

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Hipermelanosis atau pembentukan melanin yang berlebihan dapat menyebabkan terjadinya hiperpigmentasi pada kulit. Hiperpigmentasi adalah suatu kelainan kulit yang disebabkan oleh pembentukan melanin yang berlebihan pada lapisan kulit epidermis dan dermis bagian atas. Melanin yang merupakan pigmen, memainkan peran penting dalam melindungi kulit dari efek berbahaya lingkungan seperti radiasi ultraviolet (UVR). Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi pigmentasi kulit (warna kulit) yaitu, proses sintesis melanin di dalam sel melanosit, transfer melanosom ke keratinosit dan degradasi melanosom.¹ Hiperpigmentasi umumnya terjadi pada tipe kulit yang lebih gelap seperti tipe kulit Fitzpatrick III-VI, dan hal ini dapat memiliki dampak terhadap kualitas hidup.²

Pigmentasi kulit adalah salah satu fenotipe yang sangat bervariasi antara populasi. Dimana pola geografis dan pigmentasi kulit menunjukkan korelasi yang kuat dengan garis lintang dan intensitas radiasi ultraviolet (UVR).³ Sebagai contoh, pigmentasi kulit yang lebih gelap cenderung ditemui di daerah khatulistiwa dan tropis (Afrika Sub-Sahara, Asia Selatan, Australia dan Melanesia) dimana tingkat radiasi sinar ultraviolet lebih tinggi dibandingkan daerah yang jauh dari khatulistiwa.⁴

Kelainan pigmentasi secara kosmetik sangat mengganggu bagi pasien dan memengaruhi kualitas hidup. Pigmentasi yang didapat (*acquire pigmentation*) dapat disebabkan oleh berbagai kondisi dermatologis. Gangguan pigmen seperti melasma, vitiligo, lentigo, hiperpigmentasi paska inflamasi, dan hipomelanosis gutata idiopatik, telah menunjukkan dampak negatif yang signifikan terhadap kualitas hidup seseorang.⁵ Yadav *et al.* (India, 2018) melakukan penelitian dengan sampel 52 perempuan berusia 19-48 tahun dengan kelainan hiperpigmentasi, kemudian pasien diminta mengisi kuersioner *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Sebanyak 38.5% pasien menunjukkan efek sedang terhadap kualitas hidup mereka dan 34,6% menunjukkan gangguan kualitas hidup yang berat.⁶

Kelainan hiperpigmentasi tercatat sebagai salah satu 11 kondisi kulit tersering yang dikeluhkan ke dermatologis pada populasi di Asia, dengan angka visitasi sebanyak 24.7 juta kasus pertahun.⁷ Penelitian oleh Du *et al.* (China, 2022) melakukan penelitian terhadap masalah kulit tersering yang dialami oleh wanita di Indonesia dengan sampel 419 wanita dengan usia 20-60 tahun. Hasil penelitian ditemukan, melasma merupakan masalah kulit wajah yang paling tinggi angka prevalensinya, dimana kelompok usia 40-60 tahun didapatkan 100% sampel mengalami melasma.⁸ Di RS Dr. M. Djamil Padang, Salim (Indonesia, 2018) melaporkan insidensi melasma sebanyak 64 pasien atau 0,61% dari sebanyak 10.548 pasien baru dari periode 2012-2015 di poliklinik dermatologi dan venereologi.⁹

Tatalaksana lini pertama untuk hiperpigmentasi saat ini terdiri dari formulasi topikal agen seperti hidrokuinon, asam azaleat, asam retinoat, asam glikolat, dan krim kombinasi. Terapi Lini kedua dengan penambahan terapi oral seperti asam traneksamat dan *chemical peeling*, serta terapi lini ketiga berupa terapi laser dan IPL (*intense pulse light*) yang diberikan di bawah pengamatan ahli profesional.^{10,11} Namun, terapi ini menimbulkan keterbatasan tertentu dan memiliki efek samping seperti eritema, pengelupasan, kulit menjadi sangat kering dan atrofi kulit serta tingkat efektivitas yang kurang memuaskan.¹⁰

Saat ini terapi kombinasi dan penambahan terapi adjuvan dalam penatalaksanaan masalah hiperpigmentasi kian berkembang pesat. Kekurangan dari terapi konvensional memberikan ruang untuk penelitian lebih lanjut tentang terapi adjuvan baru untuk mengelola kelainan hiperpigmentasi. Saat ini eksplorasi potensi fitokimia sangat berkembang dalam bidang dermatologi, selain efektif dan menawarkan produk yang alami, bahan aktif dari fitokimia yang mengandung antioksidan diharapkan dapat menawarkan pilihan terapi yang aman, efektif serta minimal efek samping.^{12,13}

Senyawa fenol pada fitokima telah diketahui memiliki kemampuan depigmentasi kulit yang bekerja dengan cara menghambat kerja enzim tirosinase yang berperan dalam proses melanogenesis. Bahan alam berupa tanaman sebagai sumber fitokimia alami dengan sifat biologis yang beragam dan merupakan polifenol utama dari kerajaan tumbuhan, tersebar luas dalam buah-buahan,

sayuran, sereal, dan minuman yang kita konsumsi setiap hari. Senyawa bioaktif ini, flavonoid mewakili kelas alami yang sangat besar dengan kategori yang berbeda seperti flavon, flavonol, isoflavon, flavan, flavanon, dan kalkon yang menampilkan aktivitas antioksidan dan penghambat tirosinase.^{13,14,15}

Penelitian identifikasi pengaruh flavonoid sebagai agen penghambat aktivitas tirosinase telah dilakukan, penelitian yang dilakukan oleh Veroci *et al.* (Indonesia, 2021) berupa penelitian *in vitro cell line mouse melanoma B16F10* ditemukan berpengaruh terhadap penghambatan tirosinase oleh senyawa flavonoid kuat yaitu kuersetin dari ekstrak kulit bawang merah dengan konsentrasi 0.1 µg -10µg.¹⁵ Kuersetin adalah suatu bioflavonoid yang termasuk dalam kelas flavanol, suatu flavonoid kuat. Sumber alami kuersetin dapat berasal dari sayuran, buah-buahan, dan biji-bijian. Bioflavonoid ini banyak dijumpai pada gandum, bawang merah, daun singkong, beet, apel, buah beri, anggur dan berbagai buah sitrus seperti jeruk, lemon dan jeruk bali.¹⁶

Studi yang dilaporkan oleh Takeyama *et al.* (Jepang, 2004) menemukan bahwa kuersetin tidak hanya memiliki efek penghambatan terhadap tirosinase. Pada konsentrasi kuersetin dari 20-50 µM, melanin ditemukan menurun. Sedangkan konsentrasi di kisaran 50–100 µM, kandungan melanin menurun dan sitotoksitas meningkat.¹⁷

Efektivitas dan potensi kuersetin hingga saat ini masih terus dieksplorasi. kuersetin telah ditemukan memiliki efektifitas yang sangat luas, yaitu sebagai agen anti-inflamasi, anti-aging, anti-kanker, anti-proliferatif, penyembuhan luka,

hingga efek anti-bakteri.^{18–23} Studi secara *in vivo* untuk penilaian potensi agen depigmentasi biasanya dapat dilakukan dengan studi menggunakan hewan coba. Beberapa hewan model yang dapat digunakan untuk mengevaluasi efektivitas agen depigmentasi dari suatu zat biasanya adalah mencit hitam C57, mencit tidak berambut SKH-2, marmot, zebrafish dan babi Yucatan. Hewan-hewan tersebut jinak, dan memiliki morfologi dan fungsi kulit yang mirip dengan kulit manusia.²⁴

Ketebalan epidermis manusia adalah 70–120 µm, sementara ketebalan epidermis tikus kurang dari 25 µm dan ketebalan epidermis marmut adalah 96 µm. Ketebalan dermis manusia adalah 1000–2000 µm, sedangkan ketebalan dermis marmut adalah 1150–1140 µm. Ketebalan kulit tikus jauh lebih rendah

dibandingkan dengan manusia, sedangkan ketebalan kulit marmut lebih mendekati ketebalan kulit manusia. Pemilihan marmut dengan usia 8-12 minggu memiliki persamaan dengan dewasa muda usia 24-26 tahun. Oleh karena itu, marmut sangat diutamakan untuk penelitian eksperimental pada gangguan metabolisme pigmen kulit.²⁵

Saiful *et al.* (Indonesia, 2021) melakukan penelitian dengan marmut jantan. Penelitian dilakukan untuk menilai pengaruh pemberian krim katekin gambir (*Uncaria gambir roxburgh*) terhadap jumlah melanin pada kulit marmut yang terpapar dengan sinar ultraviolet B. Marmut dibagi berdasarkan kelompok perlakuan dimana kulit punggung marmut di cukur dan dipapar dengan sinar ultraviolet B, dengan Intensitas UVB total 390 mJ/cm² yang terpapar secara konsisten selama tiga kali seminggu selama 2 minggu penuh. Kemudian krim ekstrak katekin gambir 4% diaplikasikan ke punggung marmut. Marmut kemudian di biopsi kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia dengan pewarnaan Masson-fontana. Hasil menunjukkan krim ekstrak katekin gambir memiliki pengaruh terhadap penurunan jumlah melanin kulit marmut.²⁶

Berbagai penelitian saat ini terus dilakukan untuk menilai pengaruh kuersetin pada proses melanogenesis, namun penelitian yang dilakukan masih dalam tahap *in vitro*. Penelitian terhadap kuersetin secara *in vivo* masih sangat terbatas. Saat ini penelitian *in vivo* khususnya untuk mengetahui pengaruh kuersetin terhadap melanogenesis masih belum diteliti.

Satu penelitian eksperimental terhadap kuersetin *in vivo* oleh Maramaldi *et al.* (Italia, 2016) melakukan *single-blind study* dengan menggunakan krim campuran kuersetin dengan konsentrasi 1%. Peneliti menilai efektivitas krim Querseva® 1% fosfolipid dengan kandungan kuersetin 1%, *citric acid* 0,1% dan polifenol 0,1% terhadap peradangan kulit yang disebabkan oleh berbagai rangsangan, termasuk radiasi UV, rangsangan akibat larutan histamin, dan rangsangan dengan kontak iritan kimia, pada 30 relawan sehat. Hasil menunjukkan penurunan eritema setelah paparan UV, penurunan inflamasi, dan peningkatan hidrasi kulit.¹⁴ Hingga saat makalah ini ditulis, penulis belum menemukan

penelitian mengenai pengaruh pemberian krim kuersetin dan konsentrasinya terhadap jumlah melanin.

Berdasarkan data yang telah dipaparkan diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian krim kuersetin terhadap jumlah melanin pada kulit marmot yang disinari dengan sinar ultraviolet B. Kuersetin yang digunakan merupakan kuersetin ($C_{15}H_{10}O_{11}$) dari tanaman singkong (*M.esculenta*) dengan kemurnian $\geq 95\%$ yang telah memiliki *certificate of analysis* (COA), yang didapatkan dari Laboratorium Biota Sumatera, kemudian dijadikan krim dengan konsentrasi 2%, 4% dan 6% dan melihat pengaruh masing-masing dosis kuersetin dalam menurunkan jumlah melanin pada kulit hewan coba.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat pengaruh pemberian krim kuersetin 2%,4% dan 6% terhadap jumlah melanin pada kulit marmot yang terpapar sinar ultraviolet B?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian krim kuersetin terhadap jumlah melanin pada kulit marmot yang terpapar sinar ultraviolet B.

1.3.2 Tujuan khusus

- Mengetahui pengaruh pemberian krim kuersetin 2% terhadap jumlah melanin pada kulit marmot yang terpapar sinar ultraviolet B.
- Mengetahui pengaruh pemberian krim kuersetin 4% terhadap jumlah melanin pada kulit marmot yang terpapar sinar ultraviolet B.
- Mengetahui pengaruh pemberian krim kuersetin 6% terhadap jumlah melanin pada kulit marmot yang terpapar sinar ultraviolet B.

1.4. Manfaat penelitian

- 1.4.1 Menambah pengetahuan tentang peranan krim kuersetin terhadap jumlah melanin pada kulit marmot.
- 1.4.2 Apabila terbukti berpengaruh terhadap jumlah melanin pada kulit marmot, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai penelitian dasar dalam melakukan penelitian lanjutan pre-klinis.

Penelitian ini dapat memberikan informasi kepada praktisi klinis kesehatan lainnya bahwa krim kuersetin memiliki potensi dalam mempengaruhi jumlah melanin.

