

**PENGARUH PEMBERIAN KRIM EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L*) TERHADAP LUAS LESI MELASMA MENGGUNAKAN MASI SCORE**

**Skripsi**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

**Putri Fadhila Nugraheni**

**30101507538**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG**

**SEMARANG**

**2019**

**SKRIPSI**

**PENGARUH PEMBERIAN KRIM EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L*) TERHADAP LUAS LESI MELASMA MENGGUNAKAN MASI SCORE**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

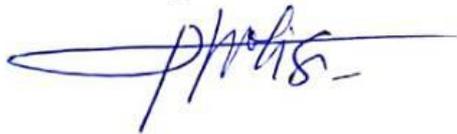
**Putri Fadhila Nugraheni**

**30101507538**

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
pada tanggal 13 Maret 2019  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I



**dr. Hj. Pasid Harlisa, Sp.KK**

Anggota Tim Penguji I



**dr. Hesti Wahyuningsih K., Sp.KK**

Pembimbing II



**dr. Mohammad Riza, M.Si**

Anggota Tim Penguji II



**dr. Minidian Fasitasari, M.Sc, Sp.GK**



**Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF, S.H.**

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Putri Fadhila Nugraheni

NIM : 30101507538

Dengan ini menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

**“PENGARUH PEMBERIAN KRIM EKSTRAK KURMA AJWA (*phoenix dactylifera*) TERHADAP LUAS LESI MELASMA MENGGUNAKAN MASI SCORE”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku.

Semarang, 6 Maret 2019



Putri Fadhila Nugraheni

## PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Putri Fadhila Nugraheni

NIM : 30101507538

Program Studi : Kedokteran Umum

Fakultas : Kedokteran

Alamat Asal : Jl. Sadewa I no. 53a, Pindrikan Kidul, Semarang

No. HP / Email : 081228696080 / putrifadhila4497@gmail.com

Dengan ini menyerahkan karya ilmiah berupa ~~Tugas Akhir~~/Skripsi/~~Tesis~~/~~Disertasi~~\* dengan judul :

PENGARUH PEMBERIAN KRIM EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L.*)  
TERHADAP LUAS LESI MELASMA MENGGUNAKAN MASI SCORE

dan menyetujuinya menjadi hak milik peneliti dan Universitas Islam Sultan Agung serta memberikan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif untuk disimpan, dialihmediakan, dikelola dalam pangkalan data, dan dipublikasikannya di internet atau media lain untuk kepentingan akademis selama tetap mencantumkan nama penulis sebagai pemilik Hak Cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh-sungguh. Apabila dikemudian hari terbukti ada pelanggaran Hak Cipta/Plagiatisme dalam karya ilmiah ini, maka segala bentuk tuntutan hukum yang timbul akan saya tanggung secara pribadi tanpa melibatkan pihak Universitas Islam Sultan Agung.

Semarang, 8 April 2019

Yang menyatakan,

  
PUTRI FN

\*Coret yang tidak perlu

## PRAKATA

*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

*Alhamdulillahirrabbi lalamin*, puji syukur kehadiran Allah SWT atas anugerah dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan Skripsi dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN KRIM EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L.*) TERHADAP LUAS LESI MELASMA MENGGUNAKAN MASI SCORE”** ini dapat terselesaikan.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp. KF, S.H., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang
2. Dr. Pasid Harlisa, Sp. KK dan dr. Riza Mohammad, M.Si, selaku dosen pembimbing I dan II yang telah memberikan ilmu serta meluangkan waktu dan pikiran untuk membimbing penulis hingga Skripsi ini dapat terselesaikan. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat-Nya atas kesabaran dan ketulusan yang diberikan.
3. dr Hesti W.K., Sp. KK dan dr. Minidian Fasitasari, Sp.GK, selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk mengarahkan dan membimbing serta membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.
4. Ayahanda (Alm) Ir. M. Hari Setiawan, Ibunda drg. Ninuk Sumaryati, M.Kes, kakak-kakak tersayang Hani Elvadentia Saraswati, Mohamad Taufik Mahar, Dwindia Hariezqa Savitri, dan Krishnamurti Wardhana yang

selalu mendukung, memotivasi, dan memberikan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi ini.

5. Teman dekat penulis Arrahma Yazmi Asyifa, Ratih Fatma Pradita, Almira Salsabila, yang selalu membantu dan mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Sahabat penulis Fatikha Nurul Inayah, Talitha Helga Safira, Cinthya Dwi, Lidya Azalia, Melda Angelin, Melinda Angelin, Nila Cindy, Widya Ayu Rosmaidah, Mutiara Friska, Hafida Zahara, Callista Azaria yang selalu mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Staff Laboratorium Kimia Unissula yang telah membantu kelancaran penelitian ini.
8. Semua pihak yang telah membantu dan mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis hanya dapat berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, 6 Maret 2019

Penulis

**Putri Fadhila Nugraheni**

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
SURAT PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	iv
PRAKATA.....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
BAB I    PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	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. Manfaat.....	5
1.4.1. Manfaat Pengembangan Ilmu .....	5
1.4.2. Manfaat Praktis .....	6
BAB II    TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Melasma .....	7

2.1.1. Definisi.....	7
2.1.2. Etiologi.....	7
2.1.3. Patogenesis.....	7
2.1.4. Melanogenesis.....	14
2.1.5. Klasifikasi .....	16
2.1.6. Gejala Klinis .....	17
2.1.7. Diagnosis.....	18
2.1.8. Penatalaksanaan .....	18
2.1.9. MASI <i>Score</i> .....	21
2.2. Kurma .....	23
2.2.1. Kurma Ajwa.....	23
2.2.2. Kandungan Kurma .....	25
2.2.3. Manfaat Kurma .....	25
2.2.4. Hubungan Kurma dengan Luas Lesi Melasma .....	26
2.2.5. Krim Ekstrak Kurma Ajwa ...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3. Kerangka Teori .....	30
2.4. Kerangka Konsep .....	31
2.5. Hipotesis .....	31
BAB III METODE PENELITIAN .....	32
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	32
3.2. Variabel dan Definisi Operasional .....	32
3.2.1. Variabel .....	32
3.2.2. Definisi Operasional .....	32
3.3. Populasi dan Sampel.....	33
3.3.1. Populasi Target .....	33

3.3.2. Populasi Terjangkau.....	33
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	35
3.5. Cara Penelitian.....	36
3.5.1. Teknik Pengambilan Sampel .....	36
3.5.2. Cara Pembuatan Krim Ekstrak Kurma Ajwa.....	36
3.5.3. Pemberian Perlakuan.....	38
3.5.4. Penilaian Luas Lesi Melasma .....	38
3.6. Tempat dan Waktu .....	38
3.6.1. Tempat .....	38
3.6.2. Waktu .....	39
3.7. Alur Penelitian.....	39
3.8. Analisa Hasil .....	40
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	48
5.1. Kesimpulan.....	48
5.2. Saran .....	48
DAFTAR PUSTAKA .....	49

## DAFTAR SINGKATAN

UV	: <i>Ultra Violet</i>
UVA	: <i>Ultra Violet A</i>
UVB	: <i>Ultra Violet B</i>
UVR	: <i>Ultra Violet Radiation</i>
MelasQoL	: <i>Melasma Quality of Life</i>
$\alpha$ -MSH	: <i><math>\alpha</math>-Melanocyte Stimulating Hormone</i>
ACTH	: <i>Adreno Cortico Thyroid Hormone</i>
MSH	: <i>Melanin Stimulating Hormone</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
$\beta$ -FGF	: <i><math>\beta</math>-Fibroblast Growth Factor</i>
USF-1	: <i>Upstream Stimulatory Factor-1</i>
MITF	: <i>Microphthalmia Transcription Factor</i>
ATF-2	: <i>Activating Transcription Factor-2</i>
NRF-2	: <i>Nuclear Respiratory Factor-2</i>
NF $\kappa$ B	: <i>Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells</i>
NER	: <i>Nucleotide Excision Repair</i>
BER	: <i>Base Excision Repair</i>
POMC	: <i>Pro-Opiomelanocortin</i>
MC1R	: <i>Melanocortin 1 Receptor</i>
CAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CREB	: <i>CAMP Responsive Element Binding</i>
TRP-1	: <i>Tyrosine Related Protein-1</i>
TRP-2	: <i>Tyrosine Related Protein-2</i>
MED	: <i>Minimal Erythema Dose</i>
ET3	: <i>Endothelin-3</i>
SF	: <i>Steel Factor</i>
SCF	: <i>Stem Cell Factor</i>
DOPA	: <i>Dihydroxyphenylalanine</i>
DQ	: <i>DOP-Aquinone</i>

DHI	: <i>Dihydroxyindole</i>
DHICA	: <i>DHI-2 Carboxyl Acid</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
TGF- $\beta$	: <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\beta</math></i>
MASI	: <i>Melasma Area Severity Index</i>
AF	: <i>Area Forehead</i>
ARM	: <i>Area Right Malar</i>
ALM	: <i>Area Left Malar</i>
AC	: <i>Area Chin</i>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Mekanime radiasi UV mempengaruhi kulit.....	10
Gambar 2. 2. Melasma pada dahi.....	18
Gambar 2. 3. MASI Score.....	22
Gambar 2. 4. Pohon kurma ajwa.....	24
Gambar 2. 5. Kurma Ajwa.....	24
Gambar 4. 1. Grafik bar rerata MASI score sebelum dan sesudah intervensi .....	41

## DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1. Hasil analisis normalitas sebaran data dan homogenitas varian MASI <i>score</i> .....	42
Tabel 4. 2. Hasil uji <i>One way anova</i> MASI score sebelum dan sesudah intervensi.....	42
Tabel 4. 3. Hasil uji T berpasangan MASI score sebelum dan sesudah intervensi.....	43

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil analisis deskriptif statistik, normalitas dan homogenitas varian MASI score sebelum dan sesudah intervensi (sebelum transformasi).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lampiran 2.	Hasil analisis normalitas dan homogenitas varian MASI score sebelum dan sesudah intervensi (hasil transformasi ke sqrt).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lampiran 3.	Hasil analisis perbedaan MASI score sebelum dan sesudah intervensi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lampiran 4.	Hasil analisis perbedaan MASI score sebelum dan sesudah intervensi pada tiap-tiap kelompok.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lampiran 5.	Data Hasil .....	64
Lampiran 6.	Sampel dengan krim ekstrak kurma ajwa konsentrasi 4% .....	65
Lampiran 7.	Sampel dengan krim ekstrak kurma ajwa konsentrasi 8% .....	65
Lampiran 8.	Sampel dengan krim arbutin.....	66
Lampiran 9.	<i>Ethical Clearance</i> .....	67
Lampiran 10.	Surat Bebas Penelitian.....	68

## INTISARI

*Melasma* merupakan kelainan hiperpigmentasi pada kulit. Kandungan Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera*) yaitu flavonoid berpotensi sebagai antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh krim ekstrak Kurma Ajwa terhadap luas lesi *Melasma* menggunakan *MASI Score*.

Jenis penelitian ini eksperimen dengan rancangan *pre post test control group design*. Sampel yang dipilih yaitu 21 wanita rentang usia 25 tahun sampai premenopause, dibagi menjadi 3 kelompok. Kelompok 1 (krim ekstrak kurma ajwa 4%), Kelompok 2 (krim ekstrak kurma ajwa 8%) dan Kelompok 3 (krim arbutin). Pemakaian krim tiap kelompok dilakukan sekali sehari selama 5 minggu. Luas lesi hiperpigmentasi dihitung menggunakan *MASI Score*, perhitungan dilakukan sebelum pemberian krim untuk pertama kalinya dan setelah pemberian krim pada minggu terakhir. Normalitas dan homogenitas varian data *MASI Score* di uji statistik, hasilnya tidak normal dan tidak homogen, maka dilakukan transformasi kemudian *Oneway Anova* dan *Pair T-test*.

Luas lesi pada kelompok kontrol sebelum dan sesudah pemakaian krim yaitu 6,30 dan 4,20. Pada krim ekstrak kurma ajwa 4% masing-masing sebesar 6,11 dan 4,88, sedangkan krim ekstrak kurma ajwa 8% sebesar 9,53 dan 7,49 ( $p < 0,05$ ). Uji statistik menunjukkan data tidak normal, kemudian dilakukan uji transformasi ( $p > 0,05$ ). Hasil uji Lavene diperoleh data homogen. Hasil uji Anova menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada ketiga kelompok ( $p > 0,05$ ). Hasil uji T terdapat perbedaan bermakna pada ketiga kelompok ( $p < 0,05$ ), serta rerata *MASI Score* mengalami penurunan.

Krim ekstrak Kurma Ajwa dapat berpengaruh pada penurunan luas lesi *melasma*.

**Kata kunci :** *Phoenyx dactylifera*, Kurma Ajwa, *Melasma*, Luas Lesi, flavonoid.

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Melasma merupakan kelainan berupa lesi hiperpigmentasi kulit yang bersifat didapat, kronis, terlokalisir serta simetris pada daerah yang sering terkena sinar matahari seperti pada pipi, dahi, daerah bibir, pelipis dan leher. Secara psikologis melasma dapat menurunkan kualitas hidup seseorang yang dapat diukur dengan skala MelasQoL (*Melasma Quality of Life*) seperti perasaan malu, ketidakpuasan dengan penampilan, kurangnya rasa percaya diri (Handel, 2014; Ikino *et al.*, 2015). Pemicu terjadinya melasma multifaktorial antara lain paparan sinar ultraviolet (UV), pengaruh hormonal, genetik, kehamilan, obat-obatan maupun kosmetik. Terapi *gold standard* melasma adalah krim antipigmentasi hidrokuinon 2-5%, dimana penggunaan hidrokuinon sudah dibatasi oleh BPOM, selain itu masih ada beberapa terapi pilihan lainnya yang dapat menimbulkan efek samping cukup berbahaya.

Angka kejadian pada satu negara dengan lainnya berbeda namun pada umumnya melasma dijumpai pada wanita sebanyak 29,9% dan laki-laki 23,6% (Handel, 2014) bahkan bila dilihat dari gambaran secara histologis pun sama (Sarkar *et al.*, 2010). Distribusi melasma menurut jenis kelamin pada Indonesia 97,93% terjadi di wanita dan 2,07% pria. Sedangkan menurut penelitian Ikino *et al* pada tahun 2015 90% pasien melasma adalah perempuan (Ikino *et al.*, 2015). Melasma lebih banyak terjadi pada seseorang berkulit gelap yaitu tipe

kulit Fitzpatrick III-IV (Shankar *et al.*, 2014). Banyak terjadi di daerah tropis karena intensitas terpapar sinar matahari yang tinggi. Berdasarkan hasil penelitian epidemiologi oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia (PERDOSKI) pada Bagian Dermatologi Kometik pada tahun 2004 angka insidensi melasma pada tahun yang sama di Bagian Dermatologi Kosmetik sebesar 7,67% dan pada Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSCM sebesar 2,49% (Febrianti *et al.*, 2004). Akibat apabila pengobatan tidak dilakukan atau pengobatan tidak sesuai dengan prosedur, maka akan menyebabkan perubahan yang cukup signifikan seperti penurunan kualitas hidup (MelasQoL), tampilan yang tidak sebaik saat sebelum terkena melasma hingga *emotional distress* (Handel, 2014).

Hidrokuinon 2-5% mempunyai efek samping dermatitis iritan atau dermatitis alergikan (Sheth and Pandya, 2011). Penghentian pemakaian beberapa hari sampai beberapa minggu hidrokuinon menyebabkan terjadinya kekambuhan. Pengobatan yang tidak tertib, formulasi yang tidak sesuai dan penggunaan jangka panjang akan menyebabkan ochronosis walaupun kasus ini jarang ditemukan (Desai, 2014). Diketahui pada studi eksperimental dalam penggunaan jangka panjang di hewan uji hidrokuinon berpotensi karsinogenik (Tsai and Hantash, 2008). Aturan penggunaan hidrokuinon di Indonesia untuk kosmetik hanya diperbolehkan pada kuku artifisial dengan kadar 0,02% (BPOM, 2012) sedangkan yang dipergunakan pada kulit sudah dibatasi penggunaannya sejak tahun 2008. Pilihan terapi selain hidrokuinon ada 3 macam yaitu asam retinoat (*retinoat acid*), asam azelaat (*azelaic acid*), dan

arbutin. Asam retinoat digunakan pada malam hari saja karena akan menimbulkan fotodegradasi apabila digunakan pada siang hari. Ada pula efek samping yang akan timbul yaitu iritasi, edem serta dermatitis. Akibat kurun waktu penggunaan yang lama untuk mencapai hasil yang maksimal tidak jarang terjadi putus obat pada pasien (Mukherjee *et al.*, 2006). Berbeda dengan asam retinoat, azelaic acid cenderung aman digunakan dan memiliki lebih sedikit efek samping yaitu rasa gatal dan terbakar (Chatterjee and Vasudevan, 2014). Arbutin bersifat *dependent dose* sehingga semakin besar dosis yang diberikan akan semakin besar efek sampingnya, selain itu dapat menyebabkan *paradoxical hyperpigmentation* walaupun jarang. (Sarkar *et al.*, 2013). Sejauh ini arbutin paling aman digunakan karena efek samping obat minimal. Harga jual obat antipigmentasi relatif mahal dan tidak bebas di jual di pasaran sehingga membutuhkan resep dokter untuk mendapatkannya. Maka dari itu diperlukan pengobatan alternatif yang mudah didapat namun memiliki khasiat yang sama.

Tanaman yang dapat digunakan sebagai terapi alternatif menurut penelitian yaitu tanaman yang memiliki kandungan zat aktif seperti flavonoid dimana perannya adalah sebagai antioksidan dan tirosinase inhibitor. Menurut penelitian sebelumnya salah satu tanaman yang memiliki flavonoid adalah kurma (Rahmani *et al.*, 2014). Kurma Ajwa atau yang biasa disebut dengan kurma nabi oleh masyarakat umum, identik dengan hidangan pembuka pada saat Ramadhan. *Al-quran* dan hadist menerangkan bahwa kurma ajwa ini banyak sekali manfaatnya. Dari penelitian sebelumnya, manfaat dari kurma

ajwa ini adalah sebagai anti-bacterial, anti-inflamasi, melembabkan kulit serta antioksidan yang dapat memurunkan presentase melanin serta aman untuk kulit dan tidak memberikan efek samping (Meer, Akhtar, Mahmood and Igielska-Kalwat, 2017). Kurma ajwa kaya akan kandungan (*Phoenix dactylifera L*) yang disebut dengan *phytochemical* yaitu *phenolic acids*, *carotenoid*, *flavonoid*, *phytosterols* dan *phytoestrogens* (Al-Alawi *et al.*, 2017) Antioksidan yang berperan adalah *polyphenol*, *flavonoid*, *quercetin* dan *apigenin* (Meer, Akhtar, Mahmood and Igielska-kalwat, 2017). Terapi alternatif dengan efek samping minimal dan hasil yang sama diperlukan. Penelitian terdahulu menguatkan bahwa kurma ajwa mempunyai kandungan polyphenol dan flavonoid glikosid dari luteolin, quercetin serta apigen yang dapat menurunkan presentase melanin pada manusia melalui pemberian dalam sediaan krim dengan konsentrasi 4% (Meer *et al.*, 2017). Pemberian ekstrak kurma ajwa dengan konsentrasi 8% efektif dalam penurunan jumlah *sun burn cell* pada mencit yang diinduksi oleh sinar UVB (Permatasari, 2017). Berdasarkan dua penelitian tersebut maka konsentrasi yang digunakan untuk penelitian eksperimen kali ini adalah krim ekstrak kurma ajwa dengan konsentrasi 4% dan 8%. Arbutin dipilih menjadi kontrol positif karena yang paling aman digunakan. Pengukuran luas lesi melasma diukur dengan MASI Score (*Melasma Area and Severity Index*) agar memudahkan peneliti di lapangan untuk melihat perbaikan.

Seperti yang sudah dijabarkan pada latar belakang, maka perlunya penelitian lebih lanjut terhadap pengaruh krim ekstrak kurma ajwa dengan

konsentrasi 4% dan 8% terhadap luas lesi melasma yang diukur menggunakan MASI Score.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah ada pengaruh krim ekstrak kurma ajwa terhadap luas lesi melasma?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui adanya pengaruh krim ekstrak kurma ajwa terhadap luas lesi melasma menggunakan MASI Score.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1.3.2.1. Mengetahui pengaruh krim ekstrak kurma ajwa 4% terhadap luas lesi melasma menggunakan MASI Score.

1.3.2.2. Mengetahui pengaruh krim ekstrak kurma ajwa 8% terhadap luas lesi melasma menggunakan MASI Score.

1.3.2.3. Mengetahui pengaruh krim Arbutin terhadap luas lesi melasma menggunakan MASI Score.

## **1.4. Manfaat**

### **1.4.1. Manfaat Pengembangan Ilmu**

1.4.1.1. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan tambahan kajian dan pengembangan ilmu pengetahuan.

1.4.1.2. Hasil penelitian ini juga dapat digunakan sebagai landasan pada penelitian yang akan datang.

#### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar pengembangan dan pemanfaatan daging buah kurma ajwa sebagai terapi alternatif pada penyakit melasma yang aman bagi kesehatan.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Melasma**

##### **2.1.1. Definisi**

Melasma adalah gangguan kulit yang dikarenakan hipermelanosis pada daerah yang sering terpajan sinar matahari seperti bagian-bagian wajah dan mengakibatkan terbentuknya makula hiperpigmentasi. Banyak dijumpai pada seseorang dengan tipe kulit Fitzpatrick III-IV (Wu *et al.*, 2016). Kelainan pada kulit ini bersifat didapat, kronis, lesi simetris dan rekuren (Pandya *et al.*, 2007; Handel, 2014)

##### **2.1.2. Etiologi**

Menurut beberapa penelitian sebelumnya penyebab pasti masih belum diketahui, hanya ada faktor pencetus yang menyebabkan terjadinya melasma (Handel, 2014; Wu *et al.*, 2016). Tetapi lain halnya dengan penelitian terbaru, penyebab melasma multifaktorial yaitu pengaruh hormonal dan paparan sinar UV (Ogbechie-Godec and Elbuluk, 2017). Pengaruh obat dan genetik juga mempunyai peran dalam terjadinya gangguan kulit ini (Arora *et al.*, 2014).

##### **2.1.3. Patogenesis**

Berdasarkan etiologi yang sudah disebutkan, satu sama lain memiliki patogenesis yang berbeda. Tetapi pada umumnya akan

meningkatkan aktivitas melanogenesis melalui meningkatnya enzim tirosinase.

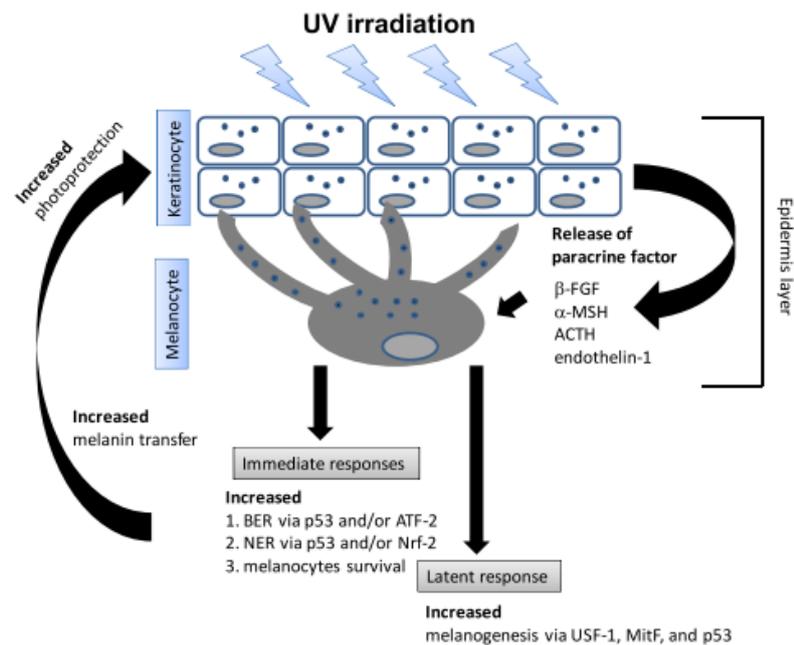
#### 2.1.3.1. Sinar Ultraviolet (UV)

Diketahui dari beberapa penelitian sebelumnya, sinar UV merupakan pemicu utama terjadinya melasma (Sheth and Pandya, 2011; Ebrahimi and Naeini, 2014; Ikino, Priscilla and Fröde, 2015). Paparan sinar UV berulang serta panjang gelombang radiasi UV mempengaruhi kekuatannya dalam menginduksi pigmentasi, semakin besar panjang gelombang dan semakin sering terpapar UV akan semakin besar pula efeknya (Lee *et al.*, 2013). Dalam pernyataan *World Health Organization* (2013) sinar UVA dan UVB memiliki panjang gelombang 315-400 nm dan 280-315 nm yang merupakan penyebab degradasi biokemikal. Selain itu juga merupakan radiasi utama yang berperan aktif dalam meningkatkan aktivitas melanogenesis karena melanin dapat menyerap sinar ultraviolet (Tzouveka, 2014). Proliferasi melanosit secara langsung diregulasi oleh radiasi UV. Secara tidak langsung diatur oleh interleukin-1, endothelin-1 dan peptida seperti  $\alpha$ -*Melanocyte Stimulating Hormone* ( $\alpha$ -MSH) serta hormon adenokortikotropik yang dihasilkan dari stimulasi radiasi ultraviolet. MSH dan hormon adenokortikotropik (ACTH) dibantu tirosinase untuk merangsang proliferasi melanosit dan

sintesis melanin (Sonthalia and Sarkar, 2015). Paparan sinar ultraviolet juga menginduksi aktivasi sintesis radikal bebas seperti iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) pada keratinosit yang berperan dalam proses melanogenesis (Passeron, 2013).

Mekanisme fisiologis dalam memproduksi melanin sebagai aksi proteksi terhadap efek berbahaya dari radiasi UV yaitu dengan cara menginduksi sintesis melanin melalui peningkatan sintesis faktor parakrin. ACTH, *endothelin -1*,  $\beta$ -FGF dan  $\alpha$ -MSH merupakan faktor parakrin yang berperan aktif dalam memediasi respon UV. Radiasi UV diketahui dapat menginduksi faktor transkripsi dari USF-1 (*Upstream Stimulatory Factor-1*), Mitf (*Microphthalmia Transcription factor*), ATF-2 (*Activating Transcription Factor-2*), Nrf-2 (*Nuclear Respiratory Factor-2*) dan p53 serta mampu menghambat dari NF $\kappa$ B (*Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells*). Fungsi  $\alpha$ -MSH sendiri adalah mengurangi hasil DNA yang terimbas oleh UV dengan meningkatkan NER (*Nucleotide Excision Repair*). Efek segera yang terjadi saat terjadi paparan radiasi UV antara lain terjadi mekanisme pertahanan melanosit, peningkatan NER dan peningkatan BER (*Base Excision Repair*). Begitu pula yang terjadi pada melanosit, UV menginduksi aktivasi jalur perbaikan antioksidan, jalur apoptosis, dan *cell cycle arrest*

untuk menentukan kelangsungan hidup melanosit. Keseluruhan proses ini akan meningkatkan melanogenesis sebagai fotoproteksi terhadap kerusakan yang disebabkan oleh UV (Lee *et al.*, 2013).



**Gambar 2. 1.** Mekanisme radiasi UV mempengaruhi kulit (Lee *et al.*, 2013)

Kerusakan DNA dan sel akibat radiasi UV akan meningkatkan transkripsi gen *pro-opiomelanocortin* (POMC) yang menginduksi produksi dan sekresi  $\alpha$ -MSH yang akan menempel pada reseptor *melanocortin* 1 (MC1R) pada melanosit. Ikatan tersebut menghasilkan *second messenger* yaitu cAMP melalui interaksi MC1R dengan adenil siklase, kemudian terjadi pengaktifan dari protein kinase A, cAMP responsive binding element (CREB) dan faktor transkripsi

microphthalmia (Mitf). CREB dan Mitf secara langsung akan meningkatkan produksi melanin melalui peningkatan kadar tirosinase dan enzim lainnya. Melanin yang dihasilkan pada melanosit ini akan dibawa ke keratinosit dan terakumulasi. Dengan demikian, kulit akan lebih terlindungi dari radiasi UV (D'Orazio *et al.*, 2013).

#### 2.1.3.2. Hormon

Dari semua kasus melasma 90% terjadi di wanita, 50-70% pada wanita hamil dan 10-20% terjadi pada wanita yang mengkonsumsi kontrasepsi oral. Hal ini menunjukkan bahwa estrogen termasuk dalam pathogenesis melasma. Menurut penelitian terdahulu, estrogen meningkatkan jumlah tirosin, transkripsi *tyrosine related protein* (TRP-1 dan TRP-2). Sintesis melanin pun ikut meningkat oleh karena adanya 17-beta-estradiol (Jang *et al.*, 2010). Sedangkan progesteron berbanding lurus dengan meningkatnya jumlah sel serta aktivitas tirosinase pada melanosit (Basha, Azmy and Farag, 2016).

#### 2.1.3.3. Obat

Hiperpigmentasi dapat terjadi karena obat-obatan dengan beberapa mekanisme seperti menumpuknya melanin yang terjadi akibat proses inflamasi pada kulit dan diperparah dengan adanya paparan sinar ultraviolet (Rigopoulos,

Gregoriou and Katsambas, 2007), sintesis pigmen akibat pengaruh dari obat (Fisk *et al.*, 2014), merangsang melanosit secara langsung maupun tidak langsung (Desai, 2014; Fisk *et al.*, 2014; Nicolaidou and Katsambas, 2014). Pada beberapa kasus tidak hanya satu mekanisme yang berperan dalam pembentukan makula hiperpigmentasi (Nicolaidou and Katsambas, 2014). Beberapa macam obat menurut penelitian yang dianggap dapat menginduksi hiperpigmentasi kulit (Nicolaidou and Katsambas, 2014) antara lain minosiklin (Kubba, Patel and Kubba, 2013; Desai, 2014; Nicolaidou and Katsambas, 2014), imipramine, desipramin (Nicolaidou and Katsambas, 2014), antimalaria (Rigopoulos, Gregoriou and Katsambas, 2007; Kubba, Patel and Kubba, 2013), sitotoksik, klorpromasin, antikonvulsan, amiodaron dan sulfonilurea (Kubba, Patel and Kubba, 2013; Desai, 2014; Nicolaidou and Katsambas, 2014).

Penggunaan amiodarone dalam waktu yang lama atau lebih dari 20 bulan dapat menimbulkan lesi hiperpigmentasi dikarenakan sifatnya yang phototoxic. Amiodarone dan zat metabolit yang terkandung di dalamnya akan menurunkan MED (*minimal erythema dose*). Mekanisme ini didukung dengan produksi metabolit aktif karena radiasi UV dimana pada akhirnya menyebabkan kerusakan DNA (Kosior, 2014).

Obat antimalaria sering dijumpai merupakan penyebab dari munculnya lesi hiperpigmentasi. Mekanisme yang mendasari stimulasi melanogenesis dengan meningkatkan  $\alpha$ -MSH sehingga produksi melanin akan bertambah (Krause, 2013).

#### 2.1.3.4. Genetik

Faktor genetik sangat berhubungan erat dengan melasma. Dari studi epidemiologi menunjukkan bahwa hasilnya menunjukkan bahwa terdapat riwayat keluarga yang mengalami hal yang sama (Lee, 2015) dan umumnya yang memiliki tipe kulit tipe kulit Fitzpatrick III-IV (Shankar *et al.*, 2014)

#### 2.1.3.5. Ras

Amerika Latin, Hispanik dan Asia merupakan ras yang memiliki faktor resiko terbesar dilihat dari geografisnya yang strategis dalam intensitas terpapar sinar matahari (Ikino, Priscilla and Fröde, 2015).

#### 2.1.3.6. Kosmetik

Produk kecantikan yang mengandung parfum, zat pewarna dan bahan-bahan tertentu yang jika terpapar sinar matahari akan menyebabkan fotosensitivitas berupa hiperpigmentasi (Soepardiman, 2007)

#### 2.1.3.7. Idiopatik

#### 2.1.4. Melanogenesis

Proses pembentukan melanin membutuhkan beberapa mediator dalam jalur sinyal molekuler yaitu WNT, *microphthalmia-associated transcription factor* (MITF), *endothelin-3* (ET3), *steel factor* (SF), *stem cell factor* (SCF) dan c-kit. MITF menginduksi enzim yang berperan dalam proses melanogenesis seperti tyrosinase-related protein 1 (TRP-1), tyrosinase-related protein 2 (TRP-2), dan DOPA chrome. Sedangkan SF berguna untuk memberikan sinyal pada melanosom menuju keratinosit epidermis (D'Mello *et al.*, 2016).

Melanin diproduksi oleh sel khusus pada epidermis yang disebut melanosit. Fungsi melanin untuk memberikan warna pada kulit serta rambut dan sebagai fotoproteksi terhadap sinar ultraviolet. Melanin sendiri terbagi menjadi 2 macam, eumelanin yang memberikan warna coklat kehitaman dan feomelanin yang memberikan warna kuning kemerahan yang pembentukannya dibantu oleh enzim tirosinase. Enzim tirosin mengubah tirosin menjadi L-3,4-*dihydroxyphenylalanine* (DOPA) lalu teroksidasi menjadi DOPAquinone (DQ). Selanjutnya DQ akan berubah menjadi sisteinil DOPA dan terpolimerasi serta teroksidasi menjadi feomelanin. Jika senyawa thiol tidak ada, DQ secara langsung menjadi DOPAchrome (coklat kehitaman). DOPAchrome akan kehilangan asam karboksilat dan 5,6-dihydroxyindole (DHI) lalu teroksidasi serta terpolimerasi menjadi warna coklat kehitaman. Selain itu DOPAchrome akan berkonversi

menjadi DHI-2 *carboxyl acid* (DHICA) TRP-2 yang menghasilkan warna coklat terang. Kedua warna ini disebut eumelanin. Selanjutnya melanin yang sudah terbentuk di dalam organel sel melanosit atau melanosom ini akan dibawa menuju keratinosit epidermis melalui dendrit pada melanosit (Videira, Moura and Magina, 2013; D'Mello *et al.*, 2016).

Granula melanin akan berakumulasi pada bagian atas inti sel keratinosit, dimana berfungsi untuk melindungi kulit dari sinar ultraviolet dan mewarnai kulit. Apabila terdapat peningkatan intensitas paparan sinar ultraviolet maka akan mengakibatkan peningkatan produksi melanin sehingga melanin yang ditransfer ke keratinosit akan semakin banyak pula dan akan lebih memberikan warna pada kulit maupun rambut. Intensitas melanogenesis, bentuk dan susunan dendrit melanosit yang semakin banyak mempengaruhi perbedaan warna pada setiap orang (Cichorek *et al.*, 2013)

Diketahui terdapat sekresi sitokin inflamasi seperti IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-10 dan TNF- $\alpha$ , kemokin, TGF- $\beta$ , serotonin dan  $\alpha$ -MSH.  $\alpha$ -MSH sangat berperan dalam proses melanogenesis karena ikatan antara  $\alpha$ -MSH dengan MCR1 yang akan menginduksi cAMP atau adenosine monofosfat siklik. Kemudian cAMP akan menginduksi protein kinase A untuk meningkatkan MITF, dimana MITF berbanding lurus dengan TRP-1 dan TRP-2 (Liu-Smith *et al.*, 2016).

### 2.1.5. Klasifikasi

Klasifikasi melasma berdasarkan pemeriksaan lampu Wood dibagi menjadi 4 tipe (Arora *et al.*, 2014; Nicolaidou and Katsambas, 2014):

- a. Epidermal : tampak sangat jelas dengan lampu wood.  
Hasil yang terlihat bila disinari dengan lampu biasa hanya warna coklat terang.
- b. Dermal : tidak tampak jelas jika dibanding dengan hasil sinar lampu biasa yang memperlihatkan warna abu-abu kebiruan.
- c. Campuran : beberapa area terlihat sangat jelas sedangkan area yang lain tidak begitu jelas.
- d. Sukar dinilai karena warna kulit yang gelap (tipe V dan VI) sehingga dengan sinar lampu wood tidak kontras.

Pemeriksaan lampu wood efektif pada seseorang dengan kulit yang terang dan cukup terang. Pada kulit yang gelap (tipe V dan VI) hasil tidak terlihat (Sonthalia and Sarkar, 2015).

Ditinjau dari pemeriksaan histopatologik melasma dibagi menjadi 2 tipe (Rigopoulos, Gregoriou and Katsambas, 2007), yaitu:

- a) Tipe Epidermal : Akumulasi melanin terdapat pada lapisan basal dan suprabasal epidermis.

- b) Tipe Dermal : Kedalaman pigmen melanin terletak pada lapisan *superficial* dan *mid-dermis*.

Sedangkan berdasarkan gambaran klinis dan daerah penyebarannya dibagi menjadi 4 macam (Serena and Bruce Smoller, 2015):

1. Sentro-fasial : meliputi daerah dahi, pipi, atas bibir, hidung dan dagu. Merupakan jenis tersering pada kasus melasma.
2. Malar : meliputi pipi dan hidung.
3. Mandibular : hanya pada ramus mandibular
4. Ekstra fasial : bisa terjadi di lengan atas, lengan bawah dan leher

#### **2.1.6. Gejala Klinis**

Tanda-tanda klinis hanya berupa makula hiperpigmentasi yang simetris. Lesi ini terdapat pada daerah yang sering terpapar sinar matahari seperti pipi, dahi, atas bibir sampai dagu yang dapat dihitung tingkat keparahannya menggunakan MASI Score (Pandya *et al.*, 2007).



**Gambar 2. 2.** Melasma pada dahi  
(Nicolaidou and Katsambas, 2014)

**2.1.7. Diagnosis**

Untuk menegakkan diagnosis melasma dan klasifikasi berdasarkan area yang terkena cukup dengan melihat gambaran klinis. Sedangkan untuk mengetahui tipe melasma berdasarkan histopatologi dapat menggunakan pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan sinar Wood digunakan untuk membantu menilai jenis melasma (Desai, 2014).

**2.1.8. Penatalaksanaan**

Melasma bersifat kronik residif sehingga terapi yang digunakan cenderung lama dan memerlukan kepatuhan obat dari pasien yang bersangkutan. Mayoritas pasien yang datang untuk melakukan pengobatan dengan alasan untuk estetika atau tampilan yang lebih baik. Walaupun pilihan terapi per oral tersedia, namun umumnya yang diberikan adalah topikal dengan tujuan mengurangi efek samping serta obat dapat langsung bekerja pada target.

**2.1.8.1. Pengobatan Topikal**

1. *Azelaic Acid* 20%

Menurut penelitian yang telah dilakukan, *Azelaic Acid* (Asam Azeleat) cenderung lebih aman digunakan (Shankar *et al.*, 2014). Kerja dari asam azaleat ini dengan menghambat aktivitas tirosinase (Rigopoulos, Gregoriou and Katsambas, 2007; Sheth and Pandya, 2011; Shankar

*et al.*, 2014) Namun penggunaannya cukup lama yakni 6 bulan. Efek samping yang timbul berupa pruritus, eritema, dan sensasi panas (Sheth and Pandya, 2011; Chatterjee and Vasudevan, 2014)

2. *Retinoic Acid* 0,1%

Nama lain dari Tretinoin ini umumnya digunakan sebagai terapi kombinasi dan membutuhkan waktu berbulan-bulan jika digunakan sebagai monoterapi. Cara kerja dari tretinoin ini dengan menghambat transkripsi enzim tirosinase dan mengganggu sintesis melanin. Digunakan pada malam hari. Efek samping berupa eritema, deskuamasi dan iritasi (Sheth and Pandya, 2011).

3. *Hidrokuinon* 2-5%

Bekerja menghambat *enzim tirosinase* sehingga tidak terjadi konversi dopa menjadi melanin. Bisa digunakan sebagai monoterapi maupun terapi kombinasi. Bisa dipakai pada malam hari atau siang hari. Dalam 5-7 minggu sudah terdapat perbaikan, namun tetap dilanjutkan sampai 3 bulan atau bahkan 1 tahun untuk mengurangi resiko kekambuhan (Sheth and Pandya, 2011; Arora *et al.*, 2014; Shankar *et al.*, 2014)

4. *Arbutin*

*Arbutin* adalah derivat beta-D-*glucopyranoside* dari hidrokuinon yang kurang beracun dan merupakan produk dari tanaman. Cara kerja arbutin dengan menghambat tirosinase sehingga menurunkan jumlah melanin. Obat ini bersifat *dependent dose* yang berarti keefektifan kerjanya bergantung dengan dosis, namun besar pula resiko terjadinya *paradoxical hyperpigmentation* (muncul lesi hiperpigmentasi yang lebih parah setelah pemberhentian penggunaan). Namun pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa arbutin kurang efektif dibandingkan dengan *Kojic Acid* (Sarkar, Arora and Garg, 2013)

#### 5. *Kojic Acid*

Obat ini merupakan produk alami dari jamur yang berfungsi menjadi antioksidan dan menghambat produksi tirosinase. *Kojic acid* dengan konsentrasi 1-4% kurang efektif bila digunakan sebagai monoterapi. Efek samping obat topikal ini yaitu iritasi, fotosensitasi dan dermatitis (Fisk *et al.*, 2014)

#### 2.1.8.2. Pengobatan Oral

##### 1. Asam Askorbat (Vitamin C)

Mempunyai efek sebagai *photoprotective*, mencegah terjadinya absorpsi radiasi ultraviolet (UVA

dan UVB) dan antioksidan yang baik. Memiliki sedikit efek samping tetapi membutuhkan waktu yang lama untuk hasil yang maksimal. Pada penelitian terdahulu menyarankan asam askorbat sebagai kombinasi dengan terapi topikal (Espinal-Perez, Moncada and Castanedo-Cazares, 2004).

#### **2.1.9. MASI Score**

*Melasma Area and Severity Index (MASI Score)* merupakan penilaian subektif terhadap derajat keparahan pada pasien melasma serta perbaikan selama pengobatan. Yang dinilai adalah area (A), homogenitas (H) dan kegelapan lesi (D) (Pandya *et al.*, 2007).

Pada perhitungan skor MASI, 4 area yang dinilai yaitu: dahi (F), malar kanan (RM), malar kiri (LM), dan dagu (C). Masing-masing area memiliki nilai 30%, 30%, 30% dan 10% dari total area tersebut (Pandya *et al.*, 2007).

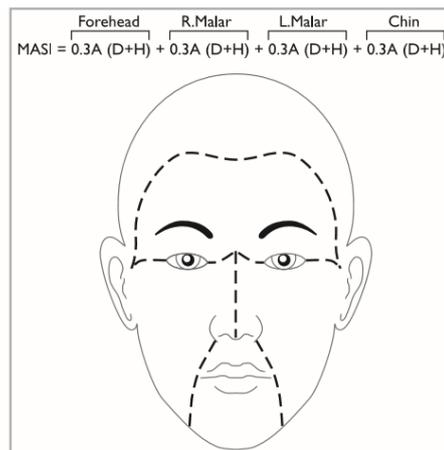
Pada setiap area (AF, ARM, ALM dan AC) diberikan presentase luas lesi dengan angka numerik sebagai berikut (Pandya *et al.*, 2007):

- a. 0: tidak ada keterlibatan
- b. 1: keterlibatan <10%
- c. 2: keterlibatan 10-29%
- d. 3: keterlibatan 30-49%
- e. 4: keterlibatan 50-69%
- f. 5: keterlibatan 70-89%

g. 6: keterlibatan 90-100%

Setelah itu dilakukan penilaian kegelapan (D) yang dilihat berdasarkan pigmentasi dan homogenitas (H). Penilaian berskala 0-4 sebagai berikut: 0 berarti minimal, 1 berarti sedikit, 2 berarti ringan, 3 berarti ditandai cukup jelas, 4 berarti maksimal (Pandya *et al.*, 2007).

Untuk perhitungan Skor MASI, tambahkan kegelapan (D) dengan homogenitas (H). Lalu mengalikan hasil penjumlahan dengan angka numerik sesuai area yang terlibat. Kemudian mengalikannya dengan presentase dari 4 wilayah tersebut.



**Gambar 2. 3.** MASI Score (Pandya *et al.*, 2007)

Derajat keparahan melasma dibagi menjadi 4 kelompok yaitu skala 0-4, berikut penjabarannya:

- a) Skala 0 (Skor MASI= 0-12) menunjukkan warna lesi mendekati warna kulit normal sekitarnya, atau bisa dibidang hiperpigmentasi minimal bahkan tidak melasma.

- b) Skala 1 (Skor MASI= 13-24) menunjukkan melasma ringan, lesi sedikit lebih gelap dibanding warna kulit normal sekitarnya.
- c) Skala 2 (Skor MASI= 25-36) menunjukkan melasma sedang, warnanya lebih gelap dibanding warna kulit sekitarnya.
- d) Skala 3 (Skor MASI= 37-48) menunjukkan melasma berat, warnanya jauh lebih gelap dibanding warna kulit sekitarnya.

## **2.2. Kurma**

### **2.2.1. Kurma Ajwa**

*Phoenix dactylifera L* atau buah kurma ajwa merupakan makanan pokok bangsa Timur Tengah. Buah kurma yang identik dengan bulan Ramadhan ini memiliki bentuk lonjong silinder, memiliki konsistensi yang padat, berwarna coklat kehitaman, sedikit lengket bila digigit, rasa manis yang khas dan berbiji. Pohonnya sejenis dengan pohon palem, memiliki ketinggian 15-25 meter, daun yang bentuknya menyirip dan panjang (Chao and Krueger, 2007; Jain, 2013). Kurma ajwa (kurma nabi) yang berdaging tebal ini dan dianggap kurma yang paling enak diantara yang lain serta harganya yang relatif mahal. Mempunyai diameter 1,8 cm, panjang rata-rata 2,5 cm dengan berat 5 gram 1 bijinya.

Klasifikasi kurma ajwa sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*  
Subkingdom : *Tracheobionta*  
Superdivisi : *Spermatophyta*  
Subkelas : *Arecidae*  
Ordo : *Arecales*  
Family : *Arecaceae*  
Genus : *Phoenix*  
Spesies : *Phoenix dactilyfera L*

(Jain, 2013)



**Gambar 2. 4.** Pohon kurma ajwa (Rahmani *et al.*, 2014)



**Gambar 2. 5.** Kurma Ajwa (Rahmani *et al.*, 2014)

### 2.2.2. Kandungan Kurma

Kurma sangat kaya akan nutrisi seperti 50-67% gula, 3150 kalori per kilogram, karbohidrat dengan presentase yang tinggi, gula, garam, protein 2,3-5,6%, lemak kurang dari 2%, vitamin dan merupakan diet tinggi serat (6.4-11.5%). Selain itu kurma juga mengandung magnesium, fosfor, potassium, besi, zinc, tembaga, selenium, vitamin A, A1, B, B1, B2, B3, B5, B6 dan C (Jain, 2013).

Kandungan zat aktif kurma yaitu *phytochemical*. *Phytochemical* ini diantaranya ada alkaloid, phenolic, tannin, saponin, carotenoid, isoflavon dan lignin yang berfungsi sebagai antioksidan dan mencegah dari penyakit kronis (Jain, 2013). Diketahui bahwa semakin hitam kurma berarti semakin banyak pula kandungan polyphenol sebagai contohnya adalah flavonoid (Al-Alawi *et al.*, 2017; Meer, Akhtar, Mahmood and Igielska-kalwat, 2017). Variasi, maturasi, tempat ditanamnya, geografis serta perlakuan setelah tumbuh mempengaruhi dari komposisi kurma sendiri.

### 2.2.3. Manfaat Kurma

#### 1. Pigmentasi Kulit

Kehadiran polifenol dan flavonoid pada kurma diketahui dapat mengurangi melanin dengan menghambat enzim tirosinase pada proses melanogenesis selama 5 minggu pemberian. Setiap minggu pengurangan melanin pada kulit cukup signifikan (Meer, Akhtar, Mahmood and Igielska-kalwat, 2017).

## 2. Antioksidan

Paparan radikal bebas yang berasal dari luar akan merusak tubuh dengan terjadinya stress oksidatif. Apabila elektron radikal bebas tidak berpasangan, maka antioksidan akan berperan sebagai prooksidan sehingga meminimalisir adanya stress oksidatif (Panich, 2010).

Kurma dikenal sebagai antioksidan yang poten karena mengandung lebih dari 4000 flavonoid (Chang, 2009; Kriaa *et al.*, 2012)

## 3. Elastisitas kulit

Kandungan vitamin yang ada pada kurma terutama vitamin C terbukti sangat menjaga keelastisitasan kulit. Dari penelitian sebelumnya dapat dilihat kemajuan setiap minggunya. Kurma juga menjadi anti-aging yang baik karena dapat menginduksi enzim kolagenase 1 dan merangsang sintesis kolagen (Meer, Akhtar, Mahmood and Igielska-kalwat, 2017)

### **2.2.4. Krim Ekstrak Kurma Ajwa**

Krim ekstrak kurma ajwa ini memiliki komposisi kurma ajwa, ethanol, borax, gliserin dan triethanolamine. Etanol berfungsi untuk menarik senyawa polar seperti flavonoid dan senyawa non polar lainnya, selain itu etanol aman digunakan untuk kulit. Borax atau sodium borat biasa digunakan pada produk perawatan kulit sebagai

pengawet alami dan berfungsi untuk menjaga dari minyak dan air yang terkandung dalam krim tetap bercampur.

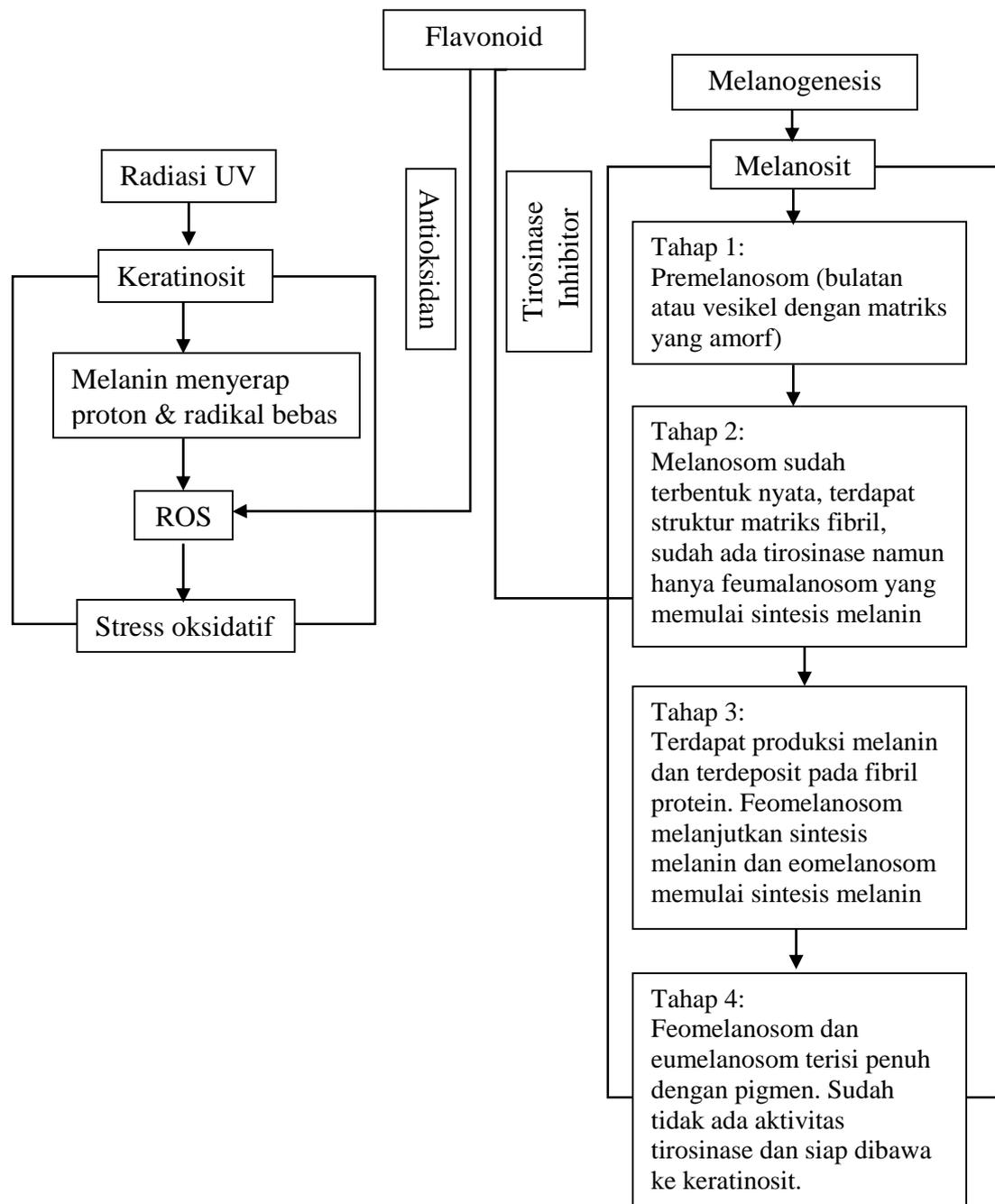
#### **2.2.5. Hubungan Kurma dengan Luas Lesi Melasma**

Seperti yang dijelaskan pada peneliatian sebelumnya, kurma mengandung banyak *phytochemical* seperti *alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, fatty acid (essential oil) dan polyphenol*. *Polyphenol* sendiri ada *circumferic acid, coumaric acid, terulic acid* dan *sinapic acid*. *Polyphenol* dan *phytochemical* lain merupakan antioksidan yang bagus untuk kulit (Jain, 2013; Meer, Akhtar, Mahmood and Igielska-kalwat, 2017). Berbagai macam kandungan yang ada dalam kurma tersebut terutama kandungan flavonoid dan polyphenol dapat mengurangi melanin pada pasien melasma (Meer, Akhtar, Mahmood and Igielska-kalwat, 2017). Radikal bebas yang terdapat dalam tubuh akan menghasilkan sejumlah elektron yang tidak berpasangan sehingga elektron tersebut akan berikatan dengan elektron dari substansi lain. Protein dan lemak tidak jenuh pada membran sel dan mitokondria merupakan sasaran radikal bebas. Akibat yang terjadi adalah membran radikal bebas merusak sel bahkan DNA. Disini peran antioksidan yaitu mengikat radikal bebas pada tubuh agar tidak merusak struktur dan fungsi sel (Tosato *et al.*, 2007).

Peran lain dari flavonoid adalah menghambat dari akumulasi MITF, sehingga tidak terdapat TRP-1 dan TRP-2 dan menghambat akumulasi dari tirosinase. TRP-1, TRP-2 serta tirosinase sangat

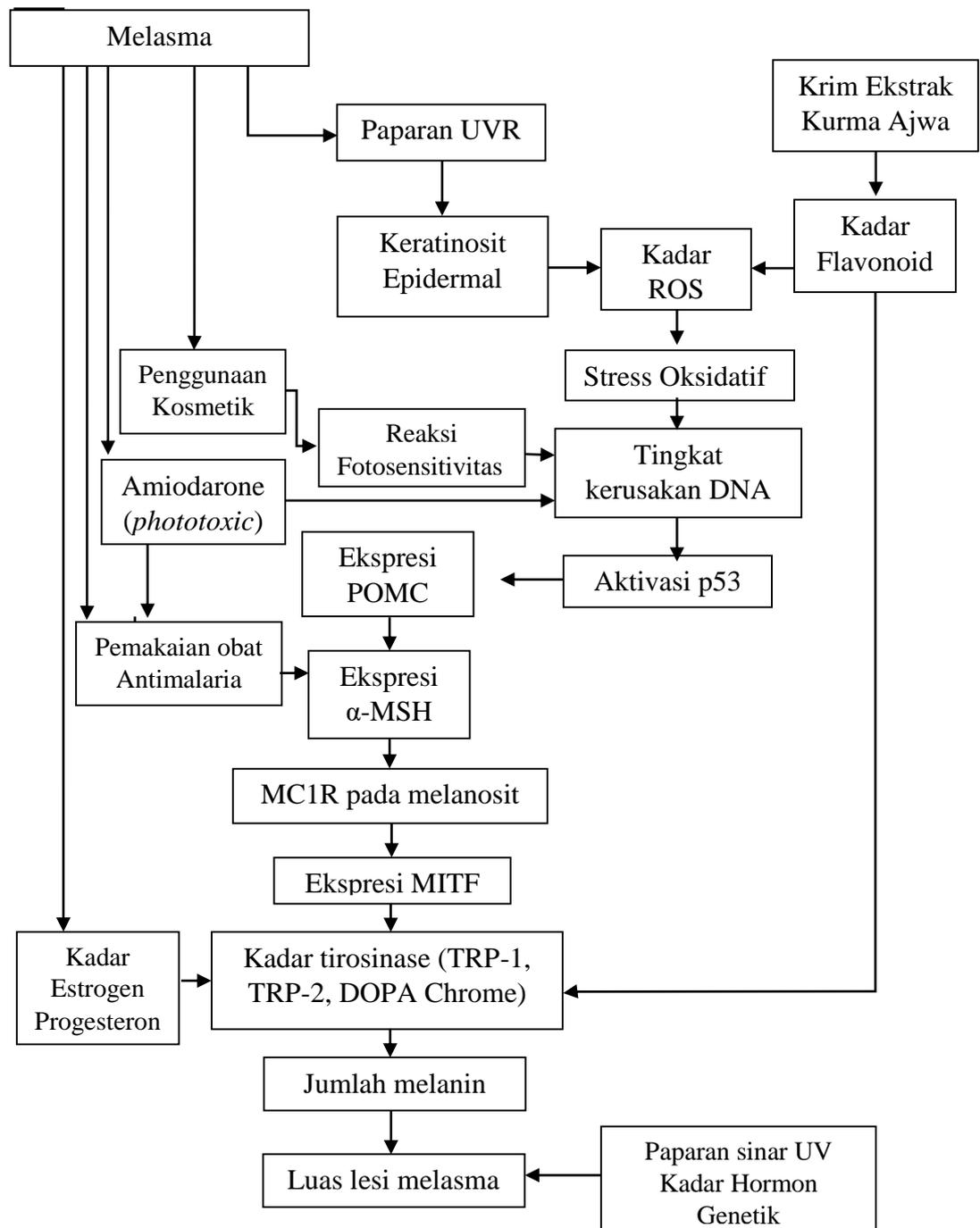
berperan dalam proses melanogenesis, maka apabila dihambat tidak akan terjadi proses melanogenesis dan mengurangi luas lesi melasma (Liu-Smith *et al.*, 2016).

### 2.2.5.1. Skema Titik Tangkap Kerja Flavonoid Pada Proses Melanogenesis Lesi Melasma

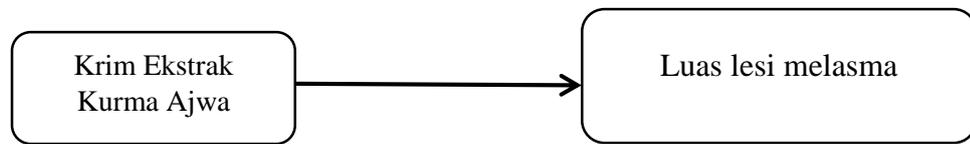


Skema ini diambil dari beberapa referensi yang dimodifikasi (Tosato *et al.*, 2007; Suryaningsih and Soebono, 2016)

### 2.3. Kerangka Teori



#### 2.4. Kerangka Konsep



#### 2.5. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian krim ekstrak kurma ajwa terhadap luas lesi melasma.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian**

Penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian metode eksperimental dengan rancangan *true experiment* (eksperimen sungguhan) dimana penelitian ini menggunakan pretest-posttest control.

#### **3.2. Variabel dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1. Variabel**

###### 3.2.1.1. Variabel Bebas

Krim ekstrak kurma ajwa

###### 3.2.1.2. Variabel Tergantung

Luas lesi melasma

##### **3.2.2. Definisi Operasional**

###### 3.2.2.1. Krim ekstrak kurma ajwa

Ekstrak kurma ajwa yang dicampur dengan tween, asam stearate, triethanolamin, glycerine, borax dan air untuk diubah menjadi bentuk semi padat (krim). Krim ini digunakan secara topikal sekali kali sehari pada daerah yang terkena selama 5 minggu dengan konsentrasi krim 4% dan 8%.

Skala : Nominal

#### 3.2.2.2. Luas lesi melasma

Pengukuran luas lesi melasma dengan menggunakan Melasma Area and Severity Index (MASI) Score. Penilaian MASI Score berdasarkan letak, kegelapan dan homogenitas. Terdapat skor 0-48 untuk interpretasinya.

Skala : Rasio

#### 3.2.2.3. Krim Arbutin

Obat topikal antipigmentasi dengan sediaan krim yang digunakan sebagai kontrol positif. Pemakaian selama 5 minggu sebanyak sekali sehari pada malam. Dioleskan secukupnya pada lesi melasma.

Skala: Nominal

### **3.3. Populasi dan Sampel**

#### **3.3.1. Populasi Target**

Wanita usia produktif lebih dari 25 tahun sampai sebelum menopause yang menderita melasma.

#### **3.3.2. Populasi Terjangkau**

Wanita usia produktif lebih dari 25 tahun sampai sebelum menopause dengan lesi hiperpigmentasi pada wajah yang berada di Kota Semarang pada tahun 2019 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

I. Inklusi :

1. Responden yang sedang tidak memakai terapi melasma atau produk pemutih wajah lainnya.
2. Responden bersedia menjadi sampel penelitian.
3. Responden yang tidak hamil dan atau menyusui.

II. Eksklusi :

1. Responden yang sedang menggunakan kontrasepsi hormonal.
2. Responden yang sedang mengonsumsi SAIDs.
3. Responden yang mengonsumsi obat antimalaria dan amiodarone.

rumus besar sampel

$$n = \left[ \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})s}{(x_1 - x_2)} \right]^2$$

$$n = \left[ \frac{(1,645 + 0,842)10}{(10)} \right]^2 = 6$$

Keterangan:

n = besar sampel

$\alpha$  = kesalahan yang boleh terjadi (0,05)

$z_{\alpha}$  = deviat baku normal untuk  $\alpha$

$z_{\beta}$  = deviat baku normal untuk  $\beta$

S = simpang baku kedua kelompok = 10

$x_1 - x_2$  = perbedaan klinis yang diinginkan

Berdasar rumus besar sampel diatas di dapatkan jumlah sampelnya sebanyak 6 orang, dengan mempertimbangkan drop out

sebesar 10%, sehingga  $10\% \times 6 = 0.6$ , maka sampel yang digunakan adalah 7 orang dalam 1 kelompok. Karena terdapat 3 kelompok penelitian, maka total sampling sebanyak 21 orang (Sastroasmoro, 2014).

### **3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian**

#### **3.4.1. Alat :**

1. Neraca digital
2. *Rotatory Evaporator*
3. Beker glass
4. Blender
5. Oven
6. Pisau
7. Kertas perkamen
8. Mortir dan alunya (1 buah/grup)
9. Sendok plastik (1 buah/grup)
10. Sendok ekstrak
11. Tissue/serbet
12. Pot
13. Label

#### **3.4.2. Bahan :**

1. Ekstrak etanol kurma ajwa
2. Tween
3. Asam stearat

4. Triethanolamin
5. Glycerine
6. Borax
7. Aquades

### **3.5. Cara Penelitian**

#### **3.5.1. Teknik Pengambilan Sampel**

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini dengan cara simple random sampling yang didasarkan dengan pertimbangan kriteria inklusi dan eksklusi.

#### **3.5.2. Cara Pembuatan Krim Ekstrak Kurma Ajwa**

Pembuatan krim ekstrak kurma ajwa dimulai dengan pembuatan ekstrak kurma ajwa, vanishing cream (basis krim) dan krim ekstrak kurma ajwa.

##### **3.5.2.1. Ekstrak Kurma Ajwa**

Daging buah kurma ajwa sebanyak 1000 gram dipanaskan ke dalam oven bersuhu 40°C selama 48 jam, kemudian daging buah kurma ajwa dihaluskan menggunakan blender hingga menjadi halus agar hasil yang didapat maksimal. Hasil olahan yang sudah diblender diekstrak dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% dan HCl 1% dengan perbandingan volume 9:1 sebanyak 1500mL selama 24 jam. Saat ekstraksi dilakukan beberapa kali pengadukan sehingga terjadi kontak antara kurma ajwa dengan

pelarut etanol. Senyawa polar seperti flavonoid dan senyawa non polar akan ditarik oleh etanol. Hasil maserasi kurma ajwa disaring menggunakan kertas perkamen kemudian filtrat tersebut dievaporasi dengan *Rotatory Evaporator* agar pelarut menguap sampai didapat ekstrak daging buah kurma (Bentrad *et al.*, 2017).

#### **3.5.2.2. *Vanishing Cream***

Air di dalam beerglass yang sudah dipanaskan diletakkan pada cawan porselin diatas air mendidih, kemudian ditambahkan asam stearat sembari diaduk hingga mencair. Kemudian borax yang berfungsi sebagai pengawet ditambahkan ke dalamnya sembari diaduk. Triethanolamine dimasukkan ke dalam campuran dan diaduk hingga menjadi homogen, kemudian gliserin ditambahkan ke dalam cawan porselin. Akuades dituang sedikit demi sedikit sampai homogen (Yumas, 2016)

#### **3.5.2.3. *Krim Ekstrak Kurma Ajwa dengan cara***

Masing-masing bahan ditimbang terlebih dahulu, lalu ekstrak kurma ajwa sebanyak 2 gram dan 4 gram dimasukkan ke dalam mortir yang berbeda. Tween dimasukkan secukupnya sambil diaduk-aduk hingga ekstrak tidak menjendal (homogen). Campuran ekstrak dan tween yang sudah jadi dihomogenkan dengan vanishing cream sebanyak

50 gram ke masing-masing mortir, kemudian krim ekstrak kurma ajwa 4% dan 8% dimasukkan ke pot yang berbeda (Yumas, 2016).

### **3.5.3. Pemberian Perlakuan**

Responden yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan telah bersedia menjadi sampel penelitian dilakukan penilaian tingkat keparahan menggunakan MASI Score dahulu untuk mengetahui luas lesi melasma sebelum diberikan perlakuan. Setelah itu diberikan krim kurma ajwa dan arbutin selama 5 minggu, pada minggu kelima luas lesi melasma diukur dengan MASI Score lalu dilihat apakah terdapat perbaikan.

### **3.5.4. Penilaian Luas Lesi Melasma**

Melasma Area and Severity Index (MASI) Score dinilai pada 4 daerah yaitu dahi, malar kanan, malar kiri dan dagu. Masing-masing daerah mempunyai presentase 30%, 30%, 30% dan 10% dari total area tersebut. Objek penilaian ada area yang terlibat, kegelapan lesi dan homogenitas dengan kulit sekitar. Setelah itu dimasukkan ke dalam rumus untuk mengukur skor MASI dari 0 sampai 48 .

## **3.6. Tempat dan Waktu**

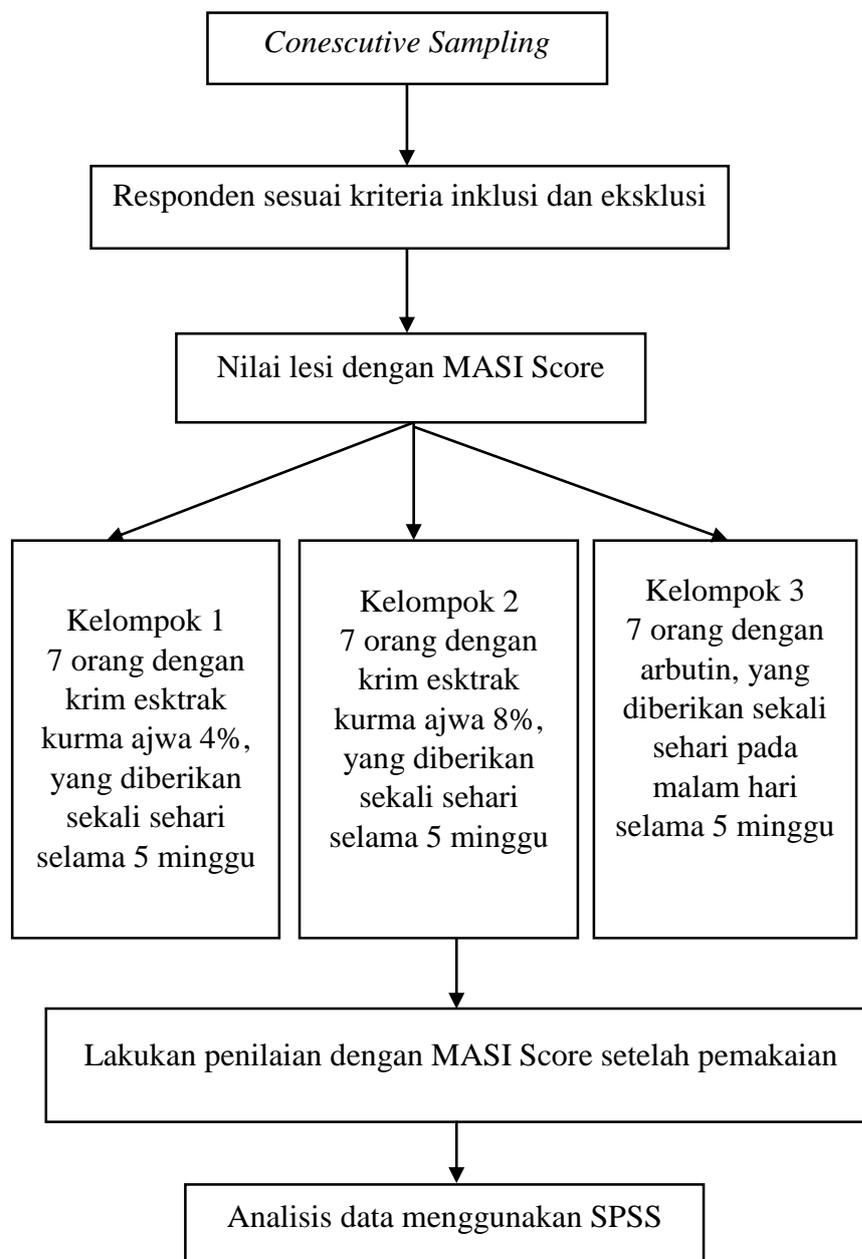
### **3.6.1. Tempat**

Penelitian ini akan dilakukan di Laboratorium Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

### 3.6.2. Waktu

Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2018 – Februari 2019

### 3.7. Alur Penelitian



### **3.8. Analisa Hasil**

Pengumpulan data pada 3 kelompok yang diolah dengan SPSS 16.0. Hasil Saphiro Wilk dan *Levene's test* dilakukan untuk menguji normalitas varian data dan homogenitas data. Selanjutnya dilakukan uji beda secara statistik dengan menggunakan uji *One Way Anova*, kemudian dilakukan uji T berpasangan untuk mengetahui perbedaan antar kelompok satu dengan yang lainnya (Dahlan, 2009).

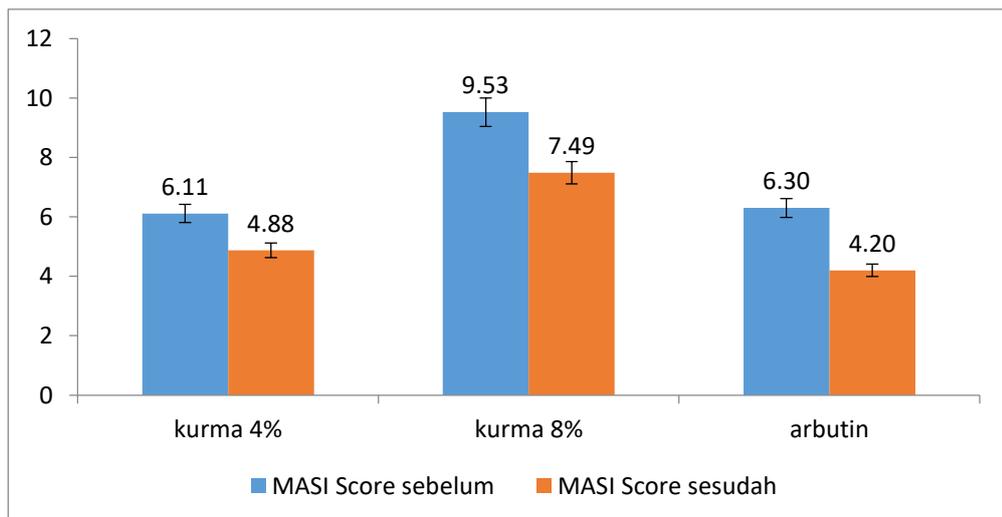
## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada 21 orang premenopause (umur > 25 tahun) yang menderita melasma. Penelitian dilakukan selama 5 (lima) minggu sejak bulan Desember 2018 sampai dengan Februari 2019 untuk menilai perubahan luas lesi melasma. Lesi melasma diukur menggunakan MASI score sebelum dan sesudah berbagai intervensi. Kelompok 1 dan 2 diberi krim ekstrak kurma ajwa secara topikal dengan dosis 4 dan 8%, kelompok 3 diberi arbutin sebagai kontrol positif.

Hasil penghitungan MASI score sebelum dan sesudah intervensi ditunjukkan pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1. Grafik bar rerata MASI score sebelum dan sesudah intervensi

MASI score sebelum intervensi di ketiga kelompok tampak lebih tinggi dibandingkan dengan MASI score sesudah intervensi.

MASI score sebelum dan sesudah intervensi dinilai kenormalan dan variannya terlebih dahulu. MASI score sebelum dan sesudah intervensi di kelompok 1 dan 2 tidak terdistribusi normal ( $p < 0,05$ ), sedangkan untuk kelompok 3 terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ). Upaya transformasi ke akar pangkat dua (*square root*) berhasil diperoleh distribusi data MASI score yang normal pada ketiga kelompok baik sebelum maupun sesudah transformasi ( $p < 0,05$ ) (Lampiran 2). Hasil analisis dengan uji Levene diperoleh varian data MASI score yang homogen pada ketiga kelompok baik sebelum maupun sesudah intervensi ( $p > 0,05$ ) (Tabel 4.1).

Tabel 4.1 Hasil analisis normalitas sebaran data dan homogenitas varian MASI score

Kelompok	Sebelum intervensi		Sesudah intervensi	
	<i>Shapiro Wilk</i>	<i>Levene test</i>	<i>Shapiro Wilk</i>	<i>Levene test</i>
1	0,177*	0,329**	0,202*	0,672**
2	0,368*		0,065*	
3	0,778*		0,272*	

Keterangan: \* = distribusi normal; \*\* = varian homogen

MASI score sebelum dan sesudah intervensi selanjutnya dianalisis secara parametrik dengan uji *One way anova*.

Tabel 4.2 Hasil uji *One way anova* MASI score sebelum dan sesudah intervensi

Kelompok	Sebelum Intervensi		Sesudah Intervensi	
	<i>Mean ± SD</i>	<i>p-value</i>	<i>Mean ± SD</i>	<i>p-value</i>
1	6,11 ± 5,52	0,357	4,88 ± 4,52	0,388
2	9,53 ± 6,95		7,49 ± 6,96	
3	6,30 ± 1,71		4,20 ± 2,03	

Hasil uji *one way anova* diperoleh nilai  $p > 0,05$  untuk MASI score sebelum dan sesudah intervensi, artinya tidak terdapat perbedaan MASI score yang bermakna pada ketiga kelompok baik sebelum maupun sesudah intervensi. Perbedaan MASI score yang tidak bermakna sebelum intervensi menunjukkan bahwa penderita melasma dalam penelitian ini memiliki kondisi baseline yang serupa.

Perbedaan MASI score sesudah intervensi yang tidak bermakna, menunjukkan bahwa ketiga jenis perlakuan memiliki efektifitas yang hampir serupa dalam menurunkan luas lesi melasma. Uji t berpasangan dilakukan untuk membuktikan ketidakbermaknaan perbedaan MASI score antar dua kelompok, dengan hasil yang ditunjukkan sebagai berikut:

Tabel 4.3 Hasil uji t berpasangan MASI score sebelum dan sesudah intervensi

Kelompok	<i>Mean ± SD</i>		<i>p-value</i>
	Sebelum Intervensi	Sesudah Intervensi	
1	6,11 ± 5,52	4,88 ± 4,52	0,011 <sup>^</sup>
2	9,53 ± 6,95	7,49 ± 6,96	0,034 <sup>^</sup>
3	6,30 ± 1,71	4,20 ± 2,03	0,000 <sup>^</sup>

Keterangan: <sup>^</sup> = perbedaan bermakna

Penurunan MASI score antara sebelum dan sesudah intervensi pada ketiga kelompok semuanya bermakna ( $p < 0,05$ ), artinya ketiga jenis intervensi secara bermakna dapat menurunkan luas lesi melasma yang diukur dengan MASI score. Berdasarkan hasil uji t berpasangan ini, hasil uji *one way anova* pada MASI score sesudah intervensi yang menghasilkan nilai  $p > 0,05$  dapat diartikan bahwa ketiga jenis intervensi memiliki efektifitas yang serupa dalam menurunkan luas lesi melasma, dan diantara kedua dosis krim ekstrak kurma

ajwa, dosis 4% dianggap sebagai dosis optimal daripada dosis 8% karena mampu menghasilkan penurunan luas lesi melasma seperti yang ditunjukkan oleh arbutin sebagai kontrol positif.

## 4.2 Pembahasan

Hasil penelitian secara uji statistik pada kelompok 1 (krim ekstrak kurma ajwa konsentrasi 4%), kelompok 2 (krim ekstrak kurma ajwa konsentrasi 8%), dan kelompok 3 (krim kontrol positif arbutin) menunjukkan tidak ada pengaruh pada pemberian krim ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera*). Perbedaan antara kelompok 1, kelompok 2, dan kelompok 3 yang diuji menggunakan *Oneway Anova* tidak bermakna yang berarti tidak ada kelompok yang lebih memiliki hasil yang paling signifikan. Hal ini dikarenakan selisih MASI Score sebelum dan sesudah pada ketiga kelompok tidak berbeda jauh. Hasil uji T menunjukkan ketiga kelompok memiliki perbedaan bermakna ( $p < 0.05$ ), yang mana memiliki arti bahwa ketiga kelompok memiliki efektivitas yang sama dalam menurunkan luas lesi melasma.

Tidak adanya pengaruh pemberian krim ekstrak kurma ajwa secara statistik bukan berarti tidak adanya perbaikan secara klinis dari lesi melasma, namun dilihat dari ujud kelainan kulit yang tampak adanya penurunan luas lesi melasma dan samarnya warna kehitaman. Hasil yang tidak bermakna pada ketiga kelompok menunjukkan bahwa efektivitas pada masing-masing kelompok hampir sama. Penurunan luas lesi melasma terjadi karena kurma

ajwa di dalamnya terkandung polifenol dan flavonoid glikosid dari luteolin, quercetin serta apigenin. Polifenol dan flavonoid bersifat antioksidan yang dapat mengurangi produksi melanin pada pasien melasma (Meer *et al.*, 2017). Flavonoid juga memiliki mekanisme menghambat akumulasi MITF, sehingga tidak terdapat TRP-1 dan TRP-2 dan menghambat akumulasi dari tirosinase. TRP-1, TRP-2 serta tirosinase sangat berperan dalam proses melanogenesis, maka apabila dihambat tidak akan terjadi proses melanogenesis dan mengurangi luas lesi melasma (Liu-Smith *et al.*, 2016).

Luteolin selain bersifat antioksidan, juga berfungsi menghambat sintesis melanin (Smith dan Meyskens, 2016). Luteolin tidak menghambat tyrosinase secara langsung dan aktivitasnya dikaitkan dengan penghambatan adenyl cyclase yang terlibat dalam jalur pensinyalan  $\alpha$ -MSH (Choi *et al.*, 2008). Penghambatan tirosinase berperan penting dalam mencegah akumulasi melanin di kulit. Inhibitor tirosinase menjadi target menarik dalam kosmetik dan perawatan untuk gangguan pigmentasi seperti melasma (Di Petrillo *et al.*, 2016).

Quercetin juga bertindak menghambat aktivitas enzim tirosinase dan bersifat antioksidan yang menangkal radikal bebas anion superoksida dan spesies peroksid lipid. Quercetin dianggap sebagai agen antioksidan yang menonaktifkan enzim tyrosinase, memediasi hubungan antara sifat antioksidan dan anti-melanogenesis. Efek-efek tersebut terkait erat dengan efek scavenger radikal bebas fungsi antioksidan quercetin untuk pertahanan

terhadap stres oksidatif (Choi dan Shin, 2016). Apigenin dalam krim ekstrak kurma ajwa juga bertindak antioksidan (Singh, 2018).

Efektifitas krim ekstrak kurma ajwa 4% dan 8% adalah serupa. Hal ini dapat disebabkan karena kandungan senyawa aktif yang ketika diberikan dalam dosis lebih tinggi justru bersifat menstimulasi produksi melanin. Quercetin dapat menunjukkan efek stimulatori dan penghambatan produksi melanin (Smith dan Meyskens, 2016). Namun secara spesifik, masih belum jelas apakah quercetin menyebabkan peningkatan atau penurunan pembentukan melanin (Choi dan Shin, 2016). Apigenin juga dapat meningkatkan melanogenesis dengan cara mengaktifasi jalur p53 MAPK. Apigenin dalam dose-dependent meningkatkan ekspresi tirosinase, TRP-1, TRP-2 dan MITF (Ye *et al.*, 2011).

Pemberian krim arbutin dalam penelitian ini juga dapat menurunkan luas lesi melasma. Arbutin, merupakan turunan beta-D-glucopyranoside dari hydroquinone, adalah produk tanaman alami yang telah berhasil digunakan dalam pengobatan gangguan hiperpigmentasi. Arbutin bekerja dengan menghambat tirosinase, sehingga mengurangi pembentukan melanin (Bandyopadhyay, 2009). Efektifitas krim ekstrak kurma ajwa dalam menurunkan luas lesi melasma dalam penelitian ini hampir serupa dengan krim arbutin.

Hasil penelitian ini memberikan makna bahwa krim ekstrak kurma ajwa dapat digunakan sebagai alternatif pengganti krim arbutin untuk

pengobatan melasma. Penggunaan krim ekstrak kurma ajwa selama 5 minggu tidak menimbulkan efek samping. Dosis penggunaan yang dipilih yaitu dosis 4%, seperti yang sudah dijelaskan pada penelitian terdahulu mengenai pengaruh ekstrak kurma ajwa konsentrasi 4% terhadap jumlah *sunburn cell* bahwa pemberian lotion dengan konsentrasi atau dosis maksimal dapat menyebabkan zat antioksidan eksternal tersebut menarik atom molekul sel normal sekitarnya dan menyebabkan adanya radikal bebas baru (Permatasari, 2017). Kendala dalam penelitian ini, yaitu peneliti tidak dapat mengontrol adanya kemungkinan responden terpapar sinar UV dan mengontrol kepatuhan responden dalam pemakaian krim ekstrak kurma ajwa. Usaha yang dilakukan untuk mengontrol kepatuhan responden sejauh ini dengan mengunjungi rumahnya tiap minggu dan berkomunikasi melalui sosial media untuk mengingatkan. Reduksi luas lesi melasma dalam penelitian ini untuk kelompok 1, 2 dan 3 masing-masing sebesar 20,1%; 21,4%; dan 33,3%; peneliti belum dapat mengetahui butuh waktu sampai berapa lama dapat dicapai penurunan luas lesi melasma ke tingkatan paling minimal, dan apakah terdapat kemungkinan efek samping jika durasi penelitian ini dilanjutkan dalam waktu yang lebih lama.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

Kesimpulan dari penelitian ini adalah:

- 5.1.1 Terdapat pengaruh krim ekstrak kurma ajwa terhadap luas lesi melasma menggunakan MASI Score.
- 5.1.2 Krim ekstrak kurma ajwa 4% berpengaruh terhadap penurunan luas lesi melasma menggunakan MASI Score.
- 5.1.3 Krim ekstrak kurma ajwa 8% berpengaruh terhadap penurunan luas lesi melasma menggunakan MASI Score.
- 5.1.4 Krim arbutin berpengaruh terhadap penurunan luas lesi melasma menggunakan MASI Score.

#### **5.2. Saran**

Saran yang dapat penulis ajukan terkait dengan hasil penelitian ini adalah:

- 5.2.1 Melakukan penelitian tentang pengaruh krim ekstrak kurma ajwa terhadap luas lesi melasma menggunakan MASI Score dengan mempertimbangkan beberapa cara untuk mengontrol kepatuhan responden.
- 5.2.2 Melakukan penelitian tentang pengaruh krim ekstrak kurma ajwa terhadap luas lesi melasma menggunakan MASI Score dengan durasi intervensi yang lebih lama serta mengamati kemungkinan efek samping yang muncul.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Alawi, R.A., Al-Mashiqri, J.H., Al-Nadabi, J.S.M., Al-Shihi, B.I., Baqi, Younis., 2017, Date Palm Tree (*Phoenix dactylifera* L.): Natural Products and Therapeutic Options, *Journal of Frontiers in Plant Science*, 8(May), pp. 1–12. doi: 10.3389/fpls.2017.00845.
- Arora, P., Garg, V., Sonthalia, S., Gokhale, N., Sarkar, R., 2014, Melasma update, *Indian Dermatology Online Journal*, 5(4), p. 426. doi: 10.4103/2229-5178.142484.
- Bandyopadhyay D. 2009. Topical treatment of melasma. *Indian journal of dermatology*, 54(4), 303-9.
- Basha, M., Azmy, R. and Farag, M., 2016, A study on the effect of estrogen, progesterone, and their cutaneous receptors in the pathogenesis of melasma, *Menoufia Medical Journal*, 29(2), p. 389. doi: 10.4103/1110-2098.192411.
- BPOM., 2012, Badan pengawas obat dan makanan republik indonesia, *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 18 Tahun 2015*, pp. 1–28.
- Chang, T. S., 2009, An updated review of tyrosinase inhibitors, *International Journal of Molecular Sciences*, 10(6), pp. 2440–2475. doi: 10.3390/ijms10062440.
- Chao, C. C. T. and Krueger, R. R., 2007, The date palm (*Phoenix dactylifera* L.): Overview of biology, uses, and cultivation, *Journal of HortScience*, 42(5), pp. 1077–1082.
- Chatterjee, M. and Vasudevan, B., 2014, Recent advances in melasma, *Journal of Pigment International*, 1(2), p. 70. doi: 10.4103/2349-5847.147044.
- Choi MY, Song HS, Hur HS, Sim SS. Whitening activity of luteolin related to the inhibition of cAMP pathway in alpha-MSH-stimulated B16 melanoma cells. *Arch Pharm Res*. 2008;31:1166–71.
- Choi, M.H. dan Shin, H.J. 2016. Anti-Melanogenesis Effect of Quercetin. *Cosmetics*. 3, 18; doi:10.3390/cosmetics3020018.
- Cichorek, M., Wachulska, M., Stasiewicz, A., Tymińska, A., 2013, Skin melanocytes: Biology and development, *Journal of Postepy Dermatologii i Alergologii*, 30(1), pp. 30–41. doi: 10.5114/pdia.2013.33376.
- Conference, S. and November, E., 2017, Antimicrobial Activity of *Phoenix dactylifera* (Date Palm) On, *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*, 10(1), pp. 36–39.
- D’Mello, S. A. N., Finlay, G.J., Baguley, B.C., Askarian-Amiri, M.E., 2016, Signaling pathways in melanogenesis, *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7), pp. 1–18. doi: 10.3390/ijms17071144.

- D’Orazio, J., Stuart, Jarrett., Alexandra, Amaro-Ortiz., Timothy, Scott., 2013, UV radiation and the skin, *International Journal of Molecular Sciences*, 14(6), pp. 12222–12248. doi: 10.3390/ijms140612222.
- Dahlan, M.S., 2009. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan ed.6*. Jakarta: Salemba Medika.
- Di Petrillo, A., González-Paramás, A.M., Era, B., Medda, R., Pintus, F., Santos-Buelga, C., and Fais, A. 2016. Tyrosinase inhibition and antioxidant properties of *Asphodelus microcarpus* extracts. *BMC Complementary and Alternative Medicine BMC series – open, inclusive and trusted*; 16:453. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1442-0>.
- Desai, S. R., 2014, Hyperpigmentation therapy: A review, *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 7(8), pp. 13–17.
- Ebrahimi, B. and Naeini, F.F., 2014, topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma, pp. 753–757.
- Espinal-Perez, L. E., Moncada, B. and Castanedo-Cazares, J. P., 2004, A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma, *International Journal of Dermatology*, 43(8), pp. 604–607. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02134.x.
- Febrianti, T., Aryani, Sudharmono., Igak, Rata., Irma, Bernadette., 2004, Epidemiologi Melasma di Poliklinik Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan dan Kelamin RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, *Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FK Universitas Indonesia/RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*.
- Fisk, W. A., Agbai, O., Lev-Tov, H.A., Sivamani, R.K., 2014, The use of botanically derived agents for hyperpigmentation: A systematic review, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc, 70(2), pp. 352–365. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.048.
- Handel, A.C., 2014, Melasma : a clinical and epidemiological review, *Journal of Anais Brasileiros de Dermatologia*, 89(5), pp. 771–782.
- Ikino, J. K., Priscilla, V. and Fröde, T. S., 2015, Melasma and Assessment of the Quality of Life in Brazilian Women, *Journal of Anais Bras de Dermatologia de Dermatologia*, 90(2), pp. 196–200. doi: 10.1590/abd1806-4841.20152771.
- Jain, S. Mohan., 2013, Health Benefits of Date Palm : Phytochemicals and Their Functions, *Journal of Department of Agricultural Sciences, University of Helsinki, PL-27, Helsinki, Finland*.
- Jang, Y.H., Lee, J.Y., Kang, H.Y., Lee, E.S., Kim, Y.C., 2010, Oestrogen and Progesterone Receptor Expression in Melasma: An immunohistochemical analysis, *Journal of the European Academy of Dermatology and*

- Venereology*, 24(11), pp. 1312–1316. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03638.x.
- Kosior, D. A., 2014, Cutaneous Adverse Reactions of Amiodarone, *Medical Science Monitor*, 20, pp. 2369–2372. doi: 10.12659/MSM.890881.
- Krause, W., 2013, Drug-induced hyperpigmentation: A systematic review', *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 11(7), pp. 644–652. doi: 10.1111/ddg.12042.
- Kriaa, W., Fetoui, H., Makni, M., Zeghal, N., Drira, N.E., 2012, Phenolic contents and antioxidant activities of date palm (*Phoenix dactylifera* L.) Leaves, *International Journal of Food Properties*, 15(6), pp. 1220–1232. doi: 10.1080/10942912.2010.514673.
- Kubba, A., Patel, A. and Kubba, R., 2013, Clinicopathological correlation of acquired hyperpigmentary disorders, *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 79(3), p. 367. doi: 10.4103/0378-6323.110798.
- Lee, A. Y., 2015, Recent progress in melasma pathogenesis, *Journal of Pigment Cell and Melanoma Research*, 28(6), pp. 648–660. doi: 10.1111/pcmr.12404.
- Lee, C. H. *et al.* (2013) 'Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis and its effects on skin residential cells: The implication in UV-based phototherapy', *International Journal of Molecular Sciences*, 14(3), pp. 6414–6435. doi: 10.3390/ijms14036414.
- Liu-Smith, F., & Meyskens, F. L. (2016). Molecular mechanisms of flavonoids in melanin synthesis and the potential for the prevention and treatment of melanoma. *Molecular nutrition & food research*, 60(6), 1264-74.
- Liu-Smith, F., Meyskens, F., Irvine Hall, A., Meyskens, F.L., 2016, Molecular mechanisms of flavonoids in melanin synthesis and the potential for the prevention and treatment of melanoma HHS Public Access, *Journal of Mol Nutr Food Res*, 60(6), pp. 1264–1274. doi: 10.1002/mnfr.201500822.
- Meer, S., Akhtar, N., Mahmood, T., Igielska-kalwat, J., 2017, Efficacy of *Phoenix dactylifera* L. (Date Palm) Creams', *Journal of Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy and Alternative Medicine, the Islamia University of Bahawalpur*. doi: 10.3390/cosmetics4020013.
- Mukherjee, S., Date, A., Patravale, V., Korting, H.C., Roeder, A., Weindl, G., 2006., Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety, *Journal of Clinical interventions in aging*, 1(4), pp. 327–348. doi: 10.2147/ciia.2006.1.4.327.
- Nicolaidou, E. and Katsambas, A.D., 2014, Pigmentation disorders: Hyperpigmentation and hypopigmentation, *Journal of Clinics in Dermatology*. Elsevier Inc., 32(1), pp. 66–72. doi:

10.1016/j.clindermatol.2013.05.026.

Ogbechie-Godec, O.A. and Elbuluk, N., 2017, Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review, *Journal of Dermatology and Therapy*. Springer Healthcare, 7(3), pp. 305–318. doi: 10.1007/s13555-017-0194-1.

Pandya, A., Berneburg, M., Ortonne, J., Picardo, M., (2007), Guidelines for clinical trials in melasma, *British Journal of Dermatology*, 156, pp. 21–28.

Panich, U., 2010, Antioxidant Defense and Implications for Melanoma Prevention, *Journal of Current Management of Malignant Melanoma*, pp. 227–252.

Passeron, T., 2013, Melasma pathogenesis and influencing factors - An overview of the latest research, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(SUPPL. 1), pp. 5–6. doi: 10.1111/jdv.12049.

Permatasari, N. A. 2017, Pengaruh Lotion Ekstrak Daging Buah Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) Terhadap Jumlah Sunburn Cell Studi Eksperimental Terhadap Kulit Mencit BALB/c yang Dipapar UVB.

Rahmani, A.H., Aly, S.M., Ali, H., Babiker, A.Y., Srikar, S., Amjad, A., 2014, Therapeutic effects of date fruits ( *Phoenix dactylifera* ) in the prevention of diseases via modulation of anti-tumour activity, *Journal of Department of Medical Laboratories, College of Applied Medical Sciences, Qassim University, Saudi Arabia*, 7(3), pp. 483–491.

Rigopoulos, D., Gregoriou, S. and Katsambas, A., 2007, Hyperpigmentation and melasma, *Journal of Cosmetic Dermatology*, 6(3), pp. 195–202. doi: 10.1111/j.1473-2165.2007.00321.x.

Sarkar, R., Puri, P., Jain, R.K., Singh, A., Desai, A., 2010, Melasma in men: A clinical, aetiological and histological study, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 24(7), pp. 768–772. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03524.x.

Sarkar, R., Arora, P. and Garg, K., 2013, Cosmeceuticals for hyperpigmentation: What is available?, *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 6(1), p. 4. doi: 10.4103/0974-2077.110089.

Sastroasmoro, S. 2014, *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*, Sagung Seto.

Serena, N. B. and Bruce Smoller, G., 2015, An Overview on Melasma, *Journal of Pigmentary Disorders*, 2(10). doi: 10.4172/2376-0427.1000216.

Shankar, K., Godse, K., Aurangabadkar, S., Lahiri, K., Mysore, V., Ganjoo, A., Vedamurthy, M., Kohli, M., Sharad, J., Kadhe, G., Ahirrao, P., Narayanan, V., Motlekar, S.A., 2014, Evidence-Based Treatment for Melasma: Expert

- Opinion and a Review, *Journal of Dermatology and Therapy*, 4(2), pp. 165–186. doi: 10.1007/s13555-014-0064-z.
- Sheth, V.M. and Pandya, A.G., 2011, Melasma: A comprehensive update: Part I, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc, 65(4), pp. 689–697. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.046.
- Singh, B. 2018. *NanoAgroceuticals & NanoPhytoChemicals*. Boca Raton: CRC Press.
- Soepardiman, L., 2007, Kelainan Pigmen, Indonesia, F. K. U. (ed.) *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. V. Jakarta, pp. 289–300.
- Sonthalia, S. and Sarkar, R., 2015, Etiopathogenesis of melasma, *Journal of Pigment International*, 2(1), p. 21. doi: 10.4103/2349-5847.159389.
- Tosato, M., Zamboni, V., Ferrini, A., Cesari, M., 2007, The aging process and potential interventions to extent life expectancy, *Journal of Department of Gerontology, Geriatrics and Physiatry*, 2(3), pp. 401–12. doi: 10.1007/s10522-008-9191-1.
- Tsai, T.C. and Hantash, B.M., 2008, Cosmeceutical Agents : A Comprehensive Review of the Literature, pp. 1–20.
- Tzouveka, E., 2014, Journal of Pigmentary Disorders Epidemiology and Risk Factors of Melasma, *Journal of Pigmentary Disorders*, pp. 1–3. doi: 10.4172/2376-0427.S1-002.
- Videira, I.F.D.S., Moura, D. F. L. and Magina, S., 2013, Mechanisms regulating melanogenesis, *Journal of Anais brasileiros de dermatologia*, 88(1), pp. 76–83. doi: 10.1590/S0365-05962013000100009
- Wu, D. C., Fitzpatrick, R. E. and Goldman, M. P., 2016, Confetti-like Sparing A Diagnostic Clinical Feature of Melasma Articles Number of Articles With Photographic Evidence, *Journal of J Clin Aesthet Dermatol*, 9(2), pp. 48–57.
- Ye, Y., Wang, H., Chu, J.H., Chou, G.X., Yu, Z.L. 2011. Activation of p38 MAPK pathway contributes to the melanogenic property of apigenin in B16 cells. *Exp. Dermatol*. [Epub ahead of print].

**Lampiran 1.** Hasil analisis deskriptif statistik, normalitas dan homogenitas varian MASI score sebelum dan sesudah intervensi (sebelum transformasi)

**kelompok**

**Case Processing Summary**

	kelompok	Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
MASI Score sebelum	kurma 4%	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%
	kurma 8%	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%
	arbutin	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%
MASI Score sesudah	kurma 4%	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%
	kurma 8%	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%
	arbutin	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%

**Descriptives**

	kelompok	Statistic	Std. Error
MASI Score sebelum	kurma 4% Mean	6.113	1.9499
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.502
		Upper Bound	10.723
	5% Trimmed Mean	5.658	
	Median	5.100	
	Variance	30.418	
	Std. Deviation	5.5153	
	Minimum	1.5	

## Descriptives

	kelompok	Statistic	Std. Error
	Maximum	18.9	
	Range	17.4	
	Interquartile Range	4.4	
	Skewness	2.170	.752
	Kurtosis	5.283	1.481
kurma 8%	Mean	9.525	2.4568
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 3.716	
		Upper Bound 15.334	
	5% Trimmed Mean	9.100	
	Median	8.250	
	Variance	48.285	
	Std. Deviation	6.9487	
	Minimum	1.5	
	Maximum	25.2	
	Range	23.7	
	Interquartile Range	4.5	
	Skewness	1.842	.752
	Kurtosis	4.637	1.481
arbutin	Mean	6.300	.6053
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 4.869	
		Upper Bound 7.731	
	5% Trimmed Mean	6.317	
	Median	6.450	
	Variance	2.931	
	Std. Deviation	1.7121	

## Descriptives

	kelompok	Statistic	Std. Error
	Minimum	3.3	
	Maximum	9.0	
	Range	5.7	
	Interquartile Range	2.3	
	Skewness	-.332	.752
	Kurtosis	.743	1.481
MASI Score sesudah	kurma 4% Mean	4.875	1.5973
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.098
		Upper Bound	8.652
	5% Trimmed Mean	4.500	
	Median	4.050	
	Variance	20.411	
	Std. Deviation	4.5178	
	Minimum	1.2	
	Maximum	15.3	
	Range	14.1	
	Interquartile Range	3.9	
	Skewness	2.126	.752
	Kurtosis	5.112	1.481
	kurma 8% Mean	7.488	2.4617
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.667	
	Upper Bound	13.308	
5% Trimmed Mean	6.903		
Median	6.300		
Variance	48.478		

## Descriptives

	kelompok	Statistic	Std. Error
	Std. Deviation	6.9626	
	Minimum	1.5	
	Maximum	24.0	
	Range	22.5	
	Interquartile Range	3.6	
	Skewness	2.355	.752
	Kurtosis	6.201	1.481
arbutin	Mean	4.200	.7194
	95% Confidence Interval for Mean		
	Lower Bound	2.499	
	Upper Bound	5.901	
	5% Trimmed Mean	4.167	
	Median	4.350	
	Variance	4.140	
	Std. Deviation	2.0347	
	Minimum	1.5	
	Maximum	7.5	
	Range	6.0	
	Interquartile Range	3.5	
	Skewness	.055	.752
	Kurtosis	-.191	1.481

### Tests of Normality

	kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
MASI Score sebelum	kurma 4%	.301	8	.031	.745	8	.007
	kurma 8%	.319	8	.016	.807	8	.034
	arbutin	.180	8	.200 <sup>*</sup>	.977	8	.946
MASI Score sesudah	kurma 4%	.283	8	.058	.753	8	.009
	kurma 8%	.403	8	.000	.690	8	.002
	arbutin	.191	8	.200 <sup>*</sup>	.924	8	.466

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

### Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
MASI Score sebelum	Based on Mean	1.366	2	21	.277
	Based on Median	1.030	2	21	.374
	Based on Median and with adjusted df	1.030	2	14.085	.382
	Based on trimmed mean	1.152	2	21	.335
MASI Score sesudah	Based on Mean	1.054	2	21	.366
	Based on Median	.611	2	21	.552
	Based on Median and with adjusted df	.611	2	12.437	.558
	Based on trimmed mean	.681	2	21	.517

**Lampiran 2.** Hasil analisis normalitas dan homogenitas varian MASI score sebelum dan sesudah intervensi (hasil transformasi ke sqrt)

**kelompok**

**Case Processing Summary**

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
kelompok		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Sqrt.pre	kurma 4%	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%
	kurma 8%	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%
	arbutin	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%
Sqrt.post	kurma 4%	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%
	kurma 8%	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%
	arbutin	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%

**Tests of Normality**

		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
kelompok		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Sqrt.pre	kurma 4%	.242	8	.188	.877	8	.177
	kurma 8%	.257	8	.128	.912	8	.368
	arbutin	.207	8	.200*	.957	8	.778
Sqrt.post	kurma 4%	.216	8	.200*	.883	8	.202
	kurma 8%	.338	8	.008	.834	8	.065
	arbutin	.240	8	.195	.897	8	.272

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

### Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Sqrt.pre	Based on Mean	1.172	2	21	.329
	Based on Median	1.192	2	21	.323
	Based on Median and with adjusted df	1.192	2	15.313	.330
	Based on trimmed mean	1.180	2	21	.327
Sqrt.post	Based on Mean	.405	2	21	.672
	Based on Median	.447	2	21	.646
	Based on Median and with adjusted df	.447	2	15.946	.648
	Based on trimmed mean	.403	2	21	.673

**Lampiran 3.** Hasil analisis perbedaan MASI score sebelum dan sesudah intervensi dengan Oneway Anova

### Oneway

#### ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
MASI Score sebelum	Between Groups	58.883	2	29.441	1.082	.357
	Within Groups	571.444	21	27.212		
	Total	630.326	23			
MASI Score sesudah	Between Groups	48.236	2	24.118	.991	.388
	Within Groups	511.204	21	24.343		
	Total	559.440	23			

**Lampiran 4.** Hasil analisis perbedaan MASI score sebelum dan sesudah intervensi pada tiap-tiap kelompok

**1) Kelompok 1 (krim ekstrak kurma ajwa 4%)**

**T-Test**

**Paired Samples Statistics**

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 MASI Score sebelum	6.112	8	5.5153	1.9499
MASI Score sesudah	4.875	8	4.5178	1.5973

**Paired Samples Correlations**

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 MASI Score sebelum & MASI Score sesudah	8	.999	.000

**Paired Samples Test**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 MASI Score sebelum - MASI Score sesudah	1.2375	1.0197	.3605	.3850	2.0900	3.433	7	.011

## 2) Kelompok 2 (krim ekstrak kurma ajwa 8%)

### T-Test

**Paired Samples Statistics**

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 MASI Score sebelum	9.525	8	6.9487	2.4568
MASI Score sesudah	7.488	8	6.9626	2.4617

**Paired Samples Correlations**

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 MASI Score sebelum & MASI Score sesudah	8	.950	.000

**Paired Samples Test**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 MASI Score sebelum - MASI Score sesudah	2.0375	2.1993	.7776	.1988	3.8762	2.620	7	.034

### 3) Kelompok 3 (krim arbutin)

#### T-Test

**Paired Samples Statistics**

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 MASI Score sebelum	6.300	8	1.7121	.6053
MA SI Score sesudah	4.200	8	2.0347	.7194

**Paired Samples Correlations**

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 MASI Score sebelum & MASI Score sesudah	8	.960	.000

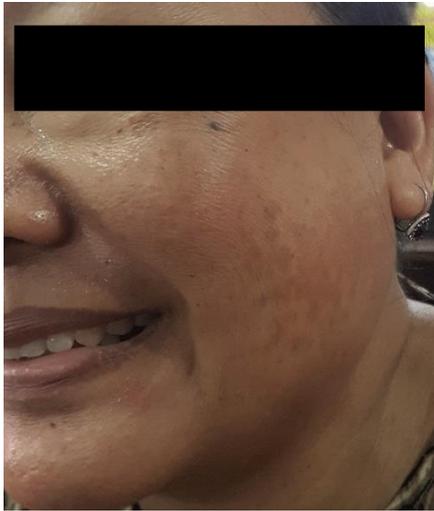
**Paired Samples Test**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 MASI Score sebelum - MASI Score sesudah	2.1000	.6211	.2196	1.5808	2.6192	9.564	7	.000

**Lampiran 5. Data Hasil**

Kelompok	Inisial Nama	MASI Score sebelum	MASI Score sesudah
1	G	6,3	4,5
1	Y	6,0	3,9
1	M	6,6	4,5
1	Y	6,9	4,2
1	S	4,8	1,5
1	E	9,0	7,5
1	M	7,5	6,0
1	E	3,3	1,5
2	R	9,9	7,0
2	W	25,2	24,0
2	T	10,5	6,2
2	I	1,5	1,2
2	M	9	3,0
2	I	7,2	6,6
2	S	5,4	4,8
2	K	7,5	7,0
3	N	1,5	1,2
3	L	18,9	15,3
3	H	3,0	2,4
3	I	5,4	4,5
3	S	7,5	6,0
3	Y	4,8	3,6
3	N	2,4	1,5
3	F	5,4	4,5

**Lampiran 6.** Sampel dengan krim ekstrak kurma ajwa konsentrasi 4%



**Lampiran 7.** Sampel dengan krim ekstrak kurma ajwa konsentrasi 8%



**Lampiran 8.** Sampel dengan krim arbutin



## Lampiran 9. Ethical Clearance

**KOMISI BIOETIKA PENELITIAN KEDOKTERAN/KESEHATAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG**

Sekretariat : Gedung C Lantai I Fakultas Kedokteran Unissula  
Jl. Raya Kaligawe Km 4 Semarang, Telp. 024-6583584, Fax 024-6594366

# Ethical Clearance

**No. 50/II/2019/Komisi Bioetik**

Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, setelah melakukan pengkajian atas usulan penelitian yang berjudul :

**PENGARUH PEMBERIAN KRIM EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L*)  
TERHADAP LUAS LESI MELASMA MENGGUNAKAN MASI SCORE**

Peneliti Utama : Putri Fadhila Nugraheni  
Pembimbing : dr. Pasid Harlisa Sp.KK  
                  : dr. Muhammad Riza, M.Si  
Tempat Penelitian : Laboratorium Kimia FK Unissula  
                          : Laboratorium Prodi Farmasi FK Unissula

dengan ini menyatakan bahwa usulan penelitian diatas telah memenuhi prasyarat etik penelitian. Oleh karena itu Komisi Bioetika merekomendasikan agar penelitian ini dapat dilaksanakan dengan mempertimbangkan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki dan panduan yang tertuang dalam Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI tahun 2004.

Semarang, 8 Februari 2019

Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan  
Fakultas Kedokteran Unissula

Ketua,  
  
(dr. Sofwan Dahlan, Sp.F(K))

## Lampiran 10. Surat Selesai Penelitian



**UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG (UNISSULA)**

**INTEGRATED BIOMEDICAL LABORATORY**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jl. Raya Kaligawe KM.4, Semarang 50112

Tel. +62246583584, email: [ibl@unissula.ac.id](mailto:ibl@unissula.ac.id)

Laboratorium Biomedik Terintegrasi

### SURAT KETERANGAN SELESAI PENELITIAN

Nomor : 036/IBL-K-SA/II/2019  
Lampiran : 1 Lembar

Assalamu'alaikum wr. wb.

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dina Fatmawati, S.Si, M.Sc  
Jabatan : Manager Integrated Biomedical Laboratory  
NIK/ NIDN : 210109143

Menerangkan bahwa :

Nama dan NIM : Putri Fadhila Nugraheni/30101507538

Anggota peneliti yang terlibat : 1.

*Jika ada, silahkan sebutkan nama* : 2.

*dan NIM/NIK* : 3.

Benar-benar telah selesai melakukan penelitian di **Laboratorium Biomedik Terintegrasi** Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, selama 14 hari dari 17 Desember 2018-17 Januari 2019, dengan judul Pengaruh Pemberian Krim Ekstrak Kurma Ajwa Terhadap Luas Lesi Melasma Menggunakan MASI Score. Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Semarang, 22 Februari 2019  
Manajer IBL  
  
Nama : Dina Fatmawati, S.Si, M.Sc  
NIK/ NIDN: 210109143

## Lampiran 11. Hasil Turnitin

PENGARUH PEMBERIAN KRIM EKSTRAK KURMA AJWA (Phoenix dactylifera L) TERHADAP LUAS LESI MELASMA MENGUNAKAN MASI SCORE			
ORIGINALITY REPORT			
<b>23%</b>	<b>20%</b>	<b>12%</b>	<b>17%</b>
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS
PRIMARY SOURCES			
<b>1</b>	<b>Submitted to Victoria University</b> Student Paper		<b>2%</b>
<b>2</b>	<b>Submitted to University College London</b> Student Paper		<b>1%</b>
<b>3</b>	<b>www.scribd.com</b> Internet Source		<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>Submitted to University of Glamorgan</b> Student Paper		<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>dokumen.tips</b> Internet Source		<b>1%</b>
<b>6</b>	<b>Submitted to Sultan Agung Islamic University</b> Student Paper		<b>1%</b>
<b>7</b>	<b>id.scribd.com</b> Internet Source		<b>1%</b>
<b>8</b>	<b>onlinelibrary.wiley.com</b> Internet Source		<b>&lt;1%</b>