

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Melasma merupakan kelainan didapat berupa gangguan melanogenesis dengan gambaran klinis berupa bercak kecoklatan, pinggir yang tidak teratur, biasanya simetris, paling sering pada wajah dan mengenai daerah yang sering terpapar sinar ultraviolet. Bercak biasanya terlihat diatas bibir, hidung, pipi, dagu, dahi, kadang-kadang dileher, dan juga dapat mengenai dada dan bagian dorsal lengan.<sup>1,2</sup>

Secara epidemiologi melasma ditemukan pada semua ras, lebih banyak pada perempuan usia 30-50 tahun, namun insiden pasti melasma tidak diketahui. Insiden terbanyak pada ras Asia timur (Jepang, Korea, Cina), India, Pakistan, Timur tengah, Mediterania–Afrika, Hispanik dan Amerika Latin. Angka kejadian yang pasti pada setiap negara belum diketahui, diperkirakan sekitar 5–6 juta perempuan Amerika Serikat menderita melasma, sedangkan pada bangsa Latin di Amerika Serikat dilaporkan prevalensi melasma sekitar 8%. Melasma pada populasi Asia Tenggara mencapai 40% pada perempuan dan 20 % pada laki-laki.<sup>3</sup> Beberapa penelitian melaporkan terdapat peningkatan prevalensi insiden melasma. Peningkatan insiden melasma di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. M.Djamil Padang dilaporkan oleh Syarif FR (Padang,2016), Salim YF (Padang,2018) dan Yenny SW (Padang, 2019) yaitu 0,36%, 0,61% dan 0,8%.<sup>4,5,6</sup> Penelitian retrospektif oleh Asditya A, Sukanto H. (Surabaya,2017) melaporkan insiden melasma di Unit Rawat Jalan Kulit dan Kelamin RSUD Soetomo Surabaya dari tahun 2012-2014 adalah 1,1%.<sup>7</sup> Kejadian melasma sering dihubungkan dengan pekerjaan

penderitanya. Petani merupakan pekerjaan yang dari beberapa laporan penelitian ditemui kejadian melasma. Shrutakirthi dkk (India, 2005) melaporkan bahwa dari 341 petani, melasma merupakan kelainan kulit yang paling sering ditemukan (41,1%).<sup>8</sup> Rays dkk, (India,2017) melaporkan bahwa melasma merupakan penyakit yang sering ditemukan pada petani, selain keluhan kulit lainnya. Wootton Ci dkk, (Laos, 2018) melakukan penelitian tentang penyakit kulit dan kualitas hidup terkait kesehatan di komunitas pedesaan Lao, dari 340 peserta yang diperiksa, dilaporkan 181 (50%) peserta memiliki penyakit kulit, dan sekitar 8% menderita melasma.<sup>9</sup> Bommakanti dan Pendyala P ( India, 2016) melaporkan tentang 6,91% kejadian melasma dalam penelitian di Telangana, India yang mayoritas penduduknya petani.<sup>10</sup>

Melasma diketahui tidak memiliki risiko medis, tetapi sangat mempengaruhi penampilan fisik penderitanya. Sehingga dapat mengganggu kualitas hidup penderitanya.<sup>11</sup> Pichardo R.dkk (Carolina,2009) dalam penelitiannya tentang prevalensi melasma dan hubungannya dengan kualitas hidup penderitanya pada petani dan peternak di Carolina utara, melaporkan bahwa kejadian melasma sangat mempengaruhi kualitas hidup setiap individu dengan melasma.<sup>12</sup> Tursina D, dkk (Aceh, 2017) telah melaporkan bahwa terdapat hubungan antara derajat keparahan melasma dengan kualitas hidup pada pasien melasma, semakin tinggi derajat keparahan melasma maka semakin buruk kualitas hidup penderitanya.<sup>13</sup> Hasil penelitian yang sama juga dilaporkan oleh Pollo CF, dkk (Perancis,2018) dan Coban (Turki,2018) dimana melasma sangat mempengaruhi kualitas hidup dari penderitanya.<sup>14,15</sup>

Derajat keparahan melasma dapat diukur atau dinilai dengan berbagai metode, baik subyektif maupun obyektif menggunakan *melasma area and severity index (MASI)* dan instrumen *portable optoelectronic instrument* atau *reflectance spectroscopy* yang secara kuantitatif menganalisis derajat pigmentasi dengan menilai jumlah melanin dan hemoglobin pada lesi melasma. Pengujian validitas menunjukkan bahwa skala *modified MASI (mMASI)* mampu memberikan perkiraan angka yang tepat dari keparahan melasma. Walaupun skor mMASI merupakan skala kuantitatif yang cukup tepat dan sederhana dalam menilai melasma. Hingga saat ini belum ada alat baku yang digunakan dalam sistem klasifikasi evaluasi warna kulit.<sup>16</sup> Dalam mempermudah diagnosis dan tatalaksana melasma di Indonesia, maka Indonesian Melasma Expert Meeting 2018 (IMEM 2018) telah bersepakat untuk menyusun Penilaian derajat Keparahan Melasma yang merupakan modifikasi dari *Melasma Severity Scale (MSS)* (tabel.).<sup>53</sup>

Patogenesis pasti dari melasma hingga saat ini belum diketahui. Terdapat beberapa faktor resiko yang mempengaruhi timbulnya melasma yaitu paparan sinar ultraviolet, predisposisi genetik, kehamilan,<sup>1,17,18</sup> pemakaian oral kontrasepsi,<sup>19</sup> kosmetik, obat-obat bersifat fototoksik, obat antikonvulsan, prosedur dan proses inflamasi kulit, peristiwa yang menimbulkan stres, serta peran stres oksidatif.<sup>20,21</sup>

Stres oksidatif merupakan ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan sehingga terjadi penumpukan *Reactive oxygen species (ROS)*.<sup>22</sup> *Reactive oxygen species (ROS)* dapat terbentuk secara endogen dan fisiologis (saat pembentukan energi/ATP, leukosit memfagosit mikroorganisme), maupun secara eksogen (polusi lingkungan, asap rokok, radiasi ultraviolet, bahan radioaktif, zat

kimia, dan obat). *Reactive oxygen spesies* dapat menjadi mediator dasar terjadinya kerusakan struktur sel, termasuk lipid dan membran protein serta asam nukleat.<sup>23,24</sup> stres oksidatif juga akan mengganggu komunikasi antar sel.<sup>25</sup> Pestisida merupakan salah satu faktor lingkungan bersifat polutan yang menyebabkan peningkatan ROS.<sup>26</sup>

Tubuh memiliki antioksidan sebagai mekanisme pertahanan tubuh untuk menetralkan radikal bebas yang terbentuk. Antioksidan merupakan inhibitor proses oksidasi, bahkan pada konsentrasi yang relatif kecil. Antioksidan ini dapat berkurang dan habis dengan cepat, menyebabkan gangguan pada status *equilibrium* dari sistem prooksidasi dan antioksidasi pada sel sehat. Superoksida dismutase (SOD) merupakan salah satu antioksidan endogen kelompok enzimatis.<sup>27</sup> Superoksida dismutase merupakan enzim yang berfungsi menetralkan radikal bebas dan berperan sebagai sistem *scavenging* (pertahanan) radikal bebas. Superoksida dismutase (SOD) merupakan antioksidan yang berfungsi mengkatalisis superoksida ( $O^{\cdot -}$ ) menjadi oksigen ( $O_2$ ) dan hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ).<sup>27</sup> Dalam beberapa penelitian melasma terakhir tentang peran stres oksidatif, SOD merupakan salah satu penanda stres oksidatif yang sering dilaporkan.

Telah banyak penelitian yang menghubungkan antara melasma yang disebabkan oleh stres oksidatif. Seckin dkk. (Turki,2014) melaporkan bahwa terdapat hubungan antara kejadian melasma dengan stres oksidatif. Pada penelitian ini aktivitas enzim SOD meningkat signifikan secara statistik pada pasien melasma dibandingkan dengan kontrol.<sup>28</sup> Choubey dkk. (India,2017) melakukan penelitian pada serum pasien melasma dan kontrol, diperoleh hasil bahwa kadar SOD meningkat signifikan pada pasien melasma dibandingkan dengan kontrol. Pada

penelitian ini juga dilaporkan bahwa terdapat korelasi positif antara kadar enzim dengan keparahan melasma (menggunakan *modified melasma area severity index*).<sup>21</sup> Penelitian lain oleh Khutial dkk. (India,2019) melaporkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar SOD serum pasien melasma dan kontrol.<sup>29</sup>

Stres oksidatif yang disebabkan karena peningkatan ROS dalam tubuh, yang salah satu sumbernya adalah pestisida. Terdapat beberapa penelitian tentang peran pestisida terhadap terjadinya stres oksidatif. Surajudeen dkk, (Nigeria,2014) melaporkan bahwa stres oksidatif lebih rentan terjadi pada petani yang terpapar pestisida dibandingkan non petani yang tidak terpapar pestisida.<sup>30</sup> Lopez dkk, (Spanyol, 2007) menunjukkan bahwa berbagai pestisida, termasuk OP, dilaporkan sebagai penginduksi stres oksidatif. Lopez juga melaporkan bahwa terdapat penurunan kadar SOD serum pada petani yang terpapar pestisida.<sup>31</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Kaur.R, Thakur.Y (India,2018) melaporkan bahwa stres oksidatif dapat disebabkan oleh pestisida dan memicu terjadinya berbagai penyakit.<sup>32</sup> Lee dkk, (Korea Selatan, 2017) melaporkan bahwa korelasi positif antara paparan pestisida dengan terjadinya stres oksidatif pada petani yang terpapar pestisida.<sup>33</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Ogut dkk, (Turki,2014) yang mengevaluasi stres oksidatif pada pekerja yang menggunakan organofosfat (OP), piretroid sintesis dan pestisida karbamat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa paparan kronis senyawa ini dikaitkan dengan peningkatan aktivitas katalase, SOD dan peroksidasi lipid dalam eritrosit ( $p < 0,05$ ). Disimpulkan bahwa paparan kronis manusia terhadap pestisida dapat mengakibatkan stimulasi enzim antioksidan. Banyak penelitian memberikan bukti kecenderungan OP untuk mengganggu keseimbangan oksidatif, yang mengarah pada stres oksidatif.<sup>34</sup>

*Reactive oxygen species* (ROS) akan memberikan dampak melalui proses oksidasi selular, aktivasi *mitogen-activated pathway* (MAP) kinase, aktivasi *nuclear factor kappa B* (NF- $\beta$ ), serta stimulasi sitokin proinflamasi. Pada melasma, dampak ROS melalui aktivasi *nuclear factor kappa B* (NF-kB). *Nuclear factor kappa B* (NF-kB) adalah kumpulan protein yang mengaktifasi faktor transkripsi beberapa gen sebagai respons terhadap berbagai macam stimulus. *Reactive oxygen species* (ROS) akan mengaktifkan *Nuclear factor kappa B* (NF-kB), kemudian akan menginduksi ekspresi sitokin proinflamasi (IL-2, IL-6, IL-8), faktor pertumbuhan, dan *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ . *Nuclear factor kappa B* (NF-kB) juga akan menginduksi pelepasan *vascular endothelial growth factor* (VEGF).<sup>35</sup> Penghambatan NF-KB oleh SOD akan menghalangi terjadinya melanogenesis.

Pestisida adalah semua zat kimia dan bahan lain yang mencakup jasad renik yang digunakan untuk mengendalikan berbagai hama dan penyakit tanaman. Jumlah senyawa kimia yang digunakan sebagai pestisida kurang lebih 900 macam dengan tidak kurang dari 45.000 formulasi. Di Indonesia terdaftar dan diizinkan beredar kurang lebih 500 macam formulasi, 13 diantaranya dari golongan pestisida terbatas atau relatif sangat berbahaya. Berdasarkan struktur atau golongan kimianya, pestisida dapat dikelompokkan menjadi beberapa golongan-golongan salah satunya adalah pestisida inhibitor kolinesterase.<sup>36,37</sup>

Pestisida bisa masuk ke dalam tubuh melalui digesti, inhalasi dan melalui permukaan kulit yang tidak terlindungi dan di absorpsi hingga masuk ke sirkulasi darah dan akan dimetabolisme melalui reaksi fase I dan reaksi fase II.<sup>37</sup> Metabolisme pestisida akan menghasilkan zat metabolit yang bersifat radikal bebas. Sebagian zat metabolit akan diekskresikan, sebagian besar lain akan masuk ke

aliran darah, sehingga akan menyebabkan peningkatan kadar radikal bebas dalam darah.<sup>38,39</sup> Radikal bebas yang ada dalam darah akan mengikat *cholinesterase* yang ada dipermukaan eritrosit, sehingga akan membuat kadar ChE menurun dalam darah. Pengukuran kadar ChE ini akan menjadi monitoring terhadap paparan pestisida.

Paparan yang terus menerus dan lama terhadap pestisida, akan menimbulkan masalah pada kulit, bahkan akan menyebabkan keracunan. Monitoring untuk keracunan akibat paparan pestisida dilakukan dengan penilaian kadar *cholinesterase* (ChE) darah.<sup>40</sup> Gejala klinis keracunan baru akan muncul bila kadar ChE berkurang 25% dari normal.<sup>41</sup> sehingga telah banyak penelitian yang menggunakan *cholinesterase* sebagai penanda terhadap paparan terhadap pestisida.

*Cholinesterase* adalah suatu enzim yang mengkatalisis kholinester, ditemukan di sinapsis jaringan saraf pusat dan perifer, di persimpangan neuromuskuler dan sel darah merah. Kadar normal *cholinesterase* dalam darah pada laki-laki adalah 4620 U/L–11500 U/L dan pada perempuan 3930 U/L–10800 U/L.

Terdapat beberapa penelitian yang melaporkan tentang kadar *cholinesterase* pada petani yang terpapar pestisida. Vidyasagar tahun 2004 melaporkan ditemukan penurunan yang bermakna kadar ChE eritrosit dan plasma pada keadaan keracunan organofosfat berat, setelah keadaan keracunan diterapi terjadi peningkatan kadar ChE eritrosit dan plasma. Studi lain yang dilakukan oleh S.K. Rastogi pada tahun 2008 di India juga menunjukkan hasil serupa. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan kadar ChE serum merupakan faktor biomonitoring yang baik untuk dilakukan pada petani yang terpapar dengan pestisida.<sup>42</sup> Penelitian dilakukan oleh Susilowati, dkk (Semarang, 2017) di Desa

Dukuhlo Kecamatan Bulakamba Kabupaten Brebes Provinsi Jawa Tengah pada 88 petani penyemprot, diperoleh hasil pemeriksaan kadar serum *cholinesterase* petani penyemprot yang rendah ( $<5,320$  U/L) sebesar 13,6%.<sup>43</sup>

Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa penghambatan *cholinesterase* secara signifikan terkait dengan peningkatan zat oksigen reaktif pada pekerja yang terpapar pestisida, dibuktikan dengan peningkatan peroksidasi lipid dalam membran sel dan penurunan antioksidan. López dkk melaporkan bahwa individu dengan penurunan ChE  $>15\%$  menunjukkan penurunan aktivitas SOD dan CAT selama periode yang sama.<sup>44</sup>

Alahan Panjang merupakan suatu nagari di Kecamatan Lembah Gumanti, Kabupaten Solok, Sumatera Barat. Alahan Panjang berada di Bukit Barisan dengan tinggi daerah dari permukaan laut 1450 meter. Mayoritas penduduk adalah petani sebanyak 10.600 orang. Baik petani padi, maupun petani hortikultura. Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan di Nagari Alahan Panjang, terdapat penggunaan pestisida yang tinggi. Penelitian yang dilakukan di Laboratorium Kesehatan Daerah tahun 2017 pada petani bawang merah di Nagari Alahan Panjang Kabupaten Solok, diperoleh hasil kadar *cholinesterase* dari lima sampel darah petani bawang merah diantaranya yaitu, sampel A dengan kadar *cholinesterase* 9.1652 u/l, sampel B dengan kadar *cholinesterase* 10.154 u/l, sampel C dengan kadar *cholinesterase* 2.835,6 u/l, sampel D dengan kadar *cholinesterase* 5.281,2 u/l dan sampel E dengan kadar *cholinesterase* 6.862,2 u/l. Dengan melihat kelima sampel tersebut didapatkan hasil bahwasannya satu orang dengan kadar *cholinesterase* dibawah batas normal atau dapat dikatakan petani tersebut telah terpapar oleh pestisida.<sup>45</sup>

Penatalaksanaan terhadap melasma masih menjadi tantangan karena patogenesis yang belum pasti, kronis serta tingginya angka rekurensi. Penelitian tentang stres oksidatif yang disebabkan oleh pestisida pada derajat keparahan melasma akan menambah pemahaman tentang patogenesis melasma.

Sampai saat ini, penelitian tentang peran stres oksidatif dalam patogenesis melasma telah banyak diteliti, tapi belum ada penelitian yang menghubungkan kadar superoksida dismutase terhadap derajat keparahan melasma pada petani perempuan yang terpapar pestisida. Hal ini lah yang mendorong penulis untuk melakukan penelitian, untuk melihat hubungan kadar superoksida dismutase terhadap derajat keparahan melasma berdasarkan paparan pestisida. Diharapkan nantinya dapat dilakukan edukasi kepada petani dalam penggunaan.

## 1.2. Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana karakteristik petani perempuan dengan melasma di Nagari Alahan Panjang?
2. Bagaimana distribusi derajat keparahan melasma pada petani perempuan dengan melasma di Nagari Alahan Panjang?
3. Bagaimana hubungan kadar SOD serum dengan derajat keparahan melasma pada petani perempuan dengan melasma di Nagari Alahan Panjang?
4. Bagaimana hubungan kadar CHE dengan derajat keparahan melasma pada petani perempuan dengan melasma di Nagari Alahan Panjang?

5. Bagaimana hubungan antara kadar SOD serum dengan kadar CHE pada petani perempuan dengan melasma di Nagari Alahan Panjang?
6. Bagaimana hubungan antara kadar SOD serum dengan derajat keparahan melasma berdasarkan kadar CHE pada petani perempuan dengan melasma di Nagari Alahan Panjang?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### 1.3.1. Tujuan umum

Mengetahui hubungan kadar superoksida dismutase serum dengan derajat keparahan melasma berdasarkan paparan pestisida pada petani perempuan di Nagari Alahan Panjang.

#### 1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui karakteristik petani perempuan dengan melasma di Nagari Alahan Panjang.
2. Mengetahui distribusi derajat keparahan melasma pada petani perempuan dengan melasma di Nagari Alahan Panjang.
3. Mengetahui hubungan kadar SOD serum dengan derajat keparahan melasma pada petani perempuan dengan melasma di Nagari Alahan Panjang.
4. Mengetahui hhubungan kadar CHE dengan derajat keparahan melasma pada petani perempuan dengan melasma di Nagari Alahan Panjang.
5. Mengetahui hubungan antara kadar SOD serum dengan kadar CHE pada petani perempuan dengan melasma di Nagari Alahan Panjang.
6. Mengetahui adanya hubungan antara kadar SOD serum dengan derajat keparahan melasma berdasarkan kadar CHE pada petani perempuan dengan melasma di Nagari Alahan Panjang.

## 1.4. Manfaat Penelitian

### 1.4.1. Manfaat penelitian di bidang ilmu pengetahuan

1. Menambah pengetahuan mengenai peran stres oksidatif pada patogenesis melasma.
2. Menambah pengetahuan mengenai etiopatogenesis melasma yang berhubungan dengan stres oksidatif berdasarkan paparan pestisida.
3. Sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya

### 1.4.2. Manfaat untuk praktisi kesehatan.

1. Menambah ilmu pengetahuan praktisi mengenai peran stres oksidatif pada patogenesis melasma.
2. Sebagai tambahan data dalam melakukan penelitian intervensi dengan pemberian antioksidan pada pasien melasma.

### 1.4.3. Manfaat untuk masyarakat

Menjelaskan kepada masyarakat bahwa melasma dapat dicetuskan oleh pestisida dan pentingnya untuk menggunakan alat pelindung diri sehingga akan menghindari paparan langsung dengan pestisida.

