

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1.Latar belakang

Melasma adalah hipermelanosis didapat, berupa bercak yang tidak teratur, berwarna coklat muda sampai coklat tua, dan mengenai daerah yang sering terpajan sinar ultraviolet.<sup>1</sup> Bercak terlihat di atas bibir, hidung, pipi, dagu, dahi kadang-kadang di leher, dan juga dapat mengenai dada dan bagian dorsal lengan. Melasma biasanya berbentuk iregular, sering berbatas tegas, pigmentasi terang sampai coklat kehitaman.<sup>2,3</sup>

Secara epidemiologi melasma ditemukan pada semua ras, dan berdasarkan data lebih sering mengenai perempuan daripada laki-laki sebanyak hampir 90% kasus dengan rentang usia terbanyak 30-50 tahun, namun insiden pasti melasma tidak diketahui.<sup>1-3</sup> Melasma banyak dijumpai di daerah tropis, termasuk Indonesia, dengan insiden bervariasi pada populasi yang berbeda.<sup>4-9</sup> Insiden terbanyak dimiliki oleh beberapa ras seperti Latin, Afrika-Amerika, Afrika-Karibia dan Asia.<sup>9</sup> Angka prevalensi yang pasti pada setiap negara belum diketahui,<sup>9</sup> sekitar 5-6 juta perempuan Amerika Serikat menderita melasma,<sup>1-3</sup> sedangkan prevalensi melasma di Asia Tenggara mencapai 40% pada perempuan dan 20% pada laki-laki.<sup>10</sup>

Perbandingan kasus melasma di India pada perempuan dan laki-laki adalah 4:1, sedangkan di Malaysia adalah 6:1.<sup>11</sup> Penelitian di Singapura mendapatkan rasio melasma antara perempuan dan laki-laki adalah 21:1,<sup>12</sup> di Indonesia sendiri perbandingan kasus melasma antara perempuan dan laki-laki adalah 24:1.<sup>3,4</sup> Insiden melasma pada perempuan dari tahun 2012 – 2014 di Poliklinik Kulit dan Kelamin

RSUP Dr.M.Djamil Padang adalah sebanyak 129 kasus (0.095%) dari 1.355 kunjungan pasien di Divisi Dermatologi Kosmetik (non-publikasi).

Melasma merupakan salah satu penyakit kulit dalam bidang dermatologi kosmetik yang memiliki pengaruh terhadap kualitas hidup dalam segi psikosial dan emosional.<sup>13-16</sup> Terdapat korelasi antara derajat keparahan melasma dengan kualitas hidup pasien dengan melasma.<sup>17-19</sup> Melasma dengan derajat keparahan yang lebih besar dapat mempengaruhi prognosis sehingga terdapat kecenderungan penyakit ini menjadi sulit diobati dan diperlukan penatalaksanaan yang relatif lebih lama dan mahal.<sup>20,21</sup> Terapi melasma yang relatif sulit juga berpengaruh pada tingginya insiden melasma.<sup>11</sup>

Etiologi melasma masih belum diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa faktor yang berperan dalam patogenesis melasma di antaranya paparan radiasi ultraviolet, predisposisi genetik, kehamilan, pemakaian kontrasepsi oral, terapi sulih hormon, kosmetik, obat-obat yang bersifat fototoksik, obat antikonvulsan, dan faktor endokrin yang berkaitan dengan kelainan tiroid.<sup>1,22-26</sup> Kelainan tiroid diketahui melibatkan seluruh sistem organ tubuh dan tidak terkecuali kulit. Baik hipertiroidisme maupun hipotiroidisme menyebabkan perubahan struktur dan fungsi pada kulit.<sup>26-28</sup>

Patogenesis terjadinya melasma adalah terdapat peningkatan sintesis melanin.<sup>1-3</sup> Proses ini ditandai dengan adanya perubahan pigmentasi dimana salah satu patogenesisnya dapat terjadi di bawah kontrol hormonal. Salah satu hormon yang memiliki kontrol terhadap melanogenesis adalah hormon tiroid yang termasuk dalam kelompok hormon endokrin.<sup>29,30</sup> Kulit merupakan target hormon tiroid yang memiliki peran penting meregulasi homeostasis epidermal. Kadar normal hormon

tiroid diperlukan untuk homeostasis, fungsi dan regenerasi epidermal yang efisien. Mekanisme aksi dari hormon tiroid penting pada keseimbangan antara proliferasi dan diferensiasi keratinosit dalam kondisi normal maupun patologis.<sup>31</sup>

Mekanisme aksi dari hormon tiroid pada kulit dimediasi oleh reseptor hormon tiroid pada keratinosit dan melanosit, fibroblas dermal, dan fibroblas papila dermis.<sup>31-36</sup> Melanosit epidermal mensintesis pigmen melanin melalui proses enzimatik. Enzim yang bertanggung jawab dalam proses melanogenesis adalah tirosinase dan peroksidase. Tirosinase mengkatalisa hidroksilasi asam amino *tyrosine* menjadi *3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA)* lalu dioksidasi menjadi *dopaquinone* oleh tirosinase kemudian terbentuk *5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid (DHICA)* dan/atau *5,6-dihydroxyindole (DHI)* melalui proses autooksidasi. Kedua *indole* ini akan terpolimerasi dan membentuk pigmen eumelanin. Enzim peroksidase juga memiliki peran penting dalam proses konversi *tyrosine* menjadi melanin yang mengkatalisa kedua *5,6-dihydroxyindole* melalui proses oksidatif. Enzim ini juga memiliki peranan dalam sintesis feomelanin.<sup>37</sup> Hormon tiroid bekerja pada proses melanogenesis ini karena hormon tiroid menstimulasi konsumsi oksigen epidermal pada proses oksidasi melanogenesis melalui jalur peroksidase.<sup>38,39</sup>

Keterlibatan enzim peroksidase dalam polimerisasi melanogenesis yang dapat menyebabkan hiperpigmentasi khususnya melasma, inhibisi terhadap enzim ini dapat menimbulkan hipopigmentasi dengan mengurangi rasio polimerisasi eumelanin. Terapi topikal yang relatif baru untuk tatalaksana melasma saat ini adalah penggunaan krim *methimazole 5%*. *Methimazole (1-methyl-2-*

*mercaptoimidazole: MMI*) merupakan obat antitiroid golongan tionamid yang bekerja dengan cara menghambat peroksidase dalam proses melanogenesis.<sup>40</sup>

Selain proses enzimatik dalam melanogenesis, pigmentasi kulit juga dihasilkan dari proporsi distribusi melanin di sekitar keratinosit.<sup>29</sup> Gangguan sintesis melanin atau melanogenesis dapat menyebabkan kondisi patologis defek pigmentasi dengan atau tanpa perubahan jumlah melanosit.<sup>41,42</sup> Peningkatan ketahanan melanosom dalam keratinosit juga merupakan salah satu mekanisme lain sebagai penyebab timbulnya melasma.<sup>4</sup>

Pigmen melanin disintesis dan dideposit di dalam melanosom yang merupakan organel spesifik yang diproduksi oleh melanosit. Melanosom ditransfer dari melanosit ke keratinosit di epidermis.<sup>41</sup> Pada epidermis normal, keratinosit mengalami regenerasi secara terus-menerus secara bertahap (diferensiasi epidermal).<sup>42</sup> Diferensiasi yang terjadi pada keratinosit di epidermis menyebabkan degradasi melanosom, namun beberapa melanosom ada yang tetap intak dan bertahan pada korneosit.<sup>43</sup> Secara normal epidermis memiliki kemampuan *turnover* dan deskuamasi,<sup>44</sup> namun pada keadaan hipotiroidisme, kemampuan *turnover* dan deskuamasi menurun sehingga menyebabkan melanosom bertahan lebih lama dalam keratinosit.<sup>32,34</sup>

Hormon *triiodothyronine* (T3) merangsang dan memediasi inhibisi pertumbuhan keratinosit epidermis dan fibroblas.<sup>32</sup> Proliferasi kulit dirangsang oleh T3 secara langsung dengan mengaktifkan *plasminogen activator gene*.<sup>45</sup> Hormon ini juga menghambat aktivitas tirosinase basal dan sintesis melanin pada level transkripsi melanin.<sup>46</sup> Apabila terjadi hipotiroidisme, proliferasi keratinosit dan

diferensiasi epidermis akan menurun dan dapat menyebabkan terjadinya melasma oleh karena peningkatan ketahanan melanosom dalam keratinosit.<sup>32</sup>

*Thyroid stimulating hormone* (TSH) akan diaktifkan apabila terdapat defisiensi hormon tiroid dalam sirkulasi sehingga sintesis hormon TSH akan meningkat.<sup>47-49</sup> Kulit merespon stimulasi TSH dengan cara meningkatkan ekspresi *cyclic AMP* (cAMP).<sup>33</sup> Pada kulit, sinyal transduksi terhadap reseptor di melanosit berkaitan dengan cAMP yang secara optimal meregulasi melanogenesis.<sup>50,51</sup> *Cyclic AMP* merupakan mediator esensial terhadap efek hormon pada proliferasi dan diferensiasi sel, oleh karena itu TSH yang meningkat dapat menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel target.<sup>51</sup>

Hipotiroidisme didefinisikan sebagai keadaan dimana sirkulasi hormon tiroid mengalami insufisiensi atau sel target (tiroid) menjadi resisten terhadap aktivitas hormon tiroid.<sup>52</sup> Kulit merupakan tempat utama untuk deiodinasi perifer dari *thyroxine* (T4) ke T3.<sup>45</sup> Apabila terjadi hipotiroidisme, dimana kadar T3 dan T4 menurun, *feedback negative loop* pada hipotalamus dan kelenjar pituitari di otak akan aktif dan merangsang pembentukan TRH kemudian kadar TSH akan meningkat dan memproduksi pro-hormon T4 dan bentuk aktif T3.<sup>32,53</sup>

Penilaian kadar T3 dan TSH serum merupakan indikator yang berguna untuk menentukan status hipotiroidisme dan secara klinis konsentrasi TSH serum merupakan indikator sensitif terhadap disfungsi tiroid. Apabila fungsi tiroid abnormal, kadar TSH serum akan berubah bahkan pada kondisi subklinis.<sup>54</sup> Kadar TSH serum yang melampaui 2,5  $\mu\text{IU/ml}$  disebut sebagai hipotiroidisme subklinis. Hipotiroidisme secara klinis didefinisikan sebagai status endokrin dengan nilai kadar TSH  $> 4,0 \mu\text{IU/L}$ ; T3  $< 1,2 \text{ nmol/L}$ .<sup>52</sup>

Hubungan hormon tiroid dengan kejadian melasma sudah lama diteliti,<sup>55</sup> namun hubungan antara keduanya sangat kompleks dan hanya terdapat sedikit penelitian mengenai hal ini.<sup>56</sup> Luthfi RJ, dkk. (Argentina, 1985) melakukan penelitian terhadap perempuan tidak hamil dengan melasma dan menemukan kejadian melasma 4x lipat lebih tinggi pada pasien dengan kelainan tiroid.<sup>57</sup> Kiani A, dkk. (Iran, 2006) mengevaluasi hubungan antara melasma dengan kelainan tiroid pada suatu penelitian *case-control* pada 45 orang pasien melasma dan 45 orang pasien non-melasma sebagai kontrol. Terdapat 37.8% pasien melasma dan 11.1% pasien kontrol yang memiliki kelainan tiroid walaupun nilai rerata kadar serum TSH tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara pasien dan kontrol, namun terdapat hubungan yang signifikan antara melasma dan kelainan tiroid terutama hipotiroidisme.<sup>58</sup>

Dogra A, dkk. (India, 2006) menemukan adanya kelainan pigmentasi pada 12 pasien (37.5%) dari 32 pasien dengan hipotiroidisme.<sup>26</sup> Haritha S, dkk. (India, 2013) menemukan 9 orang dari 63 penderita hipotiroidisme (14,28%) yang mengalami melasma.<sup>28</sup> Berbanding terbalik dengan penelitian yang dilakukan oleh Niepomniscze H, dkk. (Argentina, 2001) menemukan kejadian melasma pada 6 orang dari total 12 pasien dengan hipertiroidisme.<sup>59</sup>

Penelitian lain dilakukan oleh Yazdanfar A, dkk. (Iran, 2010) mendapatkan hasil penelitian bahwa terdapat perbedaan yang tidak signifikan terhadap rendahnya nilai rerata T3 dan T4 dan peningkatan kadar TSH pada kelompok yang diteliti dibandingkan dengan kontrol.<sup>23</sup> Kavya M (India, 2014) mendapatkan 5 orang dengan hipotiroidisme pada total 36 pasien melasma,<sup>60</sup> sedangkan Shankar (India,

2014) mendapatkan 11% pasien dengan kelainan tiroid pada 331 pasien melasma yang diteliti.<sup>11</sup>

Penelitian terbaru dilakukan oleh Mogaddam MR, dkk. (Iran, 2015) dan didapatkan hasil peningkatan nilai TSH pada 13 orang (18,5%), hipotiroidisme pada 12 orang (17,1%), hipertiroidisme pada 1 orang (1,4%) dibandingkan dengan kontrol dari 70 pasien melasma yang diteliti.<sup>61</sup> Talae R, dkk. (Iran, 2015) melakukan penelitian terhadap 102 pasien melasma dan mendapatkan hasil T3 dan T4 dalam batas normal, nilai TSH lebih tinggi secara signifikan ( $p=0,013$ ) dibandingkan dengan kontrol.<sup>56</sup>

Derajat keparahan melasma dapat diukur menggunakan *melasma area and severity index (MASI)*.<sup>62,63</sup> Pengujian validitas menunjukkan bahwa skala MASI mampu memberikan perkiraan angka yang tepat dari keparahan melasma.<sup>64</sup> Skor MASI merupakan skala kuantitatif yang cukup tepat dalam menilai melasma.<sup>62,65</sup> Namun hingga saat ini belum ada alat baku yang digunakan dalam sistem klasifikasi evaluasi warna kulit.<sup>65</sup>

Penelitian serupa belum pernah dilakukan di Indonesia, dimana penulis tertarik untuk meneliti hubungan antara kadar T3 dan TSH serum dengan derajat keparahan melasma oleh karena belum ada nilai baku kadar T3 dan TSH serum pada pasien melasma. Penelitian ini menggunakan MASI untuk menilai derajat keparahan melasma, dan *electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA)* untuk mengukur kadar hormon T3 dan TSH dalam serum.

## 1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan uraian di atas, masalah dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Berapakah kadar hormon T3 dan TSH serum pada berbagai derajat keparahan melasma di RSUP Dr.M.Djamil Padang?
2. Apakah ada hubungan antara kadar hormon T3 dan TSH serum dengan derajat keparahan melasma?

## 1.3. Tujuan penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Membuktikan adanya hubungan antara kadar T3 dan TSH serum dengan derajat keparahan melasma.

### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui nilai rerata kadar hormon T3 dan TSH serum pasien berdasarkan derajat keparahan melasma di RSUP Dr.M.Djamil Padang.
2. Membuktikan adanya hubungan antara kadar hormon T3 dan TSH serum dengan derajat keparahan melasma.

## 1.4 Manfaat penelitian

Dengan dilaksanakannya penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat pada:

1. Untuk kepentingan ilmu pengetahuan:
  - Menambah ilmu pengetahuan mengenai hubungan kadar hormon T3 dan TSH serum dengan derajat keparahan melasma.

2. Untuk kepentingan praktisi:

- Menambah ilmu pengetahuan mengenai etiopatogenesis melasma yang berhubungan dengan kelainan hormon T3 dan TSH.
- Sebagai data dasar nilai rerata hormon T3 dan TSH serum pada berbagai derajat keparahan melasma dan hubungannya dengan derajat keparahan melasma pada penelitian selanjutnya.

3. Untuk kepentingan masyarakat:

- Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan penjelasan kepada masyarakat bahwa penyebab melasma salah satunya adalah kekurangan hormon tiroid sehingga perlu dilakukan pemeriksaan fungsi tiroid pada pasien melasma.

