

**PENGARUH GEL TOPIKAL SULFUR KOLLOIDAL
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-1 (IL-1) DAN
KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH*
FACTOR (VEGF)**

**(Studi Eksperimental pada Tikus Wistar Berjerawat yang Diinduksi
Cutibacetrrium acne)**

TESIS

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Ranti Amelya Seventina

MBK24.23.010464

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG 2025**

TESIS

**PENGARUH GEL TOPIKAL SULFUR KOLLOIDAL TERHADAP KADAR
INTERLEUKIN-1 (IL-1) DAN KADAR VASCULAR ENDOTHELIAL
GROWTH FACTOR (VEGF)**

**(Studi Eksperimental pada Tikus Wistar Berjerawat yang Diinduksi
Cutibacetrrium acne)**

Disusun oleh

Ranti Amelya Seventina
MBK24.23.010464

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 27 Agustus 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I



Dr. dr. Pasid Harlisa, Sp.
DVE., FINS DV, FAADV.
NIK. 8951110021

Pembimbing II



Dr. dr. Minidian Fasitasari, M.Sc.,
Sp.GK (K).
NIK. 210100057

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung



Dr. dr. Eko Setiawan, Sp. B, FINACS
NIK. 210 113 160

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 27 Agustus 2025



(Ranti Amelya Seventina)

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Ranti Amelya Seventina
Tempat / Tanggal lahir : Palembang, 17 April 1992
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. TK Kemala Bhayangkari Pekanbaru : Lulus tahun 1997
2. SDN 1 Pekanbaru : Lulus tahun 2003
3. SLTPN 3 Denpasar : Lulus tahun 2006
4. SMAN 3 Palembang : Lulus tahun 2009
5. S1 Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang : Lulus tahun 2014
6. Profesi Dokter Universitas Muhammadiyah Palembang : Lulus tahun 2016
7. Magister Ilmu Biomedik FK Unissula : (2024 – sekarang)

C. Riwayat Keluarga

1. Nama Suami : dr. Vidro Alif Gunawan, Sp.B
2. Nama Anak :
 - M. Ravano Arkana Gunawan
 - Aurora Belvya Rivanya Gunawan
 - M. Achraf Radvino Gunawan

KATA PENGANTAR

Puji syukur terpanjatkan kepada Allah SWT atas segala karunia dan ridho-NYA, sehingga proposal tesis dengan judul **“PENGARUH GEL TOPIKAL SULFUR KOLLOIDAL TERHADAP KADAR *INTERLEUKIN-1* (IL-1) DAN KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* (VEGF) (Studi eksperimental pada tikus wistar berjerawat yang di induksi *Cutibacetrrium acne*)”** ini dapat penulis selesaikan.

Proposal Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik di program studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa hormat dan menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya, kepada:

1. Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Prof. Dr. H. Gunarto, SH, MH.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak DR. dr. H. Setyo Trisnadi Sp.KF. SH.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang sekaligus Penguji I, Bapak Dr.dr. Eko Setiawan, Sp.B.
4. Dr. dr. Pasid Harlisa Sp.DVE., FINSVD, FAADV. selaku dosen pembimbing pertama yang telah membimbing, arahan, serta waktu yang telah diberikan selama proses penyusunan tesis ini.
5. Dr.dr. Minidian Fasitasari, MSc.Sp.GK selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan masukan dan saran serta menyempatkan waktu kesibukannya saat bimbingan tesis.
6. Ibu Dr. dr. Chodidjah, M.Kes selaku Penguji II, penulis sampaikan terima kasih atas masukan dan koreksi yang sangat berharga dalam penyempurnaan tesis ini.
7. Ibu Dr. Suparmi, S.Si., M.Si (ERT) selaku Penguji III, penulis ucapkan terima

kasih atas arahan dan saran yang membangun demi peningkatan kualitas karya ilmiah ini.

8. Seluruh Dosen Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, yang telah memberikan arahan dan bimbingan untuk mendalami ilmu Biomedik.
9. Segenap staf administrasi program Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
10. Kepada keluarga tercinta, terutama suami yang selalu mendukung dan ketiga anak kami, serta kedua orang tua dan semua sahabat yang penulis tidak bisa sebutkan satu persatu.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan, serta pustaka yang digunakan, penulis menyadari bahwa tesis ini masih memiliki berbagai kekurangan dan memerlukan pengembangan lebih lanjut agar dapat memberikan manfaat yang optimal. Akhir kata, penulis berharap tesis ini dapat memberikan manfaat, khususnya dalam pengembangan ilmu pengetahuan, serta menjadi kontribusi yang bernilai dalam mendukung upaya menciptakan lingkungan yang lebih sehat dan berkelanjutan.

Semarang, 27 Agustus 2025

(Ranti Amelya Seventina)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
ABSTRAK.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	5
1.5 Originalitas Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Interleukin 1 (IL-1).....	9
2.1.1 Definisi	9
2.1.2 Peran Interleukin-1 (IL-1)	10
2.1.3 Mekanisme Kerja Molekuler Interleukin-1	11
2.1.4 Faktor yang mempengaruhi Kadar IL-1	13
2.2 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).....	14
2.2.1 Definisi	14
2.2.2 Struktur dan Lokasi VEGF.....	15
2.2.3 Mekanisme Kerja Molekuler VEGF	18

2.2.4 Faktor yang mempengaruhi kadar VEGF	19
2.3 Gel Topikal Sulfur Koloidal.....	19
2.3.1 Definisi	19
2.3.2 Mekanisme Kerja	20
2.3.3 Pengaruh Gel Topikal Sulfur Terhadap IL-1 dan VEGF	20
2.4 Clindamycin	24
2.5 Suspensi Cutibacterium acnes.....	25
2.6 Jerawat akibat Cutibacterium acnes.....	25
2.7 Patomekanisme Jerawat akibat Cutibacterium acnes.....	26
2.8 Formula Gel.....	26
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS	29
3.1 Kerangka Teori.....	29
3.2 Kerangka Konsep	31
3.3 Hipotesis Penelitian.....	32
BAB IV METODE PENELITIAN	33
4.1 Rancangan Penelitian	33
4.2 Populasi dan Sampel	34
4.2.1 Populasi dan Sampel	36
4.2.2 Besar Sampel.....	36
4.2.3 Cara Pengambilan Sampel Penelitian	36
4.2.4 Kriteria Inklusi	36
4.2.5 Kriteria Eksklusi.....	36
4.2.6 Drop Out.....	36
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	36
4.3.1 Variabel Bebas	36
4.3.2 Variabel Terikat.....	36
4.3.3 Definisi Operasional.....	36
4.4 Alat dan Bahan Penelitian	37
4.4.1 Alat.....	36
4.4.2 Bahan.....	36
4.5 Prosedur Penelitian.....	38
4.5.1 Perolehan Ethical Clearance.....	36
4.5.2 Cara Pembuatan Gel Topikal Sulfur	36
4.5.3 Prosedur Pembuatan Gel Topikal Sulfur.....	36

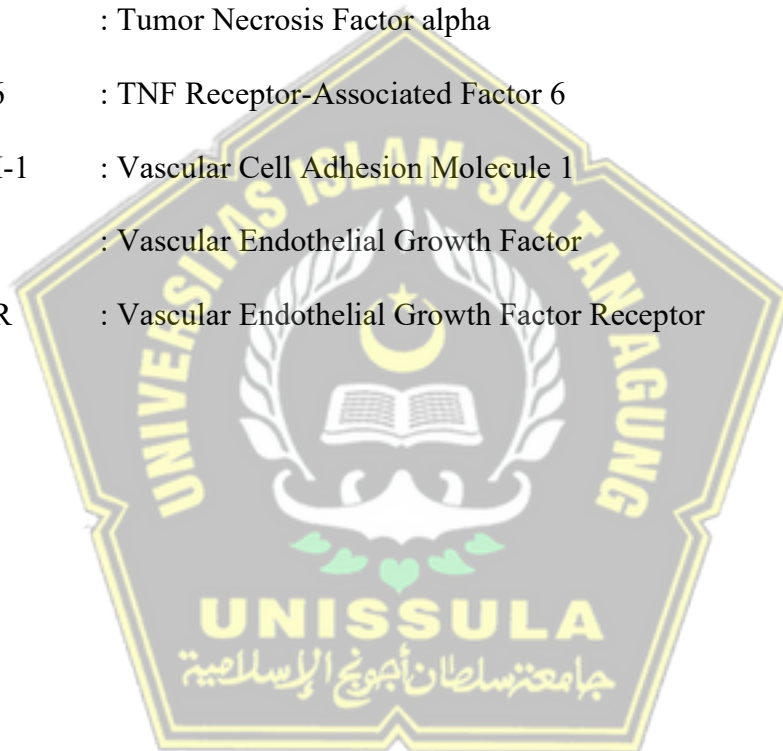
4.5.4 Penetapan Dosis	36
4.5.5 Pembagian Kelompok	40
4.5.6 Induksi Jerawat dengan Cutibacterium acnes	40
4.5.7 Pengukuran Kadar IL-1 dan VEGF	41
4.6 Alur Penelitian.....	42
4.7 Tempat dan Waktu Penelitian	43
4.8 Analisis Hasil	43
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	46
5.1 Hasil Penelitian	47
5.1.1 Validasi Induksi Jerawat dengan Cutibacterium Acnes	48
5.1.2 Kadar Interleukin-1 (IL-1) pada Serum Darah.....	50
5.1.3 Kadar VEGF pada Serum Darah.....	54
5.2 Pembahasan.....	58
5.2.1 Pembahasan Interleukin-1 (IL-1).....	58
5.2.2 Pembahasan VEGF pada Serum Darah.....	61
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	64
6.1 Kesimpulan.....	64
6.2 Saran.....	64
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN.....	73

DAFTAR SINGKATAN



Ang1	: Angiopoietin 1
Ang2	: Angiopoietin 2
AV	: Acne Vulgaris
CFU	: Colony Forming Unit
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
H ₂ S	: Hidrogen Sulfida
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule 1
IL-1	: Interleukin-1
IL-1 α	: Interleukin-1 alpha
IL-1 β	: Interleukin-1 beta
IRAK	: Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase
JAK2/STAT3	: Janus Kinase 2/Signal Transducer and Activator of Transcription 3
LPS	: Lipopolysaccharide
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MSM	: Mineral Sulfur / Methylsulfonylmethane
MyD88	: Myeloid Differentiation Primary Response 88
NF- κ B	: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NLRP3	: NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3
NTS	: Non-Toxic Sulfur
PBS	: Phosphate Buffered Saline
PDB	: Protein Data Bank

PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PGF	: Placental Growth Factor
ROS	: Reactive Oxygen Species
TLD	: Transmembrane Domain
TKD	: Tyrosine Kinase Domain
TLR4	: Toll-Like Receptor 4
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor alpha
TRAF6	: TNF Receptor-Associated Factor 6
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor



DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian.	5
Tabel 4.1 Formula Gel Sulfur	39
Tabel 5.1 Hasil Uji Statistika Kadar IL-1 (pg/mL) p Perlakuan.....	50
Tabel 5.2 Hasil Uji Post Hoc Tamhane Kadar IL-1	52
Tabel 5.3 Hasil Uji Statistika VEGF (ng/L) Masing-Masing Perlakuan.....	54
Tabel 5.4 Hasil Uji Post Hoc Tukey Kadar VEGF	56
Tabel 5.5 Hasil Uji Korelasi Spearman IL-1 dan VEGF	58



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme Kerja IL-1	12
Gambar 2.2 Struktur VEGF.....	17
Gambar 3.1 Kerangka Teori.....	31
Gambar 3.2 Kerangka Konsep	31
Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian	33
Gambar 4.6 Alur Penelitian.....	42
Gambar 5.1 Validasi Visual Jerawat pada Kulit Tikus	49
Gambar 5.2 Rerata Hasil Kadar IL-1 pada Kelompok Perlakuan.....	50
Gambar 5.3 Rerata Hasil Kadar VEGF pada Kelompok Perlakuan.....	54



DAFTAR LAMPIRAN

1. Lampiran Izin Etik Penelitian	73
2. Lampiran Hasil Pemeriksaan Laboratorium.....	74
3. Lampiran Surat Keterangan Hewan.....	75
4. Lampiran Kriteria Tikus.....	76
5. Lampiran coA Gel Sulfur 5%.....	77
6. Lampiran coA Gel Sulfur 10%.....	79
7. Lampiran Preparasi Sampel	80
8. Lampiran Induksi Jerawat dengan Cutibacterium acnes.....	81
9. Lampiran Pengolesan Gel Topikal Sulfur.....	82
10. Lampiran Hasil Analisis SPSS.....	83



ABSTRAK

Latar Belakang: Acne vulgaris merupakan penyakit inflamasi kronis unit pilosebacea yang dipengaruhi oleh *Cutibacterium acnes* dan mediator inflamasi, seperti Interleukin-1 (IL-1) dan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). IL-1 berperan dalam memicu peradangan, sedangkan VEGF memediasi angiogenesis pada area inflamasi. Sulfur koloidal diketahui bersifat keratolitik, antimikroba, dan antiinflamasi, sehingga berpotensi sebagai terapi alternatif jerawat. Namun, bukti mengenai pengaruhnya terhadap IL-1 dan VEGF masih terbatas.

Metode: Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan post-test only control group design pada tikus Wistar jantan yang diinduksi jerawat dengan injeksi intradermal *C. acnes*. Subjek dibagi menjadi lima kelompok: sehat, basis gel, kontrol positif (klindamisin 1%), serta perlakuan gel sulfur koloidal 5% dan 10%. Perlakuan diberikan selama 14 hari, kemudian dilakukan pemeriksaan IL-1 (serum) dan VEGF (jaringan kulit) menggunakan ELISA. Analisis data meliputi uji Shapiro-Wilk, Levene, ANOVA/Post Hoc, serta Kruskal-Wallis/Mann-Whitney.

Hasil: Pemberian gel sulfur koloidal konsentrasi 5% dan 10% menurunkan kadar IL-1 dan VEGF secara signifikan dibanding kontrol. Terdapat perbedaan efek antara konsentrasi 5% dan 10%. Namun, uji Spearman menunjukkan tidak ada korelasi bermakna antara kadar IL-1 dan VEGF ($r = -0,229$; $p = 0,270$).

Kesimpulan: Gel sulfur koloidal 5% dan 10% berpengaruh terhadap kadar IL-1 dan VEGF pada tikus berjerawat. Konsentrasi 5% direkomendasikan sebagai formulasi yang lebih optimal untuk terapi topikal jerawat.

Kata Kunci: *Acne vulgaris*, *Cutibacterium acnes*, sulfur koloidal, IL-1, VEGF

ABSTRACT

Background: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit influenced by *Cutibacterium acnes* and inflammatory mediators such as Interleukin-1 (IL-1) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). IL-1 plays a central role in triggering inflammation, while VEGF mediates angiogenesis in inflamed tissue. Colloidal sulfur possesses keratolytic, antimicrobial, and anti-inflammatory properties, making it a potential alternative therapy for acne. However, evidence regarding its effects on IL-1 and VEGF remains limited.

Methods: This experimental study applied a post-test only control group design using male Wistar rats induced with acne through intradermal injection of *C. acnes*. Subjects were divided into five groups: healthy, gel base, positive control (1% clindamycin), and treatment with 5% and 10% colloidal sulfur gels. Treatments were administered for 14 days. On day 15, serum IL-1 and skin tissue VEGF levels were measured using ELISA. Data were analyzed with Shapiro-Wilk, Levene, ANOVA/Post Hoc, and Kruskal-Wallis/Mann-Whitney tests.

Results: Administration of 5% and 10% colloidal sulfur gel significantly reduced IL-1 and VEGF levels compared with controls. A difference in effects was observed between 5% and 10% concentrations. However, Spearman's correlation showed no significant association between IL-1 and VEGF levels ($r = -0.229$; $p = 0.270$).

Conclusion: Colloidal sulfur gel at 5% and 10% concentrations influences IL-1 and VEGF levels in acne-induced Wistar rats. The 5% formulation is recommended as a more optimal option for topical acne therapy.

Keywords: *Acne vulgaris*, *Cutibacterium acnes*, colloidal sulfur, IL-1, VEGF.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Acne Vulgaris (AV) merupakan gangguan inflamasi kronis pada unit pilosebacea. Kondisi ini biasanya muncul dalam bentuk papula, pustula, atau nodul, terutama di area wajah, namun juga dapat terjadi di punggung, badan, dan lengan atas. Penyebabnya belum sepenuhnya diketahui, namun sering dikaitkan dengan peningkatan produksi sebum, hiperkeratinisasi folikel rambut, kolonisasi bakteri *Propionibacterium acnes* (sekarang disebut *Cutibacterium acnes*), serta proses inflamasi. *Cutibacterium acnes* merupakan flora normal yang hidup di permukaan kulit, terutama di daerah wajah, punggung, dan dada, yang memiliki konsentrasi tinggi kelenjar pilosebacea.²

Dalam pengobatan *acne vulgaris*, antibiotik spektrum luas sering digunakan. Namun, seiring waktu muncul kekhawatiran terkait meningkatnya resistensi *Cutibacterium acnes* terhadap berbagai jenis antibiotik. Studi menunjukkan bahwa resistensi terhadap eritromisin dan klindamisin mencapai 45% hingga 91%, dan terhadap tetrasiklin dari sebesar 5% menjadi 26,4%.³ Data ini mencerminkan adanya tantangan serius dalam pengelolaan *acne vulgaris* yang bergantung pada antibiotik. Peningkatan kadar IL-1 sering ditemukan pada kondisi jerawat inflamasi, yang dapat memperparah kerusakan jaringan kulit.⁷ *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) berperan penting dalam proses penyembuhan luka melalui stimulasi angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru. VEGF disekresikan oleh keratinosit dan

sel-sel lain di kulit, meningkatkan migrasi dan proliferasi sel endotel, yang esensial untuk suplai nutrisi dan oksigen ke area luka, serta mendukung regenerasi jaringan yang rusak.³² Keseimbangan antara mediator pro-inflamasi seperti IL-1 dan faktor pro-angiogenik seperti VEGF sangat menentukan dalam menentukan derajat peradangan dan kecepatan penyembuhan pada kulit berjerawat.⁸ Penelitian lain menggunakan krim dari *Baeckea frutescens* pada luka eksisi tikus, menemukan peningkatan signifikan pada ekspresi TGF- β , IL-1 β , VEGF, dan MMP-2, mendukung potensi herbal ini dalam terapi luka topikal.⁶⁴ Kondisi ini menuntut strategi terapi alternatif yang lebih aman, seperti agen topikal alami, terapi cahaya, probiotik, dan molekul target yang menghambat inflamasi serta bakteri tanpa menimbulkan resistensi.⁴ Berbagai bahan topikal telah digunakan untuk pengobatan *acne vulgaris*, salah satunya adalah sulfur (belerang).⁵

Sulfur koloidal digunakan dalam dermatologi karena sifat keratolitik, antimikroba, dan antiinflamasi. Studi menunjukkan bahwa sulfur dalam bentuk koloidal memiliki efek antimikroba dan keratolitik yang kuat, bekerja dengan menghasilkan hidrogen sulfida (H₂S) yang berinteraksi dengan keratinosit. Sifat ini menjadikan sulfur berpengaruh dalam mengurangi peradangan yang terkait dengan *acne vulgaris*. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sulfur dapat mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan regenerasi kulit dan menekan kerusakan akibat inflamasi. Selain itu, sulfur membantu mengurangi inflamasi dengan menghambat pembentukan mediator proinflamasi.⁷ Sebagai kontrol positif digunakan clindamycin, karena

spektrum aktivitasnya yang luas efektif terhadap bakteri gram positif dan gram negatif anaerob.¹⁰ Namun, penelitian terkait mekanisme sulfur dalam mempengaruhi kadar *Interleukin-1* (IL-1) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) masih terbatas.

Oleh karena itu, tujuan pada penelitian ini menawarkan kebaruan dengan mengevaluasi pengaruh pemberian gel topikal sulfur karena kemampuan penetrasi kulitnya yang baik terhadap kadar IL-1 dan VEGF pada model kulit tikus Wistar dengan injeksi intradermal suspensi *Cutibacterium acnes* ke area punggung yang telah dicukur, pengukuran kadar IL-1 melalui darah dan VEGF, kemudian dianalisis menggunakan ELISA Hasil penelitian ini sebagai upaya untuk mengembangkan terapi topikal yang lebih inovatif dan efektif dalam pengobatan jerawat.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian sulfur mempengaruhi ekspresi gen *Interleukin -1* (IL-1) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada tikus yang diinduksi *Cutibacterium acnes*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh gel topikal yang mengandung sulfur koloidal terhadap kadar *Interleukin-1* (IL-1) dan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada tikus wistar berjerawat yang diinduksi *Cutibacterium acnes*.

1.3.2 Tujuan Khusus

Penelitian ini bertujuan khusus antara lain :

1. Menganalisis pengaruh efektivitas gel topikal yang mengandung sulfur dengan konsentrasi 5% dan 10% terhadap kadar *Interleukin-1* (IL-1) pada tikus wistar berjerawat yang diinduksi *Cutibacterium acnes*.
2. Menganalisis pengaruh efektivitas gel topikal yang mengandung sulfur dengan konsentrasi 5% dan 10% terhadap kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada tikus wistar berjerawat yang diinduksi *Cutibacterium acnes*.
3. Menganalisis hubungan pengaruh pemberian gel topikal yang mengandung sulfur pada konsentrasi 5% dan 10% terhadap kadar IL1 dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada tikus wistar berjerawat yang diinduksi *Cutibacterium acnes*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis dari penelitian ini adalah memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian gel topikal yang mengandung sulfur koloidal terhadap kadar *Interleukin-1* (IL-1) dan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada tikus wistar berjerawat yang diinduksi *Cutibacterium acnes*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan wawasan mengenai pemanfaatan gel topikal yang mengandung sulfur koloidal sebagai bahan yang bermanfaat untuk kesehatan kulit khususnya dalam mengurangi peradangan dan mendorong regenerasi kulit pada kondisi *acne vulgaris infection*.

1.5 Originalitas Penelitian

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

Nama Peneliti	Judul Penelitian	Metode	Hasil Penelitian
Del Rosso JQ, 2009.	The use of sodium sulfacetamide 10%-sulfur 5% emollient foam in the treatment of acne vulgaris. J Clin Aesthet Dermatol	Eksperimenta 1	Hasil menunjukan, serangkaian laporan kasus pasien dengan jerawat vulgaris yang diobati dengan busa emolien natrium sulfacetamide 10%-sulfur 5% sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan produk jerawat topikal.
Puspitasari et al, 2016.	Pengaruh Pemakaian Sabun Sulfur terhadap Jumlah Lesi Akne Vulgaris: Penelitian Klinis pada Mahasiswi Penderita Akne Vulgaris yang Diberi Terapi Standar Tretinoin 0,025%+ Tsf 15	Eksperimenta 1	Hasil penelitian mengindikasikan bahwa penggunaan sabun sulfur secara signifikan mengurangi jumlah lesi akne vulgaris, khususnya pada lesi inflamasi seperti papula dan pustula.
Putri et al, 2020.	Uji Daya Hambat Solutio Belerang Terhadap Pertumbuhan Bakteri <i>Propionibacterium acnes</i> Secara In Vitro	Eksperimenta 1	Hasil penelitian menunjukkan bahwa solutio belerang memiliki aktivitas antibakteri terhadap <i>Propionibacterium acnes</i> , di mana efektivitas daya hambatnya meningkat

				seiring dengan bertambahnya konsentrasi sulfur.
Dong et al, 2021.	Non-toxic inhibits induced inflammation by regulating TLR-4 and JAK2/STAT3 through IL-6 signaling	sulfur LPS-	Eksperimenta 1	Hasil menunjukkan bahwa Sulfur tidak beracun (NTS) melindungi sel dari kerusakan akibat LPS dengan menghambat TLR-4, JAK2/STAT3, dan IL-6, serta mengatur pensinyalan inflamasi, sehingga berpotensi sebagai terapi peradangan.
Nipin et al, 2021.	Natural Inhibit Induced Inflammatory Responses through NF-κB Signaling in CCD-986Sk Skin Fibroblasts	Sulfurs LPS-	Eksperimenta 1	Hasil menunjukkan bahwa gel SH-MSCs dosis 10% dan 20% secara signifikan menurunkan ekspresi IL-6 dan meningkatkan TGF-β pada tikus model alopecia, menunjukkan potensinya dalam mengurangi peradangan dan memperbaiki jaringan.

Berdasarkan tabel 1.1 penelitian terdahulu menunjukkan bahwa terdapat beberapa perbedaan signifikan dengan penelitian ini. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa sulfur, dalam bentuk mineral alami, NTS (*Nutri-Tech Solutions*), atau MSM (*Methylsulfonylmethane*), memiliki sifat antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan yang efektif untuk melawan jerawat. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa sulfur dapat menekan jalur TLR4 dan NF-κB, mengurangi sitokin proinflamasi, stres oksidatif, serta produksi sebum, sekaligus melawan *Cutibacterium acnes*.¹¹ Berbeda dengan penelitian ini, penelitian tersebut lebih berfokus pada mekanisme sulfur dalam melawan jerawat di tingkat molekuler, sementara penelitian ini akan mengevaluasi efek gel sulfur koloidal topikal pada kadar IL-1 dan VEGF di model tikus Wistar

berjerawat.

Penelitian terdahulu lainnya menunjukkan bahwa sulfur tidak beracun (NTS) melindungi sel dari kerusakan inflamasi yang diinduksi oleh LPS dengan cara menghambat jalur pensinyalan TLR-4, JAK2/STAT3, serta regulasi IL-6. Penelitian tersebut membahas mekanisme molekuler sulfur dalam mengurangi inflamasi di tingkat seluler.¹² Namun, berbeda dengan penelitian ini, fokusnya tidak melibatkan model kulit berjerawat, melainkan inflamasi yang diinduksi secara sistemik. Dalam penelitian ini, gel sulfur akan diaplikasikan secara topikal pada tikus Wistar untuk mengevaluasi efeknya terhadap IL-1 dan VEGF sebagai indikator inflamasi dan regenerasi jaringan.

Selain itu, penelitian selanjutnya membuktikan bahwa sulfur memiliki efek antibakteri terhadap *Cutibacterium acnes*, bakteri utama penyebab *acne vulgaris*. Studi ini menunjukkan bahwa larutan sulfur dengan berbagai konsentrasi (2%-10%) mampu menghambat pertumbuhan bakteri tersebut dengan mekanisme utama melalui oksidasi menjadi asam pentationat ($\text{H}_2\text{S}_5\text{O}_6$), yang bersifat bakterisida dan fungisida lemah. Dengan semakin meningkatnya konsentrasi sulfur, diameter zona hambat terhadap *C. acnes* juga meningkat, menegaskan bahwa sulfur efektif sebagai agen antimikroba.¹³ Penelitian ini berbeda dengan penelitian saat ini karena lebih berfokus pada efektivitas solutio belerang dalam menghambat pertumbuhan *Cutibacterium acnes* secara in vitro, sedangkan penelitian ini berfokus pada aplikasi gel sulfur koloidal topikal pada kulit berjerawat untuk mengevaluasi efeknya terhadap IL-1 dan VEGF.

Penelitian terdahulu berikutnya menunjukkan bahwa penggunaan sabun sulfur memiliki efek signifikan dalam mengurangi jumlah lesi acne vulgaris.¹⁴ Penelitian tersebut lebih berfokus pada efektivitas sabun sulfur dalam menurunkan jumlah lesi acne vulgaris, sementara penelitian ini menekankan pada aplikasi gel sulfur koloidal topikal pada kulit berjerawat untuk mengevaluasi efeknya terhadap kadar IL-1 dan VEGF, yang berperan dalam proses inflamasi dan regenerasi jaringan kulit.

Keseluruhan, meskipun penelitian terdahulu menunjukkan berbagai manfaat sulfur dalam mengatasi inflamasi dan aktivitas antibakterinya terhadap *Cutibacterium acnes*, serta potensinya dalam menekan jalur pensinyalan inflamasi seperti TLR4, NF- κ B, dan JAK2/STAT3, penelitian ini memiliki keunikan karena secara spesifik mengkaji efek gel sulfur topikal terhadap penurunan kadar IL-1 dan peningkatan VEGF pada tikus Wistar berjerawat yang diinduksi *Cutibacterium acne*. Fokus penelitian ini belum banyak dieksplorasi sebelumnya, sehingga memberikan kontribusi yang signifikan terhadap pengembangan terapi berbasis sulfur.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Interleukin 1 (IL-1)

2.1.1 Definisi

Interleukin-1 (IL-1) adalah salah satu sitokin proinflamasi utama yang memainkan peran penting dalam proses inflamasi, termasuk pada kondisi kulit seperti jerawat. IL-1 merupakan keluarga sitokin dengan dua bentuk aktif utama, yaitu IL-1 α dan IL-1 β , yang masing-masing memiliki berat molekul sekitar 17 kDa. Sitokin ini berperan sebagai mediator utama dalam respons inflamasi akut dan kronis. Pada kulit yang mengalami jerawat, IL-1 berkontribusi terhadap peningkatan aktivitas inflamasi di lesi melalui stimulasi keratinosit, fibroblas, dan sel imun lainnya, sehingga memperburuk peradangan dan memperlambat penyembuhan lesi jerawat.¹⁹

IL-1 dihasilkan oleh berbagai jenis sel, termasuk monosit, makrofag, keratinosit, dan sel endotel, sebagai respons terhadap infeksi, kerusakan jaringan, atau aktivasi sistem imun. Pada jerawat, IL-1 memainkan peran utama dalam pembentukan lesi inflamasi dengan meningkatkan aktivitas inflamasi lokal dan stimulasi sel imun.^{33, 34} IL-1 juga bekerja secara sinergis dengan sitokin proinflamasi lainnya, seperti IL-6 dan TNF- α , untuk memicu kerusakan jaringan yang lebih parah di area lesi. Aktivasi jalur inflamasi oleh IL-1 menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, infiltrasi leukosit, dan pelepasan mediator

inflamasi yang memperburuk kondisi kulit.²⁰

Peningkatan kadar IL-1 pada kulit berjerawat juga dikaitkan dengan disfungsi fungsi penghalang kulit, yang mempermudah kolonisasi *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) di folikel pilosebacea. *C. acnes* merangsang produksi IL-1 melalui aktivasi inflammasom NLRP3 di keratinosit, yang memicu proses inflamasi lokal dan memperburuk kerusakan jaringan.²¹

Kadar normal IL-1 dalam serum biasanya rendah, tetapi peningkatan IL-1 di kulit atau serum sering menjadi indikator adanya peradangan. Selain berperan dalam inflamasi, IL-1 juga memengaruhi regenerasi jaringan dengan menginduksi proliferasi fibroblas dan keratinosit, tetapi pada jerawat, stimulasi yang berlebihan justru dapat menyebabkan pembentukan jaringan parut.^{34, 35} Oleh karena itu, IL-1 menjadi target potensial dalam pengembangan terapi antiinflamasi untuk jerawat yang bertujuan mengurangi keparahan lesi inflamasi.²²

2.1.2 Peran Interleukin-1 (IL-1)

Interleukin-1 (IL-1) adalah sitokin proinflamasi utama yang memainkan peran penting dalam patogenesis jerawat, terutama melalui kontribusinya terhadap proses inflamasi pada folikel pilosebacea. IL-1 memiliki dua isoform utama, yaitu IL-1 α dan IL-1 β , yang diproduksi oleh keratinosit, makrofag, dan sel dendritik di kulit. Pada kondisi jerawat, IL-1 α cenderung dilepaskan dari keratinosit sebagai respons terhadap kerusakan jaringan atau paparan *Cutibacterium acnes* (*C.*

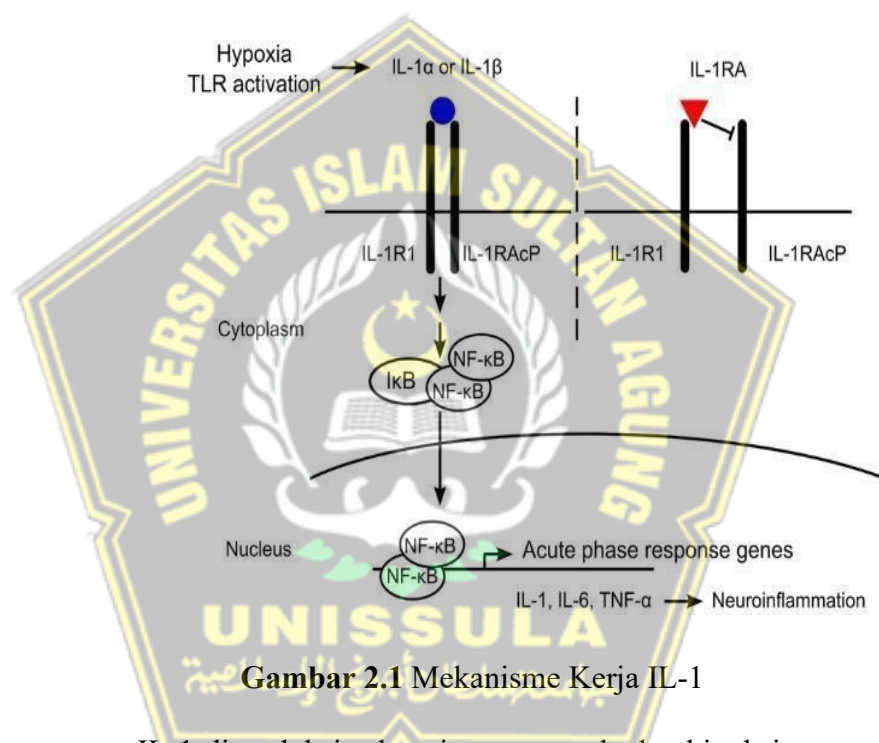
acnes). IL-1 memediasi inflamasi dengan meningkatkan pelepasan sitokin proinflamasi lain, seperti TNF- α dan IL-6, serta kemokin yang menarik neutrofil dan monosit ke area lesi jerawat. Akumulasi leukosit ini memperburuk inflamasi lokal dan berkontribusi pada pembentukan lesi inflamasi seperti pustula dan nodul.²³

Selain itu, IL-1 β juga berperan dalam hiperkeratosis folikel, salah satu mekanisme utama dalam pembentukan komedo pada jerawat. IL-1 merangsang proliferasi dan diferensiasi keratinosit di folikel pilosebacea, yang mengakibatkan penyumbatan folikel oleh keratin dan sebum. Proses ini menciptakan lingkungan anaerob yang mendukung pertumbuhan *C. acnes*, lalu memicu inflamasi melalui pelepasan antigen dan mediator inflamasi. IL-1 β secara khusus merangsang keratinosit untuk menghasilkan sitokin pro-inflamasi (misalnya IL-8) dan enzim proteolitik seperti MMP-9, memperparah lesi papulopustular pada acne vulgaris.^{24, 36, 37}

2.1.3 Mekanisme Kerja Molekuler Interleukin-1

Pada jerawat inflamasi, ini mengaktifkan Caspase-1, yang memotong pro-IL-1 β menjadi bentuk aktifnya, IL-1 β . Sitokin aktif ini kemudian dilepaskan ke lingkungan mikro folikel dan mengikat reseptor IL-1R1 pada permukaan sel target, seperti keratinosit, fibroblas, dan sel imun. Pengikatan ini memicu terbentuknya kompleks reseptor dengan *Interleukin 1 Receptor Accessory Protein* (IL-1RAcP), yang kemudian merekrut adaptor protein *Myeloid Differentiation Primary Response* 88

(MyD88). Kompleks sinyal ini mengaktifkan protein kinase seperti *Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase* (IRAK) dan *TNF Receptor-Associated Factor 6* (TRAF6), yang pada akhirnya mengaktifkan faktor transkripsi NF- κ B dan MAPK. Jalur ini memicu ekspresi gen-gen proinflamasi yang meningkatkan produksi sitokin seperti IL-6 dan TNF- α , memperburuk inflamasi di lesi jerawat.²³



Gambar 2.1 Mekanisme Kerja IL-1

IL-1 diproduksi sebagai respons terhadap hipoksia atau aktivasi reseptor mirip Toll (TLR). Reseptor IL-1 (IL-1R) terdiri atas subunit IL-1R1 dan protein aksesori IL-1R (IL-1RAcP). IL-1RA mengikat IL-1R1 dengan afinitas lebih tinggi dibanding IL-1 α maupun IL-1 β , namun tidak merekrut IL-1RAcP. Tanpa heterodimerisasi kompleks reseptor IL-1, tidak terjadi pensinyalan. Pengikatan IL-1 α atau IL-1 β ke IL-1R1 akan merekrut IL-1RAcP dan memicu pensinyalan intraseluler, yang

mengarah pada ekspresi gen respons fase akut seperti IL-1, interleukin-6 (IL-6), dan faktor nekrosis tumor- α (TNF- α) pada lesi jerawat.²³

IL-1 juga bekerja meningkatkan permeabilitas vaskular dan ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1 dan VCAM-1, yang mempermudah infiltrasi leukosit ke area folikel yang meradang. Aktivasi IL-1 pada lesi jerawat memperkuat respons inflamasi lokal yang berkontribusi pada kerusakan jaringan, termasuk pembentukan jaringan parut. Selain itu, IL-1 memodulasi respons imun inang dengan merangsang keratinosit untuk melepaskan lebih banyak mediator inflamasi, menciptakan lingkaran umpan balik positif yang memperburuk kondisi inflamasi. Aktivasi jalur inflammasom yang tidak terkontrol dapat menyebabkan inflamasi kronis, yang sering kali terlihat pada jerawat yang parah.²⁴

2.1.4 Faktor yang mempengaruhi Kadar IL-1

1. Stress Psikologis

IL-1 bertindak sebagai molekul sinyal neuroimun yang menjembatani sistem kekebalan dan sistem saraf pusat. bahwa paparan stres kronis meningkatkan produksi IL-1 β di otak, khususnya di hipotalamus, yang mengatur banyak fungsi homeostasis tubuh. Dalam jumlah rendah, IL-1 membantu adaptasi terhadap stres ringan. Namun, dalam kondisi stres berat atau kronis, produksi IL-1 menjadi maladaptif dan justru memperparah respons stres serta memicu gangguan neuropsikiatrik.⁵⁹

2. Makanan tinggi lemak

Konsumsi diet tinggi lemak jenuh dan gula terbukti meningkatkan stres oksidatif dan produksi endotoksin dari usus (leaky gut), yang menstimulasi produksi IL-1 melalui aktivasi TLR4 dan inflammasom NLRP3. IL-1 β lalu meningkatkan permeabilitas usus dan menciptakan inflamasi sistemik.⁶⁰

3. Lingkungan

Lingkungan seperti polusi udara, suhu ekstrem, dan paparan patogen lingkungan dapat memodifikasi ekspresi IL-1 secara epigenetik. Mekanisme ini melibatkan metilasi DNA, modifikasi histon, dan ekspresi miRNA yang menargetkan mRNA IL-1. Misalnya, suhu tinggi meningkatkan stres oksidatif seluler dan menstimulasi ekspresi IL-1 di jaringan perifer dan sentral.⁶¹

2.2 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

2.2.1 Definisi

Vascular endothelial growth factor (VEGF) adalah molekul utama yang memicu proses angiogenesis. Sebagai glikoprotein proangiogenik, VEGF berfungsi untuk meningkatkan proliferasi, migrasi, dan kelangsungan hidup sel endotel, serta memperbesar permeabilitas kapiler. VEGF merupakan protein homodimerik dengan berat molekul 34–46 kDa yang bersifat basa dan mampu mengikat heparin. Gen VEGF terletak pada kromosom 6p12. Kadar VEGF dalam tubuh cenderung meningkat sebagai respons terhadap hipoksia atau

aktivasi oleh onkogen tertentu.^{38, 39} VEGF, yang juga dikenal sebagai *vascular permeability factor* (VPF), termasuk dalam keluarga supergen VEGF-platelet-derived growth factor (PDGF). VEGF berfungsi sebagai sinyal penting yang dikirimkan oleh sel-sel yang kekurangan oksigen untuk merangsang pembentukan pembuluh darah baru.⁴⁰ Sebagai regulator utama angiogenesis, VEGF bekerja dengan menstimulasi mitogenesis sel endotel dan meningkatkan permeabilitas vaskular. Penelitian menunjukkan bahwa tingkat VEGF dalam sirkulasi darah berkorelasi dengan ukuran tumor dan metastasis, serta berhubungan dengan progresivitas penyakit. Fakta ini membuka peluang untuk menggunakan pengukuran kadar VEGF dalam serum atau plasma sebagai indikator perkembangan penyakit.²⁵

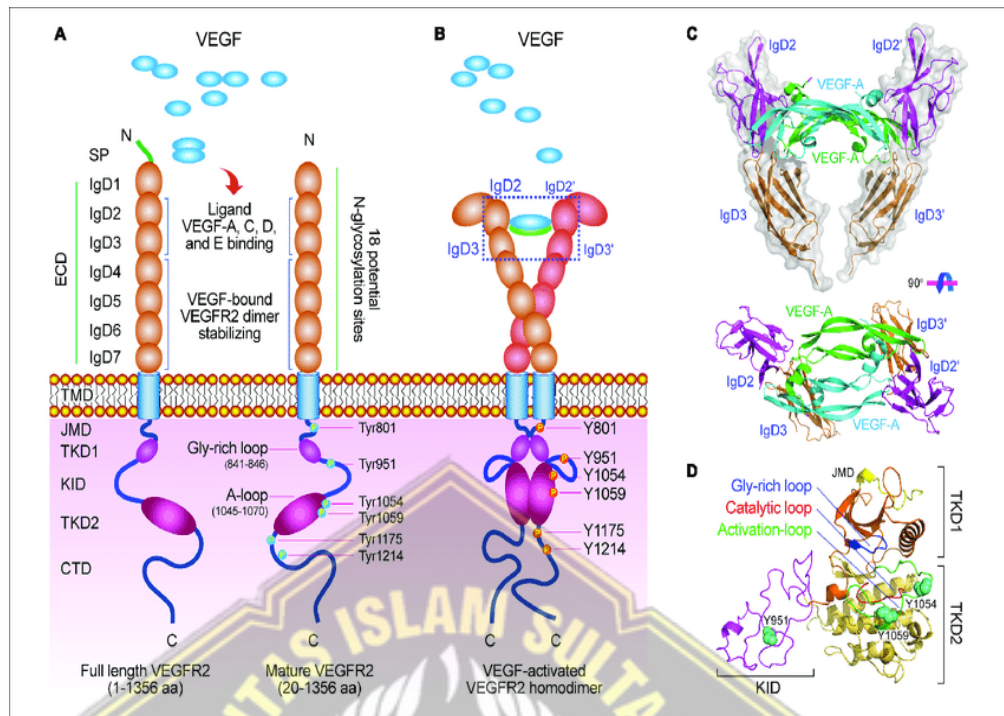
2.2.2 Struktur dan Lokasi VEGF

VEGF berinteraksi dengan reseptornya pada sel endotel, yang kemudian merangsang motilitas sel endotel vaskular dan monosit. VEGF secara selektif dan reversibel meningkatkan permeabilitas sel endotel terhadap plasma dan protein plasma tanpa menyebabkan kerusakan pada sel-sel tersebut. Ekspresi protein VEGF ditemukan di berbagai jaringan dan organ tubuh. VEGF memiliki situs glikosilasi N-linkage dan terdiri dari sembilan isoform mRNA, termasuk VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, serta placental growth factor (PGF).²⁶

Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) berperan dalam meningkatkan permeabilitas kapiler dan merangsang proliferasi sel

endotel melalui interaksinya dengan reseptor spesifik dari keluarga tirosin kinase. Pada manusia dewasa, VEGF paling banyak diekspresikan di jaringan paru-paru, ginjal, jantung, dan kelenjar adrenal, sementara kadarnya lebih rendah ditemukan di organ seperti hati, limpa, dan mukosa lambung.²⁷ Sebuah studi menampilkan klasifikasi ribuan gen protein-coding berdasarkan RNA-seq di 27 jaringan, dan menegaskan bahwa VEGFA termasuk dalam kategori *low tissue specificity* dengan ekspresi rendah di kulit dibanding organ lain.⁴¹

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dan subtipenya, seperti VEGF-B, VEGF-C, dan VEGF-D, memiliki peran penting dalam mendukung proses inflamasi dan angiogenesis yang terjadi pada lesi inflamasi. VEGF-C dan VEGF-D, melalui interaksi dengan VEGFR3, memicu limfogenesis yang membantu mengatur respons inflamasi di sekitar folikel pilosebacea yang mengalami penyumbatan.^{42 43} VEGF-B, yang terekspresi dalam jaringan jantung dan sistem saraf pusat, juga berkontribusi pada angiogenesis dengan meningkatkan pembentukan pembuluh darah di area lesi jerawat yang mengalami hipoksia. Aktivasi jalur VEGF ini menyebabkan peningkatan vaskularisasi di area lesi, yang dapat memperburuk pembengkakan dan eritema pada jerawat inflamasi. Dengan demikian, jalur VEGF dapat menjadi target potensial dalam pengembangan terapi untuk mengurangi keparahan inflamasi dan angiogenesis pada kondisi jerawat yang parah.²⁸



Gambar 2.2 Struktur VEGF

- A) Diagram struktur VEGFR-2. VEGFR-2 terdiri dari peptida sinyal, domain ekstraseluler (ECD) yang mencakup tujuh subdomain mirip imunoglobulin (IgD1~7), domain transmembran (TMD), domain juxtamembran (JMD), domain tirosin kinase katalitik (TKD) yang mencakup domain pengikat ATP (TKD1), domain sisipan kinase (KID), dan domain fosfotransferase (TKD2), serta domain fleksibel C-terminal (CTD), dan berbagai situs fungsional lainnya.
- (B) Homodimer VEGFR- 2 yang diaktivasi oleh VEGF. Setelah VEGF berikatan dengan VEGFR- 2, residu tirosin penting pada TKD mengalami fosforilasi dan terlibat dalam mediasi jalur pensinyalan hilir.
- (C) Struktur molekuler VEGF-A yang berikatan dengan IgD2 dan IgD3 dari VEGFR-2 [PDB ID: 3V2A].
- (D) Struktur molekuler TKD dari VEGFR-2 yang mencakup TKD1 (lobus-N), KID, dan TKD2 (lobus-C) [PDB ID: 4ASD (McTigue et al., 2012)]. Terdapat tiga motif penting: *glycine-rich loop* (biru, asam amino 841–846), *catalytic loop* (merah, asam amino 1026–1033), dan *activation loop* (hijau, asam amino 1045–1075), serta tiga situs fosforilasi penting (berbentuk bola) pada TKD: tirosin 951 pada KID, serta tirosin 1054 dan tirosin 1059 pada TKD2).²⁹

2.2.3 Mekanisme Kerja Molekuler VEGF

Dalam jerawat inflamasi, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) berperan penting dalam pembentukan pembuluh darah baru di sekitar area lesi yang mengalami peradangan. Pada tahap awal angiogenesis, VEGF berikatan dengan reseptor VEGFR-2 pada angioblas, yang memicu pembentukan dan proliferasi sel endotel. Selanjutnya, VEGF berinteraksi dengan reseptor VEGFR-1 untuk merangsang pembentukan struktur tubulus kapiler. Proses ini mendukung peningkatan vaskularisasi yang khas pada jerawat inflamasi, seperti kemerahan dan pembengkakan.

Regulasi angiogenesis ini kemudian dikendalikan oleh angiopoietin (Ang1 dan Ang2). Ang1, melalui interaksi dengan reseptor Tie2 pada sel endotel, membantu merekrut sel periendotel untuk menjaga stabilitas dan pematangan pembuluh darah. Interaksi ini memungkinkan pembuluh darah yang awalnya sederhana berkembang menjadi struktur vaskular yang matang dan stabil, yang penting dalam mengatur respons inflamasi di area lesi. Sebaliknya, Ang2 berperan melonggarkan koneksi antara sel endotel, membuatnya lebih responsif terhadap VEGF. Jika VEGF tidak hadir, Ang2 meningkatkan sensitivitas terhadap inhibitor angiogenesis, yang dapat memengaruhi dinamika pembuluh darah dan memperburuk inflamasi pada jerawat. Jalur VEGF dan angiopoietin ini menunjukkan hubungan erat antara angiogenesis dan tingkat keparahan inflamasi pada jerawat.²⁸

2.2.4 Faktor yang mempengaruhi kadar VEGF

1. Stress

VEGF juga dipengaruhi oleh stres kronis sistemik yang memicu disregulasi HPA axis dan inflamasi neurokutan, yang dapat memperparah jerawat melalui peningkatan mediator vaskular seperti VEGF. Aktivasi VEGF pada jaringan kulit meningkatkan vaskularisasi di area yang meradang, memperpanjang proses inflamasi dan regenerasi abnormal.⁶²

2. Makanan

VEGF juga sangat dipengaruhi oleh kondisi nutrisi dan metabolisme, terutama melalui jalur HIF-1 α (*Hypoxia Inducible Factor-1 α*). Ketika jaringan mengalami hipoksia akibat diet tinggi lemak atau hiperglikemia kronik, HIF-1 α menjadi stabil dan menginduksi transkripsi VEGF.⁶¹

3. Lingkungan

Kondisi lingkungan seperti kelembaban tinggi, suhu panas, dan paparan polusi meningkatkan ekspresi VEGF di kulit yang rentan jerawat. Hal ini menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dan akumulasi sel inflamasi.⁵⁶

2.3 Gel Topikal Sulfur Kolloidal

2.3.1 Definisi

Gel topikal sulfur merupakan sediaan farmasi yang diformulasikan untuk menangani permasalahan kulit, khususnya jerawat.

Sulfur, sebagai elemen non-logam yang memiliki warna kuning khas, dikenal dengan sifat keratolitik dan antimikrobanya. Sifat ini menjadikannya efektif dalam mengurangi produksi sebum berlebih, membersihkan pori-pori yang tersumbat, serta menghambat pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes*, yang berperan penting dalam patogenesis jerawat. Selain itu, sulfur juga berfungsi sebagai komponen esensial dari asam amino seperti sistein, sistin, dan metionin, yang mendukung proses keratinisasi dan regenerasi jaringan pada lapisan dermis. Untuk mengurangi risiko iritasi yang sering dikaitkan dengan penggunaan sulfur murni, gel topikal ini dirancang secara khusus agar lebih kompatibel dengan kulit sensitif, sehingga memberikan manfaat terapeutik yang optimal tanpa menyebabkan efek samping yang signifikan.³⁰

2.3.2 Mekanisme Kerja

Sulfur dikenal memiliki sifat keratolitik yang dapat membantu mengangkat sel kulit mati, serta efek iritasi ringan, sehingga sering digunakan sebagai pelengkap dalam kombinasi dengan obat jerawat lainnya untuk meningkatkan hasil pengobatan. Salah satu bentuk sediaannya adalah gel topikal, yang dirancang khusus untuk meredakan lesi jerawat inflamasi. Kombinasi sulfur dengan sulfacetamide, seperti pada produk-produk tertentu, telah terbukti secara efektif mengurangi peradangan kulit yang terkait dengan jerawat. Studi menunjukkan bahwa penggunaan losion berbahan sulfur dan *sulfacetamide* dapat mengurangi

lesi inflamasi hingga 83% setelah terapi selama 12 minggu. Meskipun demikian, sulfur juga memiliki beberapa efek samping yang perlu diperhatikan, seperti perubahan warna pada kulit (diskolorisasi) dan aroma khas sulfur yang mungkin dianggap kurang menyenangkan oleh sebagian pengguna.³¹

Sulfur bekerja melalui dua mekanisme utama, yaitu sebagai agen keratolitik dan keratoplastik, serta memiliki aktivitas antimikroba, termasuk antibakteri dan antijamur. Meski mekanisme kerja keratolitik sulfur belum sepenuhnya dipahami, diyakini hal ini melibatkan interaksi antara sulfur dengan sistein yang terdapat pada keratinosit. Dalam konsentrasi rendah, sulfur berperan sebagai keratoplastik dengan membantu menormalkan proses pembentukan dan pematangan sel epidermis. Namun, pada konsentrasi tinggi, sulfur berfungsi sebagai keratolitik, yang mampu menghancurkan lapisan stratum korneum. Reaksi antara sulfur dan sistein di stratum korneum menghasilkan senyawa sistin, yang kemudian melepaskan hidrogen sulfida. Hidrogen sulfida ini berperan dalam memecah struktur keratin pada kulit, sehingga mempermudah pelepasan sel-sel kulit mati dan mempercepat proses eksfoliasi.¹⁷

Sistin merupakan salah satu komponen alami dalam stratum korneum. Pada konsentrasi rendah, sulfur berperan mendukung proses keratinisasi normal dengan menghasilkan efek keratoplastik. Efek ini berhubungan dengan peningkatan produksi sulfur dalam jumlah kecil,

yang membantu proses keratinisasi di epidermis, merangsang aktivitas mitosis, dan memperluas pembuluh darah pada lapisan dermis. Sebaliknya, ketika digunakan dalam konsentrasi tinggi, sulfur menghasilkan lebih banyak hidrogen sulfida, yang memiliki kemampuan untuk memecah struktur keratin, sehingga memicu pengelupasan lapisan stratum korneum.¹⁷

Sulfur memiliki potensi untuk menghambat pertumbuhan *Cutibacterium acnes* serta berbagai bakteri lainnya, seperti *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus aureus*, dan *Sarcoptes scabiei*. Kemampuan ini diyakini berkaitan dengan inaktivasi gugus sulhidril pada enzim-enzim penting dalam metabolisme bakteri. Meskipun demikian, mekanisme pasti dari aktivitas antibakteri sulfur masih belum sepenuhnya dipahami dan memerlukan penelitian lanjutan untuk memperjelas prosesnya secara rinci.¹⁷

2.3.3 Pengaruh Gel Topikal Sulfur Terhadap Penurunan Kadar Interleukin-1 (IL-1) Dan Peningkatan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Penggunaan gel topikal sulfur berpotensi memodulasi respons inflamasi kulit, termasuk melalui penurunan kadar *Interleukin-1* (IL-1) dan peningkatan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). IL-1 adalah sitokin proinflamasi yang memainkan peran utama dalam patogenesis berbagai kondisi kulit inflamasi, termasuk jerawat. Sulfur, yang memiliki sifat keratolitik dan antiinflamasi, bekerja dengan

mengurangi produksi IL-1 melalui penghambatan jalur inflammasom NLRP3 pada keratinosit yang diaktivasi oleh *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*). Dengan menekan pelepasan IL-1, sulfur membantu mengurangi inflamasi lokal pada folikel pilosebacea yang sering menjadi pusat perkembangan jerawat.¹⁶

Sehingga dari teori sulfur dapat memengaruhi angiogenesis dengan meningkatkan kadar VEGF pada area lesi inflamasi. VEGF merupakan molekul kunci dalam pembentukan pembuluh darah baru, yang berperan penting dalam penyembuhan jaringan. Peningkatan VEGF yang diinduksi oleh sulfur dapat terjadi melalui stimulasi regenerasi keratinosit dan fibroblas, yang mendukung pembentukan jaringan baru dan pemulihan kondisi kulit. Pada jerawat, peningkatan VEGF dapat mempercepat perbaikan jaringan yang mengalami kerusakan akibat inflamasi kronis, meskipun berpotensi memperburuk eritema pada lesi inflamasi tertentu.¹⁵ Dengan demikian, sulfur dalam bentuk gel topikal tidak hanya mengurangi mediator inflamasi seperti IL-1, tetapi juga meningkatkan mekanisme penyembuhan melalui regulasi VEGF, menjadikannya terapi yang efektif untuk jerawat inflamasi.^{45, 47}

Selain itu, efek kombinasi sulfur dengan agen lain seperti sulfacetamide telah menunjukkan hasil yang lebih optimal dalam pengelolaan jerawat. Kombinasi ini bekerja secara sinergis dalam mengurangi inflamasi melalui modulasi IL-1 dan menurunkan kolonisasi bakteri *C. acnes*. Sementara sulfur berperan menekan mediator inflamasi,

sulfacetamide membantu mencegah pertumbuhan bakteri, yang bersama-sama mengurangi keparahan lesi jerawat. Efek peningkatan VEGF dalam kombinasi ini juga dapat membantu mempercepat penyembuhan luka dan memperbaiki tekstur kulit pada pasien dengan jerawat inflamasi parah.⁴⁵

Peningkatan VEGF yang terlalu tinggi pada area lesi dapat memperburuk proses inflamasi dengan meningkatkan vaskularisasi berlebihan, yang dapat menyebabkan kemerahan dan edema di area lesi. Oleh karena itu, penggunaan gel topikal sulfur memerlukan kontrol dosis dan pengawasan yang tepat untuk mencapai keseimbangan antara penurunan inflamasi dan penyembuhan jaringan. Penelitian lebih lanjut juga diperlukan untuk memahami lebih baik hubungan antara regulasi IL-1 dan VEGF pada jerawat, sehingga terapi berbasis sulfur dapat dimaksimalkan tanpa menyebabkan efek samping tambahan.⁴⁵

2.4 Clindamycin

Clindamycin adalah antibiotik dari golongan lincosamida yang merupakan derivat semisintetik dari *lincomycin*. Ia bekerja dengan menghambat sintesis protein bakteri melalui ikatan dengan subunit ribosom 50S, yang mengganggu inisiasi dan translokasi rantai peptida. *Clindamycin* memiliki spektrum luas terhadap bakteri gram positif aerob dan anaerob, serta beberapa bakteri gram negatif anaerob. Klindamisin tersedia dalam berbagai bentuk sediaan, yang disesuaikan dengan jenis infeksi dan rute pemberian: seperti sediaan topical berupa gel, krim, losion, emulgel digunakan terutama

untuk pengobatan jerawat vulgaris. Sediaan gel 1% *Clindamycin* menunjukkan penyerapan kulit yang lebih baik dibandingkan krim.⁶³

2.5 Suspensi *Cutibacterium acnes*

Suspensi bakteri (1×10^8 CFU/mL dalam PBS steril) disuntikkan 50 μ L setiap hari selama 3 hari.⁴⁸ Lesi inflamasi mulai muncul pada hari ke- 3 berupa papula (benjolan eritematosa, diameter ≥ 2 mm) atau pustula (hampir selalu dengan kepala nanah tanpa perdarahan), disertai eritema dan edema ringan.⁴⁹

50

2.6 Jerawat akibat *Cutibacterium acnes*

Jerawat yang disebabkan oleh bakteri *Propionibacterium acnes* (sekarang dikenal sebagai *Cutibacterium acnes*) terjadi saat bakteri ini berkembang biak di dalam folikel rambut yang tersumbat oleh campuran sebum dan sel-sel keratin. Bakteri ini memproduksi enzim lipase yang menguraikan trigliserida dalam sebum menjadi asam lemak bebas, yang bersifat iritatif dan memicu peradangan lokal. Selain itu, *C. acnes* mengaktifkan reseptor *Toll-like* 2 (TLR-2) pada keratinosit dan sel-sel imun, sehingga merangsang pelepasan sitokin proinflamasi seperti *Interleukin-1 β* (IL-1 β), *Interleukin-6* (IL-6), dan TNF- α , yang memperkuat reaksi inflamasi tersebut.

Selain itu, proses inflamasi yang dipicu oleh IL-1 juga menstimulasi peningkatan faktor angiogenik seperti Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). VEGF berperan dalam merangsang pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) dan meningkatkan permeabilitas vaskular. Meskipun angiogenesis diperlukan dalam proses penyembuhan, kadar VEGF yang terlalu

tinggi di sekitar lesi jerawat dapat memperburuk edema, mempertahankan lingkungan inflamasi kronis, dan meningkatkan risiko terbentuknya jaringan parut.²⁸

2.7 Patomekanisme Jerawat akibat *Cutibacterium acnes*

Cutibacterium acnes memainkan peran kunci dalam perkembangan jerawat dengan menginfeksi folikel rambut yang tersumbat oleh sebum dan keratin. Bakteri ini memproduksi enzim lipase yang menguraikan trigliserida menjadi asam lemak bebas, yang dapat menimbulkan iritasi dan memicu reaksi peradangan. Aktivasi reseptor Toll-like 2 (TLR-2) pada keratinosit dan sel-sel imun memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α , serta meningkatkan produksi enzim MMP-9 yang menyebabkan kerusakan pada jaringan dermis dan berperan dalam proses pembentukan jaringan parut.⁶⁵ Selain itu, IL-1 β juga berperan dalam menstimulasi ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), yang memicu angiogenesis dan meningkatkan permeabilitas vaskular. Peningkatan VEGF di sekitar lesi jerawat dapat memperpanjang fase inflamasi dan meningkatkan risiko terbentuknya jaringan parut permanen.²⁸

2.8 Formula Gel

1. Karbopol

Karbopol, yang juga dikenal dengan nama lain seperti *Acrypol*, *Acrylic acid polymer*, *Carbomera*, dan *Carboxyvinyl polymer*, merupakan bahan berbentuk bubuk putih ringan yang bersifat asam dan higroskopis (menyerap kelembapan dari udara). Bahan ini memiliki aroma khas yang

lembut dan tersedia pula dalam bentuk butiran. Pada konsentrasi 0,5–2%, Karbopol berfungsi sebagai agen pembentuk gel (*gelling agent*). Selain itu, Karbopol memiliki beragam fungsi lainnya, termasuk sebagai penstabil emulsi, pengemulsi, agen pelepasan terkendali (*controlled-release*), serta pengikat dalam tablet. Karbopol memiliki tingkat keasaman yang cukup tinggi, dengan pH sekitar 2,5–4,0 dalam bentuk dispersi berair dengan konsentrasi 0,2% b/v, dan pH sekitar 2,5–3,0 untuk konsentrasi 1% b/v pada formulasi *Acrypol*.⁵²

2. Propilen glikol

Propilen glikol, yang juga dikenal dengan nama lain seperti 1,2-*dihydroxypropane*, 2-*hydroxypropanol*, *methyl ethylene glycol*, *methyl glycol*, dan *propane-1,2-diol*, merupakan cairan jernih, tidak berwarna, kental, serta hampir tidak berbau. Zat ini memiliki rasa manis yang sedikit tajam dan menyerupai gliserin. Dalam formulasi sediaan farmasi maupun kosmetik, propilen glikol berfungsi sebagai pengawet (*preservatif*), pelarut (*solvent* atau *kosolvent*), serta humektan. Penggunaannya sebagai humektan umumnya berada pada konsentrasi sekitar 15%. Selain itu, propilen glikol mudah larut dalam etanol 95%, gliserin, dan air suling (*aquadest*), sehingga sangat fleksibel digunakan dalam berbagai bentuk sediaan.⁵²

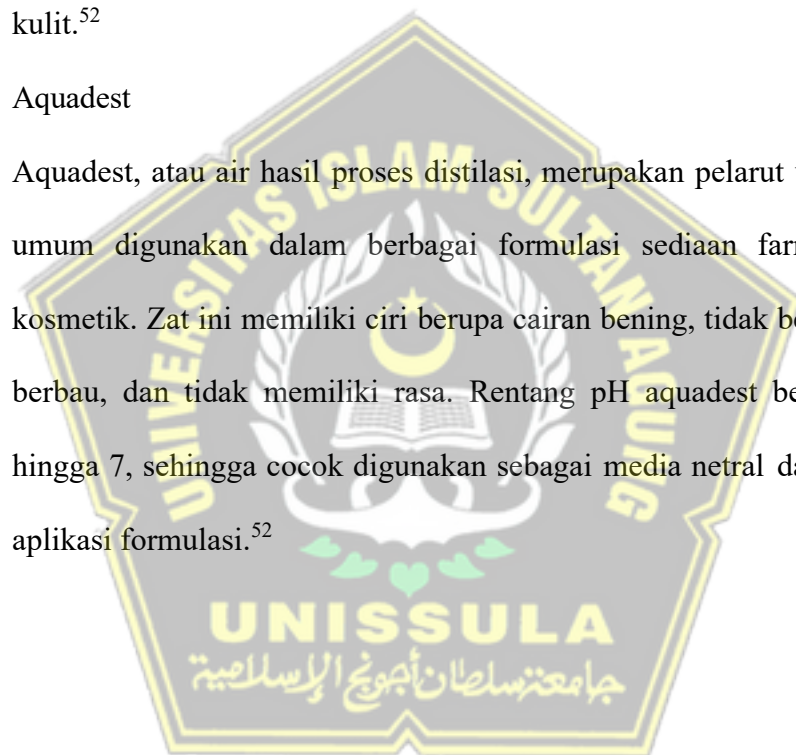
3. Etanol

Etanol, yang juga dikenal dengan nama lain seperti *Ethanolum* (96%), *ethyl alcohol*, *ethyl hydroxide*, *grain alcohol*, dan *methyl carbinol*, merupakan bahan yang sering digunakan dalam formulasi produk farmasi dan kosmetik.

Etanol berperan sebagai pelarut, disinfektan, dan dalam bentuk larutan juga berfungsi sebagai pengawet antimikroba. Dalam sediaan topikal, larutan etanol dimanfaatkan dalam sistem penghantaran obat transdermal sebagai agen peningkat penetrasi dengan konsentrasi antara 3–10%. Selain itu, etanol juga digunakan dalam pengembangan sediaan transdermal sebagai ko-surfaktan untuk meningkatkan efisiensi penghantaran zat aktif melalui kulit.⁵²

4. Aquadest

Aquadest, atau air hasil proses distilasi, merupakan pelarut universal yang umum digunakan dalam berbagai formulasi sediaan farmasi maupun kosmetik. Zat ini memiliki ciri berupa cairan bening, tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak memiliki rasa. Rentang pH aquadest berada antara 5 hingga 7, sehingga cocok digunakan sebagai media netral dalam berbagai aplikasi formulasi.⁵²



BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

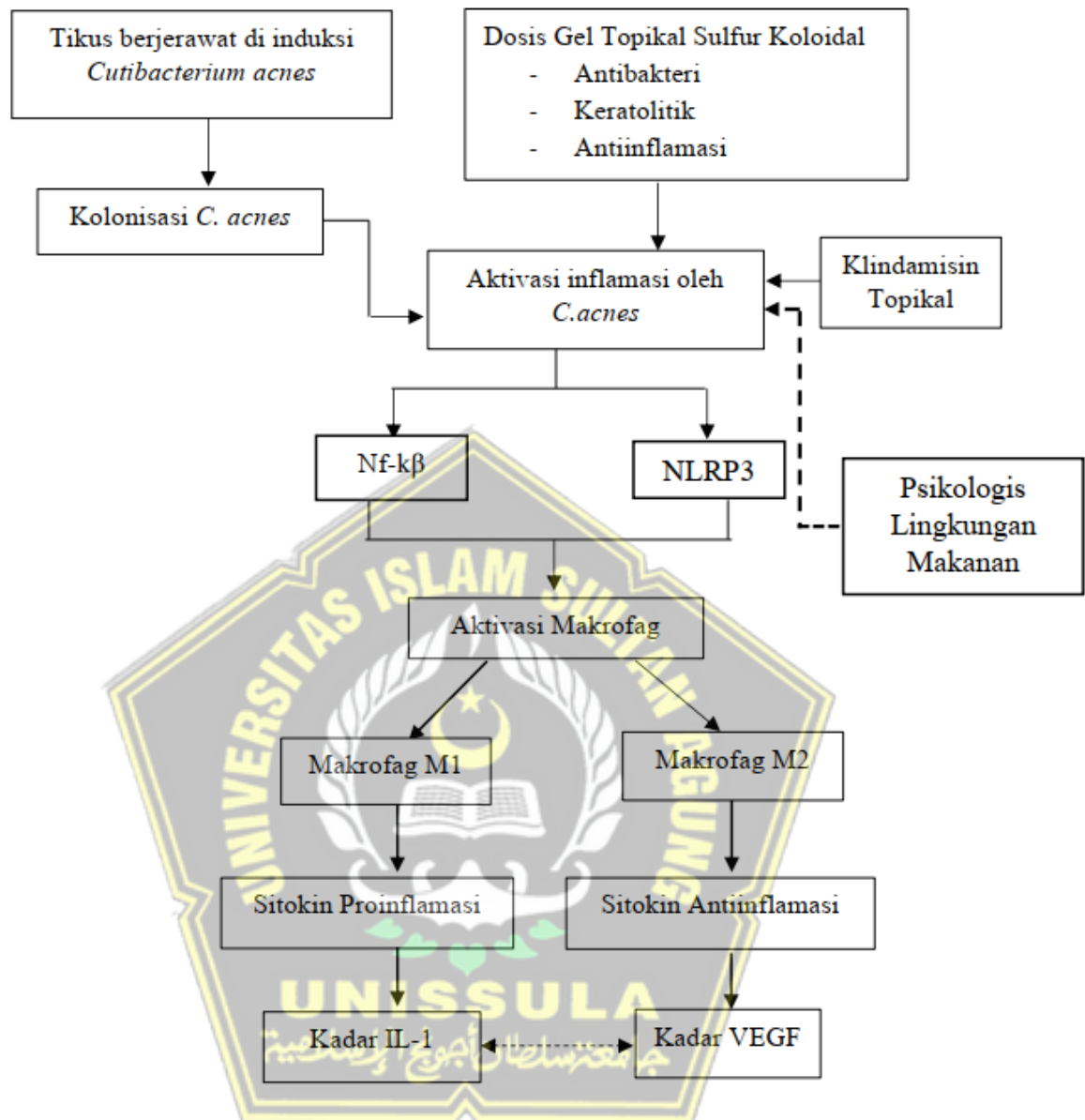
3.1 Kerangka Teori

Acne vulgaris adalah penyakit inflamasi akibat gangguan unit pilosebacea yang dipengaruhi oleh produksi sebum berlebih, hiperkeratinisasi folikel, kolonisasi *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), dan aktivasi imun berlebihan. Salah satu mediator utama dalam peradangan jerawat adalah *Interleukin-1* (IL-1) yang memperburuk inflamasi, pada proses inflamasi serta *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang mendukung regenerasi jaringan namun juga dapat memperparah inflamasi.^{19 28}

IL-1, terdiri dari IL-1 α dan IL-1 β , dilepaskan oleh keratinosit dan sel imun sebagai respons terhadap inflamasi. Pada jerawat, IL-1 meningkatkan permeabilitas vaskular dan rekrutmen leukosit, memperparah inflamasi dan merusak jaringan. Aktivasi inflamasi NLRP3 oleh *C. acnes* juga meningkatkan produksi IL-1 β , memperpanjang inflamasi. Aktivasi dari inflamasi NLRP3 mempengaruhi reaksi inflamasi dengan menghasilkan berbagai mediator, yang selanjutnya memengaruhi diferensiasi makrofag ke dalam dua sub tipe utama, yaitu Makrofag M1 yang berperan dalam respon proinflamasi. M1 menghasilkan sitokin proinflamasi (seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-12). Sedangkan Makrofag M2 berperan dalam resolusi inflamasi. M2 menghasilkan sitokin antiinflamasi (misalnya IL-10 dan TGF- β) serta mempengaruhi kadar IL-1, yang diketahui sebagai salah satu penanda inflamasi penting pada *acne vulgaris*.^{23,38}

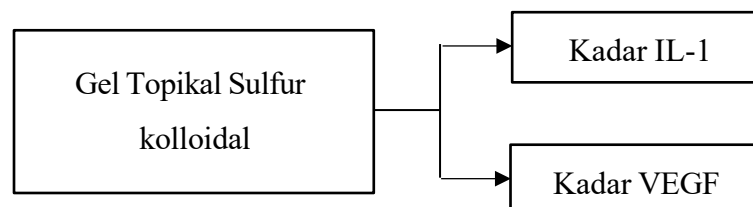
Sebaliknya, VEGF berperan dalam angiogenesis dengan merangsang proliferasi dan migrasi sel endotel, yang mempercepat penyembuhan jaringan. Namun, ekspresi VEGF yang berlebihan dapat menyebabkan hipervaskularisasi, memicu kemerahan dan pembengkakan (pada lesi jerawat).^{32,33} Aktivasi VEGF melalui reseptor VEGFR-2 juga meningkatkan permeabilitas vaskular dan ekspansi kapiler di area inflamasi. Sulfur digunakan sebagai salah satu terapi jerawat karena sifatnya yang keratolitik, antibakteri, dan antiinflamasi. Serta sulfur diduga bisa menekan produksi IL-1 β dengan menghambat inflammasom NLRP3 dan mengurangi peradangan kulit akibat *C. Acnes*.²⁵ Selain efek antiinflamasi, sulfur juga diduga bisa memberikan pengaruh dalam VEGF, yang membantu regenerasi kulit dengan merangsang aktivitas fibroblas dan pembentukan jaringan baru.³⁵

Clindamycin merupakan antibiotik golongan lincosamida yang bekerja dengan menghambat sintesis protein bakteri melalui ikatan pada subunit ribosom 50S. Obat ini efektif terhadap bakteri gram positif aerob maupun anaerob, serta beberapa bakteri gram negatif anaerob. Dalam pengobatan acne vulgaris, clindamycin banyak digunakan dalam bentuk sediaan topikal, seperti gel 1%, karena mampu menekan kolonisasi *Cutibacterium acnes* sekaligus mengurangi peradangan kulit. Mekanisme ini menjadikan clindamycin sebagai salah satu terapi standar yang sering dijadikan kontrol positif pada penelitian jerawat.



Gambar 3.1 Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

3.3 Hipotesis Penelitian

Pemberian gel topikal sulfur koloidal 5% dan 10% Mempengaruhi kadar *Interleukin-1* (IL-1) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada tikus galur wistar yang diinduksi *Cutibacterium acnes*.



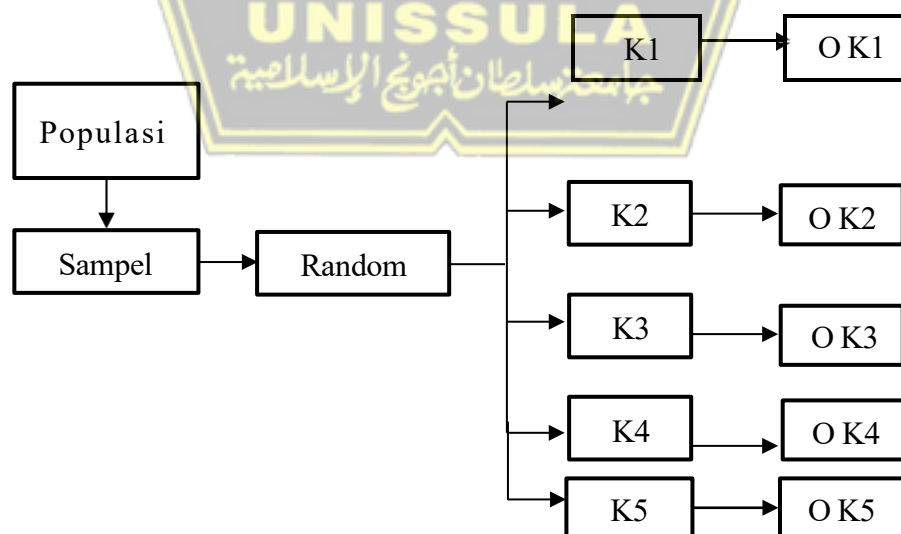
BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo* dengan metode *Post Test Only Control Group Design*, yaitu rancangan di mana hasil penelitian hanya diamati setelah perlakuan selesai. Objek penelitian adalah tikus Wistar jantan dengan bobot badan 180-250 g. Perlakuan dalam penelitian ini terdiri dari:

1. K1 : Sehat tidak ada perlakuan
2. K2 : Tikus berjerawat diinduksi *C. acnes* dan diberikan basic gel
3. K3 : Tikus berjerawat diinduksi *C. acnes* dan diberikan clindamycin topikal 1%
3. K4 : Tikus berjerawat diinduksi *C. acnes* dan diberikan gel sulfur 5%
4. K5 : Tikus berjerawat diinduksi *C. acnes* dan diberikan gel sulfur 10%



Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

K1 = Kelompok sehat

K2 = Kelompok Tanpa Gel

K3 = Kelompok kontrol positif

K4 = Kelompok perlakuan 1

K5 = Kelompok perlakuan 2

O = Observasi/pengamatan

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Populasi dan Sampel

Populasi dan sampel yang digunakan Tikus Jantan Galur Wistar bobot badan 180-250 g, umur 8-12 minggu.

4.2.2 Besar Sampel

Jumlah hewan uji yang digunakan pada penelitian ditentukan berdasarkan rumus Federer $(t - 1)(r - 1) \geq 15$, sebagai berikut:

$$(5 - 1)(r - 1) \geq 15$$

$$4(r - 1) \geq 15$$

$$r - 1 \geq 3,75$$

$$r \geq 4,75 \rightarrow 5$$

Keterangan :

t= jumlah perlakuan

r= jumlah minimal hewan uji pada tiap perlakuan.⁴⁰

Besar sampel minimal hewan uji yang dapat digunakan 5 ekor per kelompok. Pemilihan sampel dilakukan secara acak menggunakan

metode *simple random sampling*, kemudian dibagi menjadi 5 kelompok, terdiri dari 1 kelompok tanpa perlakuan, 2 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan. Total sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 25 ekor tikus Wistar jantan.⁴⁰

4.2.3 Cara Pengambilan Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan teknik *simple random sampling* dalam pengambilan sampel. Sebanyak 25 ekor tikus Wistar jantan yang memenuhi kriteria inklusi dibagi secara acak menjadi 5 kelompok, terdiri dari satu kelompok tanpa perlakuan, dua kelompok kontrol dan dua kelompok perlakuan.

4.2.4 Kriteria Inklusi

- a. Umur antara 8-12 minggu
- b. Mempunyai berat badan 180-250 g
- c. Tikus dalam kondisi sehat sebagai kontrol normal
- d. Tikus berjerawat yang di induksi *Cutibacterium acnes* sebagai kelompok kontrol dan perlakuan.

4.2.5 Kriteria Eksklusi

- a. Umur di luar rentang 8-12 minggu
- b. Berat badan di luar rentang 180-250 g
- c. Tikus tidak sehat

4.2.6 Drop Out

- a. Tikus mengalami kematian selama proses penelitian.
- b. Tikus mengalami kondisi sakit selama periode perlakuan.

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis gel topikal sulfur koloidal.

4.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar *Interleukin-1* (IL- 1) dan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).

4.3.3 Definisi Operasional

1. Gel Topikal Sulfur

Sediaan gel yang mengandung sulfur dengan konsentrasi 5% dan 10%, dioleskan pada area lesi jerawat tikus 1x sehari selama 14 hari ⁹.

Unit: %

Skala: Nominal

2. *Interleukin-1*

Kadar IL-1 diperiksa dari sampel darah pada hari ke-15 menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

Unit: pg/mL

Skala: Rasio

3. VEGF

VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) adalah molekul pencetus angiogenesis. Dianalisis Kadar VEGF dengan teknik *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) pada hari ke-15. sampel darah diambil melalui vena orbital.

Unit: ng/L

Skala: Rasio

4.4 Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi:

1. Swing sentrifuge
2. Vacutainer EDTA
3. Tabung hematokrit
4. Pot 5 mL
5. 6 mm biopsy punch
6. Mikropipet
7. Tip mikropipet 1000 μ L
8. Vial tube 1,5 mL
9. ELISA reader
10. Timbangan analitik
11. Laminar airflow
12. Mikroskop cahaya
13. Inkubator

4.4.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi:

1. Gel topikal sulfur
2. Phosphate Buffered Saline (PBS) 20%
3. ELISA analysis kit

4. Aquades
5. Ketamin
6. Xylazine
7. Etanol
8. Pakan tikus standar
9. Chloroform
10. Larutan Cutibacterium acnes
11. Buffer RNA later

4.5 Prosedur Penelitian

4.5.1 Perolehan Ethical Clearance

Penelitian ini melibatkan penggunaan hewan coba sehingga dilakukan dengan standar etika yang ketat. Sebelum penelitian dimulai, protokol penelitian telah disetujui oleh komite etik hewan. Penanganan tikus dilakukan dengan menjaga hak dan kesejahteraan hewan, serta tindakan analisis jaringan dilakukan setelah prosedur anestesi agar tikus tidak merasakan sakit. Permohonan persetujuan etik untuk penelitian dikeluarkan oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

4.5.2 Cara Pembuatan Gel Topikal Sulfur

Serbuk sulfur diperoleh dari PT Phyto Chemindo Reksa, penyedia bahan baku kosmetik yang bersertifikasi GMP, COA dan MSDS. Pembuatan gel topikal di PT Derma Elok Farma Industri Kosmetik yang telah memiliki sertifikasi CPKB dan izin edar kosmetik. Formula gel

disajikan pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Formula Gel Sulfur

Komponen	Fungsi	Konsentrasi	Konsentrasi
		Formula 1	Formula 2
Serbuk Sulfur	Bahan aktif	5%	10%
Carbopol	<i>Gelling agent</i>	1%	1%
Propilen glikol	humektan	10%	10%
Etanol	<i>enhancer</i>	10%	10%
Aquadest	Pelarut	q.s ad 100%	q.s ad 100%

Keterangan:

Tabel 4.1 menunjukkan komposisi formula gel sulfur dengan dua variasi konsentrasi bahan aktif, yaitu 5% (Formula 1) dan 10% (Formula 2). Komponen lain terdiri dari Carbopol sebagai gelling agent, propilen glikol sebagai humektan, etanol sebagai enhancer, serta aquadest sebagai pelarut hingga 100%.

4.5.3 Prosedur Pembuatan gel topikal sulfur:

Carbopol ditaburkan perlahan ke dalam aquadest sambil diaduk hingga homogen. Sulfur ditimbang sebanyak 5% dan 10%, dilarutkan dalam campuran etanol dan propilen glikol. Larutan sulfur dicampurkan ke dalam basis gel carbopol, diaduk menggunakan *mixer homogenizer* hingga terbentuk gel dengan konsistensi yang sesuai. Setelah itu, gel disimpan dalam wadah steril pada suhu 4°C sebelum digunakan dalam penelitian.^{53, 54, 58}

4.5.4 Penetapan Dosis

Dosis gel topikal sulfur yang digunakan dalam penelitian ini didasarkan pada studi literatur dan uji pendahuluan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa penggunaan sulfur dalam konsentrasi

5% dan 10% secara topikal efektif dalam menekan inflamasi dan mendukung regenerasi jaringan kulit. Oleh karena itu, dalam penelitian ini digunakan gel sulfur 5% dan 10%, yang dioleskan sebanyak 0,1 mL/tikus/hari selama 14 hari.^{55, 56, 57}

4.5.5 Pembagian Kelompok

Kelompok perlakuan dibagi menjadi 5 kelompok, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus Wistar jantan, sehingga total sampel adalah 25 ekor tikus.

Kelompok I : Sehat tidak ada perlakuan

Kelompok II : Tikus berjerawat diinduksi *c. acnes* dan diberikan basis gel

Kelompok III : Tikus berjerawat diinduksi *c. acnes* dan diberikan clindamycin topikal 1%

Kelompok IV : Tikus berjerawat diinduksi *c. acnes* dan diberikan gel sulfur 5%

Kelompok V : Tikus berjerawat diinduksi *c. acnes* dan diberikan gel sulfur 10%

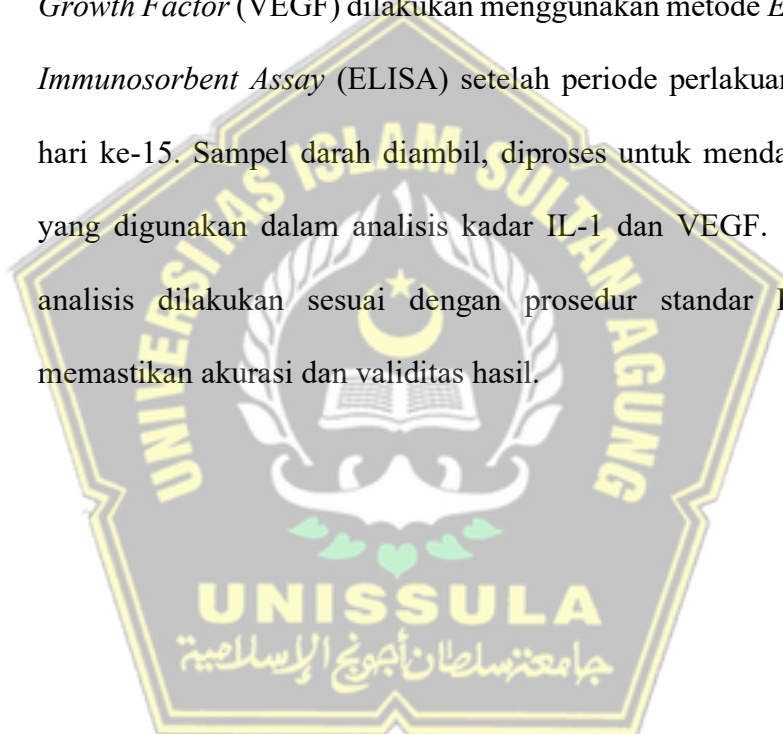
4.5.6 Induksi Jerawat dengan *Cutibacterium acnes*

Jerawat pada tikus wistar diinduksi dengan injeksi intradermal suspensi *Cutibacterium acnes* pada punggung yang telah dicukur. Suspensi bakteri (1×10^8 CFU/mL dalam PBS steril) disuntikkan 50 μ L setiap hari selama 3 hari.⁴⁸ Lesi inflamasi mulai muncul pada hari ke-3 berupa papula (benjolan eritematosa, diameter ≥ 2 mm) atau pustula

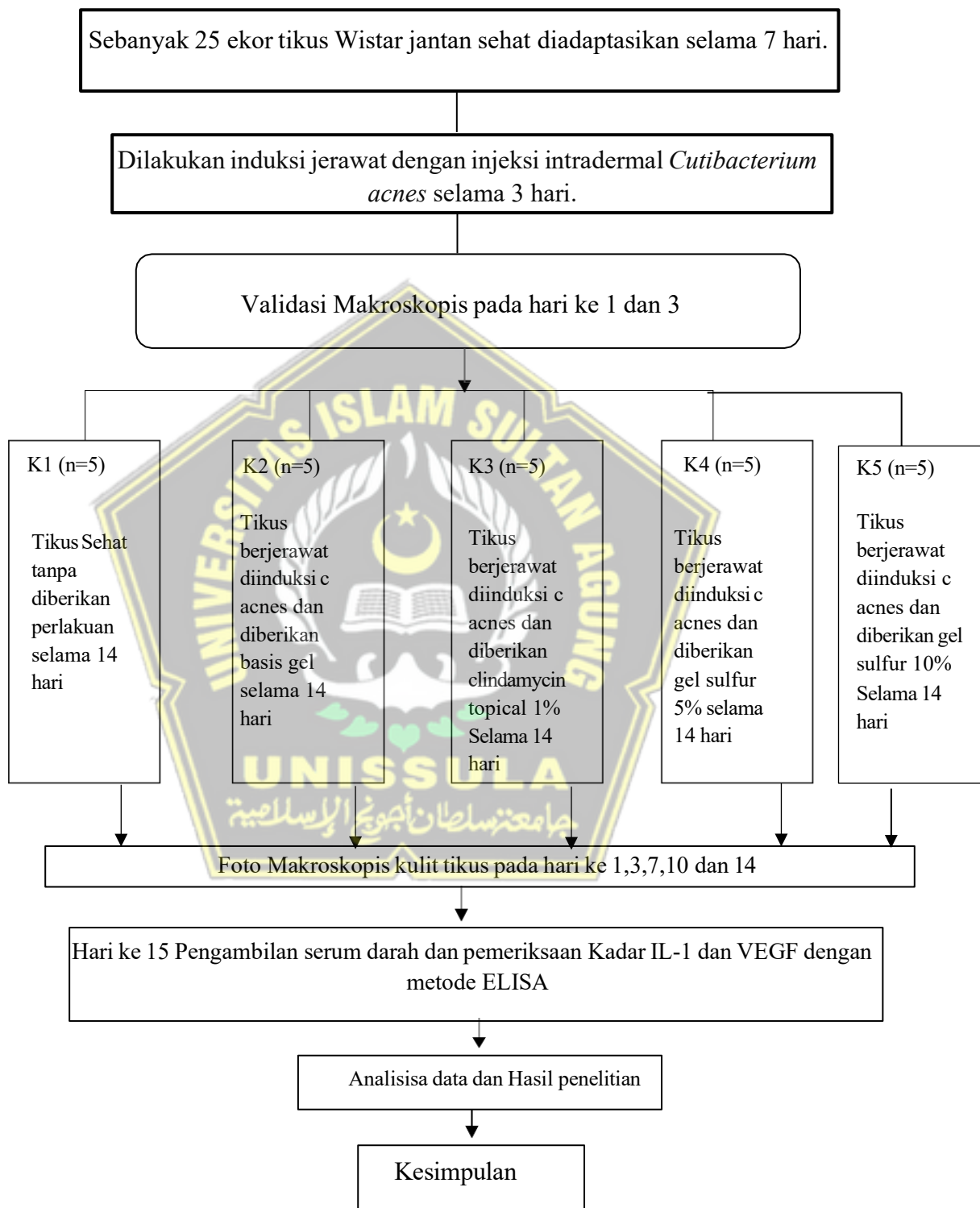
(hampir selalu dengan kepala nanah tanpa perdarahan), disertai eritema dan edema ringan.^{49, 50} Kriteria ini mengikuti klasifikasi morfologi lesi papulopustular pada acne vulgaris manusia dan protokol histologis yang umum digunakan.

4.5.7 Pengukuran Kadar IL-1 dan VEGF

Pengukuran kadar *Interleukin-1* (IL-1) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dilakukan menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) setelah periode perlakuan selesai pada hari ke-15. Sampel darah diambil, diproses untuk mendapatkan serum yang digunakan dalam analisis kadar IL-1 dan VEGF. Semua proses analisis dilakukan sesuai dengan prosedur standar ELISA untuk memastikan akurasi dan validitas hasil.



4.6 Alur Penelitian



Gambar 4.6. Alur Penelitian

4.7 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di *Animal House Integrated Biomedical Laboratory*- IBL Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung Semarang. Penelitian dilakukan pada Juli 2025.

4.8 Analisis Hasil

Data kadar *Interleukin-1* (IL-1) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) diperoleh diuji secara deskriptif, kemudian normalitas sebaran data diuji dengan uji Shapiro-Wilk dan homogenitas varian data diuji dengan *Levene's Test*. Karena hasil sebaran data normal dan varian data sama, maka dilakukan uji *One-Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan kadar IL-1 dan VEGF pada semua kelompok dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan masing-masing kelompok.

Berdasarkan hasil analisis deskriptif, nilai rata-rata dalam tiap kelompok kadar IL-1 tertinggi pada kelompok sehat dan terendah pada kelompok jerawat yang di berikan gel sulfur 5% Pengukuran kadar *Interleukin-1* (IL-1) dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan kadar IL-1 antar kelompok perlakuan. Uji normalitas Shapiro-Wilk mengonfirmasi bahwa distribusi data pada semua kelompok adalah normal ($p > 0,05$), sehingga analisis parametrik dapat digunakan. Namun, hasil uji homogenitas varians (*Levene's Test*) menunjukkan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) yang mengindikasikan bahwa varians antar kelompok tidak homogen. Oleh karena itu, meskipun ANOVA menunjukkan perbedaan yang sangat signifikan antar kelompok ($p < 0,001$), analisis dilanjutkan dengan *uji Post Hoc* untuk mengetahui kelompok

mana yang berbeda secara bermakna pada taraf kepercayaan 95%. Mengingat ketidakhomogenan varians yang terdeteksi, uji *Post Hoc* yang digunakan adalah *Tamhane* yang lebih cocok terhadap pelanggaran asumsi homogenitas varians sehingga hasil perbandingan antar kelompok menjadi lebih valid .

Berdasarkan hasil analisis deskriptif rata-rata kadar VEGF tertinggi terdapat pada kelompok jerawat yang diberikan gel sulfur 5% . Sedangkan terendah pada kelompok jerawat yang diberikan basis gel . Uji normalitas dilakukan untuk memastikan bahwa data kadar VEGF pada masing-masing kelompok mengikuti distribusi normal sebelum dilanjutkan dengan analisis parametrik. Pengujian dilakukan menggunakan metode Shapiro-Wilk.

Hasil uji menunjukkan bahwa seluruh kelompok memiliki nilai signifikansi (p) lebih besar dari 0,05 yang mengindikasikan bahwa distribusi data pada setiap kelompok tidak berbeda secara signifikan dari distribusi normal. Dengan demikian, data kadar VEGF pada semua kelompok memenuhi asumsi normalitas dan analisis dilanjutkan dengan uji ANOVA. Hasil ANOVA menunjukkan nilai signifikansi $p < 0,001$, yang mengindikasikan adanya perbedaan kadar VEGF yang bermakna secara statistik di antara kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa jenis perlakuan, seperti basis gel, clindamycin 1%, maupun gel sulfur dengan konsentrasi yang berbeda, memengaruhi kadar VEGF pada hewan uji. Dilakukan analisis lanjutan menggunakan uji post hoc untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan signifikan.

Berdasarkan Hasil analisis hubungan antara IL-1 dan VEGF dengan uji

korelasi non-parametrik *Spearman* tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar Interleukin-1 (IL-1) dan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). dalam penelitian ini menunjukkan korelasi negatif antara IL-1 dan VEGF sebesar -0.229 dengan nilai p 0.270 yang menunjukkan tidak ada hubungan signifikan secara statistik.



BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh gel topikal sulfur koloidal terhadap kadar Interleukin-1 (IL-1) dan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) pada model jerawat yang diinduksi *Cutibacterium acnes* pada tikus Wistar jantan. Penelitian menggunakan rancangan post-test only control group design dengan total 25 ekor tikus jantan galur Wistar berusia 8–12 minggu dengan berat badan 180–250 gram yang dibagi secara acak ke dalam lima kelompok perlakuan. Induksi jerawat dilakukan dengan cara menyuntikkan intradermal suspensi *C. acnes* sebanyak 50 μ L dengan konsentrasi 1×10^8 CFU/mL dalam PBS steril pada kulit punggung tikus selama tiga hari berturut-turut. Validasi induksi dilakukan pada hari ketiga yang ditandai dengan terbentuknya lesi inflamasi berupa papula eritematosa atau pustula dengan diameter ≥ 2 mm.

Setelah validasi berhasil, perlakuan dimulai dengan pembagian kelompok yaitu kelompok sehat tanpa perlakuan (K1), kelompok jerawat dengan basis gel (K2), kelompok jerawat dengan klindamisin topikal 1% (K3), kelompok jerawat dengan gel sulfur 5% (K4), dan kelompok jerawat dengan gel sulfur 10% (K5). Perlakuan diberikan dengan cara aplikasi topikal sebanyak 0,1 mL per ekor, satu kali sehari, selama 14 hari berturut-turut. Selama periode penelitian tidak ditemukan kematian pada hewan coba, sehingga dapat dinyatakan bahwa prosedur induksi maupun pemberian gel topikal aman dan tidak menimbulkan efek samping

Pada hari ke-15 dilakukan pengambilan sampel, yaitu darah melalui vena orbital untuk pemeriksaan kadar IL-1 dan VEGF. Analisis kedua parameter

dilakukan menggunakan metode Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Pemilihan metode ini didasarkan pada sensitivitas dan spesifisitasnya yang tinggi dalam mendeteksi biomarker inflamasi, sehingga hasil pengukuran bersifat kuantitatif, akurat, dan dapat dibandingkan antar kelompok perlakuan.

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian gel topikal sulfur koloidal terhadap kadar Interleukin-1 (IL-1) dan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) pada tikus Wistar jantan yang diinduksi *Cutibacterium acnes*. Penelitian menggunakan rancangan post-test only control group design dengan total 25 ekor tikus Wistar yang dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kelompok kontrol sehat (K1), kelompok kontrol negatif berupa tikus berjerawat yang diinduksi *C. acnes* dan diberikan basis gel (K2), kelompok kontrol positif berupa tikus berjerawat yang diinduksi *C. acnes* dan diberikan klindamisin topikal 1% (K3), kelompok perlakuan dengan gel sulfur koloidal 5% (K4), serta kelompok perlakuan dengan gel sulfur koloidal 10% (K5). Masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus yang dipilih secara acak.

Induksi jerawat dilakukan dengan penyuntikan intradermal suspensi *C. acnes* pada kulit punggung tikus selama tiga hari berturut-turut. Validasi jerawat ditetapkan dengan munculnya papula eritematosa atau pustula berdiameter ≥ 2 mm. Perlakuan topikal dilakukan setiap hari selama 14 hari dengan dosis 0,1 mL per ekor sesuai kelompok. Pada hari ke-15, sampel darah diambil melalui vena orbital untuk pemeriksaan kadar IL-1 dan VEGF. Analisis kadar kedua

biomarker dilakukan menggunakan metode Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) karena metode ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi dalam mendeteksi biomarker inflamasi dan angiogenik, sehingga hasil pengukuran dapat dibandingkan secara akurat antar kelompok.

Selama periode perlakuan tidak ditemukan kematian hewan coba, menandakan bahwa prosedur induksi maupun aplikasi gel sulfur koloidal aman dan tidak menimbulkan efek samping fatal. Hasil penelitian memperlihatkan adanya variasi rerata kadar IL-1 dan VEGF pada tiap kelompok, dengan perlakuan sulfur 5% dan 10% menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan kontrol. Uji korelasi Spearman memperlihatkan tidak terdapat hubungan signifikan antara kadar IL-1 dan VEGF, yang menegaskan bahwa keduanya diatur melalui mekanisme biologis yang berbeda.

5.1.1 Validasi Induksi Jerawat dengan *Cutibacterium acnes*

Pada Gambar 5.1 dilakukan induksi jerawat pada tikus percobaan dengan penyuntikan *Cutibacterium acnes* pada kulit punggung yang sebelumnya telah dicukur sehingga area pengamatan bebas dari rambut dan jelas terlihat. Hasil pengamatan makroskopis menunjukkan bahwa kulit tikus sehat (normal) sebelum induksi memiliki permukaan halus, warna kulit merah muda merata, tanpa adanya benjolan, kemerahan, atau tanda inflamasi. Setelah dilakukan induksi *C. acnes* selama 3 hari tampak adanya perubahan morfologi kulit yang jelas, ditandai dengan terbentuknya lesi papul nodul menyerupai jerawat dan disertai eritema di sekitar area suntikan (Gambar 5.1b).

Lesi yang muncul menunjukkan adanya respon inflamasi akibat infeksi bakteri yang memicu aktivasi sistem imun kulit bahwa *C. acnes* dapat menginduksi infiltrasi sel imun seperti neutrofil dan makrofag pada fase awal peradangan jerawat. Gambaran ini menegaskan bahwa prosedur induksi berhasil memodelkan kondisi jerawat pada hewan coba, kemudian menjadi dasar untuk mengevaluasi efektivitas perlakuan topikal pada penelitian ini.



(a) Kulit Tikus Sehat (Normal) (b) Kulit Tikus Setelah Induksi Jerawat *C. acnes*

Gambar 5.1 Validasi Visual Jerawat pada Kulit Tikus.

Keterangan:

Gambar 5.1 menunjukkan perbandingan kulit tikus sehat (normal) dengan kulit tikus setelah diinduksi jerawat menggunakan *Cutibacterium acnes*, yang ditandai dengan munculnya lesi inflamasi pada permukaan kulit.

5.1.2 Kadar Interleukin-1 (IL-1) pada Serum Darah

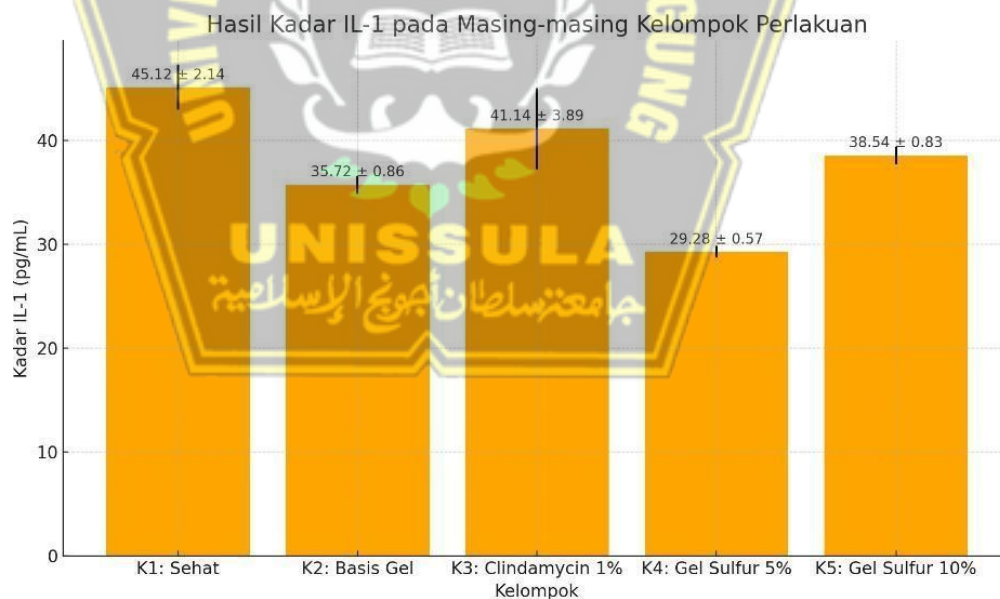
Tabel 5.1 Hasil Uji Statistika Kadar IL-1 (pg/mL) pada Masing-masing Kelompok Perlakuan.

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	
Variabel	Mean±SD n=5	Mean±SD n=5	Mean ±SD n=5	Mean ± SD n=5	Mean ± SD n=5	<i>p</i> <i>value</i>
Kadar IL-1	45,12±2,14	35,72±0,86	41,14±3,89	29,28±0,57	38,54±0,83	
<i>Saphiro Wilk</i>	0,710*	0,462*	0,456*	0,056*	0,858*	
<i>Levene's Test</i>						0,001
<i>One Way ANOVA</i>						<0,001*

*Signifikan

Keterangan:

Tabel 5.1 menunjukkan hasil uji statistik kadar Interleukin-1 (IL-1) serum pada masing-masing kelompok perlakuan. Hasil analisis One Way ANOVA memperlihatkan perbedaan bermakna antar kelompok ($p < 0,001$).



Gambar 5.2 Rerata Hasil Kadar IL-1 (pg/mL) pada Masing-masing Kelompok Perlakuan.

Keterangan:

Gambar 5.2 menunjukkan rerata kadar Interleukin-1 (IL-1) serum pada masing-masing kelompok perlakuan. Terlihat adanya penurunan kadar IL-1 terutama pada kelompok perlakuan dengan gel sulfur 5% dan 10% dibandingkan kontrol.

Pengukuran kadar Interleukin-1 (IL-1) dilakukan untuk

mengetahui perbedaan rerata antar kelompok perlakuan. Penelitian ini melibatkan lima kelompok, masing-masing terdiri dari lima ekor tikus, yaitu K1 (tikus sehat tanpa perlakuan), K2 (tikus berjerawat yang diinduksi *C. acnes* dan diberikan basis gel), K3 (tikus berjerawat yang diinduksi *C. acnes* dan diberikan clindamycin topikal 1%), K4 (tikus berjerawat yang diinduksi *C. acnes* dan diberikan gel sulfur 5%), serta K5 (tikus berjerawat yang diinduksi *C. acnes* dan diberikan gel sulfur 10%).

Berdasarkan hasil analisis deskriptif, rerata kadar IL-1 tertinggi terdapat pada kelompok K1 (sehat) sebesar $45,12 \pm 2,14$ pg/mL. Rerata kadar IL-1 pada kelompok K3 (clindamycin 1%) adalah $41,14 \pm 3,89$ pg/mL, sedangkan pada kelompok K5 (sulfur 10%) sebesar $38,54 \pm 0,83$ pg/mL. Kelompok K2 (basis gel) memiliki rerata $35,72 \pm 0,86$ pg/mL, dan rerata terendah terdapat pada kelompok K4 (sulfur 5%) sebesar $29,28 \pm 0,57$ pg/mL. Data selengkapnya ditampilkan pada Tabel 5.1 dan divisualisasikan pada Gambar 5.1.

Hasil uji normalitas Shapiro-Wilk menunjukkan bahwa sebagian besar kelompok memiliki distribusi data normal ($p > 0,05$), kecuali kelompok K4 dengan nilai $p = 0,056$ yang berada di batas signifikansi. Uji homogenitas dengan Levene's Test memperlihatkan bahwa data homogen ($p = 0,058$; $p > 0,05$). Berdasarkan hasil tersebut, analisis dapat dilanjutkan menggunakan uji parametrik.

Hasil analisis One-Way ANOVA menunjukkan terdapat

perbedaan bermakna kadar IL-1 antar kelompok perlakuan dengan nilai signifikansi $p < 0,001$ ($p < 0,05$). Temuan ini menunjukkan bahwa variasi perlakuan, baik dengan basis gel, clindamycin 1%, maupun gel sulfur 5% dan 10%, memberikan pengaruh signifikan terhadap rerata kadar IL-1 pada tikus model jerawat yang diinduksi *C. acnes*. Namun, karena analisis ANOVA belum dapat menentukan kelompok mana saja yang berbeda secara nyata, maka diperlukan uji lanjut Post Hoc untuk mengidentifikasi perbedaan antar kelompok pada taraf kepercayaan 95%.

Tabel 5.2 Hasil uji *Post Hoc Tamhane* kadar IL-1.

Kadar IL-1					
Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5
K1	-	0,002*	0,612	<0,001*	0,012*
K2		-	0,292	<0,001*	0,008*
K3			-	0,021*	0,908
K4				-	<0,001*
K5					-

*Perbedaan signifikan pada $p = 0,05$.

Keterangan:

Tabel 5.2 memperlihatkan hasil uji Post Hoc Tamhane kadar IL-1 antar kelompok perlakuan. Terlihat adanya perbedaan signifikan antara beberapa kelompok, terutama K1 dengan K2, K4, dan K5; K2 dengan K4 dan K5; serta K3 dengan K4 ($p < 0,05$).

Hasil uji lanjut Post Hoc Tamhane (Tabel 5.2) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar IL-1 antara kelompok K1 (sehat) dengan kelompok K2 (basis gel) dengan nilai $p = 0,002$, antara K1 dengan K4 (sulfur 5%) dengan nilai $p < 0,001$, serta antara K1 dengan K5 (sulfur 10%) dengan nilai $p = 0,012$. Hal ini menunjukkan bahwa kadar IL-1 pada kelompok sehat berbeda nyata jika dibandingkan dengan

kelompok jerawat yang diberikan basis gel maupun perlakuan sulfur.

Selain itu, kelompok K2 (basis gel) juga menunjukkan perbedaan bermakna dengan kelompok K4 (sulfur 5%) ($p < 0,001$) dan kelompok K5 (sulfur 10%) ($p = 0,008$). Perbedaan ini memperlihatkan bahwa kadar IL-1 pada kelompok jerawat dengan basis gel relatif lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan sulfur. Sementara itu, kelompok K3 (clindamycin 1%) berbeda bermakna dengan K4 (sulfur 5%) ($p = 0,021$), yang menunjukkan bahwa kadar IL-1 pada kelompok clindamycin lebih tinggi dibandingkan sulfur 5%.

Adapun perbandingan antara K1 dengan K3, K2 dengan K3, K3 dengan K5, serta K4 dengan K5 tidak memperlihatkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$). Dengan demikian, hasil uji Post Hoc menegaskan bahwa perbedaan signifikan terutama terjadi antara kelompok kontrol sehat maupun basis gel dengan kelompok perlakuan sulfur, serta antara clindamycin dengan sulfur 5%. Hal ini memperlihatkan bahwa perlakuan sulfur, khususnya pada konsentrasi 5%, cenderung menunjukkan rerata kadar IL-1 paling rendah dibandingkan kelompok lain.

5.1.3 Kadar VEGF pada Sampel Darah

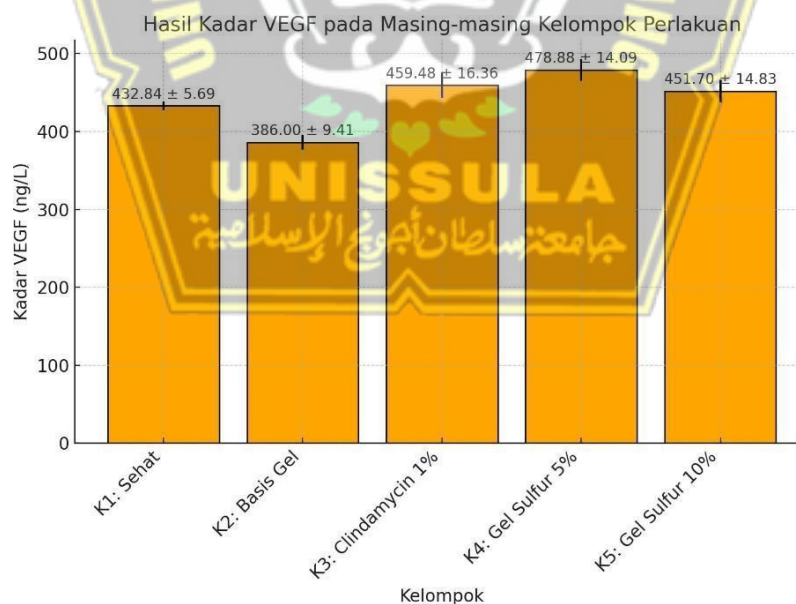
Tabel 5.3 Hasil Uji Statistika VEGF (ng/L) pada Masing-masing Kelompok Perlakuan.

Variabel	Kelompok					p value
	K1 Mean±SD n=5	K2 Mean±SD n=5	K3 Mean ±SD n=5	K4 Mean ± SD n=5	K5 Mean ± SD n=5	
Kadar VEGF	432,84±5,69	386,00±9,41	459,48±16,36	478,88±14,09	451,70±14,83	
<i>Saphiro Wilk</i>	0,660*	0,473*	0,496*	0,967*	0,374*	
<i>Levene's Test</i>						0,622*
<i>One Way ANOVA</i>						<0,001*

*signifikan

Keterangan:

Tabel 5.3 menunjukkan hasil uji statistik kadar VEGF (ng/L) pada masing-masing kelompok perlakuan. Analisis One Way ANOVA memperlihatkan perbedaan bermakna antar kelompok ($p < 0,001$).



Gambar 5.3 Rerata Kadar VEGF (ng/L) pada Masing-masing Kelompok Perlakuan

Keterangan:

Gambar menunjukkan rerata kadar VEGF (ng/L) pada masing-masing kelompok perlakuan. Kadar VEGF tertinggi terdapat pada kelompok gel sulfur 5%, sedangkan terendah pada kelompok basis gel.

Berdasarkan hasil analisis deskriptif, rerata kadar VEGF tertinggi terdapat pada kelompok K4 (jerawat dengan gel sulfur 5%) sebesar $478,88 \pm 14,09$ ng/L. Rerata kadar VEGF kelompok K3 (clindamycin 1%) sebesar $459,48 \pm 16,36$ ng/L, sedangkan kelompok K5 (gel sulfur 10%) memiliki rerata $451,70 \pm 14,83$ ng/L. Kelompok K1 (sehat) memiliki rerata kadar VEGF sebesar $432,84 \pm 5,69$ ng/L, sementara rerata paling rendah ditemukan pada kelompok K2 (basis gel) sebesar $386,00 \pm 9,41$ ng/L. Data selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 5.3, sedangkan distribusi visual rerata kadar VEGF antar kelompok ditampilkan pada Gambar 5.3.

Hasil uji normalitas Shapiro-Wilk menunjukkan bahwa semua kelompok memiliki distribusi data normal ($p > 0,05$). Uji homogenitas dengan Levene's Test memperlihatkan data homogen ($p = 0,622$; $p > 0,05$), sehingga analisis dapat dilanjutkan menggunakan uji parametrik.

Analisis One-Way ANOVA memperlihatkan terdapat perbedaan bermakna kadar VEGF antar kelompok perlakuan dengan nilai signifikansi $p < 0,001$ ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa variasi perlakuan, baik dengan basis gel, clindamycin 1%, maupun gel sulfur 5% dan 10%, memberikan pengaruh signifikan terhadap kadar VEGF pada tikus model jerawat yang diinduksi *Cutibacterium acnes*. Dengan demikian, diperlukan uji lanjut Post Hoc untuk menentukan kelompok mana yang berbeda secara nyata pada taraf kepercayaan 95%.

Tabel 5.4 Hasil Uji *Post Hoc Tukey* Kadar VEGF.**Kadar VEGF**

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5
K1	-	<0,001*	0,025*	<0,001*	0,171
K2		-	<0,001*	<0,001*	<0,001*
K3			-	0,152	0,866
K4				-	0,022*
K5					-

*Perbedaan signifikan pada $\alpha = 0,05$.

Keterangan:

Tabel 5.4 menunjukkan hasil uji Post Hoc Tukey kadar VEGF antar kelompok perlakuan. Hasil analisis memperlihatkan adanya perbedaan signifikan pada beberapa pasangan kelompok, terutama K1 dengan K2, K3, dan K4; serta K2 dengan K3, K4, dan K5 ($p < 0,05$).

Uji Post Hoc Tukey (Tabel 5.4) dilakukan untuk mengidentifikasi pasangan kelompok dengan perbedaan kadar VEGF signifikan. Analisis Hubungan Antara IL-1 dan VEGF. Hasil uji lanjut Post Hoc Tukey (Tabel 5.4) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar VEGF antara kelompok K1 (sehat) dengan K2 (basis gel) dengan nilai $p < 0,001$, antara K1 dengan K3 (clindamycin 1%) dengan nilai $p = 0,025$, serta antara K1 dengan K4 (sulfur 5%) dengan nilai $p < 0,001$. Sebaliknya, perbandingan K1 dengan K5 (sulfur 10%) tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p = 0,171$).

Kelompok K2 (basis gel) juga menunjukkan perbedaan signifikan dengan kelompok K3 (clindamycin 1%; $p < 0,001$), kelompok K4 (sulfur 5%; $p < 0,001$), dan kelompok K5 (sulfur 10%; $p < 0,001$). Hal ini memperlihatkan bahwa kadar VEGF pada kelompok basis gel secara

konsisten lebih rendah dibandingkan kelompok perlakuan lainnya.

Sementara itu, kelompok K3 (clindamycin 1%) tidak berbeda signifikan dengan kelompok K4 (sulfur 5%) ($p = 0,152$) maupun K5 (sulfur 10%) ($p = 0,866$). Perbandingan antara K4 (sulfur 5%) dan K5 (sulfur 10%) menunjukkan perbedaan bermakna ($p = 0,022$), yang memperlihatkan bahwa kadar VEGF pada kelompok sulfur 5% lebih tinggi dibandingkan sulfur 10%. Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa perlakuan gel sulfur 5% menghasilkan rerata kadar VEGF tertinggi dan berbeda signifikan dibandingkan beberapa kelompok lain, sedangkan kelompok basis gel consistently memiliki kadar VEGF paling rendah. Temuan ini menegaskan bahwa variasi konsentrasi sulfur memberikan pengaruh nyata terhadap respon angiogenik yang direpresentasikan oleh kadar VEGF pada tikus model jerawat.

Berdasarkan Hasil analisis hubungan antara IL-1 dan VEGF dengan uji korelasi *Spearman* tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar *Interleukin-1* (IL-1) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) (Tabel 5.5). Korelasi yang didapat adalah -0.229 dengan p-value sebesar 0.270 yang lebih besar dari batas signifikansi 0.05. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun keduanya berperan dalam proses inflamasi dan regenerasi jaringan kulit, pada penelitian ini tidak ada hubungan linier yang jelas antara kadar IL-1 dan VEGF pada model jerawat yang diinduksi oleh *Cutibacterium acnes* pada tikus Wistar dalam penelitian ini.

Tabel 5.5 uji korelasi *Spearman* IL-1 dan VEGF.

<i>Spearman's rho</i>	IL-1 (pg/mL)	VEGF (ng/L)
IL-1 (pg/mL)	1.000	-0.229
Sig. (2-tailed)	.	0.270
N	25	25
VEGF (ng/L)	-0.229	1.000
Sig. (2-tailed)	0.270	.
N	25	25

* signifikan $p < 0.05$

Tabel 5.5 menunjukkan hasil uji korelasi *Spearman* antara kadar IL-1 dan VEGF. Hasil analisis memperlihatkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara keduanya ($r = -0,229$; $p = 0,270$).

Berdasarkan hasil analisis hubungan antara kadar IL-1 dan VEGF menggunakan uji korelasi non-parametrik *Spearman*, tidak ditemukan adanya korelasi yang signifikan antara kedua variabel. Koefisien korelasi *Spearman* yang diperoleh sebesar -0,229 menunjukkan adanya arah hubungan negatif yang sangat lemah antara kadar IL-1 (pg/mL) dan VEGF (ng/L). Nilai signifikansi (p -value) sebesar 0,270, yang lebih besar dibandingkan batas signifikansi 0,05, memperlihatkan bahwa hubungan yang ada tidak cukup kuat untuk dinyatakan bermakna secara statistik. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa kadar IL-1 dan VEGF pada tikus model jerawat dalam penelitian ini tidak saling berhubungan secara signifikan.

5.2 Pembahasan

5.2.1 Pembahasan Interleukin-1 (IL-1)

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar Interleukin-1 (IL-1) berbeda signifikan antar kelompok perlakuan. Variasi kadar IL-1 pada masing-masing kelompok menegaskan bahwa perlakuan topikal, baik

dengan basis gel, klindamisin, maupun sulfur, mampu memodulasi respons inflamasi akibat induksi *Cutibacterium acnes*. Fenomena ini sejalan dengan patogenesis jerawat yang diketahui melibatkan aktivasi sistem imun bawaan melalui pattern recognition receptors (PRRs), khususnya Toll-like receptor-2 (TLR-2), yang kemudian memicu aktivasi jalur transduksi sinyal NF- κ B serta inflammasom NLRP3 untuk menghasilkan IL-1 β aktif.

Menariknya, kadar IL-1 pada kelompok sehat tidak lebih rendah dibandingkan seluruh kelompok perlakuan. Hal ini dapat dijelaskan oleh peran fisiologis IL-1 dalam menjaga homeostasis imun kulit. Pada kondisi normal, IL-1 basal berfungsi memelihara integritas sawar kulit, mengatur proliferasi keratinosit, serta menstimulasi sekresi defensin antimikroba. Regulasi kadar IL-1 normal dijaga oleh mekanisme endogen, seperti ekspresi IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) dan protein pengikat mRNA tristetraprolin (TTP), yang mencegah pelepasan IL-1 berlebihan. Oleh karena itu, tingginya IL-1 pada kulit sehat dapat dianggap sebagai kondisi fisiologis, bukan patologis.

Sebaliknya, pada kelompok jerawat yang diinduksi *C. acnes*, IL-1 justru tampak lebih rendah. Hal ini konsisten dengan literatur yang melaporkan bahwa inflamasi kronis sering kali ditandai dengan pergeseran respons sitokin dari IL-1 menuju mediator lain seperti IL-6, TNF- α , dan IL-8, yang juga diregulasi melalui jalur NF- κ B. Dengan kata lain, penurunan kadar IL-1 tidak berarti inflamasi terkontrol, melainkan

mencerminkan peralihan mediator inflamasi dalam lingkungan inflamasi yang kompleks.

Efek perlakuan dengan gel sulfur menunjukkan bahwa konsentrasi 5% merupakan yang paling efektif dalam menekan IL-1. Sulfur diketahui memiliki sifat antimikroba yang dapat menurunkan beban bakteri *C. acnes*. Mekanisme ini mencegah stimulasi berlebihan pada TLR-2, sehingga jalur NF- κ B tidak teraktivasi secara masif. Selain itu, sulfur juga memiliki efek keratolitik yang memperbaiki lingkungan folikel, mengurangi sumbatan keratin, serta menurunkan risiko inflamasi berulang. Hasil penelitian ini konsisten dengan studi Huang et al. (2024) yang menemukan bahwa agen antimikroba alami yang menekan pertumbuhan *C. acnes* dapat secara langsung menurunkan ekspresi IL-1 β melalui penghambatan inflammasom NLRP3.

Sebaliknya, pemberian sulfur 10% tidak menurunkan kadar IL-1 secara optimal. Efek ini kemungkinan disebabkan oleh sifat iritatif sulfur pada konsentrasi tinggi, yang dapat merangsang keratinosit untuk melepaskan mediator inflamasi tambahan. Kim & Kim (2024) melaporkan bahwa paparan topikal sulfur dosis tinggi dapat memicu respons iritasi lokal berupa eritema dan rasa terbakar, yang berpotensi meningkatkan pelepasan mediator inflamasi non-IL-1 dan memperburuk ketidakseimbangan imun. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa sulfur dalam konsentrasi moderat (5%) lebih efektif dalam mengontrol inflamasi jerawat melalui penekanan IL-1, dibandingkan konsentrasi

tinggi (10%) yang cenderung memicu efek samping.

5.2.2 Pembahasan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Analisis VEGF menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan. Hal ini menandakan bahwa terapi topikal dengan klindamisin maupun sulfur mampu memodulasi kadar VEGF yang merupakan mediator angiogenik utama pada proses inflamasi. Secara patogenetik, VEGF diinduksi oleh hipoksia jaringan dan aktivasi HIF-1 α , serta dipengaruhi oleh sinyal proinflamasi seperti IL-1, TNF- α , dan IL-6 . Pada jerawat aktif, kadar VEGF meningkat untuk mendukung vaskularisasi lesi, memperkuat infiltrasi leukosit, dan mempertahankan inflamasi folikel .

Peningkatan VEGF pada kelompok perlakuan, khususnya gel sulfur 5%, menunjukkan bahwa angiogenesis dapat berlangsung lebih optimal dibandingkan kelompok lain. VEGF yang cukup tinggi pada kelompok ini mendukung proses perbaikan jaringan, meningkatkan suplai oksigen, serta mempercepat penyembuhan lesi inflamasi. Studi Kamarazaman et al. (2024) melaporkan bahwa kadar VEGF yang moderat berkorelasi dengan proses regenerasi jaringan kulit yang lebih baik pada kondisi inflamasi kronis . Dengan demikian, efek sulfur 5% bukan hanya antiinflamasi, tetapi juga pro-regeneratif melalui peningkatan angiogenesis terkontrol.

Sebaliknya, kelompok sulfur 10% menunjukkan kadar VEGF yang lebih rendah dibanding sulfur 5%. Hal ini kemungkinan disebabkan

oleh iritasi atau efek sitotoksik ringan yang menghambat fungsi keratinosit dan fibroblas dalam memproduksi VEGF. Studi Firlej et al. (2022) menemukan bahwa paparan agen topikal dengan konsentrasi tinggi dapat menginduksi stres oksidatif lokal yang mengganggu sekresi VEGF oleh sel dermal. Artinya, meskipun sulfur 10% memiliki aktivitas antimikroba yang kuat, konsentrasi tinggi dapat mengurangi keuntungan angiogenik yang diperlukan dalam penyembuhan jerawat.

Ketiadaan korelasi signifikan antara IL-1 dan VEGF dalam penelitian ini juga memberikan informasi penting. Meskipun beberapa literatur menyebutkan bahwa IL-1 dapat menstimulasi ekspresi VEGF melalui jalur MAPK dan HIF-1 α , hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa keduanya diatur oleh mekanisme yang berbeda dalam kondisi jerawat terinduksi *C. acnes*. Hal ini dapat dipengaruhi oleh ukuran sampel yang kecil, durasi penelitian yang singkat, atau keterlibatan mediator inflamasi lain seperti IL-6 dan TNF- α yang lebih dominan. Dengan demikian, regulasi VEGF dalam konteks jerawat tidak sepenuhnya bergantung pada IL-1, melainkan dipengaruhi oleh interaksi kompleks antar mediator inflamasi dan faktor hipoksia jaringan.

Secara keseluruhan, hasil ini menegaskan bahwa sulfur 5% merupakan konsentrasi optimal karena mampu menekan inflamasi (melalui penurunan IL-1) sekaligus meningkatkan VEGF pada tingkat moderat yang mendukung angiogenesis fisiologis. Sulfur 10% cenderung kurang efektif akibat potensi iritasi, sementara basis gel tanpa bahan aktif

menghasilkan VEGF terendah, menandakan peran penting bahan aktif dalam modulasi angiogenesis. Temuan ini mendukung pandangan bahwa keberhasilan terapi jerawat tidak hanya bergantung pada kontrol inflamasi, tetapi juga pada kemampuan mendukung regenerasi jaringan melalui angiogenesis terkontrol.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya pengaruh pemberian gel topikal yang mengandung sulfur kolloidal dengan konsentrasi 5% dan 10 % terhadap kadar IL-1 pada tikus wistar berjerawat yang diinduksi *C. acnes*.
2. Pemberian gel topikal sulfur dengan konsentrasi 5% dan 10% berpengaruh terhadap kadar Vascular Endothelial Growth factor (VEGF) pada tikus wistar yang diinduksi *C. acnes*.
3. Terdapat hubungan antara pemberian gel topikal sulfur koloidal konsentrasi 5% dan 10% terhadap kadar IL-1 dan VEGF pada tikus wistar berjerawat yang diinduksi *C. acnes*.

6.2 Saran

Saran dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Pengambilan sampel dari jaringan lesi (tissue-based):

Ke depan, seluruh biomarker utama (mis. IL-1, VEGF) dianalisis langsung dari jaringan kulit lesi untuk menangkap respons lokal di mikro-lingkungan folikel. Sertakan uji histopatologi (HE), imunohistokimia (IHC, mis. IL-1 β , VEGF, CD31), serta analisis molekuler (qPCR/Western blot) guna memetakan inflamasi, angiogenesis, dan perubahan struktur jaringan secara lebih

komprehensif.

2. Perbaiki model induksi jerawat (dosis–respon *C. acnes*):

Mengakui keterbatasan saat ini, studi lanjutan perlu menggunakan beberapa tingkat dosis/konsentrasi *C. acnes* (mis. variasi CFU/mL dan/atau frekuensi injeksi) untuk membangun kurva dosis–respon, disertai standarisasi validasi lesi (skor eritema, diameter, dan grading inflamasi). Pendekatan ini meminimalkan bias induksi dan memperkuat validitas eksternal model.

3. Durasi terapi yang lebih panjang untuk menilai remodeling:

Terapi diperpanjang (mis. >28 hari) dengan titik waktu berkala (minggu 1–4) agar dapat menilai fase resolusi dan remodeling jaringan secara lebih efektif. Tambahkan penanda perbaikan matriks (kolagen I/III, MMP-9/TIMP-1) dan outcome fungsional kulit (TEWL, hidrasi) untuk menilai dampak jangka panjang. Formulasi sulfur 5% tetap direkomendasikan sebagai lengan utama pembandingan, mengingat profil efikasi–iritasi yang paling seimbang pada studi ini..

DAFTAR PUSTAKA

1. Sibero, H. T., Sirajudin, A., Anggraini, D. I., Dokter, P., Kedokteran, F., Lampung, U., Ilmu, B., Sakit, R., Moeloek, A., & Lampung, B. (2019). The Prevalence and Epidemiology of Acne Vulgaris in Lampung. 3(2).
2. Sifatullah, N. (2021). Jerawat (Acne vulgaris): Review Penyakit Infeksi Pada Kulit. Prosiding Seminar Nasional Biologi, 7(1). <https://doi.org/10.24252/psb.v7i1.22212>
3. Madelina, W., & Sulistiyaningsih, S. (2018). Resistensi Antibiotik Pada Terapi Pengobatan Jerawat. Farmaka, 16(2), 105-117.
4. Leksono, G. M., Bestari, A. N., & Purwanto, P. (2022). Narrative Review: Probiotik Sebagai Antijerawat Dalam Sediaan Topikal. Majalah Farmaseutik, 18(3), 351-356.
5. Hashem NM, Hosny AEMS, Abdelrahman AA, Zakeer S. Antimicrobial activities encountered by sulfur nanoparticles combating Staphylococcal species harboring *scmecA* recovered from acne vulgaris. AIMS Microbiol. 2021 Nov 30;7(4):481-498. doi: 10.3934/microbiol.2021029. PMID: 35071944; PMCID: PMC8712535.
6. Wroblewska, M., Slyz, J., & Winnicka, K. (2019). Rheological and textural properties of hydrogels, containing sulfur as a model drug, made using different polymers types. Polimery, 64(03), 208–215. <https://doi.org/10.14314/polimery.2019.3.6>
7. Huang, L., Yang, S., Yu, X., Fang, F., Zhu, L., Wang, L., Zhang, X., Yang, C., Qian, Q., & Zhu, T. (2024). Association of different cell types and inflammation in early acne vulgaris. Frontiers in Immunology, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1275269>
8. Tanaka, T., Kanai, H., Sekiguchi, K., Aihara, Y., Yokoyama, T., Arai, M., Kanda, T., Nagai, R., & Kurabayashi, M. (2000). Induction of VEGF Gene Transcription by IL-1 is Mediated Through Stress-activated MAP Kinases and Sp1 Sites in Cardiac Myocytes. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 32(11), 1955–1967. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1228>
9. Komarnisky, L. A., Christopherson, R. J., & Basu, T. K. (2002). Sulfur: its clinical and toxicologic aspects. Nutrition, 19(1), 54–61. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)00833-x](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00833-x)
10. Sinaga, M., Sinaga, S. N., Ginting, S. S. T., & Murdianto, E. (2024). Remodeling Luka Melalui Epektifitas Belerang (Sulfur) Pada Penderita Diabetes Melitus di Wilayah Kerja Puskesmas Kampung B aru Tahun 2024.

Jurnal Ilmiah Global Education, 5(3), 2299–2305.
<https://doi.org/10.55681/jige.v5i3.3365>

11. Nipin, Sp., Dong, Young, Kang., Hyoun, Do, Kim., Alexis, Rugamba., Eun, Seong, Jo., Jong-Chan, Park., Se, Won, Bae., Jin-Moo, Lee., Kyoung-Jin, Jang. (2021). 12. Natural Sulfurs Inhibit LPS-Induced Inflammatory Responses through NF- κ B Signaling in CCD-986Sk Skin Fibroblasts. *Life*, doi: 10.3390/LIFE11050427
12. Dong, Young, Kang., Nipin, Sp., Eun, Seong, Jo., Alexis, Rugamba., Hyoun, Do, Kim., Il, Ho, Kim., Jong-Chan, Park., Se, Won, Bae., Kyoung- Jin, Jang., Young, Mok, Yang. (2021). 24. Non-toxic sulfur inhibits LPS-induced inflammation by regulating TLR-4 and JAK2/STAT3 through IL-6 signaling. *Molecular Medicine Reports*, doi: 10.3892/MMR.2021.12124
13. Putri, R. B., Carolia, N., & Apriliana, E. (2020). Uji Daya Hambat Solutio Belerang Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Propionibacterium acnes* Secara In Vitro. *Medical Profession Journal of Lampung*, 10(3), 470-474.
14. Puspitasari, M. R., & Riyanto, P. (2016). Pengaruh Pemakaian Sabun Sulfur terhadap Jumlah Lesi Akne Vulgaris: Penelitian Klinis pada Mahasiswi Penderita Akne Vulgaris yang Diberi Terapi Standar Tretinoin 0,025%+ Tsf
15. *Jurnal Kedokteran Diponegoro (Diponegoro Medical Journal)*, 5(4), 1243-1250.
15. Choi, S. M., et al. (2015). Regulation of MMP-9 and IL-6 Expression by Sulfur Compounds in Keratinocytes. *Experimental Dermatology*, 24(9), 735–741. <https://doi.org/10.1111/exd.12740>
16. Mukhopadhyay, P. (2011). Skin Care with Topical Products Containing Sulfur. *Indian Journal of Dermatology*, 56(2), 178–181. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.80418>
17. Indra Utama A, Fifendy M, Advinda L. Uji Aktivitas Antimikroba Sabun Padat Anti Acne Terhadap *Staphylococcus Aureus* Bakteri Penyebab Jerawat. *Jurnal Serambi Biologi*. 2022;7(1).
18. Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol*. 1999;135(9):1041-5.
19. Dinarello, C. A. (2011). "Interleukin-1 in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Diseases." *Blood*, 117(14), 3720–3732. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-273417>
20. Contassot, E., French, L. E., & Betten, T. (2014). "Pathogenesis of Acne: Inflammatory Mechanisms." *Seminars in Immunopathology*, 36(3), 181–193.

<https://doi.org/10.1007/s00281-013-0416-3>

21. Kistowska, M., et al. (2014). "IL-1 β Drives Inflammatory Responses to *Propionibacterium acnes* in Vitro and in Vivo." *Journal of Investigative Dermatology*, 134(3), 677–685. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.404>
22. Babaie, M., et al. (2020). "Interleukin-1 Family Cytokines in Inflammatory Skin Diseases: A Critical Review." *Cytokine*, 127, 154917. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154917>
23. Rosenzweig, J. M., Lei, J., & Burd, I. (2014). Interleukin-1 Receptor Blockade in Perinatal Brain Injury. *Frontiers in Pediatrics*, 2, 108. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00108>
24. Hamidy, M. Y. (2017). Mekanisme Kerja dan Target Molekuler Interleukin-1 Receptor Antagonist (Anakinra) pada Aterosklerosis. *Jurnal Ilmu Kedokteran*, 11(2), 59–64.
25. Lesslie, D. P. et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 mediates migration of human colorectal carcinoma cells by activation of Src family kinases. *Br. J. Cancer* 94, 1710–1717 (2006).
26. Leung, D. W., Cachianes, G., Kuang, W. J., Goeddel, D. V., & Ferrara, N. (1989). Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* (New York, N.Y.), 246(4935), 1306–1309. <https://doi.org/10.1126/science.2479986>
27. Comşa, Ş., Cîmpean, A. M., Ceaşu, R., Suci, C. & Raica, M. Correlations between vascular endothelial growth factor expression, microvascular density in tumor tissues and tnm staging in breast cancer. *Arch. Biol. Sci.* 64, 409–418 (2012).
28. Shibuya, M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: Physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J. Biochem.* 153, 13–19 (2013).
29. Manfredini, M., Greco, M., Farnetani, F., Ciardo, S., De Carvalho, N., Mandel, V. D., Starace, M., & Pellacani, G. (2017). Acne: morphologic and vascular study of lesions and surrounding skin by means of optical coherence tomography. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 31(9), 1541–1546. <https://doi.org/10.1111/jdv.14369>
30. Johnson, R., & Lee, T. (2020). Topical sulfur: Mechanisms of action and clinical uses. *Dermatology Insights*, 10(2), 101–108.
31. Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013 Sep;6(9):27-35. PMID: 24062871; PMCID: PMC3780801.

32. Rajan, P. T., Suresh, T. N., & Rajashekar, T. S. (2018). Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Microvessel Density in Psoriatic Skin Lesions. *Indian dermatology online journal*, 9(6), 418–421. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_147_17
33. Kistowska, M., Gehrke, S., Jankovic, D., Kerl, K., Fettelschoss, A., Feldmeyer, L., Fenini, G., Kolios, A., Navarini, A., Ganceviciene, R., Schaubert, J., Contassot, E., & French, L. E. (2014). IL-1 β drives inflammatory responses to propionibacterium acnes in vitro and in vivo. *The Journal of investigative dermatology*, 134(3), 677–685. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.438>
34. ElAttar, Y., Mourad, B., Alngomy, H. A., Shams El Deen, A., & Ismail, M. (2022). Study of interleukin-1 beta expression in acne vulgaris and acne scars. *Journal of cosmetic dermatology*, 21(10), 4864–4870. <https://doi.org/10.1111/jocd.14852>
35. Maas-Szabowski, N., Stark, H. J., & Fusenig, N. E. (2000). Keratinocyte growth regulation in defined organotypic cultures through IL-1-induced keratinocyte growth factor expression in resting fibroblasts. *The Journal of investigative dermatology*, 114(6), 1075–1084. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00987.x>
36. Huang, L., Yang, S., Yu, X., Fang, F., Zhu, L., Wang, L., Zhang, X., Yang, C., Qian, Q., & Zhu, T. (2024). Association of different cell types and inflammation in early acne vulgaris. *Frontiers in immunology*, 15, 1275269. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1275269>
37. Kistowska, M., Gehrke, S., Jankovic, D., Kerl, K., Fettelschoss, A., Feldmeyer, L., Fenini, G., Kolios, A., Navarini, A., Ganceviciene, R., Schaubert, J., Contassot, E., & French, L. E. (2014). IL-1 β drives inflammatory responses to propionibacterium acnes in vitro and in vivo. *The Journal of investigative dermatology*, 134(3), 677–685. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.438>
38. Shweiki, D., Itin, A., Soffer, D., & Keshet, E. (1992). Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*, 359(6398), 843–845. <https://doi.org/10.1038/359843a0>
39. Rak, J., Mitsuhashi, Y., Bayko, L., Filmus, J., Shirasawa, S., Sasazuki, T., & Kerbel, R. S. (1995). Mutant ras oncogenes upregulate VEGF/VPF expression: implications for induction and inhibition of tumor angiogenesis. *Cancer research*, 55(20), 4575–4580.
40. Shibuya M. (2011). Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes & cancer*, 2(12), 1097–1105.

<https://doi.org/10.1177/1947601911423031>

41. Fagerberg, L., Hallström, B. M., Oksvold, P., Kampf, C., Djureinovic, D., Odeberg, J., Habuka, M., Tahmasebpour, S., Danielsson, A., Edlund, K., Asplund, A., Sjöstedt, E., Lundberg, E., Szigartyo, C. A., Skogs, M., Takanen, J. O., Berling, H., Tegel, H., Mulder, J., Nilsson, P., ... Uhlén, M. (2014). Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Molecular & cellular proteomics*, 13(2), 397–406. <https://doi.org/10.1074/mcp.M113.035600>
42. Huguenberger, R., Ullmann, S., Proulx, S. T., Pytowski, B., Alitalo, K., & Detmar, M. (2010). Stimulation of lymphangiogenesis via VEGFR-3 inhibits chronic skin inflammation. *The Journal of experimental medicine*, 207(10), 2255–2269. <https://doi.org/10.1084/jem.20100559>
43. Schwager, S., Renner, S., Hemmerle, T., Karaman, S., Proulx, S. T., Fetz, R., & Detmar, M. (2018). Antibody-mediated delivery of VEGF-C potently reduces chronic skin inflammation. *JCI insight*, 3(23), e124850.
44. Draelos, Z. D. (2008). The Role of Sulfur in the Treatment of Acne. *Cutis*, 82(1), 23–26.
45. Kim, J., et al. (2017). Anti-inflammatory Effects of Sulfur Compounds in Dermatological Disorders. *Journal of Dermatological Science*, 85(2), 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2017.05.00>
46. Xiao, Q., Xiong, L., Tang, J., Li, L., & Li, L. (2021). Hydrogen sulfide in skin diseases: a novel mediator and therapeutic target. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 6652086.
47. Wu, G.-X., Wang, Y.-W., Wu, C.-S., Lin, Y.-H., Hung, C.-H., Huang, H.-H., & Kuo, S.-M. (2021). Therapeutic Efficacy of Sesquiterpene Farnesol in Treatment of *Cutibacterium acnes*-Induced Dermal Disorders. *Molecules*, 26(18), 5723. <https://doi.org/10.3390/molecules26185723>
48. Rimon, A., Rakov, C., Lerer, V., Sheffer-Levi, S., Oren, S. A., Shlomov, T., Shasha, L., Lubin, R., Zubeidat, K., Jaber, N., Mujahed, M., Wilensky, A., Copenhagen-Glazer, S., Molho-Pessach, V., & Hazan, R. (2023). Topical phage therapy in a mouse model of *Cutibacterium acnes*-induced acne-like lesions. *Nature communications*, 14(1), 1005. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36694-8>
49. Kistowska, M., Gehrke, S., Jankovic, D., Kerl, K., Fettelschoss, A., Feldmeyer, L., Fenini, G., Kolios, A., Navarini, A., Ganceviciene, R., Schaubert, J., Contassot, E., & French, L. E. (2014). IL-1 β drives

- inflammatory responses to propionibacterium acnes in vitro and in vivo. *The Journal of investigative dermatology*, 134(3), 677–685. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.438>
50. Arifin, W. N., & Zahiruddin, W. M. (2017). Sample size calculation in animal studies using resource equation approach. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*, 24(5), 101.
 51. Charan, J., & Kantharia, N. D. (2013). How to calculate sample size in animal studies?. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, 4(4), 303–306. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.119726>
 52. Liu H, Yu H, Xia J, Liu L, Liu GJ, Sang H, Peinemann F. Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 1;5(5):CD011368. doi: 10.1002/14651858.CD011368.pub2. PMID: 32356369; PMCID: PMC7193765.
 53. Rathore, R. P. S., & Nema, R. K. (2012). Formulation and Evaluation of Topical Gels of Carbopol 940. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 1(1), 70-73. DOI: 10.9790/3008-01017073
 54. Del Rosso JQ. The use of sodium sulfacetamide 10%-sulfur 5% emollient foam in the treatment of acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009 Aug;2(8):26-9. PMID: 20729951; PMCID: PMC2923965.
 55. Kim, H. J., & Kim, Y. H. (2024). Exploring acne treatments: From pathophysiological mechanisms to emerging therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5302. <https://doi.org/10.3390/ijms25105302>
 56. Mohsin, N., Hernandez, L. E., Martin, M. R., Does, A. V., & Nouri, K. (2022). Acne treatment review and future perspectives. *Dermatologic Therapy*, 35(9). <https://doi.org/10.1111/dth.15719>
 57. Sheskey, P. J. Cook, W. G. & Cable. C. G. (2022). *Hanbook of pharmaceutical excipients*(eighth edition). Pharmaceutical Press.
 58. Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013 Sep;6(9):27-35. PMID: 24062871; PMCID: PMC3780801.
 59. Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol*. 1999;135(9):1041-5.
 60. Wroblewska, M., Slyz, J., & Winnicka, K. (2019). Rheological and textural properties of hydrogels, containing sulfur as a model drug, made using different polymers types. *Polimery*, 64(03), 208–215.

<https://doi.org/10.14314/polimery.2019.3.6>

61. Wu, G.-X., Wang, Y.-W., Wu, C.-S., Lin, Y.-H., Hung, C.-H., Huang, H.-H., & Kuo, S.-M. (2021). Therapeutic Efficacy of Sesquiterpene Farnesol in Treatment of *Cutibacterium acnes*-Induced Dermal Disorders. *Molecules*, 26(18), 5723. <https://doi.org/10.3390/molecules26185723>
62. Xiao, Q., Xiong, L., Tang, J., Li, L., & Li, L. (2021). Hydrogen sulfide in skin diseases: a novel mediator and therapeutic target. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 6652086.
63. Zhu W., Wang H., Bu Xian., Bu Xian Le., Zhang., & Lu Yuan. (2022). A narrative review of research progress on the role of NLRP3 Inflammasome in acne vulgaris. <https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-5924>
64. Sneezum L, Myers E, Hurst T, et al. Context-dependent IL-1 mRNA-destabilization by tristetraprolin (TTP). *Front Immunol.* 2020;11:1449. doi:10.3389/fimmu.2020.01449.
65. Martin P, Palmer G, Rodriguez E, et al. IL-1 family antagonists in mouse and human skin. *Front Immunol.* 2021;12:635667. doi:10.3389/fimmu.2021.635667.
66. Kim HJ, Cho YJ, Lee Y, et al. Exploring acne treatments: From pathophysiological mechanisms to emerging therapies. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1027. doi:10.3390/ijms25031027.
67. Farfán J, Forero-Castro M, Rueda-Zuluaga J, et al. The immunomodulatory potential of phage therapy to treat skin diseases. *Front Immunol.* 2022;13:946728. doi:10.3389/fimmu.2022.946728.
68. Liu Y, Zhen N, Liao D, Niu J, Liu R, Li Z, et al. Application of bacteriophage ϕ PaP11-13 attenuates rat *Cutibacterium acnes* infection lesions by promoting keratinocytes apoptosis via inhibiting PI3K/Akt pathway. *Bacteriophages.* 2023;3(1):23-34. doi:10.1080/27691984.2023.2175557
69. Neubauer-Geryk, J., Wielicka, M., Myśliwiec, M., Zorena, K., & Bieniaszewski, L. (2023). The Relationship between TNF- α , IL-35, VEGF and Cutaneous Microvascular Dysfunction in Young Patients with Uncomplicated Type 1 Diabetes. *Biomedicines*, 11(10), 2857. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102857>
70. Jin, Z., Song, Y., & He, L. (2023). A review of skin immune processes in acne. *Frontiers in Immunology*, 14, 1324930. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1324930>