

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Akne vulgaris (AV) dikenal sebagai jerawat adalah penyakit inflamasi kronis dari unit pilosebaceus (folikel rambut dan kelenjar sebacea yang menyertainya) di kulit yang ditandai dengan komedo, papul, pustul dan nodul (Kang *et al.*, 2019; James *et al.*, 2011; Demina & Kartelishev, 2017). Akne vulgaris ini menjadi masalah dalam bidang kesehatan kulit, karena penyakit ini bukan saja sukar disembuhkan tetapi butuh waktu pengobatan yang lama sehingga mempengaruhi kepatuhan penderita untuk menyelesaikan pengobatannya. Akne vulgaris menyerang 94 % populasi dewasa dan dewasa muda di dunia, sehingga menjadikannya penyakit kedelapan paling banyak di seluruh dunia. Penyakit ini juga menimbulkan dampak psikososial buruk bagi penderitanya, sehingga ada ditemukan data keinginan untuk bunuh diri sekitar 6-7 % kasus (Tan & Bhate, 2015; Nazaya *et al.*, 2018). Menurut catatan studi Dermatologi Kosmetika Indonesia, insiden akne vulgaris di Indonesia semakin meningkat pertahun, terlihat pada tahun 2006 tercatat sebanyak 60%, pada tahun 2007 sebanyak 80% dan pada tahun 2009 sebanyak 90% (Afriyanti, 2015).

Akne vulgaris memiliki patogenesis yang belum sepenuhnya diketahui, diperkirakan multifaktorial saling keterkaitan. Inflamasi merupakan faktor penting dalam patogenesis akne vulgaris, yang terutama diinduksi oleh reaksi imunologis terhadap *C. acnes* (Maulinda *et al.*, 2016; Jahns *et al.*, 2012).

Penelitian Al-Ghazzewi & Tester (2010) melaporkan bahwa lipid pro-inflamatori dan kemokin/sitokin berperan sebagai mediator inisiasi munculnya lesi akne vulgaris, meskipun *C. acnes* dilaporkan tidak terlibat secara dini pada pembentukan lesi, namun diduga memediasi proses inflamasi lanjut yang menyebabkan perburukan kondisi. Lesi inflamasi (papul, pustul) berasal dari lesi yang secara klinis sebelumnya berasal dari lesi non-inflamasi (komedo terbuka dan tertutup). Secara mikroskopis, lesi komedo juga sebenarnya telah terjadi inflamasi yang dibuktikan dengan ditemukannya sitokin proinflamasi IL-1 α pada lesi komedo (Maulinda *et al.*, 2016).

Peran sitokin dalam patogenesis akne vulgaris dapat diketahui karena ada proses inflamasi dari awal sampai akhir perkembangan lesi akne vulgaris. Proses inflamasi tersebut terjadi terutama karena diinduksi oleh respon imunologis dari host terhadap *C. acnes* (Demina & Kartelishev, 2017; Agak & Qin, 2017). *C. acnes* adalah bakteri gram positif berbentuk batang pleomorfik dan merupakan bagian dari mikrobiota kulit normal manusia. Terdapat bukti bahwa *C. acnes* memiliki peran terbesar pada reaksi peradangan yang mengiringi sebagian besar dari proses terjadinya akne vulgaris (Jahns *et al.*, 2012).

Dinding sel *C. acnes* mengandung antigen karbohidrat yang menstimulasi pembentukan antibodi, antibodi anti-*C. acnes* ini kemudian memicu proses inflamasi dengan mengaktifkan komplemen sehingga mengawali terjadinya suatu jalur proinflamasi. *C. acnes* juga menstimulasi *Toll-Like-Receptor-2* (TLR-2) pada monosit dan sel polimorfonuklear (PMN) disekitar folikel sebacea (Zaenglein *et al.*, 2016). Stimulasi TLR-2 oleh *C. acnes* akan meningkatkan konsentrasi dari sitokin-sitokin proinflamasi terutama Interleukin-8 (IL-8), Interleukin-12(IL-12) dan *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF- α) (Zaenglein *et al.*, 2016; Agak & Qin, 2017; Maulinda *et al.*, 2016; Demina & Kartelishev, 2017).

Mediator-mediator proinflamasi tersebut, diantaranya adalah IL-8 telah teridentifikasi sebagai neutrofil yang mengaktifkan peptida bersamaan dengan *C. acnes*, kemudian menginduksi faktor kemotaktik yang berperan dalam menarik neutrofil ke dalam unit pilosebacea. Produksi IL-8 oleh *C. acnes* melalui aktivasi Nuclear Factor-kappa Beta (NF-kB) (Kim *et al.*, 2017; Abd El All *et al.*, 2007). Penelitian Ghoname *et al.* menunjukkan ekspresi IL-8 secara signifikan terbukti meningkat pada lesi akne inflamasi dibandingkan dengan kulit tanpa lesi inflamasi (Ghoname *et al.*, 2008). Penelitian serupa oleh Abd El All *et al.* (2007) mengenai ekspresi IL-8 pada biopsi kulit dari lesi inflamasi akne vulgaris dibandingkan dengan normal menemukan bahwa ekspresi IL-8 pada lesi akne vulgaris lebih tinggi dibandingkan dengan sampel kulit normal ($p < 0.001$). Dipertegas lagi oleh penelitian Sugisaki *et al.* (2009) yang menyatakan bahwa produksi kadar IL-8 pada darah penderita akne vulgaris yang distimulasi oleh *C. acnes*, lebih tinggi dibandingkan dengan kadar darah kontrol non-akne vulgaris. Penelitian tersebut di

atas membuktikan bahwa kadar sitokin proinflamasi IL-8 meningkat perannya dalam proses inflamasi akne vulgaris yang dapat terdeteksi dengan mengukur kadarnya dalam darah.

Aktivasi *Toll-Like Receptors* (TLRs) yang menginduksi TLR-2 oleh *C. acnes* pada monosit akan menyebabkan pelepasan sitokin IL-12 dan sel-sel inflamasi yang terlibat dalam patogenesis akne vulgaris (Kim, 2005). Produksi sitokin IL-12 merupakan salah satu sitokin proinflamasi utama yang dihasilkan oleh monosit sebagai respon terhadap organisme gram positif. Kelebihan produksi IL-12 terdapat juga pada beberapa penyakit inflamasi yang melibatkan kerusakan jaringan (Hamza *et al.*, 2010; Dessinioti & Katsambas, 2010). *C. acnes* menginduksi IL-12 yang dilepaskan dari TLR-2 dari monosit dan sel mononuklear darah perifer. Penelitian Ibrahim *et al* (2014) meneliti hubungan kadar serum IL-12 pada inflamasi akne vulgaris. Hasilnya didapatkan bahwa kadar serum IL-12 pada pasien dengan akne vulgaris secara signifikan lebih tinggi dari kontrol. Kehadiran IL-12 pada akne vulgaris dapat berkontribusi sebagai pertahanan inang dari *C. acnes* dan kerusakan jaringan melalui berbagai aksi sel imun yang terlibat serta mediator inflamasi.

Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) merupakan sitokin yang terlibat dalam inflamasi dan menstimulasi reaksi fase akut, terutama dihasilkan oleh sel makrofag. Fungsi TNF- α terutama merespon terhadap invasi benda asing. *Hiposacharida* dari dinding bakteri merupakan stimulasi yang sangat kuat untuk sintesis TNF- α (Demina & Kartelishv, 2017). Berbagai formula terapi telah diterapkan oleh divisi kosmetik ilmu penyakit kulit dan kelamin rumah sakit di Indonesia berdasarkan tingkat keparahan akne vulgaris. Sebagian besar akne ringan sampai sedang membutuhkan terapi topikal. Akne sedang sampai berat menggunakan kombinasi terapi topikal dan oral. Bahan topikal untuk pengobatan akne sangat beragam. Retinoid, sulfur, sodium sulfasetamid, resorsinol, dan asam salisilat, sering ditemukan sebagai obat bebas, tidak jarang dari bahan-bahan tersebut menimbulkan efek samping seperti kekeringan, iritasi dan rasa sakit pada kulit, sehingga menurunkan kepatuhan terapi terhadap regimen akne vulgaris (Tahir, 2010).

Pada saat ini perhatian ahli penyakit kulit tertuju pada penggunaan bahan

yang berasal dari alam sekitar lingkungan kita seperti probiotik, dimana probiotik merupakan suatu mikroorganisme hidup yang apabila diberikan dalam jumlah cukup akan bermanfaat untuk memperbaiki kesehatan pejamu melalui kemampuannya memodulasi mukosa, fungsi epitel dan aktivitas sistem imun (Morelli & Capurso, 2012). Peran probiotik dalam manajemen kesehatan sangat bermacam, sehingga sampai hari ini banyak menarik perhatian masyarakat dan para peneliti untuk mencari informasi dan pengembangannya, karena probiotik murah dan mudah ditemukan disekitar kita (seperti yoghurt dan Yakult®), sediaannya banyak bentuk oral, tetapi belakangan ini bentuk sediaan topikal khususnya dalam bentuk krim untuk wajah sudah dikembangkan juga (Katelaris PH *et al.*,1996).

Probiotik memiliki efek menguntungkan untuk meningkatkan kesehatan kulit. Probiotik dapat memperbaiki kondisi kulit melalui dua proses, baik dengan bertindak sebagai mikroflora pada kulit atau sebagai probiotik di usus. Khususnya, mikroflora yang residen pada kulit, terutama bakteri Gram-Positif, dianggap bermanfaat bagi kesehatan normal kulit dari penjamu. Probiotik dalam usus juga dapat memiliki efek menguntungkan pada kesehatan kulit dan dapat digunakan sebagai pengobatan pada seseorang (Purwati E *et al.*, 2016; Parameswari *et al.*, 2017).

Strategi utama dari pengobatan inflamasi pada kulit adalah dengan menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi. Penghambatan sitokin pro-inflamasi adalah sifat probiotik yang terkenal, terutama Bakteri Asam Laktat (BAL). Bakteri Asam Laktat merupakan kelompok bakteri Gram-Positif, Katalase-Negatif yang menghasilkan asam laktat sebagai produk akhir utama dari fermentasi karbohidrat (Siezen & van Hylckama Vlieg, 2011). Secara khusus, BAL termasuk *Lactobacillus plantarum* dan *Lactobacillus acidophilus* yang sangat berperan dalam menghambat aktivitas potensial mediator inflamasi, peradangan sitokin terkait, dan jalur sinyal terkait (Trihadi D *et al.*,2004).

Aplikasi probiotik topikal bakteri *Streptococcus thermophilus* merupakan aplikasi bakteri yang banyak ditemukan dalam yoghurt dengan kandungan bakteri asam laktatnya dapat meningkatkan produksi ceramide bila dioleskan pada kulit selama 7 hari. Salah satu ceramide sphingolipids, yaitu Phytosphingosine (PS),

memiliki aktivitas anti inflamasi dan anti mikroba melawan *C. acnes*. Terbukti dengan rendahnya kadar sphingolipids pada penderita akne dan hilangnya ceramide saat musim dingin akan meningkatkan risiko terjadinya akne. Aplikasi PS 0.2% topikal dapat mengurangi papul dan pustul sebanyak 89% dalam 2 bulan penelitian (Bowe & Logan,2011).

Melalui uji coba ilmu pengetahuan dasar pada hewan dan manusia, berkembang bukti penggunaan probiotik dalam pengobatan akne vulgaris. Peran probiotik terhadap inflamasi kronik akne vulgaris antara lain memiliki efek imunomodulator pada keratinosit dan sel epitel, efek inhibisi secara langsung terhadap *C. acnes* melalui produksi protein antibakteri dan perbaikan fungsi *barrier* kulit, seperti iritasi, rasa sakit dan kekeringan akibat efek samping rejimen akne vulgaris seperti retinoid topikal dan benzoyl peroksida sehingga mendukung penggunaan probiotik sebagai pengobatan adjuvan pada akne vulgaris. Penggunaan topikal strain probiotik tertentu telah terbukti memperbaiki *barrier* kulit, mempengaruhi hidrasi kulit dan kehilangan air transepidermal sehingga berpotensi memperbaiki kepatuhan terhadap pengobatan. *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* telah ditemukan sebagai dua probiotik yang paling umum digunakan walaupun ada strain baru lain seperti *Bacillus coagulans* (Marchesani *et al.*, 2011; Anurogo, 2014;Kober & Bowe, 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Sumarno *et al.* (2012) di Institut Pertanian Bogor (IPB) dengan menggunakan *Lactobacillus plantarum* JR64 berupa krim didapatkan bahwa nilai sel tertinggi yang dapat dijadikan formula dalam peranannya sebagai Bakteri Asam Laktat (BAL) adalah $8,91 \times 10^8$ CFU/ml. Hal lainnya *Lactobacillus plantarum* JR64 juga ditemukan sebagai strain BAL baru yang diisolasi dari *noni wine* dimana kegunaannya sebagai probiotik, produksi omega 6 dan menurunkan kadar kolesterol. Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian Lee *et al.* (2016) di Korea menyatakan bahwa nilai titer sel yang dibutuhkan dalam studi *in vivo* adalah senilai 1×10^8 CFU/hari. Begitu juga dengan hasil penelitian (Santos *et al.*, 2016) di Brazil menunjukkan bahwa jumlah titer sel yang dibutuhkan sebesar 1×10^9 CFU/ml. Penelitian Kang *et al* (2009) terbaru melaporkan penggunaan lotion probiotik dari bakteri *Enterococcus faecalis* selama 8 minggu dapat menurunkan lebih dari 50 % peradangan akibat

akne dibandingkan plasebo. Beberapa bakteri probiotik ini ternyata juga mensekresi peptide antimikroba.

Peptida ini dapat menghambat pertumbuhan *C. acnes*. *Streptococcus salivarius*, juga dapat menghambat *C. acnes* dengan mensekresikan *Bacteriocin-Like Inhibitory Substance* (BLIS). Bakteri ini menghambat beberapa jalur inflamasi dan mengaktifkan modulator imun sehingga melindungi kulit sebagai *barrier*. Kang *et al.* menjelaskan bahwa dari penelitian *in vitro* dan *in vivo* terbukti bahwa *E. faecalis* bersifat sebagai bakteriosidal terhadap *C. acnes*. Penelitian tersebut menggunakan subjek sebanyak 70 orang dan diamati selama 8 minggu dengan rancangan penelitian *double blind randomized*. Subjek dibagi menjadi grup kemudian di random menggunakan plasebo dan probiotik. Hasilnya setelah pemakaian dua kali sehari probiotik topikal dibandingkan dengan plasebo didapatkan hasil penurunan komedo lebih terlihat pada subjek yang menggunakan probiotik topikal *E. faecalis* (Kang *et al.*, 2009).

Penelitian Jung *et al* (2013) yang membandingkan penggunaan probiotik vs antibiotik pada 45 wanita dengan usia 18-35 tahun. Mereka dibuat dalam 3 grup, grup pertama diberikan probiotik *Lactobacillus* oral, grup kedua diberikan antibiotik minoksiklin, dan grup ketiga diberikan kombinasi *Lactobacillus* dan minoksiklin oral. Pada 4 minggu pertama, seluruh pasien diukur keparahan lesi di wajahnya, dan ketiga grup sama-sama memberikan penurunan secara bersamaan. Namun pada minggu ke-8 dan ke-12 grup yang menggunakan probiotik dan minoksiklin oral mengalami penurunan yang signifikan pada total keparahan lesi dibandingkan dengan 2 grup yang lainnya. Sebagai tambahan pada grup yang menggunakan minoksiklin oral justru memberikan efek samping berupa kandidiasis vaginalis.

Lactobacilli menggunakan mekanisme yang berbeda untuk menghambat pertumbuhan patogen seperti dengan menurunkan pH, menghasilkan asam, mengeluarkan antibiotik alami, menghambat adhesi patogen atau persaingan untuk mendapatkan nutrisi. Penelitian Al-Ghazzewi & Tester (2010) menunjukkan bahwa semua strain bakteri probiotik yang diuji mampu menghambat pertumbuhan spesies bakteri kulit, dimana inhibisi secara signifikan lebih meningkat dengan adanya prebiotik *Glucomannan hydrolysates* (GMH).

Berdasarkan pendapat Dreno *et al* (2020), menyatakan bahwa keragaman genetik dan fenotipik galur *C. acnes* dan keterlibatan spesies bakteri lain dalam patofisiologi akne menunjukkan bahwa mungkin layak untuk mengembangkan terapi akne individual, hanya menargetkan strain patogen dan meninggalkan komensal strain yang utuh. Perawatan alternatif semacam itu yang melibatkan modifikasi mikrobioma dapat membentuk generasi yang berikutnya dari perawatan anti-inflamasi ekobiologis.

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti ingin meneliti pengaruh aplikasi probiotik *Lactobacillus plantarum* topikal terhadap kadar interleukin-8, interleukin-12 dan tumor nekrosis faktor- α pada pasien akne vulgaris derajat sedang dan berat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah, maka dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada pengaruh aplikasi probiotik *Lactobacillus plantarum* topikal terhadap penurunan kadar sitokin IL-8 pada pasien akne vulgaris sedang dan berat?
2. Apakah ada pengaruh aplikasi probiotik *Lactobacillus plantarum* topikal terhadap penurunan kadar sitokin IL-12 pada pasien akne vulgaris sedang dan berat?
3. Apakah ada pengaruh aplikasi probiotik *Lactobacillus plantarum* topikal terhadap penurunan kadar sitokin TNF- α pada akne vulgaris sedang dan berat?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh aplikasi probiotik *Lactobacillus plantarum* topikal terhadap kadar interleukin-8, interleukin-12 dan TNF- α pada pasien akne vulgaris sedang dan berat.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

1. Menganalisis pengaruh aplikasi probiotik *Lactobacillus plantarum* topikal terhadap penurunan kadar sitokin IL-8 pada pasien akne vulgaris sedang dan berat.
2. Menganalisis pengaruh aplikasi probiotik *Lactobacillus plantarum* topikal terhadap penurunan kadar sitokin IL-12 pada pasien akne vulgaris sedang dan berat.
3. Menganalisis pengaruh aplikasi probiotik *Lactobacillus plantarum* topikal terhadap penurunan kadar sitokin TNF- α pada pasien akne vulgaris sedang dan berat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Kepentingan Akademik

Untuk menambah informasi ilmu pengetahuan mengenai efek aplikasi probiotik *Lactobacillus plantarum* topikal terhadap pengobatan akne vulgaris sedang dan berat melalui penghambatan inflamasi yang menjadi penyebab terjadinya akne vulgaris.

1.4.2 Kepentingan Praktisi

Penelitian ini membuktikan bahwa aplikasi probiotik *Lactobacillus plantarum* topikal mempunyai efek dalam menurunkan sitokin proinflamasi sistemik pada pasien akne vulgaris sedang dan berat maka probiotik *Lactobacillus plantarum* topikal dapat diaplikasikan sebagai alternatif tambahan dalam t
pasien akne vulgaris berat.

1.4.3 Kepentingan Masyarakat

Penelitian ini membuktikan bahwa aplikasi probiotik *Lactobacillus plantarum* topikal mempunyai efek dalam menurunkan sitokin proinflamasi sistemik pada pasien akne vulgaris sedang dan berat maka aplikasi probiotik *Lactobacillus plantarum* topikal dapat memperbaiki kualitas hidup penderitanya.