

### NEUROENDOKRINOLOGI MELASMA

*Lili Legiawati, Nitish Basant Adnani*

*Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
FK Universitas Indonesia/RSUPN DR.Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

#### ABSTRAK

*Melasma adalah kelainan hipermelanosis didapat, ditandai dengan makula hiperpigmentasi yang terdistribusi secara simetris pada bagian tubuh yang terpajan sinar matahari, terutama wajah. Patogenesis kondisi ini belum diketahui secara pasti. Berbagai faktor telah diketahui berkaitan dengan terjadinya melasma, yang tidak berdiri sendiri. Sistem neuroendokrinologi pada kulit berperan secara lokal dan sistemik melalui jasad humoral dan neurologis untuk menginduksi perubahan vaskular, imunitas, atau pigmen. Sistem ini juga berfungsi menjaga dan memelihara integritas struktur dan fungsi kulit, dan penting dalam homeostasis kulit. Perubahan pada sistem neuroendokrinologi kulit dapat berpengaruh dalam berbagai jenis kelainan kulit, salah satunya melasma. Keterlibatan neurologis pada melasma terutama berhubungan dengan peningkatan ekspresi nerve growth factor receptor (NGFR) dan neural endopeptidase (NEP) serta hipertrofi serabut saraf dermis. Terkait dengan faktor endokrin sejumlah penelitian menunjukkan hasil yang konsisten mengenai keterlibatan hormon estrogen, progesteron dan hipofisa. Mekanisme patogenesis melasma bersifat heterogen. Pemahaman patogenesis khususnya aspek neuroendokrinologi dapat memberikan terobosan untuk menyelesaikan kesulitan terapi melasma.*

**Kata kunci:** *hormone, neuroendokrin, melasma, patogenesis*

### NEUROENDOCRINOLOGY MELASMA

#### ABSTRACT

*Melasma is an acquired hypermelanotic disorder characterized by hyperpigmented macules that are symmetrically distributed in parts of the body when exposed to sunlight, especially the face. The pathogenesis of this condition is still unknown. However, various factors are known to be related to the occurrence of melasma. In the skin, the neuroendocrinology system acts locally and systemically through the humoral and neurological pathways to induce vascular changes, immunity, or pigments. This system also keep and maintain the structural and functional integrity of the skin, which has an important role in skin homeostasis. Changes in the skin neuroendocrinology system play a role in various types of skin disorders, such as melasma. Neurological involvement in melasma is primarily associated with increased expression of nerve growth factor receptors (NGFR) and neural endopeptidase (NEP) and hypertrophy of dermal nerve fibers. Whereas for the endocrine factors, several previous studies have shown a consistent results regarding the involvement of estrogen, progesterone and pituitary hormones to melasma. The pathogenetic mechanisms of melasma could be heterogeneous. Understanding the pathogenesis especially the neuroendocrinology aspect may provide insights into solving the therapeutic difficulties associated with melasma.*

---

#### Korespondensi:

Jl. Diponegoro 71, Jakarta pusat  
Telp: 021-31935383  
Email: lililegiawati@yahoo.com

**Keyword:** *Melasma, pathogenesis, neuroendocrine, hormones*

## PENDAHULUAN

Kulit merupakan organ terbesar pada tubuh yang berfungsi sebagai sawar biologis yang aktif secara metabolik dalam memisahkan homeostasis internal dan lingkungan eksternal. Bergantung dari lokasi anatomis dan pengaruh lingkungan, kulit sangat bervariasi dalam fungsi dan struktur, karena terpajan secara langsung pada sinar matahari, suhu, energi mekanik, perubahan kelembapan, dan/atau pajanan terhadap bahan kimiawi atau biologis. Sistem neuroendokrinologi kulit berperan secara lokal dan sistemik melalui jaras humoral dan neurologis untuk menginduksi perubahan vaskular, imunitas, atau pigmen. Selain itu, sistem ini juga berfungsi menjaga dan memelihara integritas struktur dan fungsi kulit, yang memiliki fungsi penting dalam homeostasis kulit. Perubahan pada sistem neuroendokrinologi kulit juga dapat memengaruhi beberapa jenis kelainan kulit, salah satunya melasma.<sup>1</sup>

Melasma adalah kelainan hipermelanosis didapat, ditandai dengan makula hiperpigmentasi yang terdistribusi secara simetris di bagian tubuh yang terpajan sinar matahari, terutama wajah. Melasma paling sering dijumpai pada wanita usia reproduktif, dan dapat memengaruhi kualitas hidup.<sup>2</sup> Patogenesis kondisi ini belum diketahui secara pasti, akan tetapi beberapa faktor diduga berperan, termasuk pajanan sinar matahari, kehamilan, faktor hormon, proses inflamasi pada kulit, penggunaan kosmetik, dan obat-obat yang menyebabkan fotosensitisasi.<sup>3</sup>

## KETERLIBATAN NEUROLOGI PADA MELASMA

Melasma merupakan kondisi dengan predileksi di wajah dan distribusi yang sesuai dengan persarafan nervus trigeminus, sehingga menimbulkan pertanyaan mengenai kemungkinan keterlibatan faktor neurologis pada patogenesis melasma. Neuropeptida merupakan molekul yang dilepaskan oleh serabut saraf halus yang terlibat pada persepsi sensasi nyeri dan gatal<sup>4</sup> dan juga dapat meregulasi sintesis melanin dan modifikasi transfer melanosom ke keratinosit di sekitarnya.<sup>5</sup> Kedua hal tersebut mendukung teori bahwa terdapat kaitan antara struktur neural dan sel pigmen. Selain itu, proopiomelanokortin memproduksi *alpha-melanocyte-stimulating hormone* ( $\alpha$ -MSH) dan *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH), yang mengikat reseptor spesifik yakni reseptor melanokortin-1 (MCR1). Telah diketahui pula bahwa radiasi sinar ultraviolet (UV) menginduksi pelepasan kedua peptida tersebut pada kulit, yang dimodulasi oleh *neural endopeptidase* (NEP).<sup>6</sup> Dalam perkembangannya, melanoblas yang merupakan hasil turunan dari *neural crest*, juga mendukung kaitan antara keterlibatan aspek neurologis dan perubahan pigmentasi pada kulit.<sup>7</sup>

Penelitian Bak dkk.<sup>8</sup> yang dilakukan di Korea bertujuan untuk meneliti peran sistem neuron dan neuropeptida

pada melasma melalui biopsi kulit di area lesi dan non-lesi pada 6 pasien melasma. Hasil pemeriksaan mikroskopis menggunakan *confocal laser scanning* menunjukkan ekspresi *nerve growth factor receptor* (NGFR) dan NEP yang lebih tinggi di area lesi dibandingkan dengan non-lesi pada keratinosit, serta hipertrofi serat saraf pada dermis area lesi. Oleh sebab itu, penelitian ini berkesimpulan bahwa molekul neuroaktif yang dilepaskan dari saraf perifer, termasuk *nerve growth factor* (NGF) merupakan salah satu faktor penting dalam patogenesis melasma, yang dapat memengaruhi lingkungan di sekitar sel melanosit melalui jaras serabut saraf imuno-reaktivitas NFGR. Selain itu, peningkatan kadar NEP juga berperan dalam regulasi melanogenesis.

## HUBUNGAN FAKTOR ENDOKRIN DAN MELASMA

### Melasma dan Hormon Kewanitaan

Melasma diduga berkaitan dengan hormon kewanitaan mengingat angka kejadian yang tinggi pada wanita hamil dan wanita yang menggunakan pil kontrasepsi oral. Namun, mekanisme etiopatologi hal ini masih belum diketahui secara pasti.<sup>9</sup> Selain itu, sangat penting untuk membedakan melasma dengan hiperpigmentasi umum yang dapat terjadi pada lebih dari 90% wanita hamil, yang ditandai oleh peningkatan pigmentasi di berbagai bagian tubuh yaitu areola, kulit genital, aksila, dan tungkai atas bagian medial.<sup>10</sup>

Peningkatan kadar estrogen dalam tubuh seringkali dikaitkan dengan peningkatan pigmentasi kulit. Sel melanosit manusia normal memiliki reseptor estrogen dan progesteron. Penelitian Jee dkk.<sup>11</sup> bertujuan mengetahui proliferasi melanosit pada kultur sel stratum korneum yang ditambah dengan  $17\beta$ -estradiol. Hasilnya menunjukkan proliferasi melanosit yang meningkat dibandingkan dengan yang tidak ditambahkan hormon tersebut. Hasil penelitian ini juga didukung oleh Madea dkk.<sup>12</sup> yang mendapatkan hasil inkubasi sel melanosit dengan estradiol, estriol, dan progesteron, menunjukkan proliferasi melanosit yang lebih tinggi dibandingkan kontrol.

Ikatan antara estradiol dan reseptor estrogen mengakibatkan peningkatan ekspresi MCR1 pada melanosit, dan kemudian menyebabkan meningkatnya proses melanogenesis.<sup>13</sup> Sebagai kesimpulan didapatkan bahwa hormon kewanitaan, terutama estrogen, ikut terlibat dalam patogenesis melasma, walaupun mekanismenya belum diketahui secara pasti. Faktor lain yaitu reseptor hormon, pembuluh darah, dan densitas kelenjar sebacea juga diketahui berpengaruh, karena estrogen juga berperan dalam peningkatan vaskularisasi kulit dan penekanan aktivitas kelenjar sebacea.<sup>14</sup>

Kehamilan dan penggunaan kontrasepsi oral juga dapat memengaruhi kadar hormon estrogen serta

progesteron dalam tubuh. Berdasarkan data dari *The Pigmentary Disorders Academy*, diperkirakan bahwa 26% melasma terjadi pada saat kehamilan dan 42% pasien melasma mengalami awitan setelah kehamilan. Selain itu, pada populasi pasien melasma yang menggunakan kontrasepsi oral, 25% di antaranya menyampaikan bahwa melasma pertama kali timbul setelah penggunaan kontrasepsi oral tersebut.<sup>15</sup> Penelitian dari Guinot dkk.<sup>16</sup> yang dilakukan pada pasien dengan melasma melaporkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral merupakan faktor pencetus pada 26% pasien dan faktor yang memperburuk gejala pada 38% pasien. Hasil penelitian ini menunjukkan hubungan yang bermakna antara derajat keparahan klinis melasma dengan penggunaan kontrasepsi oral, yang diduga terjadi sebagai akibat stimulasi melanogenesis oleh estrogen dan progesteron.

Wanita yang tidak memiliki riwayat melahirkan sebelumnya namun mengalami melasma umumnya kadar estrogen atau MSH tidak meningkat, akan tetapi kadar reseptor estrogen pada area lesi tetap dapat meningkat. Pernah dilaporkan melasma pada pasien kanker prostat yang mengonsumsi obat kontrasepsi oral yang mengandung estrogen dan progesterone. Juga terdapat observasi yang menyimpulkan bahwa wanita pasca-menopause yang mengonsumsi progesteron mengalami melasma, sedangkan yang hanya mendapatkan estrogen tidak, yang menimbulkan dugaan bahwa progesteron juga berperan penting pada perkembangan melasma.<sup>17</sup>

### Melasma dan hormon hipofisa

Penelitian Im dkk.<sup>18</sup> yang dilakukan di Korea bertujuan untuk meneliti kaitan antara melasma dan ekspresi hormon propiomelanokortin, yakni  $\alpha$ -MSH dan ACTH. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi  $\alpha$ -MSH lebih tinggi pada area lesi bila dibandingkan dengan area perilesi. Akan tetapi, tidak didapatkan perbedaan pada kadar reseptor MCR1 dan ekspresi ACTH pada area lesi dan perilesi. Penelitian ini, menyimpulkan bahwa peningkatan ekspresi  $\alpha$ -MSH merupakan salah satu faktor yang berkaitan dengan timbulnya melasma. Adalatkah dkk.<sup>19</sup> menemukan dua wanita dengan melasma yang timbul setelah mengalami stres emosional yang berat dan tiba-tiba, dikaitkan dengan pelepasan MSH dari hipotalamus.

Pajanan terhadap sinar matahari merupakan salah satu faktor yang berkaitan dengan melasma atau eksaserbasi melasma. Hal ini juga berhubungan dengan dampak pajanan radiasi ultraviolet (UV) terhadap melanosit, serta kecenderungan melasma untuk timbul di bagian tubuh yang terpajan sinar matahari secara langsung. **Error! Bookmark not defined.** Secara umum, radiasi UV diketahui dapat merangsang proliferasi dan migrasi sel melanosit serta proses melanogenesis. Pajanan UV juga meningkatkan produksi beberapa sitokin pada sel

keratinosit, yaitu interleukin-1 (IL-1) dan endotelin-1, serta hormon  $\alpha$ -MSH dan ACTH. Kedua hormon tersebut mengikat MCR1 dan menstimulasi aktivitas enzim tirosinase, yang kemudian meningkatkan proliferasi sel melanosit dan produksi melanin oleh melanosit intraepidermis.<sup>20</sup> Sel fibroblas yang terletak di dermis juga dapat berperan terhadap terjadinya melasma. Peningkatan ekspresi reseptor tirosin kinase *c-kit* dan faktor sel punca tertentu juga ditemukan di lesi melasma, yang diduga meningkatkan melanogenesis. Oleh sebab itu, penanganan melasma harus didukung oleh pajanan sinar matahari yang sangat terbatas.<sup>21</sup>

### Melasma dan hormon tiroid

Lutfi dkk.<sup>22</sup> meneliti angka kejadian penyakit tiroid pada 84 wanita yang tidak hamil dengan melasma dan 24 kontrol. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa angka kejadian penyakit tiroid, baik autoimun maupun non-autoimun, empat kali lebih tinggi pada pasien dengan melasma dibandingkan dengan kontrol. Hal ini meningkatkan dugaan keterkaitan antara penyakit tiroid dengan melasma. Akan tetapi, belum ada penelitian lain yang mendukung hubungan tersebut. Penelitian Yazdanfar & Hashemi<sup>23</sup> yang dilakukan di Iran pada tahun 2010 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar antibodi terhadap tiroid peroksidase, triiodotironin (T3), tiroksin (T4), atau *thyroid stimulating hormone* (TSH) pada 45 subjek wanita dengan melasma dan 45 kontrol.

Tidak terdapat bukti yang kuat mengenai kaitan antara melasma dan hormon tiroid. Baik melasma maupun penyakit tiroid keduanya lebih sering terjadi pada wanita usia muda, yang menimbulkan dugaan kemungkinan ada kaitan antara kedua kondisi tersebut. Namun, dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk memastikan hubungan tersebut.

### PENUTUP

Faktor neural maupun faktor endokrin berperan penting dalam etiopatogenesis melasma. Keterlibatan neurologis pada melasma terutama berhubungan dengan peningkatan ekspresi NGFR dan NEP serta hipertrofi serabut saraf yang terdapat pada dermis. Terkait dengan faktor endokrin yang berperan pada melasma, sejumlah penelitian menunjukkan hasil yang konsisten mengenai keterlibatan hormon kewanitaan dan hipofisa, namun masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme keterlibatan berbagai hormon tersebut pada patogenesis melasma secara pasti. Berbagai faktor diketahui berkaitan dengan terjadinya melasma, dan tidak berdiri sendiri. Diharapkan bahwa pemahaman konseptual mengenai etiopatogenesis melasma, terutama aspek neuroendokrinologi, serta hubungannya dengan aplikasi klinis dapat membantu para klinisi dalam menangani

berbagai aspek penyakit ini, baik pencegahan maupun tatalaksana lebih lanjut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev.* 2000;21:457-87.
2. Miot LD, Miot HA, Silva MG, Marques ME. Physiopathology of melasma. *An Bras Dermatol.* 2009;84:623-5.
3. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: A clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol.* 2014;89:771-82.
4. Scholzen T, Armstrong CA, Bunnett W, Luger TA, Olerud JC, Ansel JC. Neuropeptides in the skin: Interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. *Exp Dermatol.* 1998;7:81-96.
5. Rozengurt E. Convergent signaling in the action of integrins, neuropeptides, growth factors and oncogenes. *Cancer Surv* 1995;24:81-96.
6. Abdel-Malek Z, Suzuki I, Tada A, Im S, Akcali C. The melanocortin-1 receptor and human pigmentation. *Ann N Y Acad Sci* 1999;885:117-33.
7. Zvulunov A, Esterly NB. Neurocutaneous syndromes associated with pigmentary lesions. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:915-35.
8. Bak H, Lee HJ, Chang SE, Choi JH, Kim MN, Kim BJ. Increased expression of nerve growth factor receptor and neural endopeptidase in the lesional skin of melasma. *Dermatol Surg.* 2009;35:1244-50.
9. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2011;45:1-19.
10. Kroumpouzos G, Cohen LM. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:1-19.
11. Jee SH, Lee SY, Chiu HC, Chang CC, Chen TJ. Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;199:1407-12.
12. Madea K, Naganuma M, Fukuda M, Matsunaga J, Tomita Y. Effect of pituitary and ovarian hormones on human melanocytes in vitro. *Pigment Cell Res.* 1996;9:204-12.
13. Lieberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: Result from facial skin of affected patients. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:463-5.
14. Im S, Lee ES, Kim W, On W, Kim J. Donor specific response of estrogen and progesterone on cultured human melanocytes. *J Korean Med Sci.* 2002;17:58-64.
15. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, dkk. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1254-62.
16. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, Dhaoui MA, Youssef S, Jaber K, dkk. Aggravating factors for melasma: A prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1060-9.
17. Lyford WH. Melasma: background, pathophysiology, etiology [Online]. 2017 [dikutip 2018 Jan 10]. Sumber: <https://emedicine.medscape.com/article/1068640-overview#a7>.
18. Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of alpha-melanocyte stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol.* 2007;146:165-7.
19. Adalatkah H, Sadeghi-Bazargani H, Amini-Sani N, Zeynizadeh S. Melasma and its association with different types of nevi in women: A case-control study. *BMC Dermatol.* 2008;8:3.
20. Hernandez-Barrera R, Torres-Alvares B, Castanedo-Cazares JP, Oros-Ovalle C, Moncada B. Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:305-8.
21. Kang HY, Hwang JS, Lee JY, Ahn JH, Kim JY, Lee ES, dkk. The dermal stem cell factor and c-kit are over-expressed in melasma. *Br J Dermatol.* 2006;154:1094-9.
22. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, Pafume O, Gonzales EA. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:28-31.
23. Yazdanfar A, Hashemi B. Association of melasma with thyroid autoimmunity: A case-control study. *Iran J Dermatol.* 2010;13:51-3.