

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kelainan hiperpigmentasi masih merupakan permasalahan bagi dokter dan pasien, yang tercatat sebagai kondisi kulit tersering ke 11 yang dikeluhkan ke dermatologis pada populasi di Asia, dengan angka kunjungan sebanyak 24.7 juta kasus pertahun.¹ Kelainan hiperpigmentasi yang tersering dijumpai dapat berupa hiperpigmentasi pasca inflamasi, melasma, *freckles*, lentigo solaris dan makula *café au lait*.² Penelitian oleh Du dkk. (Indonesia, 2022) terhadap 419 wanita mengenai masalah kulit tersering pada wanita di Indonesia. Prevalensi tertinggi adalah melasma sebanyak 100% pada kelompok usia 40-60 tahun.³ Penelitian oleh Yenny dkk. (Indonesia, 2020) melaporkan insidensi sebanyak 64 pasien atau 11% dari sebanyak 560 pasien baru dari periode 2016-2018 di Poliklinik Dermatologi Venereologi dan Estetika di RS Dr. M. Djamil Padang.⁴

Pada populasi tipe kulit *Fitzpatrick skin* III-IV, terutama kelainan hiperpigmentasi di wajah merupakan kekhawatiran yang paling umum dan banyak datang ke dokter.⁵ Gangguan pigmentasi, terutama pada wajah, dapat memengaruhi pasien baik secara emosional maupun psikologis, sehingga memengaruhi kepercayaan diri serta memperburuk kualitas hidup.^{5,6} Penelitian oleh Hamdani dkk. (Medan, 2017), pada Posyandu di Medan Labuhan dengan menggunakan DLQI, ditemukan bahwa kelainan pigmentasi pada wajah sangat memengaruhi kualitas hidup yang berat 54% dan tingkat sedang sebesar 21%.⁷

Hiperpigmentasi dapat disebabkan oleh berbagai faktor internal termasuk perubahan genetik, hormonal, inflamasi dan eksternal yaitu paparan sinar ultraviolet (UV). Pigmentasi diatur oleh proses biologis yang melibatkan produksi pigmen kulit yang disebut melanin, diproduksi oleh melanosit di berbagai lapisan kulit. Perubahan produksi melanosit atau distribusi melanin mengakibatkan gangguan hiperpigmentasi kulit.⁸ Kelainan pigmentasi melanin dibedakan menjadi dua jenis, yaitu hipermelanosis dan hipomelanosis, berdasarkan jumlah melanin pada kulit. Beberapa faktor yang memengaruhi pigmentasi kulit (warna

kulit), yaitu proses pembentukan melanin di dalam sel melanosit, transfer melanosom ke keratinosit dan degradasi melanosom.⁹

Proses pigmentasi kulit pada manusia umumnya akibat respon terhadap paparan sinar UV, yang akan menstimulasi aktivitas enzim tirosinase dan meningkatkan jumlah melanosit yang memproduksi melanin. Transfer melanosom dari melanosit menuju keratinosit juga akan meningkat, sehingga terjadi peningkatan jumlah melanin. Paparan sinar UV yang berlebihan dapat menyebabkan sintesis melanin yang berlebihan dan akumulasi jumlah melanin yang abnormal, sehingga menimbulkan bercak hiperpigmentasi.²

Pengobatan lini pertama untuk hiperpigmentasi terdiri atas formulasi agen topikal yang dapat digunakan sebagai monoterapi atau dikombinasi, seperti hidrokuinon 2-4%, asam azaleat, asam retinoat, asam glikolat, *niacinamide*, arbutin dan asam kojik. Terapi lini kedua dianjurkan apabila pigmentasi meliputi daerah yang lebih luas dan sampai ke dermis yaitu dengan penambahan pengobatan sistemik seperti asam traneksamat dan antioksidan yaitu *glutation* dan asam askorbat. Terapi lini ketiga adalah tindakan berupa *chemical peeling*, terapi laser, *energy based devices* dan *skin needling*.^{8,10}

Hidrokuinon merupakan terapi *gold standart* sebagai antihiperpigmentasi. Konsentrasi hidrokuinon yang direkomendasikan sebesar 2-4%.^{11,12} Penelitian oleh Puspitasari dkk. (Denpasar, 2017) pada 28 ekor marmot dengan menggunakan krim ekstrak teh hijau 20% dan hidrokuinon 4%, menunjukkan bahwa pemberian krim ekstrak teh hijau 20% sama efektif dengan hidrokuinon 4% dalam mencegah peningkatan jumlah melanin kulit marmot yang terpapar sinar ultraviolet B (UVB).¹³ Berdasarkan hal tersebut, maka penulis menggunakan konsentrasi hidrokuinon 4% sebagai pembanding terapi pada penelitian ini.

Penggunaan hidrokuinon memiliki berbagai efek samping antara lain berupa gatal ringan sampai rasa terbakar, eritema, dermatitis kontak iritan dan alergi, hipopigmentasi sementara, dan hiperpigmentasi pasca inflamasi. Penggunaan jangka panjang lebih dari 1 tahun dan konsentrasi yang lebih tinggi dari 4% yaitu 5-8% juga dikaitkan dengan okronosis eksogen, *pigmented colloid milia*, perubahan warna kuku dan gangguan penyembuhan luka.^{14,15} Durasi pengobatan yang lama mulai dari beberapa bulan hingga bertahun-tahun dapat

menyebabkan rendahnya kepatuhan dan kepuasan pasien. Angka perbaikan penggunaan hidrokuinon 76,9%, asam azaleat 69% dan asam kojik 55%, sedangkan angka kekambuhan penggunaan hidrokuinon juga tinggi yaitu 80%.^{8,16-8} Oleh karena itu, terapi efektif untuk mengatasi hiperpigmentasi masih menjadi tantangan sehingga memberikan ruang lingkup untuk penelitian lebih lanjut tentang alternatif baru untuk mengelola hiperpigmentasi terutama herbal yang tersedia di Indonesia.⁸ Beberapa terapi baru diantaranya adalah fitokimia yang merupakan senyawa alami yang diekstrak dari tumbuhan saat ini berkembang dengan sangat pesat.⁸

Beberapa penghambat tirosinase telah dikembangkan dari tanaman obat, namun masih banyak dalam tahap penelitian. Berbagai tanaman obat yang telah dilaporkan dapat digunakan sebagai agen antihiperpigmentasi, yaitu lidah buaya, kunyit (*Curcuma longa*), temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*), green tea (*Camellia sinensis (L.) Kuntze*), akar manis (*Glycyrrhiza glabra L*), mulberry dan daun wangen (*Olex psittacorum (Willd.)*).¹⁹⁻²² Penelitian mulberry dan daun wangen menunjukkan aktivitas antioksidan yang rendah dengan *inhibition concentration* (IC50) 50 dan 41,98 jika dibandingkan dengan IC50 pada hidrokuinon yaitu 5,5.^{12,21} Penelitian pada temulawak sebagai antihiperpigmentasi masih sangat terbatas jika dibandingkan dengan tanaman obat yang lain.²³ Temulawak adalah tanaman yang berasal dari *famili zingiberaceae*. Penelitian Aprilliani dkk. (Indonesia, 2018) yang meneliti penghambatan enzim tirosinase pada *famili zingiberaceae* seperti daun kunyit (13,67%), temulawak (15,51%), kapulaga (12,34%), kencur (14,16%) dan daun lengkuas (11,68%). Hasil menunjukkan bahwa temulawak (*Curcuma xanthorrhiza/ C. Xanthorrhiza*) memiliki persentase inhibisi aktivitas tirosinase cukup tinggi.²⁴

Curcuma xanthorrhiza (famili: Zingiberaceae) adalah tanaman asli Indonesia yang bernilai tinggi dan dikenal secara lokal sebagai temulawak atau kunyit Jawa.²⁵ Tanaman ini terutama dibudidayakan di Indonesia dan negara-negara Asia Tenggara lainnya seperti Malaysia, Thailand, Vietnam dan Filipina. Pada tahun 2019, *C. xanthorrhiza* dibudidayakan di Indonesia secara masif dengan luas panen lebih dari 13.042.873 m² menghasilkan hasil sebesar 29.637.119 kg.^{25,26}

Temulawak yang merupakan tanaman asli Indonesia ditetapkan sebagai tanaman obat unggulan oleh Menteri Kesehatan Republik Indonesia dalam rangka Hari Kesehatan Nasional ke-59 pada 9 November 2023. Penetapan temulawak sebagai tanaman obat tradisional unggulan Indonesia didasarkan pada banyaknya kandungan yang bermanfaat sebagai antiinflamasi, antibakteri, antioksidatif, neuroprotektif, nefroprotektif, antitumor, dan hepatoprotektif.²⁵ Penetapan ini, diharapkan kedepannya dapat mengupayakan pengembangan dan riset kandungan dalam tanaman temulawak terus dilakukan agar lebih banyak mendapatkan manfaat kesehatan yang didapatkan.²⁷

Menurut Badan Pusat Statistik (BPS) pada 2021, Indonesia menghasilkan temulawak sebanyak 33,28 juta kilogram (kg), jumlah tersebut naik 20,7% dari tahun sebelumnya yang sebanyak 26,74 juta kg. Sumatera Barat termasuk dalam 10 Provinsi penghasil temulawak terbesar di Indonesia, yaitu sebanyak 132,73 ribu kg. Hasil produksi temulawak di Kota Padang paling banyak dibandingkan daerah lainnya di provinsi Sumatera Barat, yaitu pada tahun 2022, hasil panen temulawak di Kota Padang adalah sebesar 1.512 kilogram.²⁸

Kurkumin (*1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadiena-3,5-dione*), disebut juga *diferuloylmethane*, merupakan polifenol alami utama yang ditemukan pada rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dan *Curcuma spp* lain termasuk temulawak (*C. xanthorrhiza*).²⁹ Ekstrak temulawak mengandung kurkumin yang lebih banyak dibandingkan kunyit, yaitu sebanyak 1,0863 g/100g untuk *C. xanthorrhiza* dan 0,0175 g/100g untuk *C. longa*.³⁰ Oleh karena alasan diatas, penelitian ini menggunakan kurkumin yang berasal dari temulawak.

Aktivitas farmakologi temulawak disebabkan oleh kandungan metabolit sekundernya termasuk *xanthorrhizol* dan kurkumin. Metabolit sekunder yang memberikan warna kuning pada rimpang temulawak adalah kurkumin.²⁵ Jenis kurkuminoid yang terkandung dalam rimpang temulawak antara lain kurkumin, demetoksikurkumin (DMC), dan bisdemetoksikurkumin (BDMC).³¹

Penilaian potensi agen antihiperpigmentasi secara *in vivo* dapat dilakukan melalui penelitian menggunakan hewan percobaan. Beberapa hewan model yang dapat digunakan untuk mengevaluasi efektivitas agen antihiperpigmentasi dari suatu zat antara lain mencit hitam C57, mencit tidak berambut SKH-2, marmot

berwarna coklat, *zebrafish* dan babi Yucatan. Namun, banyak penelitian yang menggunakan hewan marmot yang terpapar sinar UVB untuk menilai efek antihiperpigmentasi. Hewan marmot bersifat jinak, memiliki morfologi dan fungsi kulit yang mirip dengan kulit manusia. Pada penelitian ini dipilih marmot jantan karena tidak dipengaruhi oleh perubahan siklus reproduksi atau hormon yang lebih bervariasi pada betina.³²⁻³⁴

Penelitian oleh Sugiharto dkk. (Indonesia, 2016) meneliti aktivitas antioksidan pada kurkumin dengan nilai IC50 kurkumin sebanyak 16,05 µg/ml sedangkan, asam kojik adalah 63,8 µg/ml, sehingga kurkumin berpotensi mengurangi hiperpigmentasi dengan efek toksisitas rendah pada sel B16-F1.³⁵

Penelitian *in silico* oleh Wilapangga (Indonesia, 2023) memprediksi aktivitas farmakokinetik dan toksisitas dengan menggunakan *software Molegro Virtual Docker*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa energi ikatan kurkumin sebesar -142.766 kkal/mol dan asam kojik= -60.6899kkal/mol. Disimpulkan bahwa kurkumin lebih baik dibandingkan dengan asam kojik, oleh sebab itu, kurkumin dapat direkomendasikan sebagai bahan untuk antihiperpigmentasi.³⁶

Penelitian oleh Reti (Indonesia, 2023) meneliti temulawak pada konsentrasi 6,25 µg/ml; 12,5 µg/ml; 25 µg/ml dan 50 µg/ml. Hasilnya didapatkan reduksi kadar tirosinase dan reduksi melanin paling baik pada konsentrasi 50 µg/ml. Penelitian ini juga menemukan bahwa ekstrak temulawak menghambat pembentukan melanin melalui reduksi dari transkripsi *microphthalmia associated transcription factor* (MITF) pada sel melanoma b16. Konsentrasi temulawak pada penelitian Reti (Indonesia, 2023) tidak dapat dianalogikan ke dalam persentase untuk formulasi topikal.³⁷

Saat ini, formulasi topikal kurkumin sebagai antihiperpigmentasi belum ada yang meneliti, namun beberapa penelitian sebelumnya terdapat formulasi topikal yang pernah diteliti yaitu kurkumin gel 1% untuk psoriasis, gel 2% untuk *oral submucous fibrosis*, gel 2% untuk periodontitis kronik, 4% untuk radiodermatitis, 5% untuk alopecia androgenik dan gel 12% untuk skar hipertropik.^{38,39} Pada penelitian ini dipilih dosis berdasarkan penelitian sebelumnya yang meneliti dengan targetnya pada kulit, sehingga penelitian ini menggunakan krim kurkumin dengan persentase 1%, 4% dan 5%. Kurkumin

cenderung larut dalam pelarut organik seperti minyak dan alkohol, yang membuatnya lebih cocok untuk krim daripada gel atau serum, yang biasanya berbasis air.⁴⁰ Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan sediaan kurkumin berupa krim.

Krim kurkumin sebagai antihiperpigmentasi memang sudah beredar di Indonesia, namun belum ada konsentrasinya dan krim yang beredar sudah berupa campuran sehingga belum ada yang murninya. Hingga saat ini, penulis belum menemukan penelitian mengenai pengaruh pemberian krim kurkumin dan konsentrasi yang efektif terhadap jumlah melanin sebagai antihiperpigmentasi. Berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik melakukan penelitian kurkumin untuk mencari dosis yang efektif sebagai antihiperpigmentasi.

Pada penelitian ini akan menilai pengaruh pemberian krim kurkumin temulawak terhadap jumlah melanin pada kulit marmot yang terpapar dengan sinar ultraviolet B. Kurkumin pada penelitian ini merupakan kurkumin murni dari temulawak yang telah memiliki *certificate of analysis* (COA), yang didapatkan dari Laboratorium Biota Sumatera, kemudian dijadikan krim di Fakultas Farmasi Universitas Andalas.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat pengaruh pemberian krim kurkumin temulawak terhadap jumlah melanin pada kulit marmot yang terpapar sinar ultraviolet B?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

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

1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1. Mengetahui pengaruh pemberian krim kurkumin temulawak 1% terhadap jumlah melanin pada kulit marmot yang terpapar sinar ultraviolet B.

1.3.2.2. Mengetahui pengaruh pemberian krim kurkumin temulawak 4% terhadap jumlah melanin pada kulit marmot yang terpapar sinar ultraviolet B.

1.3.2.3. Mengetahui pengaruh pemberian krim kurkumin temulawak 5% terhadap jumlah melanin pada kulit marmot yang terpapar sinar ultraviolet B.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat penelitian di bidang ilmu pengetahuan

Apabila terbukti memengaruhi penurunan jumlah melanin, hasil penelitian ini dapat menjadi dasar untuk penelitian lanjutan dan intervensi (uji klinis) dengan pemberian secara topikal krim kurkumin temulawak.

1.4.2 Manfaat untuk praktisi kesehatan

Apabila terbukti, penelitian ini dapat menambah wawasan bahwa pemberian kurkumin temulawak berpengaruh terhadap penurunan jumlah melanin, aktivitas melanogenesis dan dapat dijadikan sebagai pengembangan ide penelitian dengan harapan dapat menjadi terapi antihiperpigmentasi.

