

**KARYA AKHIR**

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS KONSENTRASI EKSTRAK  
CURCUMA LONGA 0.25%, 0.5% DAN 1%  
TERHADAP KECERAHAN KULIT  
YANG DIUKUR DENGAN KROMAMETER**

***EFFECTIVITY COMPARISON BETWEEN CURCUMA LONGA  
CONCENTRATION OF 0.25%, 0.5% AND 1%  
TOWARDS SKIN LIGHTNESS  
MEASURED WITH CHROMAMETER***

**ASTRI MELISTRI**

**C111215202**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS KONSENTRASI  
EKSTRAK *CURCUMA LONGA* 0.25%, 0.5% DAN 1%  
TERHADAP KECERAHAN KULIT  
YANG DIUKUR DENGAN KROMAMETER**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

**ASTRI MELISTRI**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1(Sp.1)  
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN KULIT & KELAMIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

## KARYA AKHIR

### PERBANDINGAN EFEKTIVITAS KONSENTRASI EKSTRAK CURCUMA LONGA 0.25%, 0.5% DAN 1% TERHADAP KECERAHAN KULIT YANG DIUKUR DENGAN KROMAMETER

Disusun dan diajukan oleh :

**ASTRI MELISTRI**

Nomor Pokok : C111215202

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 2 Maret 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasehat,

Dr.dr. Faridha Ilyas, Sp.KK,  
FINSDV, FAADV  
Pembimbing Utama

Prof. Dr. dr. Farida Tabri, Sp. KK (K)  
FINSDV, FAADV  
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas

dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D  
NIP: 19680518 199802 2 001

Dekan,  
Wakil Dekan Bidang Akademik,  
Riset dan Inovasi

Dr.dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP: 19671103 199802 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Astri Melistri

No. Stambuk : C 111215202

Program Studi : Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, April 2020

Yang menyatakan

Astri Melistri

## KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim. Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji bagi Allah SWT atas seluruh berkah dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat selesai. Saya mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berperan sehingga saya dapat menempuh Pendidikan Dokter Spesialis I sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan banyak terima kasih atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK (K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, juga kepada yang terhormat Ketua Program Studi Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat serta masukan selama saya menempuh pendidikan.

Kepada yang terhormat Dr. dr. Faridha S. Ilyas, Sp.KK, FINS DV selaku Pembimbing I, dan Prof. Dr. Dr. Farida Tabri, Sp.KK (K), FINS DV, FAADV selaku Pembimbing II tesis saya atas segala kebaikan, nasehat, dan bimbingannya sehingga tersusun tesis ini. Serta kepada yang terhormat Dr. dr. Burhanuddin Bahar, M.Sc sebagai pembimbing statistik/metode penelitian saya, atas segala ajaran, kebaikan, didikan, serta masukannya sehingga tesis ini dapat selesai. Kepada yang terhormat penguji tesis saya, Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si, Apt dan Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK (K), FINS DV, FAADV atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan pembimbing dan penguji tesis ini dibalas dengan kebaikan dan berlimpah keberkahan dari Allah SWT.

Kepada yang terhormat seluruh staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima

kasih atas segala bimbingan dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan lancar, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi era globalisasi mendatang.

Terima Kasih yang dalam kepada orang tuaku tercinta, Ayahanda Dr. H. Abuhaera Daeng Mattiro, Sp.PD, FINASIM dan ibunda Hj. Darmiaty HB atas segala cinta, kasih sayang, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Kupanjatkan doa kepada Sang Maha Kuasa agar mereka senantiasa dilimpahkan keberkahan, kesehatan, rezeki yang baik, dan kebaikan yang tak pernah putus. Kepada saudara-saudaraku tersayang dr. Topan Binawan, Sp.PD, M.Kes dr. Indra Magda Tiara, Sp.OG (K), M.Kes dan Tenri Nila Aprilia, S. Ked serta keluarga besar saya yang telah mendampingi saya serta memberikan semangat dan dukungan doa serta ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti dalam menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Allah SWT menghimpun segala kebaikan dan menyimpannya di tengah keluarga yang sakinah mawaddah warrahmah.

Penghargaan dan terima kasih kepada suamiku dr. Arfandhy Sanda, Sp.PK dan anakku Nafisha Diandra Arfandhy atas kasih sayang, pengorbanan, kesabaran, pengertian, kesetiaan, dukungan, material dan doanya selama saya menjalani pendidikan ini. Doa dan cinta selalu tercurahkan untuk kebaikan dan keberkahan dari Allah SWT.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan pengertian teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terkhusus kepada sahabat-sahabat saya dr. Kun Anggi Yunanto, Sp. DV, dr. Hilda Brigitta, Sp.DV, dr. Irsalina Husna Azwir, Sp.DV, dr. Yohanes Widjaja, Sp.DV, dr. Amelia S, Sp.DV, dr. Rizki Citra Mulia, dr. Olivia Wibisono, dr. Andi Dewi Chandra Kirana, dr. Evi Arisandi, dr. Siti Nurul Rezki Wahyuni, dr. Cory Indriyati Wigati, atas segala perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini.

Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tapi telah membantu dalam proses pendidikan saya dan telah menjadi inspirasi dan pelajaran

berharga bagi saya. Doa terbaik terpanjatkan agar kiranya Allah SWT memberi balasan berkali-kali lipat untuk setiap amalan dan input dalam proses pendidikan ini.

Semoga Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita.

Makassar, April 2020

**Astri Melistri**

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS KONSENTRASI  
EKSTRAK CURCUMA LONGA 0.25%, 0.5% DAN 1%  
TERHADAP KECERAHAN KULIT  
YANG DIUKUR DENGAN KROMAMETER**

Astri Melistri<sup>1\*</sup>, Faridha S. Ilyas<sup>1</sup>, Farida Tabri.<sup>1</sup>, Burhanuddin Bahar<sup>2</sup>, Khairuddin Djawad<sup>1</sup>, Gemini Alam<sup>3</sup>

Afiliasi:

1. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar.
2. Departemen Biostatistik, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Makassar.
3. Departemen Farmaceutical, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

\*Penulis:

Astri Melistri, Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia. Alamat: Jl. Perintis Kemerdekaan KM 11 Tamalanrea, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia. Phone: +62853-9738-7476; Email: [astrimelistri88@yahoo.co.id](mailto:astrimelistri88@yahoo.co.id)

**Abstrak**

**Pendahuluan:** Kulit merupakan organ kompleks yang bersifat multi fungsi salah satunya adalah memberikan perlindungan terhadap sinar UV. Radikal bebas yang dihasilkan sinar UV ini dapat menimbulkan hiperpigmentasi. Terdapat banyak produk agen pencerah kulit. Ekstrak kurkumin sebagai sumber alami telah terbukti mencerahkan kulit dengan menekan melanogenesis.

**Tujuan:** Menilai efek pencerah kulit dari krim ekstrak *Curcuma Longa* dalam berbagai konsentrasi.

**Metode:** Wanita berumur 30-50 tahun yang masuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi dilibatkan dalam penelitian yang dilakukan di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dalam rentang waktu Desember 2019 – Januari 2020. Masing-masing subyek menerima 3 konsentrasi krim *Curcuma Longa* (0.25%, 0.5% dan 1%) untuk dioleskan di lengan atas dan bawah kiri dua kali sehari sesuai patron yang sudah disiapkan selama 3 minggu. Dilakukan pengukuran nilai mean L dan mean ITA pigmentasi menggunakan *Chromameter* pada hari ke-0, 7, 14 dan 21.

**Hasil Penelitian:** 31 orang subyek berumur 30-50 tahun. Setelah 3 minggu, ketiga kelompok konsentrasi memperbaiki kecerahan kulit melalui penilaian mean L dan mean ITA sesuai peningkatan *dose response* di lengan bawah walaupun hasil uji statistic tidak signifikan sedangkan di lengan atas penilaian mean L dan mean ITA terdapat peningkatan kecerahan

seiring peningkatan konsentrasi dengan hasil uji statistic yang signifikan pula atau  $p < 0,05$ .

**Kesimpulan:** Urutan hasil terbaik tingkat kecerahan kulit berdasarkan konsentrasi krim ekstrak *Curcuma Longa* diperoleh 1%, 0.5% dan 0.25%. Faktor eksternal yaitu sinar UV juga mempengaruhi hasil penelitian ini.

**Kata Kunci:** Kecerahan kulit, Ekstrak *Curcuma Longa*, Curcumin.

**EFFECTIVITY COMPARISON BETWEEN CURCUMA LONGA  
CONCENTRATION OF 0.25%, 0.5% AND 1%  
TOWARDS SKIN LIGHTNESS  
MEASURED WITH CHROMAMETER**

Astri Melistri<sup>1\*</sup>, Faridha S. Ilyas<sup>1</sup>, Farida Tabri<sup>1</sup>, Burhanuddin Bahar<sup>2</sup>, Khairuddin Djawad<sup>1</sup>, Gemini Alam<sup>3</sup>

Affiliations:

1. Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, University of Hasanuddin, Makassar.
2. Department of Biostatistic, Faculty of Public Health, University of Hasanuddin, Makassar.
3. Pharmaceutical Department, Faculty of Pharmacy, Universitas of Hasanuddin, Makassar

\*Corresponding Author:

Astri Melistri, Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, University of Hasanuddin. Address: Jl. Perintis Kemerdekaan KM 11 Tamalanrea, Makassar, South Sulawesi, Indonesia. Phone: +62853-9738-7476; Email: astrimelistri88@yahoo.co.id

**Abstract**

**Introduction:** The skin is a complex organ that is multi-functional, one of which is to provide protection against UV rays. Free radicals are produced by UV light which can cause hyperpigmentation. There are many skin lightening agent products. Curcumin extract as a natural source has been shown to brighten skin by suppressing melanogenesis.

**Objective:** Assess the skin lightening effect of Curcuma Longa extract cream in various concentrations.

**Method:** Women aged 30-50 years who were included in the inclusion and exclusion criteria in a study at the Department of Dermato Venereology at the Faculty of Medicine of Hasanuddin University in December 2019 - January 2020. Each subject received 3 concentrations of Curcuma Longa cream (0.25 %, 0.5% and 1%) to be applied to the left upper and lower arm twice a day that has been prepared for 3 weeks. Mean L and ITA value measurements were taken using Chromameter on days 0, 7, 14 and 21.

**Results:** 31 subjects aged 30-50 years. After 3 weeks, the three concentration groups improved skin lightness through assessment of mean L and mean ITA according to the increase in dose response in the forearm with statistical test results were not significant whereas in the arms of the assessment of mean L and mean ITA there was an increase in brightness with increasing concentration and the results of the statistical test which is also significant or  $p < 0.05$ .

**Conclusion:** The sequence of the best results in the level of skin brightness based on the concentration of *Curcuma Longa* extract cream obtained are 1%, 0.5% and 0.25%. External factors is UV ray also affect the results of this study

**Keywords:** Lightness, Extract of *Curcuma Longa*, Curcumin

## DAFTAR ISI

|   |     |
|---|-----|
| <b>DAFTAR ISI</b> .....                 | i   |
| Daftar Tabel .....                      | iv  |
| Daftar Gambar .....                     | v   |
| Daftar Lampiran .....                   | vi  |
| Daftar Arti Lambang dan Singkatan ..... | vii |
| <br>                                    |     |
| <b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>                |     |
| 1.1 Latar Belakang Masalah .....        | 1   |
| 1.2 Rumusan Masalah .....               | 5   |
| 1.3 Tujuan Penelitian .....             | 5   |
| 1.3.1 Tujuan Umum.....                  | 5   |
| 1.3.2 Tujuan Khusus .....               | 5   |
| 1.4 Hipotesis Penelitian.....           | 5   |
| 1.5 Manfaat Penelitian .....            | 6   |
| <br>                                    |     |
| <b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b>           |     |
| 2.1 Struktur Kulit .....                | 7   |
| 2.1.1 Sel Basal.....                    | 8   |
| 2.1.2 Sel Spinosum .....                | 8   |
| 2.1.3 Sel Granulosum .....              | 9   |
| 2.1.4 Sel Transisional .....            | 9   |
| 2.1.5 Sel Kornifikasi .....             | 10  |
| 2.2 Fungsi Kulit .....                  | 12  |

|                                    |  |    |
|------------------------------------|--|----|
| 2.2.1                              | Fungsi Proteksi .....  | 12 |
| 2.2.2                              | Fungsi Absorpsi .....  | 12 |
| 2.2.3                              | Fungsi Pengindra.....  | 13 |
| 2.2.4                              | Fungsi Pengaturan Suhu Tubuh .....                                   | 13 |
| 2.2.5                              | Fungsi Pembentukan Pigmen .....                                      | 13 |
| 2.3                                | Struktur dan Fungsi Dermis.....                                      | 14 |
| 2.4                                | Proses Keratinisasi Kulit.....                                       | 16 |
| 2.5                                | Warna Kulit Bawaan .....   | 17 |
| 2.6                                | Pigmentasi Dan Perubahan Warna Kulit.....                            | 18 |
| 2.7                                | Faktor yang Mempengaruhi Perubahan Warna Kulit.....                  | 19 |
| 2.8                                | Melanogenesis.....   | 20 |
| 2.9                                | Kecerahan Kulit oleh Agen Inhibitor Tirosinase .....                 | 23 |
| 2.10                               | Alat Diagnostik : <i>Chromameter</i> .....                           | 33 |
| 2.11                               | Kerangka Teori.....  | 35 |
| 2.12                               | Kerangka Konsep.....   | 36 |
| <br><b>BAB 3 METODE PENELITIAN</b> |  |    |
| 3.1                                | Desain Penelitian .....  | 37 |
| 3.2                                | Tempat dan Waktu Penelitian .....                                    | 37 |
| 3.3                                | Populasi Penelitian .....  | 37 |
| 3.4                                | Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....                             | 37 |
| 3.5                                | Perkiraan Besar Sampel.....  | 38 |
| 3.6                                | Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik ( <i>Ethical Clearance</i> ) ..... | 39 |
| 3.7                                | Prosedur Penelitian .....  | 40 |

|  |    |
|--|----|
| 3.8 Cara Kerja (Pengukuran dan Intervensi).....      | 41 |
| 3.9 Alur Penelitian.....                             | 44 |
| 3.10 Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif..... | 45 |
| 3.10.1 Variabel Penelitian.....                      | 45 |
| 3.10.2 Definisi Operasional.....                     | 45 |
| 3.11 Pengolahan Data.....                            | 47 |
| <b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN</b>                    |    |
| 4.1 Hasil Penelitian.....                            | 49 |
| 4.2 Pembahasan.....                                  | 61 |
| <b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN</b>                    |    |
| 5.1 Kesimpulan.....                                  | 67 |
| 5.2 Saran.....                                       | 68 |
| <b>DAFTAR PUSTAKA</b>                                |    |

## DAFTAR TABEL

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Tabel I   | Karakteristik Sampel.....  | 48 |
| Tabel II  | Perbandingan Nilai Mean L pada Konsentrasi Ekstrak Curcuma Longa 0.25% dan 0.5% di Lengan Bawah pada hari ke-0 s/d 21 .....  | 49 |
| Tabel III | Perbandingan Nilai Mean ITA pada Konsentrasi Ekstrak Curcuma Longa 0.25% dan 1% di Lengan Bawah pada hari ke-0 s/d 21 .....  | 52 |
| Tabel IV  | Perbandingan Nilai Mean L pada Konsentrasi Ekstrak Curcuma Longa 0.5% dan 1% di Lengan Atas pada hari ke-0 s/d 21 ...        | 55 |
| Tabel V   | Perbandingan Nilai Mean ITA pada Konsentrasi Ekstrak Curcuma Longa 0.25% dan 0,5% di lengan Atas pada hari ke-0 s/d 21 ..... | 57 |

## DAFTAR GAMBAR

|          |   |    |
|----------|---|----|
| Gambar 1 | Jalur Sintesis Melanin .....  | 21 |
| Gambar 2 | Kurkumin (1,7-bis(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)hepta-1,6-diena-3,5-dion).(Barzegar, A dan Moosavi Movahedi, 2011).....                             | 25 |
| Gambar 3 | Rimpang <i>Curcuma longa</i> .(Gisele et al, 2014) .....  | 26 |
| Gambar 4 | Kerangka Teori.....   | 34 |
| Gambar 5 | Kerangka Konsep.....  | 35 |
| Gambar 6 | Diagram Perbandingan Nilai Mean L di Lengan Bawah pada Curcuma Longa Konsentrasi 0,25%, 0,5% dan 1% di Lengan Bawah pada Hari ke-0 s/d 21 .....   | 51 |
| Gambar 7 | Diagram Perbandingan Nilai Mean ITA di Lengan Bawah pada Curcuma Longa Konsentrasi 0,25%, 0,5% dan 1% di Lengan Bawah pada Hari ke-0 s/d 21 ..... | 54 |
| Gambar 8 | Diagram Perbandingan Nilai Mean L di Lengan Bawah pada Curcuma Longa Konsentrasi 0,25%, 0,5% dan 1% di Lengan Atas pada Hari ke-0 s/d 21.....     | 57 |
| Gambar 9 | Diagram Perbandingan nilai mean ITA di Lengan Bawah pada Curcuma Longa Konsentrasi 0,25%, 0,5% dan 1% di lengan atas pada hari ke-0 s/d 21.....   | 59 |

## DAFTAR LAMPIRAN

|   |    |
|---|----|
| Lampiran 1. Keterangan kelayakan etik ( <i>Ethical Clearance</i> )..... | 75 |
|---|----|

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| DNA                           | Deoxyribonucleic acid                             |
| ROS                           | Reactive Oxygen Species                           |
| THC                           | Tetrahydrocurcumin                                |
| DEJ                           | Dermal-epidermal Junction                         |
| HA                            | Hyaluronic Acid                                   |
| GlcN                          | Nacetylglucosamine                                |
| GlcA                          | Glucuronic Acid                                   |
| MC1R                          | Melanocortin 1                                    |
| L-DOPA                        | L-dihydroxyphenylalanine                          |
| PAH                           | Phenylalanine hydroxylase                         |
| TH-1                          | Tyrosinase hydroxylase-1                          |
| MITF                          | Microphthalmia Associated Transcription<br>Factor |
| ERK                           | Extracellular Signal Regulated Kinase             |
| HPLC                          | High Performance Liquid Chromatography            |
| B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | Boron Trioxide                                    |
| MAPK                          | Mitogen Activated Protein Kinase                  |
| L                             | Lightness   |
| ITA                           | Index Topology Angle                              |

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang Masalah

Kulit merupakan organ kompleks yang memberikan perlindungan terhadap lingkungan eksternal dan pada saat yang sama berinteraksi dengan lingkungan. Kulit melindungi tubuh dari agen infeksi, berperan dalam termoregulasi, sensasi, melindungi dari sinar ultraviolet, menyembuhkan luka dan regenerasi, berperan dalam penampilan fisik, menyimpan provitamin D dan membentuk vitamin D, berfungsi sebagai organ ekskresi melalui keringat, organ penginderaan, dan membentuk kolagen. Potensi efek perawatan kulit terkait dengan sifat antioksidan dan antiinflamasinya. Paparan terhadap radiasi ultraviolet menimbulkan pembentukan radikal bebas yang bereaksi dengan DNA, protein dan asam lemak yang mengarah ke berbagai produk oksidasi. Terbentuk juga mediator proinflamasi yang bertanggung jawab terhadap iritasi epidermis. Radikal bebas yang dihasilkan oleh radiasi UV juga berperan dalam proses yang merusak mekanisme pengaturan kulit, kemudian menghasilkan efek *photoageing* yang terlihat seperti keriput, hiperpigmentasi dan hilangnya kekencangan kulit. (Setiawati et al., 2017).

Terdapat banyak jenis produk perawatan kulit yang mengandung agen pencerah kulit yang diakui. Produk-produk pencerah kulit ini menekan atau

menghambat melanogenesis dengan berbagai cara. Inhibitor tirosinase, enzim penghambat biosintesis melanin telah digunakan sebagai bahan aktif dalam formulasi pencerah warna kulit selama lebih dari lima puluh tahun.(MAJEED et al., 2010)

Efek menguntungkan dari ekstrak tumbuhan telah dikenal sejak zaman prasejarah. Oleh karena itu, kosmetologi modern saat ini tertarik untuk menerapkan bahan baku tanaman herbal dalam pembuatan produk kosmetik karena ekstrak tumbuhan mengandung sejumlah bahan aktif. (Setiawati et al., 2017)

Beberapa bahan baku asal tumbuhan ditambahkan ke produk kosmetik untuk memasukkan bahan utama mereka yang berpotensi melindungi dan mencerahkan kulit dan oleh karena itu memberikan warna kulit yang lebih baik yang mirip dengan warna alami tanpa efek samping yang disebutkan di atas. Bahan yang dimaksud adalah *Curcumin (Diferuloylmethane)* merupakan pigmen kuning yang berasal dari rimpang tanaman *Curcuma longa* (kunyit). Kurkumin merupakan bahan aktif polifenol hidrofobik, (Setiawati et al, 2017) turunan dimer dari asam ferulat. *Diferuloylmethane* merupakan kelompok *Curcuminoids*. Turmerik juga termasuk ke dalam tiga kurkuminoid lainnya, yaitu *Desmethoxycurcumin*, *Bidesmethoxycurcumin* dan *Tetrahydroxycumarin*, tetapi hanya *Diferuloylmethane* yang bertanggung jawab terhadap karakteristik warna kuning. Kandungan kurkumin dalam

rimpang berkisar antara 3 hingga 5,4% dan tergantung pada asal tanaman tersebut. Ketika bahan kuning alami yaitu *curcuminoid* (*curcumin*, *demethoxycurcumin*, dan *bisdemethoxycurcumin*) dari akar *Curcuma longa* (kunyit) dihidrogenasi, maka akan diperoleh campuran warna *Tetrahydrocurcuminoids*. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa *Tetrahydrocurcuminoids*, terutama *ultra pure Tetrahydrocurcumin* menghambat tyrosinase secara efektif. Senyawa pokok *Curcumin* adalah penghambat kuat protein kinase C, merupakan antioksidan berupa inhibisi peroksidase lipid dan *scavenging ROS* dan anti inflamasi, inhibisi tyrosinase baik yang dikenal dengan "*bioprotectant*". (Majeed et al, 2010). Kurkumin akan dimetabolisme menjadi *tetrahydrocurcumin (THC)* secara *in vivo*. Oleh karena itu, *Tetrahydrocurcumin* merupakan produk dari biotransformasi alami kurkumin. (Setiawati et al., 2017, MAJEED et al., 2010, Song et al., 2012)

Sebuah studi sebelumnya oleh Majeed dkk tahun 2010 menyebutkan bahwa krim ekstrak *Curcuma Longa* 0.25% memiliki efektivitas mencerahkan kulit dan Ika Solecha Setiawati dikatakan krim ekstrak curucuma 0,25 % dengan pengaplikasian 4 minggu memiliki efek pencerah lebih baik dibandingkan dengan hidroquinon pada hari ke 8 dan memiliki efektifitas yang sebanding pada minggu ke 4 Ekstrak ini aman digunakan secara topikal tanpa iritasi atau sensitisasi sebagai efek samping. Selain itu studi lain menunjukkan efek kurkumin sebagai anti ageing yaitu pada penelitian (Putra,

Syah Roby 2017), didapatkan hasil pemberian ekstrak kunyit 0.25% tidak terbukti secara signifikan meningkatkan skor elastisitas kulit namun terdapat kecenderungan peningkatan. Pada penelitian Rani 2018 didapatkan setelah pemberian ekstrak kunyit 0.5% dapat menjaga profil sebum sehingga meningkatkan kelembaban kulit. (MAJEED et al., 2010, FIRMANSYAH and TERPADU, Bachmid et al., 2019)

Kurkumin juga digunakan sebagai pewarna alami dan rempah-rempah untuk makanan, serta dalam industri farmasi. Untuk tujuan kecantikan, kurkumin digunakan sebagai senyawa aktif dalam perawatan kulit karena aktivitas antioksidan, antiinflamasi dan antipenuaannya. Sejak dulu, pasta bubuk kurkumin telah digunakan untuk pengobatan peradangan dan cedera kulit dan juga sebagai antiseptik terutama karena kandungan *curcumin* yang tinggi. *Curcumin* juga telah secara tradisional digunakan untuk tujuan kosmetik sebagai pewarna kulit. (Song et al., 2012, Arct et al., 2014)

Inhibitor tirosinase dan agen lain yang mempengaruhi jalur biosintesis melanin didistribusikan secara luas dalam bahan tanaman. Bahan aktif alami ini merupakan alternatif yang lebih aman dibanding agen lain sebagai bahan komposisi pencerah kulit topikal. (FIRMANSYAH and TERPADU) Berdasarkan latar belakang di atas, maka penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek ekstrak kunyit *Curcuma Longa* 0,25% ,0,5% dan 1% terhadap kecerahan kulit.

## 1.2. Rumusan Masalah

Apakah peningkatan konsentrasi ekstrak kunyit kuning (*Curcuma longa*) meningkatkan kecerahan kulit?

## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektifitas ekstrak kunyit *Curcuma longa* 0,25%, 0,5%, dan 1 % sebagai bahan yang dapat mencerahkan kulit.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

- 1) Diketuainya kecerahan kulit sebelum diaplikasikan topikal ekstrak kunyit *Curcuma longa* 0,25%, 0,5%, dan 1 % topical dua kali sehari.
- 2) Diketuainya kecerahan kulit setelah diaplikasikan topikal ekstrak kunyit *Curcuma longa* 0,25%,0.5% dan 1% dua kali sehari pada hari ke-7,14 dan 21 dengan menggunakan kromameter

## 1.4. Hipotesis Penelitian

- 1.4.1. Warna kulit pada pemberian ekstrak kunyit kuning 0,5% lebih cerah dibanding ekstrak kunyit kuning 0.25%

1.4.2. Warna kulit pada pemberian ekstrak kunyit kuning 1% lebih cerah dibanding ekstrak kunyit kuning 0.5%

#### 1.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut

##### 1.5.1. Institusi Pendidikan

Memberikan informasi ilmiah pada ilmu kedokteran mengenai agen pencerah kulit dengan ekstrak *Curcuma longa* secara topikal.

##### 1.5.2. Bagi Peneliti

Memberikan sumbangan ilmiah bagi penelitian-penelitian selanjutnya dan merupakan proses belajar dalam upaya meningkatkan pengetahuan dan wawasan mengenai manfaat ekstrak *Curcuma longa* terhadap kecerahan kulit.

##### 1.5.3. Bagi Masyarakat

Menambah pengetahuan masyarakat mengenai agen pencerah kulit dengan ekstrak *Curcuma longa* topikal sebagai alternatif.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Struktur Kulit

Kulit tersusun atas 3 lapisan primer: epidermis, dermis dan subkutan. Tiap lapisan memiliki karakter dan fungsi masing-masing. Sekalipun merupakan struktur dan jaringan yang menyatu, epidermis merupakan lapisan terluar dan sangat penting perannya dalam segi kosmetik, karena memberikan kelembaban dan tekstur kulit. (Baumann and Saghari, 2009)

Penelitian tentang struktur dan fungsi epidermis memerlukan pembesaran dengan mikroskop elektron agar dapat secara jelas mengetahui struktur *lamellargranules* pada sel spinosum dan granulosum serta gambaran struktur sel lainnya.

Keratinosit atau dikenal dengan korneosit adalah sel utama pada epidermis. Diproduksi oleh *stem cells* yang disebut sel basal. *Stem cells* akan membelah dan memproduksi sel anakan yang secara perlahan bergerak ke bagian atas epidermis. Proses maturasi dan pergerakan sel anakan menuju sel di atasnya disebut keratinisasi. (Kimyai-Asadi et al., 2003)

Selama pergerakan, sel akan mengalami perubahan karakteristik. Lapisan paling bawah adalah sel basal, di atasnya adalah sel spinosum karena memiliki banyak penghubung sel yang berbentuk seperti duri disebut

desmosom. Desmosom merupakan struktur kompleks adhesi molekul dan protein. Lapisan di atasnya lagi adalah sel granulosum karena mengandung granula keratohialin, dan lapisan paling luar adalah sel kornifikasi atau stratum korneum, merupakan massasel padat yang sudah kehilangan inti dan granulanya. Stratum korneum dilapisi material protein yang disebut *cell envelope* yang mempertahankan kadar air dan absorpsi. (Baumann and Saghari, 2009)

#### 2.1.1. Sel Basal

Sel basal adalah bagian sel paling bawah yang berfungsi meregenerasi sel dengan cara membelah. (Chu, 2012) Tiap sel saling melekat karena ada desmosom dan hemidesmosom, sel basal melekat ke dermis dengan bantuan *anchoring fibril*. (Chu, 2012)

#### 2.1.2. Sel Spinosum

Merupakan anakan sel dari hasil pembelahan sel basal yang memiliki duri, saling melekat antar sel dengan diperantarai desmosom. Terdapat *bundle* serabut keratin yang menyeberangi tiap sel yang menguatkan perlekatan desmosom dan nukleus. Bila sel spinosum matur, akan mengakumulasi organel yang disebut "*Oldland bodies*", *membrane coating granule*, *lamellar bodies* dan *lamellar granules*. Paku yang melekatkan korneosit satu sama lain

adalah struktur protein special yang disebut *corneodesmosomes*. Struktur ini juga merupakan bagian dari analogi "*mortar*" pada "*brick and mortar*" analogy. *Corneodesmosomes* merupakan struktur utama yang harus rusak agar kulit dapat mengelupas dalam proses deskuamasi. (Chu, 2012)

#### 2.1.3. Sel Granulosum

Sel ini memiliki granul yang merupakan deposit keratohialin yang dapat terlihat dengan mikroskop cahaya, berbeda dengan *lamellar granule* yang hanya biasa terlihat dengan mikroskop elektron karena ukurannya sangat kecil. Biasanya terdapat 2-4 lapis sel granulosum dan granula keratohialin ukurannya semakin bertambah. (McGrath et al., 2004)

#### 2.1.4. Sel Transisional

Bagian atas sel granulosum menjadi sel mati dan lebih datar, sel transisional ini secara bertahap kehilangan struktur organ subselulernya termasuk nukleus dan struktur membran sitoplasma. Selama proses ini granula keratohialin bergabung dengan *bundle* filamen keratin sehingga gambaran sel yang bergranul menjadi hilang. *Lamellar granule* keluar dari sel dan masuk ke dalam ruang interseluler di atasnya dengan cara berfusi dengan membran sel, diikuti dengan keluarnya granul yang mengandung *lamellar disk*.

(Downing and Lazo, 2000)

*Lamellar bodies* dibentuk dalam keratinosit pada stratum spinosum dan stratum granulosum. Pada saat keratinosit matur, enzim pada stratum korneum akan merusak bagian luar *envelope lamellar bodies* dan membebaskan lipid tipe asam lemak bebas dan *ceramides*.(Downing and Lazo, 2000)

#### 2.1.5. Sel Kornifikasi

Stratum korneum terdiri atas sel yang tidak memiliki inti dan DNA sehingga tidak dapat mensintesis apapun, tetapi sel ini ternyata tetap hidup. Setelah *lamellar granule* keluar sampai berada di ruang interseluler, sel transisional berubah menjadi datar dengan diameter 30  $\mu\text{m}$  dan tebal 0,3  $\mu\text{m}$ . Proses ini akan menjadikan sel kehilangan organel subselulernya sehingga hanya memiliki keratin fibril yang tersusun parallel pada panjang sel. Diantara keratin fibril terdapat matriks keratohialin yang tersisa. (McGrath et al., 2004)

Protein pada matriks ini tampaknya berdegradasi dengan susunan material yang berat molekulnya rendah, termasuk asam amino. Selama proses kornifikasi, *protein envelope* pada korneosit selalu ditambahkan di antara permukaan internal membran sel dan melekat pada serabut keratin. (McGrath et al., 2004)

Keratin *envelope* terutama mengandung protein yang membentuk ikatan isopeptida antara residu *glutamine* dan *lysine*. *Protein envelope* sulit dicernakan oleh enzim dan substrat dimana lipid eksternal melekat secara kimiawi. (McGrath et al., 2004)

Keratin merupakan material yang sangat hidrofilik yang dapat mengikat substansi yang mengandung air. Struktur korneosit yang merupakan sawar kulit tersusun atas dua komponen utama. Terdapat substansi hidrofobik (*waterrepellent*) merupakan sawar lipid dan komponen hidrofilik (*water-attracting*). (McGrath et al., 2004)

Sawar lipid terutama mengandung lipid netral (asam lemak dan kolesterol) serta *ceramides* yang berfungsi mengontrol dan membatasi transpor air melalui kulit. Difusi air melalui keratinosit tidak dapat terjadi secara bebas karena keratin membatasinya. (McGrath et al., 2004)

## 2.2. Fungsi Kulit

Menurut wasiaatmadja (1997), kulit memiliki sejumlah fungsi yang sangat penting bagi tubuh. Berikut ini adalah fungsi-fungsi dari kulit, yaitu: (McGrath et al., 2004).

### 2.2.1. Fungsi Proteksi

Kulit melindungi bagian dalam tubuh manusia terhadap gangguan fisik maupun mekanik, misalnya tekanan, gesekan, tarikan, gangguan kimiawi, seperti zat-zat kimia iritan, gangguan panas dan dingin, gangguan sinar radiasi atau sinar ultraviolet, gangguan kuman, bakteri dan virus. (McGrath et al., 2004)

### 2.2.2. Fungsi Absorpsi

Kulit yang sehat tidak mudah menyerap air, larutan, maupun benda padat. Tetapi cairan yang mudah menguap lebih mungkin diserap kulit. Begitupula zat yang larut dalam minyak. Kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh tebal dan tipisnya kulit, hidrasi, kelembaban udara, metabolisme dan jenis vehikulum zat yang menempel pada kulit. (McGrath et al., 2004)

### 2.2.3. Fungsi Pengindra

Sebagai indra peraba kulit mengandung ujung-ujung saraf sensorik di dermis dan subkutis yang memungkinkan otak merasakan sejumlah rasa seperti panas, dingin, sakit dan beragam tekstur. (McGrath et al., 2004)

### 2.2.1. Fungsi Pengaturan Suhu Tubuh

Kulit mengatur temperatur tubuh melalui mekanisme dilatasi dan konstriksi pembuluh kapiler dan melalui perspirasi, yang keduanya dipengaruhi saraf otonom. Pada saat temperatur badan menurun terjadi vasokonstriksi, sedangkan pada saat temperatur badan meningkat terjadi vasodilatasi untuk meningkatkan pembuangan panas. (McGrath et al., 2004)

### 2.2.2. Fungsi Pembentukan Pigmen

Sel pembentuk pigmen kulit terletak dilapisan basal epidermis (stratum germinativum). Jumlah melanosit serta jumlah dan besarnya melanin yang terbentuk menentukan warna kulit. Paparan sinar matahari mempengaruhi produksi melanin. (McGrath et al., 2004)

## 2.3. Struktur dan Fungsi Dermis

Dermis terdapat di antara epidermis dan lemak sub kutan dan berperan terhadap ketebalan kulit. Ketebalan kulit bervariasi pada bagian tubuh yang berbeda dan dipengaruhi oleh usia. Pada penuaan lapisan basal akan menurun ketebalan dan kelembabannya. (Baumann and Saghari, 2009)

Pada dermis terdapat saraf, pembuluh darah, kelenjar keringat dan kolagen. Pada bagian terluar dermis di bawah epidermis disebut dermis papila

dan bagian bawahnya disebut dermis retikuler. Struktur pada dermis retikuler lebih padat dibandingkan pada dermis papila. Sel yang dominan pada dermis adalah fibroblast yang memproduksi kolagen, elastin dan protein matriks lain serta enzim. Bagian yang terdapat di antara epidermis dan dermis disebut *dermal-epidermal junction* (DEJ). (McGrath et al., 2004)

Komponen utama dermis adalah komponen ekstraseluler berupa kolagen, elastin dan asam hialuronat. Kolagen akan menurun kadarnya seiring dengan meningkatnya enzim *metalloproteinase* yang menghancurkan kolagen. Sintesis kolagen dan enzim yang mensintesis kolagen akan menurun. Susunan kolagen menjadi tidak beraturan dan elastin mengalami kalsifikasi. Komposisi GAG menurun sehingga *water binding capacity* juga menurun. Jumlah sel mast dan fibroblas yang menurun mengakibatkan penyembuhan luka terhambat. (Farage et al., 2010)

Serabut elastin terdapat di perifer serabut kolagen, tersusun dalam bentuk mikrofibril yang merupakan gabungan fibrilin. Fibrilin merupakan tempat elastin dideposit. Bila sering terpajan sinar matahari elastin menjadi substansi yang amorf pada dermis dan rusak. (Farage et al., 2010)

Volume *Hyaluronic Acid* (HA) yang besar berhubungan dengan kandungan air dan hidrasi kulit, kemampuan memelihara kegiatan sel. Kadarnya meningkat pada aktivitas proliferasi, regenerasi dan penyembuhan luka (*wound healing*). Dengan demikian, HA memiliki potensial sebagai anti

penuaan. HA terutama diproduksi dalam mesenkim jaringan konektif dan paling banyak oleh fibroblas. Dapat mencapai sirkulasi darah melalui saluran limfatik. (Scott, 2005) HA terdiri atas disakarida yang berulang yang disusun oleh *Nacetylglucosamine*(GlcN) dan *glucuronic acid* (GlcA) dan membentuk matriks yang menghidrasi. Berperan pada pertumbuhan sel, berfungsi sebagai reseptor membran dan adhesi sel. Dalam produk kosmetik, HA berfungsi sebagai humektan. (Neudecker et al., 2005)

HA terutama terdapat ekstraselular pada lapisan stratum spinosum dan stratum granulosum. Sedangkan pada lapisan basal HA didapatkan terutama intraselular. HA pada dermis lebih banyak dibandingkan dengan pada epidermis. HA total terutama didapatkan pada kulit sekitar 50 %.Kadarnya lebih banyak pada dermis papila dibandingkan pada dermis retikuler. (Neudecker et al., 2005)

#### 2.4. Proses Keratinisasi Kulit

Pada saat stratum korneum bergerak ke permukaan kulit, maka akan terpajan dengan kondisi yang kering. Aktivitas air akan menurun di bawah 95%. Pada saat ini protease dalam stratum korneum menjadi aktif dan secara lengkap akan mendegradasi filagrin menjadi asam amino individual. Proses ini dipicu oleh peningkatan konsentrasi ion karena sel kehilangan air. Asam amino bebas hasil pembongkaran filagrin akan mengalami berbagai perubahan. *Glutamine* akan kehilangan ammonia dan berubah menjadi

*pyrrolidone carboxylic acid* melalui reaksi non enzimatis, *histidine* kehilangan ammonia akibat pengaruh enzim *histidine ammonia lyase* kemudian akan memproduksi *urocanic acid*. (Scott, 2005)

Proses ini sangat penting bagi stratum korneum, *pyrrolidone carboxylic acid* bersifat sangat higroskopik sehingga dapat menarik air dalam kondisi kering sekalipun. Pembentukan kompleks asam amino yang disebut sebagai NMF ini membuat stratum korneum tetap terhidrasi. (Scott, 2005)

Dalam proses keratinisasi, filagrin mempunyai fungsi : (Scott, 2005).

2.3.1. Mengagregasi keratin sehingga menjadi struktur matriks yang *closepacked*.

2.3.2. Mengkatalisa ikatan disulfida di antara keratin.

2.3.3. Membentuk NMF.

2.3.4. Membentuk *acid mantle* kulit.

2.3.5. Memproduksi *urocanic acid* yang berperan dalam imunomodulator dan sebagai tabir surya.

## 2.5. Warna Kulit Bawaan

Di antara seratus gen yang berkontribusi terhadap warna kulit, beberapa dari mereka sekitar tiga-empat gen memainkan peran yang luar biasa dalam proses yang melibatkan reseptor melanocortin 1 (MC1R), gen Kit ligan Kitlg dan SLC24A5. Warna kulit mencerminkan efek pigmentasi kulit oleh melanin,

melanin adalah pigmen yang diproduksi oleh sel-sel kulit yang disebut melanosit dan memiliki dua jenis yaitu pheomelanin dan eumelanin. (Yadufashije and Samuel, 2019)

Biasanya produksi pigmen kulit dikontrol oleh gen, yang bekerja sama untuk menghasilkan warna kulit normal akhir sesuai dengan melanin dan gen dominan yang ada di kulit seseorang. Penelitian telah dilakukan untuk menentukan perbedaan genetik yang membuat kita terlihat berbeda, beberapa menemukan bahwa orang Afrika yang hitam, Eropa dan Asia barat memiliki variasi genetik yang sama ketika dipelajari dan dibandingkan di wilayahnya masing-masing (lokasi geografis). Dan ini hanya akan menunjukkan bahwa dampak fisik (lingkungan) berdampak lebih banyak dalam penentuan warna kulit. (Yadufashije and Samuel, 2019).

Dari sini teori seleksi alam mendefinisikannya dengan sangat baik, adaptasi genetik dari generasi ke generasi menyebabkan perubahan komposisi genetik terutama gen-gen warna kulit dari populasi di wilayah mereka. Mengingat perubahan paparan lingkungan yang terjadi pada kulit manusia yang juga mempengaruhi jumlah pigmen yang dihasilkan, sehingga tidak ada faktor tunggal untuk menentukan warna kulit individu baik genetik maupun lingkungan melainkan kombinasi dari dua faktor ini. (Yadufashije and Samuel, 2019)

## 2.6. Pigmentasi Dan Perubahan Warna Kulit

Terbentuknya pigmen pada kulit umumnya meningkat seiring dengan bertambahnya umur. Secara visual, perubahan warna kulit yang menua adalah cenderung berubah dari kemerahan hingga kekuningan. Akibat perubahan ini, warna kulit akan menjadi semakin gelap. Perubahan ini dikaitkan hubungannya dengan pengurangan ketransparanan akibat meningkatnya pigmentasi, pengurangan sekresi sebum dan penebalan serta penurunan kadar air pada lapisan stratum korneum kulit. (Scott, 2005)

## 2.7. Faktor yang Mempengaruhi Perubahan Warna Kulit

Gangguan pigmentasi terkait dengan penuaan intrinsik dan ekstrinsik, menggabungkan beberapa faktor seperti paparan sinar matahari, cedera kulit, perubahan hormonal, gaya hidup dan polusi udara. Wanita dan fototipe kulit yang tinggi lebih sering terkena.

Penuaan intrinsik adalah proses yang ditentukan secara genetik yang mencakup perubahan fisiologis progresif yang mengarah pada tanda-tanda yang berbeda seperti kehilangan volume yang berubah menjadi kerutan dan kelemahan, ketidakteraturan pigmen, keratosis aktinik, telangiectasis dan gangguan dermatologis lainnya. Perubahan ini dapat secara dipercepat atau diperkuat oleh kondisi pribadi dan lingkungan, terutama radiasi matahari yang mengarah ke penuaan ekstrinsik atau *fotoaging*. (Truchuelo et al., 2017)

Paparan *UV* adalah pemicu yang paling penting dalam penuaan ekstrinsik: radiasi *UVB* secara langsung berdampak pada beberapa biomolekul dan juga DNA yang mendorong putusnya untai DNA yang menyebabkan konsekuensi yang menghancurkan seperti mutasi dan kanker. Radiasi *UVA* mempromosikan pembentukan *Reactive Oxygen Species (ROS)*, menginduksi stres oksidatif dan kemudian merusak DNA, peroksidasi lipid, glikasi protein, aktivasi faktor transkripsi, dan aktivasi enzim proteolitik seperti kolagenase, gelatinase dan *stromelysin-1* yang menyebabkan degradasi dari kedua kolagen dan elastin, serta komponen lain dari *dermal Extracellular Matrix (ECM)*. Selain itu, radiasi *UV* memiliki tindakan merusak atas komponen-komponen sistem kekebalan kulit yang mendorong penipisan sel-sel Langerhans. Secara keseluruhan, efek ini dapat menimbulkan proses karsinogenik. (Truchuelo et al., 2017)

## 2.8. Melanogenesis

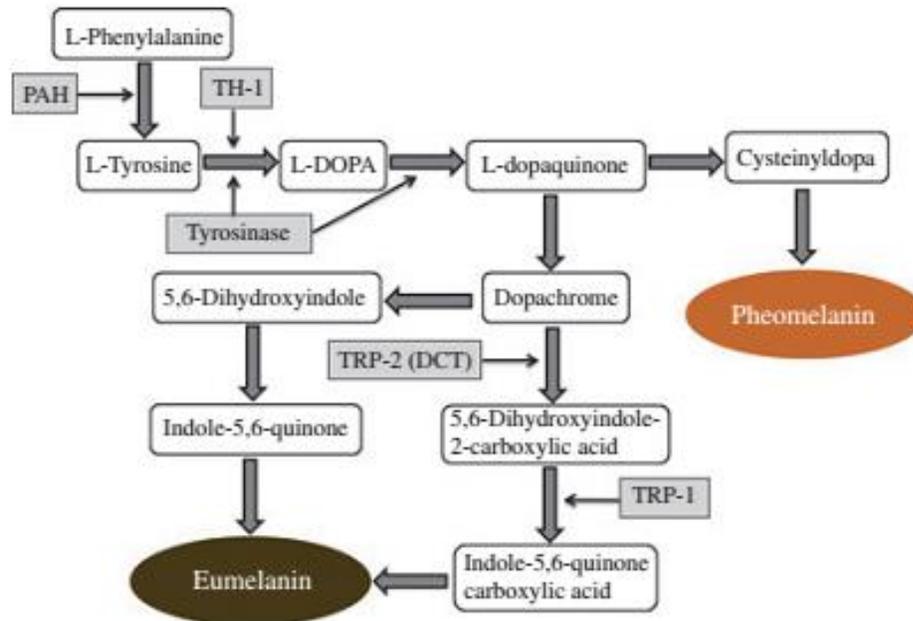
Warna kulit manusia berasal dari lapisan terluar kulit, epidermis di mana sel-sel penghasil pigmen melanosit dilokalisasi untuk menghasilkan melanin. Setelah paparan kulit terhadap radiasi *UV*, melanogenesis ditingkatkan oleh aktivasi enzim melanogenesis, tirosinase. Tirosinase adalah glikoprotein yang terletak di membran melanosom, sebuah vesikel minifaktorial di dalam melanosit. Melanogenesis terjadi di melanosom. Dua jenis melanin disintesis

dalam melanosom: *eumelanin* dan *pheomelanin*. *Eumelanin* adalah polimer tidak larut berwarna coklat-hitam gelap, sedangkan *pheomelanin* adalah polimer yang larut dalam belerang yang mengandung warna merah-kuning. (Gillbro and Olsson, 2011)

Tirosinase mengkatalisis dua langkah pertama produksi melanin: *hidroksilasi L-tyrosine* menjadi *L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA)* dan oksidasi berikutnya dari *o-diphenol* ke *quinone* yang sesuai, *L-dopaquinone*. Setelah pembentukan *dopaquinone*, jalur melanin dibagi menjadi sintesis *eumelanin* hitam-kecoklatan dan *pheomelanin* merah-kuning. Terdapat dua protein yang berhubungan dengan tirosinase, *TRP-1* dan *TRP-2* yang secara struktural terkait dengan tirosinase dan berbagi sekitar 40% homologi asam amino dan menunjukkan bahwa mereka berasal dari gen leluhur umum. *TRP-1* dan *TRP-2* berada di dalam melanosom dan seperti tirosinase menjangkau membran melanosom. (Gillbro and Olsson, 2011)

Melanin sendiri memiliki peran penting dalam homostaostasis oksidatif di kulit. *Eumelanin* memiliki kemampuan untuk mengais-ngais dan memadamkan radikal bebas oksigen dan karbon yang diturunkan. *Pheomelanin* tidak memiliki sifat yang sama dan bahkan bisa menjadi sumber untuk produksi radikal bebas ketika UV disinari. Selain memadamkan radikal bebas dan bertindak sebagai penghalang fisik terhadap radiasi UV, polimer melanin melalui sifat bermuatan negatif memiliki kemampuan untuk mengikat

amina dan logam berat. (Gillbro and Olsson, 2011)



**Gambar 1.** Jalur Sintesis Melanin. Jalur sintesis melanin dimulai dengan katalisasi substrat *L-fenilalanin* dan *L-tirosin* untuk menghasilkan *L-DOPA* melalui *fenilalanin hidroksilase (PAH)*, *tirosinase* dan sebagian *tirosinase hidroksilase 1 (TH-1)*. Jalur tersebut kemudian dibagi menjadi eumelanogenesis atau *pheomelanogenesis*. Enzim melanogenik lainnya adalah *TRP-2 (DCT)* dan *TRP-1* untuk eumelanogenesis. Tidak ada enzim spesifik yang ditemukan yang terlibat dalam *pheomelanogenesis* sejauh ini. (Gillbro and Olsson, 2011)

Regulasi melanogenesis pada mamalia dikendalikan pada tingkat yang berbeda dan kompleks pada setiap level. Selama perkembangan embrio, melanosit awalnya berasal dari kista neural dan bermigrasi ke seluruh embrio ke lokasi target. Pola migrasi berada di bawah kontrol genetik yang ketat, dan ini adalah tingkat pertama regulasi melanogenesis. Melanogenesis juga diatur pada tingkat sel melalui pembentukan formasi melanosom, yang dapat diproduksi dalam berbagai ukuran, jumlah, dan kepadatan tergantung pada kandungan melanin. Akhirnya, melanogenesis diatur pada tingkat subselular di mana ekspresi gen dikodekan oleh enzim yang berhubungan dengan melanogenesis, termasuk tyrosinase, TRP1 dan TRP2, diatur oleh jalur intraseluler. (Chang, 2012)

Jalur sinyal ini diprakarsai oleh berbagai hormon, termasuk interleukin, interferon, faktor pertumbuhan, dan prostaglandin, yang menentukan tidak hanya kuantitas tetapi juga kualitas melanin yang disintesis. Hormon menyediakan tiga jalur sinyal melibatkan *microphthalmia-associated transcription factor* (MITF), yang merupakan faktor transkripsi dengan domain struktural dari rits leusin helix-loop-helix dasar. Selain terlibat dalam kelangsungan hidup, proliferasi, dan diferensiasi melanosit, MITF adalah pengatur utama melanogenesis dalam melanosit melalui pengikatan ke kotak M dari regio promotor dan mengatur ekspresi gen tirosinase, TRP-1, dan TRP- 2. Up-regulasi aktivitas MITF mengaktifkan ekspresi enzim terkait

melanogenesis, sehingga merangsang melanogenesis. Sebaliknya, down-regulasi aktivitas MITF menekan ekspresi enzim terkait, sehingga menghambat melanogenesis. (Long et al., 2014) Jalur ekstraseluler sinyal diatur kinase (*the extracellular signal-regulated kinase/ERK*) mengatur melanogenesis melalui degradasi protein MITF. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa aktivasi ERK memfosforilasi MITF di serine 73, yang diikuti oleh ubiquitinasi dan degradasi diperantarai proteasome. Oleh karena itu, aktivasi jalur ERK akan menghambat melanogenesis karena down-regulasi aktivitas MITF. (Chang, 2012)

## 2.9. Kecerahan Kulit oleh Agen Inhibitor Tirosinase

Agen depigmentasi, juga dikenal sebagai agen pencerah kulit atau *lightener* kulit, merupakan produk yang digunakan untuk mencerahkan atau "memutihkan" kulit. Dalam praktek medis, produk tersebut digunakan oleh dokter kulit untuk mengobati pasien dengan gangguan pigmentasi, seperti hiperpigmentasi pasca inflamasi sekunder akibat dermatitis kontak, tinea corporis yang luas, lesi skabies, kondisi seperti melasma atau *chloasma*, atau sebagai pilihan terapi untuk pasien dengan vitiligo yang resistan terhadap pengobatan, terutama sebagai ukuran terhadap deposisi kulit normal residual. Dalam kosmetik, bahan-bahan tersebut berfungsi sebagai bahan aktif yang mengurangi hiperpigmentasi terlokalisasi seperti : bintik-bintik usia,

kerusakan kulit akibat sinar matahari dan membantu membuat warna kulit yang lebih cerah.(Kaur and Saraf, 2011). Target paling umum untuk aktivitas agen pencerah kulit adalah menghambat tirosinase.(Scott, 2005).

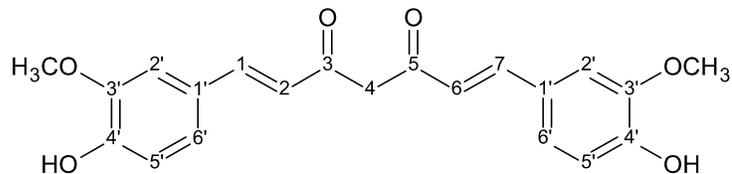
### **Curcuma longa**

Kunyit kuning atau *Curcuma longa* (*turmeric*) merupakan tumbuhan pada daerah tropis dan subtropis. Daerah dengan produksi terbesar adalah india, yang digunakan sebagai pengobatan sejak berabad-abad. Berdasarkan tempat tumbuh dan berkembangnya *Curcuma longa* memiliki komponen aktif utama termasuk curcuminoids, monoterpenoids dan sesquiterpenoids dengan 2-9% kurkuminoid yang terdiri dari *curcumin*, *demethoxycurcumin* dan *bis-demethoxycurcumin* serta *cyclic curcumin*. *Curcumin* merupakan komponen terbanyak dan kurkumin siklik merupakan komponen terendah. Ketiga kurkuminoid ini, selain kurkumin siklik telah terbukti menunjukkan aktivitas anti-oksidan, anti-inflamasi, anti-bakteri, dan anti-karsinogenik yang kuat. (Kaur and Saraf, 2011, Long et al., 2014)

Curcumin (1,7-bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadiena-3,5dion) merupakan senyawa , -diketon asiklik diaril yang berwujud kristal kuning jingga. Di alam, *curcumin* selalu terdapat bersama dengan dua senyawa turunan lainnya yaitu *demethoxycurcumin* dan *bis-demethoxycurcumin*, yang dikenal dengan nama *curcuminoid*. Stabilitas kurkumin dalam media berair

dalam berbagai macam pH. *Curcumin* dalam larutan berair mengalami reaksi degradasi hidrolitik. Curcumin pada pH<7 cukup stabil praktis tidak larut dalam air, tetapi larut dalam pelarut organik.(Harshada S. Ishi, 2017)

*Curcuma longa* merupakan senyawa antioksidan yang baik karena mampu menangkap radikal-radikal bebas (radikal oksigen, nitrogen, superoksida, dan hidroksil) yang berperan sebagai inisiator dalam reaksi oksidasi, menetralkan radikal-radikal bebas tersebut. *Curcuma longa* mempunyai sejumlah aktivitas farmakologis, meliputi antioksidan, anti-inflamasi, antitrombotik, antimutagenik, antiviral, antimicrobial, antiparasitik<sup>20</sup> Struktur kurkumin dapat dilihat pada Gambar di bawah ini

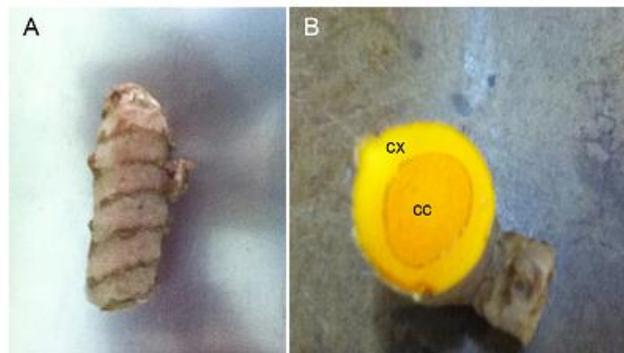


**Gambar 2.** Curcumin (1,7-bis(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)hepta-1,6-diena-3,5-dion).(Barzegar and Moosavi-Movahedi, 2011)

### Uraian Tanaman *Curcuma longa*

*Curcuma Longa* merupakan tanaman obat berupa semak dan bersifat tahunan (perennial) yang tersebar diseluruh daerah tropis. Tanaman *Curcuma longa* tumbuh subur dan liat di hutan/bekas kebun. Diperkirakan berasal dari

Binar pada ketinggian 1300-1600m dpl, ada juga yang mengatakan bahwa kunyit berasal dari India. Kata Curcuma berasal dari bahasa Arab, Kurkum dan Yunani, karkom. Pada tahun 77-78 SM, Dioscorides menyebut tanaman ini sebagai Cyperus menyerupai jahe, tetapi pahit, kelat, dan sedikit pedas, tetapi tidak beracun. Tanaman ini banyak dibudidayakan di Asia Selatan khususnya di India, Cina Selatan, Taiwan, Indonesia (Jawa), dan Filipina. (Priyadarsini, 2014)



**Gambar 3.** Rimpang *Curcuma longa*. (Gisele et al, 2014)

Keterangan :CX (Cortex), CC \*(Central Cylinder)

### **Taksonomi Tanaman *Curcuma longa***

- Divisio : Spermatophyta
- Sub-divisio : Angiospermae
- Kelas : Monocotyledoneae
- Ordo : Zingiberales
- Famili : Zingiberaceae

Genus : *Curcuma*

Species : *Curcuma domestica*.

Didaerah jawa *Curcuma longa* banyak digunakan sebagai ramuan jamu karena berkhasiat menyejukan, membersihkan, mengeringkan, menghilangkan gatal dan kesemutan. Manfaat utama tanaman *Curcuma longa*, yaitu: sebagai bahan obat tradisional, bahan baku industri jamu dan kosmetik, bahan bumbu masak, peternakan dll. *Curcuma longa* merupakan pigmen berwarna kuning dari serbuk kunyit. *Curcuma longa* tersedia secara komersial yang terdiri atas campuran ketiga golongan *curcuminoid* dimana *curcumin* sebagai pigmen utamanya.(Heng, 2010)

*Curcuma longa* dapat melindungi dari efek trauma akibat stress oksidatif dan menekan inflamasi. Pada penelitian yang dilakukan Madalene Heng, menunjukkan jalur yang di lalui *Curcuma longa* dalam menginhibisi trauma ultraviolet. Kemampuan *Curcuma longa* memblok multiple target sebagai basis potensial pitokemikal untuk penuaan kulit dan fotokarsinogen. *Curcuma longa* topikal sebagai inhibitor posforilase kinase, memegang peranan pada trauma kulit dan melakukan perbaikan dengan meminimalisasikan proses inflamasi. Efek apoptosis mengurangi kerusakan dan sel-sel premalignant kulit sehingga memperbaiki kulit yang rusak akibat ultraviolet. (Heng, 2010)

### **Ekstraksi Curcumin dari Turmeric**

Meskipun ekstraksi dan pemisahan *curcumin* dari bubuk kunyit

dilaporkan pada tahun 1815, metode ekstraksi yang lebih baik dan canggih masih dilaporkan bahkan setelah dua abad. Ekstraksi pelarut diikuti dengan kromatografi telah menjadi metode yang paling umum digunakan yang dilaporkan untuk memisahkan *curcumin* dari kunyit dan beberapa pelarut organik polar dan non-polar telah digunakan, termasuk *heksana*, *etilasetat*, *aseton*, *metanol*, dan lain - lain. Dari pelarut organik yang digunakan, etanol telah ditemukan sebagai pelarut yang paling sering digunakan untuk mengekstraksi *curcumin*.(Priyadarsini, 2014)

Meskipun ekstrak diklorinasi mengekstrak *curcumin* sangat efektif dari kunyit, namun metode tersebut tidak umum digunakan karena tidak dapat diterima dalam industri makanan. Ekstraksi *Soxhlet*, ekstraksi ultrasonik, *microwave*, pemurnian zona dan metode pencelupan telah dicoba dan di antaranya ekstraksi *Soxhlet*, ultrasonik dan *microwave* menjadi metode yang paling umum digunakan. Baru-baru ini metode ultrasonik dan ekstraksi gelombang mikro pulsasi juga telah dilaporkan lebih baik dibandingkan metode berkelanjutan. Peningkatan suhu dalam kisaran 60 hingga 80 ° C telah ditemukan untuk meningkatkan ekstraksi. Dengan meningkatnya penggunaannya dalam suplemen makanan, para peneliti sedang mengembangkan metode ekstraksi menggunakan pelarut *food grade* seperti *triasilgliserol* untuk memberikan hasil yang baik. Metode ekstraksi lain yang efektif secara komersial adalah menggunakan karbon dioksida superkritis.

Terbebas dari pelarut organik, pabrik percontohan berdasarkan karbon dioksida superkritis telah didirikan di beberapa negara untuk mengekstraksi *curcumin* dari *turmeric*. Kondisi operasi normal untuk ini menggunakan tekanan antara 25 hingga 30 MPa dan suhu 318 K. Terdapat juga beberapa laporan tentang ekstraksi dibantu enzim, di mana pra-perlakuan kunyit dengan enzim seperti  $\alpha$ -amilase dan glucoamilase menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam hasil ekstrak *curcumin*. Namun karena peningkatan biaya ekstraksi, metode ini tidak layak secara komersial. (Priyadarsini, 2014)

*Curcumin* dapat dipisahkan dari campuran *curcuminoid* lainnya (*demethoxycurcumin* dan *bisdemethoxycurcumin*) dengan kromatografi dengan menyerap campuran pada silika gel menggunakan campuran pelarut seperti diklorometana / asam asetat atau metanol / kloroform untuk menghasilkan tiga fraksi yang berbeda. Fraksi *curcumin* lebih dimurnikan pada silika gel menggunakan kloroform / diklorometana dan etanol / campuran metanol sebagai eluen. Metode untuk deteksi dan estimasi *curcumin* sebagian besar menggunakan teknik kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC). Secara umum kolom C18 fase terbalik digunakan sebagai fase diam dan gradien pelarut berbeda yang mengandung asetonitril / air atau kloroform / metanol telah digunakan sebagai fase gerak. (Priyadarsini, 2014)

### **Sintesis Curcumin**

Satu abad setelah isolasi dari kunyit, laporan penelitian pertama sintesis

*curcumin* dilaporkan oleh Lampe pada tahun 1918. Melibatkan lima sintesis mulai dari *carbomethoxyferuloyl chloride* dan *ethyl acetoacetate*. Kemudian Pabon melaporkan metode sederhana untuk sintesis *curcumin* dengan hasil yang tinggi menggunakan *asetil aseton* dan *aromatisaldehida* tersubstitusi dengan adanya *boron trioksida (B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)*, *trialkil borat* dan *n-butylamine* dan dengan sedikit modifikasi metode ini oleh Pabon telah diadopsi oleh beberapa kelompok penelitian untuk sintesis *curcumin* berikutnya. Terdapat beberapa paten yang menunjukkan pemanfaatan *B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>*, *trialkylborate* dan *n-butylamine* bersama dengan pelarut *amida organik inert* untuk meningkatkan hasil sintesis. Upaya untuk mengganti *oksida borat* dengan *asam borat* tidak terbukti berhasil. Rao dan Sudheer dalam penelitiannya mengusulkan penggunaan *trifluoroboronite* dan menghasilkan *trifluoroboronites curcuminoid* stabil yang dapat dihidrolisis dalam metanol cair pada pH 5,8 untuk mendapatkan *curcumin*. (Priyadarsini, 2014)

### **Reaktivitas Curcumin**

*Curcumin* memiliki tiga gugus fungsi yang reaktif: satu *diketone moiety* dan dua gugus fenolik. Reaksi kimia penting yang terkait dengan aktivitas biologis *curcumin* adalah reaksi donasi hidrogen yang mengarah ke oksidasi *curcumin*, reaksi nukleofilik reversibel dan ireversibel (reaksi Michael), hidrolisis, degradasi dan reaksi enzimatik. Semua ini memiliki peran yang

signifikan dalam aktivitas biologis *curcumin* yang berbeda. (Priyadarsini, 2014)

### **Efek Samping Curcumin**

Ekstrak kunyit dan *curcumin* sejauh ini terbukti aman, bahkan pada dosis tinggi tidak menunjukkan efek samping yang signifikan. *Curcumin* mungkin memiliki efek penghambatan pada agregasi trombosit dan bisa berinteraksi dengan obat antikoagulan dan antiplatelet. Pada fase uji klinis memeriksa efek *curcumin* dosis tinggi dalam mencegah lesi prareligna, bahkan dosis *curcumin* setinggi 8.000 mg / hari tidak menimbulkan efek toksik setelah 3 bulan. (Vaughn et al., 2016)

### **Efek Curcumin dalam menghambat melanogenesis**

Seperti yang dijelaskan, MITF adalah pengatur utama melanogenesis dalam melanosit melalui pengikatan ke kotak M dari regio promotor dan mengatur ekspresi gen tirosinase, TRP-1, dan TRP-2. Down-regulasi aktivitas MITF menekan ekspresi enzim terkait, sehingga menghambat melanogenesis. Dalam beberapa tahun terakhir, banyak inhibitor melanogenesis yang bertindak melalui down-regulasi aktivitas MITF yang telah ditemukan.

Selain ERK, anggota lain dari keluarga MAP kinase, p38 MAPK, diduga memainkan peran penting dalam regulasi melanogenesis. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa p38 mempromosikan degradasi enzim terkait melanogenesis, sehingga menghambat produksi melanin. Dalam skenario ini, mengaktifkan fosforilasi p38 akan mengurangi enzim terkait melanogenesis dan dengan demikian menghambat biosintesis melanin. Temuan kurkumin, yang merupakan polifenol dari rimpang *Curcuma longa* dan menghambat melanogenesis pada sel B16 tikus dan melanosit manusia melalui aktivasi jalur sinyal ERK dan p38 MAPK. (Chang, 2012)

Antioksidan memiliki potensi untuk mencegah kerusakan pada jaringan, memiliki reaksi biokimia sebagai mediator peradangan sehingga dapat mempengaruhi sintesis melanin dengan mempengaruhi proliferasi sel dan fungsi sel melanosit dan sirkulasi darah di kulit menjadi normal. Oleh karena itu, antiinflamasi dimasukkan ke dalam agen formulasi anti-penuaan, yang dapat meringankan, menyembuhkan dan melindungi dan memperbaiki integrasi kulit. Kurkuminoid pada *Curcuma longa* terbukti menunjukkan aktivitas anti-oksidan, anti-inflamasi, anti-bakteri, dan anti-karsinogenik yang kuat. (Setiawati et al., 2017, Long et al., 2014)

#### 2.10. Alat Diagnostik : *Chromameter*

*Chromameters* merupakan alat untuk mengukur warna permukaan dan

kecerahan permukaan sampai ke tingkat tertentu dengan menerangi sisi tersebut dengan cahaya warna / kecerahan dari lampu busur xenon. Cahaya yang dipantulkan membagi tiga cara, melewati filter dan pemotretan silikon fotosel. Setelah mencolokkan silikon fotosel, energi cahaya diubah menjadi sinyal listrik dan dikirim ke mikroprosesor di mana kemudian diubah menjadi koordinat untuk ruang warna yang dipilih. Output data dalam bentuk nilai  $L^*$ ,  $a^*$ , dan  $b^*$ . Nilai  $L^*$  sesuai dengan tingkat kecerahan antara hitam dan putih. Nilai  $a^*$  menandakan keseimbangan antara merah / hijau, dan nilai  $b^*$  antara kuning / biru. Untuk pengukuran kulit, rentang  $q - a^*$  menjadi perhatian khusus pada pengukuran eritema. Nilai reflektansi  $L^*$  berguna dalam studi *tanning*. (Muizzuddin et al., 1990)

Sistem warna  $C^*$  dan  $h^*$  didapatkan dari kalkulasi nilai  $a^*$  dan  $b^*$ , yaitu menurut formula  $C = (a^2 + b^2)^{1/2}$ ,  $h = \tan^{-1}(b/a)$ . Nilai  $C^*$  mewakili kecerahan warna. Nilai  $h^*$  merupakan skala warna kuning-merah dan peningkatan nilai ini berarti warna menjauh dari warna merah dan mendekat menjadi warna kuning. (Muizzuddin et al., 1990, Mauricio et al., 2011)

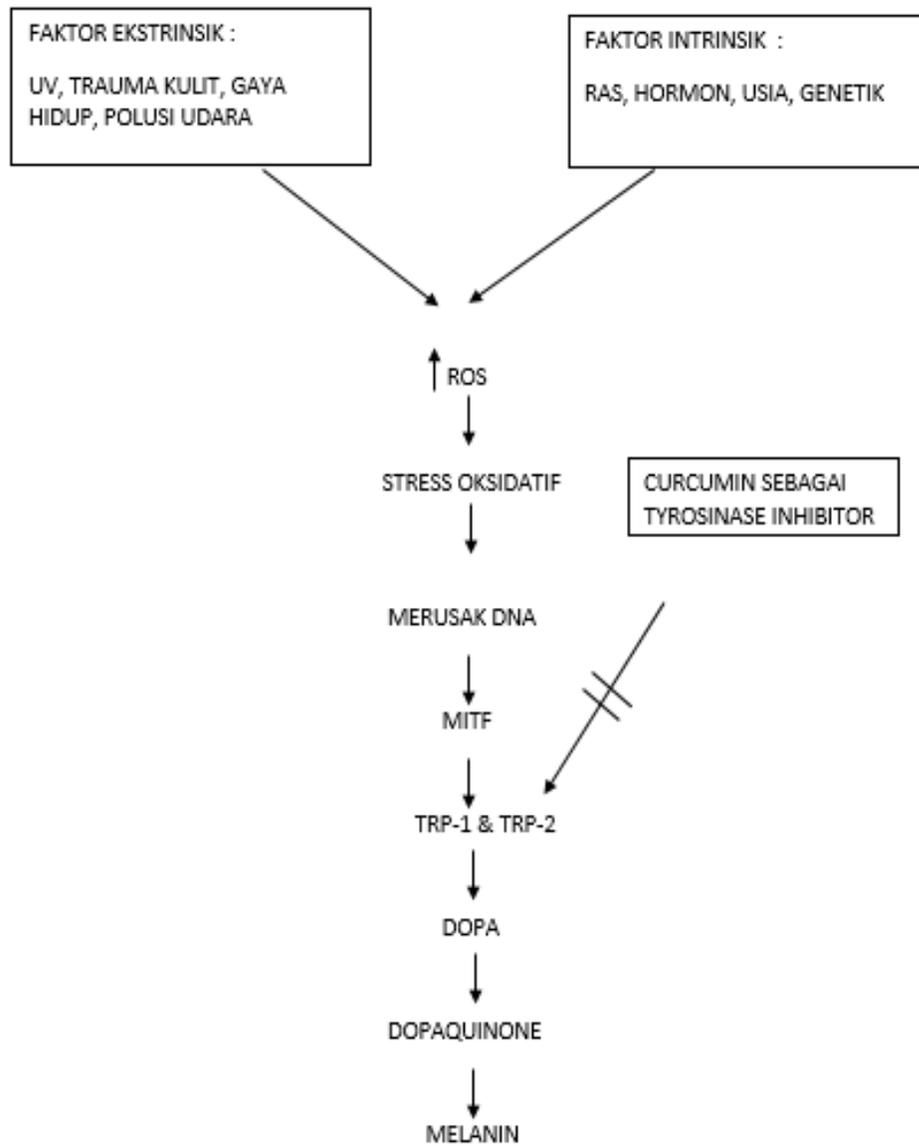
Menilai akselerator tanning membutuhkan kuantifikasi yang tepat dan obyektif dari kecerahan kulit dalam menanggapi radiasi UV. Nilai  $L^*$  (Lightness) digunakan untuk pengukuran cahaya kulit. (Muizzuddin N et al, 2010).

Pengukuran yang obyektif pula yang dapat dinilai adalah berdasarkan

ITA (Index Topology Angle). Nilai ITA ini dapat digunakan untuk menentukan keceahan kulit sekaigus tipe kulit berdasarkan *Fitzpatrick Type*. Adapaun formula yang dapat digunakan untuk menentukan nilai ITA. (Bino DE, 2013).

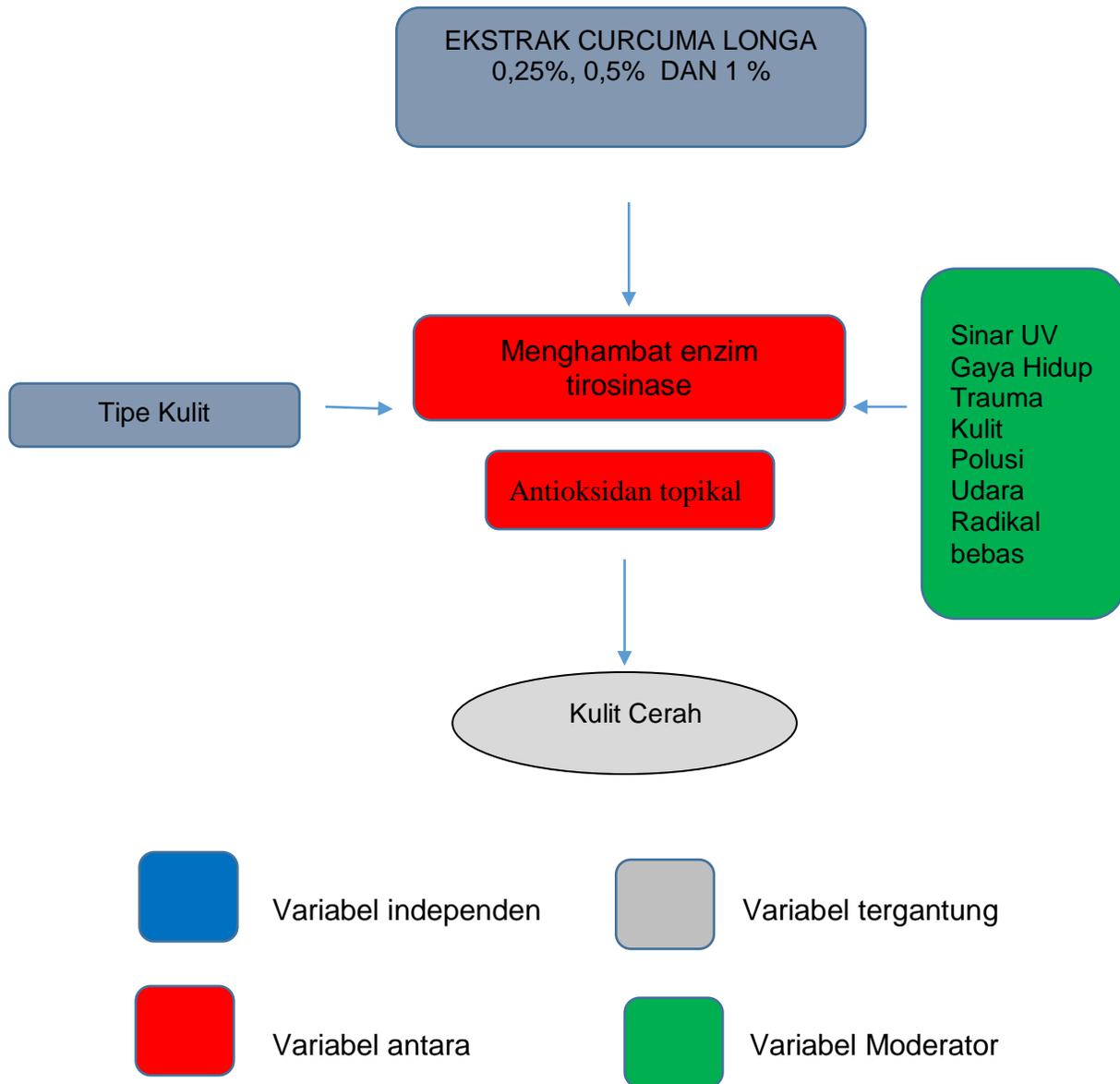
$$^{\circ}\text{ITA} = (\text{arc tan } (L^* - 50)/b^*) \times 180/3.14159$$

## 2.11. Kerangka Teori



**Gambar 4.** Kerangka Teori

## 2.12. Kerangka Konsep



**Gambar 5.** Kerangka Konsep

## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### 3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *Experimental pre dan post test* dengan jenis *clinical trial*.

#### 3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUP. Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSP.Universitas Hasanuddin dan RS. Jejaring lainnya sebagai tempat pengambilan sampel, Penelitian dilaksanakan selama 21 hari sampai jumlah sampel minimal terpenuhi.

#### 3.3. Populasi Penelitian

Populasi yang digunakan adalah wanita usia 30 - 50 th, yang datang berobat ke poli kulit dan kelamin RSUP. Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSP.Universitas Hasanuddin dan RS. Jejaring lainnya.

#### 3.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

Semua individu wanita sehat yang berusia lebih dari 30 tahun sampai 50 tahun yang yang bekerja di sekitar Rumah Sakit Pendidikan UNHAS dan Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo di Makassar. Subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

### 3.5. Perkiraan Besar Sampel

Sampel penelitian adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi, bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Perkiraan besar sampel berdasarkan rumus Federer :

$(n-1)(t-1) \geq 15$  dimana  $n$  = jumlah pengulangan,  $t$  = jumlah pengelompokan.

Oleh karena akan dibuat 3 kelompok pada penelitian ini, yaitu kelompok perlakuan 1 yang diberikan ekstrak krim *Curcuma longa* 0,25%, kelompok perlakuan 2 yang diberikan ekstrak krim *Curcuma longa* 0,5%, kelompok dan kelompok perlakuan 3 yaitu yang diberikan ekstrak krim *Curcuma longa* 1%.

Maka diperlukan  $(n-1) \geq 15 / (3-1)$

Sehingga  $n \geq 8$  atau dibutuhkan 8 sampel tiap kelompok Sebagai antisipasi terhadap adanya subyek yang drop-out, maka jumlah sampel ditambah.

Kami mengambil sampel adalah 31 orang

Kriteria Inklusi Subyek Penelitian (Truchuelo et al., 2017)

- 1) Wanita usia 30 – 50 tahun.
- 2) Jenis tipe kulit IV-V.
- 3) Wanita tidak terdapat riwayat alergi kosmetik.
- 4) Bersedia menjadi sampel penelitian dan bersedia menggunakan krim ekstrak kunyit kuning 0,25%, 0,5% dan 1%.

3.7.1. Kriteria Eksklusi Subyek Penelitian (Truchuelo et al., 2017)

- 1) Wanita yang hamil, menggunakan kontrasepsi, menyusui.
- 2) Wanita yang memiliki infeksi atau penyakit kulit lainnya pada daerah yang akan diteliti, seperti acne berat, dermatitis atopi, *eczema*, psoriasis, dan kanker kulit.
- 3) Wanita yang menggunakan krim pencerah lain dalam 3 bulan terakhir pada daerah yang akan diteliti.
- 4) Sensitif atau alergi terhadap bahan pencerah kulit yang digunakan dalam penelitian ini.
- 5) Sedang menggunakan oral retinoid, asam *alpha hydroxy*, dan asam beta hydroxy dalam beberapa bulan terakhir.(Mauricio et al., 2011)

### 3.6. Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik (*Ethical Clearance*)

Pemberian informasi dan permintaan ijin(*informed consent*) dari penderita atau keluarganya untuk dimasukkan dalam penelitian ini, serta persetujuan kelaikan etik penelitian dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dilakukan dalam penelitian ini, dengan nomor persetujuan etik **176/UN4.6.4.5.31/pp36/2019**

### 3.7. Prosedur Penelitian

#### 3.9.1. Alat dan Bahan

1) Alat :

*Chromameter*

2) Bahan :

a. Orang coba.

b. Krim ekstrak *Curcuma longa* 0,25%, 0,5% dan 1%)

3) Cara Pembuatan ekstrak kunyit (Priyadarsini, 2014), (Gonçalves et al., 2014)

a. Ditimbang 100 gr serbuk kering kunyit.

b. Dimasukkan ke dalam toples kaca terbungkus kain hitam.

c. Ditambahkan dengan 1000 ml ethanol 96%.

d. Ditutup dan didiamkan selama 4 hari sambil berulang diaduk (setiap 1 hari sekali).

e. Setelah 4 hari , sari disaring, ampas diperas.

f. Ampas ditambah 250 ml etanol 96%, diaduk dan dibiarkan 3 hari lalu disarang.

g. Ekstrak yang diperoleh diuapkan dengan alat rotary evaporator sampai didapat ekstrak kental. Pindahkan ekstrak ke dalam cawan porselen dan simpan ke dalam exicator.

h. Ekstrak kental yang diperoleh ditimbang

- i. Untuk membuat krim dari ekstrak *Curcuma longa* 0.25%:
  - Timbang 0,25 gr ekstrak lalu campur dengan basis krim sampai volume mencapai 100 gr.
- j. Untuk membuat krim dari ekstrak *Curcuma longa* 0.5%
  - Timbang 0,5 gr ekstrak lalu campur dengan basis krim sampai volume mencapai 100 gr.
- k. Untuk membuat krim dari ekstrak *Curcuma longa* 1%
  - Timbang 1 gr ekstrak lalu campur dengan basis krim sampai volume mencapai 100 gr.

### 3.10. Cara Kerja (Pengukuran dan Intervensi)

#### 3.10.1. Pencatatan

Pencatatan penderita dengan keluhan kulit kusam di RSWS, RS Unhas dan RS Jejaring yang memenuhi kriteria inklusi.

#### 3.10.2. Prosedur

Pasien yang bersedia untuk menjadi sampel penelitian ini lalu mengisi surat pernyataan persetujuan dengan menandatangani *informed consent* kemudian dilakukan pengumpulan data. Pengumpulan data dilakukan dengan cara sebagai berikut:

##### 1) Wawancara/ anamnesis

Wawancara bermaksud untuk mengumpulkan data tentang identitas, karakteristik dan riwayat penyakit pada sampel.

2) Pemeriksaan fisis

Pemeriksaan fisis meliputi pemeriksaan status generlis dan status dermatologis. Kecerahan kulit dinilai dengan menggunakan Konica Minolta Chroma Meter Model CR-400 ® pada kulit lengan bawah dan atas kiri. Kemudian penderita difoto dengan posisi duduk tegak, lengan yang digunakan untuk pengolesan krim diluruskan di atas meja periksa dengan area ekstensor menghadap ke atas. Foto dari arah atas.

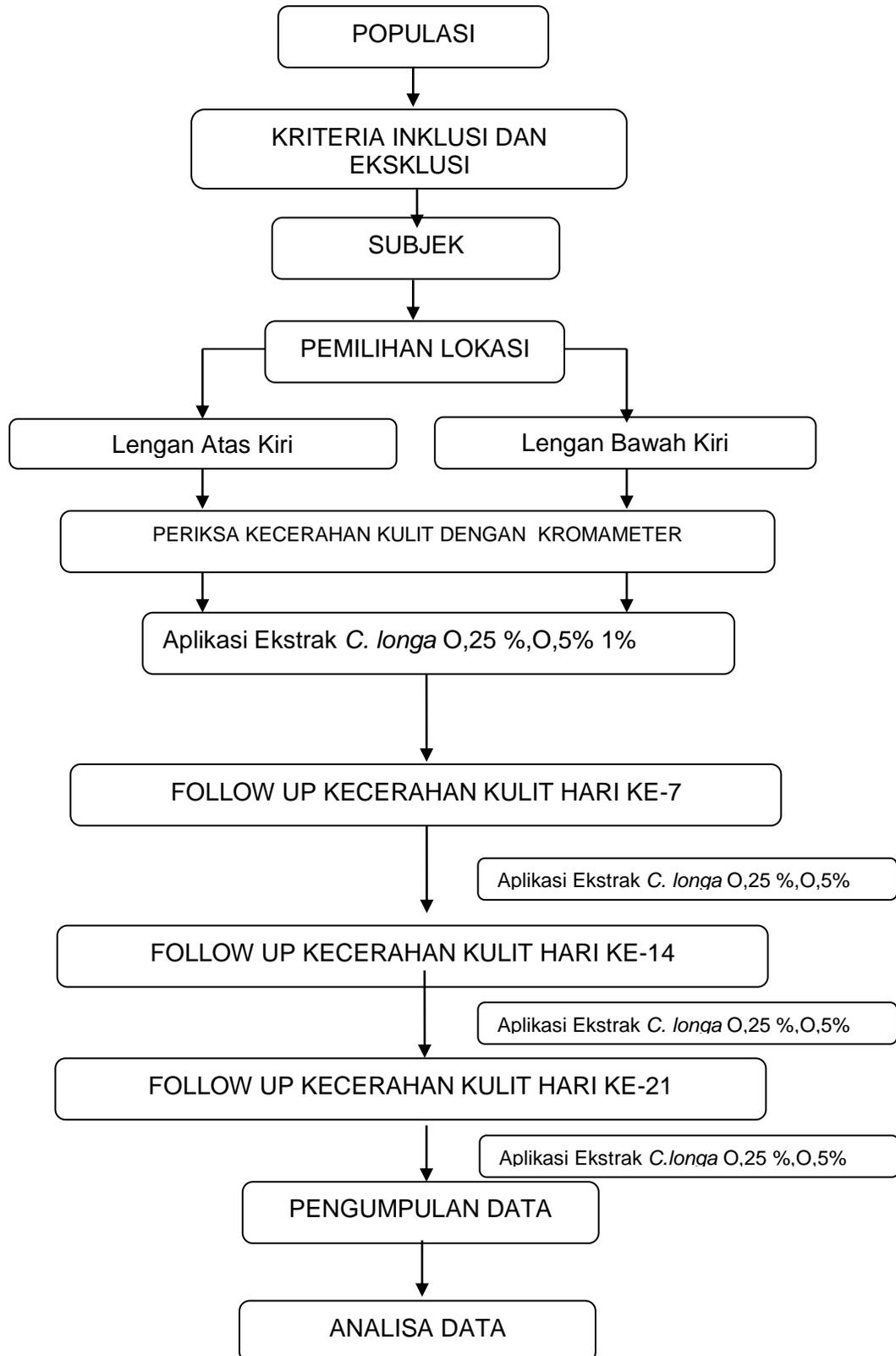
3) Pemberian aplikasi topikal ekstrak *Curcuma longa* 0,25%, 0.5% dan 1% krim 2 x sehari (pagi dan malam) di lengan atas dan bawah kiri sesuai patron yang telah disiapkan pada setiap sampel kelompok yang telah memenuhi syarat penelitian (kriteria inklusi), kemudian diambil foto untuk data awal dan selama penelitian berlangsung.

4) Pemeriksaan dengan *Chromameter* dilanjutkan pada hari ke-7, 14 dan 21.

5) Menjelaskan efek samping yang timbul dapat berupa kulit kemerahan, bersisik rasa terbakar dan perih pada tempat pengolesan.

6) Mencatat efek samping yang timbul serta membuat foto dokumentasi kulit sebelum dan sesudah pemberian krim.

### 3.11. Alur Penelitian



### 3.12. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif

#### 3.12.1 Variabel Penelitian

1. Variabel bebas : Krim ekstrak *Curcuma longa* 0,25%, 0,5% dan 1%
2. Variabel tergantung : Efektivitas kecerahan kulit
3. Variabel antara : Menghambat enzim tirosinase dan antioksidan topikal
4. Variabel moderator : Sinar UV, Gaya hidup, Trauma Kulit, Polusi Udara, Radikal bebas.

#### 3.12.2 Definisi Operasional

1. Kecerahan kulit adalah keadaan warna kulit yang diukur dengan menggunakan alat Konica Minolta *Chroma Meter* Model CR-400 ®, adalah perangkat terstimulus yang ringan, portabel dan untuk pengukuran warna oleh perangkat ini dapat dilakukan secara langsung dengan mengukur refleksi dan perbedaan warna.
2. Usia: usia pada saat dilakukan pemeriksaan adalah usia saat ulang tahun terakhir.
3. Efek : adalah peningkatan nilai L\* dan ITA
4. Efek samping: adalah terjadinya semua reaksi yang tidak diinginkan selama pemberian cream.

5. *Drop out*: adalah subyek penelitian yang tidak datang sesuai dengan jadwal yang diberikan, dengan batas waktu maksimum  $\pm 3$  hari sejak tanggal yang ditentukan.
6. *Complete trial*: adalah subyek penelitian yang menyelesaikan seluruh jadwal penelitian yang ditentukan.
7. *Discontinued trial*: adalah subyek penelitian yang mengalami efek samping moderat hingga berat selama masa penelitian sehingga subyek penelitian dan dokter investigator memutuskan untuk menghentikan penelitian dan mengobati efek samping.
8. Evaluasi penelitian: adalah evaluasi setiap elemen medis penelitian, misalnya evaluasi efektivitas, evaluasi toleransi, evaluasi keamanan, dan penilaian pribadi subyek penelitian terhadap hasil (kepuasan).
  - a. Evaluasi efek samping pengobatan akan dilakukan oleh dokter investigator untuk menilai jenis dan beratnya efek samping yang terjadi.
  - b. Evaluasi toleransi akan dilakukan oleh dokter investigator untuk menilai reaksi kulit dan reaksi dari bagian tubuh lainnya yang terjadi pada pasien.

9. H-0 : adalah hari pertama pemeriksaan saat menentukan tipe kulit fitzpatrick sebelum di oleskan krim ekstrak dan diukur menggunakan alat chroma meter
10. H-7 : adalah hari ke-7 pengolesan krim ekstrak dan dilakukan pengukuran chroma meter
11. H-14 : adalah hari ke-14 pengolesan krim ekstrak dan dilakukan pengukuran chroma meter
12. H-21 : adalah hari ke-21 pengolesan krim ekstrak dan dilakukan pengukuran chroma meter.

### 3.13. Pengolahan Data

Data dalam penelitian ini yang diperoleh, akan diolah dengan menggunakan program SPSS 25.0 dengan menggunakan uji non parametrik *Repeated Anova Measure Friedman Test* untuk menilai ada tidaknya kecerahan kulit setelah pengaplikasian ekstrak krim *Curcuma Longa* untuk setiap konsentrasi dalam waktu yang ditentukan yaitu hari sebelum perlakuan dan setiap minggu pengamatan dan *Independent T-test Mann Whitney-U* untuk membandingkan hasil dua kelompok ekstrak krim *Curcuma longa*, yang dievaluasi sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan.

## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Makassar, Sulawesi Selatan, yang berlangsung sejak bulan Desember 2019 sampai dengan Januari 2020 di RS Wahidin Sudirohusodo dan jejaring dengan mengambil sampel perempuan sebanyak 31 orang yang berumur 30-50 tahun. Sampel usia termuda adalah 30 tahun dan tertua 50 tahun. Jumlah pasien terbanyak pada rentang usia 30-40 tahun sebanyak 18 orang. Penelitian ini telah disetujui dengan nomor *ethical clearance* **176/UN4.6.4.5.31/pp36/2019**

**Tabel I Karakteristik Sampel**

| Karakteristik          |           | n  | Persentase |
|------------------------|-----------|----|------------|
| Jenis Kelamin          | Perempuan | 31 | 100%       |
|                        |           |    |            |
| Usia                   | 30-40     | 18 | 58,06%     |
|                        | 40-50     | 13 | 41,94%     |
| Tipe Kulit Fitzpatrick | FP 4      | 12 | 38,70%     |
|                        | FP 5      | 19 | 61,30%     |

Berdasarkan karakteristik sampel sesuai Tabel I diatas, didapatkan semua sampel adalah perempuan sesuai dengan kriteria inklusi. Usia paling minimal adalah 30 tahun dengan jumlah 6 sampel (19,3%) dan usia paling banyak pada usia 30-40 tahun sebanyak 18 sampel (58.06). Tipe kulit berdasarkan Fitzpatrick sebanyak 12 sampel (38.70%) untuk tipe 4 dan 19 sampel (61,3%) untuk tipe 5.

Tabel II. Perbandingan nilai Mean L di Lengan Bawah untuk masing-masing konsentrasi dari H-0 s/d H-21.

| Mean L per waktu  | N  | H-0   | H-7   | H-14  | H-21  | Nilai p |
|-------------------|----|-------|-------|-------|-------|---------|
| Dosis Konsentrasi |    |       |       |       |       |         |
| 0,25%             | 31 | 50,58 | 50,75 | 50,14 | 50,43 | 0,64    |
| 0,5%              | 31 | 51,39 | 51,46 | 51,17 | 50,95 | 0,48    |
| 1%                | 31 | 50,71 | 51,50 | 51,37 | 51,11 | 0,16    |

Dari tabel di atas, diketahui bahwa nilai mean L pada lokasi lengan bawah konsentrasi 0.5% dibanding konsentrasi 0.25% pada hari ke-0 didapatkan nilai mean L yang lebih tinggi. Namun, pada lokasi konsentrasi 1% nilai mean L nya lebih rendah dibandingkan nilai mean L konsentrasi 0,5%. Pada hari ke-7, nilai mean L untuk konsentrasi 0.5% lebih besar dibanding dengan konsentrasi 0, 25% yaitu sebesar 51,46 dan 50,75, sedangkan untuk konsentrasi 1%, nilai mean L lebih besar dibanding konsentrasi 0.5% dan 0,25%. Pada hari ke-14, didapatkan pula hasil nilai

mean L untuk konsentrasi 1% lebih besar yaitu 51,37 dibandingkan konsentrasi 0,5% sebesar 51,17. Pada hari ke-21, hasil nilai mean L pada lokasi konsentrasi *Curcuma longa* 1% lebih besar daripada 0,5% yaitu sebesar 51,11 dan 50,95 dengan konsentrasi 0,25% sebesar 50,43. Adapun hasil uji statistik dari nilai p dari perbandingan nilai mean L di lengan bawah untuk konsentrasi 0,25% dari hari ke-0 sampai ke-21 yaitu sebesar 0,64 atau nilai p tidak bermakna. Hasil uji statistik atau nilai p dari nilai mean L di lengan bawah untuk *Curcuma longa* konsentrasi 0,5% dari hari ke-0 sampai hari ke-21 adalah 0,48 atau nilai  $p > 0,05$ . Nilai p untuk perbandingan mean L *Curcuma longa* konsentrasi 1% dari hari ke-0 sampai hari ke-21 yaitu sebesar 0,16. Bila dibandingkan nilai p untuk mean L dari konsentrasi 0,25% 0,5% dan 1% di lengan bawah dari hari ke-0 sampai hari ke-21 diketahui terdapat penurunan nilai p atau semakin mendekati  $p < 0,05$  atau dengan kata lain diketahui bahwa semakin meningkat kecerahan kulit seiring penambahan dosis konsentrasi. Berdasarkan respons waktu, untuk nilai mean L konsentrasi 0,25% *Curcuma longa* pada hari ke-7 sebesar 50,75 dan lebih besar dibandingkan pada hari ke-0 yaitu sebesar 50,58. Begitu pula pada hari ke-21, nilai mean L *Curcuma longa* konsentrasi 0,25% lebih besar dibandingkan pada hari ke-14 yaitu sebesar 50,43 dibanding 50,14. Namun, hal ini tidak didapatkan pada perbandingan hari ke-14 dan hari ke-7 dimana mean L pada hari ke-14 sebesar 50,14 dan mean L pada hari ke-7 sebesar

50,75. Pada mean L *Curcuma longa* konsentrasi 0,5% terdapat peningkatan pula seiring penambahan waktu, pada hari ke-7 mean L 51,46 dibandingkan mean L pada hari ke-0 sebesar 51,39. Namun indeks kecerahan yang diwakili mean L, terdapat penurunan pada hari ke-14 dan hari ke-7 yaitu 51,17 dan 51,46. Begitu pula, pada hari ke-21 terdapat penurunan dibandingkan hari ke-14 yaitu 50,95 dan 51,17. Pada konsentrasi 1%, terdapat peningkatan *time response* yaitu pada hari ke-7 sebesar 51,50 atau lebih besar dibandingkan hari ke-0 sebesar 50,71 walaupun terdapat penurunan *time response* pada hari ke-14 dan hari ke-21 yaitu 51,37 dan 51,11.

Diagram I. Perbandingan Nilai Mean L di Lengan Bawah pada *Curcuma longa* konsentrasi 0,25%, 0,5% dan 1% pada hari ke-0 sampai hari ke-21.

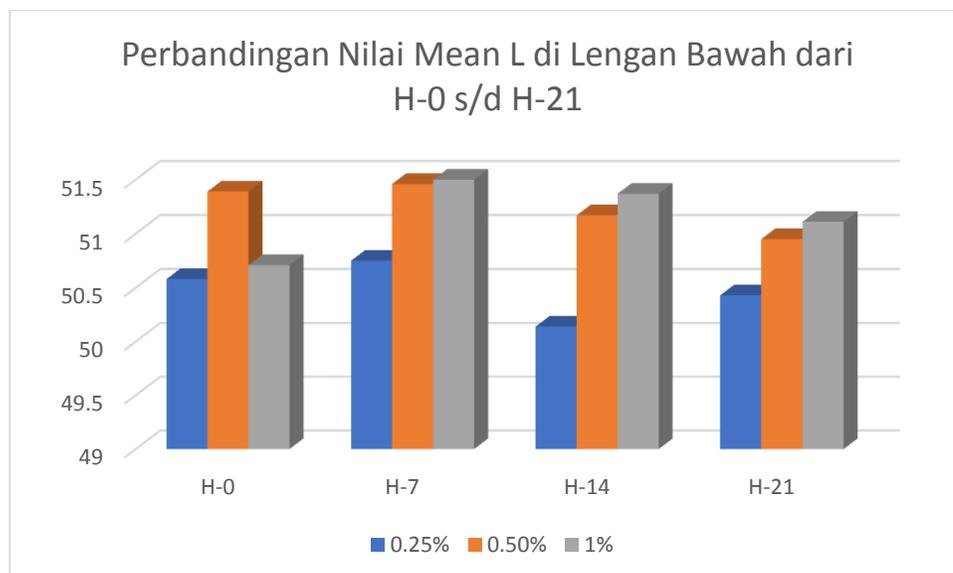


Diagram di atas mewakili representasi tabel perbandingan dari mean L *Curcuma longa* di lengan bawah dengan konsentrasi 0,25%, 0,5% dan 1% dari hari ke-0 sampai dengan hari ke-21.

Tabel III Perbandingan Nilai Mean ITA Lengan Bawah *Curcuma longa* 0,25%, 0,5% dan 1% pada Hari ke-0 sampai Hari ke-21.

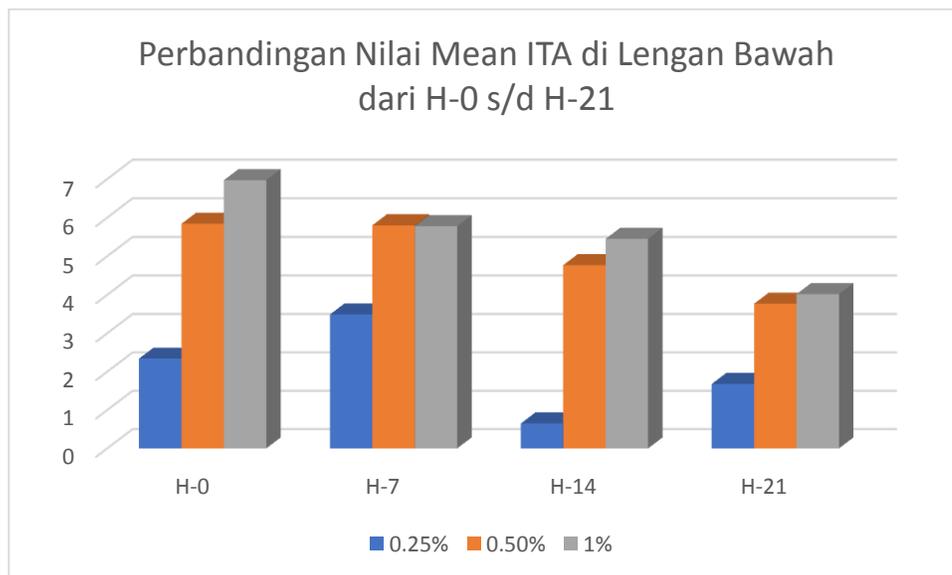
| Mean ITA per Waktu | N  | H-0  | H-7  | H-14 | H-21 | Nilai p |
|--------------------|----|------|------|------|------|---------|
| Dosis Konsentrasi  |    |      |      |      |      |         |
| 0,25%              | 31 | 2,34 | 3,49 | 0,65 | 1,68 | 0,67    |
| 0,5%               | 31 | 5,84 | 5,80 | 4,77 | 3,77 | 0,24    |
| 1%                 | 31 | 6,97 | 5,78 | 5,45 | 4,02 | 0,24    |

Dari tabel di atas, diketahui bahwa nilai mean ITA *Curcuma longa* 0,25% ada peningkatan pada hari ke-7 bila dibandingkan dengan hari ke-0 terdapat pula peningkatan kecerahan dari nilai mean ITA pada hari ke-21 bila dibandingkan dengan hari ke-14 yaitu 1,68 dan 0,65. Namun terdapat penurunan nilai mean ITA antara hari ke-14 dengan hari ke-7 yaitu 0,65 dan 3,49. Pada konsentrasi 0,5%, nilai mean ITA pada hari ke-7 terdapat penurunan sedikit yaitu dari 5,80 ke 5,84 pada hari ke-0. Begitu pula pada hari ke-14 terdapat penurunan sedikit bila dibandingkan pada hari ke-7 yaitu 4,77 dan 5,80. Hal demikian didapatkan pula pada hari ke-21 dengan mean ITA sebesar 3,77 dari hari ke-14 sebesar 4,77. Pada *Curcuma longa* konsentrasi 1%, nilai

mean ITA di hari ke-7 terdapat penurunan yaitu dari 6,97 di hari ke-0 ke 5,78 di hari ke-7. Pada hari ke-14, nilai mean ITA juga terdapat penurunan kecerahan bila dibandingkan nilai mean ITA pada hari ke-7 yaitu 5,45 dari 5,78. Pada hari ke-21, nilai mean ITA untuk konsentrasi 1% yaitu sebesar 4,02 menurun dibandingkan dengan nilai mean ITA pada hari ke-14 yaitu sebesar 5,45. Pada hari ke-0, dapat dilihat bahwa nilai mean ITA pada konsentrasi 0,5% lebih tinggi daripada konsentrasi 0,25% yaitu 5,84 dan 2,34. Begitu pula, peningkatan konsentrasi 0,5% ke 1%, nilai mean ITA meningkat pula yaitu dari 5,84 ke 6,97. Pada hari ke-7, terdapat pula peningkatan nilai mean ITA antara konsentrasi 0,25% dan 0,5% yaitu 3,49 dan 5,80. Apabila konsentrasi 0,5% dan 1% dibandingkan pula di hari ke-7 juga terdapat peningkatan nilai mean ITA yaitu 5,8 dan 5,78. Pada hari ke-14, didapatkan perbandingan *Curcuma longa* 0,25% dan 0,5% terdapat peningkatan yaitu 0,65 dan 4,77. Pada *Curcuma longa* 0,5% dan 1% juga terdapat peningkatan 4,77 dan 5,45. Pada hari ke-21, *Curcuma longa* 0,25% dan 0,5% terdapat peningkatan yaitu 1,68 dan 3,77. Hal serupa juga didapatkan perbandingan 0,5% dan 1% juga terdapat peningkatan yaitu 3,77 dan 4,02. Hasil uji statistik pada perbandingan nilai mean ITA 0,25% di lengan bawah pada hari ke-0 sampai dengan ke-21 yaitu 0,67 atau nilai p tidak bermakna. Hasil uji statistik pada nilai mean ITA konsentrasi 0,5% dari hari ke-0 sampai dengan 21 tidak bermakna pula atau  $p > 0,05$ . Demikian pula,

didapatkan pada hasil uji statistic pada perbandingan nilai mean ITA untuk konsentrasi 1% dari hari ke-0 sampai dengan 21 adalah juga tidak bermakna atau sebesar 0,24. Perbandingan nilai p atau hasil uji statistic untuk tiap konsentrasi yaitu 0,25%, 0,5% dan 1% mengalami penurunan nilai p atau mengalami peningkatan kecerahan seiring peningkatan dosis konsentrasi.

Diagram II. Perbandingan Nilai Mean ITA di Lengan Bawah pada *Curcuma longa* konsentrasi 0,25%, 0,5% dan 1% pada hari ke-0 sampai hari ke-21.



Pada diagram di atas, dapat dilihat perbandingan nilai mean ITA di lengan bawah dari hari ke-0 sampai dengan 21 untuk masing-masing konsentrasi yaitu 0,25%,0,5% dan 1%.

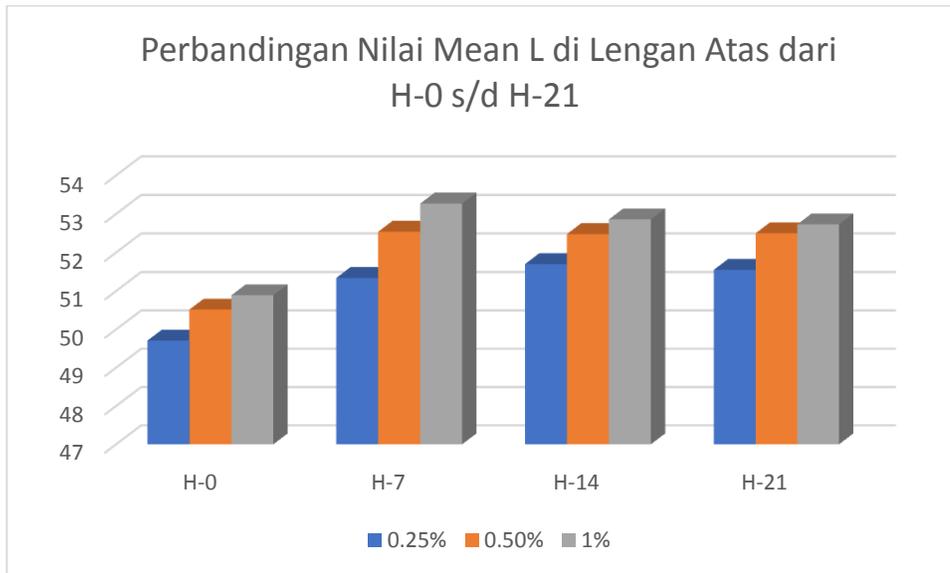
Tabel IV. Perbandingan Nilai Mean L di Lengan Atas pada *Curcuma longa* 0,25%, 0,5% dan 1% pada Hari ke-0 sampai Hari ke-21.

| Mean L per Waktu  | N  | H-0   | H-7   | H-14  | H-21  | Nilai p |
|-------------------|----|-------|-------|-------|-------|---------|
| Dosis Konsentrasi |    |       |       |       |       |         |
| 0,25%             | 31 | 49,71 | 51,34 | 51,70 | 51,55 | 0,00    |
| 0,5%              | 31 | 50,52 | 52,54 | 52,48 | 52,50 | 0,00    |
| 1%                | 31 | 50,89 | 53,27 | 52,86 | 52,73 | 0,00    |

Pada tabel di atas, diketahui bahwa pada hari ke-0, nilai mean L di lokasi 1% lebih tinggi daripada 0,5% juga 0,5% lebih tinggi daripada 0,25%. Pada hari ke-7, konsentrasi *Curcuma longa* 0,5% terdapat peningkatan bila dibandingkan dengan konsentrasi 0,25% yaitu 52,54 dan 51,34. Pada konsentrasi 1% bila dibandingkan dengan 0,5% di hari ke-7 didapatkan peningkatan nilai mean L yaitu 53,27 dan 52,54. Pada hari ke-14, nilai mean L juga mengalami peningkatan pada konsentrasi 0,5% bila dibandingkan dengan konsentrasi 0,25% yaitu 52,48 dan 51,70. Pada konsentrasi 1% dibandingkan dengan konsentrasi 0,5% yaitu sebesar 52,86 dan 52,48. Pada hari ke-21, didapatkan mean L untuk konsentrasi 0,5% sebesar 52,50 dibandingkan dengan konsentrasi 0,25% sebesar 51,55. Adapun nilai mean L untuk konsentrasi 1% bila dibandingkan dengan konsentrasi 0,5% terdapat peningkatan yaitu sebesar 52,73 dan 52,50. Pada pengamatan hari ke-0

sampai 14 untuk konsentrasi 0,25% terdapat peningkatan masing-masing yaitu 49,71, 51,34, dan 51,70 sedangkan untuk hari ke-21 mengalami penurunan yaitu 51,55 bila dibandingkan hari ke-14 tetapi tetap lebih tinggi dibandingkan hari ke-7 dan hari ke-0. Pada konsentrasi 0,5% di hari pengamatan ke-0 sampai 21, diketahui bahwa terdapat peningkatan di hari ke-7 dibanding hari ke-0 yaitu sebesar 52,54 dan 50,52. Selanjutnya, terdapat penurunan sedikit di hari ke-14 bila dibandingkan hari ke-7 yaitu sebesar 52,48 lalu meningkat lagi sedikit yaitu sebesar 52,50 di hari ke-21. Adapun pengamatan dari hari ke-0 sampai dengan 21 pada konsentrasi 1% diketahui bahwa terdapat peningkatan nilai mean L pada hari ke-7 dibanding hari ke-0 yaitu sebesar masing-masing 53,27 dan 50,89. Namun, terdapat penurunan nilai mean L di hari ke 14 dan 21 yaitu masing-masing sebesar 52,86 dan 52,73. Dari tabel IV, didapatkan hasil uji statistik perbandingan nilai mean L di lengan atas untuk *Curcuma longa* masing-masing konsentrasi yaitu 0,25%, 0,5% dan 1% menunjukkan hasil yang bermakna yaitu 0,00 atau  $p < 0,05$ .

Diagram III. Perbandingan Nilai Mean L di Lengan Atas pada *Curcuma longa* konsentrasi 0,25%, 0,5% dan 1% pada hari ke-0 sampai hari ke-21.



Tabel V. Perbandingan Nilai Mean ITA di Lengan Atas pada *Curcuma longa* 0,25%, 0,5% dan 1% pada Hari ke-0 sampai Hari ke-21.

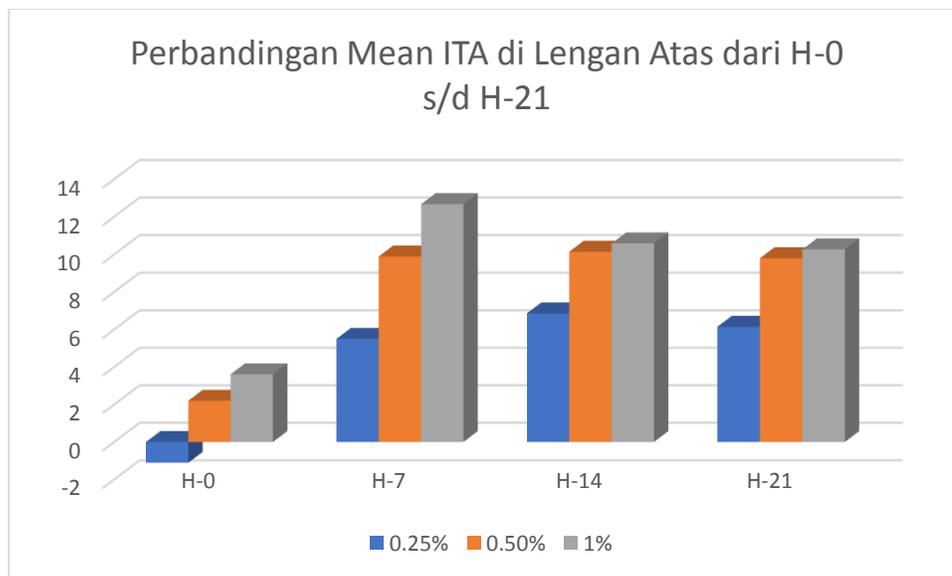
| Mean ITA per Waktu Dosis Konsentrasi | N  | H-0   | H-7   | H-14  | H-21  | Nilai p |
|--------------------------------------|----|-------|-------|-------|-------|---------|
| 0,25%                                | 31 | -1,11 | 5,50  | 6,86  | 6,15  | 0,00    |
| 0,5%                                 | 31 | 2,20  | 9,89  | 10,14 | 9,79  | 0,00    |
| 1%                                   | 31 | 3,61  | 12,67 | 10,58 | 10,26 | 0,00    |

Dari tabel di atas, pada hari ke-0, nilai mean ITA pada lokasi 1% lebih tinggi dari 0,5% juga 0,5% lebih tinggi dari 0,25%. Pada hari ke-7, *Curcuma longa* konsentrasi 0,5% lebih tinggi nilai mean ITA nya dibandingkan dengan yang 0,25% yaitu 9,89 dan 5,50. Adapun nilai mean ITA untuk konsentrasi 1% di hari ke-7 adalah 12,67 dan 9,89 atau dapat dikatakan terdapat peningkatan

kecerahan seiring penambahan dosis konsentrasi. Pada hari ke-14, nilai mean ITA untuk konsentrasi 0,5% lebih tinggi bila dibandingkan dengan konsentrasi 0,25% yaitu 10,14 dan 6,86 dan pada konsentrasi 1% lebih tinggi bila dibandingkan dengan konsentrasi 0,5% yaitu 10,58 dan 10,14. Pada hari ke-21, nilai mean ITA untuk konsentrasi 0,5% lebih tinggi bila dibandingkan dengan konsentrasi 0,25% yaitu 9,79 dan 6,15 dan untuk konsentrasi 1% jika dibandingkan dengan konsentrasi 0,5% adalah 10,26 dan 9,79. Pada konsentrasi yang sama misal 0,25%, diketahui bahwa nilai mean ITA pada hari ke-0 sampai dengan 14 mengalami peningkatan yaitu dari -1,11 ke 5,50 dan ke 6,86 sedangkan pada hari ke-21 terdapat penurunan nilai mean ITA yaitu 6,15 bila dibandingkan dengan hari ke-14 yaitu 6,86. Pada konsentrasi 0,5%, diketahui bahwa nilai kecerahan berdasarkan nilai mean ITA juga meningkat pada hari ke-0 sampai dengan hari ke-14 yaitu 2,20 ke 9,89 lalu ke 10,14 sedangkan pada hari ke-21 terjadi penurunan sedikit dari nilai mean ITA bila dibandingkan dengan hari ke-14 yaitu sebesar 9,79. Pada konsentrasi 1%, nilai mean ITA terjadi peningkatan di hari ke-7 yaitu sebesar 12,67 dibandingkan hari ke-0 yaitu sebesar 3,61. Adapun nilai mean ITA di hari ke-14 yaitu 10,58 atau terdapat penurunan bila dibandingkan dengan mean ITA di hari ke-7 yaitu sebesar 12,67. Selanjutnya pada konsentrasi 1% terdapat penurunan di hari ke-21 yaitu sebesar 10,26 bila dibandingkan dengan hari ke-14 yaitu sebesar 10,58. Hasil uji statistik untuk masing-

masing konsentrasi dari hari ke-0 sampai dengan hari ke-21 itu sama yaitu sebesar 0,00 atau nilai p bermakna karena nilai  $p < 0,05$ .

Diagram IV. Perbandingan Nilai Mean ITA di Lengan Atas pada *Curcuma longa* konsentrasi 0,25%, 0,5% dan 1% pada hari ke-0 sampai hari ke-21.



Dari diagram di atas dapat terlihat perbandingan mean ITA di lengan atas dari hari ke-0 sampai dengan hari ke-21.

## 4.2 Pembahasan

Telah dilakukan penelitian di RSUP. Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSP.Universitas Hasanuddin dan RS. Jejaring lainnya untuk

membandingkan efek pencerahan kulit dari krim ekstrak *Curcuma longa* 0,25%, 0,5% dan 1% dengan menggunakan alat *Chroma meter*.

Penelitian ini melibatkan 31 orang wanita yang sesuai dengan kriteria inklusi. Sampel yang diambil berusia paling muda adalah 30 tahun dan tertua 50 tahun. Hal ini sesuai kepustakaan yang menyatakan bahwa penuaan ekstrinsik sudah mulai terjadi pada dekade ke-2 dengan gejala perubahan warna kulit berupa bercak-bercak hiperpigmentasi, kerutan, kulit kering dan tumor kulit. (Chan et al., 2019)

Ditemukan karakteristik awal penuaan dini berupa hiperpigmentasi (Chan et al., 2019, Taylor et al., 2009) Salah satu faktor penyebab penuaan dini adalah faktor hormone pada wanita seperti estrogen, progesterone, testosterone, DHEA, pramenopause dan menopause. (Zouboulis et al., 2019)

Pada uji statistik non parametrik dengan > 2 kelompok yakni uji Friedman, didapatkan dari perbandingan nilai p dari nilai mean L dan ITA di lengan bawah didapatkan hasil uji statistik yang tidak bermakna untuk masing-masing konsentrasi, sedangkan hasil uji statistik yang serupa di lengan atas didapatkan hasil yang bermakna untuk tiap konsentrasi atau  $p < 0,05$  untuk masing-masing konsentrasi *Curcuma longa* yang diaplikasikan. Hal ini dapat terjadi karena pengaruh faktor eksternal yang kuat dimana lokasi lengan atas lebih cenderung untuk tidak terpapar sinar UV dibanding lengan bawah dengan tendensi terpapar sinar UV lebih besar.

Pengaruh faktor eksternal yang kuat ini terlihat di tabel II dimana nilai mean L mengalami penurunan angka seiring bertambahnya hari dan hasil uji statistik yang tidak bermakna. Hal ini disebabkan oleh karena paparan ultraviolet yang berlebihan akan menimbulkan gejala *photoaging* yang lebih cepat. Hal ini terdiri dari perubahan warna kulit, ketebalan dan elastisitas dari kulit (Sumayoshi, 2009).

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membandingkan kemungkinan efek yang menguntungkan dari penggunaan *C.longa* pada kulit. Pemberian secara topikal maupun oral, dengan metode *invivo* maupun *invitro*. Meninjau konsentrasi tersebut diketahui bahwa ekstrak krim *Curcuma longa* 1% diaplikasikan di lengan bawah memiliki efektivitas paling tinggi diantara ketiga konsentrasi tersebut dan *C. longa* 0,5% lebih baik dibandingkan konsentrasi 0,25%. Menurut literatur jurnal penelitian yang dilakukan oleh (Mukherjee et al., 2001), dikatakan bahwa efektivitas kurkumin dapat digunakan dengan konsentrasi maksimum 4% *Curcuma longa* dengan kemampuan 88% menghambat enzim tirosinase. Penelitian yang dilakukan summfeld dkk menunjukkan bahwa aplikasi krim kombinasi *C. longa* pada wajah efektif dalam meningkatkan kecerahan kulit dan mengurangi efek dari penuaan dini. Hal ini dikaitkan dengan konsentrasi DMAE yang terbukti efektif dalam menghambat proses inflamasi, menurunkan kerusakan akibat radikal bebas, dan meningkatkan sintesis

kolagen (Summerfeld, 2007). Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh sumiyoshi dan Grossman yang menunjukkan bahwa terdapat perbaikan dalam elastisitas dan ketebalan kulit dengan pemberian ekstrak *Curcuma longa*. Hal ini dikaitkan dengan inhibisi aktivitas MMP-2, MMP-9, dan VEGF. (Sumiyoshi, 2007; Grossman, 2005)

Terdapat beberapa mekanisme yang dipercaya mendasari efek yang ditimbulkan dari pemberian ekstrak *Curcuma longa*. Mekanisme umumnya dipercaya bahwa *C longa* mampu menurunkan respon inflamasi dengan menurunkan regulasi dari lipoksigenasi, siklooksigenasi, nitrit oksida, dan beberapa IL lainnya (Abraham, 2018). Menurut penelitian Cai-Xia Tu dkk diketahui bahwa kurkumin yang didapat dari tanaman polifenol dapat menekan melanosit pada sel melanoma B16.

Studi saat ini menunjukkan selain pada selular tirosinase, ekspresi protein *Microphthalmia Associated Transcription Factor (MITF)*, *tirosinase*, *tyrosinase related protein 1 & 2 (TRP-1)* dan *(TRP-2)* dan aktivasi sinyal regulasi termasuk *phosphatidylinositol 3-kinase (P13K)/Akt/Glycogen Syntase 3 (GSK 3 $\beta$ )*, *Extracellular Signal Regulated Kinase (ERK)* dan *p38 MAPK*. Menurut PK Mukherjee, dikatakan bahwa rizoma dari *C.longa* mengandung kurkuimin sebagai konstituen utama. Du dkk telah menunjukkan potensial inhibisi dari *curcuminoid* yang terdapat dari *C. longa*. Persentase potensial inhibisi dari *curcuminoid* yang diisolasi dari turmeric diurutkan mulai

*curcumin* < *Methylcurcumin* < *Demethylcurcumin* < *Bisdemethylcurcumin*. *Curcumin bis-β-glikosidase* menampilkan potensi untuk inhibisi tirosinase dari *curcumin*. Ekstrak *curcumin* dari *C. longa* dapat menekan biosintesis melanin dalam stimulasi α-MSH sel melanoma B16F10 yang diaktivasi oleh aktivasi MEK/ERK jalur sinyal. Beberapa percobaan telah dibuat untuk mendapatkan derivat *curcumin* sintesis untuk inhibisi tirosinase tetapi tidak satupun yang tampak sebagai inhibitor yang efektif. Hal ini mungkin terjadi akibat tingginya kadar sitotoksik dan rendahnya afinitas untuk lokasi aktif tirosinase. Namun, untuk pengaplikasian *C. longa* di lengan atas didapatkan bahwa diantara ketiga konsentrasi memiliki efektivitas yang sama dengan nilai  $p=0,00$ . Hal ini disebabkan lengan atas lebih cenderung terlindungi dari faktor eksternal yaitu paparan sinar UV.

Ketika *curcuminoid* kuning alami (bisdemetoksikurkumin) dari akar *C. longa* (turmeric) didehidrogenasi, warna campuran bebas tetrahidrokurkuminoid diperoleh. Campuran alami ini dianggap sebagai antioksidan topikal dan agen antiinflamasi, dengan keuntungan dari mengikis radikal bebas. Studi menunjukkan bahwa *tetrahydrocurcuminoid* dan *tetrahydrocurcumin* efisien dalam menghambat tirosinase. *Curcumin* memberikan efek pencerah melalui penghambatan terhadap enzim tirosinase dimana enzim ini mampu mengkatalisis dua langkah pertama pada melanogenesis yaitu hidroksilasi *L-tirosine* menjadi *L-dihidroksifenilalanin* (*L-*

*Dopa*) dan oksidasi berikutnya *O-diphenol* menjadi *quinone*. Selain itu, kurkumin memiliki sifat antioksidan kuat yang mampu meredam radikal bebas, menghasilkan aktivitas katalitik melalui produksi *NADPH oxydase* dan *xantin oxydase*. *Curcumin* baik untuk digunakan sebagai antiageing, dari sebuah jurnal penelitian dikatakan bahwa formulasi yang mengandung ekstrak *C.longa* memiliki perbandingan yang lebih rendah dengan *curcumin* 0,1% disebabkan pigmen *curcuminoid* atau *curcumin*. Penetrasi *curcumin* pada kulit itu rendah, tetapi retensi sangat mungkin terjadi membuat *curcumin* sangat baik untuk anti ageing. Menurut jurnal Sumathy Babitha, *tetrahydrocurcuminoid* dapat menekan enzim tyrosinase yang berperan dalam melanogenesis, mencegah formasi melanin dan meningkatkan *tone* kecerahan kulit. Gambaran biologik dari *tetrahydrocurcuminoid* dikombinasikan dengan kurangnya warna kuning pada aplikasi kosmetik apromatik. Studi kinetik menunjukkan bahwa mekanisme inhibisi tirosinase pada kedua *monodemethoxycurcumin* dan *curcumin carboxylate* yang berdasar dari inhibisi non kompetitif.

Masalah efektivitas terapi yang berbeda – beda dapat diakibatkan oleh beberapa faktor. Selain faktor eksternal, diketahui bahwa *curcumin* merupakan zat dengan bioavailabilitas yang rendah. Hal ini berakibat pada rendahnya absorsi, metabolisme yang singkat, dan eliminasi yang cepat. Oleh karena itu pemberian secara topical dan oilment diharapkan mampu

meningkatkan efektivitas penggunaan ekstrak *C. longa*.

## BAB 5

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

1. Pada lengan bawah, terdapat peningkatan dose response dari konsentrasi 0,25%, 0,5% dan 1% yang diperoleh setelah pengukuran nilai mean L dan ITA yang merupakan indeks kecerahan kulit.
2. Pada lengan bawah, aplikasi *Curcuma longa* 1% memberikan kecerahan lebih tinggi dibanding 0,5% dan aplikasi *C. longa* 0,5% memberikan kecerahan lebih tinggi dibanding konsentrasi 0,25% walaupun hasil uji statistic tidak bermakna atau  $p > 0,05$ .
3. Pada lengan atas aplikasi *Curcuma longa* 1% memberikan kecerahan lebih tinggi dibanding 0,5% dan aplikasi *C. longa* 0,5% memberikan kecerahan lebih tinggi dibanding konsentrasi 0,25% dan hasil uji statistik bermakna atau  $p < 0,05$ .

#### 5.2 Saran

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan ekstrak *Curcuma longa* dengan konsentrasi yang lebih tinggi dan waktu pengaplikasian yang diperpanjang untuk menilai efektivitas.
2. Berdasarkan hasil penelitian ini, diketahui factor eksternal juga berpengaruh terhadap hasil kecerahan kulit, sehingga dapat dijadikan saran

bahwa penggunaan pelindung UV sangat penting dilakukan bila ingin memiliki kulit yang lebih cerah.

## DAFTAR PUSTAKA

- ABRAHAM NG, KAPPAS A. 2018. Pharmacological and clinical aspect of hemeoxygenase. *Pharmacol rev* 60
- ARCT, J., RATZ-ŁYKO, A., MIELOCH, M. & WITULSKA, M. 2014. Evaluation of skin colouring properties of curcuma longa extract. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 76, 374.
- BACHMID, R., ILYAS, F., MUCHTAR, S. V., PATTELONGI, I. J., ALAM, G. & DJAWAD, K. 2019. EFFECT OF CURCUMA LONGA 0.5% EXTRACT ON SEBUM COMPOSITION AND SKIN MOISTURE IN DRY SKIN PATIENTS: A RANDOMISED STUDY. *Age*, 25, 6-46.
- BARZEGAR, A. & MOOSAVI-MOVAHEDI, A. A. 2011. Intracellular ROS protection efficiency and free radical-scavenging activity of curcumin. *PLoS One*, 6.
- BAUMANN, L. & SAGHARI, S. 2009. Basic science of the epidermis. *Cosmetic Dermatology: Principles and Practice*. 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional, 3-7.
- CHAN, I. L., COHEN, S., DA CUNHA, M. G. & MALUF, L. C. 2019. Characteristics and management of Asian skin. *International journal of dermatology*, 58, 131-143.

- CHANG, T.-S. 2012. Natural melanogenesis inhibitors acting through the down-regulation of tyrosinase activity. *Materials*, 5, 1661-1685.
- CHU, D. H. 2012. The structure and development of skin. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 58-88.
- DOWNING, D. & LAZO, N. 2000. Lipid and protein structures in the permeability barrier. CRC Press, Boca Raton, Florida.
- FARAGE, M., MILLER, K. & MAIBACH, H. 2010. Degenerative changes in aging skin. *Textbook of aging skin*, 25-35.
- FIRMANSYAH, R. S. P. & TERPADU, K. P. D. S. PERBANDINGAN EFEKTIVITAS SEDIAAN KRIM EKSTRAK KUNYIT 0, 25% DAN PARUTAN KUNYIT TERHADAP ELASTISITAS KULIT (ANALISIS KONSENTRASI CURCUMA LONGA DALAM SEDIAAN TOPIKAL).
- GILLBRO, J. & OLSSON, M. 2011. The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents—existing and new approaches. *International journal of cosmetic science*, 33, 210-221.
- GONÇALVES, G. M. S., SILVA, G. H. D., BARROS, P. P., SREBERNICH, S. M., SHIRAISHI, C. T. C., CAMARGOS, V. R. D. & LASCA, T. B. 2014. Use of Curcuma longa in cosmetics: extraction of curcuminoid pigments, development of formulations, and in vitro skin permeation studies. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50, 885-893.

- GROSSMAN, R., 2005. The role of dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. *Am. J. Clin. Dermatol.*
- HARSHADA S. ISHI, D. S. P. P., DR. S.T. PATIL 2017. A Research: Design, Development, and Evaluation of Herbal Skin Lightening Cream. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6, 992-1003.
- HENG, M. C. 2010. Curcumin targeted signaling pathways: basis for anti-photoaging and anti-carcinogenic therapy. *International journal of dermatology*, 49, 608-622.
- KAUR, C. D. & SARAF, S. 2011. Topical vesicular formulations of Curcuma longa extract on recuperating the ultraviolet radiation–damaged skin. *Journal of cosmetic dermatology*, 10, 260-265.
- KIMYAI-ASADI, A., JIH, M. & FREEDBERG, I. 2003. Epidermal cell kinetics, epidermal differentiation, and keratinization. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 6, 89-98.
- LONG, Y., ZHANG, W., WANG, F. & CHEN, Z. 2014. Simultaneous determination of three curcuminoids in Curcuma longa L. by high performance liquid chromatography coupled with electrochemical detection. *Journal of pharmaceutical analysis*, 4, 325-330.
- MAJEED, M., PINEDA, R. T. V., CHAN, G., GABRIEL, T., DAYRIT, J., PELAYO, C. A. & PRAKASH, L. 2010. A randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study The safety and efficacy of 0.25%

- tetrahydrocurcumin (tumeric) cream as depigment agent against 4% hydroquinone cream. *Innovation*, 5, 3.
- MAURICIO, T., KARMON, Y. & KHAIAT, A. 2011. A randomized and placebo-controlled study to compare the skin-lightening efficacy and safety of lignin peroxidase cream vs. 2% hydroquinone cream. *Journal of cosmetic dermatology*, 10, 253-259.
- MCGRATH, J., EADY, R. & POPE, F. 2004. Anatomy and organization of human skin. *Rook's textbook of dermatology*, 10, 9781444317633.
- MUIZZUDDIN, N., MARENUS, K., MAES, D. & SMITH, W. 1990. Use of a chromameter in assessing the efficacy of anti-irritants and tanning accelerators. *J Soc Cosmet Chem*, 41, 369-378.
- MUKHERJEE, K., BADAMI, S., WAHILE, A., RAJAN, S. & SURESH, B. 2001. Evaluation of tyrosinase inhibitory activity of some Indian spices. *Journal of Natural remedies*, 1, 125-129.
- NEUDECKER, B. A., MAIBACH, H. I. & STERN, R. 2005. Hyaluronan: The Natural Skin Moisturizer. *Cosmeceuticals and Active Cosmetics: Drugs Versus Cosmetics, Cosmetics Science and Technology Series*. Boca Raton, FL, Taylor & Francis Group.
- PRIYADARSINI, K. I. 2014. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*, 19, 20091-20112.

- SCOTT, I. 2005. Filaggrin and dry skin in. *Handbook of cosmetic science and technology Second Edition*, 53-60.
- SETIAWATI, S., ILYAS, F., TABRI, F., DJAWAD, K. & ALAM, G. 2017. A Comparison Between 0, 25% Tumeric Extract Cream and Grated Tumeric for Skin Discoloration. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 5, 50-55.
- SOMMERFELD B. 2007. Radomise, placebo controlled, double- blind, split face study on the clinical efficiency of trictan on skin firmness. *phyomedicine*. 14(11)
- SONG, H., VONASCH, A. J., MEIER, B. P. & BARGH, J. A. 2012. Brighten up: Smiles facilitate perceptual judgment of facial lightness. *Journal of Experimental Social Psychology*, 48, 450-452.
- SUMIYOSHI. MAHO,. 2009. Effects of a turmeric extract (curcuma longa) on chronic ultraviolet B irradiation induced skin damage in melanin prossesing. Elsavier
- TAYLOR, S., GRIMES, P., LIM, J., IM, S. & LUI, H. 2009. Postinflammatory hyperpigmentation. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 13, 183-191.
- TRUCHUELO, M., GABRIEL, M., CHAN, H., CHAN, G. & VITALE, M. 2017. Safety and efficacy of a New Regimen in Homogenizing and Brightening skin complexion among Filipino women. *SM Dermatolog J*, 31, 1011.

- VAUGHN, A. R., BRANUM, A. & SIVAMANI, R. K. 2016. Effects of turmeric (Curcuma longa) on skin health: a systematic review of the clinical evidence. *Phytotherapy Research*, 30, 1243-1264.
- YADUFASHIJE, D. & SAMUEL, R. 2019. Genetic and environmental factors in skin color determination. *African Journal of Biological Sciences*, 1, 51-54.
- ZOUBOULIS, C. C., MAKRANTONAKI, E. & NIKOLAKIS, G. 2019. When the skin is in the center of interest: An aging issue. *Clinics in dermatology*, 37, 296-305.



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR  
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**



Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu  
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.  
Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, MMed, PhD, SpGK Telp. 081225704670 e-mail : agussalimbukhari@yahoo.com

**REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK**

Nomor : 176/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2019

Tanggal: 12 Maret 2019

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

|                                    |   |  |                              |
|------------------------------------|---|--|------------------------------|
| No Protokol                        | UH18100754  | No Protokol  | Sponsor                      |
| Peneliti Utama                     | <b>dr. Astri Melistri</b>   | Sponsor  |                              |
| Judul Peneliti                     | Perbandingan Efektivitas Konsentrasi Curcumin (Curcuma Longa) 0,25%, 0.5% dan 1% terhadap Kecerahan Kulit Yang Diukur Dengan Kromameter           |  |                              |
| No Versi Protokol                  | 2   | Tanggal Versi  | <b>6 Maret 2019</b>          |
| No Versi PSP                       | 2   | Tanggal Versi  | <b>6 Maret 2019</b>          |
| Tempat Penelitian                  | <b>RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Universitas Hasanuddin Makassar</b>   |  |                              |
| Jenis Review                       | <input type="checkbox"/> Exempted<br><input type="checkbox"/> Expedited<br><input checked="" type="checkbox"/> Fullboard Tanggal 14 Nopember 2019 | Masa Berlaku<br><b>12 Maret 2019</b><br>sampai<br><b>12 Maret 2020</b> | Frekuensi review<br>lanjutan |
| Wakil Ketua Komisi Etik Penelitian | Nama<br><b>Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)</b>   | Tanda tangan   |                              |
| Sekretaris Komisi Etik Penelitian  | Nama<br><b>dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)</b>  | Tanda tangan   |                              |

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan