

KARYA AKHIR

**EFEKTIVITAS MIKROBIOM TOPIKAL YANG MENGANDUNG
LACTOCOCCUS FERMENT LYSATE DALAM MENURUNKAN
KADAR INTERLEUKIN-12 DAN SEBUM SEBAGAI PENGobatan AKNE
VULGARIS DERAJAT SEDANG-BERAT**

*EFFECTIVENESS OF TOPICAL MICROBIOM CONTAINING LACTOCOCCUS
FERMENT LYSATE IN REDUCING
INTERLEUKIN-12 AND SEBUM LEVELS
AS THE TREATMENT MODERATE-SEVERE ACNE VULGARIS*

ANITA BERLIANA

C115191008



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

2023

EFEKTIVITAS MIKROBIOM TOPIKAL YANG MENGANDUNG



***LACTOCOCCUS FERMENT LYSATE* DALAM MENURUNKAN
KADAR INTERLEUKIN-12 DAN SEBUM SEBAGAI PENGOBATAN AKNE
VULGARIS DERAJAT SEDANG-BERAT**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

ANITA BERLIANA

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

DEPARTEMEN DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN THESIS

**EFEKTIVITAS MIKROBIOM TOPIKAL YANG MENGANDUNG
LACTOCOCCUS FERMENT LYSATE DALAM MENURUNKAN
KADAR INTERLEUKIN-12 DAN SEBUM
SEBAGAI PENGOBATAN AKNE VULGARIS DERAJAT SEDANG-BERAT**

Disusun dan diajukan oleh:

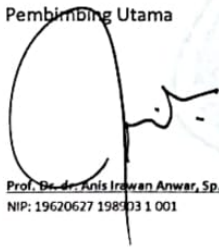
ANITA BERLIANA

Nomor Pokok: C115191008

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 198303 1 001

Pembimbing Anggota



Prof. Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP: 19740128 198303 2 002

Ketua Program Studi



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

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. dr. Hanani Rasvid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, FINASIM
NIP: 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : ANITA BERLIANA
No. Stambuk : C115191008
Program Studi : 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, Maret 2023

Yang menyatakan



ANITA BERLIANA

PRAKATA

Segala hormat, puji, dan syukur bagi Allah SWT atas seluruh berkat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis. Saya mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berperan selama saya menjalani program Pendidikan Dokter Spesialis I dan 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 Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, kepada Ketua Program Studi Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Khaeruddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV, kepada Prof. Dr. dr. Anis Irawan Anwar, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing 1 tesis saya, dan kepada Porf. Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing 2 tesis saya atas segala perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat serta masukan selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.



Saya juga mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM selaku pembimbing statistik/metode penelitian saya serta kepada penguji I dan penguji 2, penguji 3 tesis saya, Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV,FAADV dan Prof. Dr. Muh Nasrum massi PhD, Sp.MK, atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan beliau sekalian dibalas berkah yang berlimpahan dari Allah SWT.

Saya juga ingin mengucapkan terima kasih dan rasa hormat kepada guru panutan saya yang sangat baik hati yang selalu memberikan support kepada saya Dr. dr. Muji Iswanty, Sp.KK(K), SH, MH, C.Med dan terima kasih kepada PT. Dion Farma Abadi yang telah membantu terselenggaranya penelitian ini dengan memberikan preparat topikal gel A yang berisi placebo dan gel B yang mengandung mikrobiom *Lactococcus Ferment Lysate*.

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 lancar, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi era globalisasi mendatang.

Terima kasih tak terhingga saya haturkan kepada orang tua saya yang tercinta Bapak Alm. H. Tabri, S.Sos dan ibu saya Hj. Nilahartiah, S.Pd atas segala cinta, kasih sayang, doa, dukungan baik moril

maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat, dari saya lahir hingga sekarang. Saya panjatkan doa kepada Allah SWT agar ibu tercinta saya senantiasa dilimpahkan keberkahan, kesehatan, rezeki yang baik, umur panjang dan kebaikan yang tak pernah putus. Kepada Allah SWT saya memohon bisa disampaikan salam buat Almarhum Bapak saya, semoga di surga Alm. Bapak bisa bangga melihat keberhasilan pencapaian anakmu sampai ke titik ini. Kepada suami tercinta dr. Zesmarhchis dan anak saya tercinta Al Hadziq Zesan Syadid, kakak saya Avit Nopriandi, SH, dan adek saya M. Ade Theo Tri Haspian, SH serta seluruh keluarga besar saya yang telah mendampingi saya serta memberikan dukungan doa serta ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti dalam menyelesaikan pendidikan ini. Saya ucapkan banyak terima kasih atas support dan semangatnya hingga saya sampai pada titik ini. Penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya saya berikan kepada anak saya Zesan anak mommy yang tersayang atas kasih sayang, pengorbanan, kesabaran, pengertian, dukungan, dan doanya selama mommy menjalani pendidikan ini.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin saya ucapkan terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan doa selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terkhusus kepada sahabat seperjuangan dr. Indah dan dr. Novita, adek junior saya dr. Azhari, dr. Kiki, dr. Anya serta teman-

teman Hightoltage serta orang-orang yang baik yang telah memberikan perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini.

Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tapi telah membantu dalam proses pendidikan penulis dan telah menjadi inspirasi dan peajaran berharga bagi penulis. Doa terbaik terpanjatkan agar kiranya Allah SWT memberi balasan untuk setiap amalan dan masukan dalam proses pendidikan ini. Semoga Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita.

Makassar, Maret 2023

ANITA BERLIANA



ABSTRAK

ANITA BERLIANA. *Efektivitas Mikrobiom Topikal yang Mengandung Lactococcus Ferment Lysate dalam Menurunkan Kadar Interleukin-12 dan Sebum sebagai Pengobatan Akne Vulgaris Derajat Sedang-Berat (dibimbing oleh Anis trawan Anwar dan Fanda Tabri).*

Akne vulgaris adalah suatu penyakit kulit inflamasi yang melibatkan unit pilosebacea. Patogenesis akne bersifat multifaktorial, melibatkan empat faktor kunci dengan mekanisme yang saling terkait, yaitu peningkatan produksi sebum yang berlebihan, hiperkeratinisasi infundibulum folikel pada saluran pilosebacea, kolonisasi *cutibacterium acnes*, dan inflamasi. Pergeseran ketidakseimbangan mikrobioma (disbiosis) kulit berupa hiperkolonisasi *cutibacterium acnes* dapat memicu respons inflamasi. Penelitian ini bertujuan menilai efek terapi mikrobiom topikal yang mengandung *lactococcus ferment lysate* pada akne vulgaris. Rancangan penelitian ini menggunakan desain penelitian *true-experimental, double-blind, pre- and posttreatment randomized controlled clinical trial*. Penelitian dilakukan di Unit Rawat Jalan Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, dan Rumah Sakit jejaring Makassar. Pengujian (*running*) sampel dilakukan di Unit Laboratorium Penelitian Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dengan metode ELISA. Jumlah sampel 70 orang, yaitu kelompok plasebo berjumlah 35 subjek dan kelompok *lactococcus ferment lysate* 35 subjek. Hasil penelitian menunjukkan penurunan kadar interleukin 12 (IL-12) pada akne vulgaris di kelompok perlakuan menggunakan mikrobiom yang mengandung *lactococcus ferment lysate* lebih besar dibandingkan penurunan kadar IL-12 pada kelompok plasebo. Penurunan kadar sebum di dahi dan pipi pada akne vulgaris di kelompok perlakuan menggunakan mikrobiom yang mengandung *lactococcus ferment lysate* lebih besar dibandingkan penurunan kadar sebum pada kelompok plasebo. Didapatkan adanya perubahan signifikan pada minggu ke-4, minggu ke-6, dan minggu ke-8 pada kadar sebum di pipi pada kelompok *lactococcus ferment lysate*. Disimpulkan bahwa efektivitas mikrobiom yang mengandung *lactococcus ferment lysate* dapat menurunkan kadar IL-12 dan sebum sehingga terapi mikrobiom yang mengandung *lactococcus ferment lysate* ini memungkinkan sebagai terapi *adjuvant* pengobatan akne vulgaris.

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



ABSTRACT

ANITA BERLIANA. *The Effectiveness of Topical Microbiom Containing Lactococcus Ferment Lysate in Reducing Interleukin-12 and Sebum Level as the Treatment of Medium-Severe Acne Vulgaris* (supervised by Anis Irawan Anwar and Farida Tabri)

Acne vulgaris is an inflammatory skin disease involving pilosebaceous unit. The pathogenesis of acne is multifactorial, involving four key factors with interrelated mechanisms, i. e. the increase of excessive sebum production, hyperkeratinization of the follicular infundibulum in the pilosebaceous duct, colonization of cutibacterium acnes, and inflammation. Shifts in skin microbiome imbalance (dysbiosis) in the form of hypercolonization of Cutibacterium acnes can trigger an inflammatory response. The aim of this study is to assess the effect of topical microbiome therapy containing Lactococcus ferment lysate on acne vulgaris. The research design used was a true-experimental, double-blind, pre- and post-treatment randomized controlled clinical trial design. The research was conducted at the Outpatient Unit of Hasanuddin University Teaching Hospital, Dr. Wahidin Sudirohusodo, and Makassar Network Hospitals. Testing/running samples were carried out at the Research Laboratory Unit of Hasanuddin University Teaching Hospital using ELISA method. The number of samples was 70 people, i. e. placebo group totaling 35 subjects and lactococcus ferment lysate group 35 subjects. The results show that the decrease in interleukin 12 (IL-12) levels in acne vulgaris in treatment group using a microbiome containing Lactococcus ferment lysate is greater than the decrease in interleukin-12 levels in placebo group. The reduction in sebum level on the forehead and cheeks in acne vulgaris in treatment group using a microbiome containing Lactococcus ferment lysate is greater than the reduction in sebum level in placebo group. There are significant changes on week 4, week 6, and week 8 in sebum level on the cheeks in Lactococcus ferment lysate group. In conclusion, the effectiveness of the microbiome containing Lactococcus ferment lysate can reduce the levels of IL-12 and sebum, so microbiome therapy containing Lactococcus ferment lysate is possible as an adjuvant therapy for the treatment of acne vulgaris.

Keywords: acne vulgaris, microbiome, lactococcus ferment lyaste, sebum



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GRAFIK	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	6
1.3.1. Tujuan Umum	6
1.3.2. Tujuan Khusus	6
1.4. Hipotesis Penelitian	6
1.5. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Akne Vulgaris	8



2.1.1.	Definisi.....	9
2.1.2.	Epidemiologi.....	10
2.1.3.	Etiopatogenesis.....	10
2.1.4.	Manifestasi klinis.....	18
2.2.	Mikrobiom.....	19
2.3.	Lactococcus ferment lysate.....	22
2.4.	Interleukin-12.....	22
2.5.	Sebumeter.....	26
2.6	ELISA.....	27
2.7.	Kerangka Teori.....	29
2.8.	Kerangka Konsep.....	29

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1.	Rancangan Penelitian.....	31
3.2.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	31
3.3.	Populasi Penelitian.....	31
3.4.	Sampel Penelitian.....	31
3.4.1.	Jumlah Sampel.....	31
3.4.2.	Kriteria Sampel.....	32
3.5.	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	33
3.6.	Alat dan Bahan.....	33
3.7.	Prosedur Penelitian.....	34
	Tahap persiapan.....	34
	Penjelasan dan penandatanganan persetujuan.....	34
	Teknik pelaksanaan.....	35

Tahap penyelesaian.....	36
3.8. Alur Penelitian.....	37
3.9. Identifikasi Variabel.....	37
3.10. Definisi Operasional.....	38
3.11. Pengolahan dan Analisis Data.....	38

BAB IV HASIL PENELITIAN

4.1 karakteristik subjek penelitian.....	33
4.2 Perbandingan kadar IL-12 kelompok Placebo dan kelompok Lactococcus ferment lysate Sebelum perlakuan pada minggu ke-0 (W0) dan sesudah perlakuan pada minggu ke-8 (W8).....	35
4.3 Perbandingan kadar IL-12 kelompok placebo pada minggu ke-0 (W0) dan minggu ke-8 (W8).....	36
4.4 Perbandingan IL-12 Kelompok Lactococcus ferment lysate pada minggu ke-0 (W0) dan minggu ke-8 (W8).....	36
4.5 Kadar Sebumeter pada Dahi.....	38
4.6 Uji per minggu kadar sebumeter kelompok placebo dan kelompok Lactococcus ferment lysate pada daerah Dahi.....	39
4.7 Kadar Sebumeter pada Pipi.....	41.
4.8 Perbandingan nilai sebumeter Pipi antara kelompok placebo dan kelompok Lactococcus ferment lysate.....	43

BAB V PEMBAHASAN

5.1. Karakteristik subjek penelitian.....	46
5.2 Perbandingan kadar IL-12 kelompok placebo dan kelompok Lactococcus ferment lysate Sebelum perlakuan minggu ke-0 (W0)	

dan sesudah perlakuan minggu ke-8 (W8).....	47
5.3 Kadar Sebumeter pada Dahi dan Pipi.....	51
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	56
6.1 Kesimpulan.....	56
6.2 Saran.....	56
DAFTAR PUSTAKA.....	58



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Combined Acne Severity	19
Tabel 2. Karakteristik Kelompok placebo dan Kelompok Lactococcus ferment lysate.....	40
Tabel 3. Uji T berpasangan Kelompok placebo dan kelompok Lactococcus ferment lysate.....	41
Tabel 4. hasil uji Paired Sample T Test Kelompok placebo.....	42
Tabel 5. Uji Paired Sample T Test kelompok Lactococcus ferment lysate.....	43
Tabel 6. Uji T tes tidak berpasangan.....	45
Tabel 7. Uji T test berpasangan kelompok placebo per minggu (W0-W8) pada dahi.....	46
Tabel 8. Uji Wilcoxon kadar sebumeter kelompok Lactococcus ferment lysate per minggu (W0-W8) pada dahi.....	46
Tabel 9. Uji Friedman pada kelompok placebo pada Pipi.....	49
Tabel 10. Tabel uji anova kelompok Lactococcus ferment lysate pada Pipi	49
Tabel 11. Uji T berpasangan Perbandingan nilai sebumeter Pipi antara kelompok placebo dan kelompok Lactococcus ferment lysate.....	50
Tabel 12. Uji Wilcoxon.....	51
Tabel 13. Uji T Test Berpasangan kelompok Lactococcus ferment lysate pada Pipi.....	51



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Sebumeter SM 815®	27
Gambar 2. Kerangka Teori.....	29
Gambar 3. Kerangka Konsep.....	30
Gambar 4. Alur Penelitian.....	37
Gambar 5. selisih nilai (Delta) IL-12 kelompok placebo dan kelompok Lactococcus ferment lysate.....	43
Gambar 6. Kadar IL12.....	44
Gambar 7. Perbandingan nilai sebumeter Dahi kelompok placebo dan kelompok Lactococcus ferment lysate.....	47
Gambar 8. Nilai Sebumeter.....	47
Gambar 9. selisih nilai (Delta) kadar sebum kelompok placebo dan kelompok Lactococcus ferment lysate.....	48
Gambar 10. Perbandingan nilai sebumeter pipi pada kelompok placebo dan kelompok Lactococcus ferment lysat.....	50
Gambar 11. selisih nilai (Delta) sebumeter kelompok placebo dan kelompok Lactococcus ferment lysate pada Pipi.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Persetujuan Etik.....	79
Lampiran 2. Alat dan Bahan.....	80
Lampiran 3. Inform Consent.....	81
Lampiran 4. Kuisisioner Penelitian.....	83
Lampiran 5. Data Sampel.....	87



DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/ Singkatan Arti dan Keterangan

AV	: Acne Vulgaris
<i>C.acnes</i>	: <i>Cutibacterium acnes</i>
DHEA	: Dehidroepiandrosterone
DHT	: Dihidrotosteron
HSD	: Hidroksisteroid dehydrogenase
IL	: Interleukin
IL-1 α	: Interleukin 1 α
LAB	: <i>Lactic acid bacteria</i>
LH	: Hormon luteinizing
NLRP	: Nod-like receptor protein
Th	: T helper
TLR	: Toll Like Reseptor
TNF- α	: Tumor Necrosis factor-alpha

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kulit merupakan lapisan epitel terbesar dan berfungsi sebagai pelindung tubuh dengan cara mencegah penguapan cairan tubuh dan melindungi dari zat lingkungan yang berbahaya. Selain fungsi kulit sendiri sebagai garis pertahanan pertama melawan zat asing, kulit adalah rumah bagi beragam populasi mikroba. Sebagian besar mikroba kulit ini adalah komensal atau transien nonpatogen. Bakteri komensal epidermal berperan sebagai peran penting untuk menjaga kesehatan kulit dengan mencegah kolonisasi pathogen bakteri, mengatur pH kulit, dan berkontribusi terhadap respon imun. Beberapa kelainan kulit dapat disebabkan jika terjadi ketidakseimbangan antara komensal dan bakteri patogen, redundansi mikrobiom kulit dianggap penting untuk menjaga kondisi kulit pada manusia yang sehat. (TSUJI, Ryohei, et al, 2014)

Akne vulgaris atau yang lebih dikenal dengan jerawat adalah penyakit radang kronis pada unit pilosebaceus, merupakan salah satu penyakit kulit yang paling umum, dan terjadi paling sering pada kulit dengan kelenjar sebaceus yang banyak seperti wajah, punggung, dan dada (Picardo et al, 2017). Gejala klinis akne vulgaris berupa lesi polimorf antara lain komedo, papul, pustul, nodul, dan kista, yang dapat disertai rasa gatal atau rasa nyeri, dan adanya keluhan kosmetik. Akne muncul

terutama pada awal remaja dan seringkali berlanjut pada awal masa dewasa, yang dapat memberikan efek negatif terhadap kualitas hidup (Ayudianti et al, 2014).

Angka kejadian akne vulgaris mempengaruhi sampai 85% remaja dan orang dewasa muda berusia 12-25 tahun, dengan lesi predominan adalah komedo dan papul. Akne sudah timbul pada anak usia 9 tahun namun puncaknya pada laki-laki terutama usia 17-18 tahun sedangkan wanita pada usia 16-17 tahun. Akne seringkali berlanjut hingga dewasa, dengan 26% wanita dan 12% pria dilaporkan menderita akne di usia 40-an (Zaenglein, 2018). Prevalensi akne pada remaja lebih tinggi pada pria, akan tetapi pada dewasa lebih tinggi pada wanita. Angka prevalensi pada dewasa dilaporkan sebanyak 64% pada usia 20 an dan 43% pada usia 30an. Sesudah usia 50 tahun, 15% wanita dan 7% pria dilaporkan menderita akne. (Carolyn Goh et al, 2019)

Patogenesis akne bersifat multifaktorial, melibatkan empat faktor kunci dengan mekanisme yang saling terkait yaitu peningkatan produksi sebum yang berlebihan, hiperkeratinisasi infundibulum folikel pada saluran pilosebacea, kolonisasi *Propionibacterium acnes*, dan inflamasi (Zaenglein, 2018).

Banyak faktor yang berperan dalam patogenesis Akne Vulgaris, salah satu di antaranya mikrobioma kulit. 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 akne 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)

Cutibacterium acnes (*C.acnes*) yang sebelumnya disebut *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) banyak ditemukan pada pasien akne vulgaris. *Cutibacterium acnes* adalah salah satu faktor kunci yang terlibat dalam patogenesis akne vulgaris. Pergeseran keseimbangan mikrobioma pada kulit dipercaya menyebabkan kolonisasi *Cutibacterium acnes* yang memainkan peran utama dalam patogenesis akne 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-12, IL-8, dan TNF- α yang diinduksi *C. acnes* dalam monosit telah terbukti melibatkan *Toll like reseptor* (TLR) yang diekspresikan pada makrofag yang mengelilingi folikel sebacea lesi jerawat, serta di epidermis dari lesi inflamasi akne vulgaris.(Rocha and Bagatin, 2018)

Penyebab akne 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 akne vulgaris. Terapi antibiotik seperti makrolida, klindamisin, dan tetrasiklin, dengan target *P. acnes* telah lama menjadi terapi utama Akne vulgaris karena dapat memengaruhi komposisi mikrobioma kulit. Seiring dengan meningkatnya resistensi antibiotik, pengetahuan tentang mikrobioma kulit terkait Akne vulgaris menjadi sangat relevan dan penting untuk menjadi dasar alternatif pilihan terapi. (Reti anggreini et al, 2021)

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 akne vulgaris saat ini difokuskan pada pemulihan kembali diversitas mikrobiom untuk mengembalikan kondisi seimbang pada kulit. (Woo and Sibley, 2020)

Strain mikrobiom yang paling umum digunakan dan dipelajari hingga saat ini adalah *Lactobacillus*, *Lactococcus* dan *Bifidobacterium*. Uji klinis pertama yang mengevaluasi efek mikrobiom pada akne 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). Sebuah studi menunjukkan kemampuan *Lactococcus ferment lysate* menekan peradangan yang diinduksi oleh substansi P dalam kulit manusia. Substansi P juga memiliki peran dalam produksi sebum dan proses inflamasi pada Akne vulgaris, penekanannya oleh *Lactococcus ferment lysate* menunjukkan bahwa mikrobiom memiliki peranan dalam pengobatan Akne vulgaris. (Lee et al., 2019). *Lactococcus ferment lysate* juga memiliki efek untuk mengurangi pertumbuhan *C. Acness* dan mampu memproduksi nitrit oksida yang mampu mengurangi derajat keparahan akne. (Kim et al. , 2019)

Berdasarkan uraian diatas maka perlu dilakukan uji untuk menilai efek terapi mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus ferment lysate* pada Akne 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-12?

2. Apakah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus ferment lysate* dapat memberikan gambaran penurunan kadar sebum?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

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

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai penurunan kadar IL-12 pada akne vulgaris setelah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus ferment lysate*
2. Menilai penurunan kadar sebum pada akne 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-12
2. Mikrobiom topikal yang mengandung *Lactococcus ferment lysate* menurunkan kadar sebum

1.5. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritik
 1. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menjadi bahan acuan terhadap penanganan kasus akne vulgaris kulit.

2. Data efektifitas penggunaan mikrobiome terhadap akne vulgaris
 3. Menambah pengetahuan terhadap agen baru yang dapat digunakan sebagai penanganan akne vulgaris
2. Manfaat aplikatif
1. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk meningkatkan pelayanan masyarakat dalam penanganan kasus akne vulgaris kulit.
 2. Pasien mendapatkan tambahan obat yang diaplikasikan untuk akne vulgaris
3. Manfaat metodologi
- Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan dasar untuk penelitian selanjutnya.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Akne Vulgaris

Akne vulgaris (AV) atau jerawat adalah dermatosis inflamasi kronis yang ditandai dengan adanya komedo terbuka atau tertutup (*blackheads* dan *whiteheads*) dan lesi inflamasi, termasuk papul, pustul, nodul dan kista. Akne adalah penyakit kulit yang umum terutama pada remaja dan dewasa muda, namun dapat terjadi pada semua kelompok umur. Seringkali terdapat morbiditas fisik dan psikologis yang signifikan, seperti jaringan parut permanen, *self image* yang buruk, depresi, dan kecemasan (Zaenglein et al, 2016).

Akne 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 akne vulgaris. (Szegedi et al., 2019)

Kolonisasi oleh *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) yang sebelumnya disebut *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) banyak ditemukan pada pasien akne 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 akne vulgaris dengan memunculkan respon inflamasi.(Carolyn Goh et al., 2019)

2.1.1. Definisi

Akne vulgaris (AV) adalah penyakit inflamasi kulit kronik yang mengenai unit pilosebacea, mengakibatkan kelainan non-inflamasi berupa komedo terbuka (*blackhead*) dan komedo tertutup (*whitehead*) serta tanda inflamasi berupa papul, pustul, dan nodul. (DAS et al,2014)

Akne 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)

Akne 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. 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)

2.1.2. Epidemiologi

Akne vulgaris adalah masalah kulit yang sering terjadi pada remaja dan orang dewasa muda dengan manifestasi penyakit ringan hingga berat (Goodarzi et al., 2020). Akne 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 akne vulgaris derajat berat, sedangkan akne vulgaris ringan lebih sering terjadi pada populasi kulit putih. Secara umum, populasi dengan kulit lebih gelap juga cenderung mengalami hiperpigmentasi. Akne vulgaris juga dapat ditemukan pada neonatus tetapi dalam kebanyakan kasus, sembuh secara spontan.(Ozcelik et al., 2018)

2.1.3. Etiopatogenesis

Timbulnya akne vulgaris dipengaruhi oleh banyak faktor seperti kondisi kulit, kebersihan, gaya hidup, hormon, stres, termasuk ketidakseimbangan mikrobiota di permukaan kulit. (Mottin & Suyenaga, 2018) Akne vulgaris bisa timbul dari kombinasi faktor genetik dan

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

Penyebab pasti timbulnya akne vulgaris sampai saat ini belum diketahui. Patogenesis akne vulgaris multifaktorial, tetapi terdapat empat faktor yang terbukti berkontribusi pada perkembangan akne (Petkova et al, 2018). Faktor-faktor tersebut antara lain:

- 1) Hiperproliferasi folikel epidermal

Diduga terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi hiperproliferasi keratinosit, yaitu stimulasi androgen, penurunan asam linoleat, dan peningkatan aktifitas interleukin-1 α (IL-1 α). Terdapat perubahan pola keratinisasi folikel sebacea, sehingga menyebabkan stratum korneum bagian dalam dari duktus pilosebaceus menjadi lebih tebal dan lebih melekat dan akhirnya akan menimbulkan sumbatan pada saluran folikuler. Bila aliran sebum ke permukaan kulit terhalang oleh masa keratin tersebut, maka akan terbentuk mikrokomedo dimana mikrokomedo ini merupakan suatu proses awal dari pembentukan lesi akne yang dapat berkembang menjadi lesi non-inflamasi maupun lesi inflamasi. Proses keratinisasi ini dirangsang oleh androgen, sebum, asam lemak bebas dan skualen seiring dengan menumpuknya material keratin, dinding folikel melebar dan bertambah tipis. Secara bersamaan, kelenjar

sebasea menjadi atrofi dan berganti menjadi sel epitel (Zaenglein et al, 2017).

2) Meningkatnya produksi sebum

Kelenjar sebaseus dikendalikan terutama oleh androgen, dengan pengaruh tambahan dari hormon dan neuropeptida lainnya. Androgen diproduksi baik di luar unit pilosebaceus, terutama oleh kelenjar gonad dan adrenal, dan secara lokal di dalam kelenjar sebaseus melalui aksi enzim yang memetabolisme androgen seperti 3β -hidroksisteroid dehidrogenase (HSD), 17β -HSD dan 5α -reduktase. Reseptor androgen, yang ditemukan di sel-sel lapisan basal kelenjar sebaseus dan selubung luar akar folikel rambut, responsif terhadap testosteron dan 5α -dihidrotestosteron (DHT), androgen yang paling kuat. DHT memiliki afinitas 5-10 kali lebih besar daripada testosteron untuk reseptor androgen dan dianggap sebagai androgen utama yang memediasi produksi sebum (Zaenglein et al, 2017).

Dampak androgen pada aktivitas kelenjar sebaceous dimulai selama periode neonatal. Sejak lahir hingga usia sekitar 6-12 bulan, bayi laki-laki mengalami peningkatan kadar hormon luteinizing (LH), yang merangsang produksi testosteron testis. Selain itu, bayi laki-laki dan perempuan menunjukkan peningkatan kadar dehidroepiandrosterone (DHEA) dan DHEA sulfat (DHEAS) sekunder untuk penghasil androgen yang besar di kelenjar adrenal yang terlibat selama tahun pertama kehidupan. Dari catatan, aktivitas kelenjar sebaseus pada bayi bukan karena stimulasi hormonal ibu persisten, seperti yang sebelumnya dihipotesiskan. Baik produksi androgen testis dan adrenal menurun secara

substansial pada usia 1 tahun dan tetap pada titik terendah yang stabil sampai adrenarke. Dengan timbulnya adrenarke, biasanya pada usia 7-8 tahun, kadar DHEAS yang bersirkulasi mulai meningkat karena produksinya oleh kelenjar adrenal. Hormon ini dapat berfungsi sebagai prekursor untuk sintesis androgen yang lebih kuat dalam kelenjar sebaceous. Peningkatan kadar serum DHEAS pada anak-anak praremaja berhubungan dengan peningkatan produksi sebum dan seringkali perkembangan awal dari jerawat komedonal. Meskipun komposisi sebum secara keseluruhan serupa pada orang dengan atau tanpa jerawat, mereka yang berjerawat memiliki derajat seborrhea yang bervariasi dan sebum mereka cenderung memiliki tingkat asam lemak tak jenuh tunggal tak jenuh tunggal yang lebih tinggi tetapi asam linoleat lebih sedikit (Zaenglein et al, 2017).

Sedikit yang diketahui tentang peran fisiologis estrogen dalam memodulasi produksi sebum. Estrogen yang diberikan secara sistemik dalam jumlah yang cukup mengurangi produksi sebum, meskipun dosis estrogen yang dibutuhkan lebih besar daripada dosis yang dibutuhkan untuk menekan ovulasi dan meningkatkan risiko kejadian tromboemboli. Namun, akne sering merespons pengobatan dengan kontrasepsi oral dosis rendah yang mengandung 20-50 mcg etinil estradiol atau esternya, karena penekanan ovulasi itu sendiri menghambat produksi androgen ovarium. Mekanisme yang didalilkan untuk menurunkan regulasi estrogen dari sebogenesis termasuk oposisi langsung androgen dalam kelenjar sebaceous, umpan balik negatif yang menurunkan produksi androgen

melalui penghambatan pelepasan gonadotropin hipofisis, dan regulasi gen yang mempengaruhi aktivitas kelenjar sebaceous (Zaenglein et al, 2017).

3) Kolonisasi mikroorganisme di dalam folikel sebaceous

Propionibacterium acnes adalah bakteri Gram-positif berbentuk batang, anaerob atau mikroaerofilik yang ditemukan jauh di dalam folikel sebaceous, sering bersama-sama dengan sejumlah kecil *P. granulosum*. Pada orang dewasa, *P. acnes* adalah organisme dominan dalam mikrobioma wajah dan kulit sebaceous lainnya. *P. acnes* menghasilkan porfirin (terutama coproporphyrin III) yang bercahaya dengan penerangan lampu Wood. Patogenisitas *P. acnes* termasuk pelepasan langsung lipase, faktor kemotaksis, dan enzim yang berkontribusi terhadap ruptur komedo, serta stimulasi sel inflamasi dan keratinosit untuk menghasilkan mediator proinflamasi dan spesies oksigen reaktif. Interaksi antara sistem imun bawaan kulit dan *P. acnes* memainkan peran penting dalam patogenesis akne (Zaenglein et al, 2017).

Melalui aktivasi jalur TLR2, *P. acnes* merangsang pelepasan mediator proinflamasi seperti IL-1 α , IL-8, IL-12, tumor necrosis factor- α [TNF- α], dan matrix metalloproteinases. IL-8 mengarah ke rekrutmen neutrofil, pelepasan enzim lisosom, dan gangguan epitel folikel berikutnya, sementara IL-12 mempromosikan respon Th1. *P. acnes* juga telah terbukti mengaktifkan protein reseptor mirip NOD-3 (NLRP3) dari inflammasom dalam sitoplasma baik neutrofil maupun monosit, sehingga menghasilkan pelepasan proinflamasi IL-1 β . Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa *P. acnes* merangsang respons Th17 pada lesi jerawat. Terakhir, *P.*

acnes dapat menginduksi monosit untuk berdiferensiasi menjadi dua himpunan bagian sel imun bawaan yang berbeda: (1) CD209 + makrofag, yang lebih efektif memfagositosis dan membunuh *P. acnes* dan yang perkembangannya dipromosikan oleh tretinoin; dan (2) CD1b + sel dendritik yang mengaktifkan sel T dan melepaskan sitokin proinflamasi (Zaenglein et al, 2017).

4) Proses inflamasi dan respon imun

Meskipun kemajuan luar biasa telah dibuat dalam pemahaman kita tentang akne sebagai proses inflamasi, beberapa pertanyaan tetap mengenai peradangan selama pengembangan lesi akne. Jelas bahwa ketika folikel yang terlibat dengan akne pecah, mengeluarkan keratin, sebum, *P. acnes*, dan debris seluler ke dalam dermis sekitarnya, sehingga secara signifikan mengintensifkan peradangan. Namun, peradangan juga terlihat pada awal pembentukan lesi akne. Sebagai contoh, di tempat rawan akne, jumlah sel T CD4 + dan tingkat IL-1 telah terbukti meningkat perifollicularly sebelum hiperkeratinisasi. Selain itu, *insulin-like growth factor-1* telah ditemukan meningkatkan ekspresi penanda inflamasi dan produksi sebum dalam sebosit yang dikultur (Zaenglein et al, 2017).

Jenis respon inflamasi menentukan lesi klinis yang terlihat. Jika neutrofil mendominasi, timbul nanah dan pustula terbentuk. Neutrofil juga meningkatkan respons inflamasi dengan melepaskan enzim lisosom dan menghasilkan spesies oksigen reaktif; tingkat yang terakhir pada kulit dan plasma dapat berkorelasi dengan tingkat keparahan akne. Masuknya limfosit (sebagian besar sel T-helper), sel raksasa tipe tubuh asing, dan

neutrofil menyebabkan papula, nodul, dan kista yang meradang. Jenis respons inflamasi juga berperan dalam perkembangan jaringan parut. Peradangan awal yang tidak spesifik menghasilkan jaringan parut yang lebih sedikit daripada respons peradangan spesifik yang tertunda (Zaenglein et al, 2017).

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 epidermis*, 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 akne vulgaris. Faktor virulensi seperti lipase, protease, hyaluronate lyase, endoglikoceramidase, neuraminidase, dan faktor 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 akne 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 *human-defensin-2* (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-12, IL-8, dan TNF- α)

dalam monosit telah terbukti melibatkan TLR yang diekspresikan pada makrofag yang mengelilingi folikel sebacea lesi akne vulgaris dan epidermis sekitarnya.(Rocha and Bagatin, 2018)

2.1.4. Manifestasi klinis

Akne vulgaris muncul sebagai lesi polimorfik yang dimulai dengan komedo.(Sutaria et al., 2020) Perkembangan gambaran klinis akne 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.

Akne 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 boxcar) atau bekas luka yang merupakan lubang yang dalam.(Sutaria et al., 2020)

Terdapat beberapa macam klasifikasi akne untuk menentukan berat ringannya akne, namun klasifikasi akne vulgaris yang digunakan dalam penelitian ini berdasarkan klasifikasi *Combined Acne Severity* yang mengelompokkan akne vulgaris menjadi tiga derajat, yaitu ringan, sedang,

dan berat sebagai berikut:(Lehmann et al., 2002)

- a. Akne vulgaris ringan : bila jumlah komedo < 20, atau lesi inflamasi < 15 atau lesi total berjumlah < 30 buah.
- b. Akne vulgaris sedang : bila jumlah komedo 20-100, atau lesi inflamasi 15-50 atau lesi total berjumlah 30-125 buah.
- c. Akne 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

Kulit manusia adalah organ terbesar dari tubuh manusia dan merupakan rumah bagi beberapa mikroorganisme. Mikrobiom disebut genom kolektif mikroorganisme. Oleh karena itu mikrobiom kulit adalah kumpulan genom yang berfungsi untuk menjaga hubungan yang kompleks pada kulit. Mikrobioma kulit terdiri dari dua kelompok utama mikroba. Mikrobioma residen adalah kelompok inti dan tetap yang dapat mengisi kembali dirinya sendiri mengikuti gangguan apapun. Mikrobioma sementara (transient) merupakan mikrobioma yang tidak permanen yang tinggal di kulit tetapi muncul selama beberapa jam atau hari tergantung

pada lingkungan. Di dalam kulit yang sehat, kedua jenis mikrobioma ini bersifat non-patogen.(Mohammed, et al, 2022)

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, simbiosis 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 genetik manusia.(Amon and Sanderson, 2017)

Keragaman mikrobioma yang ada di area sebasea lebih rendah dibandingkan area lainnya. Dalam lingkungan kaya lipid anaerobik, 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 axis usus-otak-kulit yang menghubungkan mikroba

usus, probiotik oral dan diet, dengan keparahan akne 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).

Telah berkembang secara signifikan di luar mikrobioma usus untuk menggunakan mikrobioma kulit dan pengaruhnya dalam mengelola beberapa gangguan kulit. Probiotik memainkan peran utama dalam menjaga kesehatan manusia dan pencegahan penyakit. Probiotik topikal telah menunjukkan efek menguntungkan untuk pengobatan penyakit kulit inflamasi tertentu seperti akne vulgaris, rosacea, psoriasis dan juga ditemukan memiliki peran yang menjanjikan dalam penyembuhan luka. (Mohammed, et al, 2022).

Mikrobiota yang tinggal di permukaan kulit adalah berbagai macam, dengan yang paling banyak adalah bakteri. *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) adalah spesies bakteri yang banyak terdapat di area kelenjar minyak karena melakukan kolonisasi pada area tersebut serta diketahui menjadi salah satu penyebab terjadinya jerawat (FitzGibbon et al., 2013).

Probiotik oral dan topikal telah digunakan untuk mengobati beberapa kondisi kulit. Mikrobioma kulit terdiri dari beberapa spesies mikroorganisme. Ketidakseimbangan mikroorganisme ini mengakibatkan gangguan kulit. Salah satunya adalah Akne vulgaris. Aplikasi topikal

bakteri probiotik dapat membantu meningkatkan pelindung alami kulit dengan memiliki efek langsung di daerah aplikasi lokalnya. Hal ini dikatakan karena bakteri residen dan bakteri probiotik yang menghasilkan peptida amino antimikroba tertentu yang bermanfaat bagi respons imun di kulit dan membantu menghilangkan patogen. Probiotik memainkan peran penting dalam memulihkan mikrobiom dan merupakan modalitas terapi penting dalam pengobatan penyakit kulit inflamasi (Mohammed, et al, 2022).

2.3. *Lactococcus ferment lysate*

Lactococcus ferment lysate merupakan jenis fermentasi probiotik bakteri gram positif dari *Lactococcus lactis*. (Nam et al.,2019).

Lactococcus lactis merupakan bakteri asam laktat yang dieksploitasi secara intensif dan global fermentasi makanan susu komersial. *Lactococcus lactis* (*L.lactis*) adalah bakteri gram positif yang digunakan secara ekstensif dalam produksi susu, mentega and keju, namun juga digunakan sebagai organisme rekayasa genetika pertama yang digunakan untuk pengobatan penyakit manusia. Sel *Lactococcus lactis* merupakan kokus yang berkelompok secara berpasangan dan membentuk rantai pendek, dan, tergantung pada kondisi pertumbuhan, tampak berbentuk bulat telur dengan panjang khas 0,5–1,5 μm . *L.lactis* tidak menghasilkan spora (nonsporulasi) dan tidak motil (nonmotil). *L.lactis* memiliki metabolisme homofermentatif, yang memiliki arti bahwa bakteri ini menghasilkan asam laktat dari gula. *L.lactis* pernah dilaporkan

memproduksi L-(+)-asam laktat eksklusif. Kemampuan untuk memproduksi asam laktat adalah salah satu alasan mengapa *L. lactis* merupakan salah satu mikroorganisme terpenting dalam industri susu. Berdasarkan sejarahnya dalam fermentasi makanan, *L. lactis* memiliki status *generally recognized as safe* (GRAS) dengan sedikit laporan kasus sebagai patogen oportunistik.

Lactic acid bacteria (LAB) menghasilkan berbagai zat antimikroba termasuk bakteriosin, seperti bakteriosin, asam organik, dan hidrogen peroksida. Bakteriosin adalah peptida atau protein, yang menghambat terhadap strain bakteri sensitif (Jack et al.1995; Montville dan Kaiser, 1993). Sejumlah bakteriosin diproduksi oleh berbagai spesies termasuk *Lactococcus*, *lactobacillus*, *Pediococcus*, *Propionibacterium*, *Leuconostoc*, dan *Carnobacterium* telah dilaporkan (Klaenhammer, 1993).

Sebelumnya dilaporkan bahwa bakteriosin yang diproduksi oleh *Lactococcus sp. HY 449* menunjukkan stabilitas terhadap panas, tinggi PH, dan pengobatan surfaktan (Oh et al., 2001). Bakteriosin ini memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan spektrum luas bakteri patogen seperti staphylococci dan Spesies Listeria. Bakteriosin dianggap juga digunakan sebagai bahan aktif kosmetik untuk mengendalikan pertumbuhan bakteri pathogen dan memberikan perlindungan yang sangat baik terhadap mikroba dan peradangan pada kulit yang mengakibatkan jerawat serta gangguan kulit lainnya. Kemampuan bakteriosin dari *Latococcus sp. HY449* menyebabkan lisis sel *P.acnes* ATCC 6919 sangat efisien dalam aspek ini.

Proses produksi sediaan dengan menggunakan lisat *Lactococcus lysate* atau bifidobacteria dilakukan pada suhu rendah. Hal ini untuk menghindari kerusakan zat aktif yang mengandung DNA, metabolit, senyawa dalam sitoplasma, dan material dinding sel dalam suasana asam. Peptida antimikroba kelas I (lantibiotik) yang diproduksi oleh *Lactococcus lactis* sangat efektif secara in vitro dan in vivo melawan propionibacteria kulit. Karena selektivitas tingkat tinggi terhadap bakteri coryneform, lantibiotik yang dijelaskan sudah efektif melawan *P.acnes* dalam dosis yang tidak mempengaruhi mikroflora kulit manusia yang tersisa, sehingga menjadi antimikroba yang sangat ringan, tetapi juga efisien terhadap propionibacteria kulit. Sistem efikasi antimikroba baru berdasarkan lantibiotik dari *Lactococcus lactis* telah dikembangkan untuk pengobatan akne vulgaris pada manusia. (Wolf, F., et al.,1997)

Menurut penelitian Kim et al *Lactococcus ferment lysate* dapat berefek baik pada akne vulgaris karena memiliki efek anti-inflamasi dan memperbaiki fungsi barrier 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.

2.4. Interleukin-12

Pada etiopatogenesis akne, 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 rupture 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 (IL-6) dan interleukin 8 (IL-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 (Zhang,Bo,et al, 2019).

Melalui aktivasi jalur TLR2, *P.acnes* merangsang pelepasan mediator proinflamasi seperti IL-12, IL-1 α , IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α), dan matrix metalloproteinases. Interleukin 8 (IL-8) mengarah ke rekrutmen neutrofil, pelepasan enzim lisosom, dan gangguan epitel folikel

berikutnya, sementara IL-12 mempromosikan respon Th1. *Propionibacterium acnes* juga telah terbukti mengaktifkan protein reseptor mirip NOD-3 (NLRP3) dari inflammasom dalam sitoplasma baik neutrofil maupun monosit, sehingga menghasilkan pelepasan proinflamasi IL-1 β . Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa *P. acnes* merangsang respons Th17 pada lesi jerawat. Terakhir, *P. acnes* dapat menginduksi monosit untuk berdiferensiasi menjadi dua himpunan bagian sel imun bawaan yang berbeda: (1) CD209 + makrofag, yang lebih efektif memfagositosis dan membunuh *P. acnes* dan yang perkembangannya dipromosikan oleh tretinoin; dan (2) CD1b + sel dendritik yang mengaktifkan sel T dan melepaskan sitokin proinflamasi (Zaenglein et al, 2017).

2.5. 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 mengukur sebum permukaan langsung, tapi mengukur perbedaan fotometrik film dalam perangkat setelah kontak dengan sebum permukaan baik langsung atau tidak langsung.(Youn et al., 2002)

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. (Pande and Misri, 2005)



Gambar 1. Sebumeter SM 815® (Courage & Khazaka Electronic Co, Cologne, Germany)

2.6 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

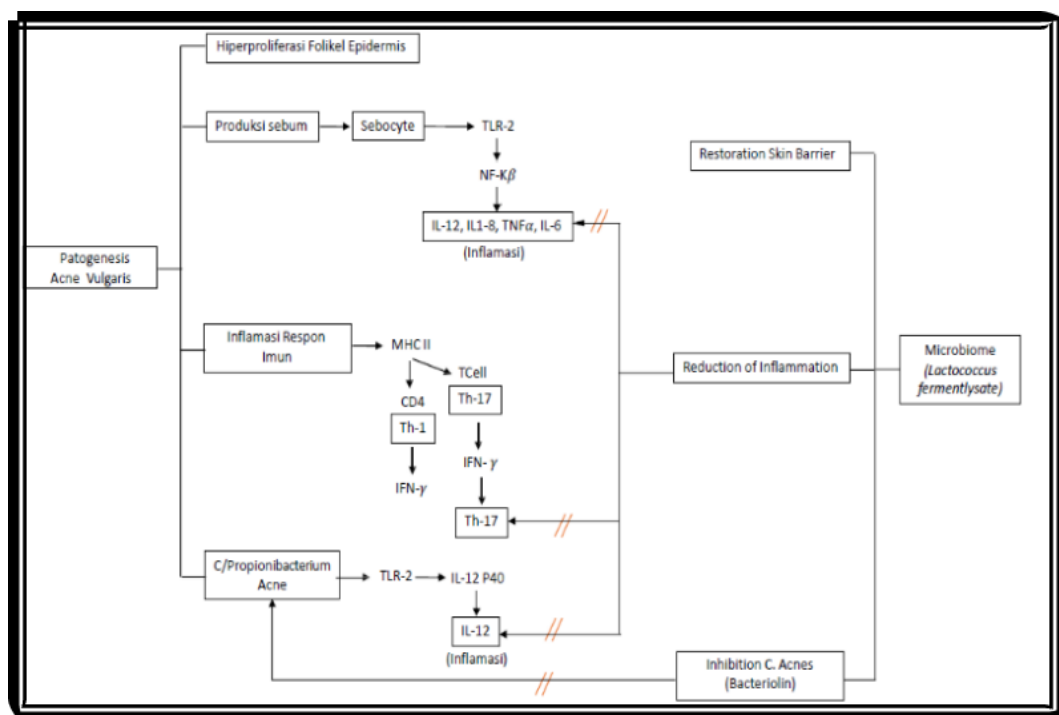
kompleks dari lebih dari satu protein misalnya kompleks biomolekuler.(Konstantinou, 2017)

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)

2.7. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

BAB III