

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperpigmentasi merupakan suatu kelainan kulit akibat peningkatan jumlah melanin di epidermis dan dermis bagian atas.¹ Melanin merupakan pigmen pada kulit yang berperan sebagai penentu utama warna rambut, kulit, dan mata, serta memiliki peran penting dalam fotoproteksi dengan cara menyerap radiasi ultraviolet (UVR).² Hiperpigmentasi umumnya terjadi pada tipe kulit Fitzpatrick III sampai VI dan dapat memiliki dampak yang cukup besar pada kualitas hidup. Kelainan kulit hiperpigmentasi yang sering dijumpai dapat berupa hiperpigmentasi pasca inflamasi, melasma, *freckles*, dan lentigo solaris. Salah satu penyebab dari hiperpigmentasi yaitu pajanan terhadap sinar ultraviolet (UV).¹

Paparan sinar UV akan menstimulasi aktivitas enzim tirosinase dan peningkatan jumlah melanosit yang memproduksi melanin. Transfer melanosom dari melanosit menuju keratinosit akan meningkat, sehingga terjadi peningkatan jumlah melanin. Paparan radiasi ultraviolet yang berlebihan dapat menyebabkan pembentukan melanin yang berlebihan dan akumulasi jumlah melanin yang abnormal, sehingga menimbulkan bercak hiperpigmentasi yang menyebabkan gangguan estetika.³

Radiasi UV yang mencapai permukaan bumi terdiri dari sinar ultraviolet-A (UVA) sebanyak 95% dengan panjang gelombang 320 sampai 400 nm dan sinar ultraviolet-B (UVB) sekitar 5% dengan panjang gelombang 280 sampai 320 nm. Sinar UVB dapat memberikan efek pigmentasi yang lebih banyak bila

dibandingkan dengan UVA. Sinar UVB dapat menyebabkan hiperpigmentasi setelah 20 menit terpapar sinar ultraviolet.⁴

Kelainan kulit hiperpigmentasi sering terjadi pada orang-orang yang tinggal di daerah tropis. Di India, kelainan pigmen merupakan penyakit nomor tiga terbanyak setelah eksema dan infeksi jamur.⁵ Penelitian oleh Adil dkk. (India, 2017) menunjukkan 10,42% dari 68.345 pasien mengeluhkan kelainan pigmentasi. Melasma dan hiperpigmentasi paskainflamasi merupakan penyakit yang terbanyak dengan persentase masing-masing 33,63% dan 12,52%.⁶ Asditya dkk. (Surabaya, 2017) melakukan penelitian retrospektif tentang insiden melasma di RS dr. Soetomo Surabaya periode 2012-2014. Pada penelitian ini didapatkan insiden melasma sebanyak 5%.⁷ Di RS Dr. M. Djamil Padang, Yenny (Padang, 2020) pada tahun 2016-2018 melaporkan insiden melasma sebanyak 60 pasien atau 0,1 % dari total 560 pasien baru di poliklinik kulit dan kelamin.⁸

Kelainan pigmentasi secara kosmetik sangat merusak penampilan pasien dan dapat mempengaruhi kualitas hidup mereka. Yadev dkk. (India, 2018) melakukan penelitian pada 52 perempuan usia 19-48 tahun dengan kelainan pigmentasi di wajah, leher, lengan, dan kaki. Penelitian dilakukan dengan mengisi formulir *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), sebagian besar pasien (38,5%) menunjukkan efek sedang dan 34,6% memiliki efek yang sangat besar pada kualitas hidupnya.⁹ Praharsini dkk. (Indonesia, 2017) melaporkan dari 46 orang pasien melasma yang berobat ke Poliklinik Dermatologi dan Venereologi RSUP Sanglah Denpasar didapatkan rata-rata skor DLQI adalah 12,93.¹⁰ Penelitian diatas menunjukkan bahwa nilai DLQI memiliki pengaruh sangat besar terhadap

kehidupan pasien, sehingga diperlukan pengobatan untuk dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.

Pengobatan hiperpigmentasi dapat menggunakan *depigmenting agent*. *Depigmenting agent* merupakan bahan yang dapat menghambat tahap-tahap dalam proses pigmentasi kulit. Salah satu target mekanisme kerja *depigmenting agent* adalah penghambatan ekspresi gen enzim tirosinase pada proses transkripsi *messenger ribonucleic acid* (mRNA). Penurunan ekspresi gen melalui penghambatan 3 jalur sinyal *cyclic adenosin monophosphate* (cAMP), *wingless-type* (Wnt), dan *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) akan mempengaruhi pembentukan dan jumlah melanin.^{11,12}

Berbagai inhibitor tirosinase telah banyak diteliti dan digunakan sebagai *depigmenting agent*, seperti hidrokuinon, arbutin, asam kojik, asam azaleat, asam askorbat, dan asam *ellagic*.¹³ Hidrokuinon merupakan fenol dihidrat dengan dua turunan penting, yaitu monobenzil dan monometil eter dari hidrokuinon. Hidrokuinon secara kompetitif menghambat sintesis melanin dengan menghambat reaksi sulfhidril. Hidrokuinon merupakan terapi *gold standar* untuk pengobatan hiperpigmentasi. Konsentrasi hidrokuinon yang biasa digunakan sebesar 2-4%. Pemberian hidrokuinon dengan konsentrasi 2% dapat memberikan hasil yang baik untuk terapi hiperpigmentasi. Konsentrasi yang lebih tinggi juga memberikan hasil terapi yang baik, tetapi dapat menyebabkan iritasi.¹² Penggunaan hidrokuinon dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan efek samping seperti okronosis, selain itu sering menyebabkan kekambuhan apabila terapi dihentikan.¹³

Monteiro dkk. (Argentina, 2011) melakukan penelitian pada 329 pasien melasma dengan menggunakan krim asam azaleat 20% yang dibandingkan dengan

hidrokuinon 4%. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua pemberian krim.¹⁴ Adalatkah dkk. (Iran, 2015) melakukan penelitian pada 74 pasien melasma dengan menggunakan krim *flutamide* 1% yang dibandingkan dengan hidrokuinon 4%. Hasil penelitian menunjukkan krim *flutamide* 1% sama efektifnya dengan krim hidrokuinon 4%.¹⁵ Puspitasari (Denpasar, 2017) melakukan penelitian pada 28 ekor marmot dengan menggunakan krim ekstrak teh hijau 20% dan hidrokuinon 4%. Hasil penelitian menunjukkan pemberian krim ekstrak teh hijau 20% sama efektif dengan hidrokuinon 4% dalam mencegah peningkatan jumlah melanin kulit marmot yang dipajan sinar UVB.¹⁶ Berdasarkan beberapa penelitian diatas, peneliti menggunakan hidrokuinon 4% sebagai pembanding terapi, maka penulis juga menggunakan konsentrasi hidrokuinon 4% pada penelitian ini.

Inhibitor tirosinase dapat berasal dari bahan alami, terutama bahan alami yang mengandung senyawa fenol.¹⁷ Senyawa fenol memiliki kemampuan depigmentasi kulit yang bekerja dengan cara menghambat aktivitas tirosinase secara langsung pada proses melanogenesis. Senyawa fenol dari bahan alami dapat ditemukan pada batang, daun, dan bunga tanaman.¹⁸ Salah satu tanaman yang mengandung fenol dan banyak diteliti saat ini di bidang kesehatan yaitu bunga telang (*Clitoria ternatea L.*). Bunga telang merupakan tanaman merambat menahun yang tergolong dalam famili *Fabaceae* atau polong-polongan. Tanaman ini tumbuh menyebar di berbagai belahan dunia beriklim tropis dan subtropis. Bunga telang memiliki kandungan fitokimia yang memiliki efek depigmentasi kulit, yaitu fenol (flavonoid, asam fenolat, tanin, dan antrakuinon), terpenoid (triterpenoid, saponin tokoferol, fitosterol), dan alkaloid. Bunga telang memiliki tiga warna, yaitu putih,

ungu, dan biru. Bunga telang berwarna biru mengandung flavonoid yang lebih tinggi dibandingkan warna putih dan ungu.¹⁹

Andriani dkk. (Surakarta, 2018) melakukan penelitian mengenai penetapan kadar senyawa fenolik pada bunga telang. Bunga telang diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol. Kadar fenolik total ditetapkan dengan spektrofotometri UV dengan pereaksi *folin ciocalteau*. Prinsip dari metode ini adalah terbentuknya senyawa kompleks berwarna biru dari fosfomolibdat dan fosfotungstat yang direduksi senyawa fenolik dalam suasana basa yang dapat diukur secara spektrofotometri. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa bunga telang mengandung senyawa fenolik sebesar 19,43 mg/g sampel.²⁰ Cahyaningsih dkk. (Denpasar, 2019) melaporkan bahwa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol *C. ternatea* adalah flavonoid, saponin, terpenoid, dan tanin. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan elmasonik dengan pelarut etanol 80%. Aktivitas antioksidan ekstrak etanol 80% bunga telang ditentukan dengan metode *2,2-difenil-1-pikrilhidrazil* (DPPH) secara spektrofotometri *ultraviolet-visible* (Uv-Vis). Penelitian ini juga menyebutkan bahwa aktivitas antioksidan *C. ternatea* digolongkan kategori kuat dengan nilai *Inhibition Concentration* 50% (IC50) sebesar 87,86 ppm, sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa fitokimia bunga telang memiliki kandungan antioksidan yang kuat.²¹

Senyawa flavonoid memiliki aktivitas inhibitor tirosinase dan pengikat Cu, di mana gugus hidroksil pada cincin A dan B menghambat kerja enzim tirosinase. Selain itu, tanaman yang mempunyai aktivitas antioksidan yang kuat juga memiliki aktivitas antitirosinase yang kuat.²² Beberapa tanaman yang telah dilakukan uji

aktivitas inhibitor tirosinase, antara lain kulit batang pohon nangka, buah malaka, dan buah belimbing wuluh.²³ Penelitian yang dilakukan oleh Lu dkk. (China, 2019) melaporkan bahwa ekstrak flavonoid dari daun *Dendrobium officinale* mampu menghambat aktivitas tirosinase yang diukur secara spektrofotometri.²⁴

Penilaian potensi *depigmenting agent* dapat dilakukan melalui beberapa protokol. Penilaian yang dilakukan berupa *in vitro*, *in vivo*, dan uji klinis. Penelitian *in vitro* pada *cell line melanoma* telah banyak dilakukan untuk meneliti suatu *depigmenting agent*, tetapi kurang dapat menggambarkan keadaan kulit yang sebenarnya.²⁵ Risa A (Padang, 2021) menggunakan *cell line melanoma* B1f610 dalam menilai efektivitas inhibitor tirosinase ekstrak bunga telang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai rerata ekspresi gen enzim tirosinase setelah masa inkubasi selama 24 jam yang paling tinggi terdapat pada kelompok dengan konsentrasi 100 μ M sebesar 1,250.²⁶ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Risa A dapat disimpulkan bahwa ekstrak bunga telang memiliki efektivitas inhibitor tirosinase, sehingga hal ini menjadi dasar bagi penulis untuk melanjutkan penelitian pada hewan coba.

Penelitian secara *in vivo* biasanya menggunakan mamalia sebagai hewan coba untuk mengevaluasi efektivitas dan toksisitas zat yang diberikan. Beberapa model hewan seperti mencit, *zebrafish*, marmot dan babi Yucatan sering digunakan karena memiliki morfologi dan fungsi yang menyerupai kulit manusia. Namun, *zebrafish* dan babi Yucatan sulit didapat dan harganya cukup mahal.²⁵ Puspitasari dkk (Denpasar, 2017) menggunakan marmot jantan dalam menilai efektivitas inhibisi melanin pada ekstrak teh hijau. Penelitian ini menggunakan marmot jantan untuk menghindari hasil penelitian yang bias akibat pengaruh hormon estrogen.¹⁶

Herlianez J (Padang, 2021) juga menggunakan marmot untuk menilai efektivitas inhibisi melanin pada ekstrak katekin gambir. Penelitian ini dilakukan dengan pemberian krim ekstrak katekin 4% pada kelompok ketiga, hidrokuinon 4% pada kelompok kedua, dan krim dasar pada kelompok pertama (kontrol). Masing-masing kelompok terdiri dari 9 ekor marmot jantan dan dilakukan penyinaran dengan sinar UVB sebelum dilakukan pengolesan krim. Hasil penelitian menunjukkan bahwa krim ekstrak katekin gambir 4% berpengaruh terhadap jumlah melanin kulit marmot yang dipapar sinar UVB. Pemberian krim ekstrak katekin gambir 4% memiliki efektivitas yang sama dengan krim hidrokuinon 4% dalam mencegah peningkatan jumlah melanin kulit marmot yang dipapar sinar UVB.²⁷ Berdasarkan kedua penelitian tersebut, maka menjadi alasan penulis menggunakan marmot sebagai hewan coba penelitian.

Penelitian yang dilakukan oleh Magdalena dkk (Sumedang, 2017) menyatakan bahwa formulasi dalam bentuk krim merupakan sediaan yang baik untuk antihiperpigmentasi pada kulit. Penelitian ini menggunakan ekstrak kulit buah delima (*Punica granatum L.*), kemudian dibuat formulasi sediaan krim antihiperpigmentasi, evaluasi fisik sediaan, pengujian aktivitas penghambatan tirosinase, pengujian cemar mikroba, dan uji iritasi sediaan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah delima dapat diformulasikan menjadi krim antihiperpigmentasi yang baik, efektif, dan aman. Sediaan krim dengan berbagai konsentrasi ekstrak kulit buah delima (0,5% dan 1%) efektif menghambat enzim tirosinase dengan nilai *Inhibition Concentration 50* (IC₅₀) berturut-turut sebesar 363 ppm dan 290 ppm.²⁸ Disamping itu, penelitian yang dilakukan oleh Herlianez J (Padang, 2021) juga menggunakan krim pada marmot untuk menilai efektivitas

inhibisi melanin pada ekstrak katekin gambir.²⁷ Hal ini karena penyebaran dari krim yang merata dan mudah dibersihkan, khususnya krim emulsi minyak dalam air. Hal tersebut alasan bagi penulis untuk menggunakan krim sebagai sediaan flavonoid bunga telang.

Indrayani KE (Yogyakarta, 2020) melakukan penelitian untuk mengetahui konsentrasi optimum ekstrak etanol *Clitoria ternatea L.* sebagai efek antiinflamasi terhadap edema kulit punggung mencit betina galur Swiss yang terinduksi karagenin. Penelitian ini menggunakan mencit betina usia 2-3 bulan yang dibagi menjadi lima kelompok perlakuan, yaitu kelompok I (kontrol karagenin), kelompok II (kontrol voltaren), kelompok III, IV, dan V (krim ekstrak bunga telang konsentrasi 0,5%; 1%; dan 1,5%). Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol *Clitoria ternatea L.* memiliki efek antiinflamasi topikal setara dengan kelompok voltaren. Persentase penghambatan inflamasi ekstrak *Clitoria ternatea L.* dari konsentrasi 1% dan 1,5% adalah 50,75% dan 67,28%.²⁹ Hal inilah yang menjadi dasar bagi penulis untuk menggunakan krim ekstrak flavonoid dengan konsentrasi 1,5%.

Berbagai penelitian telah dilakukan dalam menilai aktivitas antioksidan flavonoid bunga telang, namun hingga saat ini penulis belum menemukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak flavonoid bunga telang terhadap melanin. Penelitian ini akan dilakukan dengan membandingkan pengaruh pemberian krim ekstrak flavonoid bunga telang 1,5% dan hidrokuinon 4% terhadap jumlah melanin pada kulit marmot yang telah disinari dengan sinar UVB. Krim flavonoid tersebut berasal dari bunga telang yang berwarna biru.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah krim ekstrak flavonoid bunga telang 1,5% berpengaruh terhadap jumlah melanin pada kulit marmot yang terpapar sinar UVB?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian krim ekstrak flavonoid bunga telang 1,5% terhadap jumlah melanin pada kulit marmot yang terpapar sinar UVB.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui jumlah melanin pada pemberian krim ekstrak flavonoid bunga telang 1,5%.
2. Mengetahui jumlah melanin pada pemberian krim hidrokuinon 4% terhadap jumlah melanin.
3. Mengetahui perbandingan jumlah melanin pada pemberian krim ekstrak flavonoid bunga telang 1,5% dan hidrokuinon 4%.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat penelitian di bidang ilmu pengetahuan

1. Menambah pengetahuan tentang peranan krim ekstrak flavonoid bunga telang 1,5% sebagai *depigmenting agent*.
2. Apabila terbukti berpengaruh terhadap jumlah melanin, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai penelitian dasar dalam melakukan penelitian lanjutan dan intervensi (uji klinis) dengan pemberian secara topikal krim ekstrak flavonoid bunga telang 1,5%.

1.4.2 Manfaat untuk praktisi kesehatan

Apabila terbukti, penelitian ini dapat menambah wawasan bahwa krimekstrak flavonoid bunga telang 1,5% dapat memengaruhi proses melanogenesis.

