



Terapi Probiotik (*Lactococcus lactis*) Topikal untuk Akne Vulgaris: Kasus Serial

Reti Anggraeni, Fiska Rosita, Arie Kusumawardani

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Rumah Sakit Dr. Moewardi/ Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Akne vulgaris (AV) adalah penyakit inflamasi kulit kronik yang mengenai unit pilosebacea, mengakibatkan kelainan non-inflamasi berupa komedo dan tanda inflamasi. Mikroba kulit seperti *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) dan *Malassezia spp.* berperan dalam patogenesis AV. Laporan kasus ini mengenai efek terapi probiotik topikal terhadap perbaikan lesi AV. **Kasus:** Tiga pasien AV diberi terapi tabir surya (SPF 30) dan probiotik topikal selama 4 minggu tanpa terapi standar AV. Pemeriksaan *swab* dilakukan pada semua pasien untuk melihat jenis dan jumlah mikrobiom. Hasilnya tidak ditemukan kolonisasi *P. acnes* tetapi terjadi penurunan jumlah dan derajat keparahan lesi pada semua pasien. Terapi yang sama dilanjutkan selama 4 minggu pada satu pasien. Kolonisasi *P. acnes* hanya ditemukan pada awal terapi. Evaluasi klinis yaitu penurunan jumlah lesi AV dan kulit wajah menjadi lebih halus dan lembap. **Ringkasan:** Probiotik topikal memberikan hasil baik pada kasus AV.

Kata kunci: Akne vulgaris, probiotik, topikal

ABSTRACT

Introduction: Acne vulgaris (AV) is chronic inflammatory skin disease affecting pilosebaceous unit, resulting in non-inflammatory disorders in the form of comedones and signs of inflammation. Skin microbes such as *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) and *Malassezia spp.* play role in the AV pathogenesis. This paper reports the effects of topical probiotic on AV lesions improvement. **Case:** Three AV patients were given sunscreen (SPF 30) and topical probiotics for 4 weeks without standard AV therapy. Swab examination showed no *P. acnes* colonization but the amount and severity of lesions in all patients were decreased. One patient then continued the same therapy for 4 weeks; *P. acnes* colonization was only found at the beginning of therapy. Clinical evaluation resulted in decreasing lesions and smoother and moisturized facial skin. **Summary:** Topical probiotic gives good results in AV. **Reti Anggraeni, Fiska Rosita, Arie Kusumawardani. Topical Probiotics (*Lactococcus lactis*) for Acne Vulgaris: Serial Cases**

Keywords: Acne vulgaris, probiotic, topical

PENDAHULUAN

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.¹ Kelenjar sebacea ditemukan di seluruh permukaan tubuh kecuali telapak tangan, telapak kaki, dan punggung kaki, paling besar dan terkonsentrasi di daerah wajah dan kulit kepala yang merupakan lokasi tersering lesi akne.²

Banyak faktor yang berperan dalam patogenesis AV, salah satu di antaranya mikrobioma kulit. Mikrobioma dalam folikel terdiri dari beragam kelompok

mikroorganisme seperti *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) dan *Malassezia spp.* yang dikaitkan dengan perkembangan AV melalui pengaruhnya terhadap sekresi sebum, pembentukan komedo, dan respons inflamasi.³

Terapi antibiotik seperti makrolida, klindamisin, dan tetrasiklin, dengan target *P. acnes* telah lama menjadi terapi utama AV karena dapat memengaruhi komposisi mikrobioma kulit.³ Seiring dengan meningkatnya resistensi antibiotik, pengetahuan tentang mikrobioma kulit terkait AV menjadi sangat relevan dan penting untuk menjadi dasar alternatif pilihan terapi AV.³

Makalah ini melaporkan tiga pasien AV derajat

ringan-sedang yang diberi terapi probiotik topikal dan terjadi perbaikan lesi.

KASUS

Dua perempuan berusia 20 tahun (pasien A) dan 35 tahun (pasien B) serta satu pasien laki-laki berusia 21 tahun (pasien C), datang ke poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Dr. Moewardi (RSDM) Surakarta dengan keluhan jerawat di wajah sejak kurang lebih 3 tahun. Ketiga pasien pernah mendapatkan pengobatan sekitar 5 bulan lalu dengan obat oles antibiotik satu kali di malam hari selama 1 bulan. Setelah obat habis, jerawat kembali muncul dan makin banyak.

Pemeriksaan fisik pada semua pasien menunjukkan regio fasialis tampak komedo,

Alamat Korespondensi email: drreti.ang@gmail.com

LAPORAN KASUS



papul, dan pustul multipel, pada pasien A disertai skar tipe *box scar* dan pada pasien C tipe *rolling scar* (Gambar 1). Berdasarkan klasifikasi derajat keparahan Lehman, pasien A didiagnosis AV derajat sedang, sedangkan pasien B dan C dengan AV derajat ringan (Tabel 1). Ketiga pasien diberi krim probiotik mengandung *Lactococcus lactis* yang dioleskan di seluruh wajah satu kali sehari pada malam hari sebelum tidur dan krim tabir surya SPF 30 yang digunakan pada pagi hari, selama 4 minggu. Pasien tidak diperbolehkan menggunakan obat lain selain yang diberikan. Pada semua pasien dilakukan pemeriksaan kultur *swab* dari sampel di daerah wajah dengan cara menggosok permukaan kulit wajah selama 30 detik dengan *swab* steril di minggu I kemudian diinkubasi dalam suasana anaerob selama 48 jam; hasilnya tidak ditemukan kolonisasi *P. acnes* (Gambar 2 dan 3), sehingga di minggu ke-4 tidak dilakukan kultur *swab*, hanya dievaluasi klinis. Perbaikan klinis terjadi pada semua pasien dengan penurunan jumlah dan derajat keparahan lesi (Gambar 4, 5, dan 6).

DISKUSI

Akne vulgaris (AV) adalah gangguan inflamasi yang melibatkan unit pilosebacea. Penyebabnya multifaktorial antara lain produksi sebum berlebih, hiperkeratinisasi folikel, dan pertumbuhan bakteri berlebihan; semua faktor tersebut dapat memicu respons inflamasi.¹ Peradangan terjadi di unit pilosebacea folikel rambut pada lapisan kulit yang berhubungan dengan kelenjar minyak. Akne vulgaris paling sering terjadi pada bagian wajah, punggung, dan dada karena terdapat banyak folikel sebacea. Lesi AV secara klinis ditandai oleh *seborrhea* (sekresi minyak berlebih), lesi non-inflamasi (komedo), inflamasi (papul dan pustul), serta adanya skar. Diperkirakan bahwa semua lesi klinis dimulai dengan mikrokomedo dan berkembang menjadi lesi klinis berupa komedo, lesi inflamasi, dan skar.^{1,2}

Pada kasus ini, pada semua pasien didapatkan lesi ujud kelainan kulit yang serupa dengan literature, yaitu komedo, papul dan pustul, serta skar dan digunakan penilaian derajat keparahan lesi dengan klasifikasi Lehman (Tabel 2).

Kulit berfungsi sebagai *barrier* perkembangan mikroorganisme dengan memproduksi



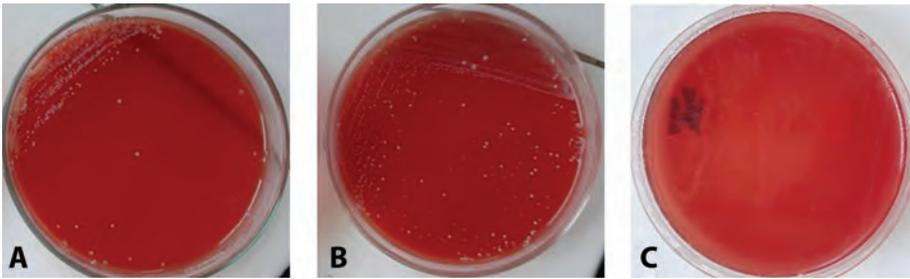
Gambar 1. Kelainan kulit pada pasien A, B, dan C

Tabel 1. Derajat keparahan AV pada pasien sebelum terapi

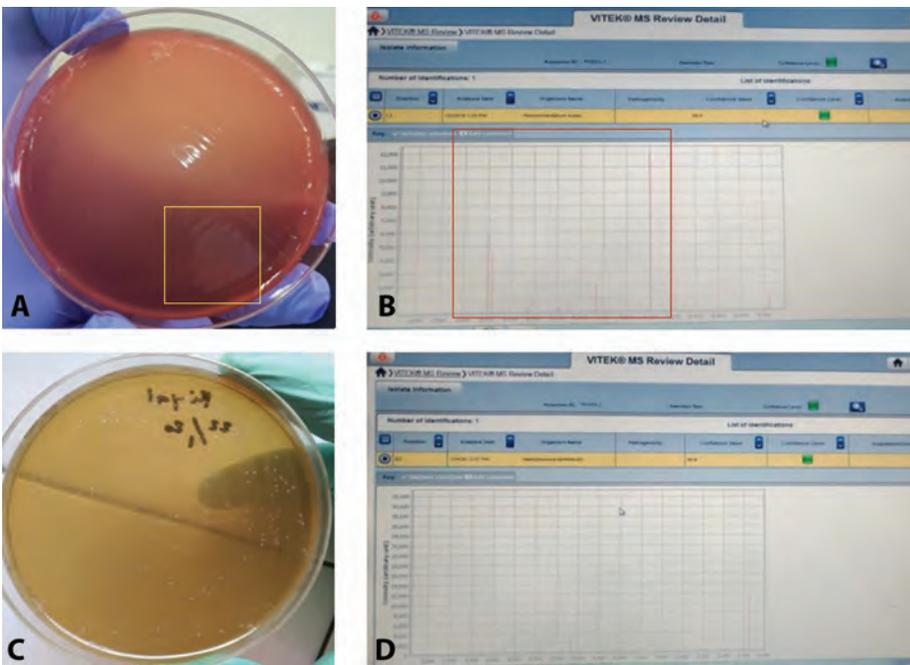
Pasien	Kriteria	Derajat Keparahannya
A	Komedo 20, lesi inflamasi 6	Sedang
B	Komedo 5, lesi inflamasi 7	Ringan
C	Komedo 6, lesi inflamasi 13	Ringan

Tabel 2. Klasifikasi derajat keparahan akne vulgaris menurut klasifikasi Lehman

Derajat Keparahannya	Kriteria
Ringan	Komedo <20, ATAU lesi inflamasi <15, ATAU total lesi <30
Sedang	Komedo 20-100, ATAU lesi inflamasi 15-50, ATAU total lesi 30-125
Berat	Kista >5, ATAU total komedo >100, ATAU lesi inflamasi >50, ATAU total lesi 125



Gambar 2. Hasil kultur pada agar darah pasien A (A), pasien B (B), dan pasien C (C), tidak ditemukan kolonisasi *P. acnes*



Gambar 3. Hasil kultur swab pasien C yang ke-2 A. Kultur pada media agar darah minggu ke-4 tampak adanya kolonisasi *P. acnes* (kotak kuning) B. Hasil pembacaan dengan alat *Vitek MS Biomerieux*[®] tampak kolonisasi *P. acnes* (kotak merah). C. Kultur pada media agar darah minggu ke-8 D. Pada hasil pembacaan tidak terdapat kolonisasi *P. acnes*

Tabel 3. Perubahan derajat keparahan pada pasien A, B, dan C pada minggu ke-1 dan 4

Sebelum Terapi (Minggu 1)		
Pasien	Kriteria	Derajat Keparahan
A	Komedo 20, lesi inflamasi 6	Sedang
B	Komedo 5, lesi inflamasi 7	Ringan
C	Komedo 6, lesi inflamasi 13	Ringan
Sesudah Terapi (Minggu ke-4)		
Pasien	Kriteria	Derajat Keparahan
A	Komedo 13, lesi inflamasi 4	Ringan
B	Komedo 4, lesi inflamasi 0	Ringan
C	Komedo 5, lesi inflamasi 11	Ringan

Tabel 4. Perubahan derajat keparahan pada pasien C minggu ke-1, 4, dan 8

	Kriteria	Derajat Keparahan
Minggu ke-1	Komedo 6, lesi inflamasi 13	Ringan
Minggu ke-4	Komedo 5, lesi inflamasi 11	Ringan
Minggu ke-8	Komedo 10, lesi inflamasi 6	Ringan

protease, lisozim, dan peptida antimikroba. Kondisi suhu, pH, kelembaban dan sekresi kelenjar sebacea memengaruhi adanya kolonisasi bakteri pada kulit. Mikrobioma kulit didominasi oleh kelas *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, dan *Firmicutes*, sedangkan spesies yang paling banyak dari kelas tersebut adalah *Staphylococcus* (*Firmicutes*), *Corynebacterium*, dan *Propionibacterium* (*Actinobacteria*).^{7,8} Meskipun *P. acnes* adalah faktor utama dalam perkembangan AV, bakteri lain juga dapat bertindak sebagai kontributor tidak langsung untuk proses inflamasi seperti *S. epidermidis* yang dilaporkan meningkatkan kejadian AV hingga 70% dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁹

Propionibacterium acnes mendominasi jumlah mikrobiota yang berada di unit pilosebacea, yaitu sekitar 87% pada pasien dengan AV dan tanpa AV.¹⁰ Sebuah studi melaporkan bahwa dari 55 pasien AV pada wajah ditemukan kolonisasi *P. acnes* hanya 2%.¹¹

Terdapat beberapa metode pengambilan sampel untuk lesi AV. Metode pertama, sampel dapat diambil dengan menggosok permukaan kulit dengan swab steril selama kurang lebih 30 detik menggunakan cairan NaCl 0,9% di daerah wajah lalu diinkubasi pada suhu -80°C untuk kemudian dilakukan ekstraksi DNA.¹² Metode kedua, sampel diambil dengan menggosok permukaan kulit selama 45 detik dengan menggunakan swab berbahan nilon pada area 1 cm² di sekitar lesi inflamasi AV seperti lesi papul, kemudian diinkubasi pada suhu -20°C.¹³ Metode ketiga, pengambilan sampel dilakukan di dasar lesi inflamasi AV pada bagian bawah folikel yang mengalami inflamasi.¹⁴ Pada pemeriksaan swab pertama penelitian ini, sampel semua pasien diambil dengan cara menggosok lesi papul dan pustul daerah wajah selama 30 detik, kemudian dikultur di media agar darah yang diperkaya dengan darah biri-biri dengan inkubasi selama 48 jam; hasilnya tidak ditemukan kolonisasi *P. acnes* melainkan *S. epidermidis*. Kemudian pada pasien C dilakukan metode pengambilan sampel yang berbeda yaitu mengambil sampel di daerah dasar lesi inflamasi; kemudian dibiakkan di media agar darah dan inkubasi selama 48 jam. Ditemukan koloni *P. acnes*; Namun, pada akhir terapi tidak ditemukan koloni *P. acnes* dan hanya ditemukan *S. epidermidis*.



Minggu ke-1



Minggu ke-4

Gambar 4. Perbaikan lesi pada pasien A sebelum dan sesudah terapi



Minggu ke-1



Minggu ke-4

Gambar 5. Perbaikan lesi pada pasien B sebelum dan sesudah terapi

Beberapa studi sangat sulit membandingkan secara kualitatif berbagai metode pengambilan sampel karena dipengaruhi oleh struktur, bahan kimia, dan toksisitas sampel dari hasil *swab*.¹⁵ Selain itu, didapatkan juga adanya interaksi antara *P. acnes* dan *S. epidermidis*; kedua bakteri tersebut hidup berdekatan di kulit manusia dan dapat diisolasi dari kulit normal atau kulit dengan lesi AV meskipun interaksi antagonis dan potensi signifikansi intervensi kedua spesies masih belum jelas. Kolonisasi *S. epidermidis* terdapat di berbagai area kulit dan bersifat komensal, tetapi dapat menjadi patogen oportunistik jika menembus permukaan kulit dan memasuki aliran darah. *Staphylococcus epidermidis* dan *P. acnes* dapat diisolasi bersama-sama dari folikel sebacea pada lesi kulit dengan AV. Kedua bakteri tersebut berperan penting pada keseimbangan mikrobiota kulit dan dilaporkan bahwa *S. epidermidis* menghambat aktivitas dari *P. acnes*.¹⁶ Wang, dkk. melaporkan bahwa mikroba kulit dapat menjadi mediator fermentasi gliserol, yang diproduksi secara alami di kulit, yang berfungsi meningkatkan efek penghambatan pada pertumbuhan *P. acnes* yang berlebih. Mikroba kulit, yang sebagian besar telah diidentifikasi sebagai *S. epidermidis*, dapat memfermentasi gliserol dan membuat zona inhibisi untuk menghambat koloni berlebih dari *P. acnes*.¹⁷ Tidak ditemukannya *P. acnes* pada penelitian ini diduga karena cara *swab* yang tidak tepat dan tidak sesuai lokasi *P. acnes* yang lebih banyak berada di folikel dan mungkin karena terdapat kolonisasi *S. epidermidis* yang menghambat pertumbuhan berlebih *P. acnes*.

Pemahaman patogenesis AV akan mempermudah prinsip penanganan akne yaitu memperbaiki keratinisasi folikel, menurunkan aktivitas kelenjar sebacea, menurunkan populasi bakteri *P. acnes* dan menekan inflamasi.⁶ Parth, dkk. menyatakan ada peningkatan bukti yang mendukung rekomendasi terapi kombinasi retinoid topikal ditambah agen antimikroba sebagai terapi AV lini pertama dengan target multifaktor patogenesis akne dan terapi retinoid oral tidak dianjurkan sebagai pengobatan tunggal AV berat karena memiliki lebih banyak efek samping.¹⁸ Sebuah studi menunjukkan perbaikan lesi pada semua pasien AV yang diobati dengan krim *Lactobacillus* yang ditunjukkan oleh penurunan jumlah lesi inflamasi yang signifikan pada kunjungan



ke-2 dan 3 dibandingkan kunjungan pertama dan pengurangan komedo signifikan pada kunjungan ke-2.¹⁹ *Lactobacillus* yang sudah dibuktikan dapat digunakan sebagai probiotik topikal adalah *L. acidophilus* dan *L. bulgaricus*, sedangkan penggunaan topikal untuk jenis *Lactobacillus* lainnya masih belum jelas dan penelitiannya masih terbatas seperti *L. lactis*, saat ini terbatas sebagai probiotik oral.²⁰ Pada kasus ini, semua pasien tidak diberi terapi standar AV melainkan hanya diberi probiotik topikal dan tabir surya dengan tujuan untuk menilai efektivitas probiotik topikal tersebut terhadap lesi AV. Semua pasien diberi probiotik topikal berisi *L. lactis* dan *skin barrier cream* yang mengandung *ceramide*, asam lemak, dan kolesterol. Obat diberikan selama 4 minggu dan terjadi penurunan jumlah lesi AV pada semua pasien bahkan pada pasien A terjadi penurunan derajat keparahan dari sedang menjadi ringan (Tabel 3). Pasien C kemudian diberi obat yang sama untuk 4 minggu selanjutnya dan juga mengalami penurunan jumlah lesi dan kulit wajah menjadi lebih halus dan lembap (Tabel 4).

Evaluasi klinis hasil terapi berdasarkan *Indonesia Acne Expert Meeting (IAEM) 2015* adalah *excellent* (bagus sekali) bila perbaikan terjadi <75-100%, *good* (bagus) terjadi perbaikan <50-74%, *moderate* (sedang) terjadi perbaikan <25%, dan *poor* (buruk) bila tidak terjadi perbaikan atau 0%.⁴ Berdasarkan hasil penurunan jumlah lesi pada pasien, didapatkan hasil bahwa pada pasien A terjadi perbaikan sebesar <25% (*moderate*), pasien B dan C sebesar 50% (*good*).

RINGKASAN

Meskipun tidak ditemukan kolonisasi *P. acnes* secara serial dan evaluasi hanya klinis berupa jumlah dan derajat keparahan lesi, namun hal ini menunjukkan bahwa probiotik topikal dapat memberikan perbaikan lesi AV. Diperlukan banyak penelitian tentang probiotik topikal di masa datang untuk



Gambar 6. Perbaikan lesi pada pasien C penelitian pertama (minggu ke-1 dan 4) dan pada penelitian kedua (minggu ke-4 dan 8)

pengobatan AV dengan probiotik, terutama topikal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Das S, Reynolds R. Recent advances in acne pathogenesis: Implications for therapy. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2014;15(6):479-88.
2. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermato-Endocrinology*. 2011;3(1):41-9.
3. Xu H, Li H. Acne, the skin microbiome, and antibiotic treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2019 ;20(3):335-44.
4. Wasitaatmadja S, Arimuko A, Norawati L, Bernadette I, Legiawati L. Pedoman tata laksana akne di Indonesia. 2nd Ed. Jakarta: Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia PERDOSKI; 2015.
5. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Pro-inflammatory cytokines in patients with various kinds of acne treated with isotretinoin. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2014;31(1):21-8.
6. Goh C, Cheng C, Agak G, Zaenglein A, Graber E, Thiboutot D, et al. Acne vulgaris. In: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, et al. editors.



Fitzpatrick's dermatology. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 1390-418.

7. Grice E, Segre J. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9:244-53.
8. Rosenthal M, Goldberg D, Aiello A, Larson E, Foxman B. Skin microbiota: Microbial community structure and its potential association with health and disease. *Infect Genet Evol*. 2011;11:839-48.
9. Pathak R, Kasama N, Kumar R, Gautman H. Staphylococcus epidermidis in human skin microbiome associated with acne: A cause of disease or defence? *Res J Biotech*. 2013;8(12):78-82.
10. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu B, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*. 2013;133:2152-60.
11. Dreno B, Martin R, Moyal D, Henley J, Khammari A, Seité S. Skin microbiome and acne vulgaris: Staphylococcus, a new actor in acne. *Exp Dermatol*. 2017;26(9):798-803.
12. Chun-xi L, Zhi-xuan Y, Yan-xia L, Hai-yue L, Jin S. Skin microbiome differences relate to the grade of acne vulgaris. *J Dermatol*. 2019;4(9):1-4.
13. Dagnelie M, Montassier E, Khammari A, Mounier C, Corvec S, Dréno B. Inflammatory skin is associated with changes in the skin microbiota composition on the back of severe acne patients. *Exp Dermatol*. 2019;28(8):961-7.
14. Nishijima S, Kurokawa I, Katoh N, Watanabe K. The bacteriology of acne vulgaris and antimicrobial susceptibility of Propionibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis isolated from acne lesions. *J Dermatol*. 2000;27(5):318-23.
15. Harry K, Turner J, Madhusudhan K. Comparison of physical characteristics and collection and elution performance of clinical swabs. *Afr J Microbiol Res*. 2013;7(31):4039-48.
16. Coates R, Moran J, Horsburgh M. Staphylococci: Colonizers and pathogens of human skin. *Future Microbiol*. 2014;9:75-91.
17. Wang Y, Kuo S, Shu M, Yu J, Huang S, Dai A, et al. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;98(1):411-24.
18. Parth S, Niyati A, Rohan L, Srinivasan S. Acne vulgaris: An update on current therapy and advances in treatment strategies. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2016;40(1):234-44.
19. Lebeer S, Oerlemans E, Claes I, Wuyts S, Henkens T, Spacova I, et al. Topical cream with live lactobacilli modulates the skin microbiome and reduce acne symptoms. *bioRxiv*. 2018:1-6.
20. Khemariya P, Singh S, Nath G, Gulati A. Probiotic Lactococcus lactis: A review. *TURJAF*. 2017;5(6):556-62.