

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Melasma merupakan gangguan pigmentasi kulit yang didapat dan bersifat kronis, ditandai dengan bercak hiperpigmentasi berwarna coklat hingga abu-abu kehitaman, terutama pada area wajah yang sering terpapar sinar matahari dengan distribusi bilateral dan tepi ireguler.¹ Melasma umumnya terjadi pada wanita usia reproduksi, dengan tipe kulit *Fitzpatrick* III-VI yang lebih rentan. Etiologi melasma bersifat multifaktorial, dengan paparan sinar UV sebagai faktor presipitan utama. Faktor lain yang diduga berperan adalah predisposisi genetik, pengaruh hormonal, gangguan tiroid, penggunaan obat-obatan, kosmetik tertentu, dan stres.² Meskipun bersifat asimtomatik, melasma dapat menimbulkan dampak psikologis yang signifikan, membuatenderitanya menarik diri dari interaksi sosial. Melasma sering bersifat rekuren dan resisten terhadap terapi, sehingga pengelolaan melasma seringkali menjadi tantangan dalam praktik klinis.^{1,3}

Melasma termasuk salah satu kelainan pigmentasi tersering di seluruh dunia dengan prevalensi berkisar dari 9% pada populasi Hispanik hingga 40% pada populasi di Asia Tenggara, yang dipengaruhi oleh perbedaan etnis dan geografis.^{2,3} Angka kejadian melasma di Indonesia masih belum diketahui secara pasti. Berdasarkan data kunjungan pasien ke poliklinik Dermatologi dan Venereologi, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2021, insidens terjadinya melasma adalah sebesar 7,06%.⁴ Data kunjungan di poliklinik Dermatologi, Venereologi, dan Estetika Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang (RSMDJ) pada tahun 2012-2015 menunjukkan insidens

terjadinya melasma adalah sebesar 0,61%. kasus terbanyak ditemukan pada perempuan usia 25-44 tahun, klinis terbanyak adalah tipe malar serta tipe epidermal berdasarkan pemeriksaan lampu *Wood*.⁵ Insiden melasma berdasarkan data kunjungan pasien Poliklinik Dermatologi, Venereologi, dan Estetika RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2022-2024 adalah sebanyak 14 kasus (tidak dipublikasi).

Patogenesis melasma merupakan proses multifaktorial yang kompleks dan belum sepenuhnya dipahami.^{2,5} Melasma tidak hanya melibatkan melanosit hiperaktif yang memproduksi melanin berlebihan, tetapi juga melibatkan perubahan struktural dan fungsional pada epidermis, membran basal, dan dermis atas.^{2,6} Berbagai faktor, baik intrinsik maupun ekstrinsik, berperan dalam perkembangan melasma. Faktor intrinsik meliputi predisposisi genetik, perubahan hormonal, dan faktor pertumbuhan, sedangkan faktor ekstrinsik meliputi paparan radiasi ultraviolet (UV), penggunaan obat-obatan tertentu, dan penggunaan kosmetik.^{6,7}

Tantangan utama dalam tatalaksana melasma adalah efektivitas terapi yang bervariasi dan seringkali disertai rekurensi. Meskipun berbagai modalitas terapi tersedia, mulai dari terapi topikal, oral, hingga prosedural, belum ada terapi tunggal yang dapat secara efektif mengatasi semua jalur patogenik melasma secara komprehensif. Kombinasi terapi dengan pilihan terapi topikal, oral, maupun prosedural merupakan tata laksana yang dinilai paling efektif saat ini.⁸ Pendekatan yang lebih efektif, aman, dan berkelanjutan diharapkan dapat meningkatkan hasil klinis sekaligus kualitas hidup pasien melasma.⁹

Terapi farmakologis, seperti hidrokuinon (HQ) dan kombinasi tiga bahan (hidrokuinon, tretinoin, dan kortikosteroid), telah lama dianggap sebagai standar

emas dalam pengobatan melasma. Namun, penggunaan terapi ini tidak terlepas dari risiko efek samping, termasuk iritasi kulit, eritema, dan eksogen okronosis, terutama pada penggunaan jangka panjang atau konsentrasi tinggi. Kekhawatiran akan efek samping ini mendorong pengembangan agen terapi baru yang memiliki profil keamanan lebih baik tetapi tetap efektif. Namun, hingga saat ini, bukti dari uji klinis berskala besar yang dapat mendukung hierarki pengobatan melasma secara definitif masih terbatas.^{7,9}

Terapi topikal menjadi pilihan terapi yang umum untuk mengatasi melasma, terutama untuk kasus melasma epidermal atau yang tingkat keparahannya ringan hingga sedang. Alasan utama di balik ketepatan terapi topikal untuk melasma adalah karena melasma pada dasarnya melibatkan perubahan pigmentasi di lapisan kulit yang superfisial. Dengan demikian, terapi topikal dapat secara langsung menargetkan area yang terdampak, sehingga penetrasi obat menjadi lebih baik dan efektivitasnya lebih terfokus.^{5,10} Berbagai agen topikal tersedia untuk pengobatan melasma, mulai dari bahan sintetis seperti hidrokuinon hingga bahan berbasis alam seperti asam kojik, *niacinamide*, dan ekstrak tanaman seperti arbutin dari ekstrak *mulberry*. Bahan alami telah menjadi alternatif yang menarik karena profil keamanannya yang lebih baik, meskipun efeknya mungkin lebih lambat dibandingkan HQ. Terapi topikal, terutama yang berbahan dasar alami, dapat digunakan untuk pengelolaan jangka panjang melasma, membantu mencegah kekambuhan, yang merupakan salah satu tantangan utama dalam pengobatan melasma.^{9,11}

Meskipun berbagai modalitas terapi tersedia, pencarian alternatif terapi yang efektif dan aman terus berlanjut. Salah satu bahan alami yang menjanjikan

untuk tatalaksana melasma adalah alfa mangostin, senyawa bioaktif yang diekstrak dari kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*). Kulit manggis yang selama ini dianggap limbah, ternyata dapat dimanfaatkan sebagai bahan aktif dalam kosmetik, khususnya untuk perawatan kulit cerah dan anti-penuaan. Ekstraknya kaya akan senyawa fenolik dan xanton seperti alfa, beta dan gama mangostin, flavonoid, serta tanin, yang memiliki aktivitas antioksidan dan penghambatan enzim tirosinase/elastase. Kadar antioksidan pada kulit buah manggis, jauh lebih tinggi dibandingkan dengan daging buahnya, hal ini dibuktikan melalui uji aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH (2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl) yang mengukur nilai IC50. Oleh karena itu, kulit buah manggis berpotensi lebih besar dikembangkan sebagai sumber bahan alami antioksidan dibandingkan daging buahnya. Alfa mangostin, senyawa *xanthone* yang ditemukan dalam kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*), telah dikenal memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk efek antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa alfa mangostin juga memiliki potensi sebagai agen depigmentasi.^{12,13}

Berbagai uji fitokimia pada kulit manggis telah mengungkapkan keberadaan senyawa polifenol seperti xanton, benzofenon, flavonoid, dan antosianin. Mekanisme utama alfa mangostin dalam menekan melanogenesis adalah melalui penekanan aktivitas enzim tirosinase. Tirosinase adalah enzim kunci dalam jalur biosintesis melanin, dan penghambatannya secara langsung mengurangi pembentukan melanin. Selain itu, alfa mangostin juga menurunkan ekspresi gen tirosinase, TRP-2, dan MITF, yang semuanya berperan penting dalam

melanogenesis. MITF sendiri merupakan faktor transkripsi yang mengatur ekspresi gen tirosinase, TRP-1, dan TRP-2.¹⁴

Efek alfa mangostin pada hiperpigmentasi telah dibuktikan baik dalam sel melanoma murine B16F10 maupun melanosit epidermal manusia normal (NHEMs). Penelitian menunjukkan bahwa alfa mangostin secara efektif menghambat produksi melanin yang diinduksi oleh *α -melanocyte-stimulating hormone* (α -MSH) dalam sel B16F10.¹² Penelitian *in vivo* pada manusia oleh Chairunnisa *et al.* (2022) menunjukkan bahwa serum alfa mangostin 3% yang diformulasikan dalam sistem *ultra-small unilamellar carrier* (USUC) mampu mengurangi intensitas dan area bintik-bintik hiperpigmentasi secara signifikan.¹⁵

Ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) sebagian besar telah diteliti sebagai pelindung kulit terhadap radiasi ultraviolet (UV), terutama untuk mencegah eritema pasca paparan UVB dan sebagai bahan aktif tabir surya. Uji *in vitro* maupun *in vivo* menunjukkan bahwa krim atau emulgel ekstrak kulit manggis dapat meningkatkan nilai SPF dan mengurangi eritema pada model hewan. Namun, hingga kini belum ada bukti yang cukup mengenai kemampuan ekstrak kulit manggis sebagai agen pencerah kulit, terutama dalam menurunkan jumlah melanin setelah paparan UVB. Hal ini membuka peluang penelitian untuk mengevaluasi efek depigmentasi secara sistematis pada model hewan sebelum diterapkan pada uji klinis manusia, guna menilai potensi ekstrak kulit manggis sebagai terapi topikal yang aman dan efektif untuk hiperpigmentasi, termasuk melasma.

Penelitian *in vivo* pada hewan coba dapat memberikan gambaran lebih objektif mengenai aktivitas biologis suatu agen topikal, termasuk perubahan jumlah melanin secara histopatologis, sekaligus evaluasi efektivitas dan keamanan bahan

tersebut. Penggunaan marmot (*Cavia porcellus*) sebagai model hewan dalam penelitian dermatologi dan estetika semakin banyak digunakan karena karakteristik kulitnya yang mendekati fisiologi kulit manusia. Kulit marmot memiliki struktur histologis berupa epidermis dan dermis dengan keberadaan melanosit dan melanosom yang menyerupai kulit manusia, serta menunjukkan respons serupa terhadap paparan sinar ultraviolet B (UVB). Hal ini menjadikan marmot sebagai kandidat unggulan dalam penelitian *in vivo* yang berfokus pada hiperpigmentasi kulit, termasuk melasma. Selain itu, pola pigmentasi warna kulit pada marmot, terutama tipe *tortoiseshell* dan *tricolor*, memiliki kemiripan dengan tipe kulit manusia berdasarkan Skala *Fitzpatrick*, di mana warna gelap pada marmot mewakili fototipe IV–V yang umum ditemukan pada populasi Asia tropis.^{16,17}

Penelitian Fitria dan Gunawan (2024) menunjukkan bahwa marmot dengan warna *coat* gelap memiliki kadar pigmentasi dan ketebalan epidermis–dermis yang lebih tinggi dibandingkan dengan warna cerah, menyerupai profil kulit manusia berpigmen gelap yang rentan mengalami hiperpigmentasi seperti melasma. Histomorfometri menunjukkan bahwa kulit marmot *tortoiseshell* tidak hanya memiliki ketebalan epidermis dan dermis yang signifikan, tetapi juga mengandung lebih banyak keratinosit dan melanosit yang aktif. Marmot juga memiliki kedua jenis melanin (eumelanin dan pheomelanin) yang identik dengan manusia. Berdasarkan kesamaan struktur, respons terhadap UV, dan distribusi pigmen kulit tersebut, marmot dinilai sebagai model hewan *in vivo* yang paling sesuai untuk penelitian melasma dibandingkan dengan mencit atau tikus albino yang memiliki pigmentasi dan struktur kulit yang berbeda secara signifikan.^{16,18}

Formulasi serum dipilih dalam penelitian ini karena memiliki sifat fisikokimia yang lebih mendukung penetrasi zat aktif dibandingkan krim. Serum umumnya berbasis air dengan viskositas rendah, sehingga memungkinkan senyawa bioaktif seperti xanton dari ekstrak kulit manggis menembus lapisan epidermis dengan lebih optimal. Selain itu, serum dapat mengantarkan konsentrasi bahan aktif yang lebih tinggi secara langsung ke area target tanpa hambatan berlebih dari komponen emolien atau oklusif yang lazim ditemukan pada krim. Pertimbangan ini menjadikan serum sebagai sediaan yang lebih tepat untuk mengevaluasi efek depigmentasi ekstrak kulit manggis, sekaligus potensial untuk diaplikasikan dalam produk dermatologi maupun kosmetik.

Penggunaan krim HQ sebagai kontrol positif dalam penelitian ini didasarkan pada fakta bahwa hidrokuinon telah lama dianggap sebagai standar emas terapi topikal hiperpigmentasi dalam praktik klinis, dalam hal ini adalah melasma. Bentuk sediaan krim dipilih karena merupakan formulasi yang paling umum digunakan, sudah terstandarisasi, mudah ditemukan di pasaran, serta terbukti stabil untuk penghantaran hidrokuinon. Hingga saat ini, sediaan hidrokuinon dalam bentuk serum belum tersedia secara luas dan belum menjadi standar penggunaan klinis, sehingga tidak representatif bila dijadikan pembanding. Oleh karena itu, krim hidrokuinon dipandang sebagai kontrol positif yang paling sesuai untuk menilai efektivitas serum ekstrak kulit manggis dalam menurunkan jumlah melanin akibat paparan UVB.

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk mengevaluasi potensi serum topikal ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) dalam beberapa konsentrasi untuk melihat kemampuannya untuk menurunkan jumlah

melanin kulit marmot yang mengalami hiperpigmentasi akibat paparan sinar UVB. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan lebih lanjut agen topikal berbasis bahan alam sebagai terapi melasma yang lebih aman dan efektif.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat pengaruh pemberian serum ekstrak kulit *Garcinia mangostana* L. terhadap jumlah melanin pada kulit marmot (*Cavia porcellus*) yang terpapar sinar ultraviolet B?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian serum ekstrak kulit *Garcinia mangostana* L. terhadap jumlah melanin pada kulit marmot (*Cavia porcellus*) yang terpapar sinar ultraviolet B.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui pengaruh pemberian serum ekstrak kulit *Garcinia mangostana* L. 0,5 % terhadap jumlah melanin pada kulit marmot (*Cavia porcellus*) yang terpapar sinar ultraviolet B.

1.3.2.2. Mengetahui pengaruh pemberian serum ekstrak kulit *Garcinia mangostana* L. 1% terhadap jumlah melanin pada kulit marmot (*Cavia porcellus*) yang terpapar sinar ultraviolet B.

1.3.2.3. Mengetahui pengaruh pemberian serum ekstrak kulit *Garcinia mangostana* L. 2% terhadap jumlah melanin pada kulit marmot (*Cavia porcellus*) yang terpapar sinar ultraviolet B.

1.3.2.4. Mengetahui pengaruh pemberian serum ekstrak kulit *Garcinia*

mangostana L. 4% terhadap jumlah melanin pada kulit marmot (*Cavia porcellus*) yang terpapar sinar ultraviolet B.

1.3.2.5. Mengetahui pengaruh pemberian serum ekstrak kulit *Garcinia mangostana L.* 6% terhadap jumlah melanin pada kulit marmot (*Cavia porcellus*) yang terpapar sinar ultraviolet B.

1.3.2.6. Mengetahui pengaruh pemberian serum ekstrak kulit *Garcinia mangostana L.* 10% terhadap jumlah melanin pada kulit marmot (*Cavia porcellus*) yang terpapar sinar ultraviolet B.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat penelitian di bidang ilmu pengetahuan

1.4.1.1. Apabila terbukti berpengaruh terhadap jumlah melanin kulit marmot, penelitian ini dapat menambah pengetahuan tentang pengaruh pemberian serum ekstrak kulit *Garcinia mangostana L.* pada pasien dengan hiperpigmentasi, dalam hal ini melasma.

1.4.1.2. Hasil penelitian diharapkan mampu menjadi landasan untuk penelitian selanjutnya pada tahap uji klinis pengaruh pemberian serum ekstrak kulit *Garcinia mangostana L.* pada pasien melasma.

1.4.2. Manfaat untuk praktisi kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pilihan terapi melasma yang dapat diterima pada praktik klinis.