

**PENGARUH GEL TOPIKAL SULFUR KOLLOIDAL  
TERHADAP KADAR *MATRIX METALLOPROTEINASE-9*  
(MMP-9) DAN *INTERLEUKIN-6* (IL-6)  
(Studi Eksperimental pada Tikus Wistar Berjerawat yang  
Diinduksi *Cutibacetrrium acne*)  
TESIS**



**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)**

**Magister Ilmu Biomedik**

**Siska Purnamasari**

**MBK 24.23.010469**

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

**2025**

**TESIS**

**PENGARUH GEL TOPIKAL SULFUR KOLLOIDAL TERHADAP  
KADAR *MATRIX METALLOPROTEINASE-9* (MMP-9) DAN  
*INTERLEUKIN-6* (IL-6)  
(Studi Eksperimental pada Tikus Wistar Berjerawat yang Diinduksi  
*Cutibacetrrium acne*)**

Disusun oleh:

**Siska Purnamasari**  
**MBK 24.23.010469**

Telah dipertahankan didepan Tim Penguji  
pada tanggal 27 Agustus 2025  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima  
Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

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

Dr. dr. Minidian Fasitasari,  
MSc.Sp.GK  
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

Saya menegaskan bahwa penulisan tesis ini sepenuhnya merupakan hasil kerja mandiri saya. Tidak ada bagian di dalamnya yang pernah dipakai sebelumnya untuk memperoleh gelar akademik di perguruan tinggi maupun lembaga pendidikan lain. Segala sumber yang dijadikan rujukan, baik berupa publikasi resmi maupun materi yang belum dipublikasikan, telah saya cantumkan secara lengkap di dalam isi naskah serta daftar pustaka.



Semarang, 27 Agustus 2025

(Siska Purnamasari)

## RIWAYAT HIDUP

### A. Identitas

Nama : Siska Purnamasari  
Tempat / Tanggal lahir : Palembang, 25 Juli 1992  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : Perempuan

### B. Riwayat Pendidikan

1. TK. Aisyiyah Busthanul Athfal 14 : Lulus tahun 1997
2. SDN 30 Palembang : Lulus tahun 2003
3. SMPN 13 Palembang : Lulus tahun 2006
4. SMA LTI Indo Global Mandiri : Lulus tahun 2009
5. S1 Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang : Lulus tahun 2013
6. Pendidikan Profesi Dokter : Lulus tahun 2015
7. Magister Ilmu Biomedik FK Unissula : (2024 – sekarang )

### C. Riwayat Keluarga

1. Nama Suami : Arthulius, SH, MH
2. Nama Anak : - Arsyi Namira Aisyah  
- Aruby Sabira Aisyah

## KATA PENGANTAR

Dengan penuh kerendahan hati, penulis memulai ucapan syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan kesehatan, kekuatan, serta jalan terang hingga penulis dapat merampungkan rancangan penelitian ini. Tanpa izin dan kehendak-Nya, barangkali langkah kecil dalam penyusunan tesis yang berjudul **“PENGARUH GEL TOPIKAL SULFUR KOLLOIDAL TERHADAP KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE-9 (MMP-9) DAN INTERLEUKIN-6 (IL-6) (Studi eksperimental pada tikus wistar berjerawat yang diinduksi Cutibacterium acne)”**. tidak akan pernah mencapai titik penyelesaian.

Karya ilmiah ini hadir bukan hanya sebagai kewajiban akademik untuk memperoleh gelar Magister Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, tetapi juga sebagai wujud perjalanan intelektual dan latihan kesabaran. Proses penulisannya banyak dipenuhi dinamika, mulai dari hambatan teknis, keterbatasan waktu, hingga pergulatan pribadi, yang semuanya dapat terlewati berkat bantuan dan dukungan banyak pihak

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, Bapak Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B.
4. Dosen pembimbing pertama, Dr. dr. Pasid Harlisa, Sp.DVE., FINSADV, FAADV, atas segala arahan, kesabaran, serta waktu berharga yang diberikan dalam proses penyusunan penelitian ini.
5. Dosen pembimbing kedua, Dr. dr. Minidian Fasitasari, M.Sc., Sp.GK., yang senantiasa memberikan nasihat, masukan, serta motivasi selama proses bimbingan.

6. Para penguji, Bapak Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B, FINACS selaku Penguji I, Ibu Dr. dr. Chodidjah, M.Kes selaku Penguji II, serta Ibu Dr. Suparmi, S.Si., M.Si (ERT) selaku Penguji III, atas kritik, koreksi, dan saran yang begitu berharga sehingga kualitas karya ilmiah ini dapat meningkat.
7. Seluruh dosen Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah memberikan ilmu, bimbingan, dan inspirasi dalam mendalami bidang Biomedik.
8. Segenap staf administrasi Program Magister Ilmu Biomedik atas bantuan dan pelayanan yang diberikan selama proses studi.
9. Keluarga tercinta, khususnya suami, anak-anak, serta orang tua yang senantiasa mendoakan, memberi dukungan, dan menjadi sumber semangat terbesar penulis.
10. Semua pihak lain yang turut memberikan dukungan, baik secara langsung maupun tidak langsung, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Karya tulis ini tentu masih jauh dari sempurna karena keterbatasan pengetahuan dan pengalaman penulis. Oleh sebab itu, segala bentuk kritik maupun saran yang bersifat membangun akan sangat berarti sebagai bahan perbaikan di kemudian hari. Penulis berharap temuan dalam penelitian ini dapat memberikan nilai tambah, baik sebagai bahan pembelajaran pribadi, referensi akademik di ranah Biomedik, maupun pijakan untuk pengembangan keilmuan kesehatan pada masa mendatang. Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat serta keberkahan bagi semua pihak yang terlibat dan membaca hasil penelitian ini.

Semarang, 27 Agustus 2025

Penulis

(Siska Purnamasari)

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR SINGKATAN .....	x
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
ABSTRAK .....	xv
<i>ABSTRACT</i> .....	xvi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat Praktis .....	5
1.5 Originalitas Penelitian .....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	11
2.1 Matriks Metaloproteinase (MMP).....	11
2.1.1 Definisi MMP.....	11
2.1.2 Klasifikasi <i>Matrix Metalloproteinase-9</i> (MMP).....	13
2.1.3 <i>Matrix Metalloproteinase-9</i> .....	14
2.1.4 Faktor yang memengaruhi MMP-9.....	16

2.2	Interleukin 6 (IL-6).....	17
2.2.1	Peran <i>Interleukin-6</i> (IL-6) .....	18
2.2.2	Mekanisme kerja molekuler <i>Interleukin-6</i> .....	19
2.2.3	Faktor- Faktor yang mempengaruhi IL-6.....	20
2.3	Gel Topikal Sulfur Kolloidal .....	23
2.3.1	Definisi.....	23
2.3.2	Mekanisme Kerja .....	23
2.4	Pengaruh Gel Topikal Sulfur Kolloidal Terhadap MMP-9) dan IL-6 .....	25
2.5	Clindamycin .....	26
2.6	Jerawat akibat <i>Cutibacterium acnes</i> .....	27
2.7	Patomekanisme jerawat akibat <i>Cutibacterium acnes</i> .....	27
2.8	Formula Gel.....	28
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....		30
3.1	Kerangka Teori.....	30
3.2	Kerangka Konsep .....	33
3.3	Hipotesis Penelitian.....	33
BAB IV METODE PENELITIAN .....		34
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian .....	34
4.2	Populasi dan Sampel .....	35
4.2.1	Populasi dan Sampel .....	35
4.2.2	Besar Sampel.....	35
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.....	37
4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....	37
4.3.1	Variabel Bebas .....	37
4.3.2	Variabel Terikat .....	37
4.3.3	Definisi Operasional.....	37
4.4	Alat dan Bahan Penelitian .....	38
4.4.1	Alat.....	38

4.4.2	Bahan.....	39
4.5	Prosedur Penelitian.....	39
4.5.1	Perolehan Ethical Clearance .....	39
4.5.2	Prosedur Pembuatan Gel Topikal Sulfur.....	39
4.5.3	Penetapan Dosis .....	40
4.5.4	Pembagian Kelompok .....	41
4.5.5	Induksi Jerawat dengan <i>Cutibacterium acnes</i> .....	42
4.5.6	Pengukuran Kadar MMP-9 dan IL-6 .....	42
4.6	Alur Penelitian.....	43
4.7	Tempat dan Waktu Penelitian .....	44
4.8	Analisis Hasil .....	44
BAB V	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	46
5.1	Hasil Penelitian .....	47
5.1.1	Validasi Kulit Tikus Akibat Induksi <i>Cutibacterium acnes</i> .....	49
5.1.2	Hasil Analisis Kadar Matriks Metaloproteinase-9 (MMP-9).....	49
5.1.3	Hasil Analisis Kadar <i>Interleukin-6</i> (IL-6) pada Sampel Darah .....	53
5.1.4	Analisis Hubungan MMP-9 dan IL-6 .....	56
5.2	Pembahasan.....	56
5.2.1	Pembahasan Kadar MMP-9 .....	50
5.2.2	Pembahasan Kadar IL-6.....	53
5.2.3	Pembahasan Hubungan MMP-9 dan IL-6 .....	56
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN.....	61
6.1	Kesimpulan .....	61
6.2	Saran.....	61
DAFTAR PUSTAKA	.....	62
LAMPIRAN	.....	69

## DAFTAR SINGKATAN

APP	: <i>Acute Phase Protein</i>
AP-1	: <i>Activator Protein-1</i>
AMPS	: <i>4-(2-Aminoethyl) Morpholine Propanesulfonic Acid</i>
CA <sup>2+</sup>	: <i>Calcium ion muatan 2+</i>
CCD-986 SK	: <i>Cell Culture Derived – 986, Skin</i>
ECM	: <i>Matriks Ekstraseluler</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
H <sub>2</sub> S	: <i>Hidrogen Sulfida</i>
IGF 1	: <i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
IFN-γ	: <i>Interferon-γ</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-6 R	: <i>Interleukin-6 Receptor</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 beta</i>
JAK2/STAT3	: <i>Janus Kinase 2 / Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
KDA	: <i>Kilodalton</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
LPS Induced	: <i>Lipopolysaccharide induksi</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MMP-9	: <i>Matrix Metalloproteinase-9</i>
MP-1	: <i>Matrix Metalloproteinase-1</i>
MMP-3	: <i>Matrix Metalloproteinase-3</i>
MMP-13	: <i>Matrix Metalloproteinase-13</i>
MPAK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MSM	: <i>Methylsulfonylmethane</i>

NF- $\kappa$ B	: <i>Nuclear Kactor kappa -light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NLRP3	: <i>NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3</i>
NTS	: <i>Nucleus Tractus Solitarius</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-associated Molecular patterns</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
PRRs	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SH-MSCS	: <i>Skin-derived Human Mesenchymal Stem Cells</i>
TH1	: <i>T helper 1</i>
TH2	: <i>T helper 2</i>
TGF- $\beta$ 1	: <i>Transforming Growth Factor Beta 1</i>
TGF $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TIMP	: <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinases</i>
TLR4	: <i>Toll-Like Receptor 4</i>
TLRs	: <i>Toll-Like Receptors</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></i>
TNF- $\beta$	: <i>Tumor necrosis factor-<math>\beta</math></i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
Zn <sup>2+</sup>	: <i>Zinc ion muatan 2+</i>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.1</b> Originalitas Penelitian .....	6
<b>Tabel 4.1</b> Formula Gel Topikal Sulfur .....	40
<b>Tabel 5.1</b> Hasil Uji Statistika MMP-9 (ng/mL).....	50
<b>Tabel 5.2</b> Hasil Uji Post Hoc Kadar MMP-9. ....	52
<b>Tabel 5.3</b> Hasil Uji Statistika IL-6 (ng/mL) .....	53
<b>Tabel 5.4</b> Uji Mann-Whitney Kadar IL-6 Antar Kelompok Penelitian.....	54
<b>Tabel 5.5</b> Hasil Uji Korelasi Spearman MMP-9 dan IL-6. ....	56



## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b> Cara kerja matriks metalloproteinase (MMP). ....	13
<b>Gambar 2.2</b> Struktur MMP-9 (Gelatinase B). ....	15
<b>Gambar 2.3</b> Mekanisme Kerja IL-6.....	21
<b>Gambar 3.1</b> Kerangka Konsep.....	33
<b>Gambar 4.1</b> Skema Rancangan Penelitian.....	34
<b>Gambar 4.2</b> Alur Penelitian.....	43
<b>Gambar 5.1</b> Validasi Kulit Tikus Akibat Induksi Cutibacterium acnes. ....	49
<b>Gambar 5.2</b> Rerata Kadar MMP-9 (ng/mL) pada Masing-masing Kelompok Perlakuan.....	50
<b>Gambar 5.3</b> Rerata Kadar IL-6 (ng/mL) pada Masing-masing Kelompok Perlakuan. ....	53



## DAFTAR LAMPIRAN

1. Lampiran Izin Etik Penelitian .....	69
2. Lampiran Hasil Pemeriksaan Laboratorium.....	70
3. Lampiran Surat Keterangan Hewan.....	71
4. Lampiran Kriteria Tikus.....	72
5. Lampiran CoA Gel Sulfur 5%.....	73
6. Lampiran CoA Gel Sulfur 10%.....	74
7. Lampiran Preparasi Sampel .....	75
8. Lampiran Induksi Jerawat dengan Cutibacterium acnes.....	76
9. Lampiran Pengolesan Gel Topikal Sulfur.....	77
10. Lampiran Hasil Analisis SPSS.....	78



## ABSTRAK

**Latar belakang:** Jerawat (*acne vulgaris*) adalah gangguan kulit kronis pada folikel rambut dan kelenjar minyak yang banyak dialami remaja maupun dewasa muda. Salah satu penyebab utama adalah kolonisasi *Cutibacterium acnes* yang memicu reaksi imun berlebihan. Proses ini meningkatkan produksi **MMP-9**, enzim yang merusak jaringan kolagen, serta **IL-6**, sitokin proinflamasi yang memperpanjang peradangan. Kondisi tersebut sering meninggalkan jaringan parut dan menurunkan rasa percaya diri penderita. Obat jerawat yang beredar umumnya berbasis antibiotik, namun sering menimbulkan iritasi dan resistensi. Sulfur, dengan sifat antibakteri, keratolitik, dan antiinflamasi, menjadi kandidat potensial sebagai terapi alternatif.

**Metodologi:** Penelitian menggunakan desain eksperimental *post-test only control group* dengan 25 tikus Wistar jantan yang dibagi ke lima kelompok. Kelompok kontrol sehat (K1), kontrol basis gel (K2), perlakuan klindamisin 1% (K3), gel sulfur 5% (K4), dan gel sulfur 10% (K5). Induksi jerawat dilakukan melalui injeksi *C. acnes* selama tiga hari. Perlakuan diberikan 14 hari, kemudian kadar MMP-9 dianalisis dari jaringan kulit dan IL-6 dari darah menggunakan metode **ELISA**. Data diuji normalitas dan homogenitasnya, lalu dianalisis dengan ANOVA atau Kruskal-Wallis sesuai distribusi.

**Hasil:** Kadar MMP-9 tertinggi tercatat pada kelompok klindamisin, sedangkan kadar IL-6 terendah muncul pada kelompok sulfur 5%. Analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok ( $p < 0,05$ ), tetapi tidak ditemukan hubungan langsung antara MMP-9 dan IL-6.

**Kesimpulan:** Gel sulfur koloid topikal berpengaruh terhadap kadar MMP-9 dan IL-6 pada jerawat. Konsentrasi 5% lebih efektif menekan IL-6, sementara klindamisin tetap unggul menurunkan MMP-9.

**Kata kunci:** Acne vulgaris, *Cutibacterium acnes*, Sulfur Kolloidal, MMP-9, IL-6

## ABSTRACT

**Background:** Acne vulgaris is a chronic skin disorder of the hair follicle and sebaceous glands, commonly affecting adolescents and young adults. One of the main triggers is the colonization of *Cutibacterium acnes*, which induces an exaggerated immune response. This process increases the production of **MMP-9**, an enzyme that degrades collagen tissue, and **IL-6**, a proinflammatory cytokine that prolongs inflammation. Such conditions often result in scarring and reduced self-confidence in patients. Conventional acne treatments are generally antibiotic-based, but they frequently cause irritation and contribute to resistance. Sulfur, with its antibacterial, keratolytic, and anti-inflammatory properties, has the potential to serve as an alternative therapeutic option.

**Methodology:** This study employed an experimental *post-test only control group* design involving 25 male Wistar rats divided into five groups. The groups consisted of healthy control (K1), gel base control (K2), 1% clindamycin treatment (K3), 5% sulfur gel (K4), and 10% sulfur gel (K5). Acne induction was carried out by intradermal injection of *C. acnes* for three consecutive days. Treatments were administered for 14 days, after which MMP-9 levels were assessed from skin tissue samples and IL-6 levels from blood samples using the ELISA method. Data were tested for normality and homogeneity, then analyzed using ANOVA or Kruskal-Wallis depending on distribution.

**Results:** The highest MMP-9 level was observed in the clindamycin group, while the lowest IL-6 level was found in the 5% sulfur group. Statistical analysis revealed significant differences among groups ( $p < 0.05$ ), but no direct correlation between MMP-9 and IL-6 was identified.

**Conclusion:** Topical colloidal sulfur gel influences MMP-9 and IL-6 levels in acne models. A 5% concentration is more effective in reducing IL-6, whereas clindamycin remains superior in lowering MMP-9.

**Keywords:** Acne vulgaris, *Cutibacterium acnes*, colloidal sulfur, MMP-9, IL-6

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Jerawat atau *acne vulgaris* adalah kelainan kulit menahun yang bersifat inflamasi dan sering muncul pada masa remaja hingga awal dewasa. Gangguan ini tidak hanya mengusik kesehatan kulit, tetapi juga berimplikasi pada aspek mental serta kualitas hidup penderitanya. Berdasarkan *Global Burden of Disease Study* tahun 2019, jumlah kasus baru jerawat mengalami peningkatan tajam dibandingkan tiga dekade sebelumnya, dari sekitar 79,7 juta kasus pada tahun 1990 menjadi 117,4 juta kasus pada tahun 2019, atau naik hampir 48 persen secara global. Total prevalensi bahkan mencapai lebih dari 231 juta kasus, dengan kelompok usia 15–19 tahun mencatat angka tertinggi. Fakta tersebut menunjukkan bahwa jerawat masih menjadi problem kesehatan masyarakat yang serius dan belum sepenuhnya dapat dikendalikan. Selain keluhan fisik, penderita kerap menghadapi tekanan psikososial, seperti rasa minder akibat penampilan wajah yang tidak sesuai standar estetik, yang pada akhirnya menurunkan rasa percaya diri dan kesejahteraan hidup mereka. <sup>6</sup>

Apabila tidak diberikan penanganan yang tepat, *acne vulgaris* berpotensi memicu kerusakan kulit lebih parah. Salah satu mekanisme yang terlibat adalah aktivitas *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9), enzim yang berperan dalam proses degradasi matriks kolagen. Aktivitas berlebihan dari MMP-9 tidak hanya mengganggu keseimbangan jaringan, tetapi juga dapat mengaktifkan *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF- $\beta$ 1), yang

mendorong terjadinya fibrosis serta *remodeling* jaringan. Kondisi ini sering kali berakhir pada terbentuknya jaringan parut pada area kulit berjerawat. Selain itu, Interleukin-6 (IL-6) sebagai salah satu sitokin proinflamasi turut memperparah peradangan dengan memperpanjang fase inflamasi pada lesi jerawat. Dampaknya tidak hanya sebatas pada kerusakan jaringan dermal, melainkan juga menimbulkan rasa tidak nyaman serta memperdalam permasalahan psikologis penderita, seperti penurunan kepercayaan diri dan gangguan interaksi sosial. <sup>2</sup>

Sulfur dikenal sebagai salah satu zat alami yang memiliki beragam manfaat terapeutik, khususnya pada pengobatan masalah kulit. Senyawa ini memiliki sifat antimikroba, keratolitik, sekaligus antiinflamasi yang membuatnya efektif dalam menangani kondisi kulit berjerawat. Mekanisme kerja sulfur antara lain dengan menekan pertumbuhan *Cutibacterium acnes*, mengurangi sekresi sebum berlebih, serta mempercepat proses peremajaan kulit melalui pengelupasan sel-sel epidermis yang telah mati.<sup>6</sup> Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa sulfur dapat menurunkan kadar sitokin proinflamasi seperti *Interleukin-6* (IL-6), yang berperan penting dalam memperpanjang fase inflamasi pada jerawat. Sifat antiinflamasi dan antimikroba yang dimilikinya mampu menekan jalur peradangan, sehingga tidak hanya menurunkan ekspresi IL-6, tetapi juga membantu memperbaiki kondisi jaringan kulit yang mengalami kerusakan akibat jerawat.<sup>8</sup>

Selain IL-6, biomarker lain yang berperan penting dalam kerusakan jaringan adalah *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9). Enzim ini diketahui

dapat memicu degradasi matriks kolagen, yang pada akhirnya meningkatkan risiko terbentuknya jaringan parut pada kulit penderita acne vulgaris. Sulfur diduga memiliki peran dalam menurunkan ekspresi MMP-9 dengan cara menghambat jalur inflamasi yang berlebihan, sehingga memperbaiki struktur kulit yang mengalami infeksi.<sup>15</sup> Studi terdahulu bahkan membandingkan efektivitas berbagai konsentrasi sulfur, di mana konsentrasi 10% terbukti memberikan efek antiinflamasi yang lebih kuat dibandingkan 5%, meskipun di sisi lain menimbulkan risiko iritasi kulit lebih tinggi.<sup>9</sup> Sebagai perbandingan, *clindamycin* sering digunakan sebagai kontrol positif karena aktivitas antimikrobanya yang luas, meliputi bakteri gram positif maupun gram negatif anaerob. Walau demikian, penggunaan jangka panjang antibiotik sintetis ini berisiko memicu resistensi, sehingga menegaskan perlunya penelitian mengenai alternatif berbasis bahan alami seperti sulfur.<sup>58 6</sup>

Dengan mempertimbangkan berbagai faktor tersebut, penelitian ini dirancang untuk memberikan kebaruan ilmiah dengan menilai pengaruh gel topikal sulfur koloidal terhadap kadar MMP-9 dan IL-6. Bentuk koloidal dipilih karena kemampuannya dalam meningkatkan penetrasi ke lapisan kulit. Penelitian dilakukan pada model tikus Wistar yang diinduksi jerawat melalui penyuntikan intradermal suspensi *Cutibacterium acnes* di area punggung. Setelah perlakuan, kadar MMP-9 pada jaringan serta IL-6 pada darah akan dianalisis menggunakan metode ELISA. Harapannya, hasil penelitian ini dapat membuka jalan bagi pengembangan terapi jerawat alternatif yang lebih efektif,

aman, dan inovatif, sekaligus memberikan landasan ilmiah yang kuat bagi pemanfaatan sulfur sebagai agen terapi dermatologis di masa mendatang.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian gel topical sulfur koloidal berpengaruh terhadap kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *Interleukin-6* (IL-6) pada tikus wistar berjerawat yang diinduksi *Cutibacetrrium acne*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini ditujukan untuk menelaah bagaimana aplikasi gel sulfur koloid pada permukaan kulit memengaruhi kadar biomarker inflamasi, yaitu *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *Interleukin-6* (IL-6), pada tikus Wistar yang dibuat berjerawat melalui induksi bakteri *Cutibacterium acnes*.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis efektivitas gel topikal sulfur koloidal konsentrasi 5% dan 10% terhadap kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) pada tikus Wistar berjerawat yang diinduksi *Cutibacterium acnes*.
2. Menganalisis efektivitas gel topikal sulfur koloidal konsentrasi 5% dan 10% terhadap kadar *Interleukin-6* (IL-6) pada tikus Wistar berjerawat yang diinduksi *Cutibacterium acnes*.
3. Menganalisis hubungan kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *Interleukin-6* (IL-6) pada tikus Wistar berjerawat

yang diberi perlakuan gel topikal sulfur koloidal konsentrasi 5% dan 10%.

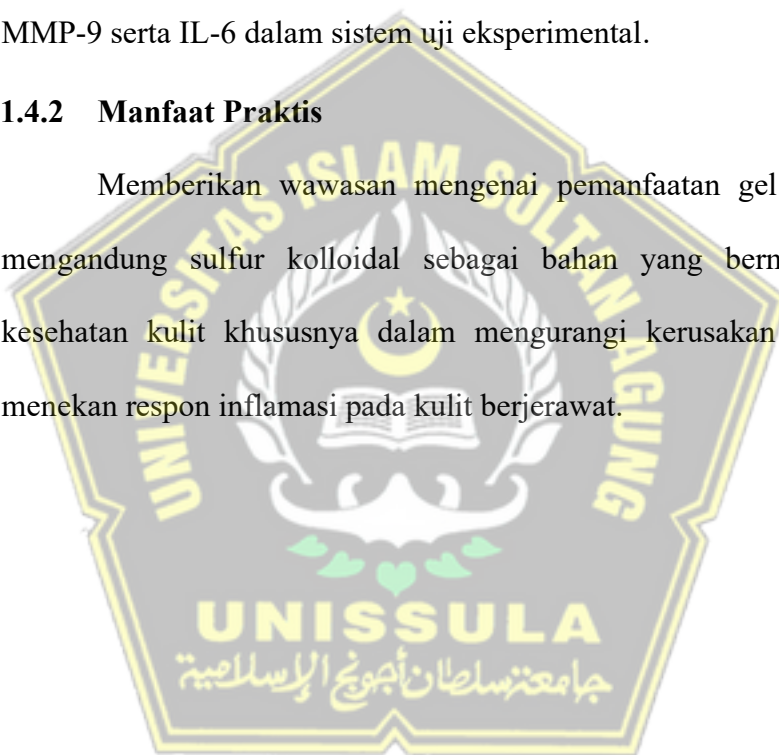
## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Secara teoritis, riset ini menekankan analisis mengenai dampak pemberian gel sulfur koloid pada jaringan kulit terhadap perubahan kadar MMP-9 serta IL-6 dalam sistem uji eksperimental.

### **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 kerusakan jaringan dan menekan respon inflamasi pada kulit berjerawat.



## 1.5 Originalitas Penelitian

**Tabel 1. 1 Originalitas Penelitian**

No	Peneliti, tahun	Judul	Metode	Hasil
1.	Del Rosso JQ. 2009. <sup>9</sup>	Penggunaan natrium sulfasetamid 10%–sulfur 5% dalam bentuk busa emolien untuk pengobatan jerawat ( <i>acne vulgaris</i> ).	Eksperimental	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.
2.	Puspitasari <i>et al</i> , 2016. <sup>13</sup>	The Effect of Sulfur Soap Usage on the Number of Acne Vulgaris Lesions: A Clinical Study on Female Students with Acne Vulgaris Treated with Standard Therapy of Tretinoin 0.025% + TSF 15.	Eksperimental	Hasil penelitian mengindikasikan bahwa penggunaan sabun sulfur secara signifikan mengurangi jumlah lesi akne vulgaris, khususnya pada lesi inflamasi seperti papula dan pustula.
3	Putri <i>et al</i> , 2020. <sup>14</sup>	Inhibitory Activity Test of Sulfur Solution on the Growth of <i>Propionibacterium</i>	Eksperimental	Hasil penelitian menunjukan bahwa solutio belerang memiliki aktivitas antibakteri terhadap

	<i>acnes</i> In Vitro	<i>Propionibacterium acnes</i> , di mana efektivitas daya hambatnya meningkat seiring dengan bertambahnya konsentrasi sulfur.
4	Dong <i>et al</i> , 2021. <sup>16</sup>	Sulfur non-toksik menghambat peradangan yang diinduksi LPS dengan cara mengatur TLR-4 dan JAK2/STAT3 melalui jalur pensinyalan IL-6.
5.	Nipin <i>et al</i> , 2021. <sup>15</sup>	Sulfur alami menghambat respon inflamasi yang diinduksi LPS melalui jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B pada fibroblas kulit CCD-986Sk.
		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.
		Hasil menunjukkan bahwa gel SH-MSCs dosis 10% dan 20% secara signifikan menurunkan ekspresi IL-6 dan meningkatkan TGF- $\beta$ pada tikus model alopecia, menunjukkan potensinya dalam mengurangi peradangan

				dan memperbaiki jaringan
6.	Kim, H. J., & Kim, Y. H. 2024. <sup>46</sup>	Exploring acne treatments: From pathophysiological mechanisms to emerging therapies	Eksperimental	Hasil Menunjukkan formulasi lotion topical dengan 10% sodium sulfacetamide dan 5% sulfur, menunjukkan pengurangan lesi jerawat yang signifikan (50-69% setelah 8 minggu, 78% setelah 12 minggu)

Hasil telaah terhadap sejumlah penelitian terdahulu menunjukkan adanya perbedaan yang cukup jelas dibandingkan dengan penelitian ini. Salah satu studi sebelumnya mengkaji penggunaan sabun berbahan dasar sulfur, yang terbukti mampu menurunkan jumlah lesi pada penderita acne vulgaris secara signifikan.<sup>13</sup> Fokus utama penelitian tersebut adalah pada manfaat pembersih wajah yang mengandung sulfur dalam mengurangi jumlah jerawat, sedangkan penelitian ini diarahkan untuk mengevaluasi efektivitas gel topikal sulfur koloidal terhadap kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *Interleukin-6* (IL-6) pada kulit tikus Wistar yang diinduksi jerawat. Kedua biomarker tersebut berperan penting dalam proses inflamasi serta degradasi matriks ekstraseluler, sehingga menjadi sasaran utama penelitian ini.

Selanjutnya, penelitian terdahulu membuktikan bahwa sulfur memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Cutibacterium acnes*, bakteri utama penyebab acne

vulgaris. Studi ini menunjukkan bahwa larutan sulfur dengan berbagai konsentrasi (2%-10%) mampu menghambat pertumbuhan bakteri melalui mekanisme oksidasi menjadi asam pentationat ( $\text{H}_2\text{S}_5\text{O}_6$ ), yang memiliki sifat bakterisida dan fungisida lemah. Peningkatan konsentrasi sulfur berbanding lurus dengan diameter zona hambat terhadap *C. acnes*, menegaskan efektivitasnya sebagai agen antimikroba.<sup>14</sup> Fokus penelitian tersebut adalah pada uji efektivitas solutio belerang dalam menghambat pertumbuhan *C. acnes* secara in vitro, sedangkan penelitian ini berfokus pada penggunaan gel sulfur koloidal topikal pada kulit berjerawat tikus Wistar untuk mengevaluasi pengaruhnya terhadap kadar MMP-9 dan IL-6 yang berperan dalam proses peradangan dan kerusakan jaringan kulit.

Penelitian terdahulu lainnya menunjukkan bahwa sulfur dalam bentuk mineral alami, NTS, atau MSM memiliki sifat antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan. Sulfur bekerja dengan menekan aktivitas TLR4 dan NF- $\kappa$ B, mengurangi sitokin proinflamasi, stres oksidatif, serta sebum, sekaligus melawan *Cutibacterium acnes*.<sup>15</sup> Penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan saat ini karena lebih berfokus pada mekanisme molekuler sulfur dalam melawan jerawat, sementara penelitian ini mengevaluasi efek gel sulfur koloidal (colloidal sulfur) pada penurunan kadar MMP-9 dan IL-6 di kulit tikus yang berjerawat.

Penelitian lain juga mengungkapkan bahwa sulfur tidak beracun (NTS) dapat menghambat inflamasi yang diinduksi LPS dengan cara mengatur TLR-4, JAK2/STAT3, dan pensinyalan IL-6. Sulfur dalam penelitian tersebut terbukti melindungi sel dari kerusakan akibat inflamasi sistemik, menjadikannya kandidat terapi untuk peradangan.<sup>16</sup> Penelitian ini berbeda karena fokusnya adalah efek

sistemik, sedangkan penelitian ini memanfaatkan sulfur koloidal dalam bentuk gel topikal pada model kulit berjerawat untuk mengevaluasi kadar MMP-9 dan IL-6.

Secara keseluruhan, meskipun penelitian terdahulu menunjukkan manfaat sulfur, dalam mengatasi inflamasi dan regenerasi jaringan, penelitian ini memiliki keunikan karena meneliti efek gel sulfur koloidal secara spesifik terhadap penurunan MMP-9 dan IL-6 pada model kulit berjerawat tikus Wistar. Hal ini memberikan kontribusi baru terhadap pengembangan terapi berbasis sulfur.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Matriks Metaloproteinase (MMP)**

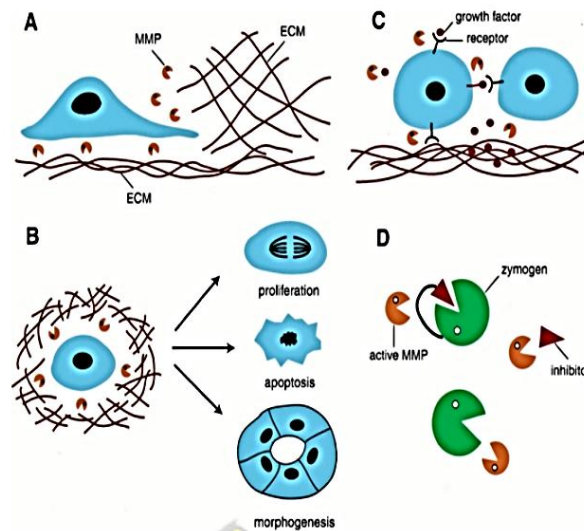
##### **2.1.1 Definisi MMP**

Matriks metaloproteinase (MMP) merupakan kelompok protein yang bekerja dengan cara memecah struktur penyusun jaringan di luar sel. Komponen yang dapat dihancurkan meliputi kolagen, elastin, laminin, fibronectin, hingga proteoglikan. Bila proses penghancuran dan pembentukan ulang jaringan ini tidak berlangsung seimbang, maka dapat memicu pertumbuhan berlebihan maupun pergerakan sel yang pada akhirnya berhubungan dengan pembentukan jaringan patologis.<sup>17</sup> Aktivitas enzim ini sangat dipengaruhi oleh keberadaan ion logam, terutama seng ( $Zn^{2+}$ ) dan kalsium ( $Ca^{2+}$ ). Seng memiliki peran dominan dalam kerja enzim, sehingga kelompok enzim ini sering dikategorikan sebagai endopeptidase yang bergantung pada seng. Dalam keadaan normal, pelepasan enzim metaloproteinase diperlukan pada banyak proses biologis, mulai dari pembentukan jaringan baru, perbaikan luka, perkembangan embrio, hingga pembentukan pembuluh darah baru.<sup>18</sup>

Ekspresi MMP meningkat dan diaktifkan akibat paparan sinar UV pada kulit, yang memicu pembentukan ROS. Stres oksidatif ini kemudian mengatur ekspresi MMP, termasuk MMP-1, MMP-3, MMP-9, dan MMP-13, melalui pengikatan faktor transkripsi AP-1. Selain itu, sitokin

proinflamasi turut memperkuat regulasi MMP dan menyebabkan penurunan elastin serta kolagen dermal. Peningkatan aktivitas MMP ini berdampak pada degradasi matriks ekstraseluler (ECM), penurunan produksi kolagen, dan biosintesis prokolagen, yang berkontribusi pada kerusakan jaringan kulit, termasuk kondisi kulit berjerawat.<sup>19</sup>

Dalam kondisi fisiologis, matriks ekstraseluler (ECM) berfungsi optimal dengan keseimbangan antara sintesis kolagen yang tinggi dan aktivitas MMP yang rendah, sehingga mendukung stabilitas jaringan dan proses regenerasi. Namun, paparan *reactive oxygen species* (ROS) secara akut dapat memicu aktivasi MMP, yang kemudian merusak struktur ECM dengan memecah komponennya. Hal ini mengakibatkan penurunan sintesis kolagen dan keterbatasan kemampuan ECM untuk memperbaiki jaringan. Paparan ROS yang kronis memperburuk kondisi ini, menyebabkan degradasi ECM yang signifikan, ditandai dengan penurunan produksi kolagen (*hypocollagenesis*) dan peningkatan aktivitas MMP. Akibatnya, fungsi ECM terganggu, yang dapat memperlambat regenerasi jaringan dan memperparah inflamasi, seperti pada kondisi kulit berjerawat.<sup>20</sup>



**Gambar 2.1** Cara kerja matriks metalloproteinase (MMP).

(A) MMP dapat memengaruhi migrasi sel dengan mengubah sel dari fenotip yang adhesif menjadi non-adhesif serta dengan mendegradasi matriks ekstraseluler (ECM). (B) MMP dapat mengubah mikro-lingkungan ECM yang mengarah pada proliferasi sel, apoptosis, atau morfogenesis. (C) MMP dapat memodulasi aktivitas molekul biologis aktif seperti faktor pertumbuhan atau reseptor faktor pertumbuhan dengan memotongnya atau melepaskannya dari ECM. (D) MMP dapat mengubah keseimbangan aktivitas protease dengan memotong enzim atau inhibitorynya.<sup>21</sup>

### 2.1.2 Klasifikasi *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP)

Saat ini, keluarga MMP terdiri dari lebih dari 20 anggota yang dikelompokkan berdasarkan struktur mereka. Secara umum, MMP dapat dibagi menjadi lima subkelompok utama berdasarkan spesifisitas substratnya, yaitu:<sup>22</sup>

1. Collagenase (MMP-1, 8 dan 13)
2. Gelatinase (MMP-2 dan -9)
3. Stromelysin (MMP-3, 10, 11 dan 19)

4. Matrilysin (MMP-7, 12, 18)
5. MMP yang terikat pada membran, dikenal sebagai *membrane-bound* MMP (MT-MMP-1 dan -4).

### 2.1.3 *Matrix Metalloproteinase-9*

*Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9), atau dikenal sebagai gelatinase B, adalah enzim dari keluarga matriks *metalloproteinase* yang berperan penting dalam pemecahan matriks ekstraseluler (ECM). MMP-9 terutama mendegradasi kolagen tipe IV, komponen utama membran basal, serta elastin. Aktivitas enzim ini terlibat dalam berbagai proses fisiologis dan patologis, seperti perombakan jaringan, penyembuhan luka, dan respons inflamasi. Dalam konteks jerawat, MMP-9 berperan signifikan dalam degradasi kolagen dan elastin di area kulit yang mengalami peradangan, yang dapat melemahkan struktur matriks dermal. Peningkatan ekspresi MMP-9 sering dipicu oleh paparan stres oksidatif dan proses inflamasi pada lesi jerawat, terutama melalui aktivasi jalur sinyal inflamasi seperti *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B). Aktivasi jalur ini memperkuat ekspresi MMP-9, yang selanjutnya memicu degradasi protein struktural di kulit. Akibatnya, elastisitas dan integritas kulit di area berjerawat menurun, memperburuk kerusakan jaringan dan memperlambat proses regenerasi, yang pada akhirnya dapat memperparah kondisi kulit berjerawat.<sup>23</sup>

Sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi, seperti leptin dan adiponektin, memiliki peran dalam regulasi aktivitas MMP yang relevan

dengan patogenesis jerawat. Leptin diketahui merangsang ekspresi MMP-2, MMP-9, dan *Tissue Inhibitor of Metalloproteinases* (TIMP)-1 pada sel manusia, yang dapat meningkatkan degradasi matriks ekstraseluler (ECM) dan memperburuk inflamasi di lesi jerawat. Sebaliknya, adiponektin memiliki efek protektif dengan meningkatkan ekspresi TIMP secara selektif, yang membantu menghambat aktivitas MMP dan menjaga integritas ECM. Dalam konteks jerawat, ketidakseimbangan sitokin ini dapat memengaruhi proses inflamasi dan remodeling jaringan kulit, di mana MMP-9 berkontribusi pada degradasi kolagen dan elastin, sehingga memperburuk kerusakan jaringan di area berjerawat. Regulasi MMP oleh sitokin ini menunjukkan bahwa faktor inflamasi berperan signifikan dalam dinamika ECM dan perkembangan jerawat.<sup>24</sup>



**Gambar 2.2** Struktur MMP-9 (Gelatinase B).<sup>25</sup>

Struktur domain dari enzim Matrix Metalloproteinase (MMP), yang merupakan enzim proteolitik penting dalam proses degradasi matriks ekstraseluler (ECM). Struktur ini dimulai dengan *signal peptide* (berwarna hijau tua), yang berfungsi sebagai penanda agar protein disekresikan keluar sel. Setelah itu terdapat *pro-domain* (coklat tua) yang menjaga enzim dalam keadaan tidak aktif, hingga terjadi aktivasi melalui pemotongan bagian ini. *Catalytic centre* (merah) merupakan pusat aktivitas enzim yang mengandung ion  $Zn^{2+}$ , yang sangat penting untuk kemampuan katalitik MMP dalam memecah protein ECM. Pada bagian tengah terdapat *fibronectin repeat* (oval hijau terang) yang berperan dalam pengikatan substrat spesifik seperti kolagen dan gelatin. Selanjutnya terdapat *hinge region* (lekukan putih) yang menghubungkan pusat katalitik dengan domain hemopeksin. Terakhir, *haemopexin domain* (oranye) terdiri dari beberapa pengulangan dan berfungsi dalam pengenalan substrat serta interaksi dengan protein lain. Kombinasi struktur ini menjadikan

MMP enzim yang sangat spesifik dan terkontrol dalam proses remodeling jaringan, namun jika regulasinya terganggu, MMP juga dapat berkontribusi pada berbagai penyakit seperti kanker dan fibrosis.

#### 2.1.4 Faktor yang memengaruhi MMP-9

##### 1. Stress

makrofag dalam lesi jerawat tidak hanya memediasi fagositosis, tapi juga meningkatkan ekspresi MMP-9, yang dikaitkan dengan derajat keparahan lesi dan potensi pembentukan jaringan parut. Aktivasi ini terjadi melalui jalur IL-6 dan IL-10 yang secara langsung menstimulasi ekspresi MMP-9 di lingkungan inflamasi kulit.<sup>52</sup>

##### 2. Makanan

Peptida antimikroba (AMPs) yang meningkat akibat konsumsi diet glikemik tinggi (sering ditemukan pada penderita jerawat) turut meningkatkan ekspresi MMP-9 melalui mediasi jalur inflamasi. AMPs dan MMP-9 bekerja sinergis dalam memperpanjang inflamasi kulit, memicu kerusakan jaringan lebih lanjut.<sup>53</sup>

##### 3. Kondisi Lingkungan

Kelembaban tinggi, stres termal, dan infeksi mikroba kulit berperan penting dalam peningkatan ekspresi MMP-9. Enzim ini menjadi respons alami terhadap cedera jaringan dan infeksi, namun dalam konteks jerawat, aktivitas berlebihan dari MMP-9 memperparah proses inflamasi dan mempercepat degradasi matriks kolagenik kulit, memicu atrofi dan bekas luka.<sup>54</sup>

## 2.2 Interleukin 6 (IL-6)

*Interleukin-6* (IL-6) merupakan salah satu mediator imun yang termasuk dalam kelompok sitokin proinflamasi. Molekul ini berperan penting dalam mengatur respon peradangan dan sering dijadikan penanda biologis untuk mengevaluasi tingkat inflamasi, termasuk pada gangguan kulit seperti acne vulgaris. IL-6 memiliki variasi bentuk glikosilasi dengan berat molekul berkisar 21–28 kDa. Kadar IL-6 yang meningkat pada jaringan kulit dapat mengganggu keseimbangan fungsi seluler dan memperparah kondisi peradangan pada area berjerawat. Aktivitas berlebihan ini juga mendorong pelepasan mediator lain yang memperbesar kerusakan jaringan. Pada kasus jerawat, tingginya kadar IL-6 sering dikaitkan dengan keterlambatan proses pemulihan lesi dan peningkatan keparahan inflamasi.<sup>26</sup>

Salah satu mediator penting dalam reaksi peradangan adalah Interleukin-6 (IL-6). Molekul ini disintesis oleh sejumlah besar sel, misalnya fagosit yang aktif, limfosit T, jaringan endotel pembuluh darah, hingga otot polos. Kehadiran IL-6 berfungsi mengaktifkan serta mengoordinasikan mekanisme pertahanan tubuh saat terjadi proses inflamasi. Pada kasus jerawat, IL-6 berperan penting dalam memperkuat respons inflamasi di lesi jerawat, seringkali bekerja bersama IL-1 dan TNF- $\alpha$  sebagai bagian dari kelompok sitokin proinflamasi. Ketiga sitokin ini dikeluarkan secara terkoordinasi oleh monosit aktif di area inflamasi, sehingga memperburuk kerusakan jaringan dan peradangan lokal. Selain

itu, IL-6 juga memengaruhi berbagai mekanisme seluler, seperti aktivitas endotelium dan respons metabolik, yang dapat memperlambat penyembuhan lesi jerawat. Peningkatan kadar IL-6 pada kulit berjerawat kerap mencerminkan tingkat kerusakan jaringan yang lebih berat, yang disebabkan oleh aktivitas inflamasi berlebihan di area lesi.<sup>27</sup>

Kadar Interleukin-6 (IL-6) dalam darah pada kondisi normal biasanya berada di bawah 4 pg/ml. Jika konsentrasinya menyentuh angka tersebut atau lebih tinggi, hal ini menandakan adanya aktivitas peradangan di dalam tubuh.<sup>28</sup> Peningkatan IL-6 tidak hanya memicu demam, tetapi juga dapat menimbulkan kerusakan jaringan bila berlangsung terus-menerus dalam kondisi inflamasi kronis. Seiring dengan proses penuaan, kecenderungan kenaikan kadar IL-6 semakin jelas terlihat. Misalnya, pada kelompok usia 65–74 tahun, rata-rata kadar serum tercatat sekitar 1,4 pg/ml pada laki-laki dan 1,1 pg/ml pada perempuan. Namun, pada individu berusia di atas 85 tahun, nilainya dapat meningkat hingga 3,5 pg/ml pada pria dan 2,1 pg/ml pada wanita. Lonjakan ini diperkirakan berkaitan dengan bertambahnya produksi IL-6 yang dipicu oleh meningkatnya stres oksidatif dan akumulasi radikal bebas seiring pertambahan usia.<sup>29</sup>

### 2.2.1 Peran *Interleukin-6* (IL-6)

Dalam sistem kekebalan, terdapat subkelompok sel T yang dikenal sebagai T helper, yang terbagi menjadi dua cabang utama. Kelompok pertama, Th1, berperan sebagai penggerak mekanisme pertahanan berbasis sel. Sel ini melepaskan berbagai mediator yang bersifat pemicu

peradangan, di antaranya interferon gamma, beberapa jenis *tumor necrosis factor*, serta sejumlah interleukin yang mendorong aktivitas imun bawaan. Di sisi lain, Th2 bekerja dengan arah yang berbeda. Fungsinya lebih berfokus pada stimulasi imunitas humoral dengan menghasilkan molekul seperti interleukin-4 dan interleukin-10, yang cenderung menekan proses inflamasi berlebihan.<sup>30</sup>

Salah satu sitokin yang memiliki sifat unik adalah interleukin-6 (IL-6). Zat ini dapat berfungsi ganda, baik sebagai pemicu maupun pengatur peradangan, tergantung pada konteks biologisnya. Pada kondisi kulit berjerawat, IL-6 memiliki peran penting. Kehadirannya membantu sistem imun mengenali keberadaan *Cutibacterium acnes* melalui interaksi dengan reseptor pengenalan pola mikroba, termasuk TLRs. Tidak hanya itu, IL-6 juga memengaruhi organ lain. Hati, misalnya, terdorong memproduksi protein fase akut, sementara sumsum tulang merespons dengan memperbanyak neutrofil. Kedua mekanisme tersebut memperkuat proses inflamasi di kulit. Selain itu, IL-6 mendorong diferensiasi sel B yang pada akhirnya meningkatkan produksi antibodi terhadap bakteri. Akan tetapi, kadar IL-6 yang terus meningkat dapat memicu kerusakan jaringan melalui peradangan kronis, sehingga memperparah lesi jerawat dan memperlambat proses pemulihan.<sup>31</sup>

### 2.2.2 Mekanisme kerja molekuler *Interleukin-6*

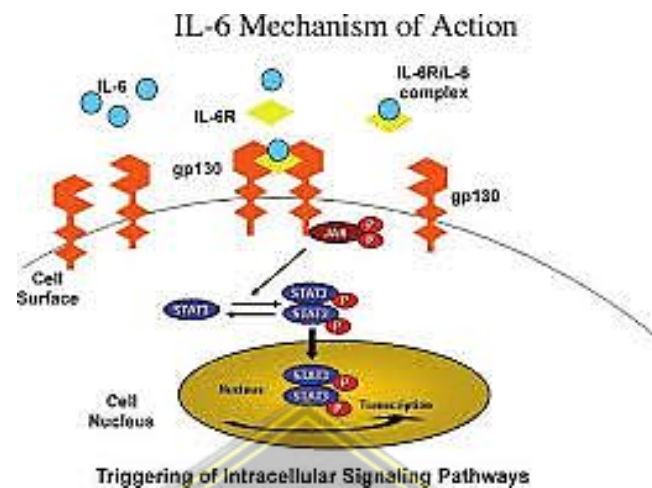
Protein interleukin-6 (IL-6) termasuk ke dalam kelompok sitokin yang mengalami berbagai perubahan pasca translasi, misalnya glikosilasi

dan fosforilasi, sehingga ukuran molekulnya dapat bervariasi. Variasi tersebut memengaruhi bagaimana IL-6 berfungsi, menyebar, serta bertahan di jaringan tubuh, termasuk di area kulit yang mengalami jerawat. Molekul ini sebenarnya dibentuk dari 212 asam amino, dengan cetak biru genetik yang terletak di kromosom 7p21.

Ketika proses inflamasi terjadi, IL-6 tidak hadir dalam satu bentuk tunggal, tetapi muncul sebagai beberapa isoform dengan ukuran berbeda, umumnya berada pada rentang 19–70 kDa. Bentuk yang dominan biasanya ditemukan sekitar 23–30 kDa. Selain itu, IL-6 sering berasosiasi dengan protein plasma, seperti albumin, atau dengan reseptor larutannya. Ikatan ini memperkuat sinyal inflamasi dan dapat memperburuk kerusakan jaringan di lokasi lesi jerawat, sehingga menjadikannya salah satu mediator penting dalam patogenesis kondisi kulit tersebut.<sup>32</sup>

*Interleukin-6* memiliki dua molekul transmembran, yaitu *Interleukin-6 receptor* (IL-6R) dan *signal transducing* subunit. Perannya yang pleiotropik sebagai agen proinflamasi dan antiinflamasi bergantung pada interaksi dengan IL-6R. Dalam kondisi normal, IL-6 diekspresikan dalam jumlah kecil, namun produksinya meningkat secara signifikan pada kondisi inflamasi, seperti yang terjadi pada jerawat. Fungsi proinflamasi IL-6 berperan penting dalam peradangan kronis pada lesi jerawat, dengan peningkatan kadar IL-6 sering ditemukan pada proses inflamasi aktif yang melibatkan infeksi bakteri seperti *Cutibacterium*

*acnes*. Peningkatan IL-6 ini berkontribusi pada kerusakan jaringan dan memperburuk inflamasi pada kulit berjerawat.<sup>32 10</sup>



**Gambar 2.3** Mekanisme Kerja IL-6.

Mekanisme kerja IL-6 utamanya terjadi melalui dua jalur sinyal: *klasik signaling* dan *trans-signaling*. Dalam *klasik signaling*, IL-6 berikatan dengan reseptor membran IL-6R (IL-6 receptor), yang kemudian membentuk kompleks dengan gp130 dan mengaktifasi jalur JAK/STAT, terutama STAT3. Jalur ini mendukung pertahanan imun dan homeostasis lokal. Sebaliknya, *trans-signaling* terjadi ketika IL-6 berikatan dengan reseptor terlarut (sIL-6R) dan mempengaruhi sel yang tidak mengekspresikan IL-6R, biasanya memediasi efek proinflamasi sistemik.<sup>33</sup>

### 2.2.3 Faktor- Faktor yang mempengaruhi IL-6

#### 1. Stres Psikologis

Stres psikologis dapat mempengaruhi produksi IL-6 melalui aktivasi sistem saraf simpatik dan peningkatan sekresi hormon stres, seperti kortisol, stres akut dan kronis dapat meningkatkan kadar IL-6 melalui peningkatan aktivitas inflamasi. Stres juga

dapat merangsang jalur NF- $\kappa$ B, yang berperan dalam pengaturan respons inflamasi melalui peningkatan sitokin seperti IL-6. Hormon stres juga dapat meningkatkan produksi IL-6 oleh makrofag dan sel imun.<sup>55</sup>

## 2. Lingkungan

Polusi udara dengan konsentrasi tinggi dapat menginduksi peradangan dan meningkatkan kadar IL-6 di saluran pernapasan. Stres oksidatif yang dihasilkan oleh polusi ini berperan dalam aktivasi jalur inflamasi, termasuk jalur MAPK yang mengarah pada produksi IL-6. Selain itu, paparan UV juga dapat memicu produksi IL-6 sebagai bagian dari respons inflamasi kulit terhadap kerusakan sel akibat paparan radiasi.<sup>56</sup>

## 3. Makanan

Diet yang buruk, khususnya makanan dengan kandungan lemak jenuh dan gula tinggi, dapat meningkatkan kadar IL-6, diet yang kaya akan makanan olahan dan rendah serat meningkatkan kadar IL-6 dalam tubuh, yang berkaitan dengan peningkatan risiko inflamasi kronis dan penyakit metabolik. Sebaliknya, konsumsi makanan yang mengandung antioksidan tinggi, seperti buah-buahan dan sayuran, dapat mengurangi kadar IL-6.<sup>57</sup>

## 2.3 Gel Topikal Sulfur Kolloidal

### 2.3.1 Definisi

Gel topikal sulfur kolloidal adalah sediaan berbasis sulfur yang digunakan untuk perawatan kulit, khususnya dalam mengatasi jerawat. Sulfur merupakan elemen non-logam berwarna kuning yang memiliki sifat keratolitik dan antimikroba, hal ini membuatnya mampu menekan pembentukan sebum berlebihan, menjaga pori-pori tetap bersih, serta menghambat proliferasi bakteri *Cutibacterium acnes*. Selain itu, sulfur juga merupakan komponen penting dari beberapa asam amino, seperti sistein, sistin, dan metionin, yang berperan dalam proses keratinisasi dan sintesis jaringan pada lapisan dermal. Gel topikal sulfur kolloidal ini biasanya diformulasikan untuk mengurangi risiko iritasi yang sering terjadi pada sediaan sulfur murni, sehingga lebih cocok untuk kulit sensitif.<sup>34</sup>

### 2.3.2 Mekanisme Kerja

Sulfur memiliki efek keratolitik dan iritasi ringan, sehingga sering digunakan dalam kombinasi dengan obat jerawat lainnya. Sulfur juga tersedia dalam bentuk gel topikal, yang umumnya digunakan untuk mengatasi lesi jerawat yang meradang. Kombinasi sulfur dengan sulfacetamide, seperti dalam produk nofacet atau sulfacet, telah terbukti efektif dalam mengobati lesi inflamasi, sekaligus mengurangi efek samping yang biasanya muncul pada penggunaan sulfur secara tunggal. Penelitian menunjukkan bahwa losion yang mengandung kombinasi

sulfacetamide-sulfur mampu mengurangi lesi inflamasi hingga 83% setelah 12 minggu terapi. Namun, penggunaan sulfur dapat menimbulkan efek samping seperti perubahan warna kulit (diskolorisasi) dan bau khas yang kurang menyenangkan.<sup>35</sup>

Secara garis besar, sulfur menunjukkan aktivitasnya melalui dua jalur penting. Pertama, senyawa ini mampu memengaruhi proses keratinisasi kulit, baik dengan merangsang normalisasi maturasi sel pada kadar rendah, maupun dengan mendorong pengelupasan lapisan tanduk saat digunakan dalam dosis tinggi. Mekanisme ini diperkirakan berkaitan dengan reaksi antara sulfur dan asam amino sistein pada sel kulit, yang kemudian membentuk sistin dan melepaskan hidrogen sulfida. Zat tersebut berperan dalam melonggarkan ikatan keratin, sehingga lapisan sel mati lebih mudah terlepas.<sup>9</sup>

Selain efeknya pada epidermis, sulfur juga memperlihatkan aktivitas antimikroba. Ia mampu menekan pertumbuhan *Cutibacterium acnes* yang berhubungan erat dengan jerawat, serta mikroorganisme lain seperti *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, bahkan parasit *Sarcoptes scabiei*. Efek penghambatan ini diduga berkaitan dengan kemampuan sulfur menonaktifkan gugus sulfhidril pada enzim bakteri, meskipun mekanisme pastinya masih memerlukan penelitian lanjutan untuk dipahami dengan jelas.<sup>9</sup>

## 2.4 Pengaruh Gel Topikal Sulfur Kolloidal Terhadap Penurunan Kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *Interleukin-6* (IL-6)

Jerawat adalah penyakit kulit inflamasi kronis yang dipicu oleh berbagai faktor, termasuk hiperaktivitas kelenjar sebacea, kolonisasi *Cutibacterium acnes*, dan pelepasan mediator inflamasi seperti *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *Interleukin-6* (IL-6). MMP-9 berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler, meningkatkan risiko jaringan parut, sementara IL-6 memperkuat inflamasi dan memperlambat penyembuhan kulit. Penurunan MMP-9 dan IL-6 menjadi target utama dalam terapi jerawat untuk mencegah kerusakan jaringan. Penelitian menunjukkan bahwa hidrogen sulfida ( $H_2S$ ), bentuk aktif sulfur, dapat menghambat inflammasom NLRP3 dan melindungi makrofag dari stres oksidatif.<sup>36</sup> Peningkatan persulfidasi protein setelah stimulasi inflamasi berkontribusi terhadap penekanan jalur inflamasi, yang dapat berimplikasi pada penurunan produksi IL-6 dan MMP-9 dalam kondisi inflamasi kronis.

Selain itu, penelitian lain menunjukkan bahwa penghambatan MMP-9 berkontribusi dalam mengurangi permeabilitas pembuluh darah serta menekan efek inflamasi dalam kondisi luka dan inflamasi jaringan.<sup>37</sup> Hal ini menunjukkan bahwa sulfur, melalui mekanisme pengaturan inflamasi, berpotensi untuk menekan ekspresi MMP-9 dan IL-6, sehingga dapat digunakan sebagai agen terapi dalam pengelolaan jerawat inflamasi.

IL-6, di sisi lain adalah sitokin proinflamasi yang memainkan peran penting dalam respons imun, baik akut maupun kronis. IL-6 sering ditemukan dalam jumlah tinggi pada kondisi inflamasi kulit seperti jerawat dan psoriasis.

Sulfur bekerja mengurangi kadar IL-6 melalui penghambatan jalur NF- $\kappa$ B, yang merupakan regulator utama dalam produksi sitokin inflamasi, termasuk IL-6. Sulfur juga mengurangi produksi IL-6 pada keratinosit yang terpapar bakteri penyebab jerawat, seperti *C. acnes*.<sup>7</sup>

Beberapa studi mendukung potensi sulfur dalam mengurangi kadar MMP-9 dan IL-6. Studi in vitro menunjukkan bahwa sulfur dapat menurunkan ekspresi MMP-9 dan IL-6 pada keratinosit yang distimulasi dengan lipopolisakarida (LPS) atau bakteri. Hasil ini menunjukkan bahwa sulfur secara langsung memengaruhi jalur inflamasi pada tingkat seluler.<sup>41</sup> Penurunan kadar kedua biomarker ini secara signifikan dikaitkan dengan perbaikan klinis pada kondisi inflamasi kulit.<sup>39</sup>

Selain efeknya pada MMP-9 dan IL-6, sulfur juga memiliki sifat keratolitik dan antibakteri yang berkontribusi pada pengendalian kolonisasi bakteri, penyumbatan folikel, dan peradangan kulit. Kombinasi mekanisme tersebut membuat sulfur menjadi salah satu agen terapeutik yang efektif untuk mengatasi berbagai gangguan inflamasi, termasuk jerawat.<sup>39</sup>

## 2.5 Clindamycin

Clindamycin merupakan antibiotik dari kelompok lincosamida yang berasal dari modifikasi semisintetik lincomycin. Mekanisme kerjanya melibatkan penghambatan sintesis protein bakteri dengan cara berikatan pada subunit ribosom 50S, sehingga mengganggu proses inisiasi dan pemanjangan rantai peptida. Antibiotik ini efektif terhadap berbagai bakteri gram positif aerob dan anaerob, serta beberapa jenis gram negatif anaerob. Clindamycin hadir

dalam beragam bentuk sediaan yang disesuaikan dengan rute pemberian dan jenis infeksi. Untuk penggunaan topikal, tersedia dalam bentuk gel, krim, losion, maupun emulgel—yang umum digunakan dalam terapi jerawat vulgaris. Di antara bentuk topikal tersebut, gel Clindamycin 1% menunjukkan kemampuan penetrasi kulit yang lebih baik dibandingkan krim.<sup>48</sup>

## 2.6 Jerawat akibat *Cutibacterium acnes*

Jerawat akibat *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) terjadi ketika bakteri ini mengkolonisasi folikel rambut yang tersumbat oleh campuran sebum dan sel keratin. *C. acnes* menghasilkan enzim lipase yang memecah trigliserida dalam sebum menjadi asam lemak bebas, yang bersifat iritan dan memicu peradangan lokal. Selain itu, bakteri ini mengaktifasi reseptor Toll-like (TLR-2) pada keratinosit dan sel imun, memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6), dan TNF- $\alpha$ , yang memperkuat respons inflamasi. Inflamasi ini juga merangsang produksi enzim *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) yang berperan dalam degradasi matriks dermal dan pembentukan jaringan parut jerawat. Akumulasi reaksi ini menghasilkan lesi inflamasi, mulai dari papul, pustul, hingga nodul, serta meningkatkan risiko terbentuknya bekas luka permanen pada kulit.<sup>15</sup>

## 2.7 Patomekanisme jerawat akibat *Cutibacterium acnes*

*Cutibacterium acnes* berperan penting dalam patogenesisnya dengan cara mengkolonisasi folikel rambut yang tersumbat sebum dan keratin. Bakteri ini menghasilkan lipase yang memecah trigliserida menjadi asam lemak bebas, memicu iritasi dan peradangan. Aktivasi reseptor Toll-like (TLR-2) di

keratinosit dan sel imun menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi (seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$ ), serta peningkatan enzim MMP-9 yang merusak jaringan dermal dan berkontribusi pada pembentukan bekas luka.<sup>58</sup>

## 2.8 Formula Gel

### 1. Karbopol

Nama lain *Acrypol*, *Acrylic acid polymer*, *Carbomera*, dan *Carboxyvinyl polimer*, merupakan suatu bahan dengan pemerian bentuk bubuk putih yang ringan, asam, dan mampu menyerap kelembapan dari udara. memiliki aroma khas yang samar dan juga tersedia dalam bentuk butiran. Menunjukkan konsentrasi 0,5 – 2%, karbopol dapat digunakan sebagai gelling agent, karbopol juga memiliki berbagai kegunaan lain, seperti dapat digunakan sebagai penstabil emulsi, pengemulsi, *controlled-release agent*, dan zat pengikat tablet dengan derajat keasaman yang relatif tinggi dengan pH berada di rentang 2,5–4,0 untuk dispersi berair dengan konsentrasi 0,2% w/v, dan pH antara 2,5–3,0 untuk dispersi berair *Acrypol* dengan konsentrasi 1% w/v.<sup>51</sup>

### 2. Propilen glikol

Nama lain 1,2- *Dihydroxypropane*, *2-hydroxypropanol*, *methyl ethylene glycol*, *methyl glycol*, dan *propane-1,2-diol*, merupakan suatu bahan dengan pemerian berupa cairan jernih, tidak berwarna, kental, dan hampir tidak berbau, dengan rasa manis dan sedikit tajam yang mirip dengan gliserin. Pada proses formulasi propilen glikol dapat digunakan sebagai *preservative*, *solvent* atau *cosolvent*, dan humektan. Propilen glikol biasanya digunakan

sebagai humektan dengan konsentrasi umum 15%. Propilen glikol mudah larut dalam etanol 95%, gliserin, serta aquadest.<sup>51</sup>

### 3. Etanol

Nama lain *Ethanolum* (96 per centum), *ethyl alcohol*, *ethyl hydroxide*, *grain alcohol*, dan *methyl carbinol* merupakan suatu bahan yang banyak digunakan dalam formulasi farmasi dan kosmetik sebagai pelarut, juga digunakan sebagai disinfektan, dan dalam larutan berperan sebagai pengawet anti mikroba. Larutan etanol topikal juga digunakan dalam pengembangan sistem penghantaran obat transdermal sebagai penguat penetrasi (3–10). Selain itu, etanol telah digunakan dalam pengembangan sediaan transdermal sebagai ko-surfaktan.<sup>51</sup>

### 4. Aquadest

Aquadest atau air yang telah didistilasi adalah pelarut universal yang digunakan dalam berbagai formulasi kosmetik dan farmasi. Aquadest memiliki pemerian berupa cairan jernih yang tidak memiliki bau, tidak berwarna serta tidak memiliki rasa. pH aquadest berada di rentang 5 – 7.<sup>51</sup>

## BAB III

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Teori

Jerawat (*acne vulgaris*) merupakan gangguan inflamasi kronis pada kelenjar pilosebacea yang melibatkan berbagai faktor patogenetik. Proses awalnya diawali penumpukan keratin pada folikel rambut, produksi minyak kulit yang berlebihan, kolonisasi bakteri *Cutibacterium acnes*, serta aktivasi berlebihan dari sistem imun. Kombinasi mekanisme ini kemudian memicu pelepasan mediator inflamasi yang memperburuk kondisi kulit, termasuk enzim *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) dan sitokin *interleukin-6* (IL-6). Kedua molekul tersebut diketahui berperan besar dalam memperdalam kerusakan jaringan sekaligus mempertahankan proses peradangan.<sup>16,23</sup>

MMP-9 termasuk kelompok enzim metalloproteinase sensitif pada ion logam, dengan fungsi utama menghancurkan komponen matriks seperti kolagen tipe IV dan elastin. Pada keadaan normal, aktivitasnya berperan dalam remodeling jaringan. Namun, ketika kadarnya meningkat akibat inflamasi, MMP-9 justru memperburuk kerusakan dermis dan memperlambat pemulihan. Maka pengendalian produksi MMP-9 dianggap penting mencegah terbentuknya jaringan parut setelah lesi jerawat.<sup>54</sup>

Berbeda dengan MMP-9, IL-6 merupakan molekul pensinyalan imun yang disekresikan oleh berbagai jenis sel, misalnya makrofag, keratinosit, maupun fibroblas. Produksinya meningkat tajam saat kulit

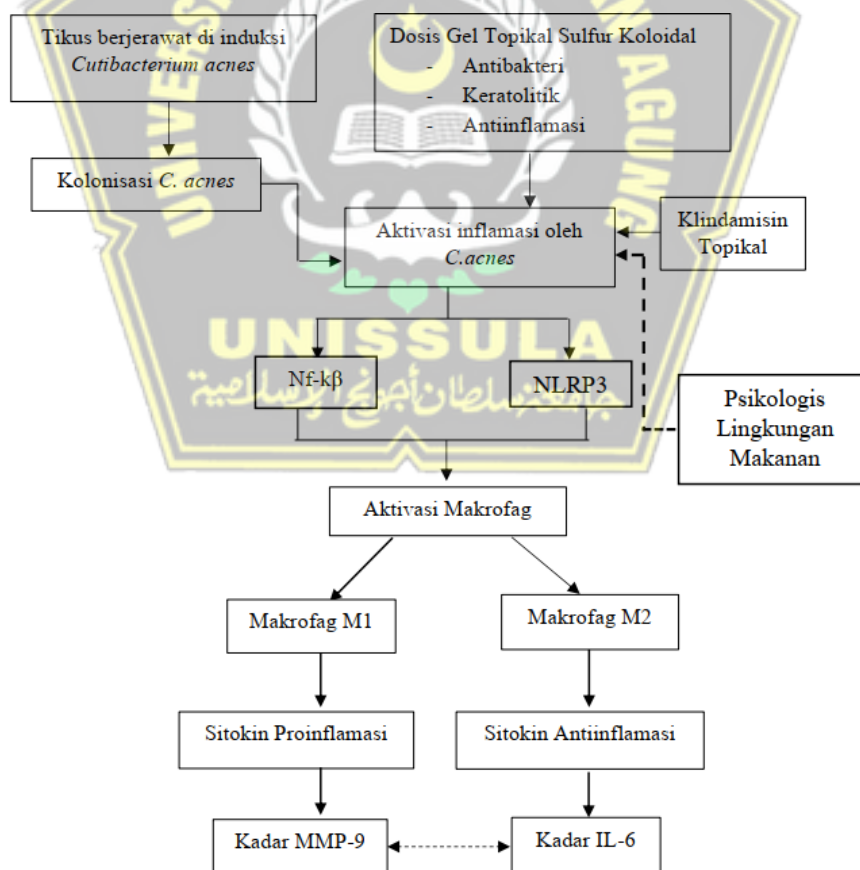
terpapar stres oksidatif atau infeksi bakteri. Tingginya kadar IL-6 berkorelasi langsung dengan beratnya peradangan pada jerawat, sehingga molekul ini sering digunakan sebagai penanda klinis sekaligus target potensial dalam pengembangan terapi antiinflamasi.<sup>32</sup>

Infeksi oleh *C. acnes* terbukti mengaktifkan jalur transkripsi NF- $\kappa$ B yang mengendalikan ekspresi gen-gen inflamasi. Aktivasi ini selanjutnya merangsang pembentukan inflammasom NLRP3, suatu kompleks protein yang berperan dalam sistem imun bawaan. Melalui inflammasom tersebut, makrofag terdiferensiasi menjadi dua populasi utama. Subtipe M1 menghasilkan mediator proinflamasi, seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, serta meningkatkan sekresi MMP-9 yang berhubungan dengan degradasi matriks jaringan. Sebaliknya, subtipe M2 berperan dalam meredakan peradangan dengan menghasilkan IL-10 dan TGF- $\beta$ , namun tetap memengaruhi regulasi IL-6 sebagai salah satu molekul kunci pada jerawat.<sup>16</sup>

Dalam praktik klinis, antibiotik klindamisin banyak digunakan sebagai terapi jerawat. Obat golongan lincosamida ini bekerja dengan cara menghambat proses sintesis protein bakteri melalui ikatan pada subunit ribosom 50S. Formulasi gel topikal 1% memungkinkan penetrasi yang baik ke dalam kulit, sehingga mampu mengurangi jumlah *C. acnes* sekaligus menekan gejala inflamasi.<sup>27,32</sup>

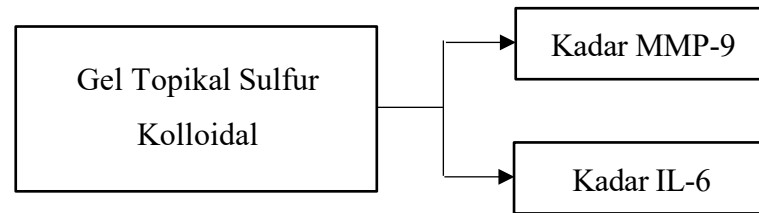
Selain antibiotik, sulfur juga dikenal sebagai agen terapeutik yang telah lama dimanfaatkan dalam perawatan jerawat. Senyawa ini mempunyai sifat ganda, yaitu keratolitik, antibakteri, sekaligus antiinflamasi.<sup>34,39</sup> Sulfur

dapat menghambat kolonisasi *C. acnes* dan menekan produksi MMP-9 maupun IL-6 melalui penghambatan jalur NF- $\kappa$ B. Efek keratolitiknya membantu meluruhkan sel kulit mati, membuka pori yang tersumbat, dan menurunkan sekresi minyak berlebih. Lebih jauh, sulfur juga mendukung regenerasi jaringan dengan merangsang pembentukan glutathione, antioksidan alami yang melindungi sel kulit dari kerusakan akibat radikal bebas. Dengan demikian, sulfur tidak hanya mengurangi peradangan, tetapi juga berpotensi mempercepat penyembuhan dan memperbaiki kualitas kulit setelah inflamasi.<sup>13,15</sup> Selain itu, sifat keratolitik sulfur membantu eksfoliasi sel kulit mati, membuka pori-pori tersumbat, dan mengurangi produksi sebum, yang semuanya berperan dalam kontrol inflamasi jerawat.<sup>15</sup>



**Gambar 3.1** Kerangka Teori

### 3.2 Kerangka Konsep



**Gambar 3.1** Kerangka Konsep.

### 3.3 Hipotesis Penelitian

Penggunaan sediaan gel topikal yang mengandung sulfur koloidal pada konsentrasi 5% maupun 10% terbukti memberikan pengaruh terhadap perubahan kadar *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) serta *interleukin-6* (IL-6). Penelitian ini dilakukan pada hewan uji tikus galur Wistar yang sebelumnya telah diinduksi dengan bakteri *Cutibacterium acnes* untuk menimbulkan kondisi menyerupai jerawat.

## BAB IV

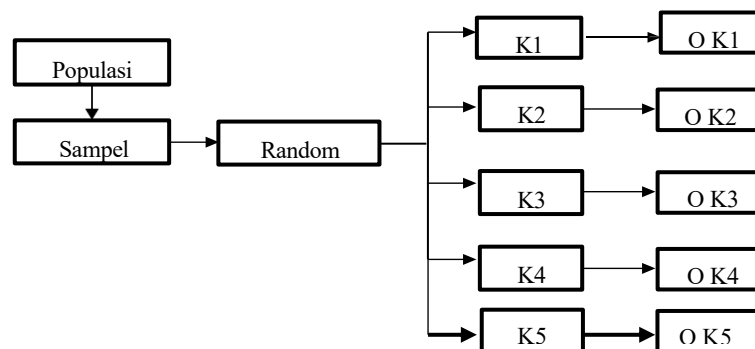
### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Riset ini termasuk dalam kategori uji eksperimental *in vivo* dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design*. Pada pendekatan tersebut, penilaian terhadap parameter penelitian dilakukan setelah hewan coba menerima perlakuan yang telah ditetapkan. Sampel yang digunakan berupa tikus Wistar jantan dengan rentang berat badan antara 180 hingga 250 gram, yang dipilih agar sesuai dengan standar hewan model untuk penelitian biomedis.

Penelitian ini terdiri dari lima kelompok perlakuan sebagai berikut:

1. K1 : Tikus sehat, tidak ada perlakuan
2. K2 : Tikus berjerawat di induksi *C. acnes* diberikan basis gel
3. K3 : Tikus berjerawat di induksi *C. acnes* diberikan clindamycin gel topical 1%
4. K4 : Tikus berjerawat di induksi *C. Acnes* diberikan gel topikal sulfur 5%
5. K5 : Tikus berjerawat di induksi *C. Acnes* diberikan gel topikal sulfur 10 %



**Gambar 4.1** Skema Rancangan Penelitian.

Keterangan :

- K1 = Kelompok sehat
- K2 = Kelompok basis 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

Dalam penelitian ini digunakan hewan coba berupa tikus galur Wistar. Semua sampel tidak didatangkan dari luar, melainkan disediakan langsung oleh fasilitas pemeliharaan hewan laboratorium biomedik terpadu yang berada di bawah Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, Semarang. Hewan-hewan tersebut dipilih karena kondisinya terjaga dan sesuai dengan standar untuk percobaan biomedis.

### 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.<sup>33</sup>

Penentuan jumlah hewan percobaan merujuk pada pedoman WHO dengan ketentuan minimal lima ekor tiap kelompok. Untuk mengantisipasi kehilangan sampel, ditambahkan satu ekor sebagai cadangan. Pemilihan dilakukan secara acak sederhana, lalu hewan dibagi menjadi lima kelompok percobaan, meliputi satu kelompok sehat tanpa perlakuan, dua kelompok kontrol, dan dua kelompok perlakuan. Dengan perhitungan tersebut, total hewan yang dipakai dalam penelitian ini berjumlah 25 ekor tikus Wistar.

#### 4.2.3 Cara Pengambilan Sampel Penelitian

Sebanyak 25 ekor tikus Wistar yang sesuai dengan kriteria penelitian digunakan sebagai hewan uji. Proses pembagiannya dilakukan secara acak melalui metode *simple random sampling*. Dari keseluruhan jumlah tersebut, hewan coba kemudian dikelompokkan menjadi lima bagian, yaitu satu kelompok normal tanpa intervensi, dua kelompok kontrol, serta dua kelompok perlakuan.

#### 4.2.4 Kriteria Inklusi

- a. Umur antara 8-12 minggu
- b. Memiliki 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 yang mati selama pelaksanaan penelitian.
- b. Tikus yang mengalami gangguan kesehatan atau penyakit selama masa perlakuan.

### 4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

#### 4.3.1 Variabel Bebas

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

#### 4.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan kadar *Interleukin-6* (IL-6).

#### 4.3.3 Definisi Operasional

##### 1. Konsentrasi Gel Topikal Sulfur

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

Unit: %

Skala: Nominal

##### 2. Kadar *Matrix Metalloproteinase-9*

Kadar MMP-9 diperiksa dari jaringan pada hari ke-15 menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

Unit: ng/ ml

Skala: Rasio

### 3. Kadar *Interleukin-6*

Kadar IL-6 diukur menggunakan teknik *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dan diperiksa pada hari ke-15, dengan sampel diambil dari *vena retro orbital* tikus.

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  $\mu$ 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. 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
12. Karbopol
13. Propilen glikol

#### 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 Prosedur 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.<sup>45</sup>

**Tabel 4. 1** Formula Gel Topikal Sulfur.

Komponen	Fungsi	Konsentrasi	
		Formula 1	Formula 2
Serbuk Sulfur	Bahan aktif	5%	10%
Karbopol	<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%.

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.<sup>43-45</sup>

#### 4.5.3 Penetapan Dosis

Pemilihan dosis gel topikal sulfur dalam penelitian ini mengacu pada hasil studi literatur dan uji pendahuluan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sulfur dengan konsentrasi 5% dan 10% memiliki efektivitas dalam mengurangi inflamasi serta mendukung proses regenerasi jaringan kulit. Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan gel sulfur 5% dan 10%, yang diaplikasikan secara topikal sebanyak 0,1 mL per tikus per hari selama 14 hari berturut-turut.<sup>45-47</sup>

#### 4.5.4 Pembagian Kelompok

Total hewan coba yang dilibatkan dalam penelitian ini adalah 25 ekor tikus Wistar jantan yang dipilih sesuai kriteria inklusi. Seluruh hewan tersebut kemudian dibagi ke dalam lima kelompok terpisah, dengan tujuan agar perbandingan hasil dapat dianalisis secara lebih terarah. Masing-masing kelompok berisi lima ekor tikus, sehingga distribusi sampel merata pada setiap perlakuan yang direncanakan.

1. Kelompok 1: Tikus sehat, tidak ada perlakuan
2. Kelompok 2: Tikus berjerawat di induksi *C. acnes* diberikan basis gel
3. Kelompok 3: Tikus berjerawat + clindamycin 1% sebagai pengobatan standar
4. Kelompok 4: Tikus berjerawat + gel sulfur 5% secara topikal
5. Kelompok 5: Tikus berjerawat + gel sulfur 10 % secara topikal

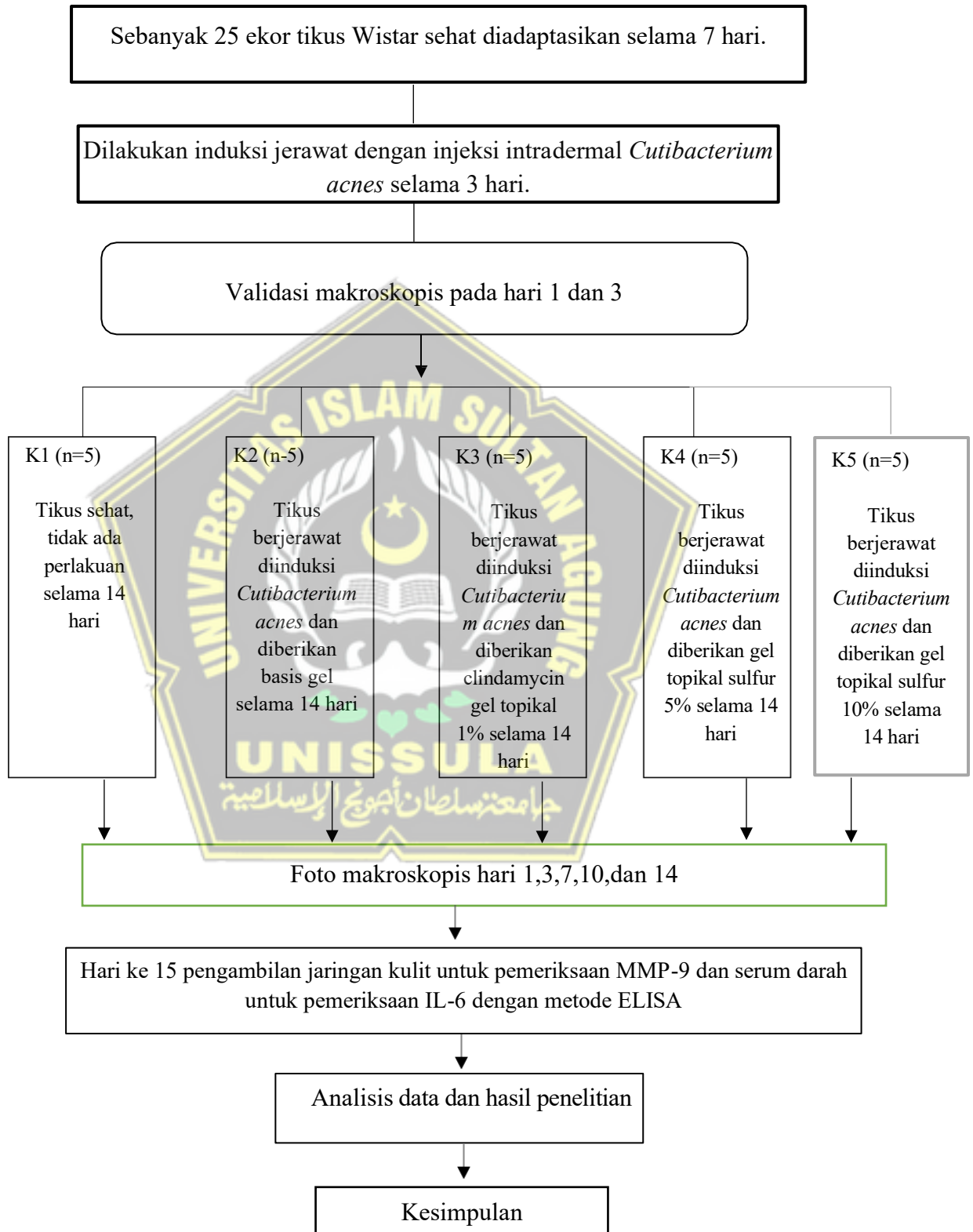
#### 4.5.5 Induksi Jerawat dengan *Cutibacterium acnes*

Jerawat pada tikus Wistar diinduksi dengan melakukan injeksi intradermal suspensi *Cutibacterium acnes* ke area punggung yang telah dicukur. Suspensi bakteri dengan konsentrasi  $1 \times 10^8$  CFU/mL dalam larutan PBS steril disuntikkan sebanyak 50  $\mu$ L setiap hari selama 3 hari berturut-turut.<sup>48</sup> Pada hari ketiga, lesi inflamasi mulai tampak dengan munculnya papula berupa benjolan merah (eritematosa) dengan diameter minimal 2 mm atau pustula yang biasanya memiliki kepala berisi nanah tanpa disertai perdarahan, serta disertai dengan kemerahan dan pembengkakan ringan.<sup>49, 50</sup> Kriteria tersebut mengacu pada klasifikasi morfologi lesi papulopustular pada *acne vulgaris* pada manusia serta protokol histologis yang lazim diterapkan. Validasi dilakukan dengan observasi makroskopis lesi kulit.

#### 4.5.6 Pengukuran Kadar MMP-9 dan IL-6

Untuk menilai kadar MMP-9 serta IL-6, penelitian ini menggunakan pendekatan uji Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. Proses analisis dilakukan setelah semua tikus menyelesaikan masa perlakuan selama 15 hari. Sampel biologis dikumpulkan dari tiap hewan coba dengan cara yang berbeda sesuai kebutuhan biomarker yang akan diperiksa. darah diambil melalui vena orbital untuk dianalisis kadar IL-6, sedangkan jaringan tertentu dipotong dengan alat bedah steril untuk kemudian diproses lebih lanjut dalam larutan PBS. Tahapan berikutnya adalah ekstraksi protein dan pemisahan serum, yang selanjutnya digunakan dalam uji ELISA.

#### 4.6 Alur Penelitian



**Gambar 4.2** Alur Penelitian.

#### 4.7 Tempat dan Waktu Penelitian

Seluruh kegiatan percobaan dilakukan di *Animal House* milik *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian dijalankan selama bulan Juli 2025 dengan memanfaatkan fasilitas laboratorium yang dirancang khusus untuk mendukung uji coba hewan secara *in vivo*, sehingga setiap tahap dapat dilaksanakan sesuai standar keamanan dan kelayakan penelitian biomedis.

#### 4.8 Analisis Hasil

Data yang terkumpul dari percobaan ini mula-mula dipaparkan dalam bentuk ringkasan statistik, meliputi nilai tengah, rentang sebaran, serta ukuran keragaman pada setiap kelompok perlakuan. Langkah awal ini dimaksudkan untuk memberikan gambaran umum mengenai pola kadar MMP-9 dan IL-6 sebelum dilakukan analisis lebih lanjut.

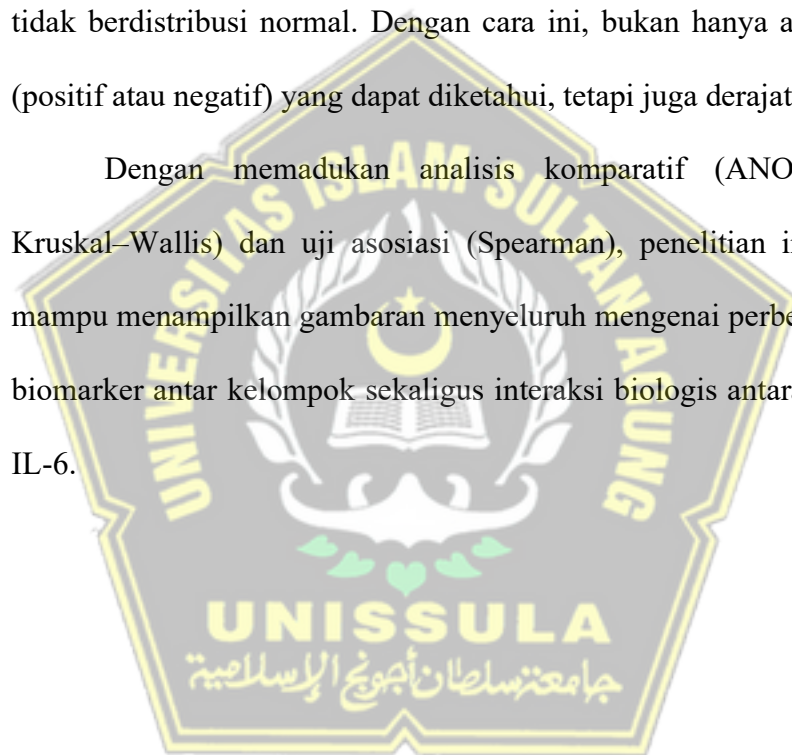
Setelah itu dilakukan penilaian prasyarat distribusi data. Untuk mendeteksi apakah sebaran mengikuti pola normal digunakan uji Shapiro–Wilk, sedangkan kesamaan variasi antar kelompok dinilai melalui Levene test. Apabila keduanya menunjukkan hasil sesuai syarat, maka perbandingan kadar antar kelompok dianalisis memakai pendekatan analisis varians satu arah (ANOVA). Jika ditemukan adanya perbedaan yang signifikan, maka diteruskan dengan pengujian lanjutan (post hoc comparison) untuk mengidentifikasi pasangan kelompok yang memunculkan perbedaan nyata.

Apabila data tidak memenuhi kriteria normalitas atau homogenitas, maka metode alternatif dipilih, yakni Kruskal–Wallis test. Uji ini bersifat

non-parametrik, sehingga tidak bergantung pada bentuk distribusi data. Apabila hasilnya menunjukkan perbedaan, analisis dilanjutkan dengan uji Mann–Whitney guna menilai pasangan kelompok mana yang memberikan hasil berbeda secara signifikan.

Selain itu, hubungan timbal balik antara MMP-9 dan IL-6 juga dikaji menggunakan korelasi Spearman. Uji ini dipilih karena mampu menggambarkan pola keterkaitan meskipun data bersifat non-linear atau tidak berdistribusi normal. Dengan cara ini, bukan hanya arah hubungan (positif atau negatif) yang dapat diketahui, tetapi juga derajat keeratannya.

Dengan memadukan analisis komparatif (ANOVA maupun Kruskal–Wallis) dan uji asosiasi (Spearman), penelitian ini diharapkan mampu menampilkan gambaran menyeluruh mengenai perbedaan ekspresi biomarker antar kelompok sekaligus interaksi biologis antara MMP-9 dan IL-6.



## BAB V

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dirancang untuk menilai sejauh mana aplikasi gel sulfur koloid mampu memodulasi kadar MMP-9 dan IL-6 pada hewan uji dengan model jerawat akibat infeksi *Cutibacterium acnes*. Percobaan berlangsung selama 15 hari, menggunakan 25 ekor tikus Wistar jantan dengan bobot seimbang. Seluruh hewan percobaan dibagi menjadi lima kelompok yang masing-masing berisi lima ekor. Kelompok pertama dijadikan kontrol sehat tanpa perlakuan (K1). Kelompok kedua merupakan kontrol negatif, yaitu tikus yang diinduksi *C. acnes* lalu hanya diberikan basis gel tanpa bahan aktif (K2). Kelompok ketiga berperan sebagai kontrol positif, yakni tikus berjerawat yang memperoleh terapi klindamisin topikal 1% (K3). Dua kelompok terakhir merupakan kelompok uji perlakuan, yaitu tikus dengan jerawat terinduksi *C. acnes* yang diberi gel sulfur koloid konsentrasi 5% (K4) dan 10% (K5).

Induksi jerawat dilakukan sejak hari pertama dengan injeksi intradermal suspensi *C. acnes* pada kulit punggung tikus selama tiga hari berturut-turut. Validasi lesi jerawat dilakukan pada hari ketiga, ditandai dengan munculnya papula eritematosa atau pustula berdiameter minimal 2 mm yang dapat dilihat pada gambar 5.1.

Validasi induksi jerawat berhasil ditunjukkan dengan terbentuknya lesi papul eritematosa menyerupai jerawat pada punggung tikus setelah tiga hari penyuntikan *C. acnes*. Hal ini menandakan adanya proses inflamasi yang sesuai dengan model jerawat yang diharapkan. Setelah validasi model jerawat pada hari ke-3, perlakuan dimulai. Gel topikal sulfur koloidal diberikan setiap hari pada area

lesi jerawat tikus Wistar sesuai kelompok perlakuan, yaitu kelompok K4 (sulfur 5%) dan K5 (sulfur 10%) selama 14 hari berturut-turut. Kelompok kontrol positif (K3) diberikan terapi topikal clindamycin 1%, kelompok kontrol negatif (K2) hanya diberikan basis gel, dan kelompok sehat (K1) tidak menerima perlakuan. Pemberian dilakukan dengan aplikasi topikal secara rutin sekali sehari sebanyak 0,1 mL per ekor untuk menjaga konsistensi dosis.

Selama periode perlakuan tidak terdapat kematian hewan coba, yang menunjukkan bahwa prosedur induksi maupun pemberian gel topikal dilakukan dengan aman tanpa menimbulkan efek samping fatal. Pada hari ke-15, sampel jaringan kulit diambil dari area lesi untuk dianalisis kadar MMP-9, sedangkan darah diambil melalui vena retroorbital untuk pemeriksaan kadar IL-6. Analisis kedua parameter dilakukan menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) sesuai protokol standar.

### 5.1 Hasil Penelitian

Hasil penelitian ini di peroleh dari pemberian gel topikal sulfur koloidal 5% dan 10% terhadap kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *Interleukin-6* (IL-6) pada tikus Wistar yang diinduksi *Cutibacterium acnes*. Pengumpulan data dilakukan pada hari ke-15 pasca induksi dan aplikasi gel topikal sulfur koloidal. Parameter utama berupa kadar MMP-9 dan IL-6 diukur secara kuantitatif menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Data hasil pengukuran kemudian diuji dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas dengan *Levene's test*. Apabila data terdistribusi normal dan homogen, analisis dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA* dan uji *Post Hoc* Apabila data tidak terdistribusi normal atau tidak homogen, maka analisis

dilakukan dengan uji non-parametrik Kruskal-Wallis, dan bila terdapat perbedaan bermakna dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney untuk mengetahui perbedaan antar kelompok.

Berdasarkan hasil penelitian, kadar MMP-9 pada kelompok tikus berjerawat yang diberikan clindamycin 1% lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya, sedangkan kadar terendah ditemukan pada kelompok basis gel. Hal ini sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa clindamycin bekerja sebagai antibakteri efektif terhadap *Cutibacterium acnes*, namun efeknya terhadap modulasi ekspresi MMP-9 tidak sekuat mekanisme antiinflamasi sulfur. Sulfur diketahui menekan jalur NF- $\kappa$ B sehingga menurunkan aktivitas MMP-9 yang berperan dalam degradasi kolagen dan elastin dermal.<sup>7,23</sup>

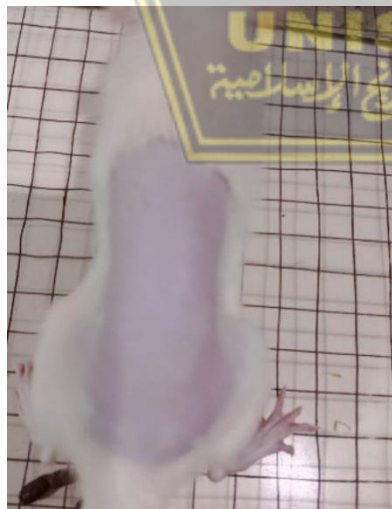
Untuk kadar IL-6, hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok dengan pemberian gel sulfur 10% memiliki kadar IL-6 lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya, sedangkan kadar terendah terdapat pada kelompok sulfur 5%. Fenomena ini sejalan dengan literatur yang menjelaskan bahwa meskipun sulfur memiliki efek antiinflamasi, penggunaan konsentrasi tinggi (10%) dapat menimbulkan iritasi kulit sehingga memicu pelepasan mediator inflamasi, termasuk IL-6. Sebaliknya, konsentrasi 5% dianggap lebih optimal dalam menekan ekspresi IL-6 karena memberikan keseimbangan antara efek antibakteri dan antiinflamasi dengan risiko iritasi yang lebih rendah.<sup>7,32</sup>

Uji korelasi *Spearman* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara kadar MMP-9 dan IL-6. Hasil ini sesuai dengan teori bahwa meskipun keduanya merupakan mediator inflamasi, mekanisme regulasinya tidak selalu berjalan paralel. MMP-9 lebih berhubungan dengan degradasi

matriks kolagen melalui jalur MAPK dan NF- $\kappa$ B, sementara IL-6 berperan dalam memperkuat respon imun. Oleh karena itu, perubahan kadar keduanya dapat terjadi secara independen dalam proses inflamasi jerawat.<sup>36,39</sup>

#### 5.1.1 Validasi Kulit Tikus Akibat Induksi *Cutibacterium acnes*

Proses induksi jerawat pada hewan coba dilakukan melalui penyuntikan suspensi *Cutibacterium acnes* pada bagian punggung tikus yang telah dicukur terlebih dahulu, sehingga area kulit dapat diamati secara jelas (Gambar 5.1a). Pada kondisi normal sebelum perlakuan, kulit tikus tampak mulus dengan warna merah muda yang seragam, tanpa terlihat adanya benjolan, kemerahan, ataupun tanda inflamasi. Setelah tiga hari pemberian *C. acnes*, mulai terlihat perubahan berupa pembentukan lesi inflamasi menyerupai jerawat, ditandai dengan adanya papula disertai kemerahan di sekitar lokasi suntikan (Gambar 5.1b). Gambaran makroskopis pasca induksi *C. acnes* menunjukkan terbentuknya lesi papul eritematosa pada punggung tikus yang menandakan adanya proses inflamasi.



(a) Kulit Tikus Sehat (Normal)



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

**Gambar 5.1** Validasi Kulit Tikus Akibat Induksi *Cutibacterium acnes*.

Keterangan: Validasi model jerawat pada tikus Wistar ditunjukkan dengan terbentuknya papul eritematosa setelah induksi *Cutibacterium acnes*.

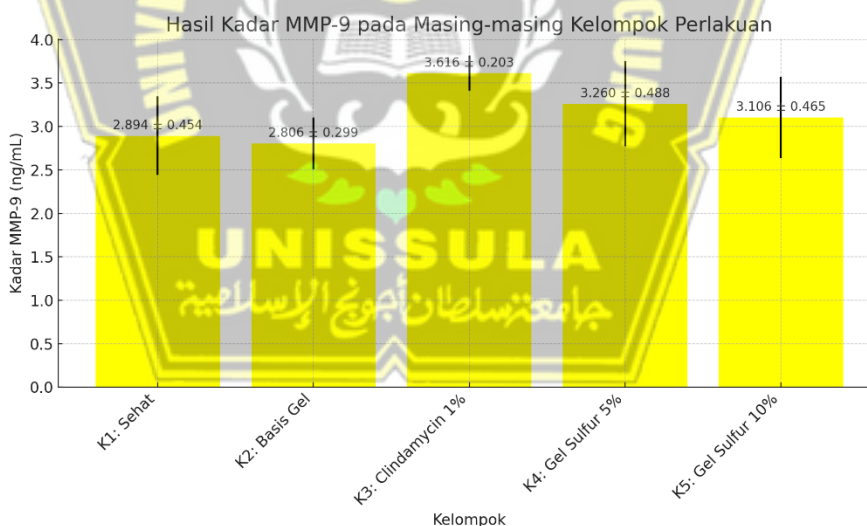
### 5.1.2 Kadar Matriks Metaloproteinase-9 (MMP-9) pada Sampel Jaringan

**Tabel 5.1** Hasil Uji Statistika MMP-9 (ng/mL) pada Masing-masing Kelompok Perlakuan.

Variabel	Kelompok					<i>p</i> value
	K1	K2	K3	K4	K5	
	Mean±SD n=5	Mean±SD n=5	Mean ±SD n=5	Mean ± SD n=5	Mean ± SD n=5	
<b>Kadar MMP-9</b>	2.894 ± 0.454	2.806 ± 0.299	3.616 ± 0.203	3.260 ± 0.488	3.106 ± 0.465	
<i>Saphiro Wilk</i>	0.258	0.496	0.180	0.362	0.924	
<i>Levene's Test</i>						0.322
<i>One-Way ANOVA</i>						0.032*

\*Signifikan  $p < 0.050$  *One-Way ANOVA*

Keterangan: Hasil uji statistik kadar MMP-9 (ng/mL) pada masing-masing kelompok perlakuan. Analisis *One-Way ANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar kelompok ( $p = 0,032$ ).



**Gambar 5.2** Rerata Kadar MMP-9 (ng/mL) pada Masing-masing Kelompok Perlakuan.

Keterangan: Rerata kadar MMP-9 (ng/mL) pada masing-masing kelompok perlakuan. Kadar tertinggi terlihat pada kelompok klindamisin 1%, sedangkan terendah pada kelompok basis gel.

Pengukuran kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) dilakukan untuk mengetahui perbedaan rerata kadar MMP-9 antar kelompok perlakuan.

Penelitian ini melibatkan lima kelompok, masing-masing terdiri dari lima ekor tikus. Kelompok tersebut adalah 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 MMP-9 tertinggi terdapat pada kelompok K3 dengan clindamycin topikal 1% yaitu  $3,616 \pm 0,203$  ng/mL, sedangkan rerata paling rendah terdapat pada kelompok K2 dengan basis gel yaitu  $2,806 \pm 0,299$  ng/mL. Kelompok K1 (sehat) memiliki rerata  $2,894 \pm 0,258$  ng/mL, kelompok K4 (sulfur 5%) sebesar  $3,260 \pm 0,182$  ng/mL, dan kelompok K5 (sulfur 10%) sebesar  $3,106 \pm 0,465$  ng/mL. Data selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 5.1.

Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa distribusi data pada semua kelompok bersifat normal ( $p > 0,05$ ), sehingga analisis parametrik dapat digunakan. Uji homogenitas varians dengan *Levene's Test* juga memperlihatkan bahwa data homogen ( $p = 0,322$ ;  $p > 0,05$ ).

Analisis *One-Way ANOVA* (Tabel 5.1) menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar MMP-9 antar kelompok perlakuan dengan nilai signifikansi  $p = 0,032$  ( $p < 0,05$ ). Hal ini menegaskan bahwa variasi perlakuan memberikan pengaruh signifikan terhadap rerata kadar MMP-9 pada tikus model jerawat. Namun, uji ANOVA belum dapat menentukan kelompok mana saja yang berbeda secara nyata, sehingga diperlukan uji lanjut *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan pada taraf kepercayaan 95%.

**Tabel 5.2** Hasil Uji *Post Hoc* Kadar MMP-9.  
**Kadar MMP-9**

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5
K1	-	0.997	0.064	0.601	0,914
K2		-	0.031*	0.398	0.755
K3			-	0.625	0.289
K4				-	0.971
K5					-

\*Nilai signifikan  $p < 0.050$

Keterangan: Hasil Uji Post Hoc kadar MMP-9 antar kelompok perlakuan. Hasil analisis memperlihatkan perbedaan bermakna hanya terjadi antara kelompok basis gel (K2) dan kelompok clindamycin 1% (K3) dengan nilai  $p = 0,031$  ( $p < 0,05$ ). Sementara itu, perbandingan antar kelompok lainnya tidak menunjukkan perbedaan signifikan.

Hasil uji lanjut *Post Hoc* (Tabel 5.2) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok K2 (jerawat dengan basis gel) dan kelompok K3 (jerawat dengan clindamycin 1%) dengan nilai  $p = 0,031$ . Perbedaan ini memperlihatkan bahwa rerata kadar MMP-9 pada kelompok K3 lebih tinggi dibandingkan kelompok K2.

Sementara itu, perbandingan antar kelompok lainnya tidak menunjukkan perbedaan signifikan ( $p > 0,05$ ). Hal ini terlihat pada uji antara K1 (sehat) dengan K2, K3, K4 (sulfur 5%), dan K5 (sulfur 10%) yang semuanya memiliki nilai  $p$  di atas 0,05. Demikian pula, perbandingan antara kelompok perlakuan sulfur (K4 dan K5) dengan kelompok lain juga tidak memperlihatkan perbedaan bermakna.

Hasil uji Post Hoc menunjukkan perbedaan bermakna hanya antara kelompok basis gel (K2) dan clindamycin 1% (K3), dengan clindamycin memiliki rerata kadar MMP-9 tertinggi. Sementara itu, kelompok lain termasuk

sulfur 5% maupun 10% tidak menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan kontrol maupun perlakuan lainnya.

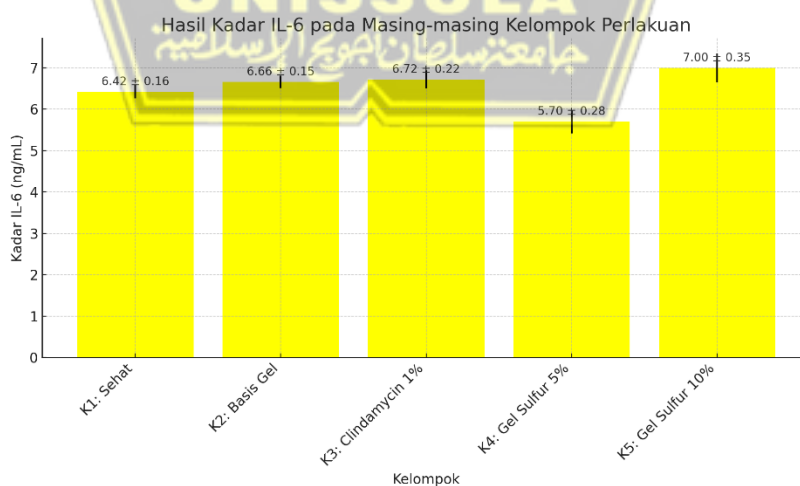
### 5.1.3 Kadar *Interleukin-6* (IL-6) pada Sampel Darah

**Tabel 5.3** Hasil Uji Statistika IL-6 (ng/mL) pada Masing-masing Kelompok Perlakuan.

Variabel	Kelompok					<i>p value</i>
	K1	K2	K3	K4	K5	
	Mean±SD n=5	Mean±SD n=5	Mean ±SD n=5	Mean ± SD n=5	Mean ± SD n=5	
<b>Kadar IL-6</b>	6.42 ± 0.16	6.66 ± 0.15	6.72 ± 0.22	5.70 ± 0.28	7.00 ± 0.35	
<i>Saphiro Wilk</i>	0.490	0.086*	0.272	0.042	0.341	
<i>Levene's Test</i>						0.002*

\*: Tidak Homogen

Keterangan: Hasil Uji Normalitas Shapiro-Wilk menunjukkan sebagian besar data berdistribusi normal, namun terdapat satu kelompok dengan distribusi tidak normal (K4). Uji homogenitas varians menggunakan Levene's Test menghasilkan nilai  $p = 0,002$  ( $p < 0,05$ ) yang berarti data tidak homogen. Hal ini mengindikasikan bahwa analisis dilanjutkan dengan uji non-parametrik (Kruskal-Wallis) untuk menilai perbedaan antar kelompok.



**Gambar 5.3** Rerata Kadar IL-6 (ng/mL) pada Masing-masing Kelompok Perlakuan.

Keterangan: Gambar 5.3 menunjukkan rerata kadar IL-6 (ng/mL) pada masing-masing kelompok perlakuan. Kadar IL-6 tertinggi terlihat pada kelompok gel sulfur 10% (K5), sedangkan kadar terendah terdapat pada kelompok gel sulfur 5% (K4). Kelompok lain (K1 sehat, K2 basis gel, dan K3 clindamycin 1%) berada pada kisaran menengah.

Berdasarkan hasil analisis deskriptif, rerata kadar IL-6 tertinggi terdapat pada kelompok K5 (jerawat dengan gel sulfur 10%) sebesar  $7.00 \pm 0.35$  ng/L. Rerata paling rendah ditemukan pada kelompok K4 (jerawat dengan gel sulfur 5%) sebesar  $5.70 \pm 0.28$  ng/L. Adapun kelompok K1 (sehat) memiliki rerata kadar IL-6 sebesar  $6.42 \pm 0.16$  ng/L, kelompok K2 (jerawat dengan basis gel) sebesar  $6.66 \pm 0.15$  ng/L, dan kelompok K3 (jerawat dengan clindamycin 1%) sebesar  $6.72 \pm 0.22$  ng/L. Data selengkapnya ditampilkan pada Tabel 5.3, sedangkan distribusi rerata antar kelompok divisualisasikan pada Gambar 5.3.

Uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa sebagian besar kelompok memiliki distribusi normal ( $p > 0.05$ ), kecuali kelompok K4 dengan nilai  $p = 0.042$  yang menunjukkan distribusi tidak normal. Uji homogenitas varians dengan *Levene's Test* menghasilkan nilai  $p = 0.002$  ( $p < 0.05$ ), sehingga data dinyatakan tidak homogen. Oleh karena itu, analisis dilanjutkan dengan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*. Hasil uji *Kruskal-Wallis* memperlihatkan adanya perbedaan bermakna kadar IL-6 antar kelompok, sehingga analisis kemudian diteruskan dengan uji *Post Hoc Mann-Whitney*.

**Tabel 5.4 Uji Mann-Whitney Kadar IL-6 Antar Kelompok Penelitian**

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5
Kelompok 1	-	0.066*	0.058*	0.008*	0,026*
Kelompok 2	-	-	0.456	0.008*	0.107
Kelompok 3	-	-	-	0.008*	0.206
Kelompok 4	-	-	-	-	0.008*
Kelompok 5	-	-	-	-	-

\*: Signifikan

Keterangan: Hasil uji Mann-Whitney kadar IL-6 antar kelompok perlakuan memiliki perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) ditemukan pada beberapa pasangan, yaitu antara K1 dengan K4 dan K5, K2 dengan K4, K3 dengan K4, serta K4 dengan K5. Hal ini menandakan bahwa kelompok perlakuan dengan gel sulfur 5% (K4) konsisten memberikan kadar IL-6 yang lebih rendah secara signifikan dibanding sebagian besar kelompok lain.

Hasil uji *Mann-Whitney* pada Tabel 5.4 menunjukkan bahwa dibandingkan kelompok sehat (K1), kadar IL-6 berbeda signifikan dengan kelompok jerawat yang diberikan gel sulfur 5% (K4;  $p = 0.008$ ) dan kelompok jerawat yang diberikan gel sulfur 10% (K5;  $p = 0.026$ ). Sebaliknya, perbandingan K1 dengan kelompok basis gel (K2;  $p = 0.066$ ) maupun clindamycin 1% (K3;  $p = 0.058$ ) tidak memperlihatkan perbedaan bermakna.

Selanjutnya, dibandingkan dengan kelompok basis gel (K2), terdapat perbedaan signifikan dengan kelompok gel sulfur 5% (K4;  $p = 0.008$ ), tetapi tidak dengan kelompok clindamycin 1% (K3;  $p = 0.456$ ) maupun kelompok gel sulfur 10% (K5;  $p = 0.107$ ). Perbandingan antara kelompok clindamycin 1% (K3) dan gel sulfur 5% (K4) juga menunjukkan perbedaan signifikan ( $p = 0.008$ ), sedangkan dengan kelompok gel sulfur 10% (K5;  $p = 0.206$ ) tidak berbeda bermakna. Adapun perbandingan antara kelompok gel sulfur 5% (K4) dan gel sulfur 10% (K5) juga menunjukkan adanya perbedaan signifikan ( $p = 0.008$ ).

Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa kelompok gel sulfur 5% (K4) memiliki rerata kadar IL-6 paling rendah ( $5,70 \pm 0,28$  ng/mL) dan berbeda signifikan dengan sebagian besar kelompok lain (K1, K2, K3, dan K5). Sementara itu, kelompok gel sulfur 10% (K5) memperlihatkan rerata kadar IL-6 tertinggi ( $7,00 \pm 0,35$  ng/mL).

#### 5.1.4 Analisis Hubungan MMP-9 dan IL-6

**Tabel 5.5** Hasil Uji Korelasi *Spearman* MMP-9 dan IL-6.

<b>Spearman's rho</b>	<b>MMP-9 (ng/mL)</b>	<b>IL-6 (ng/L)</b>
<b>MMP-9 (ng/mL)</b>	1.000	0.009
Sig. (2-tailed)	-	0.966
N	25	25
<b>IL-6 (ng/L)</b>	0.009	1.000
Sig. (2-tailed)	0.966	-
N	25	25

\* signifikan  $p < 0.05$

Keterangan: Tabel ini menunjukkan hasil uji korelasi *Spearman* antara kadar MMP-9 dan IL-6 pada tikus Wistar model jerawat. Nilai koefisien korelasi ( $r$ ) sebesar 0,009 dengan  $p = 0,966$  ( $p > 0,05$ ) menandakan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar MMP-9 (ng/mL) dan IL-6 (ng/L).

Berdasarkan hasil analisis hubungan antara MMP-9 dan IL-6 dengan uji korelasi non-parametrik *Spearman*, tidak ditemukan adanya korelasi yang signifikan antara kedua variabel. Koefisien korelasi *Spearman* yang diperoleh sebesar 0.009 menunjukkan bahwa hubungan antara MMP-9 (ng/mL) dan IL-6 (ng/L) sangat lemah.

Nilai signifikansi ( $p$ -value) sebesar 0.966, dibandingkan batas signifikansi 0.05, memperlihatkan bahwa perbedaan yang ada tidak cukup kuat untuk dinyatakan bermakna secara statistik. Dengan demikian, kadar MMP-9 dan IL-6 pada tikus model jerawat dalam penelitian ini tidak saling berhubungan secara signifikan.

## 5.2 Pembahasan

### 5.2.1 Pembahasan Kadar MMP-9

MMP-9 adalah enzim proteolitik dari keluarga matrix metalloproteinases yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler, proses inflamasi, serta pembentukan jaringan parut pada jerawat. Dalam penelitian ini, hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan bermakna

kadar MMP-9 antar kelompok ( $p=0,032$ ; ANOVA). Uji Post Hoc memperlihatkan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol jerawat dengan basis gel (K2;  $2,806 \pm 0,299$  ng/mL) dan kelompok clindamycin 1% (K3;  $3,616 \pm 0,203$  ng/mL), dengan clindamycin menunjukkan kadar tertinggi. Hal ini mengindikasikan bahwa meskipun clindamycin efektif menekan kolonisasi *Cutibacterium acnes*, ia tidak cukup menekan respon inflamasi jaringan, sehingga aktivitas degradasi matriks oleh MMP-9 tetap tinggi.

Sebaliknya, kelompok sulfur 5% (K4;  $3,260 \pm 0,488$  ng/mL) menunjukkan kadar MMP-9 yang lebih rendah dibandingkan clindamycin, meskipun tidak berbeda signifikan secara statistik. Hal ini dapat diinterpretasikan bahwa mekanisme kerja sulfur yang menekan aktivasi jalur NF- $\kappa$ B mampu mengurangi ekspresi MMP-9, walau efeknya tidak sekuat pada IL-6. Kadar MMP-9 yang tinggi berhubungan erat dengan kerusakan jaringan dermal dan potensi pembentukan jaringan parut pasca inflamasi. Temuan ini sejalan dengan laporan Wang et al. (2024) bahwa MMP-9 berperan dalam fibrosis kulit, serta Chang (2023) yang menekankan keterlibatan jalur MAPK dan NF- $\kappa$ B dalam peningkatan MMP-9. Firlej et al. (2022) juga menegaskan bahwa keratinosit dan sebosit merupakan sumber utama MMP-9 pada jerawat. Dengan demikian, meskipun clindamycin menurunkan beban bakteri, ia kurang optimal menekan mediator inflamasi matriks, sedangkan sulfur menunjukkan potensi lebih baik untuk menghambat inflamasi lokal.

### 5.2.2 Pembahasan Kadar IL-6

IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh makrofag, keratinosit, dan fibroblas, berperan penting dalam diferensiasi sel T dan aktivasi respon fase akut. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan bermakna kadar IL-6 antar kelompok ( $p=0,002$ ; Kruskal-Wallis). Uji Mann-Whitney memperlihatkan bahwa kelompok sulfur 5% (K4;  $5,70 \pm 0,28$  pg/mL) memiliki kadar IL-6 paling rendah, berbeda signifikan dibandingkan kelompok sehat (K1), basis gel (K2), clindamycin 1% (K3), maupun sulfur 10% (K5). Hal ini menegaskan bahwa sulfur konsentrasi rendah lebih optimal menekan inflamasi melalui modulasi jalur TLR-4 dan JAK2/STAT3, yang pada akhirnya menurunkan produksi IL-6.

Sebaliknya, kelompok sulfur 10% (K5;  $7,00 \pm 0,35$  pg/mL) justru memperlihatkan kadar IL-6 paling tinggi. Fenomena ini mengindikasikan adanya efek iritatif pada konsentrasi tinggi, yang memicu respon inflamasi sekunder. Temuan ini konsisten dengan literatur Huang et al. (2018) dan Liu et al. (2020) yang melaporkan bahwa sulfur efektif pada konsentrasi sedang, namun dosis tinggi dapat menimbulkan iritasi kulit. Dong et al. (2021) juga menjelaskan bahwa modulasi jalur JAK2/STAT3 oleh sulfur efektif dalam menurunkan IL-6, sedangkan Singh et al. (2023) menegaskan bahwa penderita jerawat vulgaris memang memiliki kadar IL-6 lebih tinggi daripada individu sehat, sehingga penurunan IL-6 pada kelompok sulfur 5% sangat relevan secara klinis.

Dengan demikian, hasil penelitian ini mendukung penggunaan sulfur 5% sebagai konsentrasi yang paling efektif dalam menurunkan respon inflamasi pada jerawat, sedangkan dosis lebih tinggi justru menimbulkan efek sebaliknya.

### 5.2.3 Hubungan MMP-9 dengan IL-6

Analisis korelasi Spearman antara kadar MMP-9 dan IL-6 menunjukkan nilai koefisien korelasi sebesar  $r = 0,009$  dengan signifikansi  $p = 0,966$  ( $p > 0,05$ ), yang berarti tidak terdapat hubungan signifikan antara kedua biomarker tersebut pada model jerawat tikus Wistar. Hasil ini mengindikasikan bahwa meskipun MMP-9 dan IL-6 sama-sama terlibat dalam proses inflamasi jerawat, keduanya diregulasi melalui jalur biologis yang berbeda.

MMP-9 lebih dominan berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler melalui aktivasi jalur MAPK dan NF- $\kappa$ B, yang memfasilitasi infiltrasi sel inflamasi namun sekaligus meningkatkan risiko kerusakan jaringan dan pembentukan jaringan parut (Chang, 2023; Firlej et al., 2022). Sebaliknya, IL-6 lebih banyak dikendalikan oleh jalur TLR-2/TLR-4 dan JAK2/STAT3, yang memperkuat respon imun sistemik serta berhubungan dengan keparahan inflamasi jerawat (Dong et al., 2021; Singh et al., 2023).

Tidak ditemukannya korelasi signifikan antara kedua biomarker dalam penelitian ini dapat disebabkan oleh perbedaan waktu puncak ekspresi, variasi respon inflamasi antar individu tikus, serta keterbatasan jumlah sampel yang relatif kecil. Hal ini menegaskan bahwa MMP-9 dan

IL-6 meskipun berperan dalam jalur inflamasi jerawat, keduanya bekerja secara independen dalam konteks regulasi biologis. Oleh karena itu, pengendalian inflamasi pada jerawat kemungkinan memerlukan intervensi ganda yang menargetkan baik jalur degradasi matriks maupun modulasi sitokin proinflamasi.



## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1 Kesimpulan

1. Efektivitas pemberian gel topikal sulfur koloidal 5% dan 10% tidak menunjukkan perbedaan bermakna di banding kelompok kontrol. Namun sulfur 5% cenderung menurunkan kadar MMP-9 lebih baik dibanding sulfur 10% pada tikus Wistar berjerawat yang induksi *Cutibacterium acnes*.
2. Pemberian gel sulfur koloidal 5% berpengaruh pada kadar *Interleukin-6* (IL-6) pada tikus Wistar berjerawat yang diinduksi *Cutibacterium acnes*. Konsentrasi 5% menunjukkan efektivitas paling stabil dalam menekan IL-6, sedangkan konsentrasi 10% justru menimbulkan iritasi akibat dosis yang lebih tinggi.
3. Analisis korelasi tidak menemukan hubungan yang bermakna antara kadar MMP-9 dan IL-6, sehingga keduanya bekerja dalam mekanisme inflamasi yang melalui jalur berbeda.

#### 6.2 Saran

Saran dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pengambilan Sampel dari Jaringan Lesi

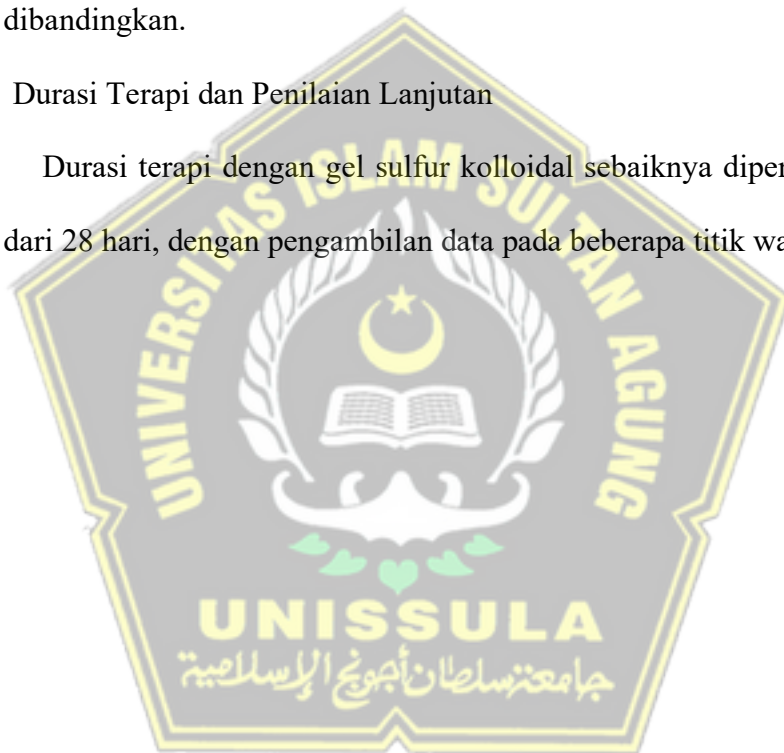
Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan jaringan kulit lebih dari satu lesi sebagai sampel utama, agar kadar MMP-9 dan IL-6 dapat mencerminkan kondisi nyata di lokasi peradangan. Pemeriksaan dapat dilengkapi dengan uji histopatologi dan imunohistokimia untuk mendapatkan gambaran yang lebih komprehensif.

## 2. Perbaikan Model Induksi Jerawat

Perlu dilakukan variasi dosis atau konsentrasi *Cutibacterium acnes* untuk membangun kurva dosis–respon yang lebih valid. Selain itu, penilaian klinis lesi (diameter, eritema, dan tingkat inflamasi) sebaiknya distandardisasi agar model jerawat lebih terukur dan hasil penelitian lebih dapat dibandingkan.

## 3. Durasi Terapi dan Penilaian Lanjutan

Durasi terapi dengan gel sulfur koloidal sebaiknya diperpanjang lebih dari 28 hari, dengan pengambilan data pada beberapa titik waktu.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Chen, H., Zhang, T., Yin, X., Man, J., Yang, X., & Lu, M. (2021). Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *British Journal of Dermatology*, 186(4), 673–683. <https://doi.org/10.1111/bjd.20882>
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. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, Dreno B. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol*. 2005 Dec;153(6):1105-13. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06933.x. PMID: 16307644.
4. Huang, L., Yang, S., Yu, X., Fang, F., Zhu, L., Wang, L., Zhang, X., Yang, C., Qian, Q., & Zhu, T. (2024b). Association of different cell types and inflammation in early acne vulgaris. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1275269>
5. Kobayashi, T., Kim, H., Liu, X., Sugiura, H., Kohyama, T., Fang, Q., ... & Rennard, S. I. (2014). Matrix metalloproteinase-9 activates TGF- $\beta$  and stimulates fibroblast contraction of collagen gels. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 306(11), L1006-L1015.
6. Putri Rb, Carolia N, Apriliana E, Daya U, Solutio H, Pertumbuhan B, Et Al. Uji Daya Hambat Solutio Belerang Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Propionibacterium Acnes* Secara In Vitro. 2020.
7. Lin AN, Reimer RJ, Carter DM. Sulfur revisited. *J Am Acad Dermatol*. 1988 Mar;18(3):553-8. doi: 10.1016/s0190-9622(88)70079-1. PMID: 2450900.
8. Kang, D. Y., Sp, N., Jo, E. S., Rugamba, A., Kim, H. D., Kim, I. H., Park, J.-C., Bae, S. W., Jang, K.-J., & Yang, Y. M. (2021). Non-toxic sulfur inhibits LPS-induced inflammation by regulating TLR-4 and JAK2/STAT3 through IL-6 signaling. *Molecular Medicine Reports*, 24(1), 1–8. <https://doi.org/10.3892/MMR.2021.12124>

9. 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.
10. Alharbi A, Alahmadi Ma, Radwan Sm, Alraddadi An, Shaheen Ea, Allehyani Ra. A Holistic Review Of Rosacea And Its Association With Cardiovascular Diseases. *J Pharm Res Int.* 2024 Mar 22;36(3):34–46.
11. 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>
12. Adlia, A., Aljuffrie, S., Adi, A. C., Regitasari, D. A., Rahmasari, V. A., & Rachmawati, H. (2019). Community empowerment through sulfur soap preparation for dermatitis prevention. *Darmabakti Cendekia Journal of Community Service and Engagements*, 1(2), 45. <https://doi.org/10.20473/dc.v1.i2.2019.45-49>
13. 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.
14. 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.
15. Nipin, Sp., Dong, Young, Kang., Hyung, 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-κB Signaling in CCD-986Sk Skin Fibroblasts.. *Life*, doi: 10.3390/LIFE11050427
16. Dong, Young, Kang., Nipin, Sp., Eun, Seong, Jo., Alexis, Rugamba., Hyung, 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
17. Chang M. Matrix metalloproteinase profiling and their roles in disease. RSC Adv. 2023;13(13):6304.
  18. Maulana Alnaz AR, Nasution AH, Abdillah AH. Matriks metalloproteinase (MMP) sebagai biomarker terjadinya perforasi pada apendisitis akut. JIMKI. 2020;8(2):117-127.
  19. Murlistyarini S, Dani AA. Peran Matriks Metaloproteinase (MMP) pada Proses Photoaging. JDVA. 2022;13-22.
  20. Rittie L, Fisher GJ. Natural and sun-induced aging of human skin. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5:a015370.
  21. Ansari, M.A., Shaikh, S., Muteeb, G., Rizvi, D., Shakil, S., Alam, A., Tripathi, R., Ghazal, F., Rehman, A., Ali, S.Z., Pandey, A.K., Ashraf, G.M., 2013. Role of Matrix Metalloproteinases in Cancer. In : Ashraf, G.M., Sheikh, I.A., editors. Advanced in Protein Chemistry. USA: OMICS group ebook. p. 4-10.
  22. Rundhaug, J.E. 2003. Matrix metalloproteinase, Angiogenesis and Cancer. Clin Cancer Res. 9: 551-554.
  23. Wang Y, Jiao L, Qiang C, Chen C, Shen Z, Ding F, et al. The role of matrix metalloproteinase 9 in fibrosis diseases and its molecular mechanisms. Biomed Pharmacother. 2024;171:116116.
  24. Hernandez-Anzaldo S, Brglez V, Hemmeryckx B, Leung D, Filep JG, Vance JE, et al. Novel role for matrix metalloproteinase 9 in modulation of cholesterol metabolism. J Am Heart Assoc. 2016;5(10):e003141.
  25. Gong, Y., Chippada-venkata. U.D., William, K. 2014. Review : Roles of Matrix Metalloproteinases and their natural Inhibitors in Prostate Cancer Progression. Cancers, 6: 1298-1327.
  26. Yuniarti, E. Pengaruh Latihan Submaksimal Terhadap Kadar Interleukin-6 Pada Siswa Pusat Pendidikan Latihan Pelajar Sumatera Barat. J. Sainstek Vol. VI No. 2 189-192, Desember 2014 VI, 189–192 (2014).
  27. Jeong kim, Hyo., Sang Lee, Yun., Soon Lee, Bok., Hak Han, chang., NLRP3 inflammasome activation and Netosis positively regulate each other and exacerbate proinflammatory responses : implications of Netosis inhibition for

acne skin inflammation treatment.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11061142>.

28. Oky, P. et al. Kadar Interleukin 6 (Il-6) Sebagai Indikator Progresivitas Penyakit Reumatoid Arthritis (Ra). *Ilm. Kedokt.* 3, 40–47 (2014).
29. Niu, W. et al. Association of interleukin-6 circulating levels with coronary artery disease: A meta-analysis implementing mendelian randomization approach. *Int. J. Cardiol.* 157, 243–252 (2012).
30. Wahyuniati, N. & Maulana, R. Peran Interleukin-10 Pada Infeksi Malaria. *J. Kedokt. Syiah Kuala* 96–103 (2015).
31. Masfufatun, M., Tania, P. O. A., Raharjo, L. H. & Baktir, A. Kadar IL-6 dan IL-10 Serum pada Tahapan Inflamasi di *Rattus norvegicus* yang terinfeksi *Candida albicans*. *J. Kedokt. Brawijaya* 30, 19–23 (2018).
32. Kang, S., Tanaka, T., Narazaki, M. & Kishimoto, T. Targeting Interleukin- 6 Signaling in Clinic. *Immunity* 50, 1007–1023 (2019).
33. Ahmed, B., Tschen, J. A., Cohen, P. R., Zaki, M. H., Rady, P. L., Tying, S. K., Corringham, R. E., & Kurzrock, R. (2007). Cutaneous castleman’s disease responds to anti–interleukin-6 treatment. *Molecular Cancer Therapeutics*, 6(9), 2386–2390. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-07-0256>
34. Johnson, R., & Lee, T. (2020). Topical sulfur: Mechanisms of action and clinical uses. *Dermatology Insights*, 10(2), 101–108.
35. 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.
36. Salti, T., Braunstein, I., Haimovich, Y., Ziv, T., & Benhar, M. (2024). Widespread S-persulfidation in activated macrophages as a protective mechanism against oxidative-inflammatory stress. *Redox Biology*, 72, 103125. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103125>
37. Mao L, Wang HD, Wang XL, Qiao L, Yin HX. Sulforaphane attenuates matrix metalloproteinase-9 expression following spinal cord injury in mice. *Ann Clin Lab Sci.* 2010 Fall;40(4):354-60. PMID: 20947810.
38. S. Pena, D. Hill, and S. R. Feldman, “Use of topikal retinoids by dermatologists

- and non-dermatologists in the management of acne vulgaris,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 74, no. 6, pp. 1252–1254, 2016, doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.011.
39. Huang, Z., et al. (2018). Clinical Evaluation of Sulfur Topical Gel in Acne Treatment. *Clinical Dermatology*, 36(3), 150–157.  
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.01.006>
  40. Singh S, Khurana A, Chitkara A. Evaluation of Serum Levels of Interleukins 6, 8, 17 and 22 in Acne Vulgaris: A Cross-Sectional Study. *Indian J Dermatol.* 2023 Mar-Apr;68(2):233. doi: 10.4103/ijd.ijd\_786\_21. PMID: 37275817; PMCID: PMC10238966.
  41. 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>
  42. Rindu Bunga Putri, Novita Carolia, & Ety Apriliana. (2020). Inhibition Test Of Sulfur Solutio Against The Growth Of Propionibacterium acnes Bacteria by In Vitro ways. *Medical Profession Journal of Lampung*, 10(3), 470-474.  
<https://doi.org/10.53089/medula.v10i3.97>
  43. 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.
  44. 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
  45. 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.
  46. 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>

47. 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>
48. 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>
49. 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>
50. 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 $\beta$  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>
51. Sheskey, P. J. Cook, W. G. & Cable. C. G. (2022). *Hanbook of pharmaceutical excipients( eighth edition)*. Pharmaceutical Press.
52. Feng Y, Li J, Mo X, & Ju Q. (2024). Macrophages in acne vulgaris : mediating phagocytosis, inflammation, scar formation and therapeutic implications. . doi: 10.3389/fimmu.2024.1355455.
53. Lesiak A, Paprocka, Wnorowska, Mankowska, v G, Głuszek, Piktel E, Spatek, Okła S, Fiedoruk, Durnas & Bucki B. (2024). Significance of host antimicrobial peptides in the pathogenesis and treatment of acne vulgaris. doi: 10.3389/fimmu.2024.1502242
54. Wang Y, Zheng L, Zhang L,Tai Y, Lin X, & Cai Z. (2024). Roles of MMP-2 and MMP-9 and Their associated molecules in the pathogenesis of keloids: a comprehensive review. doi: 10.3389/fphar.2024.1444653

55. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. (2011). *A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation*. Nature. 2011;469(7329):221–225.doi: 10.1038/nature09663
56. Slavich GM, Irwin MR. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. doi: 10.1037/a0035302
57. Choi JY ., (2008). *Propionibacterium acnes stimulates pro-matrix metalloproteinase expression through TNF- $\alpha$  in human dermal fibroblasts*. J Invest Dermatol, 128(4):846–854.
58. Ajinkya Deshmukh & Shinde Priti D. (2024). Formulation and Evalution of Clindamycin Gel. International Journal Of Scientific Research And Technology. doi 10.5281/zenodo.1556490.
59. Zhou N, Sun Y, Ren X, Wang Y, Gao X, Li L, et al. Intradermal injection of *Cutibacterium acnes* and Staphylococcus: A pustular acne-like murine model. J Cosmet Dermatol. 2024;23(7):2478-89. doi:10.1111/jocd.16279
60. Firlej E., Kowalska W., Szymaszek K., & Bartosinka J. (2022). The Role of Skin Immune System in Acne. Journal of Clinical Medicine. <https://doi.org/10.3390/jcm11061579>

