

KARYA AKHIR

**KOMBINASI GLUTATHIONE, VITAMIN C, ASAM ALFA LIPOAT DAN ZINC TERHADAP
PERUBAHAN MANIFESTASI KLINIS KECERAHAN KULIT
(ANALISA DENGAN KROMAMETER)**

A. DEWI CHANDRA KIRANA

C111 215 204



KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

**KOMBINASI GLUTATHIONE, VITAMIN C, ASAM ALFA LIPOAT DAN ZINC TERHADAP
PERUBAHAN MANIFESTASI KLINIS KECERAHAN KULIT
(ANALISA DENGAN KROMAMETER)**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

A. DEWI CHANDRA KIRANA

Kepada

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

KARYA AKHIR

KOMBINASI GLUTATHIONE, VITAMIN C, ASAM ALFA LIPOAT DAN ZINC
TERHADAP PERUBAHAN MANIFESTASI KLINIS KECERAHAN KULIT

(ANALISA DENGAN KROMAMETER)

Disusun dan diajukan oleh :

A.DEWI CHANDRA KIRANA

Nomor Pokok : C111215204

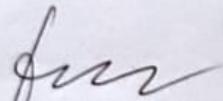
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

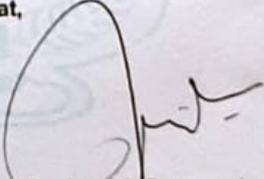
Pada tanggal 05 Maret 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

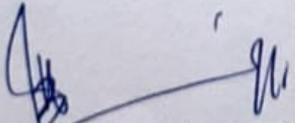
Komisi Penasehat,

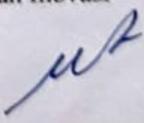

Prof. Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK(K),
FINSDV, FAADV.
Pembimbing Utama


Prof. Dr. dr. Anis Irawan Anwar, Sp.KK(K),
FINSDV, FAADV.
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

Dekan,
Wakil Dekan Bidang Akademik,
Riset dan Inovasi


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


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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

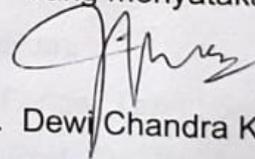
Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : A. Dewi Chandra Kirana
No. Stambuk : C 111215204
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



A. Dewi Chandra Kirana

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim. Alhamdulillah rabbil'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 Prof. Dr. dr Farida Tabri, Sp.KK, (K), FINS DV, FAADV selaku Pembimbing I, dan Prof. Dr. dr. Anis Irawan Anwar, 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. Ilham Jaya Pattelongi, M.Kes sebagai pembimbing statistik/metode penelitian saya, atas segala ajaran, kebaikan, didikan, serta masukannya sehingga tesis ini dapat selesai. Kepada yang terhormat penguji tesis saya, Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV dan dr. Agussalim Bukhari, Sp.GK (K), M.med, Ph.D 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, 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 Drs.H. M. Natsir Rahmat,MM dan ibunda Dra Hj. Andi Haribulan 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. Andi Emy Purnama, MMR, Andi Ahmad Zulfikar,SH dan Andi Muh. Zulham Saputra Abrar,SH. 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 drg Irfan Dammar Sp.Pros (K) dan anak-anakku Aco Muh Rakha Mahardika, Aco Ahmad Alariq Aqeel, dan Azzahra Chantika Kanaya 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. Astri Melistri, 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 pelajar 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



A. Dewi Chandra Kirana

KOMBINASI GLUTATHIONE, VITAMIN C, ASAM ALFA LIPOAT DAN ZINC TERHADAP PERUBAHAN MANIFESTASI KLINIS KECERAHAN KULIT (ANALISA DENGAN KROMAMETER)

A.Dewi Chandra Kirana^{1*}, Farida Tabri¹, Anis Irawan Anwar.¹, Ilham Jaya Pattelongi², Khairuddin Djawad¹, Agussalim Bukhari³

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:

A. Dewi Chandra Kirana, 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: andi.dewi99@yahoo.com

Abstrak

Pendahuluan: Perawatan kulit mulai menjadi trend gaya hidup yang tidak bisa ditinggalkan baik oleh wanita maupun pria. Wanita dewasa ini dituntut untuk tampil menarik, menjadikan perawatan kulit sebagai rutinitas yang esensial dan kebutuhan sehari-hari bagi mereka. Banyak produk tersedia sebagai agen pencerah, terutama Glutathione sebagai antioksidan kuat yang terkenal akhir-akhir ini.

Tujuan: Menilai efektivitas pemberian glutathione oral dibandingkan dengan pemberian plasebo pada orang sehat dan Mengetahui efek samping pemberian glutathione oral

Metode: Penelitian ini merupakan uji klinis dengan desain *randomized controlled trial* (RCT), tersamar ganda, terhadap subyek sehat. Penelitian ini melibatkan dua kelompok perlakuan A dan B, yaitu subyek yang mendapat glutathione oral dan subyek yang mendapat plasebo sebagai kelompok kontrol. Kelompok perlakuan A dan B tidak diketahui pembagiannya antara glutathione dan plasebo. Perlakuan pemberian konsumsi obat oral dilakukan dalam waktu 3 bulan dengan dilakukan evaluasi pada bulan ke- 1, 2, dan 3. Dengan populasi target semua individu sehat usia lebih dari 30-50 tahun yang memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan. Di mana Anamnesis dan pemeriksaan fisis di lakukan di poliklinik Dermatologi dan venereologi Rumah Sakit dr. Dr. Wahidin Sudirohusodo di Makassar.

Hasil Penelitian: 30 orang subyek berumur 30-50 tahun (15 orang kelompok perlakuan A dan 15 orang kelompok perlakuan B) yang memenuhi kriteria penerimaan. Setelah bulan ke 3, kedua kelompok konsentrasi memperbaiki kecerahan kulit melalui penilaian niali L* setelah pemberian kapsul antioksidan dan plasebo secara rutin dikonsumsi setiap hari. Berdasarkan hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa tidak ditemukan perbedaan

bermakna ($p > 0,05$) antara kelompok glutathione dan Kelompok Plasebo pada berbagai waktu pengamatan walaupun terdapat peningkatan nilai L*

Kesimpulan: Tidak ditemukan perbandingan bermakna antara kelompok glutathion dan Kelompok Placebo. Hal ini juga disebabkan adanya variasi awal kedua kelompok yang memang menjadi perancu cukup berarti Dan terdapat efek samping pada kelompok perlakuan yaitu sakit kepala dan nyeri ulu hati namun dapat ditoleransi dan aman.

Kata Kunci: Glutathion oral, Kromameter, Kecerahan Kulit.

COMBINATION OF GLUTATHIONE, VITAMIN C, ALFAO LIPOIC ACID AND ZINC TO CHANGES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF SKIN BRIGHTNESS (ANALYSIS WITH CHROMAMETERS)

A.Dewi Chandra Kirana^{1*}, Farida Tabri¹, Anis Irawan Anwar.¹, Ilham Jaya Pattelongi², Khairuddin Djawad¹, Agussalim Bukhari³

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: andi.dewi99@yahoo.com

Abstract

Introduction: Skin care is starting to become a lifestyle trend that cannot be abandoned by both women and men. Nowadays, women are obliged to look attractive, making skin care an essential routine and daily needs for them. Many products are available as lightening agents, especially Glutathione as a powerful antioxidant that is well-known these days.

Objective: To assess the effectiveness of oral glutathione administration compared to placebo administration in healthy people and determine the side effects of oral glutathione administration.

Methods: This study was a double-blind, randomized controlled trial (RCT) clinical trial on healthy subjects. This study involved two treatment groups A and B, namely subjects who received oral glutathione and subjects who received placebo as a control group. Treatment of oral drug consumption was carried out within 3 months with evaluation at month 1, 2, and 3. The sample population is all healthy individuals aged 30-50 years who met the criteria for inclusion and exclusion. History and physical examination were carried out at the Dermatology and Venereology outpatient clinic, Dr. Wahidin Sudirohusodo in Makassar.

Results: 30 subjects aged 30-50 years (15 people in treatment group A and 15 people in treatment group B) who met the acceptance criteria. After 3 months, both concentration groups improved skin radiance through the L* value assessment after daily administration of antioxidant capsules and placebo. Based on the results obtained, it shows that there was no significant difference ($p > 0.05$) between the glutathione group and the placebo group at various times of observation even though there was an increase in L* values.

Conclusion: There were no group comparisons between glutathione and placebo groups. This is also due to variations at the start of the two groups which are significant causes and there are side effects in the treatment group, namely headache and heartburn, but can be tolerated and safe.

Keywords: : Oral glutathione, Chromameter, Skin Brightness.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	viii
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Identifikasi masalah	3
1.3 Pertanyaan penelitian	3
1.4 Hipotesis penelitian.....	4
1.5 Tujuan penelitian.....	4
1.6 Manfaat penelitian.....	4
2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Anatomi dan fisiolgi system pigmentasi kulit.....	5
2.1.1 Anatomi dan fisiolgi melanosit	5
2.1.2 Melanogenesis	8
2.1.3 Melanosom serta transfer melanosom ke keratinosit	10

2.14 Biokimia dan regulasi sintesis melanin	12
2.1.5 Sintesis melanin	13
2.1.6 Regulasi pigmentasi oleh sinar UV, factor endokrin, parakrin dan autokrin.....	13
2.2 Patogenesis gangguan hiperpigmentasi	14
2.3 Glutathione	15
2.3.1 Definisi	15
2.3.2. Fungsi dan cara kerja	17
2.3.3 Efek Samping	18
2.4 Vitamin C	19
2.4.1. Definisi.....	19
2.4.2. Fungsi dan cara kerja	20
2.4.3 Efek Samping.....	20
2.5 Asam Alfa Lipoat (Alpha Lipolic Acid/ALA)	20
2.5.1 Defenisi.....	21
2.5. 2 Fungsi dan Cara kerja	22
2.5.3 Efek Samping.....	22
2.6 Seng (Zink)	22
2.6.1 Defenisi	22
2.6.2. Fungsi dan cara kerja.....	23

2.6.3 Efek Samping	24
2.7 Alat ukur penelitian chromameter	24
2.8 Kerangka teori.....	26
2.9 Kerangka konsep	27
3. METODE PENELITIAN	28
3.1 Desain penelitian	28
3.2 Tempat dan waktu penelitian	28
3.2.1 Tempat penelitian.....	28
3.2.2 Waktu penelitian.....	28
3.3 Populasi penelitian	28
3.3.1 Populasi target.....	28
3.3.2 Populasi terjangkau	29
3.4 Sampel dan cara pengambilan sampel	29
3.4 Kriteria penerimaan dan penolakan	29
3.5.1 Kriteria penerimaan	29
3.5.2 Kriteria penolakan	30
3.6 Ukuran sampel	30
3.7 Variabel	31
3.7.1 Variabel Penelitian	31
3.7.2 Defenisi Operasional	31

3.8. Izin penelitian dan kelayakan etik (<i>ethical clearance</i>)	33
3.9 Prosedur Penelitian	33
3.9.1 Persiapan	33
3.9.2 Penjelasan dan penandatanganan Inform consent.	33
3.9.3 Teknik pelaksanaan	33
3.9.4 Prosedur Pengukuran	35
3.10 Bahan Penelitian	35
3.11 Pengolahan dan analisis data	35
3.12 Alur penelitian.....	36
4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	37
A. Hasil Penelitian	37
4.1 Karakteristik subjek penelitian.....	38
4.2 Grafik Perbandingan dinamika perubahan nilai L* antara kelompok Glutathion dan Plasebo.....	39
B. PEMBAHASAN.....	41
5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	48
5.1 Kesimpulan.....	48
5.2 Saran.....	48

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian	38
Tabel 2. Hasil Uji Mann Withney test dan Independent nilai L* antara Kelompok A dan B	39
Tabel 3. Hasil Uji Paired Test nilai L* antara Kelompok A dan B...	40

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1	
Sistem Pigmentasi Kulit	9
Gambar 2	
Stuktur kimia glutathione	16
Gambar 3	
Struktur kimia Vitamin C	20
Gambar 4	
Struktur kimia ALA.....	21
Gambar 5	
Struktur kimia seng asetat basa	23
Gambar 6	
Konica Minolta Chroma Meter Model CR-400 ®	25

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan kelayakan etik (<i>Ethical Clearance</i>).....	54
---	----

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

DNA	Deoxyribonucleic acid
NGF	Nerve growth factor
MSH	Melanocyte Stimulating Hormone
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone
RCT	Randomized controlled trial
TRP-1	Tyrosinase-related protein 1
TRP-2	Tyrosinase-related protein 2
DOPA	3, 4-dihydroxyphenilalanine
DHI	5, 6- dihydroxyindole
IL-1 α	Interleukin 1 alpha
IL-1 β	Interleukin 1 beta
IL-6	Interleukin 6
TNF- α	Tumor Necrosis Factor alpha
NAD ⁺	Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NADP	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
SOD	Superoxide Dismutase
DHICA	5, 6- dihydroxyindole – 2 – carboxylic acid
ROS	Reactive Oxygen Species
GSH	Glutathione
GSSG	Glutathione teroksidasi
G6PD	Glukosa-6-fosfat dehydrogenase
ALA	Alpha Lipoic Acid
DHLA	Dihydrolipoat Acid

Zn	Zinc
Cu	Cuprum
ITA	Individual Typology Angle
CIE	Commission Internationale de l'éclairage
ERI	Effort-reward imbalance

BAB 1

Pendahuluan

1.1 Latar Belakang

Perawatan kulit mulai menjadi sebuah *trend* gaya hidup di beberapa kalangan yang tidak bisa ditinggalkan baik oleh kaum wanita maupun pria. Wanita maupun pria di kehidupan yang berkembang seperti sekarang, banyak beraktifitas dengan tuntutan dari karirnya. Hal tersebut dapat menimbulkan *stress* dan kurangnya perawatan tubuh terutama perawatan pada kulitnya, sehingga dapat membuat penampilan kurang prima dan kesehatan menjadi terganggu. Emansipasi mempengaruhi para wanita lebih memilih untuk menjadi wanita karier yang dituntut untuk tampil sempurna yaitu tampil cantik, menarik, percaya diri, dan berkepribadian. menjadikan kecantikan sebagai suatu gaya hidup mereka. Tak mau kalah dengan wanita, pada saat ini perawatan kulit sudah bukan suatu hal yang aneh lagi bagi kaum pria. Dilihat di pasaran saat ini sudah semakin banyak produk-produk dan perawatan kulit untuk laki-laki. Pada perkembangannya, kecantikan mengarah ke gaya hidup para pria perkotaan modern yang berpenghasilan lebih dan cenderung peduli kepada penampilan dan citra dirinya.

Perawatan yang mereka lakukan biasanya baik berasal dari kosmetik tradisional maupun kosmetik modern. Menurut Shannon dalam Mastura (2010) mengatakan bahwa hasil *test* yang dilakukan di Amerika menggambarkan bahwa 88% dari wanita dan pria yang berusia 18 tahun ke atas berusaha mempercantik atau merawat diri dengan menggunakan kosmetik dan mereka merasa bahwa kosmetik tersebut akan membuat mereka lebih menarik dan tampil percaya diri.

Indonesia sebagai negara yang terletak di khatulistiwa memiliki matahari yang terus bersinar sepanjang tahun. Masyarakat Indonesia memiliki tipe kulit Fitzpatrick IV dan V, berwarna gelap kecoklatan secara genetik. Hal ini menimbulkan keinginan untuk memiliki warna kulit yang lebih cerah. Penelitian terdahulu di Thailand tentang glutathione menunjukkan hasil baik serta memiliki toleransi dan keamanan yang baik. Pada penelitian ini, enam puluh partisipan terlibat dalam penelitian. Sesudah 4 minggu terdapat penurunan bermakna pada seluruh 6 lokasi yang diperiksa pada subjek yang mendapat glutathione.¹ Berbagai bahan pencerah kulit tersedia saat ini, seperti hidrokuinon, asam azelaic, asam kojic, mulberry, alpha arbutin, beta arbutin, glutathione, akar licorice, papaya, vitamin A (retinol), vitamin B3 (niacinamide), dan Vitamin C. Beberapa dari bahan tersebut saat ini banyak terdapat dalam kosmetik pencerah kulit yang beredar di masyarakat.²

Glutathione merupakan thiol-tripeptide dengan berat molekul rendah yang memiliki peranan penting dalam menjaga keseimbangan redox intraseluler. Selain memiliki sifat antioksidan, diketahui bahwa glutathione juga memiliki sifat antimelanogenik, sehingga dapat digunakan sebagai agen pencerah kulit.^{1,2} Namun demikian masih terdapat dikotomi terhadap bukti yang menunjang efikasi dan keamanan glutathione sebagai agen pencerah kulit.

Bahan pencerah kulit ini ada yang bekerja dengan cara menghambat tirosinase, sehingga pada akhirnya menghambat melanogenesis. Selain itu, ada juga yang bekerja dengan cara menghambat transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit.²

Penggunaan bahan bahan ini secara bersamaan dapat menunjang terhadap penghambatan tirosinase sehingga dapat mengoptimalkan hasil.²

1.2 Identifikasi masalah

Dengan banyaknya agen pencerah kulit yang beragam, belum didapatkan hasil yang memuaskan. Sampai saat ini belum pernah dilakukan penelitian di Indonesia tentang penggunaan glutathione beserta antioksidan penunjang lainnya secara oral dalam efektivitasnya untuk mencerahkan kulit. Hal ini menjadi dasar bagi KSDKI untuk melakukan penelitian multisenter untuk menilai efektivitas pengobatan oral dengan glutathione ini dan perannya dalam meningkatkan kecerahan kulit.

1.3 Pertanyaan Penelitian:

Berdasarkan deskripsi di atas, diformulasikan dua masalah penelitian yaitu:

1. Bagaimana efektivitas pemberian glutathione oral dibandingkan dengan pemberian plasebo terhadap kecerahan kulit pada populasi normal?
2. Bagaimana efek samping pemberian glutathione oral dibandingkan pemberian plasebo?

1.4 Hipotesis penelitian

1. Pemberian glutathione secara oral lebih efektif dibandingkan kontrol dalam meningkatkan kecerahan kulit
2. Efek samping pemberian glutathione secara oral dapat ditoleransi dan aman.

1.5 Tujuan Penelitian

1. Menilai efektivitas pemberian glutathione oral dibandingkan dengan pemberian plasebo pada orang sehat.
2. Mengetahui efek samping pemberian glutathione oral

1.6 Manfaat penelitian

1. Untuk Pelayanan.

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk meningkatkan pelayanan masyarakat dalam penanganan kasus pigmentasi kulit.

2. Untuk Pendidikan

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menjadi bahan acuan terhadap penanganan kasus pigmentasi kulit.

3. Untuk penelitian lanjutan

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan dasar untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

3.1 Anatomi dan fisiologi sistem pigmentasi kulit

Kulit memainkan peranan yang sangat penting, memberikan lapisan fisikall terluar terhadap faktor faktor mekanikal, kimiawi, dan mikrobial yang dapat mempengaruhi status fisiologikal tubuh.³ Selain fungsi tersebut diatas, kulit juga berperan sebagai sistem imun dan juga sebagai sistem pertahanan yang unik terhadap radiasi sinar UV, melalui sistem pigmentasi, ⁴ dimana melanosit akan mentransfer melanosom melalui dendrit-dendrit menuju keratinosit, dimana mereka akan membentuk penutup melanin yang akan mengurangi kerusakan DNA yang diakibatkan oleh sinar UV pada epidermis manusia.⁵

3.1.1 Anatomi dan fisiologi melanosit

Melanosit berasal dari sel prekursor neural crest melanoblast, migrasi ke dalam epidermis dan folikel rambut selama proses embriogenesis (juga migrasi ke dermis, koroid, iris, koklea, dan leptomeninges). Migrasi melanoblast dan diferensiasi menjadi melanosit dipengaruhi sejumlah molekul sinyal yang dihasilkan sel sekitarnya. Melalui interaksi dengan reseptor spesifiknya, molekul sinyal akan menginduksi sinyal intraseluler and intranuklir untuk mengatur transkripsi gen dan sintesis protein. Kelainan genetik pada molekul tersebut berkaitan dengan kelainan pigmentasi genetik seperti sindrom Waardenburg, piebaldisme dan sebagainya.

Melanosit merupakan sel folikular dan interfolikular pada stratum basal epidermis, yang mengandung suatu organel khusus yaitu melanosom dan akan

memproduksi melanin. Melanosom mengandung pigment melanin yang akan ditransfer ke keratinosit di sekitarnya melalui dendrit.

Karena keratinosit mengalami deskuamasi terus menerus, maka dibutuhkan sintesis dan transfer melanosom yang konstan dari melanosit ke keratinosit guna mempertahankan pigmentasi kulit.

Hubungan satuan unit antara keratinosit dan melanosit dikenal sebagai '*epidermal melanin unit*'. Walaupun jumlah '*epidermal melanin unit*' aktif berbeda pada tiap tiap bagian tubuh, jumlah keratinosit yang dilayani setiap melanosit adalah konstan. Satu melanosit mentransfer melanosom ke 30-40 keratinosit di sekitarnya pada lapisan basal dan suprabasal. Sinyal dari keratinosit akan mengatur survival melanosit epidermal, dendrisitas, melanogenesis and ekspresi reseptor permukaan sel. Kebanyakan sinyal keratinosit tersebut diinduksi sinar UV, juga dipengaruhi faktor parakrin maupun autokrin.

Dendrit melanosom merupakan suatu percabangan protoplasma dengan komponen struktur utama adalah filamen aktin, dan pembentukan atau dendrisitas dipengaruhi *keratinocyte-derived factor*, yaitu: ET-1, *nerve growth factor* (NGF), α -MSH, ACTH, prostaglandin E₂, β -endorphin, integrin serta protein Rho.

Total populasi melanosit di epidermal diperkirakan sekitar 2×10^9 sel. Jumlah tersebut mengalami penurunan seiring dengan pertambahan usia, turun sebanyak 6-8% per dekade.

Hanya terdapat perbedaan kecil dalam jumlah melanosit antar ras maupun jenis kelamin, warna kulit yang berbeda pada tiap ras dan etnis tidak disebabkan jumlah melanosit di kulit. Namun, lebih terhadap perbedaan besar dalam proses melanogenesis, yaitu aktivitas atau kapasitas melanosit mensintesis melanin

dalam melanosom, baik dalam keadaan basal (pigmentasi konstitutif) maupun pasca stimulasi sinar matahari (pigmentasi fakultatif).

Aktifitas melanosit tercermin dalam:

- Kuantitas dan kualitas pigmen melanin yang dihasilkan melanosit atau jumlah melanosom dengan melanosisi penuh (kandungan melanin dalam sitoplasma melanin bervariasi, aktivitas enzim tirosinase tidak sama antar melanosit),
- Pertumbuhan dan maintenance dendrit,
- Translokasi granula melanin dalam sitoplasma sebagai respon terhadap pengaruh hormon atau neurotransmitter,
- Efisiensi melanosit dalam transfer melanosom ke keratinosit,
- Kecepatan degradasi melanosom setelah melanosom tersebut ditransfer ke keratinosit, hal ini berkaitan dengan ukuran melanosom individual.

Melanosit pada orang kulit hitam memiliki kemampuan besar memproduksi melanin dan mentransfer melanosom melalui dendrit ke keratinosit sekitarnya. Sedangkan melanosit orang kulit putih memiliki kemampuan yang sangat terbatas.

Pada orang kulit putih, ukuran melanosom kecil dan tersusun berkelompok sebanyak 2-10 melanosom, dan akan mengalami degradasi pada stratum spinosum. Sedangkan pada kulit gelap, ukuran melanosom lebih besar dan tersebar tunggal, lebih lambat di degradasi sehingga pigmen melanin masih tetap dapat ditemukan dalam stratum korneum.

Distribusi melanosit epidermal pada tiap bagian tubuh bervariasi, misalnya densitas melanosit pada daerah wajah dan genital lebih besar dibandingkan dengan bagian lain pada tubuh. Kisaran densitasnya adalah $1100 \pm 215 \text{ mm}^2$ pada daerah lengan atas sampai $2900 \pm 249 \text{ mm}^2$ pada daerah wajah.

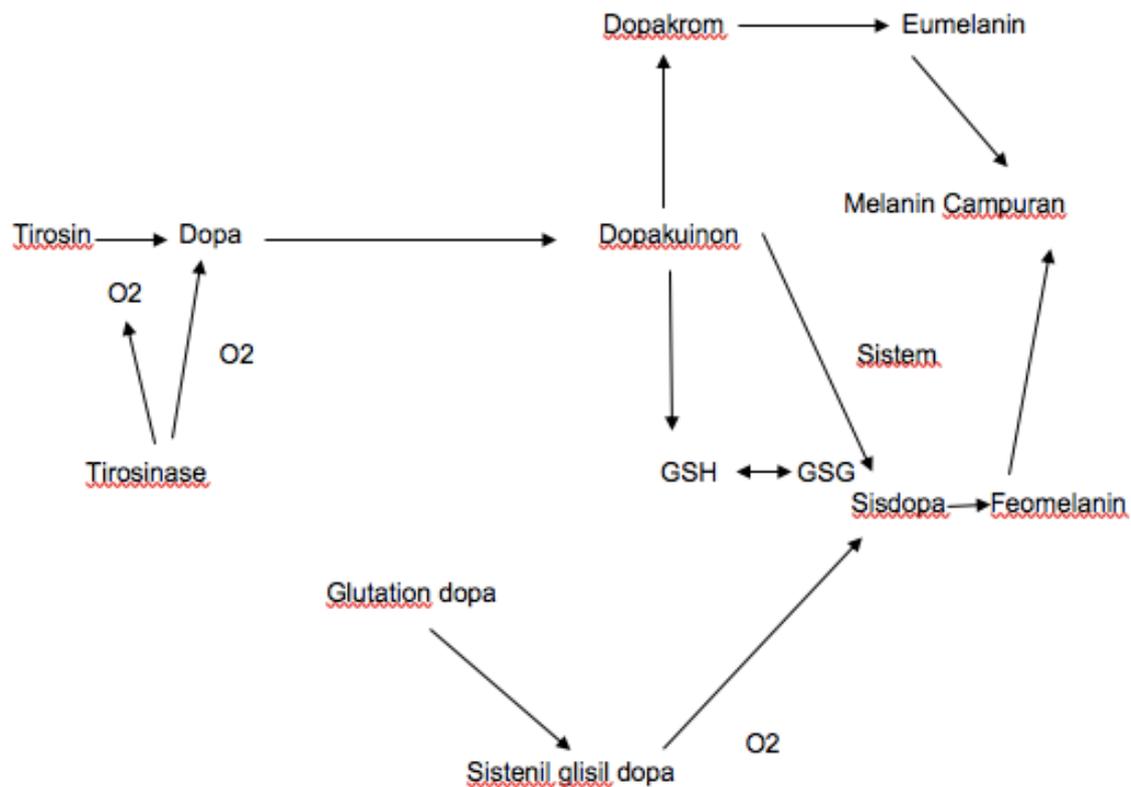
3.1.2 Melanogenesis

Fungsi utama melanosit adalah melanogenesis, yaitu suatu proses sintesis melanin dalam melanosom dan transfer melanosom ke keratinosit sekitarnya, untuk proteksi terhadap sinar UV. Pigmentasi kulit yang adekuat tergantung pada sintesis dan transfer melanosom tersebut.

Melanosit terdiri atas beberapa langkah berikut ini:

- Transkripsi protein yang dibutuhkan melanogenesis
- Biogenesis melanosom (eumelanosom dan pheomelanosom), yang mempunyai 4 tahap perkembangan
- Penyortiran enzim melanogenik dan protein struktural dalam melanosom: tyrosinase dan TRP-1 disintesis di retikulum endoplasma, setelah beberapa tahap maturasi dalam badan Golgi, dikemas dalam endosom; TRP-2 mengikuti tahap maturasi yang serupa.
- Transpor melanosom ke ujung dendrit melanosit (melalui mikrotubulus, dengan protein kinesin berperan sebagai molecular motor untuk transpor anterograde dan dynein untuk transpor retrograde melanosom). Proses ini selesai dengan melanosom mengikat filamen aktin yang dimediasi Myosin-Va melalui protein Rab27a dan melanophilin,
- Transfer melanosom ke keratinosit melalui dendrit dan membentuk perinuclear melanin caps.

Gangguan pada salah satu langkah tersebut akan menyebabkan hipopigmentasi.



Melanin ditransfer dari melanosit ke epidermis melalui keratinosit. Epidermal melanin unit adalah dendrit melanosit pada dermo-epidermal interfase dengan kelompok keratinosit yang mentransfer pigmen. Mekanisme transfer itu diduga melalui fusi membrane dan kontak sitoplasma. Pemindahan melanosome bak yang terkait secara sekunder dengan lisosom ataupun yang tunggal atau berkelompok ditentukan oleh ukuran dan susunan kimia dari permukaannya. Degradasi melanosome dilakukan oleh asam hidralase lisosom selama keratinosit naik menuju permukaan epidermis, dan akhirnya melanin hilang Bersama lepasnya stratum korneum. Proses pigmentasi diatur oleh proses yang kompleks mulai tingkat molekuler pembuatan melanin dan interaksi symbiose dengan keratinosit dalam suatu sistem yang terintegrasi. Secara singkat biosintesa dan faktor yang mengatur pigmentasi kulit meliputi migrasi melanoblas, diferensiasi untuk membentuk melanosit, pembentukan melanosome stadium I, pembentukan tyrosinase, pemindahan tyrosinase,

pembentukan melanosom stadium II, melanisasi melanosome, pembentukan melanosome dan pelepasan melanin bersamaan dengan hilangnya stratum korneum.

3.1.3 Melanosom serta transfer melanosom ke keratinosit

Di dalam sitoplasma melanosit terdapat suatu organel unik – mirip lisosom, disebut melanosom. Melanosom mengandung pigmen melanin yang memiliki fungsi utama melindungi kulit terhadap sinar UV- karena menginduksi kerusakan DNA-, dengan cara mengabsorpsi dan ‘menghamburkan’ radiasi UV (280-400 nm).

Dalam melanosom terdapat:

- Matriks protein atau protein struktural yang membentuk struktur untuk tempat penyimpanan melanin,
- Protein terutama enzim tirosinase, tyrosinase-related protein 1 (TRP-1) dan tyrosinase-related protein 2 (TRP-2) yang mengatur sintesis melanin serta protein lainnya: protein kinase C- β yang mengatur aktivitas tyrosinase, Pmel 17 (gp100) yang berperan penting dalam pembentukan matriks fibrilar dalam eumelanosom, serta MART-1 membentuk kompleks dengan Pmel17 dan mempengaruhi ekspresi, stabilitas dan proses Pmel 17 dalam melanosom.

Berdasarkan sintesis tipe melanin, melanosom dapat dibedakan menjadi eumelanosom dan pheomelanosom. Ukuran eumelanosom besar ($\sim 0,9 \times 0,3 \mu\text{m}$), bentuk elips, dan mengandung banyak matriks glikoprotein struktural yang dibutuhkan untuk sintesis eumelanin. Sedangkan ukuran pheomelanosom lebih kecil (diameter $\sim 0,7 \mu\text{m}$), bentuk sferis dengan matriks glikoprotein tampak longgar dan tidak teratur.

Proses sintesis melanin merupakan suatu proses bipartit, setelah dibentuk di dalam ribosom, protein struktural diekspor melalui retikulum endoplasma dan bergabung dengan suatu glikoprotein spesifik yang dilepaskan badan Golgi.

Empat tahap perkembangan melanosom adalah sebagai berikut:

- Tahap 1: tyrosinase dan enzim lain serta matriks protein (contohnya gp100) dikemas dalam vesikel sferis yang dibentuk di badan Golgi, tidak ada deposit melanin
- Tahap 2: melanosom berbentuk oval dengan banyak melanofilamen, aktivitas tyrosinase tinggi, deposit melanin minimal,
- Tahap 3: deposit melanin moderat, aktivitas tyrosinase tinggi,
- Tahap 4: deposit melanin banyak, aktivitas tyrosinase minimal, melanosom sudah matang dan akan migrasi ke dendrit untuk ditransfer ke keratinosit sekitarnya.

Sinar UV dan *melanocyte-stimulating hormone* (MSH) akan menstimulasi transfer melanosom ke keratinosit tersebut, sedangkan niacinamide mensupresi transfer melanosom.

Mekanisme pasti bagaimana melanosom ditransfer ke keratinosit sampai saat ini masih belum pasti, beberapa hipotesis antara lain; melalui proses eksositosis-endositosis, sitofagositosis, pelepasan melanosom ke dalam ruang intraseluler, atau transfer melalui filopodia.

3.1.4 Biokimia dan regulasi sintesis melanin

Penelitian *in vivo* membuktikan melanogenesis menghasilkan campuran melanin berbeda secara kimia, yaitu eumelanin mengandung pigmen coklat-hitam, dan pheomelanin mengandung pigmen kuning-merah.

Karena itu, melanogenesis merupakan suatu proses 'mixed melanogenesis', yang berlangsung dalam 3 tahap, yaitu;

- Produksi isomer (CD)
- Oksidasi CD menghasilkan pheomelanin
- Produksi eumelanin yang mulai hanya setelah CD dan cysteine depleksi

Rasio eumelanin dan pheomelanin ini ditentukan oleh aktivitas tyrosinase dan ketersediaan tyrosin dan cystein dalam melanosom, selain itu pH turut berperan dalam regulasi melanogenesis ini. Akhir-akhir ini ditemukan bahwa melanosom dalam melanosit orang kulit putih bersifat asam, sedangkan orang kulit hitam bersifat netral.

Eumelanin bertindak sebagai suatu antioksidan fotoprotektif sedangkan pheomelanin sifat pro-oksidan fototoksik (gambar 10). Karena struktur kimianya, eumelanin dan pheomelanin keduanya terlibat dalam mengikat kation, anion, obat-obat, zat kimia dan sebagainya.

Selanjutnya, jumlah dan tipe melanin yang diproduksi dan ditransfer ke keratinosit, kemudian inkorporasi, agregasi, dan degradasinya mempengaruhi warna kulit. Kelainan hiperpigmentasi seperti melasma, age spots atau solar lentigo merupakan hasil produksi yang berlebihan serta akumulasi melanin.

Materi dasar untuk produksi melanin, baik eumelanin maupun pheomelanin adalah asam amino tyrosine, dengan enzim utama adalah tyrosinase. Sedangkan enzim lain yang berperan penting dalam melanogenesis adalah tyrosinase-related protein 1 (TRP-1) dan tyrosinase-related protein 2 (TRP-2). Struktur keduanya berkaitan dengan tyrosinase dan memiliki homolog asam amino ~40%.

3.1.5 Sintesis melanin

Asam amino tyrosin akan diubah menjadi DOPA (3,4-dihydroxyphenilalanine) yang dikatalis enzim tyrosinase. Kemudian DOPA diubah menjadi DOPAquinone oleh enzim yang sama. Dopaquinone membentuk DHI (5,6-dihidroxyindole), DOPA chrome dan cysteinyl DOPA. DHI dan DHICA (5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid) dibentuk untuk memproduksi eumelanin hitam dan coklat, dan jumlah eumelanin coklat versus eumelanin hitam yang terbentuk berkorelasi dengan rasio DHI/DHICA. Rasio lebih tinggi menyebabkan pembentukan eumelanin hitam dan rasio lebih rendah membentuk eumelanin coklat. Alternatifnya, melalui inkorporasi glutathione atau cysteine, DOPAquinone dapat membentuk pheomelanin.

3.1.6 Regulasi pigmentasi kulit oleh sinar UV, faktor endokrin, parakrin dan autokrin

Regulasi melanosit merupakan suatu proses kompleks, selain ada efek stimulasi langsung sinar UV, juga dipengaruhi faktor endokrin, parakrin, dan autokrin.

Pajanan sinar UV menyebabkan peningkatan aktivitas enzim tirosinase, elongasi dan percabangan dendrit melanosit, peningkatan jumlah dan ukuran melanosom serta peningkatan melanosit aktif. Ketika membandingkan bagian yang terpajan sinar UV secara kronik (lengan atas bagian luar) dengan bagian yang tidak terpajan sinar UV (lengan atas bagian dalam), densitas melanosit 2x lebih besar pada bagian yang terpajan.

Efek estrogen pada pigmentasi kulit telah diketahui selama lebih dari 60 tahun. Kadar estrogen tinggi selama hamil berimplikasi peningkatan pigmentasi daerah wajah, areola mammae, abdomen bagian bawah serta genitalia. Estrogen

meliputi α -oestradiol, β -oestradiol dan oestriol, akan menstimulasi melanogenesis melalui peningkatan aktivitas tyrosinase. Akan tetapi reseptor spesifik untuk estrogen pada melanosit sampai saat ini belum diketahui.

Hiperpigmentasi pasca inflamasi diyakini merupakan suatu proses yang dimediasi mediator-mediator inflamasi seperti IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α .

3.2 Patogenesis gangguan hiperpigmentasi

Hiperpigmentasi adalah kondisi bertambah gelap atau meningkatnya warna alamiah kulit yang terutama disebabkan oleh peningkatan deposisi melanin (hipermelanosis) di epidermis dan atau di dermis, serta dapat disebabkan oleh deposisi pigmen endogen atau eksogen di dermis seperti hemosiderin, besi atau logam berat.

Hipermelanosis merupakan patogenesis tersering dari hiperpigmentasi. Dapat terjadi peningkatan biosintesis dan deposisi melanin. Hipermelanosis epidermal merupakan akibat melanin yang berlebihan pada stratum basal dan suprabasal akibat peningkatan produksi melanin oleh populasi melanosit yang meningkat atau normal. Kondisi ini dapat terjadi akuisita atau genetik kongenita. Sedangkan hipermelanosis dermal terjadi karena beberapa mekanisme, yaitu karena transfer melanin dari epidermis ke dermis dan terakumulasi dalam makrofag yang terjadi karena adanya kerusakan lapisan basal dan atau lapis dermo-epidermal yang biasanya terjadi pada proses inflamasi.

Ekstravasasi eritrosit yang berulang menimbulkan deposisi hemosiderin di dermis yang berwarna merah kecoklatan. Sedang paparan logam berat seperti Ag, Au, Hg baik topikal maupun sistemik mengakibatkan hiperpigmentasi dermal yang mirip dermal hipermelanosis.

Hiperpigmentasi merupakan keluhan dermatologis yang relatif sering pada individu kulit coklat dan gelap. Hiperpigmentasi merupakan keluhan estetis yang walaupun tidak berbahaya akan tetapi menimbulkan beban psikososial pada penderitanya terutama keterbatasan terapi saat ini.

3.3 Glutathione

2.3.1. Definisi

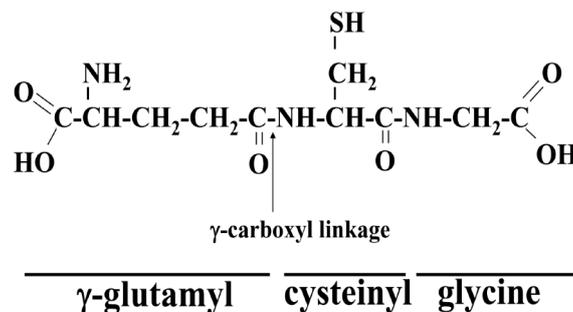
Glutathione (*Glutathione, GSH*) adalah tripeptida intraselular berbentuk *Gamma-Levo-glutamil-L-sisteinil-glisina*, dengan berbagai kegunaan antara lain: detoksifikasi, antioksidan, pemeliharaan status thiol dan modulasi proliferasi sel.^[1] GSH ini merupakan protein larut air yang merupakan antioksidan terpenting dalam tubuh karena berfungsi intraselular dan juga mempunyai kemampuan untuk mendaur ulang antioksidan yang lain seperti vitamin C dan E.

GSH berfungsi sebagai antioksidan yang langsung menetralkan radikal bebas (*Reactive Oxygen Species/ROS*) dengan cara berikatan dengan molekul radikal bebas sehingga terjadi detoksifikasi ROS, logam berat dan reaksi kimia berbahaya lainnya yang akhirnya dapat dikeluarkan dari tubuh.

Peran glutathione sebagai pencerah kulit ditemukan secara tidak sengaja pada saat kulit yang lebih cerah didapati sebagai efek samping dari dosis tinggi glutathione.²³ Berbagai mekanisme efek hipopigmentasi pada glutathione telah diperkirakan, di mana penghambatan tirosinase merupakan yang paling penting. (Gambar 1).²⁴ Glutathione dapat mengurangi aktivitas tirosinase dalam tiga jalur yang berbeda.²⁵ Tirosinase langsung dihambat melalui pengikatan tembaga (Cu) oleh kelompok thiol. Kedua, glutathione mempengaruhi transfer selular tirosinase menuju premelanosom, suatu syarat untuk terjadinya sintesis melanin. Ketiga, penghambatan tirosinase dipengaruhi secara tidak langsung melalui efek

antioksidan.²⁵ Glutathione dapat mempengaruhi melanogenesis dari sintesis eumelanin menjadi pheomelanin melalui reaksi antara kelompok thiol dan dopaquinon yang akan mengakibatkan pembentukan konjugat sulfhydryl-dopa.²⁶

Glutathione juga mempunyai sediaan antioksidan poten. Efek 'pemulungan' radikal bebas dari glutathione menghambat induksi aktivitas tirosinase yang disebabkan oleh peroksida.²⁶ Glutathione mampu 'memulung' radiasi ultraviolet yang memicu spesies oksigen reaktif yang dihasilkan dalam sel epidermal. Pengamatan terbaru pada pasien dengan melasma menunjukkan kadar enzim glutathione-peroksidase yang lebih tinggi pada pasien dibandingkan dengan kontrol.²⁷ Berdasarkan pada pengamatan ini, glutathione memiliki potensi dalam pengobatan melasma.²⁸



Gambar 1. Struktur kimia glutathione

2.3.2. Fungsi dan Cara Kerja

Fungsi GSH yakni memperbaiki kerusakan oksidatif yang sudah terjadi di dalam tubuh. Kerusakan oksidatif dapat meningkatkan jumlah radikal bebas di dalam tubuh, yang dapat berimplikasi timbulnya ratusan penyakit di dalam tubuh seperti kanker, diabetes, penyakit jantung, Alzheimer, HIV/AIDS dan masih banyak lagi penyakit lainnya. Penelitian memperlihatkan orang-orang

yang menderita penyakit tersebut di atas mempunyai level Glutathione yang rendah dalam tubuh.

Glutathione, baik dalam bentuk Glutathione tereduksi (GSH) maupun Glutathione teroksidasi (GSSG) bekerja dengan cara mengikat toksin membentuk suatu kompleks larut air yang akan diekskresikan melalui cairan empedu dan urin sebagai sampah metabolisme. Glutathione merupakan protein thiol (ikatan karbon dan sulfur) intraseluler yang ada di setiap sel tubuh kita. Glutathione dikatakan sebagai antioksidan utama karena perannya dalam mendukung sistem pertukaran thiol dan juga perannya dalam regulasi aktivitas selular.

Tubuh kita selalu bergantung kepada Glutathione yang terdapat di setiap sel. Bila kadar Glutathione sel berkurang maka proses oksidasi tidak dapat diredam sehingga mekanisme pertahanan tubuh menjadi rapuh oleh peningkatan metabolisme yang bersifat asam dan hati tidak dapat menjalankan fungsinya secara optimal karena akumulasi toksin asam.

Glutathione berperan besar sebagai antioksidan, meningkatkan aktivitas sel darah putih, meningkatkan imunitas serta detoksifikasi. Seperti yang sudah disebutkan diatas, Glutathione bekerja sebagai antioksidan dengan cara menetralkan radikal bebas dan juga berperan dalam mendaur ulang antioksidan jenis lain yang mempunyai efek yang sama. Glutathione melindungi setiap sel di otak, jantung, ginjal, mata, hati dan kulit dari efek berbahaya stress oksidatif. Ketika kadar Glutathione dalam tubuh sedang tinggi, tubuh akan mensintesa lebih banyak limfosit sehingga sistem imunitas kita jadi meningkat. Limfosit merupakan salah satu kelompok sel darah putih yang berfungsi untuk membersihkan dan mensterilisasi pro-oksidan dalam tubuh kita. Dengan

demikian, semakin banyak Glutathione yang berada di sel maka semakin sehat jaringan tersebut.

Fungsi utama Glutathione yang lain ialah mendetoksifikasi. Di lingkungan sekitar kita yang penuh dengan polusi, kita selalu terpapar oleh toksin asam yang akhirnya masuk ke dalam tubuh kita. *L-Glutathione* bekerja menetralkan asam sehingga kadar asam menjadi turun dan terjadi keseimbangan asam basa di dalam tubuh kita. Jumlah polusi yang terus meningkat sehari-hari membuat tubuh kita memerlukan lebih banyak Glutathione untuk menetralkan toksin asam dan menjaga fungsi tubuh kita supaya tetap dalam keseimbangan asam basa yang optimal. Glutathione menunjukkan efek yang berguna dalam proses detoksifikasi di hati, memperbaiki gejala penyakit Parkinson, pencegahan dan penatalaksanaan kanker, meningkatkan sistem imun, mencerahkan kulit, meningkatkan kelembutan dan elastisitas kulit serta mengurangi bintik-bintik hitam di kulit. Glutathione juga merupakan antioksidan poten dalam hal antipenuaan dan mencegah kerutan di kulit.^[2,3,4,5,6]

2.3.3. Efek Samping

Glutathione dalam bentuk sediaan inhalasi memiliki bau yang menyerupai sulfur dan dapat terjadi batuk ringan, namun gejala tersebut cepat menghilang setelah penggunaannya dihentikan. Pada beberapa kondisi, glutathione inhalasi dapat menyebabkan bronkospasme, memicu terjadinya Asthma Bronkiale^{34]}

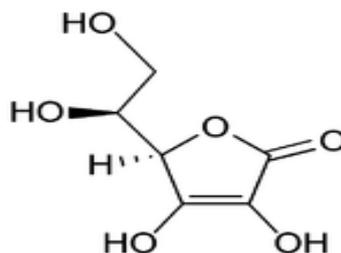
Efek samping lain dari pemakaian dengan potensi yang dosis tinggi dan jangka panjang dari Glutathione tidak begitu dijelaskan dalam beberapa hipotesis dan tidak pernah ada yang melaporkan sampai sekarang efek

samping yang parah, tetapi dari beberapa penelitian mengatakan penggunaan Gluthatione oral jangka panjang dapat meningkatkan jumlah dan aktifitas makrofag, eksaserbasi helicobacter pylori menjadi meningkat sehingga dapat terjadi ulkus peptikum, dan beberapa penelitian jg mengatakan bahwa penggunaan jangka panjang dapat menurunkan kadar Zink dalam tubuh^[37]

3.4 Vitamin C

2.4.1. Definisi

Vitamin C adalah salah satu jenis vitamin yang larut dalam air dan memiliki peranan penting dalam menangkal berbagai penyakit. Vitamin ini juga dikenal dengan nama kimia dari bentuk utamanya yaitu asam askorbat.^[7] Vitamin C termasuk golongan vitamin antioksidan yang mampu menangkal berbagai radikal bebas ekstraselular.^[8] Beberapa karakteristik vitamin C antara lain sangat mudah teroksidasi oleh panas, cahaya, dan logam.^[9]



Gambar 2. Struktur kimia vitamin C

2.4.2. Fungsi dan Cara Kerja

Selama ini vitamin C atau asam askorbat dikenal peranannya dalam menjaga dan memperkuat imunitas terhadap infeksi.^[9] Vitamin C diperlukan untuk menjaga struktur kolagen, yaitu sejenis protein yang menghubungkan

semua jaringan serabut, kulit, urat, tulang rawan, dan jaringan lain di tubuh manusia. Struktur kolagen yang baik dapat menyembuhkan patah tulang, memar, pendarahan kecil, dan luka ringan.^[10]

Sebagai antioksidan, vitamin C mampu menetralkan radikal bebas di seluruh tubuh.^[9] Vitamin C juga mampu menangkal nitrit penyebab kanker. Penelitian di Institut Teknologi *Massachusetts* menemukan, pembentukan nitrit (hasil akhir pencernaan bahan makanan yang mengandung nitrit) dalam tubuh sejumlah mahasiswa yang diberi vitamin C berkurang sampai 81%.^[7]

2.4.3. Efek Samping

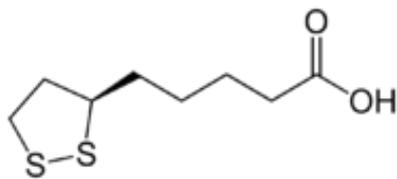
Vitamin C dengan dosis lebih dari 500 mg/hari dapat menyebabkan gangguan pencernaan seperti mual, pyrosis, dan diare), sensasi terbakar saat berkemih, dan menyebabkan terjadinya hemolysis eritrosit saat terjadinya defisiensi glukosa-6-fosfat dehydrogenase (G6PD) dan vitamin B12. Terjadinya keasaman urin yang parah akibat vitamin C menyebabkan lemahnya kemampuan ekskresi dari ginjal, sehingga terjadi penimbunan kristal urat dan sistinat di saluran kencing dan terbentuk batu ginjal, namun hal tersebut masih menjadi polemik perdebatan di kalangan peneliti. Dosis vitamin C lebih dari 1 gr/hari meningkatkan konsentrasi asam oksalat di dalam darah dan urin sehingga meningkatkan risiko pembentukan kristal kalsium oksalat di saluran kencing dan ginjal.^[35]

3.5 Asam Alfa Lipoat (Alpha Lipoic Acid/ALA)

2.5.1. Definisi

Asam lipoat (*lipoic acid, α -lipoic acid, Alpha Lipoic Acid, thioctic acid, 6,8-dithio-octanoic acid, 1,2-dithiolane-3-pentanoic acid, ALA, LA*) adalah senyawa

organosulfur yang merupakan turunan dari asam oktanoat dan sisteina yang disekresi oleh hati.^[11] Pada umumnya hati mampu memproduksi cukup ALA untuk memenuhi kebutuhan akan senyawa kofaktor enzim dehidrogenase glutarat-alfa dan dehidrogenase piruvat^[12] yang berada di dalam mitokondria, namun biosintesis ALA lambat laun menurun sejalan dengan usia dan pada penderita beberapa penyakit seperti diabetes, nefropati diabetik dan neuropati diabetik.



Gambar 3. Struktur kimia ALA

2.5.2. Fungsi dan Cara Kerja

ALA merupakan antioksidan yang banyak dikonsumsi dan segera terkonversi oleh NAD^+ atau NADP menjadi bentuk senyawa reduksi yang disebut asam dihidrolipoat (DHHLA). Sebagai antioksidan, ALA secara langsung menekan radikal bebas dan dengan kapasitas untuk membungkus senyawa logam, ALA secara langsung menekan produksi ROS. Interaksi antara ALA dengan antioksidan lain akan mengembalikan/meningkatkan kadar antioksidan tersebut termasuk glutathione dan vitamin C, E, terutama di dalam sitoplasma sel. Hal ini dimungkinkan oleh salah satu sifat ALA sebagai senyawa hidrofilik, hidrofobik dan amfifilik hingga memungkinkan aktivitas di dalam fase *aqueous* intraselular, fase lipid membran plasma, serum dan lipoprotein, dibandingkan dengan vitamin C yang bersifat hidrofilik dan vitamin E yang bersifat hidrofobik.

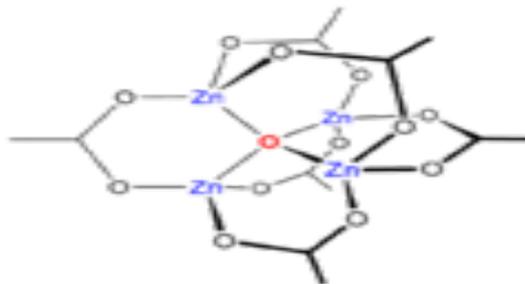
2.5.3. Efek Samping

Efek samping dari ALA jarang terjadi, namun dapat muncul jika pemberian dosis di atas 600 mg. Efek samping yang mungkin terjadi yaitu mual, muntah, nyeri perut dan vertigo. Penggunaan ALA intravena dapat menyebabkan nyeri setempat selama penyuntikan dan ruam kemerahan pada kulit.^[36] Pemberian dosis ALA lebih dari 600 mg/hari pada penderita diabetes melitus perlu diwaspadai karena berisiko hipoglikemia akibat terjadinya sindroma autoimun insulin.^[37]

3.6 Seng (Zinc)

2.6.1. Definisi

Seng (Zn) merupakan elemen transisional terakhir periode empat dalam susunan berkala unsur-unsur.^[13] Zn merupakan kation yang umum dijumpai dan penting bagi tubuh.^[14,15] Pada kondisi fisiologis di dalam tubuh, Zn tidak bersifat toksik karena tidak bereaksi dengan reaksi redoks.^[16] Zn terdiri dari beberapa bentuk terutama bentuk Zn^{2+} untuk memudahkan pengikatan dengan asam amino, peptida, protein dan nukleotida.^[17,18]



Gambar 4. Struktur kimia seng asetat basa

2.6.2. Fungsi dan Cara Kerja

Zn memiliki fungsi yang sangat banyak dimana lebih dari 200 enzim dalam tubuh membutuhkan Zn untuk regulasi kerja seperti enzim alkali

fosfatase, SOD, aminopeptidase dan kolagenase. Zn disebut juga sebagai *zinc finger* karena mempunyai fungsi sebagai komponen structural faktor transkripsi. Zn juga berperan penting dalam fungsi sistem imun *cell-mediated immune* terutama pada maturasi sel limfosit T. Zn akan mengaktifkan hormon timulin, hormon timulin yang aktif akan mengikat reseptor limfosit T sehingga sel T menjadi matang dan Zn juga merangsang produksi sitokin IL-2 serta IFN γ pada sel Th1.^[17,19,20]

Stres oksidatif berpengaruh pada fungsi imun Zn dimana ROS dan NO yang terbentuk saat terjadinya infeksi akan menyebabkan terjadinya proses oksidatif dan Zn akan dilepaskan dari metallothionin, suatu bentuk simpanan dalam sel. ROS dan NO ini juga akan menyebabkan proses oksidasi asam amino sistein pada *zinc finger* yang berakibat *zinc finger* menjadi rusak. Akibat stress oksidatif ini juga terjadi peningkatan dan penekanan ekspresi gen oleh Zn.^[21,22]

2.6.3 Efek Samping

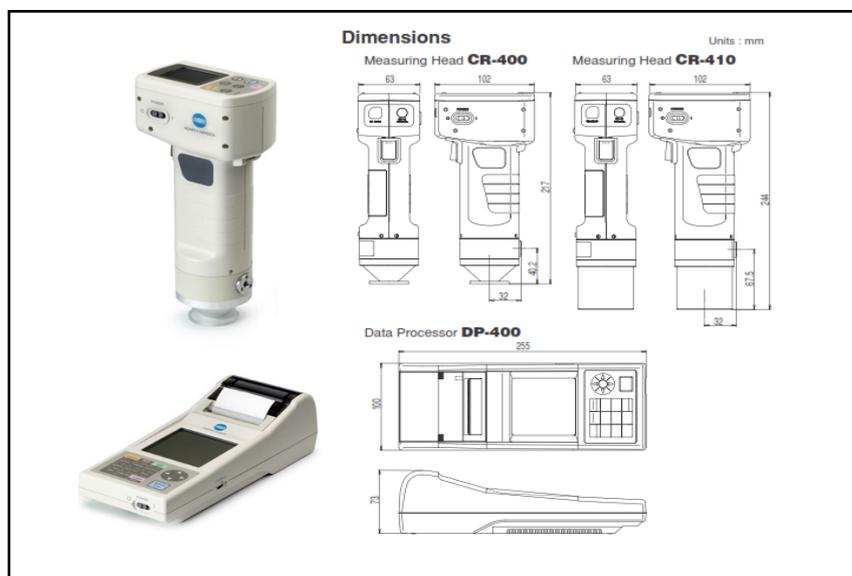
Pada beberapa orang, Zn oral dapat menyebabkan mual, muntah, diare, nyeri epigastrik dan kram abdomen. Pada kondisi yang jarang dapat terjadi nyeri dada, pusing, dan nafas pendek. Penggunaan Zn dosis tinggi dan dalam waktu yang lama dapat menyebabkan penurunan konsentrasi lipoprotein plasma dan absorpsi tembaga (Cu). Penurunan kadar Cu juga dapat menghambat transpor besi sehingga terjadi anemia.^[38]

3.7 Kolorimetri dalam Menentukan Warna Kulit

Warna kulit manusia ditentukan oleh jumlah total melanin, proporsi antara eumelanin dan pheomelanin, dan distribusinya di epidermis. Pengukuran warna kulit berdasarkan sistem klasifikasi fototipe sesuai Fitzpatrick, awalnya digunakan

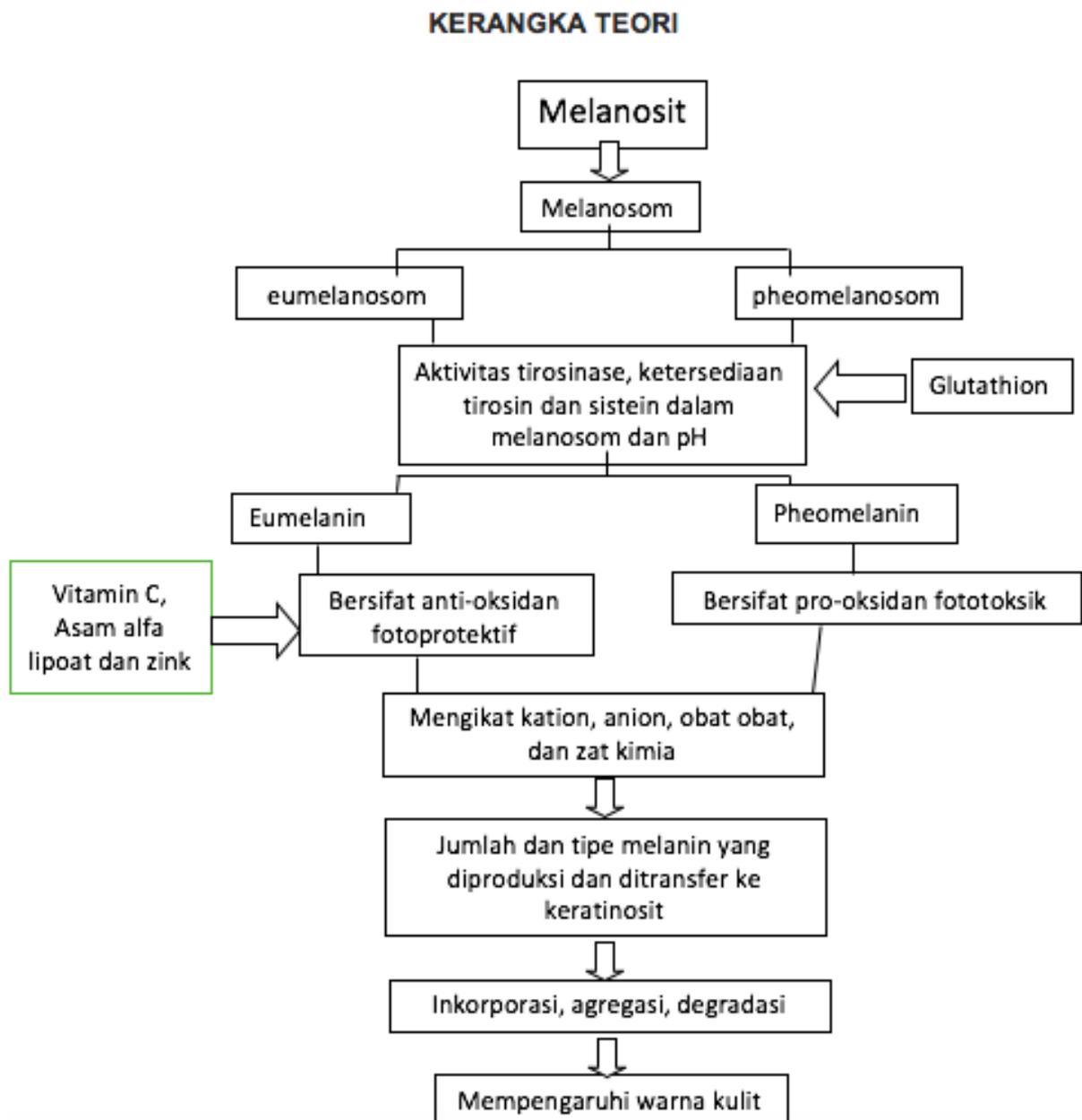
untuk kulit ras kaukasia berdasarkan sensitivitas terjadinya eritema dan kemampuan *tanning*. Namun sistem klasifikasi ini susah diadaptasi pada beberapa populasi, seperti Asia, Afrika-Amerika, dan ras ras hispanik. Untuk alasan tersebut, maka diajukanlah sistem klasifikasi lainnya yang sifatnya kuantitatif dengan parameter kalorimetri L^* , a^* , b^* dan penentuan nilai *individual typology angle* (ITA). (delBino and Bernerd, 2013)

Kolorimetri pada sistem warna L^* , a^* , dan b^* dilakukan dengan alat *Chroma Meter*. Dalam sistem ini, parameter L^* adalah ukuran nilai kegelapan/ kecerahan (*luminance*), memiliki kisaran 0 (murni hitam) sampai 100 (putih murni). Parameter b^* merupakan komponen warna kuning-biru, dimana jika keseimbangan antara nilai kuning (nilai b positif) dan biru (nilai b negatif) semakin meningkat, maka berkaitan dengan intensitas pigmentasi. (Sabancilar et al., 2011, delBino and Bernerd, 2013) Sedangkan parameter a^* mewakili spektrum warna merah-hijau, dengan nilai a^* yang semakin negatif mengindikasikan kecerahan kulit yang semakin besar. (Ishii et al., 2012)



Gambar 5. Konica Minolta Chroma Meter Model CR-400

3.8 Kerangka Teori



3.9 Kerangka Konsep

Kerangka Konsep

