



## **ANALISIS HISTOLOGI TERHADAP KULIT TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG BERJERAWAT DENGAN PEMBERIAN SEDIAAN TOPIKAL ANTI JERAWAT**

### ***HISTOLOGICAL ANALYSIS OF ACNE RAT INFECTED SKIN (*Rattus norvegicus*) WITH TOPICAL ANTI-ACNE PREPARATIONS***

**Trisha Wulan Erja<sup>1</sup>, Minda Sari Lubis<sup>1\*</sup>, Rafita Yuniarti<sup>1</sup>, M. Pandapotan Nasution<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Nusantara (UMN)  
Al Washliyah, Jl. Garu II No. 93, Medan, 20147

Korespondensi:

Minda Sari Lubis: Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim  
Nusantara (UMN) Al Washliyah, Jl. Garu II No. 93, Medan, 20147

No. HP: +6281263523773

\*E-mail: [mindasarilubis@umnaw.ac.id](mailto:mindasarilubis@umnaw.ac.id)

#### **ABSTRAK**

Jerawat adalah gangguan kulit berupa inflamasi kronik pada kelenjar sebaceous yang ditandai oleh adanya lesi polimorfi. Lini pertama dalam mengobati jerawat adalah menggunakan sediaan topikal. Kini sediaan topikal anti jerawat yang tersebar luas di pasaran yaitu dalam bentuk krim dan gel, namun bentuk gel lebih direkomendasikan. Tretinoin merupakan zat aktif yang memiliki sifat anti-inflamasi, sifat agen komedolitik serta meningkatkan total sel fibroblas. Sel fibroblas merupakan komponen penting terhadap proses perbaikan jaringan. Penelitian ini dilakukan untuk melihat perbedaan antara bentuk krim dan gel pada sediaan topikal anti jerawat yang mengandung bahan aktif tretinoin konsentrasi 0,05% terhadap proses penyembuhan jerawat sampai ke dalam jaringan dengan meningkatkan jumlah sel fibroblas. Metode yang diterapkan pada penelitian ini adalah metode eksperimental, dimana tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebanyak 9 ekor sebagai hewan uji yang kemudian dibagi menjadi 3 grup yaitu grup kontrol negatif, grup krim dan grup gel. Tikus diinduksi oleh suspensi koloni *Staphylococcus epidermidis* di daerah telinga hingga timbul jerawat dan diberi perlakuan selama 21 hari sesuai dengan grupnya masing-masing. Kemudian diambil jaringan pada telinga tikus untuk dibuat preparat histologi. Analisis histologi yang dilakukan yaitu menghitung total sel fibroblas pada 4 lapang pandang. Analisa data dilakukan dengan uji *Post Hoc LSD*. Hasil yang diperoleh dari uji *Post Hoc LSD* yaitu terdapat perbedaan jumlah sel fibroblas antara grup gel dan krim yang bermakna  $p=0.003$  ( $p<0,05$ ). Kesimpulannya yaitu sediaan topikal anti jerawat bentuk gel lebih baik dalam meningkatkan jumlah sel fibroblas daripada bentuk krim.

**Kata Kunci :** *Fibroblas, Jerawat, Sediaan topikal, Tretinoin*

#### **ABSTRACT**

Acne is a skin condition characterized by polymorphic lesions of the sebaceous glands. Utilizing topical medications is the initial step in treating acne. The topical anti-acne medications that are currently available on the market come in cream and gel forms, however the gel form is more advised for treating acne. Tretinoin is a chemical that is active and possesses comedolytic, anti-inflammatory, and fibroblast-stimulating characteristics. Fibroblast cells play a significant role in the process of tissue repair. In order to accelerate the repair of acne deep inside the tissue by boosting the number of fibroblast cells, this study intends to compare the differences in anti-acne topical remedies between cream and gel forms that include the active ingredient tretinoin 0.05%. Nine male white rats (*Rattus norvegicus*) were used as test subjects, and they were divided into three groups: the negative control group, the cream group, and the gel group. *Staphylococcus epidermidis* colonies were suspended in the ear region of rats to cause pimples, and each



group of rats received treatment for 21 days. The mouse ear tissue was then removed and used to create histology preparations. By measuring the number of fibroblast cells in four fields of view, a histological examination was conducted. *LSD post-hoc* tests was used for data analysis. Results of the *LSD Post Hoc* test showed a significant difference in the number of fibroblast cells between the gel and cream groups,  $p = 0.003$ . ( $p < 0.05$ ). The finding shows that topical anti-acne gel formulations are more effective than cream formulations at boosting fibroblast cell numbers.

**Keywords:** *Fibroblasts, Acne, Topical preparations, Tretinoin*

## PENDAHULUAN

Jerawat adalah gangguan kulit berupa inflamasi kronik pada kelenjar sebaceous yang ditandai oleh adanya lesi polimorfi dengan ukuran dan level keparahan yang beragam (Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia PERDOSKI., 2016).

Penyebab pasti jerawat masih belum diketahui, tetapi beberapa penyebab telah dikemukakan yang diyakini melibatkan faktor internal yaitu hormon, genetika, ras dan faktor eksternal seperti iklim/suhu/kelembaban, stres, diet, kosmetik dan obat-obatan (Bernadette, 2018). Selain faktor-faktor tersebut, terdapat pula bakteri-bakteri seperti *Staphylococcus epidermidis* dan *Propionibacterium acnes* yang terlibat dalam perkembangan jerawat. Diantara bakteri-bakteri tersebut *Staphylococcus epidermidis* yang memiliki peranan paling penting dalam patogenesis akne. Bakteri *Staphylococcus epidermidis* bisa mengakibatkan infeksi dengan terbentuknya abses atau benjolan berisi nanah diikuti rasa sakit dan kemerahan (Radji, 2010).

Pengobatan jerawat bisa dilakukan oleh beberapa cara, seperti pengobatan topikal, sistemik, dan kombinasi. Namun, pengobatan secara topikal menjadi terapi lini pertama untuk tatalaksana akne baik ringan, sedang dan juga menjadi bagian dari terapi kombinasi pada akne berat (Praharsini, 2018). Bentuk sediaan topikal anti jerawat yang tersebar luas di pasaran adalah krim dan gel. Bentuk gel lebih direkomendasikan untuk pengobatan jerawat, hal ini karena gel menggunakan jenis pelarut polar sehingga gampang dibersihkan dari wajah serta tidak adanya kandungan minyak yang bisa memperburuk kondisi jerawat (Sasanti et al., 2012). Sediaan bentuk krim dan gel juga memiliki perbedaan dalam mengurangi jumlah lesi jerawat, dimana bentuk gel mengurangi lesi jerawat lebih baik dibanding bentuk krim (Fitriani et al., 2022). Selain itu gel memiliki kemampuan berdifusi atau berpenetrasi lebih baik daripada sediaan krim, hal ini didukung dengan penelitian Chandra (2019) terhadap uji penetrasi *in-vitro* sediaan bentuk gel, krim, gel-krim ekstrak biji kopi menggunakan metoda *Franz*



*Diffusion Cell*, dimana total kafein yang terpenetrasi pada sediaan gel lebih banyak daripada yang lainnya.

Salah satu bahan aktif anti jerawat pada sediaan topikal adalah tretinoin. Tretinoin merupakan topikal retinoid generasi pertama yang efektif dalam mengobati jerawat komedo dan inflamasi. Tretinoin sudah digunakan selama lebih dari tiga dekade sebagai pengobatan topikal pada jerawat (Akhavan & Bershad, 2003). Tretinoin juga bertugas pada proses penyembuhan kerusakan jaringan dengan memperbanyak poliperasi fibroblas dan sintesis kolagen (Wicke et al., 2000). Fibroblas memainkan peran yang sangat penting dalam proses perbaikan jaringan. Fibroblas akan menghasilkan bahan dasar serat kolagen dan bertanggung jawab atas persiapan produk protein yang bakal dipakai saat rekonstruksi jaringan berlangsung. Peningkatan jumlah sel fibroblas berbanding lurus dengan peningkatan jumlah serat kolagen sehingga akan mempercepat proses penyembuhan (Shukla et al., 1999).

Berdasarkan pemaparan di atas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penilaian pengaruh pengobatan topikal secara mikroskopik guna mengetahui kedalaman efektivitas pengobatan terhadap proses penyembuhan hingga ke jaringan.

## **METODE**

### **Lokasi dan Jadwal Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran USU dari bulan Desember 2021 hingga bulan April 2022.

### **Alat**

Alat-alat yang dipakai yaitu gelas beker (iwaki pyrex<sup>®</sup>), gelas ukur (iwaki pyrex<sup>®</sup>), neraca analitik (Mettler AE 200<sup>®</sup>), erlenmeyer (iwaki pyrex<sup>®</sup>), autoklaf (Fison<sup>®</sup>), sentrifuge (eppendorf 5804<sup>®</sup>), inkubator (Mettmert<sup>®</sup>), spuit injeksi, gunting bedah, pinset, kaca objek, peralatan bedah, laminar airflow (Astec HLF 1200 L<sup>®</sup>), mikroskop cahaya (Olympus Cx 21<sup>®</sup>).

### **Bahan**

Bahan-bahan yang dipakai yaitu bakteri *Staphylococcus epidermidis* (ATCC<sup>®</sup> 12228<sup>TM</sup>) yang didapat dari Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Farmasi USU, media *Nutrient Broth*, ketamin (KTM-100<sup>®</sup>), sodium chloride infus 0.9%, larutan buffer neutral formalin 10%, kloroform.

## **Sampel**

Penelitian ini menggunakan sampel berupa sediaan topikal anti jerawat bentuk krim dan gel merek Vitacid<sup>®</sup> yang mengandung zat aktif tretinoin konsentrasi 0,05%.

## **Metode**

Metode yang diterapkan dalam penelitian ini yaitu metode *experimental*, dimana hewan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang berjumlah 9 ekor dan bobot sekitar 150-290 gram digunakan sebagai hewan uji.

## **Adaptasi Hewan Uji**

Sebelum penelitian dimulai, semua hewan uji diadaptasikan selama 7 hari di laboratorium. Adaptasi hewan uji dilakukan dengan meletakkan tikus kedalam kandang, lalu dikasih pakan dan minum secara bebas/sesuka hati (*ad libitum*) (Mawarsari, 2015). Setelah diadaptasikan selama 7 hari, hewan uji di bagi menjadi 3 grup yaitu grup yang tanpa diberi pengobatan (grup kontrol negatif), grup yang diolesi sediaan topikal anti jerawat bentuk gel (grup gel), dan grup yang diolesi sediaan topikal anti jerawat bentuk krim (grup krim). Setiap grup terdiri atas 3 ekor tikus, dimana jumlah tikus yang digunakan pada setiap grup berdasarkan jumlah minimal pengulangan (Defriana *et al.*, 2015).

## **Penumbuhan Jerawat di Telinga Tikus**

Penumbuhan jerawat di telinga tikus dilakukan berdasarkan prosedur Sa'diah *et al.*, (2013) yang sudah dimodifikasi, yaitu rambut-rambut pada salah satu telinga tikus dibersihkan terlebih dahulu dengan cara dicukur, lalu tikus dibius dengan ketamine HCL (100 mg/kg BB) secara intraperitoneal. Kemudian, sebanyak 0,1 ml suspensi koloni *Staphylococcus epidermidis* diinjeksi di telinga tikus secara intra dermal dan ditunggu sampai dua hari hingga timbul jerawat.

## **Pengolesan Sediaan Topikal Anti Jerawat**

Pengolesan sediaan topikal anti jerawat dilakukan segera setelah jerawat timbul. Masing-masing tikus diolesi satu kali sehari sesuai dengan kelompok perlakuan. Sediaan topikal anti jerawat dioleskan pada permukaan kulit telinga tikus yang mengalami jerawat secara merata setiap hari selama 21 hari.

## **Analisis Histologi**

Setelah 21 hari pengolesan, tikus dinekropsi lalu diambil jaringan pada telinganya untuk dibuat preparat histology kemudian dianalisis. Parameter yang diamati

adalah jumlah sel fibroblas. Perhitungan sel fibroblas dilakukan berdasarkan Cahaya et al., (2018) yang sudah dimodifikasi, yaitu sel fibroblas dihitung menggunakan mikroskop cahaya (Olympus Cx 21<sup>®</sup>) pembesaran 400 x dan bantuan aplikasi imageJ pada 4 lapang pandang. Hasil perhitungan sel fibroblas tersebut dijumlahkan lalu dirata-ratakan.

### Analisa Data

Analisa data dilakukan secara statistik dengan SPSS, uji Shapiro-wilk dilakukan untuk menguji normalitas data dan uji Levene dilakukan untuk menguji homogenitas data. Apabila data terdistribusi normal maka uji parametrik *One-Way ANOVA* dilakukan untuk melihat perbedaan pada seluruh grup, signifikan jika  $p < 0,05$ . Selanjutnya data diuji *post hoc LSD* untuk melihat grup-grup yang berbeda secara bermakna ( $p < 0,05$ ) (Muhartono et al., 2014)

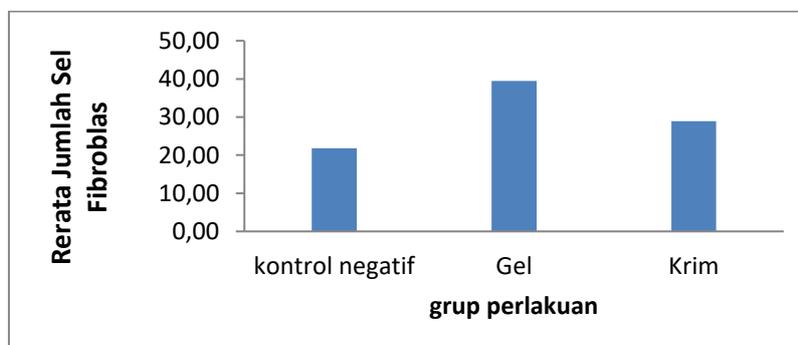
### HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan perhitungan jumlah sel fibroblas yang dilakukan, didapatkan hasil rerata jumlah sel fibroblas yang bisa dilihat pada Tabel 1 berikut ini.

**Tabel 1. Hasil Rerata Jumlah Sel Fibroblas**

Grup	Rerata Jumlah Sel Fibroblas ( $\bar{x} \pm SD$ )
Kontrol Negatif	21,83 $\pm$ 3.64
Krim	28,92 $\pm$ 2.78
Gel	39,50 $\pm$ 1.32

Berdasarkan Tabel 1 diatas, terlihat grup dengan nilai rerata jumlah sel fibroblas paling tinggi yaitu grup gel 39,50  $\pm$  1.32, sedangkan grup dengan nilai rerata jumlah sel fibroblas paling rendah yaitu grup kontrol negatif 21,83  $\pm$  3.64. Hasil tersebut dapat divisualisasikan dalam bentuk diagram batang pada Gambar 1.



**Gambar 1. Diagram batang rerata jumlah sel fibroblas tiap-tiap grup**



Dari Gambar 1 di atas, kita bisa melihat grup kontrol negatif adalah grup yang rerata jumlah sel fibroblasnya paling rendah, sedangkan grup gel adalah grup yang rerata jumlah sel fibroblasnya paling tinggi. Selanjutnya untuk membuktikan adanya perbedaan rerata jumlah sel fibroblas tiap grup, maka data dianalisis secara statistik. Hasil uji *shapiro-wilk* memperlihatkan bahwa data pada semua grup terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ). Kemudian hasil uji *Lavene's test* memperlihatkan bahwa data semua grup memiliki varians yang homogen dengan nilai signifikansi ( $p > 0,05$ ), sehingga data dapat diuji dengan *One Way Anova*. Berdasarkan hasil uji *One Way Anova* yaitu adanya perbedaan rerata jumlah sel fibroblas di semua grup yang signifikan ( $p < 0,05$ ). Selanjutnya data diuji *post hoc LSD* untuk melihat perbedaan rerata jumlah sel fibroblas pada tiap grup secara bermakna.

Berdasarkan uji *post hoc LSD* yang dilakukan, diperoleh hasil yaitu adanya perbedaan bermakna rata-rata jumlah sel fibroblas antara grup kontrol negatif dan grup gel ( $p = 0,000$ ). Hal ini menunjukkan bahwa sediaan topikal anti jerawat bentuk gel dapat meningkatkan jumlah sel fibroblas. Kemudian, adanya perbedaan bermakna rerata jumlah sel fibroblas antara grup kontrol negatif dengan grup krim ( $p = 0,020$ ) dimana hal ini menunjukkan bahwa sediaan topikal anti jerawat bentuk krim juga dapat meningkatkan jumlah sel fibroblas. Selanjutnya, adanya perbedaan bermakna rerata jumlah sel fibroblas antara grup gel dan grup krim ( $p = 0,003$ ) dimana hal ini menunjukkan bahwa sediaan topikal anti jerawat bentuk gel memiliki kemampuan yang baik dalam meningkatkan jumlah sel fibroblas daripada bentuk krim. Hal ini dikarenakan gel mempunyai kemampuan berpenetrasi yang baik sehingga zat aktif bisa melintasi membran semipermeabel kulit dengan mudah dan efek topikal segera didapatkan (Wasitaatmadja, 1997). Dalam proses penyembuhan kerusakan jaringan zat aktif tretinoin berperan meningkatkan poliperasi fibroblas dan sintesis kolagen (Wicke et al., 2000). Kerusakan jaringan akan semakin cepat sembuh apabila sel fibroblas yang terbentuk semakin banyak (Nurdiana et al., 2016).

## **KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, maka bisa ditarik kesimpulan bahwa adanya perbedaan antara bentuk krim dan gel pada sediaan topikal anti jerawat meski sama-sama mengandung zat aktif tretinoin konsentrasi 0,05%. Bentuk gel

mempunyai kemampuan dalam meningkatkan jumlah sel fibroblas yang lebih baik daripada bentuk krim.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini peneliti ingin mengucapkan terima kasih kepada Ibu apt. Minda Sari Lubis, S. Farm., M.Si, Bapak Dr. apt. M. Pandapotan Nasution, MPS, dan Ibu apt. Rafita Yuniarti, S.Si., M.Kes serta rekan-rekan yang terlibat dan ikut berperan dalam membantu penelitian ini

### DAFTAR PUSTAKA

- Akhavan, A., & Bershad, S. (2003). *Topical acne drugs: Review of clinical properties, systemic exposure, and safety*. American Journal of Clinical Dermatology, 4(7), 473–492. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304070-00004>
- Bernadette, I. (2018). *Patogenesis Akne Vulgaris*. In S. Wasitaatmadja (Ed.), *akne* (pp. 1–6). Badan Penerbit FKUI.
- Cahaya, N., Errenna, E., & Dina, R. (2018). *Pengaruh Pemberian Gel Kuersetin Terhadap Jumlah Fibroblas Dan Re-Epitelisasi Dalam Proses Penyembuhan Luka Bakar Derajat Iia Pada Tikus Jantan (Effect of Quercetin Gel On Fibroblast Cells Count and Reepithelialization in Healing Process Burns Grade IIAIn*. 2(1), 2598–2095.
- Chandra, D. (2019). *Pengujian Penetrasi In-Vitro Sediaan Gel, Krim, Gel-Krim Ekstrak Biji Kopi (Coffea Arabica L.) Sebagai Antiselulit*. JIFI (Jurnal Ilmiah Farmasi Imelda), 3(1), 14–21. <https://doi.org/10.52943/jifarmasi.v3i1.207>
- Defriana, Aditya, F., & Laode, R. (2015). *Efek Ekstrak Tanduk Rusa Sambar (Cervus unicolor) Terhadap Kadar Ureum Dan Kreatinin Tikus Putih (Rattus norvegicus)*. Jurnal Sains Dan Kesehatan, 1(2), 51–55. <https://doi.org/10.25026/jsk.v1i2.16>
- Fitriani, I., Minda, S. L., Rafita, Y., & Yayuk, P. R. (2022). *Perbandingan Efektivitas Produk Topikal Anti Jerawat Terhadap Tikus Putih Jantan ( Rattus Novergicus ) Secara In Vivo Comparison Of The Effectiveness Of Anti Acne Topic Products On White Rats ( Rattus Novergicus ) In Vivo*. 2(1), 67–76.
- Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia PERDOSKI. (2016). *Pedoman Tata Laksana Akne di Indonesia*. Centra Communications, 2, 1–13.
- Mawarsari, T. (2015). *Uji Aktivitas Penyembuh Luka Bakar Ekstrak Etanol Umbi Talas Jepang (Colocasia esculenta (L.) Schott var.antiquorum) pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan Galur Sprague Dawley*. Fakultas Kedokteran. UIN Syarif Hidayatullah ..., 53(9), 33–38.
- Muhartono, Sibero, H. T., Putra, B., & Jaya, D. (2014). *Snail ' S Slime As An Alternative Hydrogel For Healing Burns Wound On Rats ( Rattus Norvegicus ) Sprague*. Universitas Lampung, 144–150.



- Nurdiana, Ikhda, U., & IPRA, P. (2016). *Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Daun Melati (Jasminum Sambac L. Ait) Terhadap Jumlah Fibroblas Kulit Dalam Penyembuhan Luka Bakar Derajat Ii A Pada Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Galur Wistar*. *Jurnal Ilmu Keperawatan (Journal of Nursing Science)*, 4(1), 1–11. <https://doi.org/10.21776/ub.jik.2016.004.01.1>
- Praharsini, I. (2018). *Tatalaksana Akne Ringan*. In S. Wasitaatmadja (Ed.), *akne* (pp. 107–114). Badan Penerbit FKUI.
- Radji, M. (2010). *Buku Ajar Mikrobiologi Panduan Mahasiswa Farmasi dan Kedokteran*. In Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Sa'diah, S., Kosim Darusman, L., Triwahyuni, W., & Batubara, I. (2013). *Efektivitas Krim Anti Jerawat Kayu Secang (Caesalpinia sappan) Terhadap Propionibacterium acnes pada Kulit Kelinci (Effectiveness of Anti-Acne Cream of Sappan Wood (Caesalpinia sappan) Against Propionibacterium acnes on Rabbit Skin)*. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 11(2), 175–181.
- Sasanti, T. J., Wibowo, M. S., Fidrianny, I., & Caroline, S. (2012). *Formulasi Gel Ekstrak Air Teh Hijau dan Penentuan Aktivitas Antibakterinya terhadap Propionibacterium acne*.
- Shukla, A., A.M.Rasik, Jain, G. K., R.Shankar, Kulshrestha, D. K., & B.N.Dhawan. (1999). *In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from Centella asiatica*. *Journal of Ethnopharmacology*, 65, 1–11. <https://doi.org/10.1159/000238028>
- Wasitaatmadja, S. M. (1997). *Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*. Universitas Indonesia.
- Wicke, C., Halliday, B., Allen, D., Roche, N. S., Scheuenestuhl, H., Spencer, M. M., Roberts, A. B., & Hunt, T. K. (2000). *Effects of steroids and retinoids on wound healing*. *Archives of Surgery*, 135(11), 1265–1270. <https://doi.org/10.1001/archsurg.135.11.1265>