

KADAR *THYROID STIMULATING HORMONE* SERUM BERKORELASI POSITIF DENGAN DERAJAT KEPARAHAN MELASMA

Ivana Sugiarto, A.A.G.P Wiraguna, Made Wardhana

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah
Denpasar

Korespondensi

Ivana Sugiarto

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah
Denpasar

Email : ivanasugiarto@yahoo.com

ABSTRAK

Melasma merupakan hipermelanosis akuisita pada kulit yang sering terpapar matahari, terutama wajah. Patogenesisnya bersifat multifaktorial dan kompleks, dengan salah satu faktor resiko pencetus hormon tiroid. Peningkatan *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) dapat meningkatkan proses melanogenesis yang diduga melalui peningkatan *Adenocorticotrophic Hormone* (ACTH). Studi *cross sectional* ini melibatkan 40 subyek melasma dan 10 subyek non melasma. Kadar TSH serum pada subyek melasma (median 2,0; IQR 5,1) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan subyek non melasma (median 1,1; IQR 0,5; $p=0,034$). Penelitian ini menunjukkan terdapat korelasi bermakna positif sedang antara kadar TSH serum dengan derajat keparahan melasma, dengan tiap kenaikan 1 mIU/L TSH serum akan disertai peningkatan skor MASI sebesar 2,01. Derajat keparahan melasma dapat dipengaruhi oleh kadar TSH serum. ($r = 0,441$; $p < 0,004$; $\beta = 2,013$; $p=0,001$; $R^2 = 23,7\%$).

Kata kunci: melasma, TSH serum, skor MASI

ABSTRACT

Melasma is a chronic acquired hypermelanosis of the skin, primarily affects areas exposed to ultraviolet, example on face. Etiology of melasma is multifactorial, not well understood yet, while one of the factors is thyroid hormone. This cross-sectional study involved 40 cases of melasma subjects and 10 non-melasma subjects. TSH serum level in melasma subjects (median 2,0; IQR 5,1) were found significantly higher than non melasma subjects (median 1,1; IQR 0,5; $p=0,034$). This study shows there was a positive correlation between serum TSH level and melasma severity ($r = 0,441$; $p < 0,004$) with every increased of 1mIU/L serum TSH level will increase MASI score 2,01 ($\beta = 2,013$; $p=0,001$; $R^2 = 23,7\%$).

Keywords: melasma, serum TSH level, MASI score.

PENDAHULUAN

Warna kulit merupakan karakteristik yang dipengaruhi banyak faktor dan menjadi bagian penting dari penampilan, serta memiliki dampak psikologis yang besar. Melasma merupakan hipermelanosis akuisita kronis pada kulit yang ditandai makula hiperpigmentasi simetris pada bagian tubuh yang sering terpapar sinar matahari, terutama daerah wajah.¹ Patogenesis melasma bersifat multifaktorial dan kompleks. Selama beberapa dekade telah diketahui faktor endokrin berpengaruh dalam proses melanogenesis.² Hormon tiroid diketahui berhubungan dengan kejadian hiperpigmentasi kulit.³ Beberapa penelitian mendapatkan

adanya abnormalitas hormon tiroid pada penderita melasma.⁴ Adanya variasi hasil penelitian sebelumnya mendorong peneliti ingin mengetahui korelasi antara kadar *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) serum dengan derajat keparahan melasma.

Penelitian ini bertujuan membuktikan adanya perbedaan rerata kadar TSH serum pada subyek melasma dibandingkan subyek bukan melasma, adanya perbedaan kadar TSH serum pada subyek melasma derajat ringan, sedang, dan berat, serta untuk membuktikan korelasi antara kadar TSH serum dengan derajat keparahan melasma.

Beberapa studi sebelumnya menyatakan perubahan pigmentasi pasien dengan kelainan tiroid diduga karena

adanya peningkatan *adenocorticotrophic hormone* (ACTH) oleh sel basofilik kelenjar pituitari, yang juga bertanggung jawab terhadap pengeluaran TSH.⁵ Pada peningkatan ACTH terjadi stimulasi sekresi *Melanocyte Stimulating Hormone* (MSH). Sekresi hormon ACTH dan MSH yang dikeluarkan oleh kelenjar pituitari akan menstimulasi proses melanogenesis, melalui interaksi dengan reseptor membran untuk menstimulasi aktivitas c-AMP, protein kinase A, peningkatan tirosinase dengan cara meningkatkan ekspresi mRNA tirosinase, dan peningkatan aktifitas dendrit melanosom serta penyebaran melanin. Pada TSH yang meningkat dapat terjadi peningkatan melanogenesis.⁶

BAHAN DAN METODE

Penelitian *cross-sectional* dilakukan di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Sanglah, Denpasar selama bulan Juni hingga Agustus 2017. Populasi terjangkau adalah semua pasien melasma, usia 17 – 60 tahun yang berkunjung pada waktu tersebut. Kriteria inklusi untuk subyek melasma adalah pasien baru atau lama yang berkunjung di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Sanglah Denpasar, tipe kulit Fitzpatrick IV-VI, jenis kelamin pria atau wanita, keadaan umum baik, bersedia diikutsertakan dalam penelitian, dan menandatangani *informed consent*.

Kriteria eksklusi adalah subyek wanita hamil, pernah atau sedang mengalami kelainan tiroid, menderita penyakit sistemik berat, contoh gagal ginjal kronis, penyakit liver kronis, jantung dan kardiovaskuler, malnutrisi, stroke, TB paru aktif, artritis rematoid, lupus eritematosus sistemik, keganasan dan sepsis, pernah atau sedang mengkonsumsi obat kelainan tiroid dalam 4 minggu sebelum penelitian, pernah atau sedang mengkonsumsi obat yang menyebabkan hiperpigmentasi dalam 4 minggu sebelum penelitian, sedang dalam terapi sulih hormon, menggunakan kontrasepsi hormonal dalam waktu 4 minggu sebelum penelitian, dan

pernah menjalani prosedur *X-ray* dengan material kontras iodine 4 minggu sebelum penelitian.

Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan cara *consecutive sampling*. Total jumlah subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah sebanyak 40 orang yang terdiri dari 30 subyek melasma dan 10 subyek bukan melasma. Pengambilan sampel menggunakan cara *consecutive sampling* dan telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan kadar TSH serum berasal dari darah vena yang kemudian diperiksa dengan metode MEIA.

Surat keterangan laik etik (*ethical clearance*) penelitian dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah telah didapatkan sebelum penelitian dilaksanakan. Subyek yang memenuhi kriteria penelitian diberikan penjelasan mengenai protokol penelitian serta diminta untuk menandatangani *informed consent*. Subyek penelitian berhak menolak diikutsertakan dalam penelitian dengan tetap mendapatkan pelayanan yang sama.

Analisis statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS *for Macintosh* 20,0 dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan. Analisis data yang dilakukan meliputi (1) analisis statistik deskriptif untuk karakteristik umum subyek; (2) Uji normalitas data menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* karena sampel lebih dari 30; (3) Uji korelasi *Spearman* digunakan untuk mengetahui korelasi antara melasma dengan kadar TSH serum; serta (4) Uji *Mann Whitney* untuk analisa komparasi perbedaan rerata kadar TSH serum penderita melasma.

HASIL

Penelitian ini mendapatkan 30 pasien melasma dan 10 pasien non melasma, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data karakteristik subyek disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Gambaran karakteristik subyek dan variabel penelitian

Variabel	Kelompok	
	Melasma (n=40)	Tidak melasma (n=10)
Umur (tahun) rerata \pm SD	48,85 \pm 6,0	46,3 \pm 9,9
Jenis kelamin		
Perempuan	40 (100)	10 (100)
Pola melasma		
Sentrofasial	27 (67,5)	-
Malar	13 (32,5)	-
Derajat keparahan melasma		
Ringan		
Sedang	11 (27,5)	-
Berat	20 (50,0)	-
Paparan sinar matahari		
< 3 jam/hari	9 (22,5)	-
3-5 jam/hari	26 (65)	10 (100)
>5 jam/hari	9 (22,5)	-

Tipe Kulit Fitzpatrick IV	5 (12,5)	-
V	22 (55)	8 (80)
Kadar TSH (mIU/L) median	18 (45)	2 (20)
	2,0 (5,1)	1,1 (0,5)

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan median kadar TSH serum pada subyek melasma dibandingkan subyek bukan melasma. TSH serum pada subyek melasma memiliki median 2,0; *interquartile range* (IQR) 5,1. Pada subyek non melasma didapatkan median 1,1; IQR 0,5, $p=0,034$ ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa kadar TSH serum antara subyek melasma secara statistik signifikan lebih tinggi dibandingkan pada subyek bukan melasma. (Tabel 2)

Berdasarkan derajat keparahan penyakit yang dihitung menggunakan skor MASI, subyek pasien melasma terbagi menjadi kelompok derajat keparahan ringan (skor MASI 0-16,9) sebanyak 11 orang (27,5%), derajat keparahan sedang (skor MASI 17-32,9) sebanyak 20 orang (50%), dan derajat keparahan berat (skor MASI 33-48) sebanyak 9 orang (22,5%). Kadar TSH pada subyek

melasma derajat ringan memiliki median 1,4; IQR 1,6; subyek melasma derajat sedang memiliki median kadar TSH sebesar 3,0; IQR 5,6; dan subyek melasma derajat berat memiliki median kadar TSH sebesar 5,3; IQR 1,4, dan nilai p 0,007 ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar TSH maka skor MASI akan semakin meningkat dengan derajat keparahan melasma semakin berat. (Tabel 3)

Uji korelasi *Spearman* dilakukan pada studi dan menunjukkan terdapat korelasi positif yang bermakna sedang antara kadar TSH serum dengan derajat keparahan melasma yang diukur berdasarkan skor MASI ($r = 0,441$; $p < 0,004$). (Tabel 4)

Tabel 2. Perbandingan kadar TSH serum antara subyek melasma dengan bukan melasma

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Melasma (n=40)	Tidak melasma (n=10)	
TSH median (IQR)	2,0 (5,1)	1,1 (0,5)	0,034

IQR: Interquartile Range ; Signifikansi nilai $p < 0,05$

Tabel 3. Kadar TSH antara melasma derajat ringan, derajat sedang, dan derajat berat

Variabel	Kelompok melasma			Nilai p
	Derajat ringan (n=11)	Derajat sedang (n=20)	Derajat berat (n=9)	
TSH median (IQR)	1,4 (1,6)	3,0 (5,6)	5,3 (1,4)	0,007

Tabel 4. Korelasi antara TSH dengan derajat keparahan melasma (skor MASI)

Variabel	Skor MASI	
	R	Nilai p
TSH	0,441	0,004

DISKUSI

Penelitian ini mendapatkan umur termuda subyek melasma 32 tahun dan tertua 60 tahun (rerata $48,85 \pm 6,0$ tahun). Pada penelitian ini didapatkan kelompok umur penderita melasma 31-40 tahun sebanyak 4 orang (10%), kelompok umur 41-50 tahun sebanyak 17 orang (42,5 %), dan kelompok umur terbanyak pada kelompok 51-60 tahun sebanyak 19 orang (47,5%). Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan Ortonne dkk. di 9 kota besar dunia, mendapatkan hasil distribusi usia penderita melasma

pada kisaran umur antara 24-70 tahun dengan rerata umur $42,9 \pm 9,6$ tahun.⁷ Seluruh subyek pada penelitian ini adalah berjenis kelamin perempuan. Studi epidemiologi sebelumnya menemukan melasma lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan pada laki-laki. Melasma lebih sering ditemukan pada perempuan, yang dihubungkan dengan faktor hormonal, namun melasma dapat juga terjadi pada laki – laki.⁸ Sebagian besar subyek dalam penelitian memiliki tipe kulit Fitzpatrick IV (60%), sisanya memiliki tipe kulit Fitzpatrick V (40%). Temuan ini sesuai dengan penelitian Tamega dkk. pada 302 subyek melasma di São

Paulo, Brazil yang mendapatkan melasma lebih banyak pada tipe kulit intermediet dengan mayoritas subyek bertipe kulit IV (38,4%), diikuti oleh tipe kulit III (34,4%) dan V (15,6%).⁹ Paparan sinar ultraviolet merupakan faktor pemicu terjadinya melasma. Pada penelitian ini, didapatkan 26 subyek (65%) terpapar sinar matahari dibawah 3 jam perhari, 9 subyek (22,5%) terpapar matahari sebanyak 3 hingga 5 jam tiap hari, dan 5 subyek (12,5%) terpapar sinar matahari diatas 5 jam perhari. Sinar ultraviolet, baik UVA dan UVB dapat menstimulasi melanogenesis, dan menyebabkan melasma apabila terdapat faktor predisposisi genetik atau perubahan hormon.¹ Radiasi UV dapat meningkatkan melanogenesis, proliferasi dan migrasi melanosit, serta menstimulasi produksi faktor-faktor melanogenik parakrin oleh keratinosit yang merupakan dasar terjadinya melasma.² Pada penelitian ini didapatkan pola melasma terbanyak pada subyek adalah pola sentrofasi (67,5%), diikuti oleh pola malar (32,5%) dan tidak didapatkan adanya pola mandibular pada penelitian ini. Penelitian Guinot dkk. juga mendapatkan pola sentrofasi yang tersering (76,1%), malar yang kedua (22,9%) dan mandibular yang paling jarang (1%).¹⁰ Derajat keparahan melasma dinyatakan dalam skor *Melasma Area Severity Index* (MASI), terbagi menjadi 3 tingkat; ringan bila skor MASI 0-16,9; sedang bila skor MASI 17-32,9; dan berat bila skor MASI 33-48. Penelitian ini mendapatkan 11 subyek (27,5%) memiliki derajat keparahan melasma ringan, 20 subyek (50%) dengan melasma derajat keparahan sedang (skor MASI 17-32,9), dan melasma derajat keparahan berat (skor MASI 33-48) sebanyak 9 subyek (22,5%). Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat korelasi positif yang bermakna secara statistik antara kadar TSH serum dengan derajat keparahan melasma berdasarkan skor MASI ($r = 0,441$; $p < 0,004$). Penelitian lain oleh Talae dkk. juga menyatakan adanya korelasi antara parameter pemeriksaan kelenjar tiroid, termasuk di dalamnya TSH, terhadap derajat keparahan melasma.¹¹ Hasil penelitian ini mendapatkan koefisien korelasi $r = 0,441$, yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif yang bermakna sedang antara kadar TSH serum dengan derajat keparahan melasma. Analisis regresi linier dilakukan untuk menguji pengaruh kadar TSH serum terhadap skor MASI dan didapatkan koefisien beta sebesar 2,013; koefisien determinasi (R^2) 23,7%; nilai $p=0,001$; yang berarti bahwa setiap kenaikan 1 mIU/L TSH serum akan disertai peningkatan skor MASI sebesar 2,01, dan 23,7% nilai MASI dapat dipengaruhi oleh kadar TSH serum, sedangkan sisanya 76,3% dipengaruhi oleh faktor lain.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan ini, maka dapat diambil simpulan bahwa kadar TSH serum penderita melasma lebih tinggi dibandingkan subyek non melasma. Subyek melasma derajat sedang dan berat mempunyai kadar TSH serum lebih tinggi dibandingkan subyek melasma

derajat ringan. Terdapat korelasi positif yang sedang antara kadar TSH serum dengan derajat keparahan melasma.

Selanjutnya dapat disarankan pemberian tambahan konseling, informasi dan edukasi pada penderita melasma mengenai diet yang seimbang untuk pemenuhan kebutuhan gizi dan nutrisi sehingga dapat menjaga kesehatan hormon tiroid, serta perlu dipertimbangkan studi lebih lanjut yang meneliti hubungan *Melanocyte Stimulating Hormone* (MSH) dengan peningkatan jumlah melanosit dan peningkatan sintesis melanin pada pasien melasma.

Ucapan terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. AAGP Wiraguna, SpKK(K), FINS DV, FAADV; Prof. Dr. dr. Made Wardhana, SpKK(K), FINS DV, FAADV; Prof. dr. Made Swastika Adiguna, SpKK(K); Dr. dr. Luh Made Mas Rusyati, SpKK(K), FINS DV; serta Dr. dr. IGAA. Praharsini, SpKK, FINS DV atas bimbingan, saran dan masukan yang membangun dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Handel, A.C., Miot, L.D.B., Miot, H.A. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol.* 2014; 89(5):771-82.
2. Sarkar, R., Arora, P., Garg, V.K., Sonthalia, S., Gokhale, N. Melasma update. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4): 426.
3. Safer, J.D. Thyroid hormone action on skin. *Dermatoendocrinol.* 2011; 3: 211- 215.
4. Yazdanfar, A., Hashemi, B. Association of melasma with thyroid autoimmunity: A case-control study. *Iranian Journal of Dermatology.* 2010;13(2): 51-3.
5. Bodo, E., Kany, B., Gaspar, E., Knuver, J., et al. Thyroid-stimulating hormone, a novel, locally produced modulator of human epidermal functions, is regulated by thyrotropin-releasing hormone and thyroid hormones. *Endocrinology.* 2010;151:1633-42.
6. Dogra, A., Dua, A., Singh, P. Thyroid and skin. *Indian Journal of Dermatology.* 2006;51(2): 96-9.
7. Ortonne, J.P., Arellano, I., Berneburg, M., Cestari, T., Chan, H., Grimes, P., Hexsel, D., Im, S., Lim, J., Lui, H., Pandya, A. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(11): 1254-62.
8. KrupaShankar, D.S.R., Somani, V.K., Kohli, M., Sharad, J., Ganjoo, A., Kandhari, S., Mysore, V.R., Aurangabadkar, S., Malakar, S., Vedamurthy, M., Kadhe, G. A cross-sectional, multicentric clinico epidemiological study of melasma in India. *Dermatol Ther.* 2014;4(1): 71-81.
9. Tamega, A.D., Miot, L.D.B., Bonfietti, C., Gige, T.C., Marques, M.E.A., Miot, H.A. Clinical patterns and epidemiological characteristics of

- facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(2): 151-6.
10. Guinot, C., Cheffai, S., Latreille, J., Dhaoui, M.A., Youssef, S., Jaber, K., Nageotte, O., Doss, N. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(9): 1060-9.
11. Talae R., Ghafarpassand, I., Masror, H. The Relationship Between Melasma and Disturbances in the Serum Level of Thyroid Hormones and Indices. *Medicine Journal*. 2015;2(2)p.19-23.

