BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gangguan pigmentasi pada kulit dapat diklasifikasikan menjadi hipermelanosis dan hipomelanosis. Hipermelanosis yaitu gangguan pigmentasi akibat peningkatan produksi melanin.[1]

Melasma adalah hipermelanosis didapat, umumnya simetris, dapat berkonfluensi atau tersebar, berupa makula berwarna coklat muda hingga coklat tua mengenai area yang terpajan sinar ultraviolet.[2–5] Melasma mempunyai tempat predileksi yaitu pada pipi, dahi, daerah atas bibir, hidung dan dagu.[3–5] Melasma lebih banyak ditemukan pada wanita daripada pria khususnya pada usia reproduksi dan jarang ditemukan pada usia sebelum pubertas.[2,3,5] Melasma dapat ditemukan pada semua ras dan populasi dengan prevalensi tertinggi pada Asia Timur (Jepang, Korea, Cina), India, Pakistan, Timur Tengah dan Mediterania Afrika.[5]

Angka kejadian melasma cukup tinggi. Dalam sebuah studi yang dilakukan di Nepal tahun 2008 dengan 546 pasien dengan penyakit kulit didapatkan melasma sebagai diagnosis yang paling sering dari kelainan pigmentasi.[6] Di Indonesia, penelitian yang berkaitan dengan melasma belum banyak dilakukan. Berdasarkan data dari Poliklinik Dermatologi Kosmetik Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RS Dr. M. Djamil Padang, dilaporkan pada periode 2011-2014 terdapat jumlah pasien melasma sebanyak 9,4% dari 1.622 kunjungan.[7] Berdasarkan penelitian tentang pola gangguan pigmentasi di Poliklinik Dermatologi Kosmetik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSU H. Adam Malik Medan, dilaporkan pada tahun 2012–2015, jumlah terbanyak dari kelainan pigmentasi yaitu hipermelanosis dengan melasma sebagai diagnosis paling umum, diikuti oleh hiperpigmentasi paska inflamasi.[1]

Etiologi utama yang mendasari melasma serta patogenesisnya sampai saat ini belum diketahui secara pasti.[2,3,5] Beberapa faktor risiko yang dianggap berperan pada patogenesis melasma antara lain riwayat keluarga menunjukkan korelasi positif dengan kejadian melasma dilaporkan pada 20-70% pasien.[8,9] Penelitian yang dilakukan oleh Ortonne J *et al,* pada tahun 2009 melaporkan bahwa 48% pasien memiliki riwayat keluarga dengan melasma dan 97% di antaranya ditemukan pada anggota keluarga derajat pertama.[10] Penelitian sebelumnya di wilayah India 55,1% pasien melasma dilaporkan eksaserbasi akibat paparan sinar matahari.[11] Berdasarkan tipe kulit, melasma lebih umum pada pasien berkulit gelap (*Fitzpatrick* IV-VI).[5,9,12] Dalam penelitian di Brasil dan Tunisia, pasien melasma memiliki tipe kulit *Fitzpatrick* III-V.[13] Penelitian yang dilakukan oleh Hassan Adalatkhah *et al,* pada tahun 2008 di Ardabil Iran, penderita melasma 96,7% memiliki tipe kulit *Fitzpatrick* II dan III dengan pola sentrofasial 95%, pola malar 5% dan tidak ada satupun dari pasien memiliki pola mandibular.[4] Melasma timbul saat kehamilan, penggunaan kontrasepsi oral, penggunaan jenis kosmetika tertentu seperti pemutih dan penggunaan obat tertentu seperti difenil hidantoin, klorpromazin.[2,3,5,14] Belum banyak penelitian lanjutan yang dilakukan untuk mendukung teori yang menyatakan bahwa faktor inflamasi, komponen neural, serta komponen vaskular berperan dalam patogenesis melasma.[15]

Hasil penelitian faktor risiko penderita melasma yang dilakukan di RS Dr. M. Djamil Padang periode 2013-2015 terhadap 47 pasien melasma yang berobat didapatkan memiliki penggunaan kosmetik sebanyak 91,4%, riwayat terpajan sinar matahari sebanyak 85,1%, penggunaan kosmetik sebanyak 91,4%, menggunakan alat kontrasepsi hormonal sebanyak 78,7%, pengaruh kehamilan sebanyak 40,4%, memiliki riwayat keluarga dengan melasma sebanyak 29,8% dan penggunaan obat-obatan sebanyak 4,3%.[7]

Pencegahan dapat dilakukan dengan menghilangkan faktor penyebab dengan cara mengetahui jenis faktor risiko yang berperan besar pada penderita melasma.[2] Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul "Gambaran faktor-faktor risiko timbulnya melasma di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSU Royal Prima dan Murni Teguh Memorial Hospital Kota Medan pada bulan Desember 2018 - Januari 2019".

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah gambaran faktor-faktor risiko timbulnya melasma di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSU Royal Prima dan Murni Teguh Memorial Hospital Kota Medan pada bulan Desember 2018 - Januari 2019.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui gambaran faktor-faktor risiko timbulnya melasma di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSU Royal Prima dan Murni Teguh Memorial Hospital Kota Medan pada bulan Desember 2018 - Januari 2019.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui gambaran karakteristik penderita melasma berupa jenis kelamin, usia, pendidikan terakhir dan pekerjaan di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSU Royal Prima dan Murni Teguh Memorial Hospital Kota Medan pada bulan Desember 2018 - Januari 2019.
2. Untuk mengetahui gambaran tipe melasma berdasarkan gambaran klinisnya di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSU Royal Prima dan Murni Teguh Memorial Hospital Kota Medan pada bulan Desember 2018 - Januari 2019.
3. Untuk mengetahui gambaran faktor-faktor risiko timbulnya melasma berupa pajanan sinar matahari, hormonal, penggunaan obat-obatan, faktor genetik, penggunaan kosmetik dan riwayat penyakit lain di

Poliklinik Kulit dan Kelamin RSU Royal Prima dan Murni Teguh Memorial Hospital Kota Medan pada bulan Januari 2019.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Peneliti

   Menambah wawasan peneliti mengenai gambaran faktor-faktor risiko timbulnya melasma di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSU Royal Prima dan Murni Teguh Memorial Hospital Kota Medan pada bulan Desember 2018 - Januari 2019.

2. Instansi Terkait

   Sebagai bahan masukan bagi RSU Royal Prima dan Murni Teguh Memorial Hospital Kota Medan megenai gambaran faktor-faktor risiko timbulnya melasma pada bulan Desember 2018 - Januari 2019.

3. Bagi Institusi Pendidikan

   Menambah referensi penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommesen Medan.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

2.1.1 Anatomi Kulit

Pembagian kulit secara garis besar tersusun atas tiga lapisan utama yaitu : [16–18]

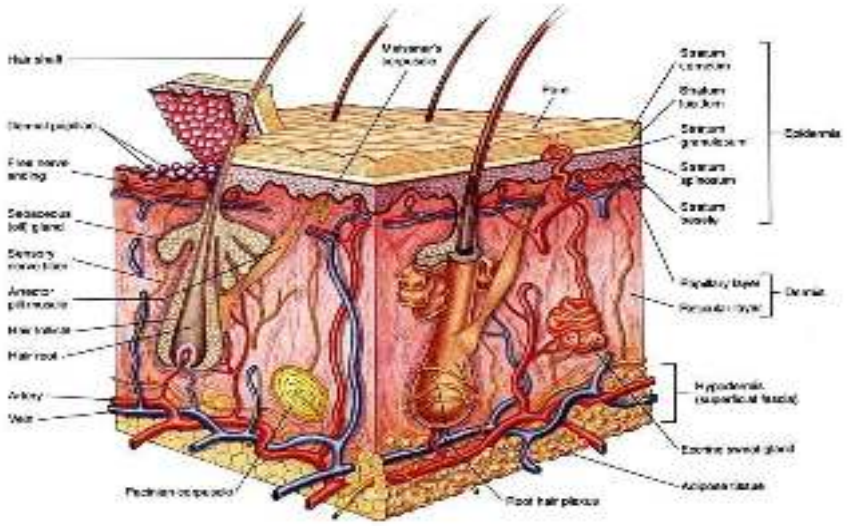
1. Lapisan epidermis (kutikel, kulit ari)
2. Lapisan dermis (kutis vera, kulit jangat, korium, *true skin*)
3. lapisan hipodermis (subkutis)

Lapisan epidermis adalah lapisan teratas atau terluar kulit yang tersusun atas epitel berlapis gepeng berkeratin. Pada lapisan ini terdapat empat jenis sel utama, yaitu keratinosit, melanosit, sel langerhans dan sel merkel. Lapisan epidermis tersusun atas lima lapisan.[16–18]

Lapisan-lapisan tersebut yaitu stratum korneum (lapisan sel tanduk) adalah lapisan epidermis terluar yang tersusun atas sel-sel gepeng yang mati, tidak memiliki inti, dan protoplasmanya berubah menjadi keratin atau zat tanduk. Stratum lusidum adalah lapisan jernih, bening, cahaya dapat tembus melalui sel-sel gepeng tanpa inti dan protoplasmanya berubah menjadi protein yang disebut eleidin. Stratum granulosum merupakan dua atau tiga lapis sel poligonal yang gepeng dengan sitoplasma berisi butiran granula keratohialin (gabungan keratin dengan hialin) dan terdapat inti diantaranya. Stratum spinosum (stratum malpighi) tersusun atas sel berbentuk poligonal dengan besar yang berbeda-beda karena adanya proses mitosis. Protoplasmanya jernih karena banyak mengandung glikogen dan inti terletak ditengah-tengah. Stratum basal merupakan lapisan epidermis paling bawah yang tersusun atas sel-sel kubus yang tersusun vertikal pada perbatasan dermo-epidermal berbaris seperti pagar (*palisade)*. Lapisan ini terdiri atas dua jenis sel yaitu sel berbentuk kolumnar dan sel pembentuk melanin (melanosit)[16–18]

Lapisan dermis yaitu lapisan yang terletak di bawah lapisan epidermis, yang tersusun atas lapisan papilar dan lapisan retikular. Lapisan papilar yaitu bagian yang menonjol ke epidemis, berisi pembuluh darah dan ujung serabut saraf. Lapisan retikular yaitu bagian yang dibawahnya yang menonjol ke arah lapisan subkutan, terdiri atas serabut-serabut penunjang berupa kolagen, elastin dan retikulin..[16–18]

Lapisan hipodermis (subkutan) tersusun atas jaringan ikat longgar, elastis, dan sel lemak. Pada lapisan ini terdapat anyaman pembuluh arteri, pembuluh vena, ujung-ujung saraf tepi dan kelenjar getah bening.[16–18]



Gambar 2.1 Anatomi Kulit[19]

Dikutip sesuai aslinya dari Kepustakaan No. 19

2.1.2 Fisiologi Kulit

Kulit adalah organ tubuh yang terletak paling luar dan membatasinya dari lingkungan hidup manusia. Luas kulit orang dewasa 1,5 m^2 dengan berat sekitar 15% berat badan.[16] Kulit menjalankan berbagai tugas dalam memelihara kesehatan manusia secara utuh yang meliputi fungsi, yaitu :

1. Fungsi kulit sebagai proteksi

   Kulit menjaga bagian dalam tubuh dari gangguan fisis, paparan mekanik, gangguan kimia, gangguan yang bersifat panas, gangguan infeksi luar.[20,21]

2. Fungsi kulit sebagai absorpsi

Kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh tebal tipisnya kulit, hidrasi, kelembapan, metabolisme dan jenis vehikulum. Fungsi absorpsi berlangsung melalui celah antar sel, menembus sel epidermis, atau melewati muara saluran kelenjar.[20,21]

3. Fungsi kulit sebagai ekskresi

Kelenjar kulit berupa kelenjar minyak dan kelenjar keringat akan mengeluarkan zat-zat sisa metabolisme dalam tubuh, seperti NaCl, urea, asam urat dan amonia. Produk kelenjar-kelenjar ini menyebabkan keasaman pada kulit yang ditandai dengan pH 5 - 6.5.[20,21]

4. Fungsi kulit sebagai persepsi

Kulit memiliki ujung-ujung saraf sensorik yang terletak pada lapisan dermis dan subkutis. Reseptor panas oleh badan Ruffini di dermis dan subkutis, reseptor dingin oleh badan Krause terletak di dermis, reseptor rabaan oleh taktil Meissner di papila dermis dan Markel Ranvier terletak di epidermis dan reseptor tekanan oleh badan Paccini di epidermis. Saraf–saraf sensorik tersebut banyak dijumpai di daerah erotik.[20,21]

5. Fungsi kulit sebagai pengatur suhu tubuh

Kulit sebagai termoregulator dengan mengeluarkan keringat dan kontraksi tonus vaskular pada kulit. Tonus vaskular dipengaruhi oleh saraf simpatis (asetilkolin).[17,20,21]

6. Fungsi kulit sebagai keratinisasi

Pada lapisan epidermis terdapat sel keratinosit yang melakukan regenerasi melalui proses sintesis dan degradasi menjadi lapisan tanduk.[20,21]

7. Fungsi kulit dalam pembentukan vitamin D

Vitamin D dibentuk di kulit dengan mengubah 7 dihidroksi kolesterol dengan pertolongan sinar matahari. Tetapi kebutuhan tubuh akan vitamin D tidak cukup hanya dari hal tersebut, sehingga pemberian vitamin D sistemik masih tetap diperlukan.[20,21]

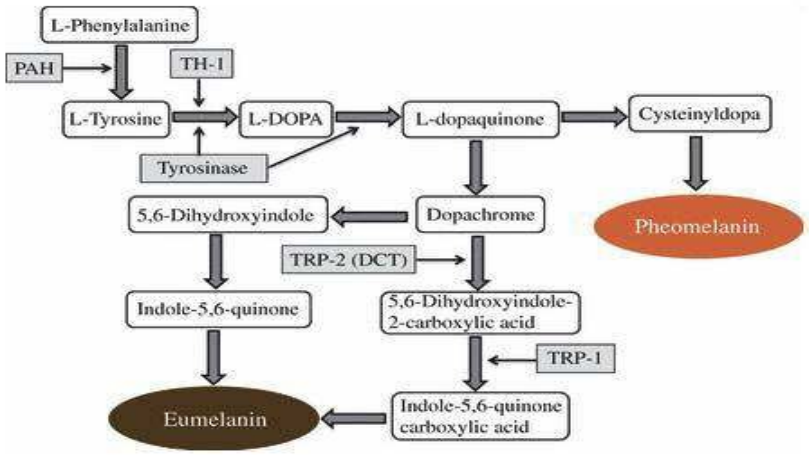
8. Fungsi pembentukan pigmen

Sel pembentuk pigmen (melanosit) terdapat di lapisan basal epidermis kulit. Perbandingan jumlah sel basal dan melanosit adalah 10:1. Jumlah melanosit, jumlah serta besarnya butiran pigmen (*melanosomes*) menentukan warna kulit, ras maupun individu. Melanosom dibentuk oleh badan golgi dengan bantuan enzim *tirosinase*, ion Cu dan O_2. Pajanan terhadap sinar matahari mempengaruhi produksi melanosom. Pigmen disebar ke epidermis melalui tangan-tangan dendrit sedangkan ke lapisan kulit dibawahnya dibawa oleh sel melanofag (melanofor). Warna kulit tidak sepenuhnya dipengaruhi oleh pigmen kulit, melainkan juga oleh tebal tipisnya kulit, reduksi Hb (biru), oksi Hb (merah) dan karoten (kuning).[20,21]

2.1.3 Proses Melanogenesis

Melanogenesis merupakan proses pembentukan pigmen melanin dalam melanosom oleh melanosit di lapisan basal epidermis yang melibatkan dua tahap yaitu sintesis melanosom (pembentukan melanosom, melanisasi melanosom, sekresi atau transfer melanosom) dan degradasi melanin.[22]

Melanin adalah penentu utama zat warna dari kulit, rambut dan mata. Dua jenis melanin yang disintesis dalam melanosom yaitu eumelanin dan feomelanin.[23]



Skema 2.1 Melanogenesis (Gillbro dan Olsson, 2011)[23]

L-tirosin hanya dapat diangkut ke melanosom dengan difusi difasilitasi. Konsentrasi L-tirosin untuk melanogenesis tergantung pada konversi asam amino L-fenilalanin oleh aktivitas intraseluler hidroksifenilalanin (PAH). L-fenilalanin secara aktif diangkut melalui faktor melanosomal.[23]

Asam amino L-tirosin dikatalisis menjadi L-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) oleh enzim tirosinase dan tirosinase hidroksilase isoenzim 1 (TH-1), kemudian terjadi pembentukan L-dopakuinon melalui oksidasi tirosin oleh enzim tirosinase.[23]

Selanjutnya akan terjadi beberapa reaksi :

1. DOPA-kuinon bereaksi dengan sistein membentuk sisteinil-dopa kemudian di konversi ke *quinoleimine*, *dihydrobenzothazine* alanin-hidroksil dan berpolimerisasi untuk feomelanin (polimer larut yang mengandung sulfur memberi warna kulit merah-kuning muda).[23,24]
2. Polimerasi DOPA-kuinon terhadap DOPA-*chrome* yang secara spontan dikonversi ke 5,6-*dihydroxyindole*-2-asam karboksilat melalui enzimatik oleh DOPA-*chrome tautomerase* (DCT), juga disebut sebagai protein terkait tirosinase-2 (TRP-2), selanjutnya terbentuk *indole-5,6-quinone carboxylic acid* melalui bantuan protein terkait tirosinase-1 (TRP-1) sehingga menghasilkan eumelanin (polimer tidak larut memberi warna kulit coklat.[23,24]
3. Polimerasi DOPA-kuinon terhadap DOPA-*chrome* yang membentuk 5,6-*dihydroxyindole* menjadi *indole-5,6-quinone* sehingga menghasilkan eumelanin (polimer tidak larut memberi warna kulit hitam).[23,24]

Ada dua protein yang berhubungan dengan tirosinase yaitu TRP-1 dan TRP-2 sekitar 40% homolog asam amino, berasal dari gen leluhur. TRP-1 dan TRP-2 berada dalam membran melanosom seperti tirosinase, berperan dalam aktivasi dan stabilitas tirosinase, sintesis melanosom, meningkat eumelanin atau rasio pheomelanin dan peran terhadap stres oksidatif karena efek peroksidase.[22,23]

Pembentukan Glutation tereduksi tinggi untuk eumelanin dan rendah untuk feomelanin. Oleh karena itu, ekspresi dan aktivitas fungsional enzim antioksidan seperti katalase, Glutation peroksidase, Glutation reduktase dan reduktase *thioredoxin* kemungkinan memodifikasi jalur melanogenik.[23]

Eumelanin memiliki kemampuan untuk menangkap oksigen dan karbon dari radikal bebas. Feomelanin tidak memiliki sifat yang sama dan bahkan bisa menjadi sumber untuk produksi radikal bebas ketika UV diradiasi.[23]

2.2 Melasma

2.2.1 Defenisi Melasma

Melasma dahulu dikenal dengan sebutan kloasma.[3,8,12] Melasma sering disebut dengan istilah "*mask of pregnancy*", *liver spots*, kloasma gravidarum dan kloasma virginum, namun istilah tersebut tidak dapat sepenuhnya menggambarkan karakteristik penyakit ini.[2,5,12]

Kloasma berasal dari bahasa Yunani, *chloazein*, yang berarti "menjadi hijau". *Melas*, juga berasal dari bahasa Yunani, yang berarti "hitam".[15] Oleh karena pigmentasi tidak pernah tampak berwarna hijau, melasma mempunyai arti yang lebih sesuai.[3,5,12]

Melasma adalah kelainan pada kulit yang mengalami hipermelanosis (melanoderma) yaitu peningkatan produksi pigmen melanin pada kulit maupun sel melanosit bertambah, umumnya simetris, berkonfluensi atau tersebar, berupa makula berwarna cokelat muda hingga cokelat tua, mengenai area yang terpajan sinar ultraviolet dengan tempat predileksi pada pipi, dahi, daerah atas bibir, hidung dan dagu.[2–5,8,12,15]

2.2.2 Epidemiologi

Melasma dapat mengenai semua ras terutama penduduk yang tinggal di daerah tropis. Pada umumnya melasma terjadi pada individu keturunan Hispanik dan Asia.[4,5,12] Melasma lebih umum pada pasien berkulit gelap (*Fitzpatrick* IV-VI).[3,5,12,9].

Melasma terutama dijumpai pada perempuan (90%), meskipun di dapat pula pada laki-laki (10%).[3] Di Indonesia perbandingan kasus wanita dan pria yaitu 24:1, terutama tampak pada wanita usia subur dengan riwayat langsung dalam intensitas yang lama terkena pajanan sinar matahari, pada usia 30-44 tahun merupakan insidensi terbanyak, kelainan ini dapat mengenai wanita hamil, wanita penggunaan kontrasepsi oral, pemakai kosmetik, pemakai obat-obatan dan lain-lain.[2,3,5,8,12,9]

2.2.3 Etiopatogenesis

Penyebab utama timbulnya melasma belum diketahui dan patogenesisnya masih belum jelas.[2,3,5,8,12,15] Beberapa faktor risiko yang dianggap berperan pada patogenesis melasma antara lain predisposisi genetik, pajanan radiasi sinar ultraviolet, faktor hormonal (kehamilan, penggunaan kontrasepsi hormonal), obat, ras, kosmestik, dan idiopatik,[3,8] inflamasi, *stem cell factor,* faktor neural, dan komponen vaskular,[15] kehamilan, penggunaan kontrasepsi oral, terapi pengganti estrogen, disfungsi ovarium, tumor ovarium, nutrisi, disfungsi tiroid, obat-obatan fototoksik, fototoksik, obat-obatan fotoalergik, dan epilepsi,[2,3,5] proses inflamasi kulit, dan steroid.[5] Faktor-faktor tersebut dapat mempengaruhi dan mengakibatkan terganggunya proses melanogenesis.[3,5,8,12,15]

2.2.4 Faktor Resiko

1. Predisposisi genetik

Dilaporkan adanya kasus keluarga sekitar 20-70%.[8] Pada tahun 2011, Kang *et al* melakukan penelitian transkriptomik dan melaporkan adanya modulasi ekspresi 279 gen pada lesi 12 pasien melasma. Gen terkait melanogenesis terdapat empat peningkatan ekspresi utama yaitu gen *TYRP1,* dan tiga modulator jalur *Wnt (Wnt5a, SFRP2, WIF1).* Pada tahun 2013, Kim *et al* menegaskan peran jalur penghantaran *Wnt* pada lesi melasma dengan menemukan penurunan ekspresi gen *Wnt inhibitory factor-1* (*WIF-1*) pada lesi melasma. Mereka menemukan bahwa terdapat penurunan regulasi ekspresi H19 lebih dari dua kali lipat pada lesi melasma. Penurunan transkripsi H19 membangun

struktur kultur campuran (melanosit-keratinosit) menginduksi melanogenesis dan mentransfer melanin ke keratinosit.[5,15]

2. Ras

Melasma banyak dijumpai pada ras seperti Latin (8,8%), Afrika-Amerika, Afrika-Karibia dan Asia dan insiden terbanyak dimiliki oleh wanita dengan tipe warna kulit yang lebih gelap (*Fitzpatrick* III-VI).[3–5,8,9,12]

Fitzpatrick membagi jenis kulit manusia berdasarkan kepekaannya terhadap sinar matahari menjadi 6 kelompok, yaitu :[25]

SPT	Sifat Kulit	Warna Kulit
I	Selalu terbakar, tanpa tanning	Putih pucat
II	Mudah terbakar, kadang tanning	Putih pucat
III	Kadang terbakar, tanning ringan/moderat	Putih
IV	Terbakar minimal sekali, selalu tanning	Sedikit cokelat
V	Tak pernah terbakar, selalu tanning	Cokelat
VI	Tak pernah terbakar, selalu tanning	Cokelat tua

Tabel 2.1 Pembagian Jenis Kulit Manusia Berdasarkan Kepekaannya Terhadap Sinar Matahari

3. Faktor endokrin

Melasma lebih banyak ditemui pada wanita, bertambah parah saat kehamilan, penggunaan kontrasepsi oral, terapi hormon pengganti paska menopause, mengarah pada pemikiran adanya peran hormon tertentu pada patogenesis melasma.[2,3,5,12,15]

Melasma timbul 1–24 bulan setelah dimulai meminum pil kontrasepsi oral yang mengandung estrogen dan progesteron.[3,8]

Selama kehamilan, terjadi peningkatan pigmentasi seperti *nevi* dan *ephelides* menjadi berwarna lebih gelap terjadi pada 90% wanita dan kebanyakan pada tipe kulit yang lebih gelap.[2] Melasma atau sering disebut topeng kehamilan terjadi pada 50% wanita hamil.[2,3,5,6]

Melasma biasanya meluas pada trimester ketiga kehamilan dimana terjadi peningkatan kadar estrogen, progesteron, dan *Melanosit Stimulating Hormone* (MSH). Pasien nullipara dengan melasma tidak memiliki peningkatan kadar estrogen atau MSH, tetapi mereka mungkin menunjukkan peningkatan kadar reseptor estrogen dalam lesi.[2,3,5,6]

Wanita paska menopouse yang diberikan progesteron menyebabkan timbulnya melasma.[3,5,12] Pasien melaporkan timbulnya melasma setelah episode stress dan gangguan afektif. Stres menginduksi melasma melalui *propiomelanocortins* seperti ACTH (*Adrenocorticotropic Hormone*) dan MSH.[12]

Hormon estrogen, progesteron, MSH, ACTH, LH (*Luteinizing Hormone*), FSH (*Follicle Stimulating Hormone*), *sphingolipids* plasenta, memperlihatkan peningkatan ukuran melanosit disertai peningkatan enzim tirosinase, dopa-*chrome* tautomerase serta mengaktivasi reseptor melanokortin di melanosit yang menginduksi melanogenesis.[5,8,12]

Pada lesi melasma ditemukan ekspresi reseptor estrogen yang lebih tinggi. Ikatan estradiol dengan reseptor estrogen menyebabkan meningkatnya ekspresi reseptor *melanocortin*-1 (MCR1) pada melanosit sehingga proses melanogenesis meningkat. Dari dua jenis reseptor estrogen yaitu reseptor dan , ekspresi reseptor pada sel keratinosit lesi melasma lebih dominan dibandingkan dengan reseptor .[15]

4. Paparan sinar ultraviolet

Pajanan matahari menjadi faktor pemicu munculnya melasma serta eksaserbasi melasma.[5,9,15] Hal tersebut merupakan efek pajanan sinar ultraviolet (UV) terhadap melanosit, seringnya melasma timbul pada area kulit yang terpajan matahari, bertambah berat seiring dengan meningkatnya intensitas pajanan sinar matahari.[5,15]

Panjang gelombang dari radiasi sinar matahari yang paling berisiko dalam pencapaiannya ke bumi adalah UV-A dengan panjang gelombang 320-400 nm dan UV-B dengan panjang gelombang 290-320 nm.[3,12] Spektrum sinar matahari ini merusak gugus sulfihidril di epidermis yang merupakan penghambat enzim tirosinase dengan mengikat ion Cu dari enzim tersebut. Sinar UV menyebabkan enzim tirosinase tidak dihambat lagi sehingga memicu proses melanogenesis.[8]

Peroksidasi lipid membran sel akibat pajanan UV juga menyebabkan terbentuknya radikal bebas yang menstimulasi melanosit untuk memproduksi melanin. Radiasi UV meningkatkan produksi berbagai sitokin kreatinosit, contohnya hormon interleukin-1, endotelin-1, MSH dan ACTH yang akan terikat pada reseptor melanokortin-1 yang merangsang aktivitas enzim *tirosinase* sehingga terjadi peningkatan produksi melanin oleh melanosit intraepidermal.[3,5,12,15]

5. Obat-obatan

Obat-obatan yang menimbulkan hiperpigmentasi pada melasma antara lain obat antikonvulsan seperti difenil hidantoin, dilantin, fenitoin dan barbiturate; obat-obat psikotropik seperti fenotiazin, klorpromazin; amiodaron, sulfonilurea, tetrasiklin, minosiklin, klorokuin, sitostatika, logam berat, arsen inorganik, anti malaria, merkuri, ibuprofen dan sulfonamid, merupakan obat-obat yang ditimbun di lapisan dermis bagian atas dan secara kumulatif dapat merangsang melanogenesis yang menyebabkan timbulnya melasma.[8,12,5] Pengobatan *diethylstilbestrol* untuk kanker prostat dilaporkan menimbulkan melasma.[3] Obat-obatan fototoksik dan Obat-obatan fotoalergik.[2,3]

6. Kosmetik

Pemakaian kosmetika yang mengandung parfum, zat pewarna, atau bahan-bahan tertentu dapat menyebabkan fotosensitivitas yang dapat mengakibatkan timbulnya hiperpigmentasi pada wajah, jika terpajan sinar matahari.[8]

7. Riwayat penyakit lain

Beberapa pasien juga melaporkan timbulnya melasma setelah episode stress dan gangguan afektif seperti depresi.[3,12] Dilaporkan kasus seorang pria di Prancis dengan hipogonadisme terjadi melasma pada wajahnya.[5] Disfungsi ovarium, tumor ovarium, disfungsi tiroid, epilepsi telah dilaporkan menimbulkan melasma.[2,3]

Hypermelanosis wajah sekunder untuk gangguan sistemik terdapat pada penyakit *Addison, hemochromatosis*, dan porfiria kutanea tarda. Melanogenik dari peningkatan kadar darah peptida hipofisis tertentu terlibat dalam patogenesis hipermelanosis pada penyakit *Addison*. Pigmentasi kulit pada penyakit *hemochromatosis* ditandai dengan batu tulis abu-abu atau warna abu-abu kecoklatan yang melibatkan paling sering terkena matahari daerah, seperti wajah dan punggung tangan. Pada penyakit porfiria kutanea tarda merupakan hiperpigmentasi wajah dalam diagnosis diferensial melasma.[12]

Dalam literatur dan penelitian sebelumnya disebutkan bahwa, melasma dapat dijumpai pada penyakit kronis tertentu, seperti TBC, *schistosomiasis*, dan malaria. Diduga aktivitas *Retikulo Endhotelial System (*RES*)* berbanding terbalik dengan korteks adrenal. Stimulasi *Retikulo Endhotelial System (*RES*)* pada infeksi kronis menyebabkan menurunnya aktivitas korteks adrenal, yang akhirnya meningkatkan pigmentasi kulit.[26]

8. Usia

Melasma jarang terjadi sebelum pubertas dan paling sering terjadi pada wanita sekama masa reproduksi.[2,3,5,8,9,12,14] Insidensi terbanyak pada usia 30-44 tahun. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh perubahan keseimbangan faktor estrogen, paparan sinar matahari, dan sintesis melanin yang berlebihan.[5,8,9,12]

9. Pekerjaan

Melasma banyak menyerang penderita yang pekerjaannya sering terpapar dengan sinar matahari tanpa alat pelindung diri contohnya pekerja luar ruangan.[5,26]

2.2.5 Gambaran Klinis dan Klasifikasi

Gambaran klinis lesi melasma pada kulit berupa makula berwarna cokelat muda atau cokelat tua berbatas tegas dengan tepi tidak teratur di area yang sering terpapar sinar ultraviolet, warna keabu-abuan atau kebiruan terutama pada tipe dermal.[5,8,12,15]

Gambar 2.2 Melasma tipe Malar[26]

Terdapat beberapa jenis melasma ditinjau dari gambaran klinis, pemeriksaan histopatologik, dan pemeriksaan dengan sinar *wood*.[8]

Berdasarkan gambaran klinisnya, melasma dapat diklasifikasikan menjadi 3 tipe, yaitu:[2,8,12]

a. Bentuk sentrofasial meliputi daerah dahi, hidup, pipi bagian medial, bawah hidung, serta dagu (63%).
b. Bentuk malar meliputi daerah hidung dan pipi bagian lateral (21%).
c. Bentuk mandibular meliputi daerah mandibula (16%).

Berdasarkan pemeriksaan dengan sinar *wood*, melasma dapat diklasifikasikan menjadi 4 tipe, yaitu :[8,12]

a. Tipe epidermal : umumnya lebih kontras antara melasma dengan kulit sekitarnya.
b. Tipe dermal : kontras kurang nyata antara melasma dengan kulit sekitarnya.
c. Tipe campuran : terdapat bagian yang kontras dan bagian yang tidak kontras.
d. Tipe tidak jelas : dengan sinar *wood* lesi menjadi tidak jelas, sedangkan dengan sinar biasa jelas terlihat (pada kulit tipe IV).

Berdasarkan pemeriksaan histopatologik, sesuai dengan letak pigmennya, melasma dapat diklasifikasikan menjadi 3 tipe, yaitu:[3,8]

a. Tipe epidermal : pada umumnya berwarna coklat, melanin terutama terdapat di lapisan basal dan suprabasal, kadang-kadang di seluruh lapisan stratum korneum dan stratum spinosum.
b. Tipe dermal : biasanya berwarna coklat kebiruan, terdapat makrofag bermelanin di sekitar pembuluh darah dalam dermis bagian atas dan bawah, pada dermis bagian atas terdapat fokus-fokus infiltrat.
d. Tipe campuran : dapat dijumpai dua keadaan tersebut.

2.2.6 Diagnosis dan Pembantu Diagnosis

Diagnosis melasma ditegakkan hanya dengan pemeriksaan klinis berupa gejala klinis dari melasma dan dilakukan pemeriksaan penunjang untuk menentukan tipe melasma dengan pemeriksaan sinar *wood* serta pemeriksaan histopatologik.[5,8,12]

Pembantu diagnosis berdasarkan pemeriksaan penunjang berupa : pemeriksaan sinar *wood*, mikroskop elektron serta pemeriksaan histopatologik.[8]

a. Pemeriksaan histopatologik, terdapat dua tipe hipermelanosis :[3,8,12]
   1. Tipe epidermal : melanin terutama terdapat di lapisan basal dan suprabasal, kadang-kadang di seluruh stratum spinosum sampai statum korneum; terdapat sel-sel melanosit yang padat mengandung melanin, sel-sel lapisan basal dan suprabasal, juga terdapat pada keratinosit dan sel-sel stratum korneum.
   2. Tipe dermal : terdapat makrofag bermelanin di sekitar pembuluh darah pada dermis bagian atas dan bawah, pada terdapat fokus-fokus infiltrat pada dermis bagian atas.

b. Pemeriksaan mikroskop elektron

   Gambaran ultrastruktur melanosit dalam lapisan basal memberi kesan aktivitas melanosit meningkat.

c. Pemeriksaan dengan sinar *wood* [2,8,12]
   1. Tipe epidermal : warna lesi tampak lebih kontras
   2. Tipe dermal : warna lesi tidak bertambah kontras
   3. Tipe campuran : lesi ada yag bertambah kontras ada yang tidak.
   4. Tipe tidak jelas : dengan sinar *wood* lesi menjadi tidak jelas, sedangkan dengan sinar biasa jelas terlihat.

2.2.7 Diagnosis Banding

Diagnosis banding dari melasma yaitu penyakit kelainan hiperpigmentasi. Melasma dapat didiagnosis banding dengan hiperpigmentasi paska inflamasi, efelid, solar lentigo, lentigo simpleks, *nevus ota*, *acquired bilateral naevus of ota-like macules*, *erythromelanosis follicularis faciei*, *poikiloderma of civatte*, *Riehl's melanosis*, liken planus pigmentosus, *ochronosis*, *erythema dyschromicum pertans (ashy dermatosis), diskoid lupus erythematosus* (DLE), *acanthosis nigricans*, dermatitis *phototoxic, phytophotodermatosis*, mendera dermatosis, *drug induced photosensitivity*, *becker nevus*, makula amiloidosis*, argryria.*[3,5,12]

2.2.8 Penatalaksanaan

Pengobatan melasma cukup lama, pengobatan dan perawatan kulit yang teratur pada melasma bersifat residif sehingga dibutuhkan kerjasama yang baik antara penderita dan dokter yang menanganinya supaya mengurangi nilai kekambuhan.[8]

A. Pengobatan

1. Pengobatan secara topikal

a. Hidrokuinon[2,3,12]

Hidrokuinon bekerja dengan cara menghambat konversi dari DOPA (Dihidroksifenilalanin) terhadap melanin dengan menghambat aktivitas dari enzim tirosinase. Hidrokuinon yang dipakai untuk terapi melasma yaitu konsentrasi 2-5%. Krim tersebut dipakai pada malam hari disertai tabir surya pada siang hari. Umumnya tampak perbaikan dalam 6-8 minggu dan dilanjutkan sampai 6 bulan. Efek samping berupa dermatitis kontak iritan atau alergik. Setelah penghentian penggunaan hidrokuinon sering terjadi kekambuhan.[8]

b. Asam retinoat atau tretinoin[3,12]

Asam retinoat 0,1% terutama digunakan sebagai terapi tambahan atau terapi kombinasi. Krim tersebut juga dipakai pada malam hari karena pada siang hari dapat terjadi fotodegradasi.

Kini asam retinol dipakai sebagai monoterapi. Efek samping berupa eritema, deskuamasi, dan fotosensitasi.[8]

c. Asam azeleat[2,3,12]

Pengobatan dengan asam azeleat 20% selama 6 bulan memberikan hasil yang baik. Efek sampingnya berupa rasa panas, dan gatal.[8]

2. Pengobatan secara sistemik

a. Asam askorbat / Vitamin C[12]

Asam Askorbat/Vitamin C memiliki efek mengubah melanin bentuk oksidasi menjadi melanin bentuk reduksi yang berwarna lebih cerah dan mencegah pembentukan melanin dengan mengubah DOPA-kuinon menjadi DOPA.[8]

b. Glutation

Glutation bentuk reduksi adalah senyawa sulfihidril (SH), berpotensi menghambat pembentukan melanin dengan jalan bergabung dengan kuprum dari tirosinase.[8]

3. Tindakan khusus

a. Pengelupasan kimiawi (*chemical peels)*[2,3,12]

Pengelupasan kimiawi dilakukan dengan mengoleskan asam glikolat 50-70% selama 4-6 menit, setiap 3 minggu selama 6 kali. Sebelum dilakukan pengelupasan kimiawi diberikan krim asam glikolat 10% selama 14 hari.[8]

b. Bedah laser[2,3,12]

Bedah laser dengan menggunakan laser *Q-switched* Ruby dan laser Argon, akan tetapi kekambuhan juga dapat terjadi.[8]

B. Pencegahan

1. Meminimalisir paparan sinar UV

Penderita diharuskan menghindari pajanan langsung sinar ultraviolet terutama antara pukul 09.00 - 15.00. Sebaiknya jika keluar rumah menggunakan payung atau topi yang lebar untuk melindungi kulit dari sinar matahari dan menggunakan tabir surya

yang pemakaiannya dianjurkan 30 menit sebelum terpajan sinar matahari. Ada dua macam tabir surya yang dikenal, yaitu tabir surya fisis dan tabir surya kimiawi. Tabir surya fisis adalah bahan yang dapat memantulkan atau menghamburkan ultraviolet, misalnya titanium dioksida, seng oksida, kaolin, sedangkan tabir surya kimiawi adalah bahan yang menyerap ultraviolet. Tabir surya kimiawi ada dua jenis yaitu yang mengandung PABA (*Para Amino Benzoic Acid*) atau derivatnya, misalnya *octil* PABA; yang tidak mengandung PABA, misalnya bensofenon, sinamat, salisilat, dan antranilat.[5,8,12]

2. Menghilangkan faktor penyebab melasma

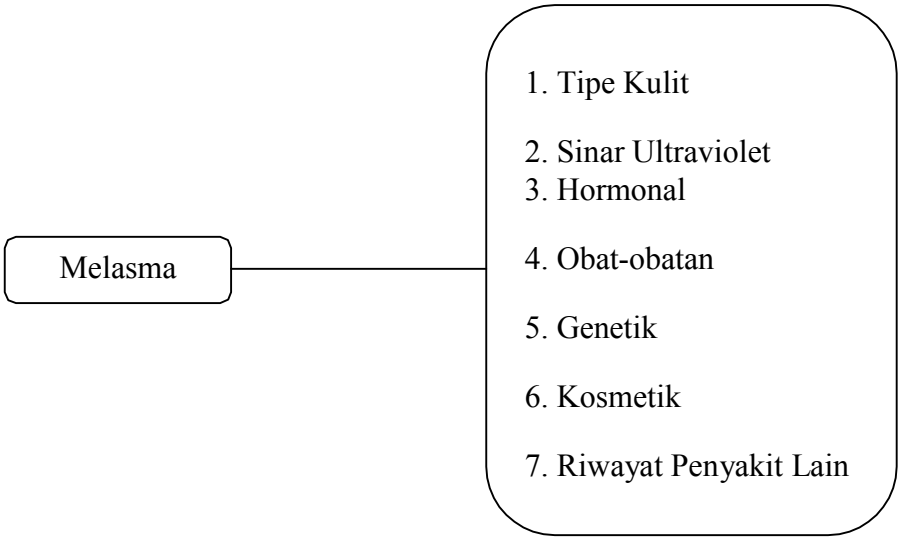
Menghentikan pemakaian alat kontrasepsi oral, menghentikan pemakaian kosmetika yang berwarna atau mengandung parfum, mencegah penggunaan obat seperti hidantoin, sitostatika, obat antimalaria dan minosiklin.[8]

2.2.9 Prognosis

Melasma tidak memiliki keterkaitan pada mortalitas atau morbiditas. Tidak ada kasus transformasi maligna yang dilaporkan dan belum dikaitkan dengan peningkatan resiko melanoma atau keganasan lainnya.[3]

Sehingga prognosis melasma pada umumnya baik, dengan terapi yang adekuat, kerjasama yang baik antara dokter-pasien dan menghindari faktor-faktor resiko terjadinya melasma.[8]

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

BAB III
METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan pendekatan *cross sectional*.

3.2 Tempat dan Waktu

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSU Royal Prima dan Poliklinik Kulit dan Kelamin Murni Teguh Memorial Hospital Kota Medan.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2018 - Januari 2019.

3.3 Populasi Penelitian

3.3.1 Populasi Umum

Seluruh penderita melasma.

3.3.2 Populasi Terjangkau

Penderita melasma yang berobat ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSU Royal Prima dan Murni Teguh Memorial Hospital Kota Medan pada bulan Desember 2018 - Januari 2019.

3.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

3.4.1 Sampel

Penderita melasma yang berobat ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSU Royal Prima dan Murni Teguh Memorial Hospital Kota Medan pada bulan Januari 2019 yang memenuhi kriteria inklusi.

3.4.2 Cara Pemilihan Sampel

Pemilihan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan metode *total sampling.*

3.5 Kriteria Inklusi dan Ekslusi

3.5.1 Kriteria Inklusi

1. Berusia ³ 18 tahun.
2. Responden yang bersedia mengikuti penelitian dengan mengisi *informed consent* yang telah disediakan.

3.5.2 Kriteria Ekslusi

1. Tidak ada kriteria ekslusi.

3.6 Metode Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan adalah data primer yang diperoleh melalui kuesioner pada pasien melasma yang berobat ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSU Royal Prima dan Murni Teguh Memorial Hospital Kota Medan pada bulan Desember 2018 - Januari 2019.

3.7 Cara Kerja

a. Peneliti meminta izin permohonan pelaksanaan penelitian kepada Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan
b. Peneliti memberikan pejelasan kepada pasien melasma yang telah terdiagnosis oleh Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSU Royal Prima Jl. Ayahanda No. 68A Medan dan RS Murni Teguh Memorial Hospital Jl. Jawa No. 2 Medan untuk menjelaskan identitas diri, judul, manfaat serta tujuan penelitian kepada responden.
c. Responden yang bersedia ikut dalam penelitian dipersilahkan untuk menandatangani *informed consent.*
d. Peneliti menjelaskan cara pengisian kuesioner
e. Pasien yang telah menandatangani *informed consent* dipersilahkan untuk mengisi jawaban atas pertanyaan dari kueisioner yang berisi tentang faktor-faktor risiko timbulnya melasma.
f. Menganalisis data untuk memperoleh hasil penelitian.

3.8 Variabel Penelitian

3.8.1 Variabel Bebas

Faktor-faktor risiko timbulnya melasma yaitu paparan sinar matahari, hormonal, obat-obatan, faktor genetik, kosmetik, riwayat penyakit lain.

3.8.2 Variabel Terikat

Penderita melasma di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSU Royal Prima dan Murni Teguh Memorial Hospital Kota Medan pada bulan Desember 2018 - Januari 2019.

3.9 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Defenisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Pengukuran	Skala Data
Melasma	Hipermelanosis yang umumnya simetris berupa makula hiperpigmentasi yang tidak merata berwarna coklat muda sampai coklat tua, mengenai area wajah.	Diagnosis dari Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin.	1. Ya 2. Tidak	Nominal
Paparan sinar matahari	Lamanya pasien terpaparnya dengan sinar matahari secara langsung antara pukul 09.00 -	Kuesioner	1. £1 Jam 2. 1-2 Jam 3. 3-4 Jam 4. 4-5 Jam 5. 5-6 Jam	Numerik

	15.00 wib, yang tidak di bawah naungan peneduh.			
Hormonal	Dinyatakan dari riwayat kehamilan dan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal.	Kuesioner	1. Ya 2. Tidak	Nominal
Obat-obatan	Penggunaan obat-obatan yang mengakibatkan hiperpigmentasi seperti obat antikonvulsan, obat psikotropik, amiodaron, sulfonilurea, tetrasiklin, minosiklin, klorokuin, sitostatika, logam berat, arsen inorganik, anti malaria, merkuri, ibuprofen, sulfonamid dan obat *diethylstilbestrol*	Kuesioner	1. Ya 2. Tidak	Nominal

Genetik	Adanya riwayat anggota keluarga lain yang menderita melasma.	Kuesioner	1. Ya 2. Tidak	Nominal
Kosmetik	Suatu bahan berupa Krim, Bedak Tabur, Bedak Padat, Salep, Toner, *Sun Block* yang dipakai oleh responden.	Kuesioner	1. Ya 2. Tidak	Nominal
Riwayat penyakit lain	Pada orang yang sedang menderita penyakit penyebab melasma seperti depresi, hipogonadisme, disfungsi ovarium, tumor ovarium, disfungsi tiroid, epilepsi, penyakit *addison*, *hemochromatosis*, porfiria kutanea tarda, TBC, *schistosomiasis*	Kuesioner	1. Ya 2. Tidak	Nominal

dan malaria.

3.10 Pengolahan dan Analisis Data

Data yang dikumpulkan berupa data primer yang diperoleh dari kuesioner dan wawancara langsung kepada responden penderita melasma kemudian dimasukkan dalam tabel-tabel frekuensi sesuai dengan variabel yang akan diteliti, diolah dengan program lunak komputer, kemudian dijelaskan dengan pendekatan deskriptif.