

TINJAUAN PUSTAKA: FOTOBIOLOGI ULTRAVIOLET PADA JARINGAN KULIT

ARTICLE REVIEW: PHOTOBIOLOGY OF THE SKIN

Ismiralda Oke Putranti^{1*}, Yulia Sistina²

¹Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia

²Departemen Fisiologi Fakultas Biologi Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia

ABSTRAK

Kulit merupakan organ terluas dari tubuh kita yang berfungsi terutama sebagai protector. Salah satu fungsi proteksi kulit adalah melindungi tubuh kita terhadap paparan sinar UV yang dari berbagai penelitian menyebabkan banyak kerusakan pada kulit, mukosa maupun memberikan dampak buruk bagi organ tubuh lainnya. Pemahaman mengenai dampak sinar UV pada kulit dijelaskan dalam fotobiologi yang terus berkembang hingga sekarang. Tinjauan pustaka ini membahas mengenai biologi kulit dan perubahannya pada paparan sinar UV.

Kata kunci: fotobiologi, kulit, UV

ABSTRACT

Skin is the largest organ of our body. The major skin function is a protector. One of the protection functions is to protect from harmful UV radiation. Understanding the effect of UV radiation the skin is being studied in photobiology with various models and experiments. This review was to understand more about the photobiology effect of UV radiation of the skin.

Keywords: photobiology, skin, UV

Penulis korespondensi:

Ismiralda Oke Putranti,

Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran UNSOED

Jl. Dr. Gumbreg No,1 Mersi Purwokerto

Email: ismiralda.putranti@gmail.com

PENDAHULUAN

Fotobiologi merupakan ilmu yang mengkaji paparan sinar, baik ultraviolet (UV), sinar tampak, maupun inframerah, terhadap organisme hidup, termasuk di dalamnya berperan pada proses fotosintesis, penglihatan, bioluminesense, pengaturan irama sirkadian dan terapi, (Young, 2016) namun pada tinjauan ini, pembahasan akan difokuskan pada interaksi jaringan kulit terhadap paparan sinar UV atau fotodermatologi (Chu, 2011). Kulit merupakan organ terluar dan terluas dari tubuh yang berfungsi terutama sebagai barrier proteksi terhadap paparan dari luar, termasuk paparan sinar UV (Young, 2016). Pembahasan mengenai sinar UV sangat menarik karena paparan sinar UV pada jaringan kulit memiliki berbagai peranan baik positif, terkait proses pembentukan pigmen (melanogenesis), sintesis vitamin D, maupun peran negatif dalam menimbulkan kerusakan yang bersifat akut dan kronik, serta menyebabkan kekambuhan beberapa penyakit kulit. Di sisi lain sejalan perkembangan teknologi, sinar UV juga dimanfaatkan sebagai fototerapi (McGrath & Uitto, 2016).

STRUKTUR DAN RESPON JARINGAN KULIT TERHADAP RADIASI SINAR UV

STRUKTUR JARINGAN KULIT

Sistem integumen atau kulit beserta asesorisnya merupakan organ terluar dari tubuh, terdiri dari jaringan yang sangat kompleks, berlapis-lapis dan memiliki beragam fungsi. Kulit berperan sebagai barrier, proteksi terhadap agen infeksius, termoregulasi, organ sensoris, proteksi terhadap sinar ultraviolet (UV), regenerasi dan penyembuhan luka serta fungsi kosmetik. (Chu, 2011)

Lapisan kulit terdiri dari epidermis, dermis dan hipodermis (Gambar 1). Masing-masing divisi merupakan unit fungsional yang bersifat independen namun satu dengan lainnya terkait dalam hal regulasi dan modulasi homeostasis sistem integumen secara keseluruhan, baik di tingkat molekular, seluler maupun jaringan. (Chu, 2011) (Habif, 2010)

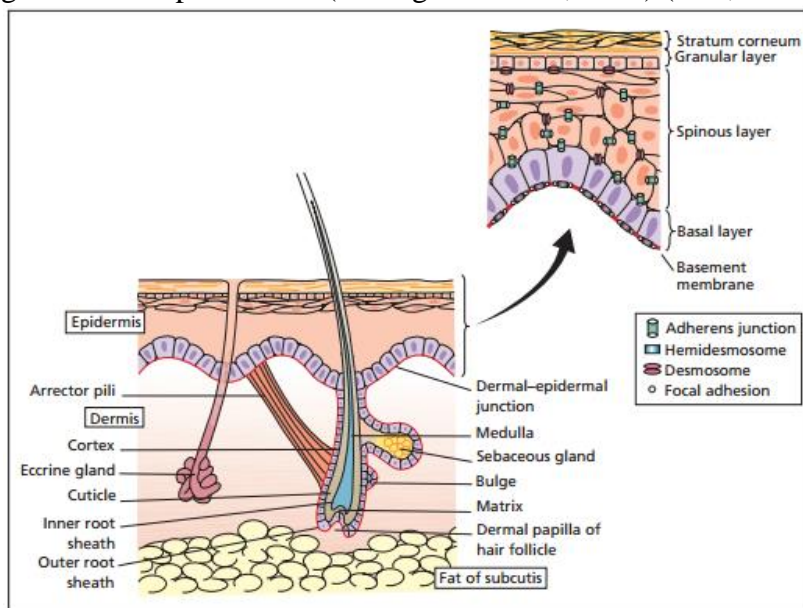
Epidermis

Epidermis merupakan jaringan terluar kulit yang memiliki ketebalan antara 0,4 – 1,5mm pada area kulit yang tipis dan 1,5 – 4mm pada area kulit yang tebal. Epidermis tersusun oleh berlapis-lapis sel keratinosit yang mengalami diferensiasi mulai dari lapisan stratum basalis hingga lapisan stratum korneum yang berkeratin. (Gambar 2) (Chu, 2011) (Habif, 2010)

Epidermis secara umum tersusun atas 4 lapisan, mulai dari stratum basalis, stratum spinosum, stratum granulosum dan stratum korneum. Masing-masing lapisan menunjukkan tahapan proses keratinisasi dan maturasi keratinosit. Rerata waktu *turn over* epidermal (migrasi keratinosit dari stratum basalis hingga stratum korneum) 28 – 30 hari. (Chiang & Verbov, 2014). Pada area telapak tangan dan kaki di antara stratum granulosum dan korneum terdapat stratum lusidum yang menjadikan area telapak lebih tebal dibandingkan kulit sekitarnya. (Habif, 2010)

Stratum basalis tersusun atas keratinosit muda berbentuk kolumnar yang akan mengalami mitosis membentuk lapisan-lapisan keratinosit lainnya. Stratum spinosum merupakan lapisan tebal perubahan awal keratinosit dengan bentuk yang ireguler (*prickle cells*) yang mensintesis filamen prekeratin. Pada stratum granulosum, keratinosit akan mulai kehilangan inti dan akan melepaskan granul keratohialin pada sitoplasmanya, selain itu keratinosit juga akan mensekresi lipid pada celah interseluler. Pada stratum korneum,

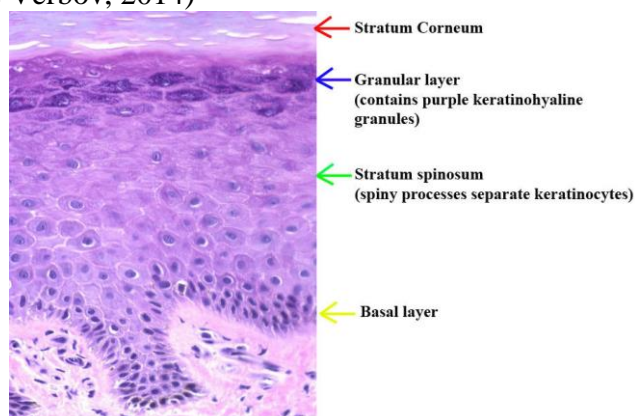
keratinosit akan berubah menjadi keratin (sel tanduk), merupakan lapisan terluar kulit yang berperan sebagai barrier impermeable. (Chiang & Verbov, 2014) (Chu, 2011)



Gambar 1. Skema lapisan kulit

Sumber: (McGrath & Uitto, 2016)

Selain keratinosit, sel-sel lain yang terdapat dalam epidermis di antaranya sel melanosit, sel Langerhans dan sel Merckel yang masing-masing memiliki peran dan fungsi yang berbeda. (Tabel 1) (Chiang & Verbov, 2014)



Gambar 2. Epidermis

(Sumber:

http://www.apsubiology.org/anatomy/2010/2010_Exam_Reviews/Exam_2_Review/Ch_5_Epidermal_Histology.htm)

Melanosit merupakan sel yang paling berperan dalam fungsi proteksi terhadap paparan sinar matahari dengan menghasilkan melanin sebagai absorber, namun demikian, keratinosit dan sel Langerhans ternyata juga sangat memiliki peranan yang penting pada respon terhadap sinar matahari melalui mekanisme imunologi. (Chu, 2011) Adapun penjelasan lebih lanjut akan disampaikan dalam proses melanogenesis dan fotoimunologi. Selain proses melanogenesis dan fotoimunologi, sinar UV juga berperan pada pembentukan vitamin D pada epidermis, di mana fungsi pembentukan vitamin D ini

diperankan oleh keratinosit. (Bickle, 2012) Penjelasan lebih lanjut akan disampaikan dalam sintesis vitamin D.

Tabel 1. Fungsi utama sel-sel yang terdapat pada epidermis (Chiang & Verbov, 2014)

Tipe Sel	Fungsi Utama
Keratinosit	Menghasilkan keratin yang berfungsi sebagai barrier
Sel Langerhans	Mempresentasikan antigen dan mengaktifasi sel limfosit T dalam sistem imun proteksi
Melanosit	Memproduksi melanin yang berfungsi memberikan warna kulit dan memberikan perlindungan pada inti sel terhadap paparan sinar UV yang menyebabkan kerusakan DNA
Sel Merckel	Merupakan akhiran saraf (<i>nerve ending</i>) yang berperan dalam perabaan

Dermis

Dermis terdiri atas jaringan ikat fibrosa yang kompleks. Di dalamnya terdapat serabut saraf dan jaringan vaskularisasi yang padat, organ asesoris kulit (folikel rambut, kelenjar sebum dan keringat), dan terdapat berbagai macam sel seperti fibroblast, makrofag, sel mast, dan sel-sel transien lain yang terutama berperan dalam sistem imunitas. (Chu, 2011)

Dermis berperan dalam memberikan penampakan kulit yang tebal, kenyal, elastis dan memiliki kekuatan regangan yang cukup. Selain itu dermis juga berperan dalam memberikan proteksi terhadap trauma mekanik, mengikat air, membantu regulasi temperatur dan merupakan tempat reseptor-reseptor sensoris. (Habif, 2010) (Chu, 2011) Komponen utama penyusun dermis berupa jaringan ikat yang terdiri atas serabut kolagen dan serabut elastis, bersama-sama dengan jaringan ikat non-fibrosa lainnya seperti, glikoprotein serabut halus, proteoglikans, dan aminoglikan sebagai substansi dasar. (Chu, 2011)

Dermis terdiri dari 2 bagian besar, yaitu papilla dermis dan retikuler dermis. Kedua bagian tersebut dibedakan berdasarkan jenis matriks jaringan ikat penyusunnya, densitas sel dan pola vaskularisasi serta persarafannya. Papila dermis merupakan bagian dermis yang menjorok ke epidermis, sedangkan retikuler dermis merupakan bagian dermis bagian bawah yang mengarah ke hipodermis. Retikuler dermis tersusun atas serabut kolagen yang padat dan berdiameter besar disertai dengan serabut-serabut elastis di sekelilingnya. Pleksus subpapilari merupakan rangkaian pembuluh darah pada papilla dermis yang menjadi batas atas papilla dan retikuler dermis, sedangkan batas bawah dengan hipodermis ditandai dengan rangkaian transisi serabut jaringan ikat fibrosa dengan jaringan ikat adiposa pada hipodermis. (Chu, 2011) (McGrath & Uitto, 2016)

Paparan sinar UV baik sinar UVB maupun UVA jangka panjang, juga mempengaruhi perubahan pada dermis, di mana akan terjadi degradasi serabut jaringan kolagen dan serabut elastis sehingga kulit akan tampak lebih tipis dan berkerut. (Ichihashi, et al., 2009) Pembahasan lebih lanjut perubahan dermis akibat paparan sinar UV akan dijelaskan pada *photoaging*.

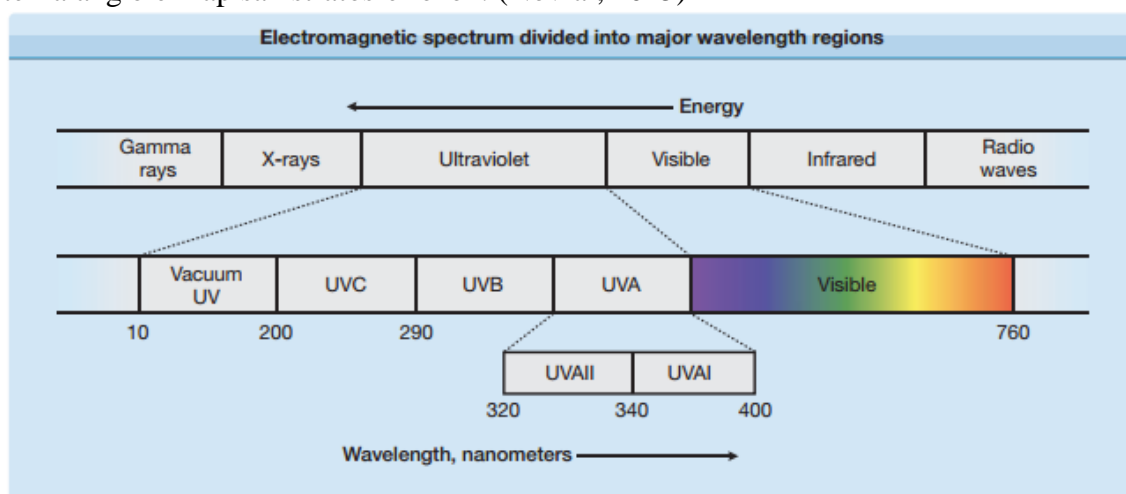
Hipodermis

Lapisan hypodermis atau subkutis terdiri dari jaringan lemak adiposa yang berfungsi utama sebagai cadangan makanan, bantalan dan fungsi proteksi terhadap jaringan dan organ di bawahnya, serta memberikan efek kosmetik pada tampilan kulit yang berbentuk dan berisi. (Chu, 2011)

RESPON JARINGAN KULIT TERHADAP RADIASI SINAR UV

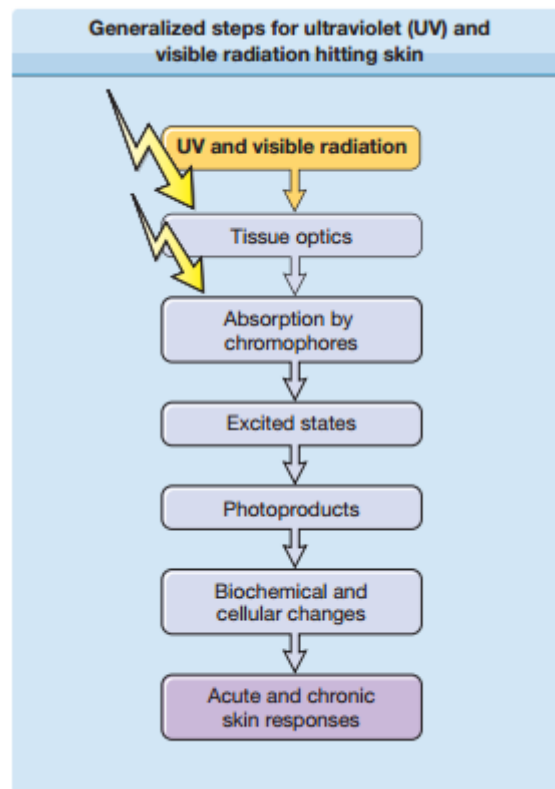
Sinar UV

Sinar UV (200-400nm) merupakan bagian kecil dari berbagai spektrum gelombang elektromagnetik yang terdiri dari sinar UVA (320-400nm), UVB (290-320nm) dan UVC (200-290nm) (Gambar 3). (Kochevar, et al., 2011) Sinar UVA paparannya relatif konstan sepanjang hari, sedangkan UVB hanya 5% dan total hanya 0,5% dari total radiasi yang mencapai permukaan bumi. Sinar UVC relatif tidak mencapai permukaan bumi karena terhalang oleh lapisan stratosfer ozon. (Novral, 2015)



Gambar 3. Spektrum gelombang elektromagnetik yang dibagi dalam berbagai regio. Sinar UV dan sinar tampak yang mempunyai respon fotobiologik pada jaringan kulit manusia. (Kochevar, et al., 2011)

Energi foton sinar UV yang sampai di permukaan kulit akan diubah menjadi berbagai respon. Radiasi sinar UV akan menembus lapisan kulit tertentu dan akan diabsorpsi oleh molekul yang disebut dengan kromofor. Kromofor merupakan molekul target yang menangkap energi foton sinar UV pada panjang gelombang tertentu dan akan menginisiasi terjadinya respon fotobiologi. (Young, 2016) Di dalam kromofor inilah akan terjadi proses pembentukan molekul baru yang disebut dengan *photoproducts*. *Photoproducts* inilah yang akan menstimulasi jalur transduksi sinyal seluler hingga terjadi respon perubahan biokimiawi yang menyebabkan terjadinya proliferasi, sekresi sitokin, dan apoptosis sebagai respon akut kulit. (Gambar 4). (Kochevar, et al., 2011)



Gambar 4. Skema perjalanan radiasi sinar UV pada permukaan kulit hingga menimbulkan berbagai respon klinis. (Kochevar, et al., 2011)

Adapun kromofor yang terdapat di dalam kulit yang menjadi target energi foton sinar UV terdiri dari DNA, melanin, asam urokanik, asam amino aromatik, membrane lipid, 7-dehydrocholesterol, flavin, profirin beserta prekursor dan metabolitnya. (Novral, 2015) (Young, 2016)

Respon Normal Kulit terhadap Radiasi UV

Perubahan Molekuler

Sel-sel epidermis kaya akan kromofor terhadap radiasi UV. Kromofor yang paling rentan terhadap radiasi sinar UV adalah DNA nukleus. Rangkuman efek molekuler dan seluler serta perubahan secara klinis kulit terhadap paparan sinar UV disajikan dalam tabel 2. (McGrath & Uitto, 2016). DNA yang menyerap foton UV akan membentuk dimer pirimidin (lesi dipirimidin), disebabkan adanya pemisahan ikatan ganda pasangan basa C5=C6 dan membentuk ikatan kovalen baru yang mengisi posisi C5 dan C6. Pemisahan ikatan ini akan membentuk rantai 4-carbon-cylobutane, sehingga perubahan ini disebut dengan cylobutane pyrimidine dimer (CPD). (McGrath & Uitto, 2016).

Perubahan pada DNA akibat radiasi UV yang lain adalah terbentuknya 6-4 pyrimidine-pyrimidone (6-4 PP), di mana ketika ikatan C5=C6 terputus, terbentuk energi surplus yang menyebabkan rotasi salah satu rantai pirimidin sehingga ikatan C6 akan berikatan kovalen dengan C4 membentuk rantai yang baru. (Cade, et al., 2012)

Tabel 2. Respon Normal Kulit terhadap Radiasi UV

Acute	Chronic
Molecular/cellular	Clinical
DNA photodamage (and its repair and mutation)	Erythema
Melanogenesis	Delayed tanning
Inflammatory infiltrate, hyperplasia and stratum corneum thickening	Immediate pigment darkening
Reactive oxygen species that damage DNA and cell membranes	Persistent pigment darkening
Apoptosis (sunburn cells)	Suppression of acquired immunity
Langerhans cell depletion	Enhancement of innate immunity
Gene and protein expression	Reduction of blood pressure (by UVA)
Vitamin D photosynthesis	

Sumber: (McGrath & Uitto, 2016)

Respon perubahan pada DNA akibat radiasi UV akan menimbulkan kondisi stress oksidatif, yaitu keadaan di mana terjadi ketidakseimbangan antara terbentuknya reactive oxygen species (ROS) dengan kadar antioksidan intraseluler; sehingga akan menyebabkan terjadinya modifikasi biomolekul seluler seperti lipid, protein dan banyak modifikasi basa nukleotida. (McGrath & Uitto, 2016). Kerusakan DNA akibat proses oksidasi yang paling sering terbentuk adalah 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8oxoGua) dan 8oxo7,8 dihydro2deoxguanosine (8oxodG). (Cade, et al., 2012).

Reparasi DNA

Secara normal, sel hidup memiliki kemampuan untuk memperbaiki kerusakan, termasuk kerusakan DNA akibat radiasi sinar UV. Mekanisme reparasi DNA meliputi pengenalan *photolesion* yang akan dibuang dan diganti dengan basa yang baru kemudian diligasi sehingga membentuk DNA yang utuh. Proses reparasi yang tidak tepat akan menimbulkan mutasi yang dapat memicu terjadinya proses keganasan. (McGrath & Uitto, 2016).

Proses reparasi DNA pada kulit yang paling utama adalah *nucleotide excision repair* (NER). Proses ini tergantung banyak enzim yang berperan dalam mengenali dan memotong area yang mengalami *photolesion* dan memperbaiki DNA dengan menggunakan rantai oposisi sebagai cetakan. NER teraktivasi oleh ekspresi gen p53 yang muncul akibat adanya stress seluler karena kerusakan DNA, stimulasi onkogenik maupun kondisi hipoksia. NER juga dikenal sebagai sintesis DNA tidak terjadwal karena terjadi di luar masa mitosis siklus sel (siklus G1/S terhenti). (Melis, et al., 2013).

Selain NER, ada mekanisme reparasi DNA yang lain yaitu *base excision repair* (BER) yang memperbaiki kerusakan DNA yang mengalami modifikasi pada satu basa saja, seperti: 8-oxoguanine, 2,6-diamino-4-hydroxy-5-formamidopyrimidine (FapyG, FapyA), alkilasi (3-methyladenine, 7-methylguanine), hidrolisis atau deaminasi (hypoxanthine dari deaminated adenine atau xanthine dari deaminated guanine). BER akan terinisiasi oleh enzim-enzim glikosilase DNA yang akan mengenali dan memotong basa yang mengalami kerusakan. (Melis, et al., 2013)

Efek Seluler

Paparan radiasi sinar UV di kulit menimbulkan banyak respon seluler, dan yang paling utama terjadi adalah terbentuknya *sunburn cell* (SBC) epidermal dengan inti sel piknotik dan sitoplasma eosinofilik. SBC merupakan sel keratinosit yang mengalami apoptosis pasca iradiasi sinar UV, terutama UVB. Proses apoptosis keratinosit ini diregulasi oleh ekspresi gen p53 melalui jalur Bcl2 dan memicu reseptor kematian sel FAS (CD95 dan APO-1) yang bertugas untuk mengeliminasi keratinosit yang mengalami kerusakan DNA. (McGrath & Uitto, 2016).

Perubahan seluler lainnya juga terjadi pada sel Langerhans (LC), di mana pada area yang terpapar radiasi UV akan mengalami kehilangan sel Langerhans diikuti dengan terjadinya spongirosis epidermal disertai vasodilatasi, infiltrasi netrofil dan limfosit CD3+. (McGrath & Uitto, 2016). Penjelasan lebih lanjut akan disampaikan pada fotoimunosupresi.

Respon Klinis Kulit terhadap Radiasi Sinar UV

Efek klinis kulit akibat paparan radiasi sinar UV terbagi menjadi respon akut dan kronik. Secara singkat efek klinis kulit akibat paparan sinar UV terangkum pada tabel 2. (McGrath & Uitto, 2016). Respon kulit terhadap radiasi sinar UV tergantung dari tipe kulit masing-masing individu. Tipe kulit terang I dan II lebih berisiko terhadap efek akut dan jangka panjang akibat radiasi sinar UV. Adapun respon kulit berdasarkan tipenya terangkum dalam tabel 3. (Young, et al., 2017)

Tabel 3. Tipe Kulit Fitzpatrick dan Respon Radiasi UV

Skin type	Skin color (protected)	Susceptibility to sunburn	1 MED (as SED)	Tanning ability	Susceptibility to skin cancer
I	White	Very readily	2-3	Never tans	Very high
II	White	Readily	3-4	Tans minimally	Very high
III	White	Moderately	4-5	Average tanning	High
IV	Olive	Occasionally	5-6	Tans easily	Moderate
V	Brown	Rarely	8-12	Tans easily and substantially	Low
VI	Black/dark brown	Never/rarely	16-24	Tans readily and profusely	Low

MED, Minimal erythral dose; *SED*, standard erythral dose.

Sumber: (Young, et al., 2017)

Efek Akut

Efek akut sinar UV merupakan efek yang terjadi sesaat hingga beberapa minggu pasca radiasi sinar UV. (McGrath & Uitto, 2016).

Eritema

Eritema atau kemerahan pada kulit merupakan reaksi inflamasi yang timbul pasca radiasi UV, bisa terjadi 6 hingga 24 jam pasca paparan dan lambat laun menghilang. Eritema ini sering kali juga disertai dengan tanda peradangan yang lain seperti nyeri, pembengkakan dan perabaan kulit yang hangat. Reaksi ini lebih sering disebut dengan *sunburn*. (Harrison, et al., 2004)

Proses terjadinya inflamasi pada radiasi sinar UVB dan UVA berbeda. Pada radiasi sinar UVB, foton akan diabsorpsi oleh DNA sel-sel keratinosit epidermis dan menghasilkan *photoproducts* yang menginduksi produksi sitokin dan mediator pro-inflamasi, seperti TNF- α . Sel-sel keratinosit yang mengalami kerusakan DNA ini yang disebut dengan *sunburn cells* (SBC). (Kochevar, et al., 2011). *Photoproducts* UVB, triptofan, akan memicu ekspresi cyclooxygenase-2 (COX-2) yang berperan dalam katalase pembentukan

prostaglandin. Selain itu, pembentukan ROS akibat radiasi sinar UVB yang menyebabkan oksidasi pada membrane lipid pada akhirnya juga akan memicu pembentukan sitokin pro-inflamasi. (Kochevar, et al., 2011).

Berbeda dengan sinar UVB, sinar UVA tidak menyebabkan kerusakan di epidermis, namun di dermis ditandai dengan infiltrasi netrofil dan limfosit sebagai respon inflamasi. Sinar UVA akan memicu pembentukan ROS di mana ROS ini bertanggung jawab pada aktivasi fosfolipase A2 yang akan melepaskan rantai arachidonat dari membrane lipid sehingga menyebabkan konversi enzim-enzim pro-inflamasi eicosanoid. ROS juga menyebabkan transduksi sinyal interseluler yang akan mengaktifkan sitokin pro-inflamasi. (Kochevar, et al., 2011).

Tanning dan Melanogenesis

Tanning merupakan proses penggelapan warna kulit pasca radiasi sinar UV, dibagi menjadi 3, yaitu: *immediate pigment darkening (IPD)*, *persistent pigment darkening (PPD)* dan *delayed tanning (DT)* atau melanogenesis. (Schmalwieser, et al., 2012).

IPD tampak berupa warna kulit keabu-abuan dan bersifat sementara sebagai akibat dari foto-oksidasi segera prekursor melanin tak berwarna pasca radiasi sinar UVA (puncak aksi pada spektrum 340nm), pada dosis rendah ($1-4\text{J}/\text{cm}^2$) dan akan menghilang dalam waktu 15 menit. IPD akan mudah dideteksi pada tipe kulit IV Fitzpatrick (atau lebih gelap). (Schmalwieser, et al., 2012)

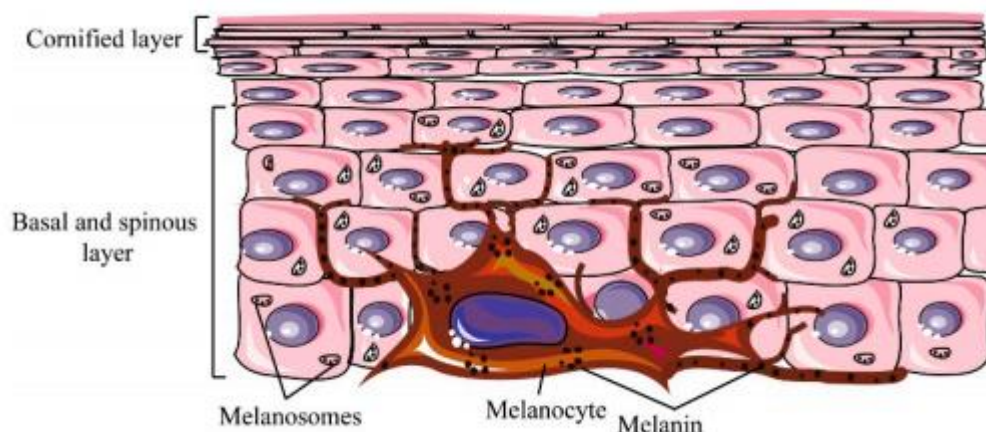
PPD berupa warna kecoklatan pada kulit sebagai respon radiasi sinar UVA pada dosis yang lebih tinggi ($>10\text{J}/\text{cm}^2$), mencapai puncaknya pada 2 jam pasca radiasi dan bertahan hingga 1-5 hari. Pada PPD tidak terjadi melanogenesis baru tetapi lebih disebabkan karena oksidasi prekursor melanin yang lebih persisten. (Schmalwieser, et al., 2012).

Delayed tanning (DT)-pigmentasi fakultatif atau neomelanogenesis, timbul akibat stimulasi sintesis melanin baru yang kemudian akan disebarkan melalui dendrit ke dalam keratinosit dan didistribusikan ke permukaan kulit. (McGrath & Uitto, 2016).

Melanogenesis

Melanogenesis merupakan proses sintesis dan pendistribusian melanin pada kulit. Sintesis melanin dilakukan oleh melanosit yang terletak di antara sel-sel basal keratinosit dan berlangsung di dalam organel yang disebut dengan melanosome. (Gambar 5). Selain faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik, faktor genetik, usia dan etnis juga mempengaruhi sintesis melanin, termasuk fungsi proteksi dan homeostasisnya. Adapun faktor ekstrinsik meliputi paparan radiasi sinar UV dan beberapa bahan kimia, sedangkan faktor intrinsik meliputi molekul yang disekresi oleh keratinosit, fibroblast, sel-sel inflamasi, neural dan hormonal. (D'Mello, et al., 2016)

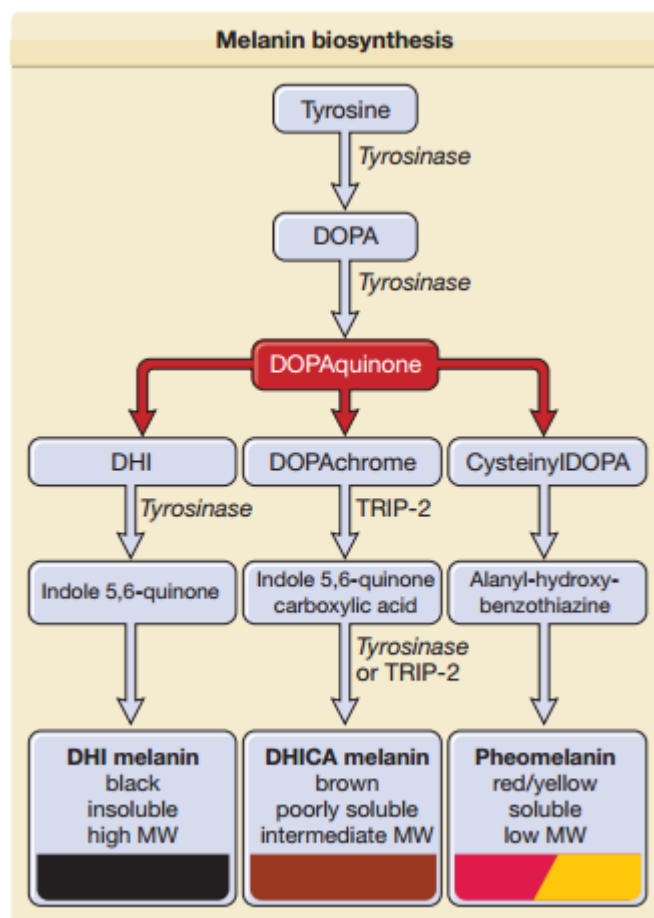
Perbedaan fenotip pigmentasi kulit pada tiap etnis tidak disebabkan karena perbedaan jumlah melanosit karena jumlah melanosit pada setiap individu relatif sama. Yang membedakan adalah jumlah dan ukuran melanosome, tipe melanin yang dihasilkan dan pendistribusian dan transfer melanin pada keratinosit. Pada individu dengan kulit gelap, melanosomnya relatif lebih besar, banyak dan mengalami elongasi, sehingga degradasinya dalam keratinosit melambat, sehingga tampak sebagai pigmentasi. Proses ini terlihat sejak saat lahir dan tidak dipengaruhi oleh faktor ekstrinsik seperti sinar UV. (Videria, et al., 2013).



Gambar 5. Skema hubungan melanosit dan keratinosit. Melanosit terletak di lapisan basal keratinosit, melalui dendrit akan mendistribusikan melanin dalam melanosom ke dalam keratinosit. Sumber: (D'Mello, et al., 2016)

Dalam pembentukan melanin, melanosome dalam melanosit membutuhkan berbagai enzim spesifik dan protein untuk proses maturasi sehingga kompeten untuk memproduksi melanin. Terdapat dua tipe melanin yaitu eumelanin, polimer insoluble berwarna coklat-hitam yang berasal dari L-dopachrome dan pheomelanin, polimer soluble berwarna merah-kuning yang terbentuk akibat konjugasi sistein dan glutathione dan tergantung dari ketersediaan gugus sulfhidril dalam melanosom. (Videria, et al., 2013) (Park & Yaar, 2011)

Melanin disintesis melalui berbagai proses oksidasi dan katalisis yang dilakukan oleh beberapa enzim kompleks yaitu tyrosinase (TYR1 dan TYR2) yang juga dipengaruhi oleh pH melanosome. L-Tyrosine sebagai prekursor terjadinya proses melanogenesis akan mengaktifkan enzim tyrosinase (tyrosine oxidase, DOPA oxidase, monophenol, DOPA: oxygen oxidoreductase) sehingga akan mengalami proses oksidasi dan membentuk DOPA. Jalur pertama ini dikenal sebagai Jalur Raper-Mason (Gambar 6.) (Park & Yaar, 2011). DOPA berperan ganda, sebagai substrat dan juga sebagai ko-faktor bagi enzim tyrosinase. DOPA kemudian akan mengalami oksidasi kembali oleh tyrosinase menjadi DOPAquinone. Selanjutnya DOPAquinone akan dikonversi menjadi DOPachrome. DOPachrome oleh enzim tyrosinase akan dikonversi menjadi 5,6-dihydroxyindole (DHI) atau 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid (DHICA). DHICA akan memicu enzim DOPachrome tautomerase, TYRP2, sehingga membentuk pigmen berwarna coklat. DOPAquinone juga dapat berinteraksi dengan glutathione dan sistein untuk membentuk CysteinylDOPA yang pada akhirnya akan menghasilkan pigmen berwarna merah/kuning (pheomelanin). (Park & Yaar, 2011)



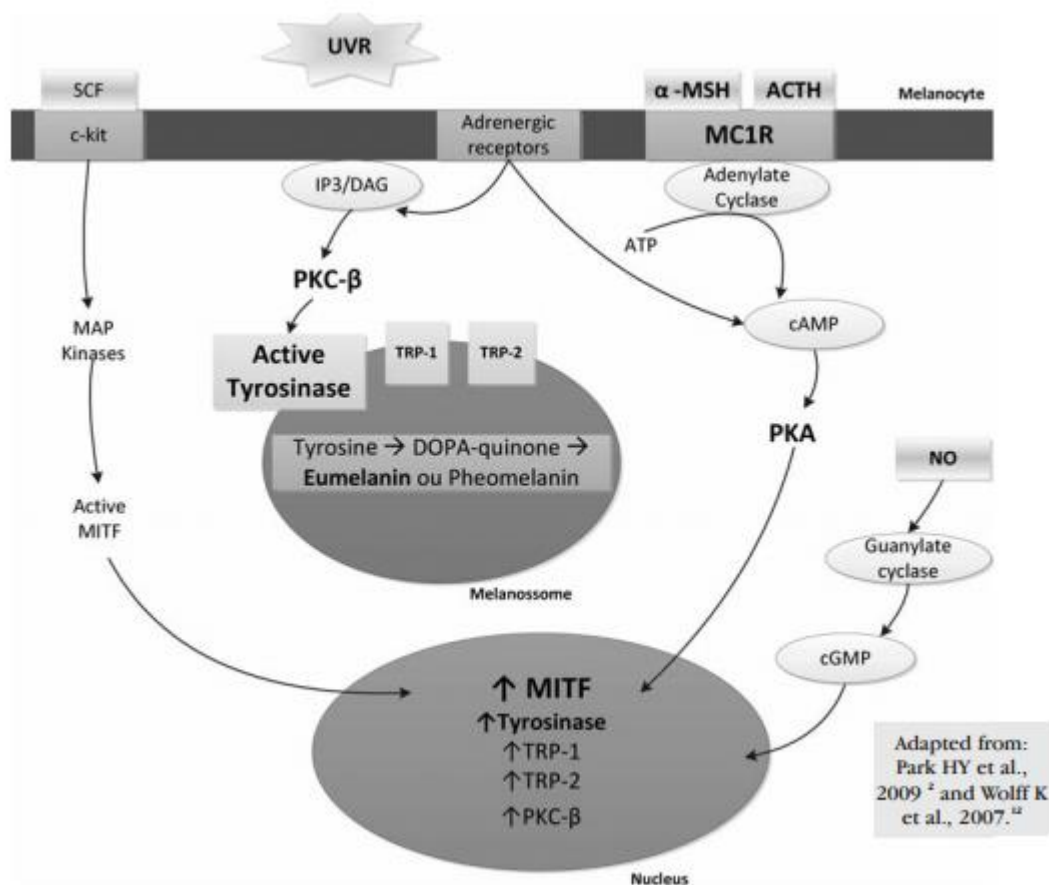
Gambar 6. Biosintesis melanin. Sumber: (Park & Yaar, 2011)

Eumelanin dikatakan merupakan faktor utama perlindungan terhadap paparan sinar UV (280-400nm), karena pigmen berwarna coklat/hitam memiliki sifat fotoproteksi. Melanin akan menyerap energi radiasi dan menyebarkan. Energi yang diserap oleh melanin akan diubah menjadi panas dan menurunkan efek toksiknya sehingga menekan terjadinya kerusakan DNA. (Park & Yaar, 2011).

Sinar UV dapat menyebabkan *delayed tanning* (DT) karena dapat menstimulasi enzim tyrosinase sehingga mengakibatkan konversi L-tyrosine menjadi DOPA dan pada akhirnya terjadi neomelanogenesis. Selain aktivasi tyrosinase secara langsung, sinar UV juga dapat merangsang aktivasi enzim tyrosinase melalui jalur tidak langsung, melalui aktivasi keratinosit (menyebabkan pelepasan membrane-associated diacylglycerol (DAG) dari membrane plasma sehingga mengaktifkan enzim tyrosinase), sebagian kecil stimulasi enzim tyrosinase juga terjadi akibat perubahan pada fibroblast, sel neuron dan sel mast. (Young, 2016).

Radiasi sinar UVB merupakan stimulator terkuat terjadinya ekspresi dan stimulasi gen spesifik terkait melanin seperti TYR-1, TRP-1 dan DOPAchrome tautomerase (DCT), juga memodulasi transkripsi microphthalmia-associated transcription factor (MITF). Selain itu proses melanogenesis juga dapat terjadi akibat aktivasi protein p53 yang terakumulasi akibat kerusakan DNA. Protein p53 akan menstimulasi pro-opiomelanocortin (POMC) yang akan diproses membentuk adrenocorticotrophic hormone (ACTH) dan α -melanocyte

stimulating hormone (α -MSH). α -MSH akan terikat pada melanocortin 1 receptor (MC1R) pada melanocytes dan melalui jalur cyclic adenosine monophosphate (cAMP), akan meningkatkan aktivitas tyrosinase. (Gambar 7). (Young, 2016) (Videria, et al., 2013)



Gambar 7. Jalur regulasi melanogenesis pada melanosit. Sumber: (Videria, et al., 2013)

Sintesis Vitamin D

Keratinosit pada epidermis merupakan sumber vitamin D. Tidak hanya sebagai sumber, di mana terjadi berbagai reaksi enzimatik sehingga memproduksi metabolit vitamin D yang aktif, tetapi pada keratinosit juga terdapat reseptor vitamin D (VDR) yang akan berinteraksi dengan metabolit vitamin D aktif tersebut untuk berbagai fungsi seperti proliferasi, stimulasi dan diferensiasi, termasuk di dalamnya terkait permeabilitas barrier kulit, promosi imunitas alami dan antimikrobal (cathelicidin), regulasi fase pertumbuhan rambut dan menekan pertumbuhan tumor. (Bickle, 2012)

Vitamin D memiliki fungsi endokrin, parakrin dan autokrin. Efek endokrin vitamin D lebih banyak berperan pada homeostasis kadar kalsium dan fosfor serum, terutama pada metabolisme pembentukan tulang dan gigi. Sedangkan fungsi parakrin dan autokrin, lebih tergantung pada transkripsi gen yang akan diekspresikan pada VDR. (Mustofa & Hegazy, 2015)

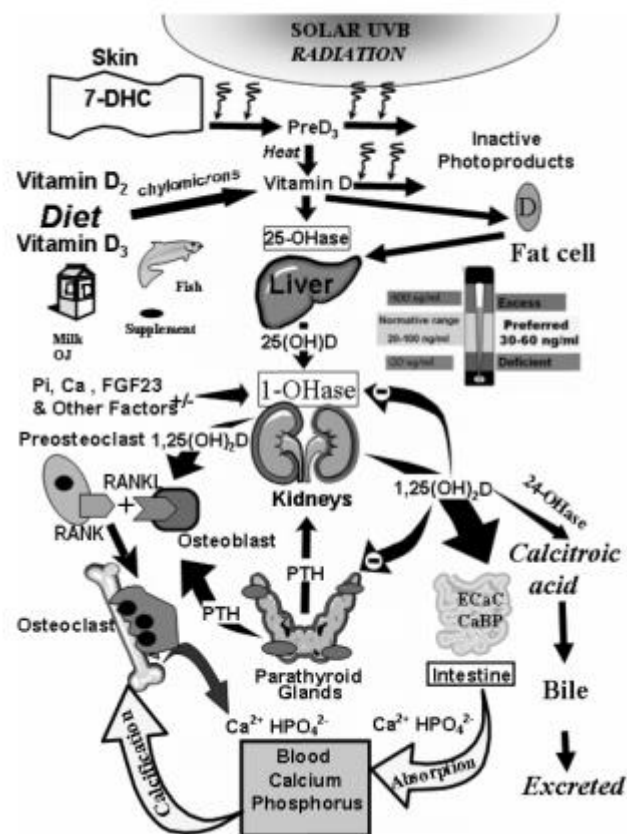
Paparan sinar UV pada kulit akan mengaktifkan sintesis vitamin D terutama UVB dengan spektrum khusus (255-330nm) dengan panjang gelombang optimal pada 295nm. Paparan sinar UVB ke seluruh tubuh dengan dosis eritema minimal (MED) selama 15 – 20 menit akan menghasilkan vitamin D sebanyak 250 µg (10.000 IU). (Mustofa & Hegazy, 2015)

Paparan sinar UVB akan mengkonversi pro-vitamin D 7-dehydrocholesterol (7-DHC) menjadi pre-vitamin D, yang kemudian akan segera diubah menjadi vitamin D aktif melalui proses isomerisasi yang bergantung dari panas tubuh. Paparan sinar matahari yang berlebihan akan mendegradasi pre-vitamin D dan vitamin D aktif menjadi *photoproduct* inaktif. Vitamin D yang dihasilkan oleh kulit selanjutnya disebut dengan vitamin D₃. Bersama-sama dengan vitamin D₂ yang berasal dari sumber makanan, akan bergabung dalam kilomikron dan akan ditransportasikan oleh sistem limfatik ke dalam sirkulasi vena. (Holick, 2008)

Vitamin D (D₂ dan D₃) akan disimpan dan kemudian dilepaskan oleh sel lemak. Vitamin D ini akan bersirkulasi terikat dengan protein yang akan ditransportasikan ke dalam hati, di mana pada organ ini vitamin D akan diubah oleh enzim vitamin D-25-hydroxylase (25-OHase) menjadi 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]-caldiol. Caldiol merupakan bentuk yang inaktif dan harus dikonversi di dalam ginjal oleh enzim 25-hydroxyvitamin D-1α-hydroxylase (1-OHase) menjadi 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D]-calcitriol. Serum fosfor, calcium, fibroblast growth factor (FGF-23) dan faktor-faktor lain dapat meningkatkan ataupun menurunkan fungsi ginjal untuk mengkonversi calcitriol melalui mekanisme umpan balik terhadap sintesis calcitriol pada ginjal sendiri maupun sintesis dan sekresi hormone paratiroid. (Holick, 2008)

Calcitriol juga akan meningkatkan ekspresi enzim 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (24-OHase) yang akan mengkatabolisme calcitriol dan caldiol menjadi *water soluble* (asam calcitroic) yang akan diekskresikan dalam empedu. Calcitriol juga akan mempengaruhi absorpsi calcium dalam usus halus dengan mengekspresikan the epithelial calcium channel (ECaC) dan calbindin 9K (calcium binding protein; CaBP). (Holick, 2008)

Calcitriol juga akan dikenali oleh reseptor yang terdapat dalam osteoblast sehingga akan meningkatkan ekspresi aktivator reseptor NFκB ligand (RANKL). Bila reseptor RANK pada osteoklas berikatan dengan RANKL, osteoklas akan menjadi osteoklas yang matur. Osteoklas matur akan menarik calcium dan fosfor dari tulang untuk menjaga kadar calcium dan fosfor dalam darah. Kadar calcium dan fosfor yang adekuat akan menjaga proses mineralisasi tulang dan gigi serta menjaga fungsi neuromuskuler. Adapun skema pembentukan vitamin D beserta fungsinya pada organ akan disajikan pada gambar 8. (Holick, 2008).



Gambar 8. Skema sintesis vitamin D dan mekanisme metabolismenya di dalam organ.
Sumber: (Holick, 2008)

Efek Kronik

Paparan radiasi sinar UV jangka panjang dapat menimbulkan terjadinya fotoimunosupresi yang terkait dengan terjadinya keganasan dan juga *photoaging*.

Fotoimunosupresi

Radiasi sinar UVB, berdasarkan studi yang dilakukan oleh beberapa kelompok yang berada dalam kajian fotoimunologi, menunjukkan bahwa radiasi sinar tersebut dapat berperan sebagai imunomodulator maupun imunosupresi. Hal ini ditunjukkan dengan adanya model *delayed-type hypersensitivity (DTH)* dan *contact hypersensitivity reaction (CHS)*. (Kochevar, et al., 2011)

Pada mekanisme reaksi hipersensitivitas terhadap kontak (CHS), radiasi UVB terlihat berperan sebagai imunomodulator. Hal ini dapat dijelaskan melalui model penelitian pada mencit dan manusia. Kulit dapat disensitisasi dengan bahan sensitizer universal seperti dinitrochlorobenzene (DNCB). Pada area kulit yang tersensitisasi oleh DNCB, akan mengalami reaksi hipersensitivitas kontak bila dipaparkan ulang dengan DCBN meskipun dioleskan pada area kulit yang lain. Namun pada area kulit yang sebelumnya terpapar oleh radiasi sinar UV sebelum dioleskan DNCB, di area tersebut tidak timbul reaksi hipersensitivitas kontak pada pengolesan berulang. Hal ini menunjukkan bahwa radiasi sinar UV akan menekan terjadinya CHS dengan merangsang pembentukan sel T regulator terhadap antigen spesifik dan menimbulkan imunitelarsansi. (Young, 2016)

Fenomena terjadinya immunosupresi pasca radiasi dapat dilihat pada gambar 9. (Kochevar, et al., 2011), sedangkan daftar kromofor yang berperan terangkum pada tabel 4. (Novral, 2015).

Tabel 4. Kromofor pada kulit yang berperan pada mekanisme immunosupresi akibat radiasi sinar UV.

Chromophore	UV-induced change in structure	Mechanism of action/ immune mediators
DNA	Cyclobutane pyrimidine dimers; 6–4 photoproducts; ROS-induced base oxidation	Oxidative stress; release of PAF and PGE ₂ ; upregulation of IL-6, IL-10, IL-33, TNF- α ; downregulation IL-12
Trans-urocanic acid	Cis-urocanic acid	Intracellular ROS; oxidative DNA damage; activation serotonin receptors; PAF, PGE ₂ , and cytokine release; antigen presentation impaired; stimulation of neuropeptides; mast cell degranulation
Membrane phospholipids	Oxidative stress; lipid peroxidation	Receptor clustering; PAF and cytokine production
7-Dehydrocholesterol	Previtamin D	Upregulation of antimicrobial peptides; DNA repair; downregulation of many acquired immune responses

IL interleukin, *PAF* platelet-activating factor, *PGE₂* prostaglandin E₂, *ROS* reactive oxygen species, *TNF* tumour necrosis factor

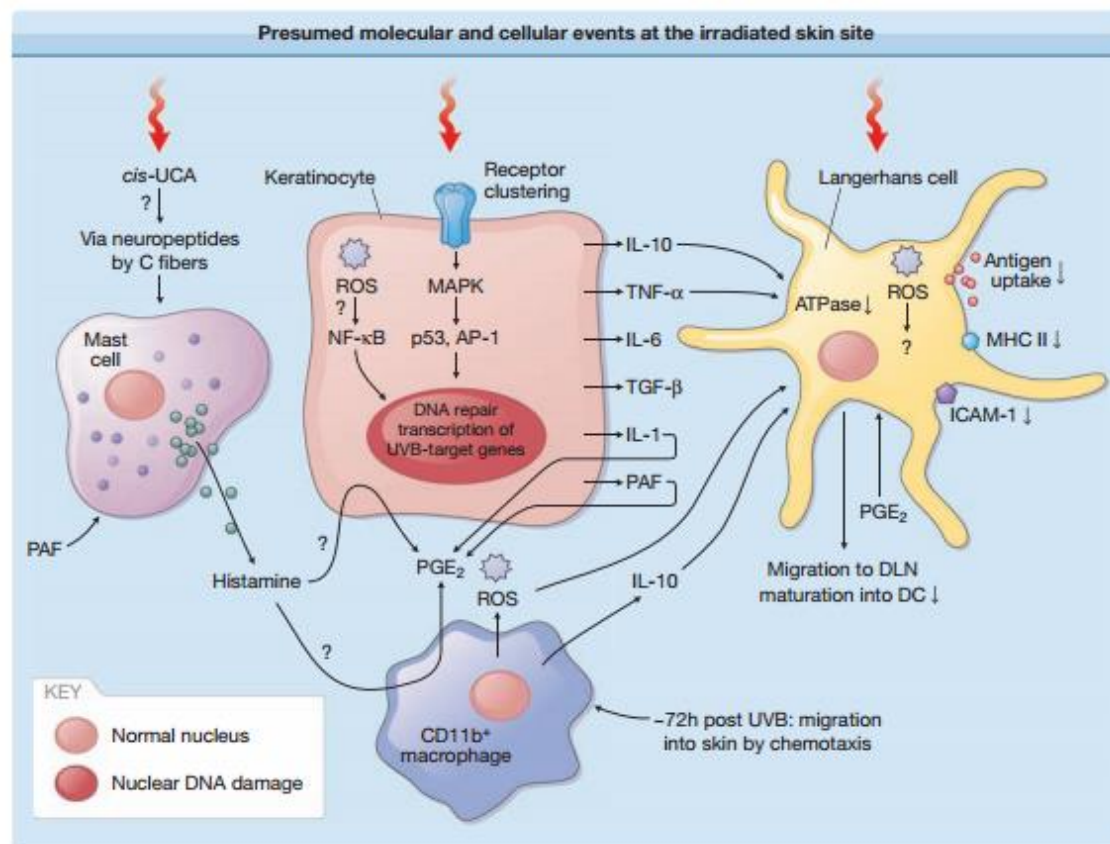
Sumber: (Novral, 2015)

Radiasi sinar UV terutama UVB menimbulkan immunosupresi melalui beberapa mekanisme. DNA keratinosit sebagai kromofor dan target utama sinar UVB akan menghasilkan *cyclobutane pyrimidine dimers (CPDs)* dan *pyrimidine (6-4) pyrimidones*. Keduanya akan menyebabkan kerusakan DNA dengan menghambat terjadinya replikasi DNA dan transkripsi. CDP juga akan memprovokasi pelepasan sitokin mediator inflamasi oleh keratinosit seperti IL-6, IL-10, TNF- α . (Young, et al., 2017) (Nishisgori, 2015). IL-10 merupakan sitokin terpenting dalam immunosupresi. IL-10 akan menyebabkan sel Langerhans akan mengalami gangguan maturasi dan kehilangan daya mempresentasikan antigen. (Novral, 2015)

Selain merusak DNA secara langsung, radiasi sinar UV juga akan merusak membran keratinosit melalui mekanisme peroksidasi lipid yang akan mengaktifkan *platelet activating factor (PAF)* dan akhirnya mengaktifasi sintesis dan pelepasan sitokin mediator inflamasi, serta menghasilkan ROS akibat stress oksidatif akan menambah kerusakan DNA. (Kochevar, et al., 2011)

Yang menarik, pada daerah yang disinari UV akan kehilangan sel Langerhans karena sel-sel tersebut bermigrasi ke dalam *draining lymph nodes (DLN)*. Sel-sel Langerhans ini kehilangan daya mempresentasikan antigen karena tidak dapat memproduksi IL-12, namun mereka dapat mengaktifasi sel *T-natural killer* untuk memproduksi IL-4 yang merupakan

sitokin imunosupresi. Selain itu sel ini juga dapat mengaktivasi sel T-regulator untuk memproduksi IL-10 yang juga merupakan sitokin imunosupresi. (Novral, 2015).



Gambar 9. Imunosupresi akibat radiasi sinar UV: ilustrasi perubahan molekuler dan seluler pada kulit yang mengalami radiasi. aTPase =adenosine triphosphatase; DC =dendritic cell; DIN =draining lymph node; Il =interleukin; ICaM =intercellular adhesion molecule; MaPK =mitogen-activated protein kinase; MHC =major histocompatibility complex; NF-kb =nuclear factor kb; PaF =platelet-activating factor; PGE2=prostaglandin E2; ROS =reactive oxygen species; TGF =transforming growth factor; TNF =tumor necrosis factor; UCa =urocanic acid. Sumber: (Kochevar, et al., 2011)

Mekanisme imunosupresi lainnya juga diperankan oleh makrofag CD11b+, yang pasca radiasi sinar UVB akan mengalami delesi dan migrasi ke dalam kulit, menghasilkan ROS dan memicu pelepasan sitokin IL-10. Jalur lain melalui kromofor trans-urocanic acid (t-UCA), memicu terjadinya degranulasi sel mast yang akan melepaskan berbagai mediator-mediator inflamasi. (Novral, 2015)

Fotokarsinogenesis

Fotokarsinogenesis merupakan rangkaian proses yang dimulai dari tahap inisiasi, promosi dan progresi, dan terjadinya keganasan kulit sebagai efek kronik radiasi sinar UV tidak terlepas dari terjadinya fotoimunosupresi. Akumulasi kerusakan DNA akibat radiasi sinar UV pada gen-gen tertentu merupakan faktor terpenting pada fotokarsinogenesis karena

mutasi genetik akan berperan sebagai inisiator, dilanjutkan dengan reaksi peradangan (*sunburn*) dan fotoimunosupresi sebagai promotor dan sehingga memicu progresivitas pertumbuhan tumor. (Nishigori, 2015).

Baik UVB maupun UVA dapat memicu terjadinya keganasan, hal ini erat kaitannya dengan pola paparannya. Karsinoma sel skuamosa lebih berkaitan pada paparan sinar UV yang kronik pada dosis yang rendah, sedangkan pada karsinoma sel basal dan melanoma lebih terkait dengan paparan sinar UV yang sering dan dalam dosis yang tinggi. (Young, 2016).

Radiasi UVB akan merusak DNA secara langsung dengan menyebabkan kerusakan DNA dengan membentuk CPD dan 6-4PP yang menyebabkan sitotoksik dan mutasi genetik, serta menyebabkan terbentuknya ROS. Kerusakan DNA akibat radiasi UVB memiliki karakteristik sidik jari mutasi, yaitu substitusi C→T (CC → TT). Selain itu juga adanya inkorporasi oposisi adenine 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) atau 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dG), menyebabkan transversi G → T (GT → CA). UVA juga menyebabkan mutasi T → G. Meskipun jarang 6-4PP juga dapat menyebabkan mutasi T → C. Skema fotokarsinogenesis dijelaskan pada gambar 10. (Kawasumi & Nghiem, 2011).

Mutasi akibat radiasi sinar UV paling sering terjadi pada gen p53 terutama pada karsinoma sel skuamosa dan karsinoma sel basal. Protein gen p53 berfungsi mengatur siklus sel, apoptosis, DNA repair dan bahkan langsung sebagai protein apoptosis. (Latonen & Laiho, 2005). Gen p53 mengalami mutasi di hampir 1,5 kali dari keseluruhan keganasan pada manusia dibandingkan gen-gen yang lain. Gen ini juga disebut sebagai gen tumor suppressor, karena tumor berkembang akibat gen tersebut kehilangan fungsi normalnya daripada berperan sebagai onkogen. (Kawasumi & Nghiem, 2011)

Berbeda pada karsinoma sel skuamosa dan sel basal, pada melanoma mutasi maupun delesi terjadi pada lokus gen CDKN2A terutama pada melanoma familial dan melanoma sporadik. Selain itu dapat juga terjadi akibat inaktivasi gen tumor suppressor INK4A (p16) dan ARF, juga terjadi mutasi onkogen RAS-BRAF-MEK-ERK melalui jalur mitogen-activated protein kinase (MAPK). (Kawasumi & Nghiem, 2011)

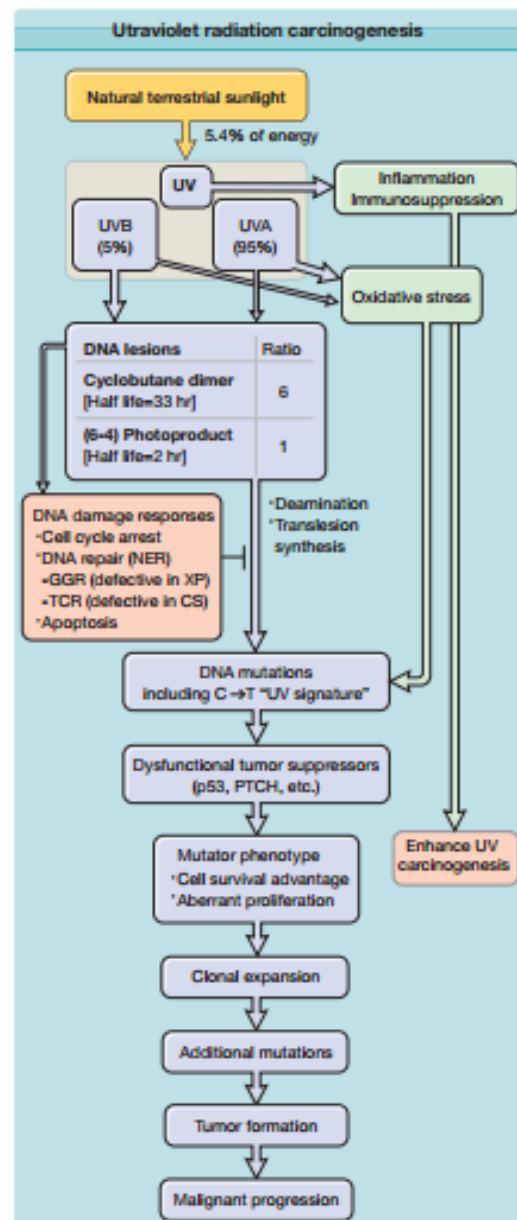
Photoaging

Photoaging (extrinsic aging) merupakan konsep proses penuaan kulit yang dipercepat akibat paparan sinar UV dalam jangka panjang atau lebih tepat dikatakan sebagai penuaan dini. *Photoaging* ini bisa juga terjadi bersamaan dengan penuaan alami namun memberikan gambaran klinis yang berbeda terutama pada daerah yang terpapar sinar UV. (Yaar & Gilchrist, 2007)

Induksi pembentukan ROS oleh sinar UV pada jaringan kulit berperan pada aktivasi berbagai sitokin pada permukaan sel dan juga reseptor faktor pertumbuhan. Radiasi sinar UV baik UVA maupun UVB juga akan mengaktivasi faktor transkripsi pada sel-sel kulit terutama keratinosit dan fibroblast, yaitu faktor *activator-protein-1 (AP-1)* yang akan meningkatkan produksi enzim *matrix metalloproteinases (MMP)* sehingga menyebabkan terjadinya degradasi kolagen dan komponen jaringan ikat lainnya. (Pandel, et al., 2013).

Transkripsi AP-1 akibat adanya ROS pasca paparan sinar UV akan meningkatkan produksi matrix metalloproteinase seperti *matrix metalloproteinases (MMPs) like collagenase-1 (MMP-1)*, stromelysin-1 (MMP-3), dan gelatinase A (MMP-2), yang secara spesifik akan mendegradasi jaringan ikat kolagen dan elastin, dan secara tidak langsung akan menghambat sintesis kolagen baru. Degradasi kolagen inilah yang menjadi ciri khas

(*hallmark*) *photoaging*. (Pandel, et al., 2013) Mekanisme perubahan pada membrane dan nukleus pada proses *photoaging* diilustrasikan pada gambar 11. (Yaar & Gilchrest, 2007). Selain terjadi perubahan pada membrane dan nukleus, ternyata juga terjadi perubahan pada mitokondria fibroblas. Mitokondria merupakan organel penghasil energi. Meskipun dilengkapi dengan antioksidan intraseluler, pembentukan ROS yang berlebihan pasca radiasi sinar UV akan menyebabkan mutasi DNA mitokondria (mtDNA), di mana akan terjadi *common deletion*, sehingga fungsi mitokondria sebagai penghasil energi menurun. Ketidakmampuan mitokondria menghasilkan energi menyebabkan fungsi fibroblast untuk mensintesis kolagen terganggu. (Yaar & Gilchrest, 2007)

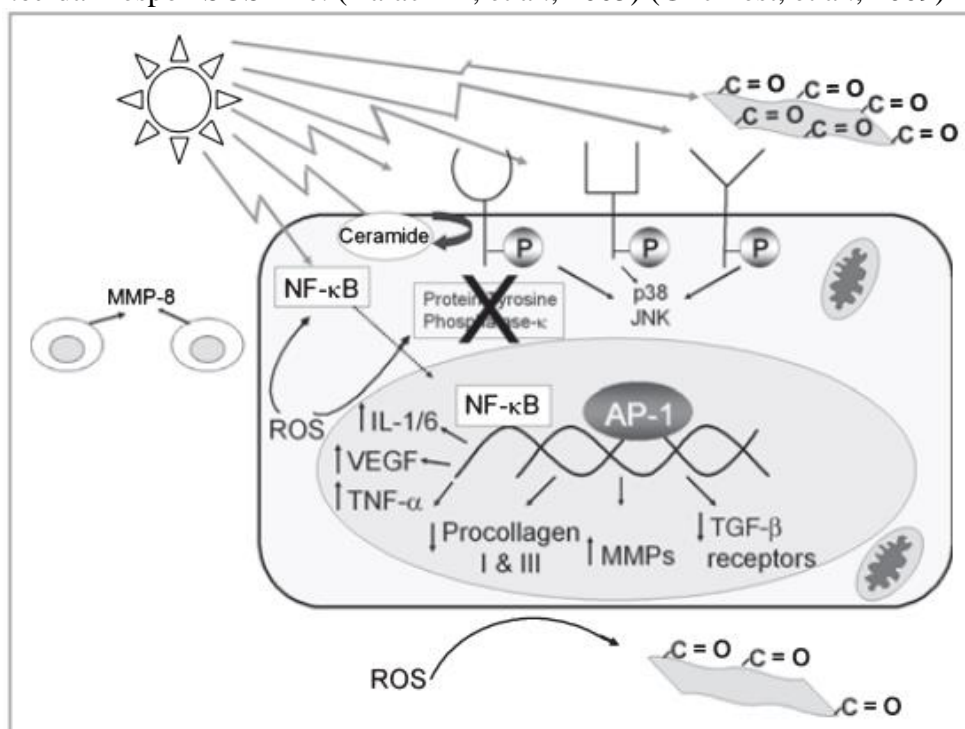


Gambar 10. UVR karsinogenesis. UVR akan menyebabkan kerusakan DNA pada rantai pirimidin menghasilkan CPD dan 6-4PP. Respon sel terhadap radiasi sinar UV yang

menyebabkan kerusakan DNA akan memberikan sinyal agar siklus sel berhenti. Normalnya kerusakan DNA akan mengalami reparasi oleh nucleotide excision repair (NER) dan transcription-coupled repair (TCR) dan akan memicu ekspresi gen p53 sebagai tumor supressor dan memicu apoptosis. Namun kegagalan dalam reparasi DNA akan menimbulkan mutasi gen, dengan mutasi sidik jari UVR adalah mutasi C → T. Mutasi gen ini menyebabkan gen p53 tidak berfungsi dan secara fenotip sel tidak akan mengalami apoptosis. Sel yang mengalami mutasi akan mengalami ekspansi dan dengan mutasi-mutasi tambahan akan menyebabkan pembentukan tumor dan tumbuh secara progresif. (Kawasumi & Nghiem, 2011)

Sinar UVA memiliki daya tembus hingga ke lapisan dermis, dan dari penelitian mengungkapkan bahwa paparan radiasi UVA akan menyebabkan oksidasi protein dalam dermis. Kerusakan protein teroksidasi menyebabkan protein kehilangan fungsi struktural sehingga mudah mengalami degradasi. Akumulasi protein teroksidasi dalam dermis juga akan menyebabkan proteasome terhambat fungsinya dalam mendegradasi protein yang rusak. (Bulteau, et al., 2002)

Mekanisme *photoaging* lainnya terkait dengan terjadinya pemendekan telomer. Telomer merupakan pengulangan urutan pendek basa nitrogen TTAGGG yang terletak pada ujung kromosom, berfungsi sebagai penutup agar ujung kromosom tidak mengalami fusi dan juga merupakan batas replikasi DNA. Bila telomer mengalami pemendekan dan mencapai batas panjang yang kritis, telomer akan melepaskan sinyal untuk menginduksi apoptosis. Pada paparan sinar UV, ROS yang terbentuk akan merusak DNA termasuk pada telomer terjadi mekanisme *uncapping* atau *overhang* sehingga menyebabkan *proliferative senescence* dan respon SOS-like. (Halachmi, et al., 2005) (Gilchrest, et al., 2009)



Gambar 11. Mekanisme *photoaging*. Mechanisms of skin photoageing. Produksi ROS akibat paparan radiasi UV akan mengaktifasi faktor transkripsi NF-κB, yang akan

menginduksi sitokin pro-inflamasi. ROS juga akan menghambat enzim *protein-tyrosine phosphatase* yang menyebabkan aktivasi reseptor. Aktivasi reseptor ini akan menginduksi pelepasan sinyal intraseluler melalui jalur MAP kinase, p38 dan JNK. Enzim-enzim ini Bersama dengan seramid akan dilepaskan dari membrane sel dan mengaktifasi kompleks transkripsi nukleus AP-1. AP-1 akan meningkatkan transkripsi MMPs dan menekan ekspresi gen pro-kolagen I dan III serta reseptor TGF- β sehingga terjadi penurunan formasi matriks lapisan dermis. UV juga akan mengaktifkan faktor transkripsi NF- κ B dan melalui jalur penarikan netrofil dan pelepasan MMP-8 akan memperberat degradasi matriks. ROS juga menyebabkan pembentukan grup karbonil (C=O) dan akumulasi protein yang rusak akibat oksidasi. Protein yang rusak mengandung grup karbonil yang akan terkumpul pada dermis bagian atas. Selain itu terjadinya deleksi DNA mitokondria fibroblast dalam jumlah yang besar juga menyebabkan penurunan fungsinya dalam memproduksi kolagen. Sumber: (Yaar & Gilchrist, 2007)

Gambaran Klinis dan Histologis *Photoaging*

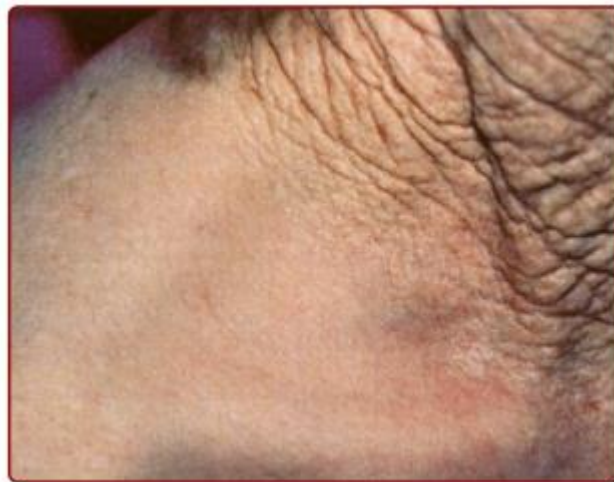
Elastosis merupakan gambaran klinis khas *photoaging*, di mana kulit akan tampak diskolorisasi kekuningan dengan permukaan yang tidak rata. Secara histologis lapisan dermis tampak kusut dan dipenuhi oleh serat elastin dan disorganisasi massa tropoelastin dan fibrilin. Pada bagian bawah dermis tampak serabut kolagen berkurang dan digantikan oleh materi glikosaminoglikan dan proteoglikan. Selain itu juga pada kulit yang mengalami *photodamage* dapat ditemukan fibroblast yang proliferatif, disertai peningkatan jumlah sel-sel inflamasi seperti sel mast, histiosit dan sel-sel mononuclear lain yang menjadi tanda khas suatu *heliodermatitis* (reaksi inflamasi akibat matahari). Vaskularisasi dermal juga mengalami perubahan di mana dinding venula akan mengalami penebalan pada *photodamage* ringan dan mengalami penipisan pada kerusakan yang lebih berat dan bahkan dapat terjadi teleangiektasi. Perubahan klinis dan histologis pada *photoaging* ditampilkan dalam tabel 5. (Yaar & Gilchrist, 2011)

Tabel 5. Perubahan Klinis dan Histologi *Photoaging*

Gambaran Klinis	Histologi
Kulit kering dan kasar	Peningkatan densitas stratum korneum, penebalan stratum granulosum, penurunan ketebalan epidermis secara keseluruhan disertai penurunan kadar musin epidermis
Keratosis aktinik	Nukleus atipik keratinosit, maturasi keratinosit yang progresif, hiperplasia epidermis ireguler
Pigmentasi ireguler Freckling	Penurunan dan penambahan hiperplasia melanosit DOPA positif, terkadang disertai inflamasi dermal
Lentigo	Pemanjangan rete ridge, peningkatan jumlah melanisasi dalam melanosit

Hipomelanosis gutata	Jumlah melanosit atipik menurun
Hipermelanosis difusa irreversibel	Meningkatnya jumlah melanosit DOPA positif dan meningkatnya kadar melanin per unit area dan meningkatnya melanofaga dermis.
Kerutan (<i>wrinkles</i>) Kerutan halus Kerutan dalam (Gambar 12) <i>Stellate pseudoscars</i> Elastosis	Tidak terlihat Kontraksi septa pada jaringan ikat adiposa Hilangnya pigmentasi epidermis dan terjadi fragmentasi kolagen dermis Agregasi noduler jaringan ikat fibrosa menjadi massa amorf di papila dermis
Inelastisitas	Dermis elastotik
Perubahan vaskular Teleangiektasis Venous lake purpura	Pembuluh darah ektatik dengan dinding yang tipis (atrofik) Ekstravasasi sel-sel eritrosit disertai inflamasi perivaskuler
Perubahan Kelenjar Sebacea Komedo Hiperplasia sebacea	Ektasia unit pilosebacea pada muara folikel Hiperplasia konsentrik kelenjar sebacea

Sumber: (Yaar & Gilchrest, 2011) dengan modifikasi.



Gambar 12. Gambaran kontras antara penuaan alami pada area yang tertutup pakaian dan daerah leher yang mengalami *photoaging*. Kerutan pada daerah yang terpapar sinar UV akan tampak kerutan yang lebih dalam. Sumber: (Yaar & Gilchrest, 2011)

DAFTAR PUSTAKA

- Bickle, D., 2012. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord*, Volume 13, pp. 3-19.
- Bulteau, A., Moreau, M., Nizard, C. & Friguet, B., 2002. Impairment of proteasome function upon UVA and UVB irradiation of human keratinocytes. *Free Radical Biology & Medicine*, 32(11), p. 1157–1170.
- Cade, T. J., Mouret, S., Ravanat, J. & Douki, T., 2012. Photoinduced damage to cellular DNA: direct and photosensitized reactions. *Photochem Photobiol*, 88(5), pp. 1048-1065.
- Chiang, N. Y. Z. & Verbov, J., 2014. *Dermatology - A handbook for medical students & junior doctors*. 2nd ed. Manchester: British Association of Dermatology.
- Chu, D. H., 2011. Development and Structure of Skin. In: K. Wolff, et al. eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, pp. 58-75.
- D'Mello, S., Finlay, G., Baguley, B. & Askarian-Amiri, M., 2016. Signaling Pathways in Melanogenesis. *International Journal of Molecular Science*, 17(1144), pp. 1-18.
- Gilchrest, B., Eller, S. & Yaar, M., 2009. *Telomere-Mediated Effects on Melanogenesis and Skin Aging*. Kyoto, Elsevier.
- Habif, T. P., 2010. *Clinical dermatology*. 5th ed. China: Mosby.
- Halachmi, S., Yaar, M. & Gilchrest, B. A., 2005. Advances in skin aging/photoaging: theoretical and practical implications. *Ann Dermatol Venereol*, Volume 132, p. 362–367.
- Harrison, G. I., Young, A. R. & McMahon, S. B., 2004. Ultraviolet radiation-induced inflammation as a model for cutaneous hyperalgesia. *J Invest Dermatol*, 122(1), pp. 183-189.
- Holick, M. F., 2008. Sunlight, vitamin D and health: A D-lightful story. In: E. Bjertness, ed. *Solar Radiation and Human Health*. Oslo: The Norwegian Academy of Science and Letters, pp. 147-167.
- Ichihashi, M. et al., 2009. Photoaging of the skin. *Anti-Aging Medicine*, 6(6), pp. 46-59.
- Kawasumi, M. & Nghiem, P., 2011. Ultraviolet Radiation Carcinogenesis. In: K. Wolff, et al. eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw Hill, pp. 1251-1260.
- Kochevar, I. E., Taylor, C. R. & Krutmann, J., 2011. Fundamentals of Cutaneous Photobiology and Photoimmunology. In: K. Wolff, et al. eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, pp. 1031-1048.
- Latonen, L. & Laiho, M., 2005. Cellular UV damage responses-Functions of tumor suppressor p53. *Biochimica et Biophysica Acta*, Volume 1755, pp. 71-89.
- McGrath, J. A. & Uitto, J., 2016. Structure and Function of The Skin. In: C. E. M. Griffith, et al. eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. Oxford: Wiley Blackwell, pp. 37-84.
- Melis, J. P., van Steeg, H. & Luijten, M., 2013. Oxidative DNA Damage and Nucleotide Excision Repair. *Antioxidant and Redox Signaling*, 18(18), pp. 2409-2419.
- Mustofa, W. Z. & Hegazy, R. A., 2015. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *Journal of Advanced Research*, 6(6), pp. 793-804.
- Nishisgori, C. c. o. p., 2015. Current concept of photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol Sci*, Volume 14, pp. 1713-1721.

- Novral, M., 2015. The Photobiology of Human Skin. In: L. O. Bjorn, ed. *Photobiology - The Science of Light and Life*. 3rd ed. New York: Springer, pp. 381-394.
- Pandel, R., Poljšak, B., Godic, A. & Dahmane, R., 2013. Skin Photoaging and the Role of Antioxidants in Its Prevention. *ISRN Dermatology*, Volume 2013, pp. 1-11.
- Park, H. & Yaar, M., 2011. Biology of Melanocytes. In: K. Wolff, et al. eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, pp. 765-780.
- Schmalwieser, A. W., Wallisch, S. & Diffey, B., 2012. A library of action spectra for erythema and pigmentation. *Photochem Photobiol Sci*, 11(2), pp. 251-268.
- Videria, I., Magina, S. & Moura, D., 2013. Mechanisms Regulating Melanogenesis. *An Bras Dermatol*, 88(1), pp. 76-83.
- Yaar, M. & Gilchrest, B. A., 2007. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *British Journal of Dermatology*, Volume 157, p. 874-887.
- Yaar, M. & Gilchrest, B. A., 2011. Aging of Skin. In: K. Wolff, et al. eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw Hill, pp. 1213-1226.
- Young, A., Claveau, J. & Rossi, A. B., 2017. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(3), pp. S100 - S109.
- Young, A. R., 2016. Photobiology. In: C. E. M. Griffith, et al. eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. Oxford: Wiley Blackwell, pp. 257-270.