

Melanogenesis penderita freckles kajian warna kulit fakultatif pada etnis Melayu berkulit fototipe IV & V

Catharina Sagita, Siti Aminah TSE, Y. Widodo Wirohadidjojo
Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RS Dr. Sardjito
Yogyakarta

ABSTRACT

Catharina Sagita, Siti Aminah TSE, Y. Widodo Wirohadidjojo – *Melanogenesis in freckles patients analysis in facultative color of Melayu ethnic with skin phototype IV & V*

Background: Patients with lack of DNA repair capacity syndrome prone to have skin cancers and usually have freckles on their skin. Freckles is considered as a risk factor for skin cancer. Repair of sun induced DNA damage was proved to stimulate melanogenesis. The difference of melanogenesis capacity between freckles and non freckles peoples has never been studied.

Objective: To determine the difference of melanogenesis capacity between freckles and non freckles patients by measuring the difference of facultative-constitutive skin color in Melayu peoples with skin phototype IV-V.

Method: A case control study was performed to determine the difference of melanogenesis capacity between 31 freckles subjects and 32 non freckles subjects.

Result: There was no significant difference ($p > 0.05$) in melanogenesis capacity between freckles and non freckles subjects.

Conclusion: There is no difference of melanogenesis respon between freckles and non freckles patient.

Key words: freckles, melanogenesis, skin color, IV-V phototype skin

ABSTRAK

Catharina Sagita, Siti Aminah TSE, Y. Widodo Wirohadidjojo – *Melanogenesis penderita freckles kajian warna kulit fakultatif pada etnis Melayu berkulit fototipe IV & V*

Latar Belakang: Penderita sindrom kegagalan pemulihan DNA ternyata rentan menderita kanker kulit, dan umumnya mempunyai lesi *freckles* pada kulitnya. Penderita *freckles* dianggap kelompok yang rentan menderita kanker kulit kelak di kemudian hari. Perbaikan kerusakan DNA akibat pajanan sinar matahari pada kulit akan memacu melanogenesis. Perbedaan kemampuan melanogenesis penderita *freckles* dengan individu normal belum diketahui.

Tujuan: Mengetahui perbedaan kemampuan melanogenesis penderita *freckles* dan individu normal dengan mengukur perbedaan warna kulit fakultatif-konstitutif penderita *freckles* beretnis Melayu dengan tipe kulit IV-V.

Bahan dan cara: Rancangan kasus kontrol digunakan untuk melihat perbedaan melanogenesis pada 31 subjek *freckles* dan 32 subjek tanpa *freckles*.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,05$) kemampuan melanogenesis antara individu *freckles* dan tanpa *freckles*.

Simpulan: Tidak dijumpai perbedaan kemampuan melanogenesis antara penderita *freckles* dengan tanpa *freckles*.

PENGANTAR

Freckles merupakan macula kecoklatan berdiameter kurang dari 0,5 cm yang dijumpai pada kulit yang terpapar sinar matahari, seperti wajah, leher, bahu, dan punggung tangan, bersifat genetik dan umumnya dijumpai pada orang berkulit fototipe I dan II¹. Para ahli beranggapan bahwa *freckles* terjadi akibat aktivasi awal gen non mutan dan gen mutan tambahan pada melanosit^{2,3}. *Freckles* juga merupakan lesi kulit yang sering dijumpai pada berbagai sindrom yang berbasis pada kelemahan perbaikan DNA yang rusak akibat paparan sinar matahari seperti pada: Xeroderma Pigmentosa, sindroma Bloom, dan sindroma Cockayne, yang semuanya rentan menderita kanker kulit akibat paparan sinar matahari^{4,5,6}. Penelitian epidemiologis menunjukkan bahwa penderita *freckles* berisiko tinggi menderita kanker kulit kelak di kemudian hari^{7,8,9}.

Penelitian membuktikan bahwa seiring dengan proses perbaikan DNA rusak, terjadi juga stimulasi melanogenesis, baik oleh aktivitas enzimatik yang dibutuhkan dalam perbaikan tersebut¹⁰, oleh potongan dimer DNA rusak¹¹, maupun oleh DNA osidatif¹². Para ahli beranggapan bahwa melanogenesis merupakan faktor penting pada patogenesis kanker kulit¹³, hal tersebut terjadi karena melanin mampu mengabsorpsi UV sehingga mengurangi jumlah UV yang sampai pada keratinosit di lapisan basal epidermis¹⁴, dan bersifat fotoprotektif, serta berperan sebagai pertahanan utama terhadap fotokarsinogenesis dengan menghambat terbentuknya fotoproduk DNA 10. Dengan demikian melanogenesis dianggap sebagai bentuk respon SOS kulit^{10,15}.

Pada kulit yang tidak terpapar UV tingkat pigmentasi ditentukan secara genetik, baka, dan tanpa pengaruh sinar matahari. Warna kulit pada daerah itu dinamai dengan warna kulit konstitutif. Paparan sinar matahari akan meningkatkan pigmentasi pada kulit yang tidak tertutup pakaian di atas tingkat warna konstitutif. Peningkatan pigmentasi ini dipengaruhi oleh banyak faktor seperti kemampuan melanogenesis, banyaknya paparan UV, dan musim. Warna kulit di daerah itu disebut warna kulit fakultatif^{3,14}. Berbeda dengan ras Kaukasoid yang umumnya berkulit fototipe I, II,

dan III yang perbedaan warna kulit konstitutif-fakultatifnya tidak mencolok, etnis Melayu umumnya berkulit fototipe IV dan V yang perbedaan warna kulit konstitutif-fakultatifnya sangat jelas, sehingga respon melanogenesis akibat paparan sinar matahari dapat dengan mudah diamati¹⁶.

Dalam makalah ini dilaporkan perbedaan melanogenesis antara penderita *freckles* dan individu normal pada etnis Melayu, meskipun *freckles* pada etnis tersebut tidak sesering pada etnis Kaukasoid yang berkulit fototipe I dan II.

BAHAN DAN CARA

a. Rancangan Studi.

Penelitian dilakukan dengan rancangan Kasus Kontrol tanpa *matching*.

b. Populasi

Subjek penelitian diambil dari populasi pekerja di RS Dr. Sarjito. Kriteria inklusi meliputi wanita/pria usia 20-55 tahun yang terdiagnosis *freckles* secara klinis berdasarkan criteria Odom *et al*¹, yaitu macula coklat muda dengan diameter kurang dari 5 mm, terdapat di daerah paparan sinar matahari (wajah, leher, bahu, atau bagian dorsal tangan), batas tak tegas, tanpa perubahan permukaan kulit. Subjek dikeluarkan jika sedang/pernah menderita keganasan kulit dan mempunyai penyakit kulit akut pada daerah yang akan diukur warna kulitnya

c. Pengumpulan Data

Dengan wawancara dicatat data tentang penggunaan tabir surya, jenis kelamin, jenis transportasi, dan kebiasaan berpakaian. Melalui pemeriksaan klinis ditentukan ada-tidaknya *freckles*, warna rambut, warna iris, dan tipe kulit. Melanogenesis ditentukan dengan mengukur perbedaan warna kulit konstitutif-fakultatif (ΔE), yang diukur dengan Chromameter CR 200b (Minolta) dengan system L, a, b.

$$\Delta E = \sqrt{\Delta L^2 + \Delta a^2 + \Delta b^2}$$

Pengukuran warna kulit dilakukan dengan prosedur sebagai berikut: Subjek diminta untuk mencuci lengan atas dan punggung tangan kanan

menggunakan sabun yang telah disediakan. Pengukuran warna kulit dilakukan pada suatu ruangan pada suhu kamar, 5 menit setelah pencucian. Warna kulit konstitutif diukur pada 1/3 atas bagian dalam lengan atas kanan dan warna kulit fakultatif diukur pada kulit punggung tangan kanan yang bebas dari pakaian. Pengukuran dilakukan sebanyak 3 kali dengan menggunakan kromameter yang telah dikalibrasi.

d. Analisis Statistik

Dilakukan analisis non parametric (Mann Whitney dan Mantel-Haenszel) terhadap masing-masing karakteristik subjek dan warna kulit (ΔE)

untuk mengetahui hubungannya dengan *freckles*. Perbedaan bermakna ditandai jika $p < 0,05$.

HASIL

Diperoleh subjek penelitian yang terdiri dari 31 orang penderita *freckles* dan 32 orang tidak menderita *freckles* (kontrol). Pada TABEL 1 dapat dilihat karakteristik subjek baik dari kelompok *freckles* maupun kelompok kontrol. Perbedaan warna kulit konstitutif-fakultatif antara kedua kelompok dapat dilihat pada TABEL 2. Pada TABEL 3 disajikan daftar faktor-faktor kebiasaan yang mempengaruhi perbedaan paparan sinar matahari antara kedua kelompok.

TABEL 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	Freckles (n=31)	Kontrol (n=32)	Nilai p
Jenis Kelamin			
Laki-laki	1(3,2)	6(18,75)	p=0,052
Wanita	30(96,8)	26(81,25)	
Tipe Kulit			
IV	24(77,4)	20(62,5)	p=0,201
V	7(22,6)	12(37,5)	
Warna rambut			
Hitam	29(93,5)	31(97)	p=0,539
Coklat	2(6,5)	1(3,1)	
Warna mata			
Hitam	9(29)	12(37,5)	p=0,480
Coklat	22(71)	20(62,5)	

Dari TABEL 1 diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada jenis kelamin, tipe kulit, warna rambut dan warna mata antara kelompok *freckles* dan kontrol ($p > 0,05$).

Perbedaan warna kulit konstitutif-fakultatif antara kedua kelompok dapat dilihat pada TABEL 2.

TABEL 2. Perbedaan respon melanogenesis antara kelompok *freckles* dan kontrol

Karakteristik	Freckles (n = 31)	Kontrol (n = 32)	Nilai p
ΔL	10,1806 \pm 4,1610	11,5313 \pm 3,6718	p = 0,208
Δa	3,8806 \pm 1,7052	3,9563 \pm 1,0485	p = 0,573
Δb	3,7452 \pm 6,6814	1,9094 \pm 2,4878	p = 0,060
ΔE	12,5439 \pm 6,2762	12,7056 \pm 3,3616	p = 0,554

L = kecerahan kulit; a = warna merah-hijau; b = biru-kuning

Pada TABEL 2 tampak bahwa tidak terdapat perbedaan respon melanogenesis antara kelompok *freckles* dan kontrol ($p > 0,05$), baik dinilai dari warna putih hitam (ΔL), warna merah-hijau (Δa), dan biru kuning (Δb).

Pada TABEL 3 disajikan daftar faktor-faktor kebiasaan yang mempengaruhi perbedaan paparan sinar matahari antara kedua kelompok.

TABEL 3. Faktor-faktor kebiasaan subjek antara kelompok *freckles* dan kontrol

Karakteristik	<i>Freckles</i> (n=31)	Kontrol (n=32)	Nilai <i>p</i>
Penggunaan tabir surya			
Ya	19(61,3%)	15(47%)	<i>p</i> =0,255
Tidak	12(38,7%)	17(53,1%)	
Jenis transportasi			
Mobil	7(22,6%)	5(15,6%)	<i>p</i> =0,407
Motor	14(45,2%)	23(72%)	
Bis	7(22,6%)	3(9,4%)	
Jalan kaki	3(9,7%)	1(3,1%)	
Pakaian			
Lengan panjang	2(6,5%)	7(21,8%)	<i>p</i> =0,002
Jaket	1(3,2%)	8(25%)	
Jilbab	11(35,5%)	9(28,1%)	
Lengan pendek	17(55%)	8(25%)	

+OR (95%CI)

Dari TABEL 3 diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada kebiasaan penggunaan tabir surya dan jenis transportasi yang digunakan subjek antara kelompok *freckles* dan kontrol (*p*>0,05). Terdapat perbedaan bermakna kebiasaan berbusana antara kelompok *freckles* dan kontrol (*p*<0,05), yaitu pada busana lengan pendek dengan OR 3,643 (1,252-10,599).

DISKUSI

Penelitian membuktikan bahwa melanogenesis, selain dipicu oleh pajanan sinar matahari, dapat juga dipicu oleh potongan DNA yang rusak akibat paparan sinar matahari, maupun proses perbaikan DNA rusak tersebut. Kegagalan pemulihan DNA rusak terbukti memegang peran penting pada timbulnya mutasi titik pada utas DNA yang dapat berakibat timbulnya kanker kulit seperti dijumpai pada sindrom: Xeroderma pigmentosa, sindrom Bloom, dan sindrom Cockayne. Salah satu ciri fisik penderita sindrom tersebut adalah dijumpainya banyak lesi *freckles*^{4,5,6}. *Freckles* sendiri, secara epidemiologis, dianggap sebagai ciri fisik individu yang rentan terhadap timbulnya kanker kulit^{7,8,9}.

Pada penelitian ini respon melanogenesis diukur melalui perbedaan warna kulit konstitutif-fakultatif

di daerah paparan sinar matahari (wajah, leher, bahu, atau bagian dorsal tangan). Warna kulit dapat diukur dengan menggunakan 3 koordinat L*, a*, dan b*. L* adalah kuantitas total kecerahan, a* menggambarkan antara merah (nilai positif) sampai hijau (nilai negatif), sedangkan b* menggambarkan antara biru (nilai negatif) sampai kuning (nilai positif)¹⁷. Pada kulit fototipe III dan IV, perbedaan warna antara kulit konstitutif-fakultatif ditemukan terutama pada variable L*. Hal ini jelas dipengaruhi oleh pigmen coklat yang banyak terdapat pada kulit fototipe II dan IV¹⁶.

Pada penelitian ini juga digali faktor kebiasaan berbusana pada kelompok *freckles* dan kontrol. Hal ini didasarkan pada teori yang menyatakan bahwa pakaian merupakan alat yang sangat penting sebagai proteksi terhadap sinar matahari dan kanker kulit. Proteksi pakaian terhadap sinar matahari bervariasi sehubungan dengan perbedaan gelombang, berat, warna, dan konstruksi kain. Jenis pakaian pada musim panas hanya memberi efek proteksi sedang, yaitu dengan *sun protection factor* (SPF) antara 5-9. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jenis kain *polyester* dan campuran *polyester* mempunyai kemampuan proteksi paling besar dibanding jenis kain lainnya. Akan tetapi jenis kain *viscose*, katun, dan linen lebih disukai oleh konsumen pada daerah yang panas dibanding *polyester*^{18,19}.

Pada penelitian ini kaitan antara melanogenesis dengan *freckles* akibat paparan sinar matahari tidak terbukti. Data menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$); TABEL 2) selisih warna kulit fakultatif-konstitutif, baik menggunakan parameter putih-hitam (ΔL), merah-hijau (Δa), maupun menggunakan parameter biru-kuning (Δb). Padahal sebelumnya terbukti bahwa warna kulit, warna mata, dan warna rambut antara kelompok *freckles* dan kontrol dapat dikatakan seimbang ($p > 0,05$; TABEL 1). Pada penelitian ini temuan lain menunjukkan bahwa perbedaan kebiasaan berbusana lebih berperan pada timbulnya *freckles* ($p < 0,05$; TABEL 3). Frekuensi individu berbusana lengan pendek lebih banyak dijumpai pada kelompok *freckles* (55%) dibandingkan dengan kelompok kontrol (25%).

Temuan di atas membangkitkan pemikiran bahwa *freckles* pada etnis Melayu berkulit fototipe IV dan V lebih dipengaruhi oleh luasnya permukaan kulit yang terpapar sinar matahari disbanding respon melanogenesis atau fototipe kulit, dan faktor-faktor yang diteliti lainnya. Seperti diketahui luas permukaan kulit yang terpapar sinar matahari akan berhubungan dengan banyaknya DNA rusak, kemungkinan timbulnya mutasi, baik pada keratinosit maupun pada melanosit. Salah satu teori terbentuknya *freckles* adalah diaktivasinya gen mutan pada melanosit^{2,1}. Mutasi akibat paparan sinar matahari terbentuk akibat dimers *pyrimidine cyclobutane* dan *photoproducts pyrimidine (6-4) pyrimidone*²⁰.

SIMPULAN

Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya hubungan antara *freckles* sebagai salah satu tanda pada sindrom atau kanker kulit yang berbasis kegagalan pemulihan DNA, dengan melanogenesis sebagai salah satu proses dari perbaikan DNA. Temuan lain menunjukkan bahwa perbedaan kebiasaan berbusana (lengan pendek) lebih berperan pada timbulnya *freckles* sehingga membangkitkan pemikiran bahwa *freckles* pada etnis Melayu berkulit fototipe IV dan V lebih dipengaruhi oleh luasnya permukaan kulit yang terpapar sinar matahari.

KEPUSTAKAAN

1. Odom RB, Wiliam DJ, Timothy GB. Dermatoses resulting from physical factors. In: Odom RB, James WD, Berger TG, editors. *Disease of The Skin*, WB. Company, 2000; 3:21-48.
2. Bleeheh SS. Disorders of skin color. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Textbook of Dermatology*, 6th ed., vol. 2, London: Blackwell Science, 1998; 39:1753-816.
3. Kowichi J, Walter C, Quevedo JR. Biology of Melanocyt. In: Irwin M. Freedberg, Arthur Z. Eisen, Kalus Wolff, et al. editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5th ed., vol. 1, Toronto: McGraw Hill, 1999; 15: 206-17.
4. Anonim. Skin cancer. National Skin Cancer Prevention Education Programme, US. Department of Health and Human Services, 1996.
5. Harper JI. Genetics and Genodermatosis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Textbook of Dermatology*, 6th ed., vol 2, London: Blackwell Science, 1998; 12: 357-436.
6. Kraemer KH. Heritable diseases with increased sensitivity to cellular injury. In: Irwin M. Freedberg, Arthur Z. Eisen, Kalus Wolff, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5th ed., vol. 1, Toronto: McGraw Hill, 1999; 157: 1848-62.
7. Esther A, Wax Y, Lusky A. The recovery from ultra-violet radiation-induced erythema and melanoma risk factors: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*, 1990; 23: 30-36.
8. John K, Jason KR, MacLennan R. Sunlight: A major factor associated with the development of melanocytic nevi in Australian school children. *J Am Acad Dermatol*, 1994; 30: 40-48.
9. Gallagher RP, Jason KR, Lee KT. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children. *JAMA*, 2000; 283: 2955-60.
10. Eller MS, Ostrom K, Gilchrest BA. DNA damage enhances melanogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996; 93: 1087-92.
11. Eller MS, Maeda T, Magnoni C. Enhancement of DNA repairing human skin cells by thymidine dinucleotides: Evidence for a p53-mediated mammalian SOS response. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1997; 94: 12627-632.
12. Egil K, Tyrrell MR. Induction of oxidative DNA base damage in human skin cells by UV and near visible radiation. *Carcinogenesis*, 1997; 18(12):2379-84.
13. Schaffer JV, Jean LB. The melanocortin-1 receptor. *Arch Dermatol*, 2001; 137: 1477-85.
14. Lock-Andersen J, Therkildsen P, de Fine FO. Epidermal thickness, skin pigmentation and constitutive photosensitivity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1997; 13: 153-58.
15. Marrot L, Belaidi JP, Meunier JR. The human melanocyte as a particular target for UVA radiation and an endpoint for photoprotection assessment. *Photochemistry & Photobiology*, 1999; 69(6): 686-93

16. Bessou S, Surleve-Bazeille J-E, Pain C. 1996 cit Rubegni P, Cevenini G, Barbini P. Quantitative characterization and study of the relationship between constitutive-facultative skin color and phototype in Caucasians. *Photochem Photobiol*, 1999; 70(3): 303-307.
17. Brenner AV, Lubin JH, Calista D. Instrumental measurements of skin color and skin ultraviolet light sensitivity and risk of cutaneous malignant melanoma: A case control study in an Italian population. *Am J Epidemiol*, 2002; 156(4): 353-61.
18. Menter JM, Hoolins TD, Sayre RM. Protection against UV photocarcinogenesis by fabric materials. *J Am Acad Dermatol*, 1994; 31: 711-16.
19. Gambichler T, Avermaete A, Bader A. Ultraviolet protection by summer textiles. Ultraviolet transmission measurements verified by dermination of the minimal erythema dose sith solar-simulated radiation. *British J Dermatol*, 2001; 144: 484-89.
20. Ouhtit A, Muller K, Davis WD. Temporal events in skin injury and the early adaptive responses in ultraviolet-irradiated mouse skin. *Am J Pathol*, 2000; 156(1): 201-207.