



Faktor-Faktor yang Memengaruhi Pigmentasi Manusia

Adelia Suryani

Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Warna kulit manusia ditentukan oleh pigmen kulit, yakni melanin. Melanin juga memiliki beberapa fungsi penting, yakni berperan pada proses pigmentasi, melindungi kulit dari sinar UV, dan perlindungan dari panas.

Kata kunci: Kulit, melanin, pigmentasi

ABSTRACT

Human skin color is determined by the skin pigment melanin. Melanin has several important roles, which are: in pigmentation process, UV, and heat protection. **Adelia Suryani. Factors Affecting Human Pigmentation**

Keywords: Melanin, pigmentation, skin

PENDAHULUAN

Warna kulit manusia berbeda-beda, berkulit terang, coklat, bahkan gelap; dipengaruhi oleh distribusi pigmen yang unik. Jumlah pigmen, tipe, dan distribusi melanin ke kulit, rambut, dan mata diatur oleh beberapa faktor seperti genetik, lingkungan, dan endokrin¹. Melanin berperan penting dalam proses pigmentasi.

Untuk memahami pigmentasi di kulit dan faktor-faktor yang memengaruhinya, harus dipahami interaksi seluler dan molekular antara keratinosit dan melanosit, yang bersama-sama menyusun melanin di epidermis.

STRUKTUR KULIT

Kulit memiliki peranan sangat penting, yakni sebagai pelindung fisik terhadap gangguan mekanik, kimia, atau mikroba. Selain itu, kulit juga berperan dalam sistem imunitas tubuh, juga melindungi tubuh dari bahaya radiasi sinar ultraviolet. Melanosit akan mengirim melanosom ke keratinosit melalui dendrit, membentuk *melanin caps* yang mencegah kerusakan DNA epidermis akibat radiasi sinar ultraviolet.¹

Kulit tersusun atas 3 lapisan, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis.

Epidermis

Epidermis adalah lapisan kulit terluar, berupa epitel berlapis dengan tebal sekitar 5-100 μm ; terdiri dari 4 lapisan, yaitu: stratum basal, stratum spinosum, stratum granulosum, dan stratum korneum. Keratinosit dan melanosit menyusun sekitar 95% epidermis.

Stratum basal (dikenal juga sebagai stratum germinativum) memisahkan epidermis dari dermis, terdiri atas basal keratinosit dan memiliki sedikitnya 2 tipe *neural crest-derived cells*, yaitu sel Merkel (sel neuroendokrin untuk transmisi sensasi sentuhan) dan melanosit. Stratum spinosum terdiri atas keratinosit polihedral tidak beraturan, mengandung sel Langerhans yang berperan penting dalam reaksi kekebalan tubuh. Stratum granulosum mengandung keratohialin (granula protein yang dihasilkan oleh *polyhedral non-dividing keratinocytes*). Jumlah dan ukuran keratohialin akan meningkat jika kondisi nukleus sel memburuk dan sel mati. Stratum korneum terdiri atas korneosit, yang akan berdiferensiasi menjadi *cornified cell*. *Cornified cell* nantinya akan melindungi tubuh dari bahaya agen fisika dan kimia.

Dermis

Dermis terdiri atas jaringan ikat dan fibroblas.

Tebal dermis sekitar 2-4 mm. Pada dermis terdapat sistem saraf, vaskular, limfatik, alat sekresi kulit, dan sel imun seperti makrofag dan sel *mast*. Susunan dermis terdiri atas:

1. Kelenjar ekskresi dan sekresi; terdiri atas kelenjar sebacea, ektrin, dan apokrin
2. Folikel rambut dan kuku
3. Reseptor saraf sensorik yakni *Merkel and Meissner's corpuscles* (untuk rangsang sentuhan), *Pacinian corpuscles* (untuk rangsang tekanan), dan *Ruffini corpuscles* (untuk rangsang mekanik).

Fibroblas akan mensintesis, *remodelling*, dan menumpuk kolagen serta matriks ekstraseluler yang berguna untuk struktur jaringan, ketebalan jaringan, dan kekencangan kulit.² Fibroblas berinteraksi dengan melanosit baik langsung maupun tidak langsung (melalui *neighboring cells*) dengan mensekresikan sejumlah besar sitokin (SCF), protein (DKK1, Sfrp, Sema7a, CCN, FAP- α), dan *growth factors* (KGF, HGF, bFGF, NT-3, NRG-1, TGF- β) yang akan berikatan dengan reseptor dan memodulasi kaskade sinyal intraseluler (MAPK/ERK, cAMP/PKA, Wnt/ β -catenin, PI3K/Akt) berkaitan dengan fungsi melanosit.² Fibroblas juga memengaruhi perkembangan dan pigmentasi melanosit dengan mengekspresikan *melanin-producing enzyme*,



transfer melanosom, dan juga mempengaruhi dendritas, mobilitas, dan *adhesive properties* melanin.²

Melanosit, Melanosom, dan Melanin

Sistem pigmentasi kulit melibatkan melanosit, melanosom, melanin, enzim tirosinase, dan proses melanogenesis.^{1,2} Melanosit dapat memproduksi dan mendistribusikan melanin sebagai komponen penting sistem pigmentasi kulit.^{1,2} Melanosom merupakan organel spesifik yang dibentuk oleh melanosit, merupakan tempat pembentukan melanin sekaligus sebagai alat transport melanin dari melanosit menuju keratinosit. Melanin berupa pigmen yang dihasilkan oleh melanosit dari polimerisasi dan oksidasi proses melanogenesis, memerlukan enzim tirosinase yang berlokasi di dalam kromosom nomor 11.^{1,2}

Keratinosit dan melanosit merupakan penyusun unit melanin di epidermis, setiap melanosit berhubungan dengan 30-40 keratinosit dan beberapa sel Langerhans membentuk unit melanin epidermis di lapisan basal dan suprabasal.

Langkah-langkah sintesis dan distribusi melanin:¹

- Pembentukan sel prekursor melanosit (*melanoblast*) dan perpindahannya dari *neuralcrest* ke perifer
Melanoblast berasal dari *neural crest*, perkembangan *melanoblast* dimulai pada bulan kedua embrio manusia, berpindah melalui mesenkim embrio yang sedang berkembang. Target spesifik *melanoblast* adalah: dermis, epidermis, folikel rambut, traktus uvea mata, organ vestibule, endolimfe telinga, dan leptomeningen otak. Perpindahan *melanoblast* terjadi pada embrio minggu ke 10-12 (untuk dermis) dan 2 minggu kemudian untuk epidermis
- Diferensiasi *melanoblast* menjadi melanosit
Setelah mencapai tujuan akhir saat fetus berusia 6 bulan, *melanoblast* berubah menjadi melanosit.
- Kelangsungan hidup dan proliferasi melanosit
Jumlah dermal melanosit menurun selama fase gestasi dan hilang saat kelahiran, epidermal melanosit akan berproliferasi

dan mulai memproduksi melanin.

- Pembentukan melanosom dan produksi melanin
Ketika terbentuk *in situ*, melanosit mulai memproduksi melanosom. Melanosom adalah organel spesifik tempat pembentukan melanin sekaligus sebagai alat transport melanin dari melanosit menuju keratinosit.¹

Diperlukan sedikitnya 3 enzim untuk sintesis melanin, yaitu: tirosinase, *tyrosinase-related protein 1* (TYRP1), dan *DOPAchrome tautomerase* (DCT). Tirosinase mengkatalis hidrosilasi tirosin menjadi β -3,4-*dihydroxyphenylalanine* (DOPA) dan oksidasi DOPA menjadi DOPAquinone, TYR, TYRP1, dan DCT. Metabolisme DOPA dan derivatnya menghasilkan sintesis eumelanin, pigmen coklat kehitaman. TYRP1 penting untuk perpindahan *tyrosinase* ke melanosom, DCT terlibat dalam proses detoksifikasi proses di dalam melanosom.

Maturasi melanosom dibagi menjadi 4 tahap:¹

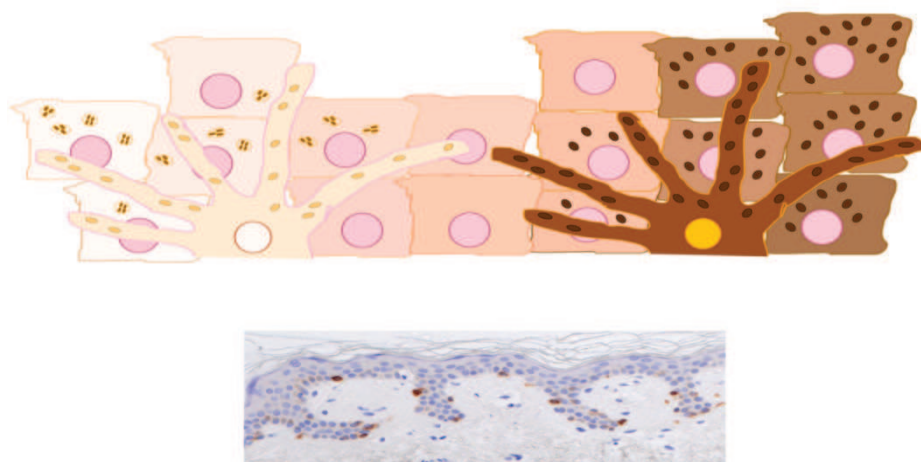
1. Tahap I : Merupakan aktivitas TYR (*Spherical vacuoles lacking tyrosinase*)
2. Tahap II : Adanya *Pmel17* dan pengolahan *Pmel17* secara tepat
3. Tahap III : Sintesis melanin, penyimpanan pigmen di serat internal
4. Tahap IV : Banyaknya melanosit yang berpigmen, melanosom berbentuk ekliptikal atau ekliptoidal, dan aktivitas TYR yang minimal.

Berdasarkan komposisi kimia, melanin dibagi dua tipe, yakni eumelanin dan peomelanin. Eumelanin memberi warna coklat atau coklat gelap dan hitam; tidak larut dalam semua jenis larutan, mempunyai berat molekul tinggi, mengandung nitrogen dan terjadi karena proses oksidasi dan polimerisasi bentuk 5,6 dihidroksiindol dan 5,6 dihidroksiindol 2 asamkarboksil.⁴ Peomelanin memberi warna cerah kuning hingga coklat kemerahan; larut terutama dalam alkali, mengandung nitrogen dan sulfur, dihasilkan oleh proses polimerasi sistenil dopa.⁴

Individu dengan warna kulit lebih gelap memiliki kandungan melanin lebih tinggi, kadar eumelanin lebih tinggi, dan rasio perbandingan antara eumelanin dan peomelanin lebih tinggi.⁴ Individu dengan warna kulit terang memiliki kadar peomelanin tinggi dibandingkan individu kulit gelap, peomelanin bersifat *high phototoxic* akibat aktivitas yang menghasilkan anion superoksida radikal saat proses aktivasi oksigen.⁴ Peomelanin berperan pada kasus *photo induced malignancies* pada individu dengan kulit terang.⁴

Fungsi Melanin⁴

- Memberi warna pada kulit
- Sebagai substansi fotoproteksi (tabir surya alami)
- Sebagai komponen pengikat obat (*drug-binding agents*)
- Sebagai "energy transducer" melanin mampu mengubah beberapa bentuk energi menjadi panas dan kemudian



Gambar 1. Perbandingan melanosom kulit berwarna terang dan gelap. (Pada kulit berwarna terang, melanosom berukuran lebih kecil dan berada dalam maturasi tahap I dan II. Sedangkan pada kulit berwarna gelap, jumlah melanosom lebih banyak, berukuran lebih besar, dan berada dalam maturasi tahap IV).³



dilepaskan

Unit Melanin Epidermis dan Keterlibatan Keratinosit dalam Produksi Melanin

Variasi warna kulit berbagai ras dipengaruhi jumlah, kadar melanin, distribusi produk melanosom oleh melanosit ke keratinosit.³ Ketika berada di keratinosit, granula melanin berkumpul di bawah nukleus, menyerap sinar UV sebelum mencapai nukleus dan merusak DNA. Setelah terpapar sinar UV, melanosit meningkatkan ekspresi *proopiomelanocortin* (POMC), *Melanocortin 1 receptor* (MC1-R), TYR dan TYR1, protein kinase C (PKC). Sinar UV menstimulasi keratinosit untuk memproduksi *endothelin 1* (ET-1) dan POMC, ET-1 dan POMC menstimulasi fungsi melanosit.^{1,3}

Proliferasi dan diferensiasi melanosit dipengaruhi oleh *keratinocyte-derived factors*, faktor-faktor tersebut antara lain: α -MSH, ACTH, *basic fibroblast factor* (bFGF), *nerve growth factor* (NGF), *endothelins*, *granulocytes-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), *steel factor*, *leukemia inhibitory factor* (LIF), dan *hepatocyte growth factor* (HGF). α -MSH dan ACTH diproduksi dan dikeluarkan oleh keratinosit, terlibat dalam regulasi melanogenesis dan pembentukan dendrit melanosit. NGF terlibat dalam regulasi dan dendritogenesis melanogenesis. ET-1 merupakan asam amino 21, pertama kali diisolasi oleh sel endothelial, disintesis dan dikeluarkan oleh keratinosit, terutama setelah terpapar sinar UV. Sinar UV merangsang keratinosit untuk memproduksi ET-1 dan interleukin-1 (IL-1), selain itu sinar UV juga mengakibatkan peroksidasi lemak membran seluler yang memicu pembentukan ROS (*reactive oxygen species*) dan ROS akan memicu melanosit untuk memproduksi melanin yang berlebihan.¹

Hiperpigmentasi merupakan kelainan pigmentasi kulit yang sering dikeluhkan. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi hiperpigmentasi pada kulit manusia, seperti pengaruh hormon, proses inflamasi, sinar UV, *tanning* dan *photoaging*, obat-obatan, dan bahan kimia.

HORMON MEMENGARUHI PIGMENTASI KULIT

Hiperpigmentasi saat kehamilan dinamakan melasma, kloasma, atau *mask of pregnancy*; terjadi di pipi, di atas bibir, dagu, dan dahi, pada

area hiperpigmentasi terdapat tumpukan melanin di epidermis dan dermis. Jumlah melanosit tetap, namun membesar. Melanosit pada melasma lebih sensitif terhadap efek stimulasi estrogen dan hormon seks steroid. Estrogen meningkatkan kelembaban kulit, meningkatkan ketebalan kulit, dan jumlah kolagen. Aktivitas estrogen berupa interaksi dan aktivasi reseptor protein intraseluler spesifik, yaitu reseptor estrogen (ERs) α dan β . ER α terdapat di jaringan reproduksi pria dan wanita, serta daerah otak. ER β terdapat di jaringan reproduksi pria dan wanita, serta jaringan non-reproduksi seperti paru, kandung kemih, kelenjar timus, hipofisis, hipotalamus, jantung, ginjal, kelenjar adrenal, dan kulit. Pada melanosit epidermal di kulit kepala manusia terdapat ER α dan ER β . Estrogen menstimulasi TYR pada aktivitas TYR. Androgen mengatur aktivitas TYR dengan cara regulasi cAMP, kunci regulasi pigmentasi kulit.

HIPERPIGMENTASI PASCA-PROSES INFLAMASI KULIT

Hiperpigmentasi pasca-proses inflamasi terjadi setelah peradangan kulit berhasil diatasi, misalnya setelah jerawat sembuh, dermatitis kontak, atau dermatitis atopik. Hiperpigmentasi pasca-proses inflamasi lebih sering pada pasien berkulit gelap, ditandai dengan jumlah melanosit normal namun produksinya meningkat.⁵

Arachidonate-derived chemical mediator, terutama *leukotrienes* (LTC₄, LTD₄) dan *thromboxanes* (TXB₂) menginduksi hiperpigmentasi pasca-inflamasi dengan cara menstimulasi melanosit secara *in vitro*. Sel menjadi bengkak diikuti peningkatan jumlah imunoreaktif TYR.

Keratinosit memproduksi dan mengeluarkan PGs dengan cepat setelah terkena radiasi sinar UV. PGs hadir pada lesi inflamasi kulit dan penyembuhan luka.

Melanosit mengirim beberapa tipe reseptor untuk PGs; yaitu EP1-EP4 untuk PGE₂; hanya EP1 dan EP3 yang dikeluarkan oleh melanosit manusia. PAR-2 berperan pada proses pigmentasi kutaneus melalui regulasi melanosom dan produksi PGs yang berperan sebagai faktor parakrin untuk menstimulasi dendrititas melanosit. PAR-2 penting dalam regulasi pigmentasi kulit karena aktivasi PAR-2 dalam keratinosit menstimulasi

uptake melanosom melalui fagositosis. *The predominant secretory phospholipase* (sPL) dikeluarkan oleh keratinosit. sPL mengeluarkan asam arakidonat dan lisofosfolipid lisofosfatidilkolin (LPC) dalam jumlah besar saat kulit meradang dan terkena paparan sinar UV.

SINAR UV MEMENGARUHI PIGMENTASI MANUSIA

Kulit merespons sinar UV dengan menebalkan stratum korneum dan meluaskan filter melanin di epidermis. Keratin dan protein stratum korneum menyebar dan menyerap sinar UV. Keratinosit merespons sinar UV dengan meningkatkan produksi ET-1 dan POMC, peningkatan produksi ET-1 dan POMC menyebabkan permintaan baru terhadap melanosom.⁶ Melanosom membentuk dan melepas melanin dari melanosit ke keratinosit.

UV merupakan gelombang spektrum elektromagnetik, berdasarkan panjang gelombang UV dapat dibagi menjadi UV-A (320-400nm), UV-B (280-320nm), dan UV-C (200-280nm). UV-C tidak mencapai permukaan bumi karena sudah difilter lapisan ozon. UV-B lebih sedikit mencapai permukaan bumi dibandingkan UV-A karena UV-B menyebar dan diserap oleh oksigen, ozon, dan molekul air di atmosfer. *Level* tertinggi UV-A berada di kutub, sedangkan *level* UV-B tertinggi terletak di dekat ekuator, daerah kering dan gersang, dan daerah lintang tinggi seperti plato Tibetian dan daerah Altiplano. Pola distribusi UV-B dipengaruhi oleh lintang karena penyebaran dan penyerapannya di atmosfer.

UV-A masuk melalui kaca mobil, kantor, dan jendela. UV-A juga masuk ke dermis; 19-50%. UV-A masuk ke dalam melanosit, sementara UV-B yang masuk ke melanosit hanya 9-14%. UV-A masuk ke bumi lebih banyak dari UV-B, namun UV-B lebih menyebabkan eritema. UV-B menyebabkan kulit terbakar (*sunburn*), diserap oleh epidermis dan lapisan atas dermis. UV-A dan UV-B merangsang produksi melanin. Efek melanogenik sinar UV sangat tergantung pada panjang gelombang dan lama paparan sinar UV.⁶ Selain menimbulkan pigmentasi, sinar UV juga dapat menyebabkan penuaan kulit.⁸ Sinar UV menyebabkan kulit menjadi kering, rapuh, ketebalan epidermis dan dermis menurun, fragmentasi serat elastin, produksi sebum menurun, jumlah dan fungsi kelenjar apokrin



menurun, menimbulkan keluhan seperti kulit keriput, berkerut, *solarlentiginos* (SL), *mottled pigmentation*, keratosis aktinik, karsinoma sel basal dan sel skuamous, dan melanoma.⁸ Proses penuaan juga menurunkan sejumlah fungsi fibroblas, sehingga penyembuhan luka akan lebih lama.⁸

Tanning

Tanning adalah peningkatan pigmentasi kulit melebihi *basal constitutive level*. *Tanning* distimulasi oleh sinar UV; sinar UV merangsang kulit agar menggelap dengan meningkatkan melanosit dan menstimulasi sintesis melanin.

Respons *tanning* dibagi menjadi 2 fase, yaitu fase *immediate pigment darkening* dan *delayed tanning*. *Immediate pigment darkening* adalah penggelapan kulit secara cepat setelah terpapar UV-A, kira-kira dalam 1-2 jam setelah terpapar kulit menjadi kecoklatan; memudar 3-24 jam setelah terpapar. *Delayed tanning* adalah proses yang menghasilkan pigmentasi fakultatif. UV-A dan UV-B menyebabkan

delayed tanning. UV-B menyebabkan penggelapan kulit yang berdurasi dan tahan lama, kulit mulai menggelap 48-72 jam setelah terpapar. *Delayed tanning* melibatkan redistribusi melanin lebih ke arah permukaan kulit dibandingkan *immediate pigment darkening*. Terjadi perubahan bentuk dan lokasi intraseluler melanin serta peningkatan sintesis eumelanin. *Tanning* memberikan perlindungan seluler dari sinar UV. Protein 53 (*p53*)-*mediated* merespons kerusakan DNA yang disebabkan UV, kemudian memacu produksi melanin melalui peningkatan sintesis α -*melanocyte stimulating hormone* (α -MSH). *Tanning* dipandang sebagai adaptasi terhadap UV yang tidak sempurna, karena merusak jaringan ikat di kulit, sistem imunitas, DNA, dan memicu kanker kulit.

PENGARUH OBAT-OBATAN DAN BAHAN KIMIA

Beberapa obat seperti antibiotik, antihipertensi, antikonvulsan, obat-obatan psikoaktif, obat anti-inflamasi non-steroid, agen kemoterapi

dapat menyebabkan hiperpigmentasi.⁹ Kontrasepsi oral juga dapat menyebabkan hiperpigmentasi area pipi, dahi, dan hidung. Pada pemeriksaan mikroskopik ditemukan peningkatan aktivitas melanogenesis dan ukuran sel melanosit yang membesar. Logam berat (seperti arsenik, bismuth, emas, dan perak) menyebabkan pigmentasi, dengan cara mengikat dan menginaktivasi komponen sulfhidril, yang menghambat aktivitas TYR. Hilangnya komponen sulfhidril ini menstimulasi proses melanogenesis.¹⁰

SIMPULAN

Warna kulit manusia ditentukan oleh pigmen warna, yakni melanin; jumlah, tipe, dan distribusi melanin ditentukan oleh beberapa faktor seperti genetik, lingkungan, dan endokrin. Hiperpigmentasi merupakan kelainan pigmentasi kulit. Beberapa faktor yang memengaruhi hiperpigmentasi pada kulit manusia, antara lain pengaruh hormon, proses inflamasi, sinar UV, *tanning* dan *photoaging*, obat-obatan, dan bahan kimia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zonunsanga. Melanocytes and melanogenesis. *Our Dermatol Online*. 2015;3:350-35
2. Mello SA, Finlay G, Baguley BC, Amiri ME. Signaling pathways in melanogenesis. *Internat J Molecular Sci*. 2016;17:1-18
3. Bastonini E, Kovacs D, Picardo M. Skin pigmentation and pigmentary disorders: Focus on Epidermal/Dermal Cross-Talk. *Ann Dermatol*, 2016;3:279-89
4. Wang Y, Viennet C, Robin S, Berthon JY, He L, Humbert P. Precise role of dermal fibroblast on melanocyte pigmentation. *J Dermatol Sci*. 2017;88:159-66
5. Vashi NA, Kundu RV. Facial hyperpigmentation: Causes and treatment. *Br J Dermatol*. 2013;169:41-56
6. Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: A review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2010;3:20-31
7. Jablonski NG, Chaplin G. Human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *PNAS*. 2010;107:8962-88
8. Ebanks JP, Wickett RR, Boissy RE. Mechanism regulating skin pigmentation: The rise and fall of complexion coloration. *Internat J Mol Sci* 2016;10:4066-487
9. Ravnbak MH, Philipsen PA, Wiegell SR, Wulf, HC. Skin pigmentation kinetics after exposure to ultraviolet A. *Acta Dermatol Venereol*. 2016;89:357-63.
10. Garcia RMG, Molina SC. Drug-induced hyperpigmentation: Review and case series. *JABFM*. 2019;32:628-38