

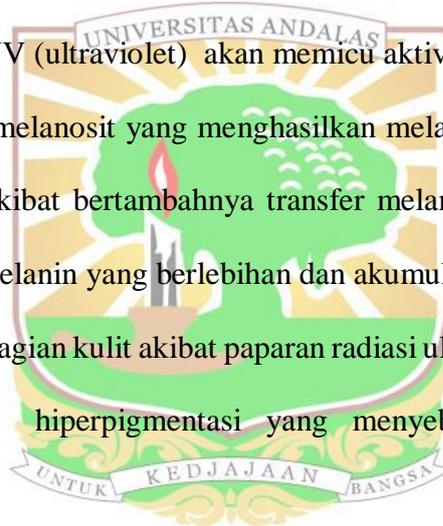
BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Hiperpigmentasi adalah suatu kelainan kulit yang disebabkan oleh peningkatan jumlah melanin di epidermis dan dermis bagian atas. Salah satu penyebab hiperpigmentasi adalah sinar ultraviolet. Hiperpigmentasi juga dapat terjadi akibat terbentuknya ROS (*reactive oxygen species*) yang menyebabkan kerusakan endogen sebagai hasil dari metabolisme oksidasi seluler.¹

Paparan sinar UV (ultraviolet) akan memicu aktivitas enzim tirosinase dan meningkatkan jumlah melanosit yang menghasilkan melanin. Peningkatan jumlah melanin akan terjadi akibat bertambahnya transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit. Produksi melanin yang berlebihan dan akumulasi jumlah melanin yang abnormal di beberapa bagian kulit akibat paparan radiasi ultraviolet berlebihan akan menimbulkan bercak hiperpigmentasi yang menyebabkan gangguan pada penampilan.²



Indonesia adalah negara tropis yang mendapatkan sinar matahari sepanjang tahun. Paparan sinar UV yang terjadi secara terus menerus dapat menyebabkan kelainan pigmentasi seperti melasma dan lentigo. Sinar UV terdiri atas 3 spektrum, yaitu: UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm), dan UVC (270-290 nm). Sinar UVB memberikan dampak lebih besar dari pada UVA dalam memicu pigmentasi kulit. Pengaruh sinar UV yang bersifat akut akan menyebabkan kerusakan DNA, eritema, pigmentasi, sedangkan efek sinar UV yang bersifat kronis akan menyebabkan *photoaging* dan keganasan.³

Melanin diproduksi oleh melanosit melalui proses melanogenesis, dimana fungsinya adalah menentukan warna kulit, rambut dan mata. Pigmentasi pada kulit bermanfaat sebagai fotoproteksi terhadap sinar ultraviolet (UV), namun produksi melanin yang berlebihan dapat menyebabkan hiperpigmentasi yang mengganggu secara estetik, terutama di daerah wajah seperti melasma, *freckles*, lentigo solaris, dan hiperpigmentasi pasca inflamasi.^{4,5} Kelainan ini dapat menimbulkan rasa malu dan stres pada penderita, serta dapat memengaruhi kualitas hidup dan kepercayaan diri, sehingga perlu penanganan yang sebaik-baiknya.⁶

Ramos dkk. (Brazil, 2018) mendapatkan 3,7% dari 9629 pasien yang datang kepada dermatologis di Brazil menderita melasma.⁷ Di India, kelainan hiperpigmentasi merupakan penyakit nomor tiga terbanyak setelah eksema dan infeksi jamur.⁸ Penelitian oleh Adil dkk. (India, 2017) menunjukkan sebanyak 10,42% dari 68.345 pasien mengeluhkan kelainan pigmentasi. Melasma dan hiperpigmentasi pasca inflamasi adalah penyakit yang terbanyak, masing-masing 33,63% dan 12,52%.⁹ Satu penelitian retrospektif oleh Asditya dkk. (Surabaya, 2017) mendapatkan insiden melasma di RS dr. Soetomo Surabaya selama periode tahun 2012-2014 sebanyak 5%.¹⁰ Berdasarkan penelitian retrospektif di RS Adam Malik periode 2012-2015 oleh Jusuf KN (Medan, 2017) pasien dengan keluhan hiperpigmentasi adalah sebanyak 24,76 % dari total kunjungan. Melasma adalah penyakit hiperpigmentasi terbanyak diikuti oleh hiperpigmentasi pasca inflamasi.¹¹ Berdasarkan penelitian oleh Salim YF, (Padang, 2018) Kelainan hiperpigmentasi yang sering terjadi Di RS M Djamil Padang pada tahun 2012-2015 adalah melasma (0,8%) .¹² Penelitian retrospektif pada tahun 2016-2018 oleh Yenny SW (Padang,

2020) di Di RS M Djamil Padang mendapatkan insiden melasma sebanyak 60 pasien atau 0.10 % dari total 560 pasien baru di poliklinik kulit dan kelamin.¹³

Radiasi sinar UV pada kulit akan menyebabkan stimulasi mediator melanogenesis melalui tiga jalur sinyal yang berbeda, yaitu jalur sinyal siklik adenosin monofosfat (cAMP), jalur sinyal *Wingless-type* (Wnt), dan jalur sinyal *extracellular signal-regulated kinase* (ERK). Ketiga jalur tersebut akan mengaktifkan *microphthalmia-associated transcription factor* (MITF) yang akan memulai proses transkripsi pembentukan melanin dengan mengaktifkan beberapa enzim seperti *tyrosinase* (TYR), *tyrosinase related protein-1* (TYRP-1) dan *tyrosinase related protein-2* (TYRP-2).¹⁴ Terhambatnya aktifitas MITF oleh *depigmenting agent* akan menghambat kerja enzim melalui regulasi ekspresi gen TYR, TYRP-1 dan TYRP-2 sehingga laju proses melanogenesis juga dapat dihambat.^{14,15,16}

Pengobatan hiperpigmentasi dapat menggunakan *depigmenting agent*, yaitu bahan yang dapat menghambat tahap-tahap dalam pigmentasi kulit. Salah satu target mekanisme kerja *depigmenting agent* adalah penghambatan ekspresi gen enzim tirosinase pada proses transkripsi mRNA (*messenger ribonucleic acid*). Penurunan ekspresi gen melalui penghambatan 3 jalur sinyal cAMP, Wnt dan ERK akan mempengaruhi pembentukan dan jumlah melanin.^{17,18}

Berbagai inhibitor tirosinase telah banyak diteliti dan digunakan sebagai *depigmenting agent*, seperti hidrokuinon, arbutin, asam kojik, asam azaleat, asam askorbat dan asam *ellagic*. Hidrokuinon dapat menyebabkan efek samping seperti leukoderma dan okronosis terutama jika digunakan dalam jangka waktu yang lama, dan sering terjadi relaps bila terapi dihentikan.¹⁹

Inhibitor tirosinase dapat berasal dari bahan alami dan sintetis. Bahan alami yang mengandung senyawa fenol sudah banyak digunakan pada berbagai produk kosmetik, sedangkan bahan sintetis berasal dari senyawa kimia dan sebagian dikembangkan dari bahan alami namun belum memiliki senyawa fenol.²⁰ Senyawa fenol alami banyak ditemukan dalam daun, batang dan bunga tanaman. Ekstrak tanaman dianggap aman dan memenuhi kriteria *Food and Drug Administration* (FDA) sehingga secara garis besar dianggap aman bila digunakan secara topikal. Kemampuan depigmentasi kulit oleh fenol bekerja dengan cara menghambat secara langsung aktivitas tirosinase pada proses melanogenesis.²¹

Gold standard untuk penatalaksanaan hiperpigmentasi adalah hidrokuinon 4%. Hidrokuinon efektif sebagai *depigmenting agent* dalam jangka waktu pendek. Walaupun sudah terbukti efektif sebagai senyawa inhibitor tirosinase, hidrokuinon memiliki efek samping yaitu dapat menyebabkan penghancuran melanosit, degradasi melanosom dan menghambat sintesis DNA dan RNA.²²

Teh hijau adalah senyawa fenol yang paling banyak diteliti. Berdasarkan penelitian *in vitro*, teh hijau memiliki aktivitas *depigmenting agent* karena memiliki sejumlah senyawa polifenol yang mengandung katekin, yaitu *epicatechin gallate* (EGC), *epigallocatechin gallate* (EGCG) dan *gallocatechin gallate* (GCG). Katekin adalah suatu senyawa polifenol, yang mempunyai efek inhibitor tirosinase dan anti inflamasi.²³

Berbagai penelitian sudah dilakukan untuk membuktikan katekin mempunyai efek sebagai inhibitor tirosinase. Penelitian Ko dkk. (Korea, 2011) mengenai katekin yang diisolasi dari ekstrak etanol *Distylium racemosum*, didapatkan aktivitas inhibitor tirosinase katekin lebih tinggi dibandingkan arbutin

yang dijadikan sebagai kontrol.²⁴ Penelitian evaluasi *in vivo* oleh Ali dkk. (Pakistan, 2012) pada ekstrak *Acacia nilotica* yang mengandung katekin didapatkan hasil signifikan dalam menurunkan jumlah melanin.²⁵

Selain teh hijau dan *acacia*, tanaman yang mengandung katekin adalah gambir (*Uncaria gambir Roxb*). Gambir merupakan tanaman yang mengandung katekin paling tinggi dibanding teh hijau dan *acacia*. Kandungan katekin gambir di Indonesia bervariasi, antara 40-80%, sedangkan katekin pada teh hijau 8,5-20,6%, teh hitam 0,74-10% dan *acacia* 9-12%.²⁶

Indonesia merupakan produsen utama gambir di dunia. Sekitar 80% perdagangan gambir dunia berasal dari Indonesia dan sekitar 90% dari produksi gambir nasional diperoleh dari provinsi Sumatera Barat.²⁷ Industri pengolahan gambir terutama terdapat di Kabupaten Lima Puluh Kota dan Kabupaten Pesisir Selatan. Standar Nasional Indonesia (SNI) gambir (01-3391-2000) berpatokan pada produk gambir yang dihasilkan dari sentra Sumatera Barat.²⁸

Ekstrak gambir diperoleh dari daun dan ranting muda.²⁹ Musdja (Jakarta, 2018) mengukur aktivitas antioksidan katekin, didapatkan hasil aktivitas antioksidan gambir lebih tinggi dibanding vitamin E.³⁰ Anggraini dkk. (Jepang, 2011) melakukan penilaian aktivitas antioksidan gambir yang ada di Sumatera Barat. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa gambir memiliki katekin dan mempunyai aktivitas antioksidan.³¹

Beberapa protokol telah dikembangkan dalam menilai potensi suatu *depigmenting agent*. Penilaian ini bisa berupa *in vitro*, *in vivo*, dan uji klinis. Penelitian *in vitro* pada *cell line melanoma* telah banyak dilakukan untuk meneliti suatu *depigmenting agent*, namun kurang dapat menggambarkan kondisi kulit yang

sebenarnya.³² Oktaviana M (Padang, 2020) menggunakan *cell line melanoma* B1f610 dalam menilai efektivitas inhibitor tirosinase katekin gambir.³³ Kulit mamalia umumnya digunakan untuk pada penelitian *in vivo* untuk mengevaluasi efektivitas dan toksisitas zat yang diberikan. Beberapa model hewan seperti mencit, *zebrafish*, marmut 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.³²

Puspitasari dkk (Denpasar, 2017) menggunakan marmut dalam menilai efektivitas inhibisi melanin pada teh hijau.³⁴ Ekstrak teh hijau dapat menghambat peningkatan jumlah melanin pada kulit marmut yang terpapar sinar ultraviolet B. Marmut dipilih sebagai sampel penelitian karena memiliki keuntungan sebagai model yang mencerminkan karakter fungsional dari sistem tubuh manusia. Marmut memiliki sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian di antaranya mudah didapat, tidak terlalu mahal, dan memiliki kesamaan biologis dengan manusia yaitu memiliki melanin *pheomelanin* dan *eumelanin*. Dibandingkan mencit dan kelinci, marmut memiliki karakter lebih penakut, tidak suka menggigit, tidak dapat memanjat atau melompat sehingga marmut dapat dengan mudah dipelihara secara berkelompok.⁴⁹ Hal tersebut menjadi alasan penulis menggunakan marmut sebagai hewan coba penelitian.

Magdalena dkk (Sumedang, 2017) melaporkan bahwa formulasi dalam bentuk krim merupakan sediaan yang baik untuk antihiperpigmentasi pada kulit karena penyebaran dari krim yang merata dan mudah dibersihkan khususnya krim emulsi minyak dalam air. Komposisi krim antihiperpigmentasi terdiri dari DMSO,

asam stearate, TEA, *cetyl alcohol* dan paraffin cair.³⁵ Hal tersebut menjadi alasan penulis menggunakan krim sebagai sediaan katekin gambir.

Penelitian yang dilakukan oleh Irsyad M (Padang, 2019) dengan ekstrak katekin gambir pada karakteristik sediaan lotion dengan konsentrasi 0%, hingga 5%, didapatkan kadar 5% memiliki kadar antioksidan paling tinggi sebesar $43,38\% \pm 1,11\%$ namun memiliki karakteristik warna kecoklatan.³⁵ Pada penelitian Liony (Surabaya, 2013), menemukan bahwa penggunaan ekstrak gambir dengan karakteristik terbaik pada pembuatan krim adalah 4%.³⁷ Hal tersebut menjadi alasan penulis menggunakan ekstrak katekin gambir 4 % dalam sediaan krim.

Berbagai penelitian telah dilakukan dalam menilai aktivitas antioksidan katekin gambir, namun hingga saat ini penulis belum menemukan penelitian mengenai pengaruh pemberian katekin gambir terhadap melanin. Penelitian ini akan dilakukan dengan membandingkan pengaruh pemberian krim katekin, hidrokuinon dan krim dasar terhadap jumlah melanin pada kulit marmut yg telah disinari dengan sinar UVB. Katekin yang digunakan didapat dari Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Katekin tersebut berasal dari gambir varietas Cubadak, Kabupaten Pesisir Selatan.

1.2. Rumusan masalah

Apakah ekstrak katekin gambir 4% berpengaruh terhadap jumlah melanin pada kulit marmut yang terpapar sinar UVB?

1.3. Tujuan penelitian

Membuktikan bahwa ekstrak katekin gambir 4% berpengaruh terhadap jumlah melanin pada kulit marmut.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat penelitian di bidang ilmu pengetahuan

1. Menambah pengetahuan tentang peranan ekstrak katekin gambir dalam menghambat peningkatan jumlah melanin.
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 katekin gambir.

1.4.2 Manfaat untuk praktisi kesehatan.

1. Apabila terbukti, penelitian ini dapat menambah wawasan bahwa katekin gambir dapat memengaruhi proses melanogenesis.

