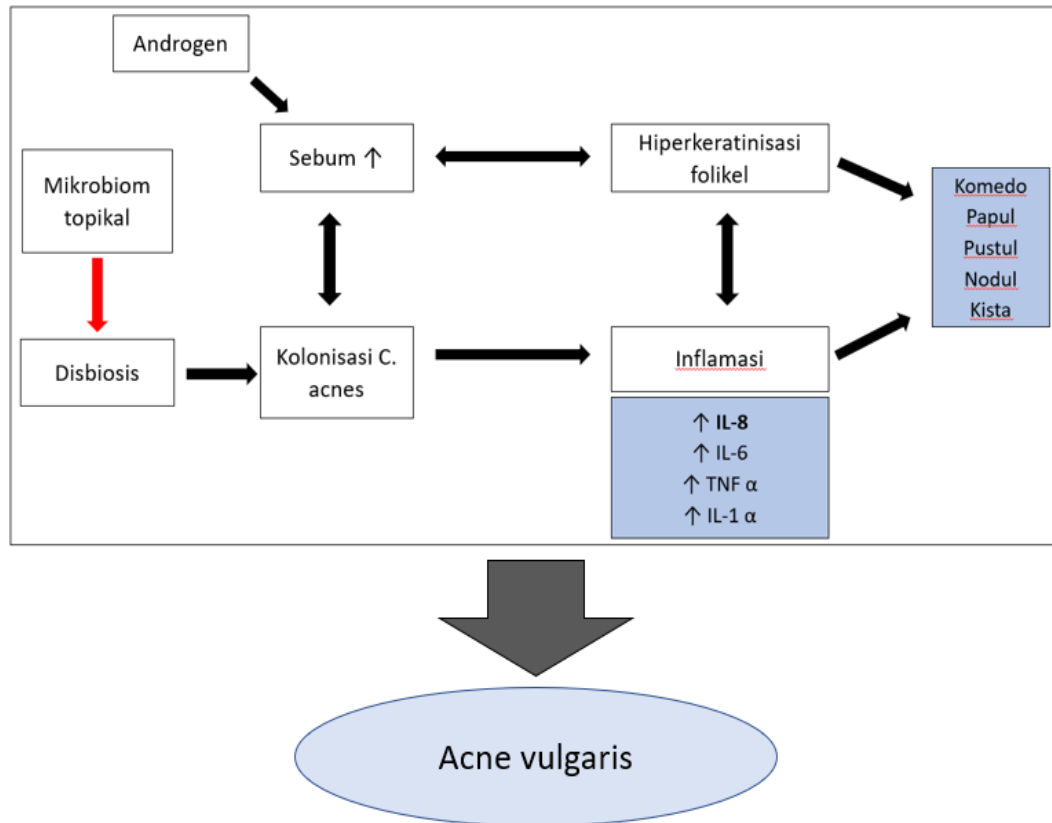
Sebagai metodologi, ELISA didasarkan pada beberapa kemajuan ilmiah penting yang paling penting adalah produksi antibodi antigen spesifik baik monoklonal maupun poliklonal. Kedua, pengembangan teknik radioimmunoassay telah menjadi tonggak sejarah. Dengan teknik ini, antibodi pendeteksi dapat diberi label dengan radioisotop yang menyediakan cara tidak langsung untuk mengukur protein dengan mengukur radioaktivitas. Sebagai alternatif, penghitungan tidak langsung dapat dilakukan dengan mengukur sinyal yang dihasilkan saat

menggunakan substrat yang sesuai, dengan antibodi yang secara kimiawi terkait dengan enzim biologis.(Hosseini et al., 2018)

Mengukur dan memantau perubahan respon imun menjadi dasar untuk memahami proses yang berkaitan dengan imunitas. Berbagai penelitian telah menunjukkan ELISA sebagai metode standar emas yang cepat dan hemat biaya untuk pengukuran dan pemantauan tersebut. Sejumlah besar contoh untuk aplikasi ELISA dalam imunologi telah banyak dilaporkan, namun tetap perlu beberapa upaya untuk mengoptimalkan protokol ELISA lebih lanjut dan untuk memvalidasi / menetapkan akurasi, sensitivitas, dan spesifisitasnya.(Hosseini et al., 2018)

Secara umum, ELISA memiliki sensitivitas yang baik dengan batas deteksi / batas kuantifikasi (LOD / LOQ) hingga skala nanogram yang lebih rendah.(Konstantinou, 2017)

2.6. Kerangka Teori



2.7. Kerangka Konsep

