

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Warna (pigmentasi) kulit normal tergantung pada hemoglobin, karotenoid, tingkat vaskularisasi, ketebalan stratum korneum dan pigmen melanin.¹⁻⁴ Faktor utama yang paling berpengaruh pada pigmentasi kulit adalah melanin, disintesis oleh sel spesifik disebut melanosit melalui proses melanogenesis.³⁻¹⁰ Empat tahapan utama yang terlibat dalam melanogenesis adalah; (1) perkembangan sel prekursor melanosit (melanoblast) dan migrasinya dari *neural crest* ke perifer, (2) diferensiasi melanoblast menjadi melanosit, (3) keberlangsungan hidup dan proliferasi melanosit, dan (4) pembentukan melanosom dan produksi melanin. Sintesis melanin diinisiasi dan diregulasi oleh sejumlah faktor transkripsi dan sistem pensinyalan.^{4,6} Proses melanogenesis ini dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti genetik, hormonal, fisik dan kimiawi.^{5,6}

Gangguan pigmentasi dapat disebabkan oleh salah satu dari empat tahapan melanogenesis.^{2,11,12} Gangguan pigmentasi kulit diklasifikasikan menjadi hipopigmentasi dan hiperpigmentasi. Melasma dan vitiligo merupakan kelainan hiperpigmentasi dan hipopigmentasi yang sering ditemukan.¹³⁻¹⁵

Kelainan hipopigmentasi mendapat perhatian yang besar pada penderita terutama dengan ras kulit berwarna karena perbedaan yang mencolok antara lesi dengan kulit normal. Kelainan ini secara psikologis mempengaruhi kualitas hidup. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan vitiligo merasa mendapat stigma yang buruk, memiliki kepercayaan diri yang rendah, dan menderita beban psikososial yang cukup besar.^{13,16-17} Beberapa penelitian telah melaporkan

Dermatology Life Quality Index (DLQI) di berbagai populasi. Rata-rata DLQI pada populasi Belgia adalah 4,95 dan di India memiliki rata-rata DLQI 7,06 pada pasien dengan hasil pengobatan yang memuaskan, dan 13,12 pada pasien vitiligo yang gagal pengobatan.^{18,19} Fitria dkk. (Indonesia, 2015) melaporkan dari 71 orang pasien vitiligo yang berobat ke poliklinik Dermatologi dan Venereologi RS Zainoel Abidin Banda Aceh didapatkan rata-rata skor DLQI pada laki-laki adalah 6,64 dan 5,81 pada perempuan.²⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Asri dkk. (Indonesia, 2019), rata-rata DLQI pada 34 orang pasien vitiligo yang kontrol ke poliklinik Dermatologi dan Venereologi RS Dr. M. Djamil Padang adalah 8,2.²¹

Hingga saat ini belum ada terapi yang disetujui *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai terapi hipopigmentasi.⁵ Meskipun berbagai pilihan terapi tersedia, seperti kamufase kosmetik, fototerapi, terapi topikal (kortikosteroid, inhibitor kalsineurin), sistemik oral (kortikostroid), terapi surgikal (*punch graft*, transplantasi sel melanosit), namun hasil pengobatan tidak memuaskan dan resisten.²²⁻²⁴ Selain itu terapi di atas menyebabkan efek samping sehingga penggunaan terbatas.²⁵ Dalam usaha mengembangkan pilihan terapi baru untuk hipopigmentasi, pemanfaatan bahan alami menjadi salah satu pilihan menarik. Ekstrak bahan alami memiliki komponen fitokimia yang kuat yang saat ini secara luas mulai dieksploitasi di berbagai belahan dunia dan antusiasme.²⁶ Alam Indonesia kaya akan keanekaragaman hayati, sehingga merupakan ladang bahan baku bagi penelitian.²⁷

Kandungan bahan alami yang saat ini banyak diteliti untuk mengobati hipopigmentasi adalah golongan flavonoid.²⁸ Flavonoid merupakan kelompok terbesar dari senyawa polifenol yang banyak ditemukan pada sayuran, buah-

buahan dan biji-bijian. Flavonoid terdiri atas beberapa sub kelas, antara lain flavonol, *flavones*, *anthocyanidins* dan isoflavon. Flavonoid dapat mereduksi sehingga bersifat sebagai antioksidan dan penghancur radikal bebas.²⁸⁻²⁹

Kuersetin merupakan salah satu komponen dalam sub kelas flavonol yang banyak ditemukan pada bahan alam. Kuersetin sudah dikenal luas memiliki aktivitas antara lain sebagai imunomodulator, anti alergi, antioksidan, anti inflamasi, antiviral dan neuroproteksi.³⁰⁻³⁴

Peranan kuersetin pada proses melanogenesis masih terdapat banyak kontroversi.³⁵⁻³⁹ Efek kuersetin dalam menstimulasi proses melanogenesis dilaporkan oleh Takeyama dkk. (Jepang, 2004). Penelitian yang dilakukan Takeyama dkk. (Jepang, 2004) memperlihatkan bahwa kuersetin memiliki efek terhadap maturasi melanosom, meningkatkan jumlah granul melanin dan elongasi dendrit. Dosis yang digunakan 1,5 μ M dan 10 μ M dimana aktivitas melanogenesis meningkat sesuai peningkatan dosis.³⁶ Hasil serupa juga didapatkan oleh Yamauchi dkk. (Jepang, 2015) dimana kuersetin meregulasi transfer melanosom dan meningkatkan elongasi dendrit pada *cell line melanoma B16*.³⁷ Chun dkk. (Korea Selatan, 2002) melaporkan bahwa kuersetin menstimulasi melanisasi sel pada konsentrasi 0,01 μ g/ml-1,0 μ g/ml dan menghambat melanisasi pada konsentrasi 5,0 μ g/ml-30 μ g/ml pada sel melanosit *Melan-a*.³⁵

Sebaliknya, kuersetin juga dapat menghambat proses melanogenesis. Penelitian oleh Arung dkk. (Indonesia-Jepang, 2010) menunjukkan aktivitas anti melanogenesis yang dimiliki kuersetin. Inhibisi pembentukan melanin sebesar 40%-50% didapatkan pada pemberian 50 μ g/ml-100 μ g/ml.³⁸ Yang dkk. (Korea Selatan, 2011) memperlihatkan bahwa kuersetin menurunkan melanoogenesis

selular pada konsentrasi di atas 20 μM dan menginduksi aktivitas tirosinase pada konsentrasi $<20\mu\text{M}$ terhadap *cell line melanoma B16F10*.³⁹ Efek yang bertolak belakang demikian cukup menarik perhatian mengingat potensi yang dimiliki kuersetin dalam regulasi melanogenesis.

Konsentrasi kuersetin dari bahan alam paling tinggi didapatkan pada semak *caper (Capparis spinosa)* yaitu 234mg/100g namun tumbuh di Mediterania. Sumber kuersetin lainnya didapatkan pada pohon *carob (Ceratonia siliqua)*, adas sowa (*Anethum graveolens*) yang juga berasal dari Mediterania dan Timur Tengah. Sumber kuersetin dengan konsentrasi cukup tinggi lainnya didapatkan pada bawang merah (*Allium cepa L.*) dengan rata-rata 66 mg-100mg/100g. Beberapa penelitian menunjukkan kandungan kuersetin bawang merah (*Allium cepa L.*) lebih tinggi dibandingkan varietas bawang lainnya.^{31-33,40,41} Kadar kuersetin pada bawang merah paling tinggi terdapat pada kulit luar, yang merupakan produk buangan rumah tangga sehingga pemanfaatannya lebih hemat biaya. Di Indonesia, produksi bawang merah terbanyak oleh Jawa Barat. Untuk pulau Sumatera, Sumatera Barat menempati urutan kedua setelah Sumatera Utara.^{32,33}

Efektivitas bahan alam terhadap proses melanogenesis dinilai dengan mengukur aktivitas enzim tirosinase. Uji aktivitas enzim tirosinase dapat dilakukan menggunakan sumber yang menghasikan enzim tirosinase yaitu dari jamur atau dari kultur sel. Banyak penelitian yang menggunakan tirosinase dari jamur karena murah dan mudah didapat, namun ekstrapolasi hasil penelitian ke manusia dapat memberikan hasil yang berbeda. Hal ini disebabkan karena

terdapat perbedaan berbagai aspek antara tirosinase pada jamur dan pada manusia.^{42,43}

Beberapa protokol telah dikembangkan dalam menilai aktivitas tirosinase intraselular atau kultur sel yang memproduksi melanin. Kultur sel yang sering digunakan adalah *cell melanoma B16*, yang merupakan suatu model kanker kulit. Sel ini berasal dari tikus dengan melanoma dan bersifat imortal. *Cell line melanoma* merupakan sel yang paling banyak digunakan dalam menilai efek suatu ekstrak bahan alami terhadap melanogenesis karena sel ini memiliki mekanisme dan morfologi melanogenik yang paling mirip dengan melanosit normal manusia serta mudah untuk dikultur secara *in vitro*.^{42,44,45} Hamid dkk (Malaysia, 2012) menggunakan *cell line mouse melanoma B16* dalam menilai efikasi melanogenik ekstrak daun manggis dengan mengukur ekspresi gen enzim tirosinase.⁴⁶

Terdapat banyak perbedaan dari hasil-hasil penelitian tentang aktivitas kuersetin terhadap melanogenesis sehubungan dengan bukti laboratorium yang didapat dari berbagai penelitian di atas. Atas dasar inilah penulis melakukan penelitian untuk menilai pengaruh pemberian ekstrak kuersetin kulit bawang merah terhadap melanogenesis dengan mengukur ekspresi gen enzim tirosinase pada *cell line mouse melanoma B16F10*.

1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kuersetin kulit bawang merah terhadap ekspresi gen enzim tirosinase pada *cell line mouse melanoma B16F10*?

1.3. Tujuan penelitian

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kuersetin kulit bawang merah (*Allium cepa L.*) terhadap ekspresi gen enzim tirosinase pada *cell line mouse melanoma B16F10*.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Manfaat penelitian di bidang ilmu pengetahuan

1. Menambah pengetahuan tentang peranan ekstrak kuersetin kulit bawang merah terhadap ekspresi gen enzim tirosinase.
2. Apabila terbukti, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai penelitian dasar dalam melakukan penelitian lanjutan *in vivo* berikutnya mengenai pengaruh pemberian ekstrak kuersetin kulit bawang merah terhadap melanogenesis seperti menemukan vehikulum yang tepat dan dosis yang optimal sebelum nantinya dapat dilakukan uji klinis terhadap hewan coba dan manusia.

1.4.2. Manfaat untuk praktisi kesehatan

Apabila terbukti, penelitian ini dapat menambah wawasan bahwa ekstrak kuersetin kulit bawang merah dapat mempengaruhi aktivitas enzim tirosinase dalam proses melanogenesis.

1.4.3. Manfaat untuk masyarakat

Apabila terbukti, dapat membantu masyarakat dalam memberdayakan produk sisa olahan bawang merah sehingga menjadi bermanfaat dan menambah lahan pekerjaan bagi masyarakat.