

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 LATAR BELAKANG PENELITIAN**

Akne vulgaris (AV) merupakan penyakit inflamasi kronis pada unit pilosebacea, dengan etiologi multifaktorial.<sup>1-4</sup> Gambaran klinis AV ditandai dengan lesi noninflamasi yaitu komedo terbuka atau tertutup dan/atau lesi inflamasi berupa papul, pustul, atau nodul dengan berbagai tingkat keparahan.<sup>1,3</sup> Predileksi penyakit ini terutama pada wajah, dada, dan punggung.<sup>1</sup> Penyakit ini dapat sembuh dengan sendirinya,<sup>1</sup> tetapi pada banyak kasus dapat timbul kembali dan meninggalkan gejala sisa yang menetap seumur hidup berupa sikatriks.<sup>1,3,4</sup> Akne vulgaris dapat menimbulkan permasalahan psikososial yang cukup berat,<sup>4,5</sup> dengan berbagai dampak negatif terhadap pasien seperti kecemasan, depresi, serta hambatan interaksi sosial.<sup>4-8</sup> Pengelolaan AV masih merupakan tantangan bagi klinisi karena membutuhkan terapi jangka panjang yang rasional,<sup>6</sup> serta terapi pemeliharaan untuk mencegah kekambuhan.<sup>4,6,7</sup>

Akne vulgaris paling sering, yaitu sekitar 85%, mengenai kelompok usia 12 hingga 25 tahun.<sup>1</sup> Pada 12% perempuan dan 3% laki-laki,<sup>2</sup> AV dapat bertahan hingga usia 40-49 tahun.<sup>2,9</sup> Prevalensi AV diperkirakan sebesar 9,4% di dunia,<sup>8</sup> sedangkan prevalensi di setiap etnis dan negara bervariasi. Di Irak prevalensi AV mencapai 17%,<sup>10</sup> sedangkan di China sebesar 8,1%.<sup>11</sup> Belum ada data AV untuk seluruh Indonesia. Murlistyarini, dkk.<sup>12</sup> melaporkan data epidemiologi AV di

Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang, Jawa Timur periode tahun 2015-2017 adalah sebanyak 930 pasien baru AV dengan rentang usia terbanyak adalah 15 – 24 tahun. Berdasarkan data di Klinik Dermatologi Kosmetik Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (IKKK) Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Hasan Sadikin Bandung, periode 1 Januari 2018 hingga 31 Desember 2022 dari keseluruhan 837 kunjungan pasien baru, kasus AV merupakan kasus terbanyak (49,10%) yang ditemukan, dengan rentang usia terbanyak adalah 16 – 25 tahun.

Akne merupakan penyakit inflamasi dengan etiologi multifaktorial dan patogenesis yang kompleks dengan empat elemen kunci yaitu hiperproliferasi epidermal folikular, peningkatan produksi sebum, keberadaan dan aktivitas bakteri *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), serta inflamasi dan respons imun.<sup>1,2,4,13</sup> Keempat elemen tersebut saling berkaitan yang dipengaruhi faktor hormonal dan sistem imun tubuh.<sup>1,4,13</sup> Keseluruhan lesi AV diawali dengan pembentukan mikrokomedo yang berkembang menjadi lesi secara klinis berupa komedo dan lesi-lesi inflamasi.<sup>1-4</sup>

Lapisan epitel di bagian atas infundibulum folikel pilosebacea pada pasien AV lebih hiperkeratotik disertai peningkatan adhesi keratinosit sehingga menyebabkan terjadinya sumbatan ostium folikular.<sup>1,2,4</sup> Sumbatan tersebut merupakan akumulasi keratin, sebum dan bakteri yang mengakibatkan dilatasi infundibulum. Faktor pencetus hiperproliferasi dan peningkatan adhesi keratin tersebut belum sepenuhnya diketahui, tetapi diduga disebabkan stimulasi hormon androgen, penurunan *linoleic acid*, peningkatan sitokin proinflamasi interleukin (IL)-1 dan pengaruh bakteri *C. acnes*. Penurunan kadar *linoleic acid*, salah satu

asam lemak esensial di kulit dapat menginduksi proses hiperproliferasi epidermal folikular dan produksi sitokin.<sup>1-4,13</sup>

Elemen patogenesis AV berikutnya adalah peningkatan produksi sebum oleh kelenjar sebacea dan aktivitas bakteri. Komponen utama sebum adalah trigliserida (TG) yang berperan dalam patogenesis AV. Bakteri yang terdapat di unit pilosebacea menghasilkan enzim lipase yang akan menguraikan TG menjadi asam lemak bebas/*free fatty acid* (FFA).<sup>1-4,13,14</sup> FFA yang dihasilkan berperan sebagai sumber nutrisi bakteri<sup>1-4</sup> sehingga meningkatkan kolonisasi<sup>14,15</sup> dan mendukung bakteri bertahan hidup di area sebacea.<sup>1,14-16</sup> FFA merupakan komponen utama yang berperan dalam pembentukan komedo karena bersifat mengiritasi infundibulum folikular<sup>16,17</sup> dan memicu sumbatan serta adhesi antar keratinosit sehingga dikatakan bersifat komedogenik.<sup>15-17</sup> FFA dapat mencetuskan inflamasi<sup>18-20</sup> yang mendasari teori adanya inflamasi awal pada tahap pembentukan komedo, karena berperan sebagai agen kemotaktik dan sitotoksik terhadap leukosit<sup>19</sup> serta kemotaktik neutrofil.<sup>20</sup> FFA juga mencetuskan terjadinya influks kalsium intrasel keratinosit<sup>21</sup> yang akan menginduksi terjadinya proliferasi keratinosit menyebabkan hiperkeratinisasi duktus serta hiperplasia epidermis pada infundibulum folikel pilosebacea.<sup>16,21</sup> Akumulasi bakteri dan proses inflamasi yang terjadi menyebabkan dilatasi infundibulum folikel yang semakin meningkat,<sup>1,2,4,13,14</sup> sehingga dapat terjadi ruptur folikel dan inflamasi yang terus berlanjut hingga terbentuk lesi-lesi inflamatif dan sikatriks.<sup>1-4</sup> Uraian di atas menunjukkan pembentukan komedo atau komedogenesis, merupakan suatu proses yang penting dalam iniasi timbulnya AV.<sup>14</sup>

Aktivitas berbagai mikrobiota yang terdiri dari bakteri, jamur, virus dan parasit di kulit merepresentasikan suatu kompleks ekosistem.<sup>22</sup> Pada kondisi kulit sehat terjadi interaksi yang seimbang dan harmonis antara pejamu dengan berbagai mikroorganisme tersebut.<sup>22,23</sup> Namun, pada kondisi tertentu dapat terjadi ketidakseimbangan yang disebut sebagai disbiosis,<sup>24</sup> yang diduga berperan pada patogenesis beberapa penyakit termasuk AV.<sup>22-24</sup> Pada area tubuh yang kaya lipid, termasuk unit folikel sebacea, genus *Propionibacterium* (atau *Cutibacterium*) spp, *Staphylococcus* dan *Malassezia* spp. merupakan mikrobiota yang seringkali dikaitkan dengan patogenesis AV.<sup>13,22,23</sup> Berbagai penelitian mengenai peran dan interaksi antara mikroorganisme tersebut pada patogenesis AV terus berkembang dalam dekade terakhir. Perbedaan serta kekhususan berbagai teknik pemeriksaan mikrobiota menjadi salah satu dasar pemilihan bakteri sebagai fokus penelitian ini.

Bakteri yang selama ini diyakini berperan penting dalam patogenesis AV, baik dalam fase awal maupun pada perkembangan fase inflamasi AV, adalah *C. acnes*.<sup>1-4,13,26,28,30,32</sup> *Cutibacterium acnes* merupakan mikroflora residen kulit, berupa bakteri batang anaerob Gram positif.<sup>26,29,30</sup> Teori yang mendukung peran *C. acnes* dalam patogenesis AV diawali penelitian bakteriologik dari berbagai lesi AV oleh Shehadeh dan Kligman pada tahun 1963 yang mendapati *C. acnes* merupakan bakteri yang dominan ditemukan.<sup>31</sup> Penelitian *ribotyping* yang dilakukan Fitz-Gibbon dkk,<sup>32</sup> di Los Angeles tahun 2012 menunjukkan *C. acnes* ditemukan lebih banyak pada pasien AV dibandingkan individu non-AV. Hindritiani, dkk.<sup>33</sup> tahun 2016 pada penelitiannya mengenai pola bakteri di RSUP

dr. Hasan Sadikin Bandung mendapatkan koloni *C. acnes* ditemukan dengan proporsi yang sama, baik pada permukaan kulit, lesi komedo tertutup maupun lesi pustul. Hasil tersebut membuktikan keberadaan *C. acnes* pada sejak lesi awal berupa komedo maupun pada pustul.

Peran mikrobiota semakin berkembang didukung oleh berbagai penelitian yang menunjukkan komposisi dan keragaman bakteri, baik pada kulit sehat<sup>22,24</sup> maupun pada komedo, papul, pustul, dan apus kulit pasien AV,<sup>34-36</sup> yang dianggap memiliki peranan langsung dan tidak langsung dalam patogenesis AV.<sup>37</sup> Shaheen, dkk.<sup>34</sup> pada tahun 2012, mengemukakan teori tentang peran dan keberadaan bakteri lain sebagai pencetus AV, karena kadang-kadang *C. acnes* tidak ditemukan dari lesi akne. Beberapa bakteri lain yang dapat ditemukan pada lesi AV diantaranya *S. epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Streptococcus spp.*, *Enterobacter spp.*<sup>28,37</sup> dan *Escherichia coli* (*E. coli*).<sup>36</sup> Pada penelitian metagenomik mikrobiota kulit oleh Grice, dkk.<sup>38</sup> didapatkan *C. acnes* dan *S. epidermidis* merupakan dua bakteri utama komensal kulit yang ditemukan pada area sebaceous (area yang mengandung banyak kelenjar sebaceous) dan diduga saling berinteraksi pada kondisi kulit sehat.

Penelitian Pathak, dkk.<sup>39</sup> pada tahun 2013 menunjukkan peningkatan bermakna kolonisasi *C. acnes* dan *S. epidermidis* dari berbagai lesi pasien akne dibandingkan kulit normal. Ali, dkk.<sup>36</sup> pada tahun 2015 mengidentifikasi bakteri dari lesi komedo, yaitu ditemukan *C. acnes*, *S. epidermidis*, dan *S. aureus*, sedangkan pada lesi pustul ditemukan *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Pseudomonas*

*aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *S. aureus*, dan *E. coli*. Srikant, dkk.<sup>25</sup> di India pada tahun 2015 dari lesi pustul mendapatkan *S. epidermidis* merupakan isolat aerob yang dominan pada pasien AV, sedangkan isolat anaerob didominasi *C. acnes*. Beberapa penelitian lain mendukung bahwa *S. epidermidis* merupakan bakteri yang sering ditemukan bersama dengan *C. acnes* pada pasien AV.<sup>40-42</sup> Jusuf dkk.<sup>43</sup> pada tahun 2020 mendapatkan adanya beberapa kombinasi bakteri aerob maupun anaerob baik pada lesi akne yang inflamatif maupun noninflamatif. Pada penelitian tersebut ditemukan dominasi *C. acnes* pada isolat anaerob dan *S. epidermidis* pada isolat aerob. Kombinasi kedua bakteri tersering didapatkan baik pada lesi inflamatif maupun noninflamatif. Ruchiati dkk.<sup>44</sup> pada tahun 2020 di Bandung, mendapatkan pada komedo tertutup dari 30 pasien AV, seluruhnya ditemukan *C. acnes*, dan pada 26 pasien didapatkan pertumbuhan dua bakteri dengan kombinasi terbanyak adalah *C. acnes* dan *S. epidermidis*.

*Staphylococcus epidermidis* adalah bakteri kokus Gram-positif nonpatogen dan komensal pada kulit, yang pada kondisi tertentu dapat bersifat oportunistik dan diketahui dapat menyebabkan infeksi serius.<sup>45</sup> Sebelumnya dianggap bahwa koloni *S. epidermidis* yang lebih sering ditemukan di area permukaan kulit tidak berkontribusi pada suatu proses inflamasi yang lebih dalam,<sup>1</sup> tetapi berdasarkan sifat *S. epidermidis* yang dapat ditemukan secara aerob maupun anaerob fakultatif, maka bakteri dapat bertahan di folikel pilosebacea dengan kadar oksigen rendah.<sup>24</sup> Penelitian mengenai peran oportunistik dan potensi patogenistik *S. epidermidis* telah dilaporkan pada infeksi dalam darah pasien dengan penyakit sistemik berat,<sup>46</sup> dan infeksi pada implan ortopedik.<sup>47</sup> Peran oportunistik *S. epidermidis* pada kulit sering

pula dikaitkan bersama *S. aureus* yaitu pada penyakit dermatitis atopik.<sup>48</sup> Penelitian mengenai peran *S. epidermidis* pada AV masih terbatas.<sup>25,49</sup> *S. epidermidis* dapat menghasilkan lipase serta dapat pula membentuk biofilm sebagai faktor virulensi bakteri yang dianggap berperan pada patogenesis AV.<sup>45,50</sup> Kemampuan *S. epidermidis* membentuk biofilm diduga dapat menjadi salah satu faktor penyedia lingkungan yang baik bagi pertumbuhan *C. acnes*.<sup>28</sup>

Ditemukannya *C. acnes* dan *S. epidermidis* dari berbagai lesi AV mengindikasikan peran penting keduanya pada patogenesis AV baik pada fase awal maupun fase lanjut perkembangan AV. Bek-Thomsen, dkk.<sup>51</sup> pada tahun 2008 mengevaluasi hubungan antara berbagai mikrobiota yang ditemukan pada lesi akne dengan melakukan pemeriksaan 16S *ribosomal ribonucleic* (rRNA) dan mendapatkan *C. acnes* dan *S. epidermidis* paling sering ditemukan dan diduga saling berinteraksi sehingga memengaruhi produksi substansi biologik aktif bakteri. Selain itu, disimpulkan bahwa bakteri-bakteri lain yang tidak dapat diisolasi, atau ditemukan tetapi dalam proporsi kecil, tidak memiliki peran dalam patogenesis akne.

Bakteri dapat ditemukan dalam bentuk bebas atau saling terpisah (*planctonic*) dan saling bergabung (*sessile*).<sup>52</sup> Sebagai upaya mempertahankan diri dan beradaptasi dengan lingkungannya, bakteri melalui berbagai proses metabolik memproduksi substansi tertentu dan membentuk biofilm.<sup>53</sup> Biofilm adalah suatu struktur yang terdiri dari kelompok mikroorganisme yang diselubungi oleh matriks ekstraselular yang dapat melekat pada permukaan biotik maupun abiotik.<sup>54-56</sup> Ketika membentuk biofilm, bakteri *planctonic* saling bergabung

menjadi *sessile* dan mengalami perubahan fenotipe.<sup>53,55</sup> Bakteri yang dapat membentuk biofilm diduga memiliki sifat lebih invasif,<sup>57</sup> lebih resisten terhadap terapi<sup>54,58</sup> serta lebih virulen<sup>53,57-59</sup> karena memiliki kemampuan lebih tinggi dalam memproduksi berbagai substansi protein maupun enzim.<sup>53,54,58</sup>

Dalam dekade terakhir berkembang penelitian mengenai kemampuan membentuk biofilm pada *C. acnes*<sup>53,58-61</sup> sebagai salah satu faktor penting yang berperan dalam patogenesis AV. Biofilm yang terbentuk diduga berfungsi sebagai perekat antar korneosit di dalam infundibulum dengan cara meningkatkan kohesi antar korneosit,<sup>62</sup> sehingga mempermudah terbentuknya mikrokomedo. Berdasarkan penelitian Jahns, dkk.,<sup>60</sup> diketahui bahwa *C. acnes* pembentuk biofilm (PB) lebih banyak ditemukan pada pasien AV dibandingkan kelompok individu sehat. Penelitian *in vitro* menggunakan beberapa isolat *C. acnes* yang didapatkan dari bank penyimpanan bakteri di Belgia, menunjukkan isolat *C. acnes* PB memiliki kemampuan yang lebih tinggi dalam memproduksi enzim lipase.<sup>53</sup> Holmberg, dkk.<sup>57</sup> mendapatkan kolonisasi *C. acnes* PB ditemukan lebih banyak pada infeksi yang lebih dalam pada protesa tulang dibandingkan dengan isolasi pada permukaan kulit, sehingga disimpulkan *C. acnes* PB bersifat lebih invasif.

Berdasarkan hal-hal tersebut di atas, peran *C. acnes* dan *S. epidermidis* pada patogenesis AV masih perlu diteliti. Penelitian terhadap *S. epidermidis* pada patogenesis AV masih sangat terbatas. Pathak dkk.<sup>39</sup> pada tahun 2013 meneliti melalui model kulit *explant* dan mendapatkan *S. epidermidis* mengekspresikan komponen antimikrobal yang menghambat pertumbuhan *C. acnes*, sehingga peran *S. epidermidis* diduga bersifat preventif. *S. epidermidis* dianggap



menghambat *C. acnes* dengan diproduksinya peptida antimikroba sehingga diduga sebagai bakteri “baik” bagi manusia.<sup>28,29</sup> Namun, hasil yang berbeda didapatkan dari penelitian yang dilakukan Christensen dkk.<sup>63</sup> pada tahun 2016 melalui penelitian metagenomik *C. acnes* dan *S. epidermidis* dari kulit normal maupun lesi akne yang mendapatkan sifat antimikrobial di antara kedua bakteri tersebut tidak saling melemahkan. Peran *S. epidermidis* dalam patogenesis akne masih menjadi perdebatan apakah sebagai pendukung atau penghambat patogenesis *C. acnes* dalam pembentukan komedo.<sup>28,39,42</sup>

Penelitian tentang interaksi, kemampuan membentuk biofilm, dan aktivitas lipase pada *C. acnes* dan *S. epidermidis* masih terpisah-pisah dan terbatas. Belum terdapat penelitian yang menganalisis faktor virulensi *C. acnes* dan *S. epidermidis* dari komedo pasien akne. Dengan dilakukan penelitian yang lebih mendalam terkait peran dan interaksi berbagai bakteri diharapkan dapat mendukung pengembangan terapi secara lebih rasional, misalnya dengan probiotik<sup>24,27</sup> pada tata laksana AV. Oleh karena itu penulis tertarik untuk menganalisis aktivitas lipase dan kemampuan membentuk biofilm bakteri *C. acnes* dan *S. epidermidis* terhadap kadar FFA dan jumlah komedo pada pasien AV. Penelitian ini difokuskan pada lesi komedo, untuk menganalisis peran *S. epidermidis* dalam meningkatkan atau mencegah pembentukan komedo sebagai lesi awal AV.

Berdasarkan uraian di atas, maka tema sentral penelitian ini adalah, akne vulgaris merupakan suatu penyakit inflamasi kronis pada unit pilosebacea yang berdampak negatif terhadap psikososial pasien. Patogenesis AV bersifat kompleks dan aktivitas interaksi mikrobiota merupakan salah satu faktor penting. Peran *C. acnes* pada patogenesis AV telah banyak diteliti, namun peran *S. epidermidis* yang sering ditemukan bersama *C. acnes* pada lesi akne, masih menjadi perdebatan apakah akan meningkatkan atau menghambat pembentukan komedo.

Penelitian mengenai aktivitas lipase dan kemampuan membentuk biofilm sebagai faktor virulensi baik pada *C. acnes* maupun *S. epidermidis* masih merupakan penelitian terpisah-pisah dan terbatas. Berdasarkan uraian di atas, perlu dilakukan penelitian mengenai peran *C. acnes* dan *S. epidermidis* pada patogenesis AV melalui kajian terhadap aktivitas lipase, kemampuan membentuk biofilm, dan kadar FFA dalam komedogenesis AV.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah aktivitas lipase *S. epidermidis* sama dengan *C. acnes*?
2. Apakah aktivitas lipase *C. acnes* PB lebih tinggi dibandingkan *C. acnes* non-PB?
3. Apakah aktivitas lipase *S. epidermidis* PB lebih tinggi dibandingkan *S. epidermidis* non-PB?
4. Apakah aktivitas lipase *S. epidermidis* PB sama dengan *C. acnes* PB?
5. Apakah kadar FFA *C. acnes* PB lebih tinggi dibandingkan *C. acnes* non-PB?
6. Apakah kadar FFA *S. epidermidis* PB lebih tinggi dibandingkan *S. epidermidis* non-PB?
7. Apakah keberadaan *S. epidermidis* bersama *C. acnes* lebih meningkatkan pembentukan komedo?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian adalah untuk menganalisis:

1. Aktivitas lipase antara *S. epidermidis* dan *C. acnes*
2. Aktivitas lipase *C. acnes* PB dibandingkan *C. acnes* non-PB
3. Aktivitas lipase *S. epidermidis* PB dibandingkan *S. epidermidis* non-PB

4. Aktivitas lipase *S. epidermidis* PB dibandingkan *C. acnes* PB
5. Kadar FFA *C. acnes* PB dibandingkan *C. acnes* non-PB
6. Kadar FFA *S. epidermidis* PB dibandingkan *S. epidermidis* non-PB
7. Keberadaan *S. epidermidis* bersama *C. acnes* dalam meningkatkan pembentukan komedo

#### **1.4 KEGUNAAN PENELITIAN**

Sesuai dengan uraian latar belakang penelitian, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang bermanfaat dalam:

##### **1.4.1 Aspek Teoretis/Keilmuan:**

1. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi ilmiah mengenai peran *S. epidermidis* dan interaksinya dengan *C. acnes* dalam patogenesis AV ditinjau dari aktivitas lipase, kemampuan membentuk biofilm dan kadar FFA dalam komedogenesis.

##### **1.4.2 Aspek Praktis/Guna Laksana:**

1. Dengan diketahuinya interaksi antara *C. acnes* dan *S. epidermidis* dalam patogenesis AV dapat menjadi salah satu dasar pengembangan terapi probiotik pada AV.
2. Sebagai data dasar pengembangan penelitian selanjutnya terkait interaksi bakteri dalam patogenesis AV