

KARYA AKHIR

**EFEKTIVITAS MIKROBIOM TOPIKAL YANG MENGANDUNG
LACTOCOCCUS FERMENT LYSATE DALAM MENURUNKAN
KADAR TNF- α DAN SEBUM SEBAGAI PENGOBATAN AKNE
VULGARIS DERAJAT SEDANG DAN BERAT**

***EFFECTIVENESS OF TOPICAL MICROBIOMES CONTAINING
LACTOCOCCUS FERMENT LYSATE IN REDUCING TNF- α AND
SEBUM LEVELS AS A TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE
ACNE VULGARIS***

**FARAH ERYANDA
C115192001**



**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 DALAM MENURUNKAN KADAR TNF- α
DAN SEBUM SEBAGAI PENGOBATAN AKNE VULGARIS DERAJAT
SEDANG DAN BERAT**

Karya Akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai Gelar Spesialis
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

Farah Eryanda

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 DALAM MENURUNKAN KADAR TNF- α DAN SEBUM SEBAGAI
PENGOBATAN AKNE VULGARIS DERAJAT SEDANG DAN BERAT

Disusun dan diajukan oleh:

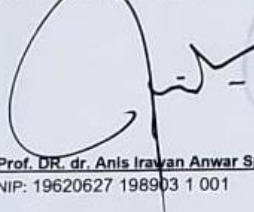
FARAH ERYANDA

Nomor Pokok: C115192001

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

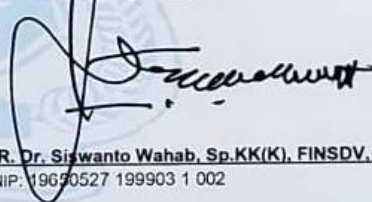
Menyetujui

Pembimbing Utama



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

Pembimbing Anggota



DR. Dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP: 19670527 199903 1 002

Ketua Program Studi



DR. Dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP: 19660213 199603 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran



DR. Dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, FINASIM
NIP: 19660530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Farah Eryanda

No. Stambuk : C115192001

Program Studi : Dermatologi dan Venereologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan 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, 4 Juli 2023

Yang menyatakan



Farah Eryanda

PRAKATA

Puji dan Syukur Kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat selesai. Saya mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berperan sehingga saya dapat menempuh Pendidikan Dokter Spesialis I sampai tersusunnya tesis ini.

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 Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, juga kepada yang terhormat Ketua Program Studi Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat, serta inspirasinya selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. dr. Anis Irawan Anwar, SpKK(K), FINS DV, FAADV juga kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing tesis saya, atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat serta masukan selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

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

Sp.KK(K), FINSADV, 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 dalam menghadapi era globalisasi mendatang.

Terima kasih yang sebesar- besarnya kepada kedua orang tua saya, ayahanda Dr. Mohammad Yani, M.Kes beserta ibunda Dr. Ernie Burhanuddin, MARS , dan kepada adik saya Fadhilah Eryananda, S.Psi, M.Psi atas segala cinta, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini. Kupanjatkan doa kepada Allah SWT agar semua senantiasa dilimpahkan kebahagiaan, keberkahan, rezeki yang baik, dan kebaikan yang tak pernah putus.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dukungan dan pengertian teman-teman selama menjalani penelitian ini. Terkhusus kepada sahabat-sahabat saya di "Hi5" dr. Nuril Ilmi, dr. Nurul Indah Pratiwi, dr. Deisy Vania Kianindra, dr. Timothy Yusuf Sangian dan dr. Jonathan Kurnia Wijaya, dr. Thomas Utomo, serta teman-teman sekalian atas segala perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini.

Kepada PT. Dion Farma Abadi terima kasih atas segala bantuan yang diberikan berupa preparat topikal dan sabun pembersih wajah sehingga penelitian ini berjalan dengan baik.

Terima kasih kepada semua pihak yang tidak tercantum tetapi telah

membantu dalam proses penelitian penulis dan telah menjadi inspirasi dan peajaran berharga bagi penulis. Doa terbaik terpanjatkan agar kiranya Allah SWT memberi balasan berkali-kali lipat untuk setiap amalan dan masukan dalam proses penelitian ini.

Semoga Allah Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita.

Makassar, Juli 2023

Farah Eryanda

ABSTRAK

FARAH ERYANDA. *Efektivitas Mikrobiom Topikal yang Mengandung Lactococcus Ferment Lysate dalam Menurunkan Kadar TNF- α dan Sebum sebagai Pengobatan Akne Vulgaris Derajat Sedang dan Berat (dibimbing oleh Anis Irawan Anwar dan Siswanto Wahab).*

Akne vulgaris merupakan peradangan kronis akibat proliferasi bakteri *Propionibacterium acnes* di sekitar unit pilosebacea. Probiotik sebagai mikrobiom merupakan sekelompok mikroorganisme hidup berupa suplemen oral atau topikal yang berperan dalam meningkatkan fungsi *barrier* serta menurunkan inflamasi pada kulit. Probiotik topikal yang mengandung *strain Lactococcus Ferment Lysate* membantu mengurangi sitokin proinflamasi yang disebabkan oleh *P. Acne*. Penelitian ini bertujuan menilai efektivitas mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus Ferment Lysate* pada pengobatan akne vulgaris. Penelitian ini menggunakan metode *true eksperimental* dengan *pre and post test with double blind randomized controlled clinical trial*. Subjek penelitian sebanyak tujuh puluh orang penderita Akne Vulgaris derajat sedang dan berat. Penelitian dilakukan dengan mengukur kadar sebum serta mengukur kadar TNF- α menggunakan pemeriksaan ELISA pada sampel sebelum dan sesudah pemberian mikrobiom topikal *Lactococcus Ferment Lysate* atau placebo. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 35 orang kelompok *L. Ferment lysate* diperoleh laki-laki kategori sedang sebanyak 7 (20,0%) dan kategori berat sebanyak 9 (25,7%). Pada perempuan kategori sedang 13 (37,1%) dan kategori berat sebanyak 6 (17,1%). Berdasarkan hasil analisis disimpulkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada sebumeter pipi kelompok placebo dan *L. Ferment Lysate* dengan nilai $p = 0,021 < 0,05$ sedangkan pada hasil uji statistik Wilcoxon tidak didapatkan adanya perbedaan signifikan antara sebumeter setelah diberikan gel B pada dahi dengan nilai $p > 0,05$. Hasil analisis lainnya diperoleh adanya penurunan kadar TNF- α sebesar 25% setelah penggunaan gel *L. Ferment lysate* dengan nilai $p = 0,295 > 0,05$. Penelitian ini berkesimpulan bahwa gel mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus Ferment Lysate* yang diaplikasikan pada seluruh wajah pasien akne vulgaris derajat sedang dan berat berhasil menurunkan kadar TNF- α dan produksi sebum. Dengan demikian, dapat digunakan sebagai terapi alternatif untuk pengobatan akne vulgaris.

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



ABSTRACT

FARAH ERYANDA. *The Effectiveness of Topical Microbiom Containing Lactococcus Ferment Lysate in Reducing tnf-0 and Sebum Level as the Treatment of Moderate and Severe Acne Vulgaris* (supervised by Anis Irawan Anwar and Siswanto Wahab)

Acne vulgaris is a chronic inflammation due to the proliferation of *Propionibacterium acnes* bacteria around the pilosebaceous unit. Probiotics as a microbiome are a group of living microorganisms that can take the form of oral or topical supplements that play a role in increasing barrier function and reducing inflammation in the skin. Topical probiotics containing *Lactococcus Ferment Lysate* strains help reduce proinflammatory cytokines caused by *P. Acne*. The aim of this study is to assess the effectiveness of a topical microbiome containing *Lactococcus Ferment Lysate* in the treatment of acne vulgaris. The method used in this study was true experimental design with pre and post-test with double blind randomized controlled clinical trial, with 70 study subjects suffering from moderate and severe acne vulgaris. The study was conducted by measuring sebum levels and measuring TNF-a level using ELISA examination on samples before and after administration of topical *Lactococcus Ferment Lysate* microbiome or placebo. The results show that out of 35 people in *L. Ferment lysate* group, 7 (20.0%) are in the moderate category, 9 (25.7%) in the heavy category, 13 in the medium category (37.1% in women), the weight category was 6 (17.1%). Based on the results of the analysis it is indicated that there is a significant difference in check sebumeter in the placebo group and *L. Ferment lysate* with a p value of $0.021 < 0.05$, while the Wilcoxon statistical test results show no significant difference between sebumeter after being given B gel on the forehead with a p value > 0.05 . The results of another analysis show a decrease in TNFa level by 25% after using *L. Ferment lysate* gel with a p value $= 0.295 > 0.05$. In conclusion, topical microbiome gel containing *Lactococcus Ferment Lysate* applied to the entire face of moderate and severe acne vulgaris patients has succeeded in reducing TNF-a levels and sebum production, so it can be used as an alternative therapy for the treatment of acne vulgaris.

Keywords: acne vulgaris, microbiome, lactococcus ferment lysate



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GRAFIK	iv
DAFTAR GAMBAR	v
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Hipotesis	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
1.5.1. Teoritis	4
1.5.2. Aplikatif	5
1.5.3. Metodologi	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Akne Vulgaris	6
2.1.1. Definisi.....	6
2.1.2. Epidemiologi.....	6
2.1.3. Etiopatogenesis	7
2.1.4. Manifestasi Klinis	13
2.1.5. Diagnosis Keparahan Akne Vulgaris.....	14
2.1.6. Penatalaksanaan	15
2.2. Mikrobiom	15
2.2.1. Defenisi Mikrobiom	15
2.2.2. Efektivitas topikal mikrobiom pada akne.....	15
2.3. Probiotik.....	16
2.3.1. Definisi	16
2.3.2. Manfaat Probiotik.....	18

2.4	Lactooccus ferment lysate	20
2.5	Sebumeter	21
2.6	ELISA.....	22
2.7	Kerangka Teori.....	24
2.8	Kerangka Konsep.....	25
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN		26
3.1.	Rancangan Penelitian	26
3.2.	Lokasi dan Waktu Penelitian	26
3.3.	Populasi Penelitian.....	27
3.4	Sampel Penelitian	27
	3.4.1 Jumlah Sampel	27
	3.4.2 Kriteria Sampel.....	28
3.5.	Ijin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	29
3.6.	Prosedur Kerja	29
3.7.	Alur Penelitian	32
3.8.	Identifikasi Variabel	33
3.9.	Definisi Operasional	33
3.10.	Alat dan Bahan.....	34
3.11.	Pengolahan dan Analisis Data	35
BAB VI. HASIL DAN PEMBAHASAN		36
4.1.	Hasil Penelitian.....	36
	4.1.0 Karakteristik Subjek Penelitian	37
	4.1.1 Sebumeter Pipi dan Dahi.....	38
	4.1.1 Kadar TNF-alfa.....	48
4.2.	Pembahasan	50
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN		62
5.1.	Kesimpulan	62
5.2.	Saran	62
5.2.	Ucapan Terima kasih	63
DAFTAR PUSTAKA		64
LAMPIRAN		70

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi ombine Acne Severity	13
Tabel 2. Rekomendasi <i>American Academy of Dermatology</i> 2016 untuk manajemen dan terapi pasien dengan akne vulgaris	13
Tabel 3. Korelasi antara probiotik dan acne vulgaris	20
Tabel 3.4 Karakteristik Jenis Kelamin Berdasarkan Derajat Keparahan Akne.....	37
Tabel 4.4 Perbandingan nilai rata-rata sebumeter pipi dengan pemberian placebo berdasarkan minggu pemakaian.....	38
Tabel 5.4 Perbandingan nilai rata-rata sebumeter pipi dengan pemberian <i>L.Ferment lysate</i> berdasarkan minggu	39
Tabel 6.4 Perbandingan sebumeter pipi pada kelompok <i>L.Ferment lysate</i> berdasarkan minggu 0 sampai minggu 8	40
Tabel 7.4 Perbandingan sebumeter pipi kelompok placebo dan kelompok <i>L.Ferment lysate</i> berdasarkan minggu pemakaian....	41
Tabel 8.4 Perbandingan sebumeter dahi pada kelompok placebo dan <i>L.Ferment lysate</i> berdasarkan minggu pemakaian	44
Tabel 9.4 Perbandingan sebumeter dahi kelompok placebo berdasarkan minggu pemakaian	44
Tabel10.4Perbandingan sebumeter dahi dengan pemberian gel <i>L.Ferment lysate</i> berdasarkan minggu pemakaian	46
Tabel11.4Perbandingan variabel kadar TNF α dengan penggunaan krim A dan B pada minggu 0 dan minggu ke 8	48

DAFTAR GRAFIK

Grafik 4.1.1. Fluktuasi minggu ke-8 sebumeter pipi pada kelompok placebo	39
Grafik 4.1.2. Penurunan kadar sebum pada pipi kelompok <i>L.Ferment lysate</i> pada minggu 0 hingga minggu ke-8.....	41
Grafik 4.1.3 Perbedaan kelompok placebo dan <i>L.Ferment lysate</i> pada sebumeter pipi pada minggu 0 sampai minggu ke 8	43
Grafik 4.1.4 Perbedaan kelompok placebo dan <i>L.Ferment lysate</i> pada sebumeter pipi pada minggu ke 8.....	44
Grafik 4.1.5 Perbedaan kelompok placebo dan <i>L.Ferment lysate</i> pada sebumeter dahi pada minggu ke 6	45
Grafik 4.1.6 Perbedaan sebumeter dahi dengan gel <i>L.Ferment lysate</i>	47
Grafik 4.1.7 Perbandingan sebumeter pipi dan dahi pada penggunaan gel A dan B <i>L.Ferment lysate</i> pada sebumeter dahi pada minggu ke 6	47
Grafik 4.1.8 Perbandingan kadar TNF α kelompok placebo dan <i>L.Ferment lysate</i> berdasarkan minggu	49
Grafik 4.1.9 Penurunan kadar TNF α dengan gel <i>L.Ferment lysate</i> dari minggu 0 hingga minggu ke 8	49
Grafik4.1.10Perbandingan perlakuan pada kelompok dengan kandungan <i>Latococcus Ferment Lysate</i> dengan kelompok dengan kandungan placebo.....	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peningkatan produksi sebum yang meningkat pada masa pubertas oleh aktivitas androgen.....	9
Gambar 2. Patofisiologi AV dengan peningkatan aktivitas Propriobaterium acnes	11
Gambar 3. Sebumeter SM 815.....	22

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Akne vulgaris (AV) adalah peradangan kronis dari unit folikel pilosebacea yang bersifat multifaktorial (Well, 2013). Gambaran klinis penyakit ini bervariasi seperti komedo, papul, pustule, nodul, dan kista. AV sering ditandai dengan adanya hiperkeratosis folikel epidermis, ekskresi sebum yang meningkat, kolonisasi *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) dan inflamasi (Tan et al, 2018).

AV merupakan penyakit kulit tersering dengan prevalensi sekitar 85% pada remaja dan dewasa muda (usia 18 – 25 tahun) (Bhate et al, 2013). Lebih dari 90% laki-laki dan 80% perempuan pernah mengalami akne vulgaris ketika mencapai usia 21 tahun (Saitta, 2011). Penyebab utama AV adalah proliferasi bakteri *Propionibacterium acnes* di sekitar unit pilosebacea. Studi terbaru juga menemukan adanya ketidakseimbangan dari felotipe sehingga menyebabkan disbiosis mikrobium kulit (Dréno, 2017). Hilangnya keragaman felotipe dari *P. acnes* menginduksi aktivitas imun *innate* dan mengeluarkan mediator proinflamasi seperti IL-12, IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) (Mohiuddin, 2019). Pada pembentukan lesi inflamasi AV, *P. acnes* mensekresi produk proinflamasi yang mengaktifkan keratinosit. TNF- α adalah salah satu sitokin pro-inflamasi yang berperan dalam proses respon inisiasi dan regulasi

respon inflamasi yang juga disekresi oleh keratinosit, selain IL-1 α . Selanjutnya, TNF- α memegang peranan penting pada inflamasi di folikel pilosebacea dan kemotaksis neutrofil PMN (Baz et al, 2008).

Mikrobiom mencakup berbagai macam organisme termasuk jamur, virus, gen dan metabolitnya, serta lingkungan sekitarnya. Mikrobiota berperan penting pada imunologi, hormonal, dan keseimbangan metabolisme dari host. Mikroba kulit menstabilkan barrier *host*, melawan patogen, aktivasi, dan modifikasi sistem imun *host* (Thiboutot et al, 2013). Pada AV, terdapat ketidakseimbangan mikrobiom sehingga jumlah bakteri komensal *P. acnes* meningkat. Saat ini, beberapa studi menunjukkan bahwa probiotik dapat menghambat *P. acnes* (Goodarzi et al, 2020).

Probiotik adalah sekelompok mikroorganisme hidup yang diberikan biasanya sebagai suplemen oral atau topikal berperan dalam meningkatkan fungsi barrier, melawan bakteri yang seharusnya tidak ada pada sistem, meregulasi sistem imun, serta menurunkan inflamasi pada kulit (Roudsari et al, 2015). Saat ini sudah banyak studi yang lebih dulu meneliti peran probiotik sistemik dalam pengobatan AV. Salah satu strain mikroorganisme yang banyak diteliti efeknya pada kulit adalah *Lactococcus Ferment Lysate*. Pemberian *Lactococcus Ferment Lysate* berkontribusi dalam memperbaiki kerusakan barrier kulit, mengurangi kulit sensitif, dan aktivasi sistem kekebalan *host*. Probiotik topikal yang mengandung strain *Lactococcus Ferment Lysate* juga dapat membantu mengurangi sitokin proinflamasi yang disebabkan oleh *P. acne*.

Pada studi klinis yang dilakukan (Reti dkk, 2021) pada 40 orang dengan akne vulgaris ringan hingga sedang, penggunaan mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus Ferment Lysate* selama 8 minggu menghasilkan perbaikan yang signifikan pada jumlah lesi akne dan tingkat kemerahan kulit dibandingkan dengan plasebo. Studi lain juga menunjukkan bahwa penggunaan mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus Ferment Lysate* dapat membantu mengurangi jerawat dan meningkatkan kondisi kulit pada pasien dengan akne vulgaris^{48,49}.

Dalam penelusuran jurnal baik secara online maupun manual, sampai saat ini masih terbatas penelitian yang menggunakan aplikasi topikal mikrobiom yang mengandung *Lactococcus Ferment Lysate* untuk mengobati Akne Vulgaris. Berdasarkan hal tersebut di atas maka perlu dilakukan penelitian Mikrobiom Topikal yang mengandung *Lactococcus Ferment Lysate* sebagai terapi Akne Vulgaris derajat sedang dan berat dalam menurunkan kadar TNF- α dan produksi sebum.

1.2. Rumusan Masalah

- a. Apakah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus Ferment Lysate* dapat memberikan gambaran penurunan kadar sebum?
- b. Apakah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus Ferment Lysate* dapat memberikan gambaran penurunan kadar inflamasi TNF- α ?

1.3. Tujuan Penelitian

a. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menilai efektivitas mikrobiom topikal

yang mengandung *Lactococcus Ferment Lysate* pada pengobatan akne vulgaris.

b. Tujuan Khusus

1. Menilai penurunan kadar sebum pada akne vulgaris setelah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus Ferment Lysate*.
2. Menilai penurunan kadar TNF- α pada vulgaris setelah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus Ferment Lysate*.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Mikrobiom topikal *Lactococcus Ferment Lysate* memberikan penurunan kadar sebum.
2. Mikrobiom topikal *Lactococcus Ferment Lysate* memberikan penurunan kadar inflamasi TNF- α .

1.5. Manfaat Penelitian

a. Teoritis

1. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menjadi bahan acuan terhadap penanganan kasus akne vulgaris.
2. Data efektifitas penggunaan mikrobiom terhadap akne vulgaris.
3. Menambah pengetahuan terhadap agen baru yang dapat digunakan sebagai penanganan akne vulgaris.

b. Aplikatif

1. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk meningkatkan pelayanan masyarakat dalam penanganan kasus akne vulgaris.
2. Pasien mendapatkan tambahan obat yang diaplikasikan untuk akne vulgaris.

c. Metodologi

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan dasar untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Akne Vulgaris

2.1.1. Definisi

Akne vulgaris (AV) atau seringkali dikenal dengan jerawat adalah peradangan kronis pada unit pilosebacea yang bersifat multifaktorial terutama disebabkan oleh sekresi sebum yang meningkat, sumbatan pada folikel rambut, dan kolonisasi *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) dan inflamasi (Well, 2013). Gambaran klinis penyakit ini bervariasi seperti papul, pustule, nodul, kista, serta komedo baik yang terbuka (*blackheads*) maupun yang tertutup (*whiteheads*). Berdasarkan efloresensinya, AV dikategorikan menjadi 2 yaitu lesi yang mengalami peradangan yaitu papul, pustule, dan nodul, serta bentuk non-inflamasi berupa komedo (Tan et al, 2018). Gambaran klinis akne lainnya dapat berupa jaringan parut yang sering berdampak pada keadaan psikologis pasien seperti hilangnya kepercayaan diri, depresi, dan kecemasan (Well, 2013).

2.1.2. Epidemiologi

AV merupakan penyakit kulit tersering dengan prevalensi sekitar 85% pada remaja dan dewasa muda (usia 18 – 25 tahun) (Bhate et al, 2013). Lebih dari 90% laki-laki dan 80% perempuan pernah mengalami akne vulgaris ketika mencapai usia 21 tahun (Saitta, 2011). Sebuah studi pustaka oleh Heng et al (2020) mencakup 35 studi yang dilakukan dari

tahun 1999 hingga 2019, onset AV memiliki korelasi dengan masa pubertas di mana produksi sebum meningkat, dengan insidensi tertinggi pada remaja dan insidensi terendah pada masa pre-pubertas. Setelah mencapai masa remaja akhir atau dewasa muda, prevalensi AV semakin menurun dengan semakin bertambahnya usia. Meskipun identik dengan masa pubertas pada remaja, AV dapat terus bertahan hingga usia dewasa. Sebuah studi epidemiologi di Jerman menemukan bahwa pada 64% partisipan usia 20-29 tahun dan 43% partisipan usia 30-39 tahun masih mengalami AV (Bathe, 2013).

Prevalensi akne beragam di berbagai negara. Sebuah studi potong lintang dengan 17.345 partisipan di enam kota di China, ditemukan prevalensi AV sebesar 8.1% dengan sebagian besar pasien berusia 19 tahun (47%) (Shen et al, 2012). Sebelas studi potong lintang di Taiwan, Malaysia, Singapore, Hong Kong, China, Korea, dan Jepang dari tahun 2000-2012 pada 19,538 partisipan berusia 6-25 tahun, prevalensi AV berkisar antara 9.8%-91.3% (Tan et al, 2015). Sembilan studi potong lintang di Eropa (1999-2013) pada 15,325 partisipan usia 0-35 tahun menemukan prevalensi AV di kisaran 0.1-82% (Bathe, 2013).

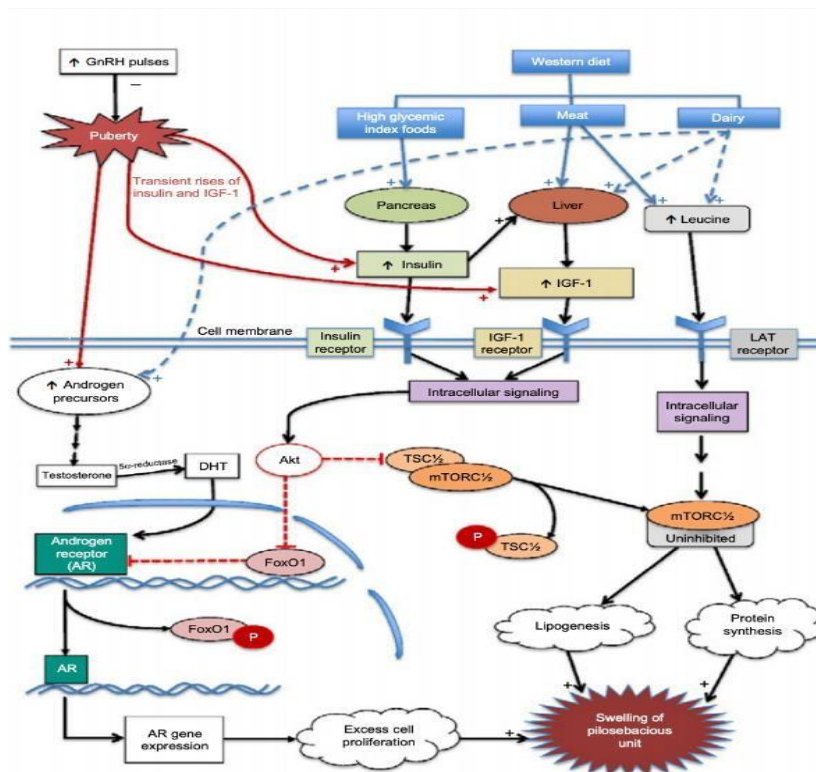
2.1.3. Etiopatogenesis

Seringkali, patofisiologi dari AV disebabkan oleh empat mekanisme utama berikut; produksi sebum yang

meningkat (*hyperseborrhea*) yang disertai dengan pembesaran kelenjar sebacea, deskuamasi sel epitel atau keratinisasi folikel yang abnormal, proliferasi dan kolonisasi bakteri di sekitar unit pilosebacea seperti *Propionibacterium acnes*, *Malassezia furfur*, dan *Staphylococcal*, serta peradangan kelenjar sebacea akibat aktivitas imun *innate* dan *acquired*. (Tan et al, 2018). Studi terbaru juga menemukan adanya peningkatan aktivitas proinflamasi pada mikrobiom per kutan (Dréno, 2017).

Peningkatan produksi sebum diinduksi oleh berbagai reseptor yang diekspresikan di kelenjar sebacea yaitu reseptor histamin yang diaktivasi oleh histamin, reseptor dihidrotestosteron (DHT) yang diaktivasi oleh hormone androgen, reseptor neuromodulator diinduksi terutama oleh substansi P, dan reseptor *corticotrophin-releasing hormone (CRH)* dicetuskan oleh stress. Studi terbaru menemukan tiga reseptor tambahan berperan dalam mengontrol produksi sebum dan diekspresikan di sebosit, yaitu reseptor leptin yang diaktivasi oleh leptin, reseptor IGF-1 yang distimulasi oleh gula, serta *peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)* α , β and γ yang diinduksi oleh asam lemak bebas dan kolesterol. Perubahan hormonal sebelum dan pada masa pubertas, yaitu usia 10-11 tahun pada perempuan dan usia 11-12 tahun pada laki-laki, berperan banyak dalam peningkatan sekresi hormon androgen. (Lynn et al, 2016) Selama masa pubertas, enzim di unit pilosebacea dapat mengonversi precursor testosterone yang diproduksi oleh testis laki-laki, sel indung telur perempuan, dan kelenjar adrenal, menjadi DHT. DHT berikatan dan

mengaktivasi reseptor intranuklearnya. Selain itu, reseptor intranuclearnya juga dapat diaktivasi oleh faktor transkripsi *Forkhead box protein O1* (*FoxO1*). (Melnik et al, 2010). Faktor transkripsi *FoxO1* ini dihambat oleh protein kinase Akt, komponen turunan dari kaskade setelah aktivasi reseptor *insulin*- dan *insulin-like growth factor 1* (*IGF-1*). Peningkatan kadar insulin dan IGF-1 sementara selama masa pubertas menghambat efek regulasi *FoxO1*. Hal ini menyebabkan reseptor androgen yang teraktivasi dapat meningkatkan produksi keratinosit dan sebum yang berlebihan. Peningkatan produksi sebum yang meningkat (*hyperseborrhea*) diduga oleh aktivitas androgen dapat dilihat di gambar 1 (Lynn et al, 2016).

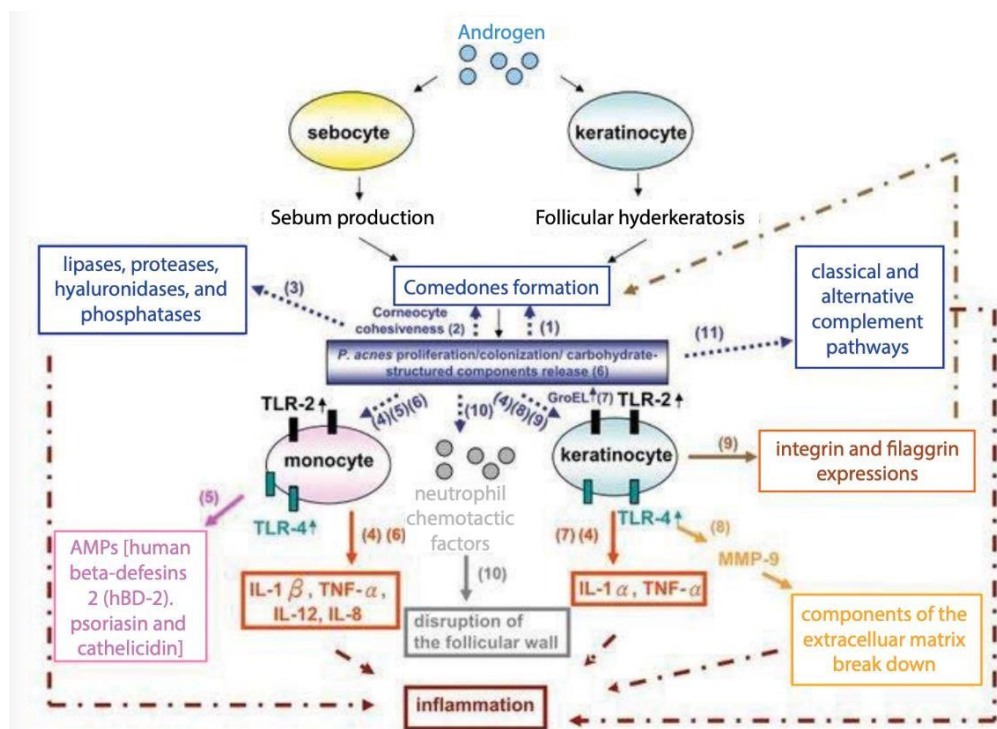


Gambar 1. Peningkatan produksi sebum yang meningkat (*hyperseborrhea*) pada masa pubertas oleh aktivitas androgen (Lynn et al, 2016)

Membrana basalis dari unit pilosebacea jika diinduksi oleh hormone androgen dapat berkembang menjadi sel sebacea dan keratinosit yang dapat memproduksi minyak dan rambut. Sel epitel skuamosa pada kanalis sentralis dari bagian folikel unit pilosebacea dapat distimulasi oleh hormone androgen dan berproliferasi. Ketika sel-sel yang terbentuk dari proliferasi ini tidak dapat melalui bagian infundibulum dari unit pilosebacea, kumpulan sel ini membentuk sumbatan sehingga terjadi peningkatan tekanan serta penurunan difusi oksigen ke sel-sel di bawahnya. Lingkungan anoksia ini mendukung pertumbuhan *Propionibacterium acnes*, yakni bakteri anaerob gram-positif berbentuk batang yang merupakan bagian dari normal flora di kulit. Selain itu, produksi sebum berlebih juga menjadi sumber nutrisi asam lemak untuk bakteri tersebut. Lesi akne meradang apabila terjadi distensi di dalam unit pilosebacea yang semakin meningkat dan akhirnya melampaui kapasitas retensi dari strukturnya menyebabkan ruptur folikel sehingga bagian tersebut terpajan oleh sistem imun. Sel darah putih kemudian mengenali lipoprotein dari patogen melalui *Toll-like receptor-2* dan *Toll-like receptor-4* menstimulasi keratinosit untuk mensekresikan interleukin 6 dan interleukin 8. Kaskade ini akan menimbulkan lesi inflamasi kemerahan dan rekrutmen dari mediator inflamasi lainnya, seperti IL-12, IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, dan TNF- α (Lynn et al, 2016). Patogenesis AV yang disebabkan oleh *P. acnes* dapat dilihat di gambar 2 (Mohiuddin, 2019).

Pada pembentukan lesi inflamasi AV, *P. acnes* mensekresi produk proinflamasi yang mengaktifkan keratinosit. TNF- α adalah salah satu sitokin

pro-inflamasi yang berperan dalam proses respon inisiasi dan regulasi respon inflamasi yang juga disekresi oleh sistem imun innate melalui monosit dan keratinosit melalui jalur TLR-2. Selanjutnya, TNF- α memegang peranan penting pada inflamasi di folikel pilosebacea dan kemotaksis neutrofil PMN (Baz et al, 2008).



Gambar 2. Patofisiologi AV dengan peningkatan aktivitas *Propionibacterium acnes* (Mohiuddin, 2019).

2.1.4. Manifestasi klinis

Lesi akne dapat bervariasi dari komedo, papul, pustul, kista, ataupun nodul. Selain bentuk inflamasi aktif, akne dapat menyebabkan terbentuknya *scarring* atau jaringan parut pada beberapa pasien. Jaringan parut terbentuk akibat proses penyembuhan luka yang terganggu. Pada sekitar 80% jaringan parut akibat AV ditemukan infiltrasi sel-sel inflamasi. Hampir

seluruh jaringan parut (99%) terbentuk dari lesi papul, pustul, dan lesi pasca inflamasi (Mohiuddin, 2019).

Filotipe bakteri *P. acnes* yang berbeda dapat mengaktivasi *innate immunity* pada epidermis dengan proses yang berbeda sehingga diduga berperan terhadap derajat keparahan AV yang berbeda-beda. Sel T CD4+ yang diduga berperan dalam percepatan resolusi lesi AV lebih sedikit ditemukan pada lesi awal pasien yang rentan terhadap pembentukan *scar*. Penampilan jaringan parut dapat memburuk dengan proses penuaan dan paparan sinar matahari (Mohiuddin, 2019).

2.1.5. Diagnosis keparahan akne vulgaris

Secara umum sistem penilaian derajat keparahan AV meliputi tipe lesi akne, jumlah lesi, lokasi anatomis, luasnya lesi, derajat keparahan bekas luka, serta kualitas hidup pasien dan parameter psikologis lainnya.

Secara klinis, manifestasi AV pada derajat ringan berupa komedo terbuka (*blackheads*) dan tertutup (*whiteheads*) dengan sedikit papul dan pustul. Komedo terbuka disebabkan oleh sumbatan dari bukaan pilosebacea oleh sebum pada permukaan kulit. Komedo tertutup disebabkan oleh sumbatan keratin dan sebum pada bukaan pilosebacea di bawah permukaan kulit. Semakin banyak minyak yang terbentuk, semakin tinggi kemungkinan bakteri berkembang-biak sehingga terjadi inflamasi. Lesi yang berat memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk membentuk jaringan parut atau *scar* (Mohiuddin, 2019).

Menurut sistem Lehmann, derajat keparahan AV dibagi menjadi tiga, yakni ringan dengan jumlah komedo <20 atau pustul <15 tanpa adanya kista dengan total lesi 20 buah; derajat sedang dengan jumlah komedo 20-100 atau pustul 15-50, kista <5, dengan total lesi 30-125; dan derajat berat dengan jumlah komedo >100 atau pustul >50, kista >5, dengan jumlah total lesi >125 buah (Lehmann et al, 2002).

Tabel 1. Klasifikasi *Combined Acne Severity* (Lehmann, 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

2.1.8. Tatalaksana

Pemberian terapi akne vulgaris dapat dilakukan secara farmakologis dan nonfarmakologis. Terapi farmakologis dan farmakologis dapat berupa terapi topikal yang diaplikasikan langsung pada kulit melalui berbagai sediaan, serta terapi sistemik atau oral (Tan et al, 2018). Beberapa agen terapi AV yang direkomendasikan oleh *American Academy of Dermatology* 2016 dapat dilihat di tabel 2.

Tabel 2. Rekomendasi *American Academy of Dermatology* 2016 untuk manajemen dan terapi pasien dengan akne vulgaris.

Rekomendasi	Kekuatan Rekomendasi	Nilai Bukti	Klasifikasi Penggunaan Obat pada Ibu Hamil menurut <i>FDA</i>	Penilaian Penggunaan Obat pada Ibu Laktasi	
				AAP classification system	LactMed
Terapi Topikal					

Benzoyl peroxide	A	I, II	C	Tidak dinilai	Risiko rendah
Antibiotik topikal (clindamycin and erythromycin)	A	I, II	B	Kompatibel	Dapat digunakan
Kombinasi antibiotik topikal dengan benzoyl peroxide	A	I			
Asam retinoat topikal (tretinoin, adapalene, dan tazarotene)	A	I, II	Tretinoin – C Adapalene – C Tazarotene – X	Tidak dinilai	Risiko rendah
Kombinasi asam retinoat topikal dan benzoyl peroxide/antibiotik topikal	A	I, II			
Asam azalea	A	I	B	Tidak dinilai	Risiko rendah
Dapsone	A	I, II	C	Kompatibel	Hindari pada pasien defisiensi enzim G6PD, bayi baru lahir/prematur
Asam salisilat	B	II	C	Tidak dinilai	Tidak dinilai
Antibiotik Sistemik					
Golongan Tetrasiklin (tetrasiklin, doksisisiklin, dan minosiklin)	A	I, II	D	Kompatibel	Dapat digunakan untuk pengobatan jangka pendek
Golongan Makrolid (azithromycin dan erythromycin)	A	I	B	Kompatibel	Dapat digunakan
Trimethoprim (dengan/tanpa sulfamethoxazole)	B	II	C	Kompatibel	Hindari pada janin jaundice, sakit, dan prematur
Agen Hormonal					

Kontrasepsi oral kombinasi	A	I	X	Kompatibel	Hindari < 4 minggu pascamelahirkan
Spirolactone	B	II, III	C	Kompatibel	Dapat digunakan
Kortikosteroid oral	B	II	C	Kompatibel	Dapat digunakan
Isotretinoin dosis konvensional	A	I, II	X	Tidak dinilai	Tidak ada rekomendasi
Terapi dosis rendah untuk akne derajat sedang	A	I, II	X	Tidak dinilai	Tidak ada rekomendasi

2.2. Mikrobiom

2.2.1. Definisi mikrobiom

Mikrobiom mencakup berbagai macam organisme termasuk jamur, virus, gen dan metabolitnya, serta lingkungan sekitarnya. Kata mikrobiota menggambarkan kelompok simbiosis komensal dan organisme patogen yang ditemukan pada lingkungan yang tepat. Mikrobiota berperan penting pada imunologi, hormonal, dan keseimbangan metabolisme dari host. Mikroba kulit menstabilkan barier *host*, melawan patogen, aktivasi, dan modifikasi sistem imun *host* (Thiboutot et al, 2013). Mikrobiota pada kulit memiliki peran penting dalam eksklusi kompetitif dari patogen-patogen agresif pada kulit dan juga dalam memproses protein-protein, asam lemak, dan sebum pada kulit (Cinque et al., 2011).

2.2.2. Efektifitas topikal mikrobiom pada akne

Pada AV, terdapat ketidakseimbangan mikrobiom sehingga jumlah bakteri komensal *P. acnes* meningkat. Saat ini, beberapa studi

menunjukkan bahwa topikal mikrobiom dapat menghambat *P. acnes* (Goodarzi et al, 2020). Beberapa topikal mikrobiom dapat berkontribusi dalam memodulasi mikroflora kulit melalui efek anti-toksin mikroba, memperbaiki sawar lipid, dan sistem imun kulit yang berpengaruh pada homeostasis kulit (Cinque et al., 2011). Pada studi oleh Sullivan et al (2009), penggunaan topikal yang mengandung *Lactobacillus* dapat mengurangi insiden lesi akne inflamasi dan lesi akne non-inflamasi setelah penggunaan selama lebih dari 2 bulan, sehingga diduga memiliki properti spektrum luas menghambat bakteri gram positif dan gram negatif.

2.3. Probiotik

2.3.1. Definisi probiotik

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang diberikan dalam jumlah adekuat sehingga memberikan efek dalam kesehatan terhadap pejamu (*host*) (Anon., 2006). *Gut homeostasis* diduga memiliki peran dalam status kesehatan kulit. Jenis diet yang dikonsumsi, usia, gaya hidup, interaksi antara mikroflora usus, dan kondisi patologis dapat memengaruhi mikroflora dalam usus tiap individu (Salminen et al., 2005). Keuntungan dari terapi probiotik adalah metode ini efisien dan relatif tidak memiliki efek samping.

Gaya hidup modern memengaruhi ekosistem usus secara negatif. Perubahan linear pada lingkungan atau gaya hidup dapat mengakibatkan perubahan yang non-linear pada flora usus sehingga dapat meningkatkan kerentanan terhadap penyakit kulit (Schmidt, 2004). Beberapa studi klinis menunjukkan bahwa pemberian probiotik memiliki efek sistemik yang

berefek lebih dari usus hingga ke kulit (Ouwehand et al., 2002, Guenche et al., 2006).

Beberapa studi eksperimental menunjukkan probiotik memberikan beberapa efek spesifik pada epitel usus dan sel imun dengan potensi antialergi (Caramia et al., 2008). Akhir-akhir ini juga probiotik topikal digunakan dalam pendekatan untuk pencegahan dan penanganan penyakit kulit, seperti akne, rosasea, infeksi jamur, infeksi bakteri, psoriasis, dan dermatitis (Cinque et al., 2011). Probiotik dapat memberikan efek benefisial pada kulit baik melalui terapi topikal ataupun melalui diet.

Mikroflora pada kulit memiliki peran penting dalam eksklusi kompetitif dari patogen-patogen agresif pada kulit dan juga dalam memproses protein-protein, asam lemak, dan sebum pada kulit (Cinque et al., 2011). Beberapa probiotik dapat berkontribusi dalam memodulasi mikroflora kulit, sawar lipid, dan sistem imun kulit yang berpengaruh pada homeostasis kulit (Cinque et al., 2011). Surveilans imun kulit diperlukan untuk mencegah infeksi dan juga untuk mendeteksi serta pertahanan terhadap karsinoma (Euvrard et al., 2003, Woods et al., 2005).

Beberapa jenis bakteri Gram positif telah berevolusi untuk hidup pada kondisi permukaan kulit. Bakteri-bakteri ini termasuk: Proprionibacteria (*P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum*), Staphylococcus negatif koagulase (*S. epidermidis*), Micrococcus, Corynebacteria, dan Acinobacter, serta beberapa spesies transien seperti, *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Bacillus* (Krutmann, 2009). Spesies bakteri

aerobik yang paling dominan di kulit adalah *S. epidermidis* (Grice et al., 2008). Spesies ini dapat memberikan efek positif pada kulit dan pembentukan respons imun bawaan, tetapi dapat memberikan efek negatif jika terjadi gangguan integritas pada kulit (Krutmann, 2009).

pH kulit dapat mengatur jumlah populasi bakteri pada permukaan kulit dan meregulasi sawar permeabilitas epidermis dan integritas dari stratum korneum (Feingold, 2007). Peningkatan dari pH di stratum korneum dihubungkan dengan beberapa kelainan kulit, seperti eksim, dermatitis atopik, dan dermatitis seboroik (Cinque et al., 2010). Pada penyakit-penyakit ini, peningkatan pH dapat memberikan efek negatif pada fungsi kulit sehingga memperberat kondisi pasien (Cinque et al., 2010).

2.3.2. Manfaat probiotik

Beberapa penelitian telah membahas tentang efek dari suplementasi probiotik untuk akne. Beberapa studi mengatakan tidak ada korelasi positif antara konsumsi produk susu yang difermentasi dengan akne (Adebamowo et al., 2008, Adebamowo et al., 2006, Adebamowo et al., 2005). Di sisi lain, beberapa studi menyatakan bahwa terdapat asosiasi antara akne dan *growth hormone* pada susu (Melnik and Schmitz, 2009). Akne dipengaruhi oleh IGF-1 (*insulin-like growth factor I*) dan IGF-I dapat diserap pada usus besar (Quadros et al., 1994). Probiotik akan menggunakan IGF-I selama proses fermentasi susu sehingga dapat menurunkan kadar IGF-I pada susu hingga 4 kali dibandingkan dengan *skim milk* (Kang et al., 2006).

Studi oleh Volvokva et al (2001) menunjukkan pemberian probiotik di samping pengobatan standar dapat meningkatkan kecepatan perbaikan klinis (Volkova et al., 2001). Penelitian oleh Kim et al (2010) menunjukkan konsumsi produk susu yang difermentasi oleh *Lactobacillus* dapat meningkatkan aspek klinis dari akne dalam 12 minggu. Minuman probiotik dapat menurunkan secara signifikan dari jumlah lesi yang berhubungan dengan penurunan dari produksi sebum (Kim et al., 2010).

Kang et al (2009) menemukan bahwa pemakaian losion topikal yang mengandung *Enterococcus faecalis* selama 8 minggu dapat menurunkan lesi inflamatori 50% lebih banyak dibandingkan dengan placebo (Kang et al., 2009). *S. salivarius* (salah satu mikrobiota oral di manusia) dapat mensekresi substansi mirip bacteriocin yang dapat menghambat aktivitas dari *P. acnes* (Bowe et al., 2006) serta beberapa jalur inflamasi sehingga dapat berperan sebagai modulator imun (Cosseau et al., 2008).

S. thermophilus dapat meningkatkan produksi dari seramid ketika digunakan pada kulit selama 7 hari sebagai gel (Di Marzio et al., 1999, Di Marzio et al., 2003, Di Marzio et al., 2008). Beberapa dari sfingolipid seramid, yang paling dikenal phytosfingosini, dapat memiliki efek antimikrobal terhadap *P. acne* dan efek langsung anti-inflamasi (Pavicic et al., 2007).

Substansi P mungkin dapat menjadi salah satu mediator inflamasi dan produksi sebum pada akne (Lee et al., 2008). Telah dilaporkan bahwa *B. longum* dan *L. paracasei* dapat mengatasi inflamasi pada kulit yang

dimediasi oleh substansi P. Gueniche et. al (2010) berhasil menunjukkan bahwa *L. paracasei* CNCM-I 2116 berhasil untuk mengurangi vasodilasi, edema, degranulasi sel mast, dan pengeluaran TNF- α yang dimediasi oleh substansi P dibandingkan dengan kelompok kontrol (Guéniche et al., 2010b, Gueniche et al., 2010a).

2.3. *Lactococcus ferment lysate*

Lactococcus ferment lysate merupakan jenis fermentasu probiotik bakteri gram positif dari *Lactococcus lactid*. (Nam et al.,2019). Menurut penelitian Kim et al *Lactococcus ferment lysate* dapat berefek baik pada akne vulgaris karena memiliki efek anti-inflamasi dan memperbaiki fungsi barier kulit. Penggunaan topikal *Lactococcus ferment lysate* pada wajah pasien akne derajat ringan mengurangi ukuran lesi dan kemerahan pada akne. Penggunaan *Lactococcus ferment lysate* secara in-vitro juga mengurangi pertumbuhan *C. acnes* dan produksi nitrit oksida yang mampu menginduksi proses inflamasi.

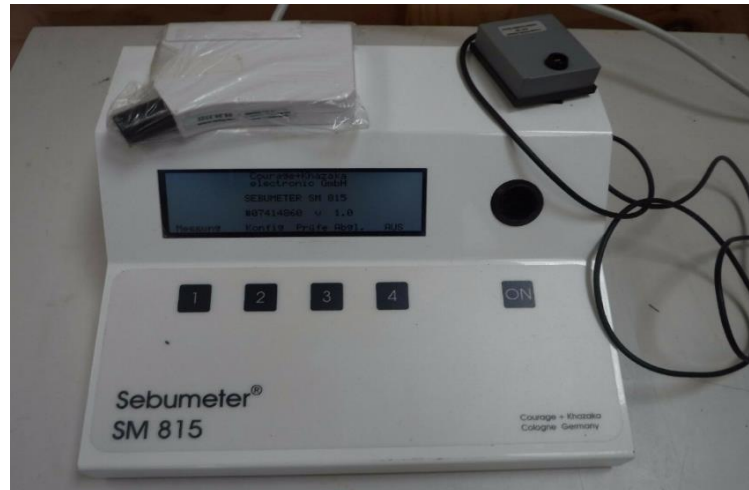
Tabel 3. Korelasi antara probiotik dan acne vulgaris

Key Microbes Involved	Potentially Beneficial Microorganisms	Main Mechanism of Action	Experimental Model
<i>C. acne</i> (hyper-colonization and dominance of virulent strains)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> [18]	Fermentation of glycerol (inhibition of <i>C. acnes</i> growth)	In vitro
	<i>Streptococcus salivarius</i> [166]	Production of bacteriocin-like inhibitory substance (inhibition of <i>C. acnes</i> growth)	In vitro
	<i>Lactococcus sp. HY449</i> [167]	Release of bacteriocin (inhibition of <i>C. acnes</i> growth)	In vitro
	<i>Streptococcus thermophiles</i> [169,170]	Increase in ceramide production, secondary antimicrobial activity (restoration of the skin barrier, inhibition of <i>C. acnes</i> growth)	In vivo, In vitro
	<i>Lactobacillus paracasei</i> [173,174]	Suppression of substance P-induced inflammation (reduction of inflammation)	Ex vivo
	<i>Enterococcus faecalis</i> [178]	Production of enterocins (inhibition of <i>C. acnes</i> growth)	In vivo
	<i>Lactobacillus plantarum</i> [179]	Production of antimicrobial peptides (inhibition of <i>C. acnes</i> growth)	In vivo

2.4. Sebumeter

Sebum merupakan campuran kompleks variable lipid seperti gliserida, asam lemak bebas, esterwax, squalene, ester kolesterol, dan kolesterol. Beberapa metode yang di gunakan dalam mengukur sebum adalah dengan metode grakne vulgarisimetrik menggunakan kaca putih susu, metode 'cigarette paper', fotometrik dan sebumeter. Metode dengan menggunakan sebumeter, lebih mudah di gunakan, cepat, dan merupakan metode yang tepat untuk evaluasi sebum. Metode ini tidak mengukursebum permukaan langsung, tapi mengukur perbedaan fotometrik film dalam perangkat setelah kontak dengan sebum permukaan baik langsung atau tidak langsung.

Sebumeter SM 815® (Courage & Khazaka Electronic Co, Cologne, Germany) terdiri dari sebuah kaset yang berisi gulungan plastik film dan kotak kecil dengan fotometer didalamnya. Pada saat film tersebut di aplikasikan ke kulit maka sebum akan di absorpsi selama 30 detik sehingga berubah transparan. Perubahan film menjadi transparan kemudian di ukur oleh fotometer yang terdapat di dalam kotak sebumeter, diukur secara otomatis dan cepat sehingga keluar hasil konsentrasi sebum dalam satuan microgram per sentimeter persegi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$). Seluruh prosedur ini membutuhkan waktu lebih dari 1 menit.



Gambar 3. Sebumeter SM 815

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).

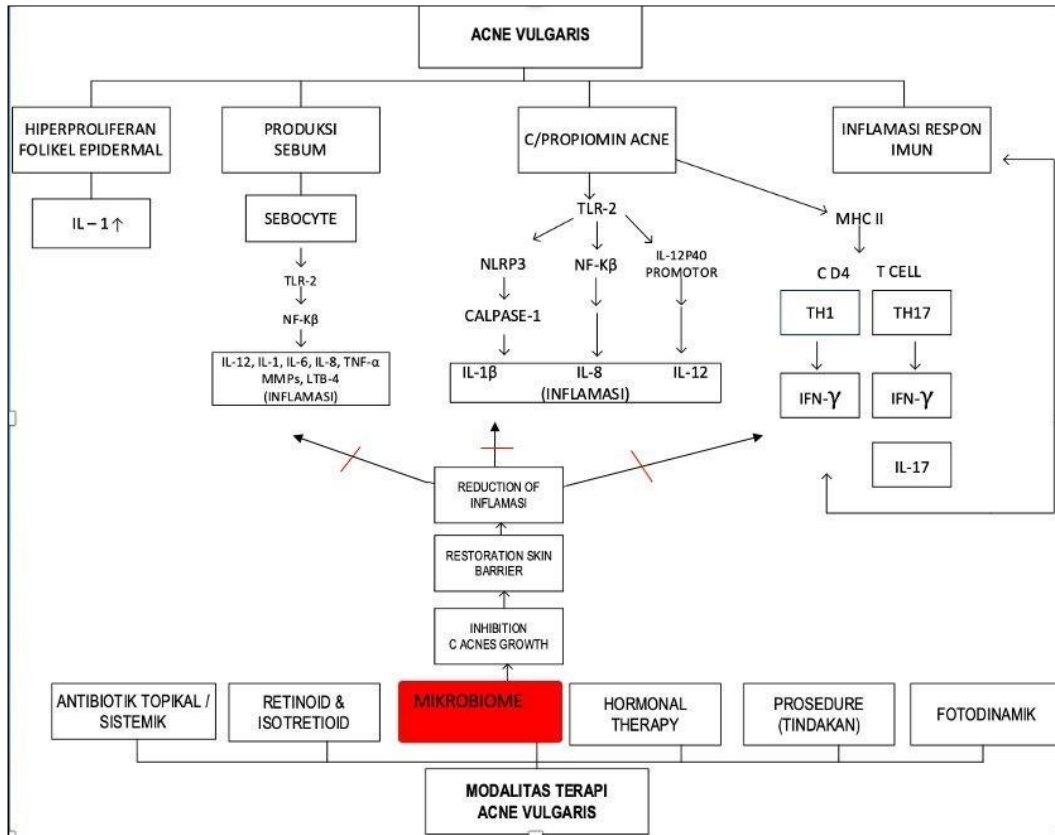
Sebagai metodologi, ELISA didasarkan pada beberapa kemajuan ilmiah penting yang paling penting adalah produksi antibodi antigen spesifik baik monoklonal maupun poliklonal. Kedua, pengembangan teknik radioimmunoassay telah menjadi tonggak sejarah. Dengan teknik ini, antibodi pendeteksi dapat diberi label 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).

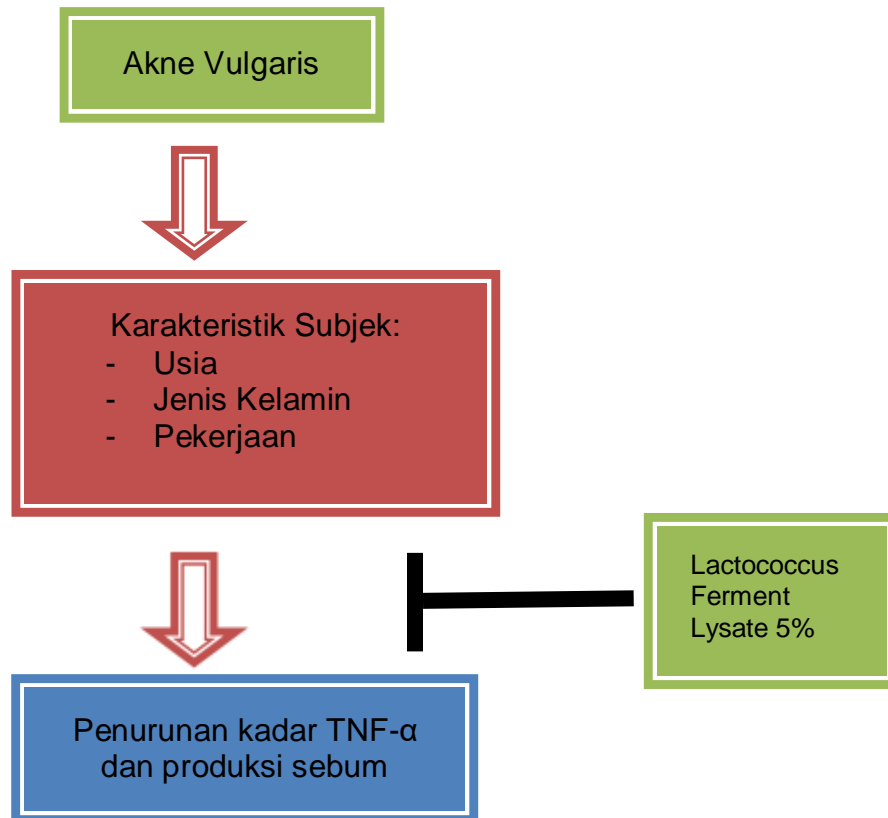
Secara umum, ELISA memiliki sensitivitas yang baik dengan batas deteksi / batas kuantifikasi (LOD / LOQ) hingga skala nanogram yang lebih rendah (Konstantinou, 2017).

Pemeriksaan kadar inflamasi termasuk TNF- α dapat dilakukan dengan menggunakan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* merupakan teknik pengujian serologi yang didasarkan pada prinsip interaksi antara antibody dan antigen. Prinsip kerja ELISA yaitu mereaksikan antigen dengan enzim sehingga terbentuk kompleks antigen-antibodi. Kompleks antigen-antibodi yang dilabel dengan enzim kemudian dipisahkan dari antigen dan antibodi yang bebas lalu di inkubasi dengan substrat. Substrat yang dipakai biasanya suatu substrat kromogenik yang tidak berwarna, kemudian menjadi berwarna apabila dihidrolisis oleh enzim yang diikat dan sesuai dengan kadar antibodi yang dicari (Yunus M et al, 2020).

2.6. Kerangka Teori



2.7. Kerangka Konsep



Keterangan :

Variable Independent



Variable Kontrol



Variable Dependent

