

## **BAB II**

### **KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN**

#### **2.1 Kajian Pustaka**

##### **2.1.1 Kulit**

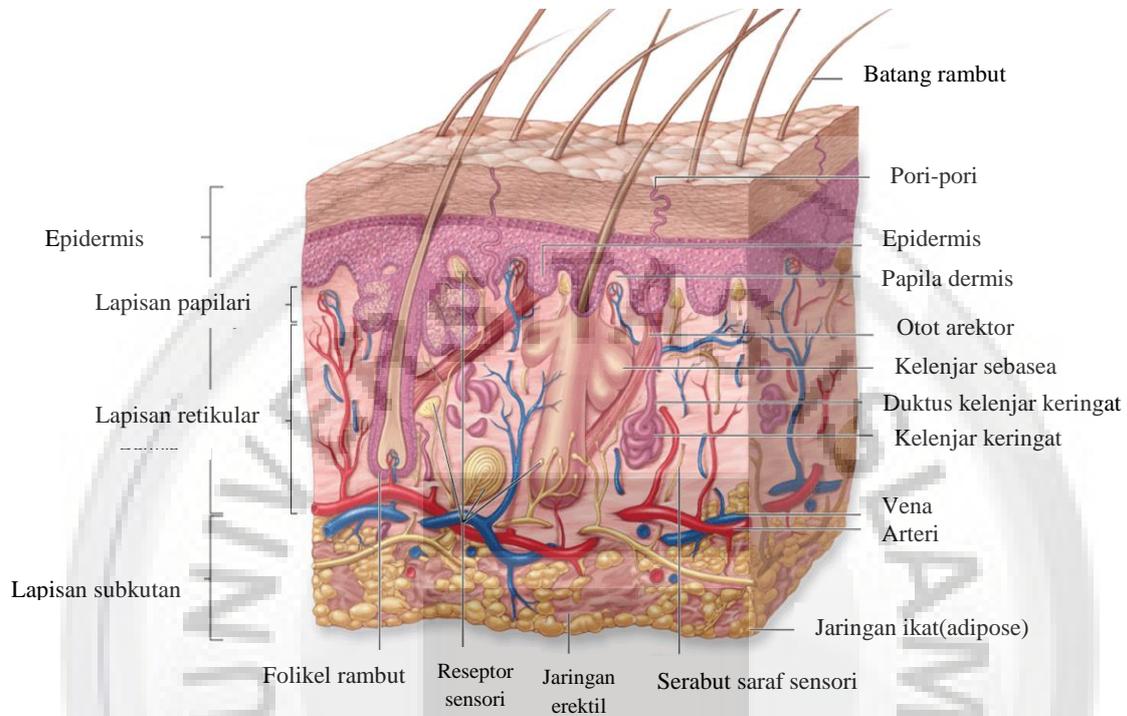
Kulit adalah organ tubuh yang berbatasan dengan lingkungan luar, kulit merupakan organ yang vital dan esensial yang merupakan cermin kesehatan dan kehidupan. Kulit terdiri atas jaringan yang kompleks, elastis, dan sensitif dengan perbedaan yang bervariasi pada beberapa keadaan seperti pengaruh usia, jenis kelamin, lokasi tubuh, dan cuaca.<sup>15,16</sup>

Kulit memiliki perbedaan secara lapisan, ada kulit tipis dan tebal. Kulit yang tipis terdapat pada bagian wajah, kulit yang elastis terdapat pada bagian organ mata yaitu pada palpebra, preputium dan bibir, sedangkan untuk kulit yang memiliki lapisan yang tebal dan tegang terdapat pada organ telapak kaki dan tangan pada orang dewasa.<sup>15,16</sup>

##### **2.1.1.1 Anatomi Kulit**

Kulit dapat juga dikenal sebagai membran kutaneus yang melapisi permukaan bagian luar tubuh dan merupakan organ terbesar terkait area permukaan dan beratnya. Pada orang dewasa, kulit melapisi area sekitar 2 meter

persegi (*22 square feet*) dan beratnya 4,5–5 kg dari berat tubuh, yaitu 7% total berat tubuh. Kulit mempunyai ketebalan 0,5–4,0 mm (Gambar 2.1).<sup>15,16</sup>



**Gambar 2.1 Anatomi Kulit**

Dikutip dari; junquiera's basic histology.<sup>17</sup>

### 2.1.1.2 Histologi Kulit

Penyusun kulit terdiri atas lapisan kulit yang tersusun dari epidermis, dermis, dan hipodermis atau subkutan.

#### A. Epidermis

Epidermis terdiri atas lapisan epitel berlapis gepeng berkeratin yang tersusun atas keratinosit (sel tanduk). Terdapat tiga tipe sel yaitu melanosit, langerhans, dan merkel.

Kulit tipis memiliki ketebalan yang berbeda-beda pada lapisan epidermis yang bervariasi dari 75–150 mikrometer dan pada kulit tebal memiliki lapisan epidermis 400–1400 mikrometer. Kulit yang tebal contohnya berada di telapak tangan dan telapak kaki. Kulit tipis berada di lokasi lainnya. Epidermis tersusun atas lima lapisan: (Gambar 2.2).<sup>15,16,22</sup>

a. Stratum Korneum

Stratum korneum ialah lapisan kulit yang paling luar terdiri atas 15–20 lapis sel-sel gepeng yang mati, tidak berinti, dan sitoplasmanya telah berubah menjadi keratin (sel tanduk).<sup>15–17</sup>

b. Stratum Lusidum

Stratum lusidum hanya terlihat pada kulit tebal. Tersusun atas lapisan gepeng eosinofilik. Serta tidak memiliki inti dan organel. Sitoplasma berisi keratin filamen yang padat.<sup>15,17</sup>

c. Stratum Granulosum

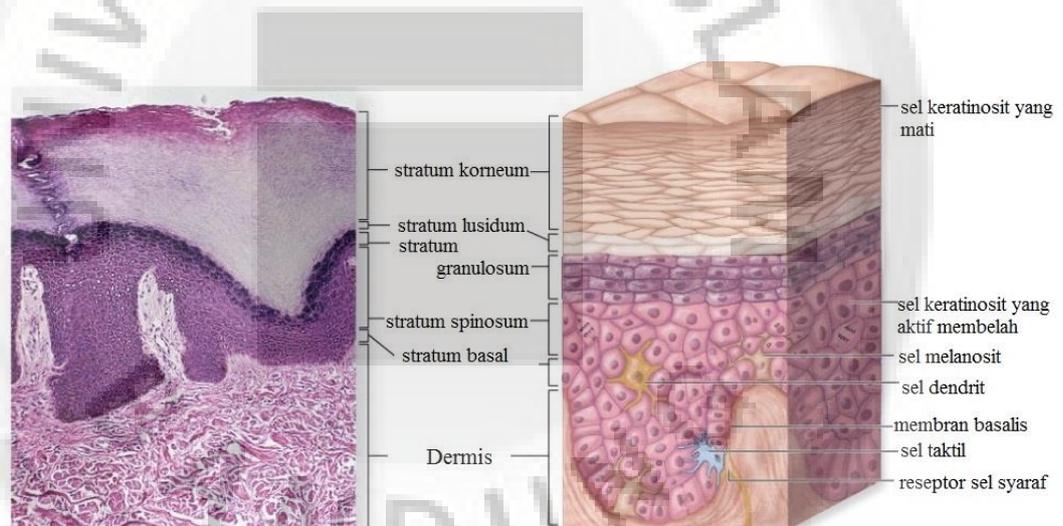
Stratum granulosum tersusun atas 3–5 lapis sel gepeng poligonal. Sitoplasma berisi granula basofilik kasar disebut juga sebagai granula keratohialin. Struktur ini tidak ditutupi oleh membran dan berisi massa padat yang disebut *filaggrin* dan protein lain yang berfungsi untuk menghasilkan keratin.<sup>15–17</sup>

#### d. Stratum Spinosum

Stratum spinosum lapisan epidermis paling tebal, tersusun atas polihedral dan sel sedikit gepeng yang memiliki nuklei di tengah dan nukleoli. Sitoplasmanya mampu mensintesis keratin.<sup>15-17</sup>

#### e. Stratum Basalis

Stratum basalis lapisan basofilik dengan epitel kolumnar atau kuboidal sel pada dasar membran di bagian yang dekat dengan dermal *epidermal junction*. Dikarakteristikan dengan aktivitas mitotik yang intensif.<sup>15-17</sup>



**Gambar 2.2 Histologi Kulit**

Dikutip dari; Junquiera's basic histology.<sup>17</sup>

### B. Dermis

Lapisan dermis terdiri atas jaringan ikat yang mengikat lapisan epidermis dan di bagian bawahnya adalah hipodermis bagian permukaannya tidak beraturan dan memiliki beberapa proyeksi yaitu dermal papila. Pada bagian dermis memiliki dua lapisan.

a. Lapisan papila (tipis)

Di dalam lapisan papila ini terdapat jaringan ikat longgar, makrofag dan sel mast, ekstrasvasi leukosit, dan *anchoring fibrils* kolagen tipe tujuh yang mengikat bagian epidermis dan dermis.<sup>16,17</sup>

b. Lapisan retikular (tebal)

Pada bagian lapisan retikular ini terdapat jaringan ikat yang tidak beraturan dan mengandung banyak kolagen tipe satu dan lebih banyak *fiber* serta sel-sel di dalamnya yang dibandingkan lebih sedikit daripada lapisan papila. Di sini juga terdapat ruangan antara kolagen *elastic fiber* yang banyak terisi proteoglikan.<sup>16,17</sup>

**C. Subkutan/hipodermis**

Subkutan terdiri atas jaringan ikat longgar atau disebut sebagai hipodermis dan mengandung sel lemak yang bervariasi.<sup>17</sup>

**2.1.1.3 Fisiologi**

**A. Fungsi Kulit**

Kulit dapat terlihat dan diraba yang menjamin kelangsungan hidup. Kulit sangat membantu menjaga penampilan seseorang. Kulit pada manusia memiliki peranan yang sangat penting selain fungsi utama yang menjamin kelangsungan hidup dan mempunyai arti lain yaitu sebagai estetik, ras, indikator sistemik, dan sarana komunikasi nonverbal antara individu satu dan yang lain.<sup>15,16</sup>

Fungsi utama kulit ialah proteksi, absorpsi, ekskresi, persepsi, pengaturan suhu tubuh (termoregulasi), pembentukan pigmen, pembentukan vitamin D, dan keratinisasi.<sup>15,16</sup>

a. Fungsi proteksi

Kulit berperan dalam melindungi tubuh dari gangguan zat fisik atau kimia, seperti tarikan, tekanan, gesekan, serta gangguan kimiawi lainnya yang dapat merusak struktur kulit atau organ dalam manusia serta beberapa zat kimia seperti lisol, karbol, asam, dan alkali kuat lainnya yang bersifat iritan terhadap kulit, dan mikroorganisme, serta paparan sinar matahari<sup>15,16</sup>

Kulit memiliki bantalan lemak, tebalnya lapisan kulit dan serabut-serabut jaringan penunjang yang berperan sebagai pelindung terhadap gangguan fisik.<sup>15,16</sup>

Melanosit memiliki peranan dalam melindungi kulit terutama dari paparan sinar matahari melalui peningkatan sintesis melanin dan menjadikan warna gelap pada warna kulit. Proteksi dari rangsangan kimia dapat terjadi karena sifat stratum korneum yang *impermeable* terhadap berbagai zat kimia dan air, di samping itu terdapat lapisan pada kulit dengan keasaman yang melindungi dengan kontak zat kimia. Lapisan yang memiliki keasaman ini terbentuk dari hasil ekskresi keringat dan sebum, keasaman pada kulit menyebabkan pH kulit berada pada pH 5–6 sehingga menjadikan perlindungan terhadap berbagai mikroorganisme. Proses keratinisasi juga berperan sebagai sawar (*barrier*) karena terjadi pelepasan dan penggantian sel sel mati pada kulit secara teratur.<sup>15,16</sup>

### b. Fungsi absorpsi

Kulit memiliki sifat tidak mudah menyerap cairan dan benda padat tetapi cairan yang mudah menguap lebih mudah diserap oleh kulit serta yang larut lemak. Sifat permeabilitas kulit memungkinkan kulit ikut mengambil bagian pada fungsi respirasi terutama pada zat yang mudah menguap seperti oksigen, karbondioksida, dan uap air. Kemampuan absorpsi kulit sangat dipengaruhi oleh ketebalan lapisan kulit, hidrasi, kelembaban, metabolisme, dan penggunaan jenis *vehikulum*. Penyerapan pada kulit berlangsung melalui celah antara sel pada lapisan epidermis atau melalui muara saluran kelenjar pada kulit.<sup>15,16</sup>

### c. Fungsi ekskresi

Kulit memiliki sifat mengeluarkan zat-zat sisa hasil metabolisme tubuh seperti cairan elektrolit, urea, asam urat, dan amonia. Kelenjar lemak yang terdapat pada fetus yang dipengaruhi hormon androgen dari ibunya dapat memproduksi sebum untuk melindungi kulitnya terhadap cairan amnion. Pada waktu lahir ditemukan *vernix caseosa* yang melindungi lapisan kulit bayi. Kulit juga menahan evaporasi air sehingga kulit tidak terlihat kering. Hasil kelenjar lemak dan keringat di kulit menyebabkan keasaman kulit pada pH 5–6,5.<sup>15,16</sup>

d. Fungsi persepsi

Kulit memiliki serabut saraf sensoris terutama pada lapisan dermis dan subkutis. Rangsangan panas dipersarafi oleh badan sel *ruffini* di dermis dan subkutan. Rangsangan dingin yang dipersarafi oleh badan *krause* yang terletak di dermis. Badan taktil *meissner* terletak di papila dermis yang berperan terhadap rangsangan rabaan dan *merkel ranvier* yang terletak di epidermis. Rangsangan terhadap tekanan diperankan oleh badan *paccini* di epidermis. Saraf-saraf sensoris tersebut lebih banyak pada daerah sensitif.<sup>15,16</sup>

e. Fungsi pengaturan suhu tubuh (termoregulasi)

Kulit memiliki peranan mengatur suhu tubuh dengan cara mengeluarkan keringat dan mengerutkan otot (otot berkontraksi) terhadap pembuluh darah kulit. Kulit yang terdapat memiliki pembuluh darah yang banyak memungkinkan kulit mendapat nutrisi yang cukup baik. Vaskularisasi pada kulit dipengaruhi oleh saraf simpatis (asetilkolin).<sup>15,16</sup>

f. Fungsi keratinisasi

Lapisan epidermis yang matur mempunyai tiga jenis sel utama yaitu keratinosit, sel langerhans, dan melanosit. Keratinosit dimulai dari sel basal dan terjadi pembelahan, sel basal yang lain akan berpindah ke atas dan berubah bentuknya menjadi sel spinosum, makin ke atas sel makin gepeng dan bergranula menjadi sel granulosum. Lalu, inti menghilang dan keratinosit menjadi sel tanduk yang padat dan tidak berinti. Proses ini berlangsung terus menerus seumur hidup.

Proses ini berlangsung normal selama kira-kira 14–21 hari dan memberi perlindungan kulit terhadap infeksi secara mekanis dan fisik.<sup>15,16</sup>

g. Fungsi pembentukan vit. D

Sintesis vitamin D pada kulit berawal dari perubahan 7 hidroksi kolesterol yang dibantu oleh sinar matahari. Kebutuhan tubuh akan vitamin D tidak cukup hanya dari sintesis dalam tubuh maka diperlukan pemberian vitamin D dari asupan tubuh.<sup>15,16</sup>

h. Fungsi pembentukan pigmen

Pembentuk pigmen oleh sel melanosit terletak di lapisan basal dan sel ini berasal dari juluran sel saraf. Perbandingan jumlah sel basal melanosit adalah sepuluh berbanding satu. Jumlah melanosit sangat menentukan warna kulit.<sup>15,16</sup>

## B. Melanosit

Warna kulit merupakan hasil dari beberapa faktor, yang paling berperan adalah keratinosit melanin, karoten, dan jumlah pembuluh darah di lapisan dermis.<sup>15,17</sup>

*Eumelanin* merupakan pigmen hitam kecoklatan yang dihasilkan oleh melanosit yang merupakan sel khusus epidermis yang ada di antara sel lapisan basal dan folikel rambut. Pigmen yang ditemukan di rambut merah disebut *pheomelanin*. Melanosit berasal turunan dari *neural crest* yang bermigrasi ke epidermis berkembang di stratum basal, pada akhirnya satu melanosit

terakumulasi untuk setiap lima atau enam sel keratinosit. Sel berbentuk bulat dan ada juga bentuk hemidesmosom dengan lamina basal tetapi tidak ada desmosom dengan keratinosit yang berdekatan. Panjang juluran dendrit tidak teratur dari setiap cabang melanosit ke lapisan epidermis.<sup>15,17</sup>

### C. Fisiologi Melanosit



**Gambar 2.3 Fisiologi melanogenesis**

Dikutip dari. Junquiera basic histology skin.<sup>17</sup>

Sintesis melanin berlangsung di dalam melanosit dengan tirosinase yang berperan penting pada proses ini akibat kerja dari tirosinase, tirosin berawal diubah menjadi 3,4-dihidroksi fenilalanin (dopa) yang kemudian nanti menjadi dopakuinon, dan dikonversi menjadi hasil akhir berupa melanin. Tirosinase dibuat dari ribosom yang diangkut ke dalam lumen retikulum endoplasma kasar melanosit dan di kumpulkan ke dalam vesikel yang dibentuk pada badan golgi.<sup>15,17</sup>

Dibedakan dalam empat tahap pematangan granula melanin:

a. Tahap 1

Sebuah vesikel yang kelilingi membran menuju ke perkembangan tirosinase dan terjadi pembentukan materi bergranul yang halus pada bagian tepi, pembentukan yang beruntai menuju ke susunan yang teratur dari molekul tirosinase pada matriks protein.<sup>15,17</sup>

b. Tahap 2

Vesikel (melanosom) kemudian berbentuk lonjong dan di bagian dalamnya, terdapat filamen paralel dengan periodensitas sekitar 10 nm dan melanin berada di matriks protein.<sup>15,17</sup>

c. Tahap 3

Akibat peningkatan pembentukan melanin, struktur periodik yang halus menjadi tidak terlalu jelas terlihat.<sup>15,17</sup>

d. Tahap 4

Granula melanin yang matang akan tampak terlihat dalam mikroskop cahaya atau elektron, melanin mengisi vesikel di seluruh bagian granula dan terbentuk elipsoid dengan panjang 1  $\mu\text{m}$  dan berdiameter 0,4  $\mu\text{m}$ . Granula melanin terbentuk lalu bermigrasi ke dalam juluran sitoplasma dari melanosit dan dipindahkan ke sel sel stratum.<sup>15,17</sup>

#### **D. Sel Dendritik (Langerhans)**

Antigen-presenting sel dendritik (sel Langerhans) yang biasanya paling jelas terlihat pada lapisan spinosum mewakili 2–8 sel epidermis. Bagian sitoplasma mengalami pemanjangan dari sel dendritik diantara lapisan keratinosit di semua lapisan, membentuk jaringan yang cukup padat di epidermis. Sehingga mikroorganisme tidak dapat menembus epidermis tanpa memperingatkan sel dendritik dan memicu respon imun. Sel-sel Langerhan dengan sel limfosit serta sel imun tersebar pada lapisan dermis, membuat komponen utama imunitas adaptif kulit karena lokasi kulit secara langsung dekat dengan banyak molekul antigen. Berbagai gambaran epidermis memiliki peranan pada sistem imunitas bawaan dan adaptif yang memberikan komponen imunologis terhadap keseluruhan fungsi pelindung kulit.<sup>17</sup>

#### **E. Taktil (Merkel) Sel**

Sel-sel epitel taktil disebut sel Merkel adalah *mechanoreceptors* yang menyerupai keratinosit berwarna pucat dengan filamen keratin dalam sitoplasma terdapat hanya sedikit. Taktil sel berasal dari sel pial neural, sel Merkel berada di lapisan epidermis basal di daerah yang memiliki sensitivitas taktil yang tinggi dan pada dasar folikel rambut. Permukaan di bagian basolateral sel diperluas dengan cakram terminal serat sensorik tidak bermielin yang menembus lamina basal. Sel-sel taktil memiliki fungsi yang berkaitan dengan sistem neuroendokrin yang menyebar serta berkontribusi sebagai *mechanoreceptors* dalam indera peraba.<sup>17</sup>

#### 2.1.1.4 Klasifikasi Kulit

Walaupun hampir keseluruhan kulit tubuh sama strukturnya, terdapat beberapa variasi yang berbeda berkaitan dengan ketebalan epidermis, kekuatan, fleksibilitas, tingkatan keratinisasi, distribusi dan tipe rambut, densitas serta tipe kelenjar, pigmentasi, vaskularisasi, dan inervasi. Berdasarkan struktur dan fungsi tipe kulit terbagi atas dua.<sup>16</sup>

a. *Thin skin* (kulit tipis)

Kulit tipis melapisi semua bagian tubuh terkecuali bagian tangan palmar, palmar pada jari, dan telapak tangan. Kulit tipis mempunyai ketebalan mencapai 0,10–0,15 mm. Bagian kulit yang tipis tidak ada *stratum lucidum*, sedangkan lapisan *stratum spinosum* dan *corneum* relatif tipis, dermal papilla sangat sedikit, dan tidak ada *epidermal ridges*. Terdapat folikel rambut dan *arrector pili*, mengandung kelenjar sebacea, dan reseptor sensorik yang sedikit.<sup>16</sup>

b. *Thick skin* (kulit tebal)

Kulit tebal melapisi bagian palmar, permukaan palmar pada jari, telapak kaki dengan ketebalan 0,6–4,5 mm. Bagian *stratum lucidum*, *spinosum*, dan *corneum* relatif tebal. Terdapat *epidermal ridges*, tidak folikel rambut dan *arrector pili*, mengandung kelenjar sebacea dan reseptor sensorik yang lebih banyak.<sup>16</sup>

## 2.1.2 Penuaan pada Kulit

Penuaan dini (PD) adalah proses degeneratif yang melibatkan kulit dan sistem penyusun kulit.<sup>1</sup> pada penuaan kulit dengan perubahan struktural dan elastisitas kulit yang ditandai dengan beberapa karakteristik penuaan dini pada kulit terdiri atas adanya kerutan pada kulit, kulit yang terlihat kasar, kulit kering, ditemukannya teleangiektasi, terdapat lesi kanker, dan perubahan pigmentasi. Perubahan pigmentasi dapat berupa hipermelanosis dan hipomelanosis.<sup>2</sup>

### 2.1.2.1 Faktor faktor yang Berpengaruh pada Penuaan Dini Kulit

#### A. Faktor Instrinsik

Penuaan kulit intrinsik ditentukan terutama oleh faktor genetik, status hormonal, dan reaksi metabolisme seperti stres oksidatif. Kulit berisiko terjadi proses degeneratif yang dapat dialami oleh organ lain.

##### a. Genetika

Kerusakan DNA disebabkan oleh faktor-faktor seperti radiasi UV (ultraviolet), racun, atau kerusakan yang berkaitan dengan usia. Sebuah tanda dari penuaan replikatif adalah pemendekan telomer, yang di ujung rantai DNA membantu menjaga stabilitas kromosom.<sup>3</sup>

Sel-sel kulit beberapa sel membagi paling cepat dalam pertumbuhan. Kerusakan DNA dipengaruhi oleh usia, replikasi yang cepat pada sel-sel kulit

yang menyebabkan struktur gen secara intrinsik rentan terhadap penuaan replikatif, terutama untuk melindungi sel-sel kulit dari kerusakan yang tidak difagosit atau dibersihkan.<sup>3</sup>

#### b. Hormon

Pengaruh hormon yaitu penurunan kadar hormon seks (estrogen, testosteron, *dehydroepiandrosterone sulfate*) dan hormon pertumbuhan. Hormon-hormon tertentu memiliki pengaruh besar pada kulit. Keseimbangan hormonal sangat berpengaruh terhadap tubuh dan peningkatan hormon seks selama masa pubertas meningkatkan timbulnya jerawat pada kulit serta mempercepat proses penuaan kulit.<sup>3</sup>

Pada wanita perubahan kadar hormon estrogen khususnya selama menopause disertai dengan perubahan yang signifikan terhadap kulit. Estrogen memengaruhi ketebalan kulit, kerutan, dan kelembapan. Estrogen mengikat reseptor pada sel-sel kulit dan mengaktifkan ekspresi gen yang memodulasi pembaharuan sel kulit. Dengan kadar estrogen menurun, pembaharuan sel kulit menjadi lambat sehingga penipisan terjadi penipisan lapisan epidermal dan dermal. Kecepatan sirkulasi darah kapiler menurun secara signifikan dan kemampuan untuk kulit untuk mempertahankan hidrasi, kekuatan, dan elastisitas mengalami penurunan.<sup>3</sup>

#### c. Stres oksidatif

Kulit merupakan organ pembatas terluar yang memisahkan dan melindungi jaringan dalam dari lingkungan luar seperti paparan sinar matahari dan polusi udara. Paparan ini dapat menginduksi produksi molekul yang sangat *volatile* disebut radikal bebas di dalam kulit, paparan radikal bebas yang cukup lama yang menyebabkan warna pigmentasi tidak rata, jerawat, dan merusak kerangka struktural kulit sehingga menimbulkan keriput dan kulit yang kendur. Radikal bebas juga muncul oleh faktor internal akibat reaksi metabolisme seperti glikasi/glikosilasi dari gula darah.

Stres oksidatif memiliki peran penting dalam memulai dan menjalankan peristiwa yang menyebabkan penuaan kulit pada tingkat sel. Stres oksidatif memecah protein (kolagen), mengubah siklus pembaharuan sel, kerusakan DNA, serta melepaskan dan mengeluarkan mediator proinflamasi (sitokin) yang memicu penyakit kulit akibat proses inflamasi. Hal ini juga berpengaruh bahwa radikal bebas berpartisipasi dalam patogenesis reaksi alergi pada kulit.<sup>3</sup>

Selain pertahanan antioksidan kulit, epidermis memiliki sel kekebalan yaitu sel Langerhans membantu melindungi kulit dengan mengenali antigen (zat asing) dan merangsang respon, pertahanan antibodi. Seperti yang diamati dalam penuaan kulit jumlah sel langerhans berkurang sehingga memengaruhi kemampuan kulit untuk menangkal stres atau infeksi hal ini tentunya memengaruhi kesehatan karena dengan bertambahnya usia, penurunan kekebalan kulit dan meningkatkan kejadian infeksi, keganasan, dan kerusakan struktural.<sup>3</sup>

d. Peningkatan gula darah dan glikasi

Faktor eksternal seperti paparan sinar matahari dapat mempercepat penuaan kulit ekstrinsik, penuaan intrinsik yang disebabkan glukosa adalah bahan bakar selular yang penting. Berdasarkan tingkat percepatan penuaan terlihat pada penderita diabetes melitus, paparan glukosa yang lama dikenal memengaruhi proses yang disebut glikasi/glikosilasi.<sup>3</sup>

Dalam tubuh manusia setelah gula masuk ke dalam sirkulasi akan menempel pada gugus amino dari protein jaringan seperti kolagen untuk perlahan-lahan mengatur ulang struktur awal mereka ke penyebab utama kerusakan, yang disebut produk akhir glikasi lanjut (AGEs). Molekul AGE sangat merusak karena gen yang dapat mengalami ikatan silang dengan protein lain untuk membentuk jembatan kimia yang kuat. Akibatnya, serat kolagen akan kehilangan elastisitasnya, menjadi kaku, lebih rapuh, dan rentan terhadap kerusakan kulit. Glikasi menunjukkan bahwa reaksi disebabkan oleh stres oksidatif dan menyebabkan produksi spesies oksigen reaktif pada kulit.

Kerusakan pada sistem kulit berkontribusi pada penuaan jaringan dan diperparah dalam keadaan hiperglikemia, Pada keadaan diabetes melitus. Kelainan kolagen dengan penuaan dini memiliki konsekuensi luas terhadap kulit, seperti penipisan kulit, perubahan warna, kehilangan elastisitas, serta kecenderungan terbentuk ruam dan infeksi.

Penelitian laboratorium menunjukkan bahwa setelah terbentuk, AGEs dalam tubuh dapat secara langsung menginduksi terjadi ikatan silang kolagen meskipun tanpa glukosa. Glikasi juga menginduksi apoptosis yang mengakibatkan kematian sel.

Sementara paparan tersebut pada kulit terjadi secara internal atau dalam tubuh, sumber dari luar yaitu stres oksidatif dapat memperburuk penuaan kulit. Secara khusus paparan sinar juga matahari dapat meningkatkan kadar *matrix metalloproteinase* (MMP) di kulit.<sup>3</sup>

## **B. Faktor Ekstrinsik**

### **a. Paparan sinar UV (ultraviolet)**

Penuaan intrinsik kulit dapat dipengaruhi oleh faktor lingkungan (ekstrinsik). Salah satu faktor ekstrinsik yang paling penting dalam terjadinya penuaan pada kulit adalah radiasi ultraviolet (UV). Studi epidemiologis dan klinis telah mengidentifikasi paparan sinar matahari yang berlebihan sebagai faktor penyebab utama berbagai penyakit kulit, termasuk penuaan dini, peradangan, melanoma, dan kanker kulit nonmelanoma. Reaksi biokimia yang menyebabkan kerusakan kulit ketika terkena radiasi UV berlebih.<sup>3</sup>

Proses ini disebut sebagai *photoaging*. Kerusakan paparan sinar matahari dengan jangka waktu yang lama dapat mengubah metabolisme dan jaringan kulit normal. Selain menekan pertahanan tubuh, merangsang stres oksidatif dan inflamasi, radiasi ultraviolet (UV) meningkatkan produksi *matrix metalloproteinase* (MMP) yaitu enzim yang mendegradasi kolagen. Kerusakan kolagen menyebabkan hilangnya kekenyalan kulit dan struktur yang terjadi dengan bertambahnya usia.<sup>3</sup>

Sasaran utama radiasi ultraviolet (UV) pada kulit adalah lapisan permukaan epidermis, mengakibatkan kekurangan antioksidan seperti alfa-

tokoferol (vitamin E) dan asam askorbat (vitamin C) yang menurunkan kapasitas antioksidan secara keseluruhan dalam kulit.<sup>3</sup>

Panjang gelombang sinar UV (ultraviolet) dan efek pada kulit:

a. Radiasi UV-A (ultraviolet A) (gelombang panjang) dengan persentase besar total UVR (90–95%) dan menembus lebih dalam ke dalam epidermis dan dermis kulit. Radiasi UV-A (ultraviolet A) menginduksi stres oksidatif yang merangsang inflamasi dan menyebabkan hiperpigmentasi (produksi melanin). Stres oksidatif ini yang menciptakan warna "kecokelatan" pada kulit sehingga sering dikaitkan dengan kesehatan dan vitalitas.<sup>3</sup>

b. Radiasi UV-B (ultraviolet B) (pertengahan gelombang) gelombang ini hanya sekitar 5% dari total sinar UV (ultraviolet), radiasi UV-B sangat merusak keratinosit DNA dan lapisan epidermis. Radiasi sinar UVB terutama berpengaruh terhadap terjadinya kanker kulit nonmelanoma.<sup>3</sup>

Radiasi UV-B juga merangsang sintesis vitamin D dalam kulit, namun dengan tingkat *D 25-hydroxyvitamin* optimal 50–80 ng/mL melalui paparan sinar matahari.<sup>3</sup>

#### b. Racun Lingkungan (Rokok)

Penggunaan rokok merupakan faktor utama yang memberikan kontribusi terhadap penyakit kronik dan menyebabkan harapan hidup berkurang. Pada tingkat molekuler, asap tembakau menghasilkan stres oksidatif, mengganggu sirkulasi, dan memicu reaksi kerusakan DNA membuat kulit lebih rentan terhadap

penyakit dan penuaan. Secara gambaran "kulit perokok" ditandai dengan garis-garis dan kerutan, noda merata, kulit kering, serta kulit terlihat kusam dan rapuh.<sup>3</sup>

### **2.1.3 Rokok**

#### **2.1.3.1 Definisi**

Rokok adalah hasil olahan dari tembakau termasuk cerutu atau bentuk lainnya yang dihasilkan dari tanaman *nicotine tabacum*, *nicotiana rusfioa* serta spesien lainnya, dan mengandung nikotin yang bersifat adiktif dan menyebabkan ketergantungan serta tar yang bersifat karsinogenik.<sup>8</sup>

#### **2.1.3.2 Kategori Perokok**

Berdasarkan mengapa seseorang mengonsumsi rokok

- a. Faktor genetik: merupakan penentu timbulnya perilaku merokok. Merokok adalah faktor yang dapat diturunkan pada orang yang kembar identik dan memengaruhi pola kebiasaan merokok yang sama dibanding dengan orang yang kembar nonidentik.
- b. Faktor kepribadian: seseorang yang merokok memiliki sifat dan perilaku yang lebih membangkang, bermalas-malasan, kurang disiplin dalam pendidikan, dan sangat memengaruhi prestasi akademik.
- c. Faktor sosial: seseorang yang merokok sangat dipengaruhi oleh lingkungan sosial, keteladanan, sikap orangtua, jenis sekolah dan usia

meninggalkan sekolah, serta sangat dipengaruhi oleh teman-teman di lingkungan yang merokok.

- d. Faktor kejiwaan: suatu keadaan kompensasi dari kehilangan kenikmatan yang didapatkan dari mulut atau terdapat rasa rendah diri yang tidak nyata.
- e. Faktor sensori motorik: kegiatan merokok yang terbentuk dari kebiasaan yang dimulai melihat, meraba, memegang dan akhirnya mencoba yang menjadi suatu kebiasaan merokok.<sup>18</sup>
- f. Farmakologi: nikotin sangat memengaruhi perilaku merokok. Efek nikotin yang terdapat pada rokok memiliki sifat seseorang menjadi ketergantungan mengonsumsi rokok.<sup>18</sup>

Berdasarkan jenisnya perokok dibedakan menjadi

- a. perokok aktif: orang yang telah terbiasa dan secara langsung menghisap rokok dan menanggung sendiri akibatnya;<sup>19</sup>
- b. perokok pasif: orang yang tidak merokok tetapi karena ada orang lain yang merokok di dekatnya maka orang tersebut menghisap asap rokok dengan segala akibatnya.<sup>19</sup>

### 2.1.3.3 Jenis Rokok

Jenis Rokok yang sering ditemukan di Indonesia

a. Rokok kretek

Rokok yang memiliki ciri khas campuran cengkeh pada tembakau yang menghasilkan suara kretek–kretek pada setiap hisapannya serta dibedakan atas rokok yang dibuat menggunakan tangan dan menggunakan mesin.<sup>20</sup>

b. Rokok putih

Rokok putih ialah rokok yang menggunakan tembakau *virginia iris* atau tembakau lainnya tanpa campuran kandungan cengkeh, digulung menggunakan kertas sigaret serta menggunakan bahan tambahan lainnya yang diizinkan oleh Pemerintah RI (Republik Indonesia) dan memiliki varian yaitu ada yang memakai dan tidak memakai filter (busa).<sup>20</sup>

c. Cerutu

Cerutu ialah produk dari tembakau yang menyerupai rokok dengan lembaran luarnya menggunakan daun tembakau dan bagian dalamnya berisi serpihan tembakau tanpa tambahan zat/kandungan lainnya.<sup>20</sup>

### 2.1.3.4 Jumlah Rokok yang Dihisap

Dikutip dari Muhamaad Ramdhani dalam buku penerapan tehnik kontrol diri untuk mengurangi konsumsi rokok. Menurut Triswanto terdapat tiga tipe perokok yang di golongan berdasarkan kemampuan menghisapnya yaitu

- a. perokok berat adalah perokok yang mampu menghisap rokok sebanyak 21-31 batang per hari.<sup>21</sup>
- b. perokok sedang adalah perokok yang mampu menghisap rokok sebanyak 11-21 batang per hari.<sup>21</sup>
- c. perokok ringan adalah perokok yang mampu menghisap rokok sekitar 10 batang per hari.<sup>21</sup>

### 2.1.3.5 Komponen Rokok

Rokok merupakan gabungan bahan-bahan kimia. Satu batang rokok yang dibakar akan mengeluarkan 4.000 bahan kimia. Rokok menghasilkan suatu pembakaran yang tidak sempurna yang dapat diendapkan dalam tubuh ketika dihisap. Secara umum komponen rokok dapat dibagi menjadi dua golongan besar, yaitu komponen gas (92%) dan komponen padat atau partikel (8%).

Komponen gas asap rokok terdiri atas karbonmonoksida, karbondioksida hidrogen sianida, amoniak, oksida dari nitrogen dan senyawa hidrokarbon. Partikel rokok terdiri atas tar, nikotin, benzantracene, benzopiren, fenol, cadmium, indol, karbarzol dan kresol. Zat-zat ini beracun, mengiritasi, dan menimbulkan kanker (karsinogen). Nikotin merupakan komponen yang paling banyak dijumpai di dalam rokok.<sup>22</sup>

Tar, nikotin, dan karbonmonoksida merupakan tiga macam bahan kimia yang paling berbahaya dalam asap rokok.<sup>22</sup>

Tar adalah kumpulan beribu-ribu bahan kimia dalam komponen padat asap rokok dan bersifat karsinogenik. Pada saat rokok dihisap, tar masuk ke dalam

rongga mulut sebagai uap padat yang setelah dingin akan menjadi padat dan membentuk endapan berwarna coklat pada permukaan gigi, saluran napas, dan paru-paru. Komponen tar mengandung radikal bebas yang berhubungan dengan risiko timbulnya kanker.<sup>22</sup>

Nikotin merupakan bahan yang bersifat toksik dan dapat menimbulkan ketergantungan psikis. Nikotin merupakan alkaloid alam yang bersifat toksis, berbentuk cairan, tidak berwarna, dan mudah menguap. Zat ini dapat berubah warna menjadi coklat dan berbau seperti tembakau jika bersentuhan dengan udara. Nikotin berperan dalam menghambat dan menurunkan isi protein fibroblas, serta dapat merusak sel membran.<sup>22</sup>

Gas karbonmonoksida dalam rokok dapat meningkatkan tekanan darah yang akan berpengaruh pada sistem pertukaran hemoglobin. Karbonmonoksida memiliki afinitas dengan hemoglobin sekitar dua ratus kali lebih kuat dibanding afinitas oksigen terhadap hemoglobin. Timah hitam (Pb) merupakan komponen rokok yang juga sangat berbahaya. Partikel ini terkandung dalam rokok sebanyak 0,5 µg. Batas ambang timah hitam di dalam tubuh adalah 20 miligram per hari. Efek merokok yang timbul dipengaruhi oleh banyaknya jumlah rokok yang dihisap, lamanya merokok, jenis rokok yang dihisap, bahkan berhubungan dengan dalamnya hisapan rokok yang dilakukan.<sup>22</sup>

**Tabel 2.1 Kandungan Rokok**

Golongan	Kandungan	Dampak terhadap Mutu Rokok
Selulose	7–16%	+
Gula	0–22%	+
Trigliserida	1%	-
Protein	3,5–20%	-
Nikotin	0,5–5,5%	+
Pati	2–7%	-
Abu	9–25%	+
Bahan organik	7–25%	+/-
Lilin	2,5–8%	+
Pektinal,folifenol,plafon ,minyak atsiri	7–12%	+/-

Dikutip dari. Tirtosastro dan murdiyati<sup>23</sup>

### 2.1.3.6 Efek Rokok terhadap Kulit

Kandungan tar, nikotin, dan karbomonoksida di dalam rokok sangat berperan dalam proses penuaan terhadap kulit, rokok dapat mengaktifasi produksi *matrix metalloproteinase* (MMP) yang menyebabkan adanya perubahan kulit yaitu perubahan warna.<sup>9</sup>

Asap rokok ialah zat gas yang sangat kompleks terdiri dari zat kimia yang dapat menginduksi *reactive oxygen spesies* (ROS) dan aldehida elektrofilik. Asap rokok mengandung karsinogen, seperti *benzo [a] pyrene*, *4-(methylnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanone*, dan juga sejumlah besar radikal bebas yang dikenal mempengaruhi stres oksidatif yang menyebabkan degenerasi jaringan ikat di kulit dan peningkatan *matriks metalloproteinase* (MMP). Merokok berkorelasi dengan kerutan sekitar mata dan menyebabkan penuaan dini pada kulit wajah pada perokok dengan pola karakteristik kerutan dan perubahan warna kulit.<sup>10</sup>

Pada penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa asap tembakau dapat merusak produksi kolagen dan meningkatkan produksi *tropoelastin* dan *matriks metalloproteinase* (MMP), yang menurunkan protein matriks dan juga menyebabkan produksi abnormal elastosis. Merokok meningkatkan kadar MMP yang mengarah ke degradasi kolagen, serat elastis, dan proteoglikan, menunjukkan ketidakseimbangan antara biosintesis dan degradasi dalam metabolisme jaringan ikat kulit.<sup>25</sup>

#### **2.1.4 Hiperpigmentasi**

Hiperpigmentasi disebabkan oleh peningkatan melanin, zat dalam tubuh yang bertanggung jawab untuk memberikan warna (pigmen). Pada kondisi tertentu, seperti kehamilan atau penyakit Addison (penurunan fungsi kelenjar adrenal) dapat mengakibatkan produksi melanin. Paparan sinar matahari merupakan penyebab utama dari hiperpigmentasi dan akan mengalami perubahan warna menjadi gelap pada orang yang mengalami hiperpigmentasi.<sup>26</sup>

##### **2.1.4.1 Hipermelanosis**

###### **a. Hipermelanosis epidermal**

Hipermelanosis menyebabkan perubahan hiperpigmentasi yang menandakan berwarna coklat atau gelap pada kulit yang dihasilkan oleh peningkatan sel melanin. Hipermelanosis epidermal juga dapat dikategorikan berdasarkan pola, meliputi hipermelanosis yang menyebar atau lokal yang

dibatasi lesi dan hanya terjadi pada lokasi anatomi seperti wajah pada penyakit melasma.<sup>7</sup>

Hipermelanosis epidermal dapat dibedakan berdasarkan beberapa tipe kerusakan kulit. Ada hipermelanosis menyebar atau lokal yang dibatasi seperti makula, atau dengan beberapa lesi. Beberapa lesi yang mungkin tersebar, terisolasi, dan makula seperti *ephelides* Lesi mungkin memiliki lokasi berdasarkan anatomi terutama karakteristik seperti di wajah pada penyakit melasma.<sup>26,28</sup>

b. Hipermelanosis dermal

Hipermelanosis dermal atau *ceruloderma*, pigmen yang terdapat pada lapisan dalam dermis karena efek Tyndall, pigmen dermal berupa berwarna biru, abu-abu, abu-abu biru, abu-abu atau coklat, dan warna kulit umumnya. Tidak seperti hipermelanosis epidermal.<sup>26,28</sup>

Patogenesis hiperpigmentasi dermal berdasarkan mekanisme yang terjadi. Hiperpigmentasi dermal dapat terjadi akibat melanin yang berkaitan dengan penjelasan sebagai berikut.<sup>26,28</sup>

- a. *dermal hyperpigment melanotic*, yaitu melanin yang terbentuk dalam epidermis oleh melanosit epidermal dan dipindahkan ke dermis;
- b. *hyperpigment melanocytotic*, yaitu melanin yang terbentuk di melanosit kulit;
- c. Pigmentasi nonmelanin, dikaitkan dengan pigmentasi selain diakibatkan melanin yang disimpan dalam dermis.

Fenomena inkontinensia epidermal melanin adalah pola reaksi umum untuk sejumlah penyakit beragam etiologi dan terkait dengan melanosis.

- a. Ditargetkan pada sel keratinosit yang mengandung melanosom.
- b. Tidak terbentuknya dan hilangnya inti dari bentuk eusinofilik yang berserabut.
- c. Gangguan kulit pada tubuh, sering mengandung melanosom yang masuk ke dalam dermis baik di dalam makrofag atau beberapa cara yang tidak diketahui sebagai massa ekstraseluler dalam jaringan ikat.<sup>26,28</sup>

#### **2.1.5 Melasma**

Melasma adalah hipermelanosis yang ditandai dengan makula berwarna coklat pada kulit, abu-abu di daerah kulit yang sering terpapar sinar matahari. Faktor etiologi utama dalam patogenesis melasma termasuk dipengaruhi genetik, paparan sinar UV, dan hormon seks wanita.<sup>26</sup> Melasma terjadi terkait dengan berbagai faktor tetapi dalam studi epidemiologi masih belum diketahui. Pada faktor risiko lain seperti penggunaan alkohol, kafein, obat-obatan, kosmetik, merokok, keturunan dan status kecemasan dapat mengakibatkan melasma.<sup>13</sup>

##### **2.1.5.1 Epidemiologi**

Melasma jarang terjadi sebelum pubertas dan paling sering pada wanita selama usia reproduksi, melasma muncul pada wanita hamil sekitar 15–50% melasma. Lebih sering menyerang wanita dibandingkan dengan lelaki dengan

warna kulit berwarna coklat atau hitam (orang dari Asia, Timur Tengah, India, Amerika Selatan).

### 2.1.5.2 Insidensi dan Faktor Pencetus

Melasma sering terjadi terutama di kalangan orang-orang dengan keadaan warna kulit coklat yang mengonsumsi pil kontrasepsi dan yang tinggal di daerah yang sering terkena paparan sinar matahari. Kehamilan menyebabkan melasma. Melasma baru-baru ini muncul pada wanita menopause sebagai akibat konsumsi obat untuk pencegahan osteoporosis menggunakan kombinasi estrogen dan progesteron, melasma tidak muncul pada wanita yang diberikan pengobatan pengganti estrogen tetapi tanpa progesteron.

### 2.1.5.3 Patogenesis

Faktor etiologi utama dalam patogenesis melasma yang disebabkan oleh hiperpigmentasi dipengaruhi faktor genetik, paparan sinar UV, dan hormonal.<sup>26</sup>

Selain zat tersebut, terdapat komponen aldehida elektrofilik yang menyebabkan degenerasi jaringan ikat di kulit dan peningkatan *matris metalloproteinase* (MMP). Tar, nikotin, dan karbonmonoksida zat berbahaya dan bersifat karsinogenik<sup>22</sup> dan yang paling berperan dalam perubahan kulit adalah komponen dari nikotin.<sup>22</sup> Sifat nikotin yang terkandung dalam rokok bersifat toksik terhadap jaringan dan berperan dalam menghambat dan menurunkan isi protein fibroblas, serta dapat merusak sel membran.<sup>22</sup> Selain terjadi perubahan kulit dapat mengakibatkan melanogenesis dan merangsang peningkatan  $\alpha$

*stimulating hormone* ( $\alpha$ MSH) sehingga pada pembentukan warna banyak melanin yang terbentuk saat melanogenesis dan memberikan warna yang lebih dari pada biasanya yaitu berwarna gelap atau disebut hiperpigmentasi.<sup>32</sup> Komponen rokok yang terakumulasi dalam jaringan mempercepat melanogenesis yang menunjukkan melanin dan memberikan warna gelap pada kulit.<sup>22,23</sup> Jadi, hiperpigmentasi terjadi diakibatkan oleh peningkatan produksi *alpha-melanocyte-stimulating hormone* ( $\alpha$ MSH) saat melanogenesis sehingga banyak melanin yang terbentuk.<sup>32</sup>

#### **2.1.5.4 Durasi Lesi**

Pigmentasi biasanya berkembang cukup pesat selama beberapa minggu, terutama setelah paparan sinar matahari.<sup>29</sup>

#### **2.1.5.5 Pemeriksaan Fisis**

Hiperpigmentasi ditandai makula pada wajah, warna, dan intensitas bergantung sebagian besar pada tipe kulit pasien, terang atau coklat gelap, atau bahkan hitam. Warna biasanya sama merata dengan bentuk yang simetris. Lesi bergerigi, tidak teratur, dan berbatas tegas. Dua pertiga dari bagian tengah wajah terdapat pada pipi, dahi, hidung, bibir atas, dan bagian rahang. Dapat terjadi juga pada daerah punggung tangan.<sup>29</sup>

Melasma berbatas tegas dengan makula hiperpigmentasi yang terlihat di pipi, hidung, dan bibir atas.<sup>29</sup>

### Pemeriksaan *Wood Lamp*

Pemeriksaan wood lamp dilakukan pada pasien melasma yang ditandai dengan adanya makula hiperpigmentasi. Sebaliknya ini tidak diindikasikan pada pasien dengan kulit coklat atau hitam normal.<sup>29</sup>

### 2.1.5.6 Diagnosis Banding

- a. *Post inflammatory hyperpigmentation*,
- b. *Achantosis nigricans*, *Solar lentigo*, *Lentigo simpleks*.
- c. *Lupus erythematosus*, *discoïd*.

### 2.1.5.7 Prognosis

Melasma jika ditangani secara adekuat bergantung pada faktor penyebabnya, tipe hiperpigmentasi epidermal memiliki prognosis yang baik dibandingkan hiperpigmentasi dermal. Kasus berulang dapat terjadi pada pasien melasma jika tidak memperhatikan beberapa faktor risiko sehingga pengobatan melasma dan perawatan kulit pada pasien melasma harus dilakukan secara teratur dan sempurna.

### 2.1.5.8 Pengobatan

Pengobatan melasma meliputi pemberian *hydroquinone solution* 3% dan 4%, pemakaian krim kombinasi *tretinoin* 0,05% *azelaic acid* 20% krim dan krim *Hydroquinone* 4%.<sup>29</sup>

### 2.1.5.9 Pencegahan

Penggunaan *sunblock* pada pasien melisma setiap pagi sangat diperlukan dengan *sunblock* berwarna buram yang mengandung titanium dioksida dan atau *zinc oxide*, sedangkan tabir surya yang transparan serta tinggi kandungan SPF-nya sangat tidak efektif dalam menahan paparan sinar UV.<sup>29</sup>

## 2.2 Kerangka Pemikiran

Penuaan merupakan suatu proses fisiologis yang dapat terjadi pada manusia akan tetapi proses penuaan ini dapat terjadi secara cepat yang dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti faktor intrinsik dan ekstrinsik, penuaan dapat mengalami percepatan degeneratif yang dipengaruhi faktor di atas. Penuaan dini merupakan proses perubahan struktural penyusun dari sel-sel tubuh dapat berupa peningkatan atau penurunan sistem sel-sel tersebut. Faktor eksternal ini salah satunya disebabkan oleh pengaruh stres fisik, alkohol, rokok, paparan sinar matahari, dan penyakit kulit lainnya termasuk rokok yang terkandung tembakau di dalamnya.<sup>1-3</sup>

Asap rokok adalah zat gas yang sangat kompleks yang terdiri atas zat kimia yang dapat menginduksi *reactive oxygen spesies* (ROS) yang menyebabkan degenerasi jaringan ikat dan peningkatan *matrix metalloproteinase* (MMP). Merokok berkorelasi menyebabkan penuaan dini pada kulit dengan pola karakteristik kerutan dan perubahan warna kulit.<sup>10</sup>

Sesuai penelitian yang dilakukan Lima Paulo Basso di Brazil, melasma ditemukan pada wanita usia 30–50 tahun yang berhubungan dengan berbagai

faktor pencetus seperti paparan sinar matahari, faktor hormonal, dan keturunan, namun belum ada penelitian yang berhubungan dengan rokok.<sup>13</sup>

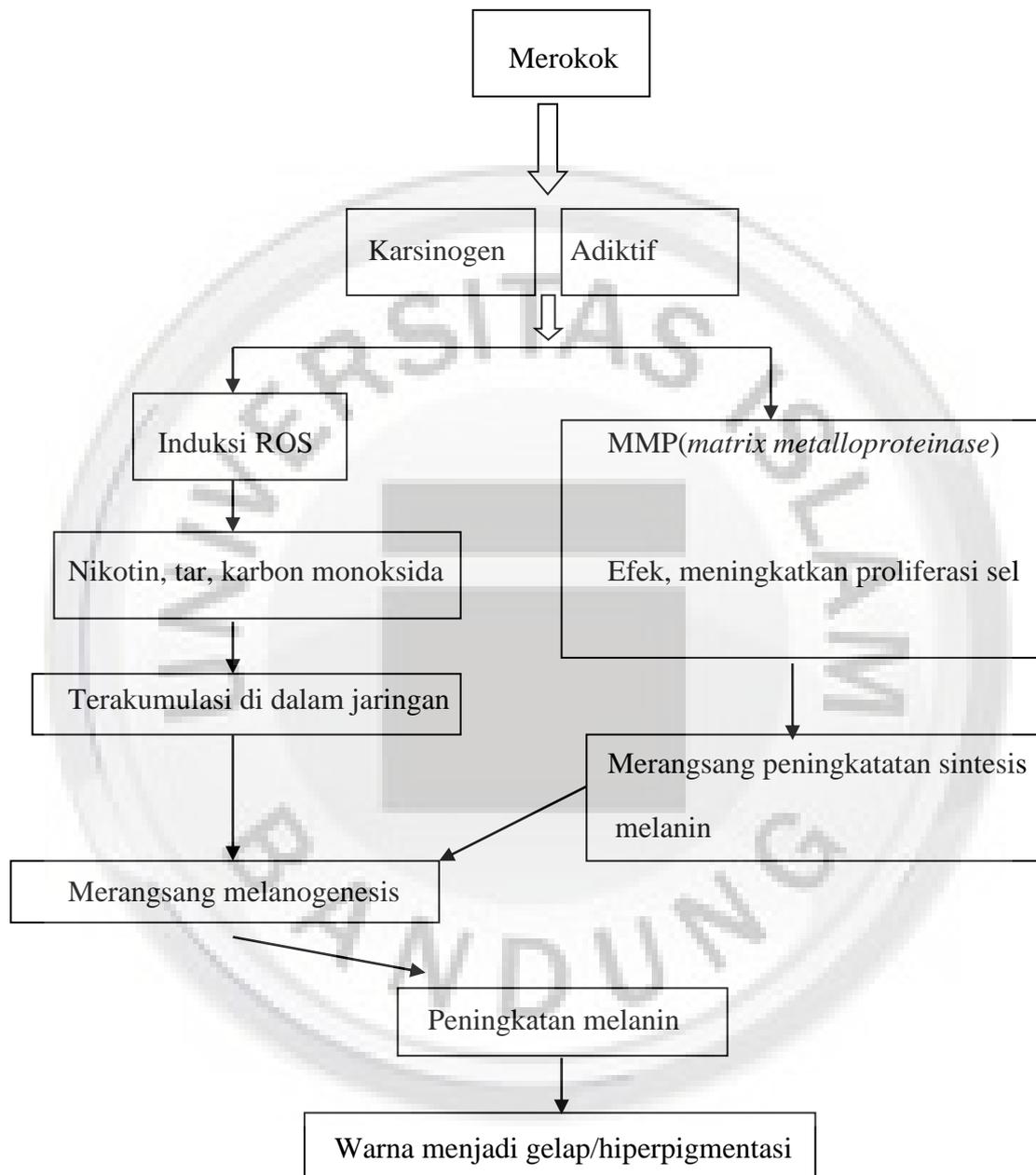
Hasil yang berbeda pada penelitian yang dilakukan oleh Asakura dan Nishiwaki<sup>14</sup> di Jepang, menyatakan bahwa terdapat hubungan antara kebiasaan merokok dan spot/bercak hitam pada pria maupun wanita.

Asap rokok terdiri atas zat kimia yang dapat menginduksi (ROS) *reactive oxygen spesies* dan aldehida elektrofilik yang menyebabkan degenerasi jaringan ikat di kulit dan peningkatan *matrix metalloproteinase* (MMP). Merokok menyebabkan peningkatan melanogenesis saat pembentukan melanin karena terdapatnya kadar rokok dalam tubuh seperti nikotin yang terakumulasi dalam jaringan sehingga mempercepat melanogenesis yang menghasilkan peningkatan melanin yang memberikan warna gelap pada kulit.<sup>22,23</sup>

Secara histologis didapatkan deposisi melanin yang terlihat pada seluruh lapisan epidermis serta peningkatan jumlah *sel melanin*. Terjadi akibat peningkatan melanogenesis yang meningkatkan *α stimulating hormone* ( $\alpha$ MSH) sehingga banyak melanin yang terbentuk dan memberikan warna yang lebih dari pada biasanya berwarna gelap atau disebut hiperpigmentasi.<sup>14,29</sup>

Berdasarkan observasi, sebagian besar satpam memiliki kebiasaan merokok maka peneliti ingin mengetahui hubungan merokok dengan hiperpigmentasi pada wajah satpam Unisba yang berusia 20–40 tahun yang ditandai dengan perubahan warna kulit pada wajah.

### 2.2.2 Bagan kerangka pemikiran



**Gambar 2.4 Bagan Kerangka Pemikiran**