

INTISARI

Latar belakang: Melasma adalah suatu kelainan hiperpigmentasi dengan predileksi pada wajah dan terdistribusi simetris. Lebih banyak terjadi pada wanita dengan usia reproduktif, dan banyak terjadi pada individu yang mempunyai tipe kulit III-V. Melasma sering memberikan dampak negatif pada kualitas hidup penderita dalam berhubungan sosial. Pada beberapa kasus melasma yang berat dapat menyebabkan penderita ingin bunuh diri. Kelainan ini sangat sulit diobati dan biaya yang mahal, namun sering tidak memberikan hasil yang memuaskan baik bagi penderita maupun dokter yang menanganinya. Patogenesis melasma bersifat multifaktorial, diduga faktor genetik dan paparan matahari mempunyai peran utama dalam patogenesis tersebut. Gen *Melanocortin-1 Receptor (MC1R)* dan *IL-1RA* merupakan gen yang diduga mempunyai peranan pada melasma.

Tujuan: Penelitian ini untuk mengetahui hubungan faktor genetik dengan kejadian, derajat keparahan dan tipe melasma pada wanita suku Jawa di Yogyakarta.

Metode: Disain penelitian ini kasus kontrol untuk polimorfisme Val92Met, Arg163Gln dan *IL-1RA*, sedangkan untuk derajat keparahan dan tipe melasma menggunakan desain potong lintang. Jumlah sampel untuk masing-masing kelompok melasma dan kelompok non melasma sebanyak 79 orang. Skrining polimorfisme gen *MC1R* dilakukan dengan menggunakan metoda sekuensing. Pemeriksaan polimorfisme gen *IL-1RA* dengan menggunakan metode elektroforesis gel agarose 3%. Derajat keparahan melasma dihitung dengan menggunakan *Melasma Area and Severity Index (MASI)*. Sedangkan untuk tipe melasma dinilai secara klinis berdasarkan distribusi lesi hiperpigmentasi pada wajah. Dilakukan analisis bivariate dengan *Chi-Square* untuk menilai hubungan dua variabel dan mengetahui variabel yang paling dominan berhubungan dengan *outcome* dilakukan analisis multivariat.

Hasil: Pemeriksaan sekuensing polimorfisme gen *MC1R* Val92Met dan Arg163Gln, didapatkan frekuensi genotip Val/Met dan Arg/Gln lebih tinggi pada kelompok melasma dibandingkan non melasma (65,80% : 44,30%) dan (54,43% : 50,63%). Genotip Val/Met merupakan faktor risiko terjadinya melasma (OR: 2,53; 95% CI: 1,21-5,29), sedangkan genotip Arg/Gln, bukan merupakan faktor risiko (OR: 0,86; 95% CI: 0,39-1,89). Dengan uji bivariat paparan matahari (>1jam) (OR: 1,99; 95% CI: 1,04-3,78) dan riwayat dalam keluarga (OR: 35,32; 95% CI: 10,25-121,70) merupakan faktor risiko untuk kejadian melasma. Pada derajat keparahan genotip heterozigot Val/Met dan homozigot mutan Met/Met merupakan faktor protektif MASI sedang dengan nilai (OR: 0,23 ; 95% CI: 0,02-0,76) dan (OR: 0,13; 95% CI: 0,02-0,76). Genotip Arg/Gln (OR: 0,68; 95% CI: 0,23-2,04) dan homozigot mutan Gln/Gln (OR: 0,42; 95% CI: 0,11-1,61), meskipun merupakan faktor protektif untuk MASI sedang, tetapi secara statistik tidak bermakna. Tipe melasma yang paling banyak adalah tipe sentrofasial baik pada polimorfisme gen *MC1R* Val92Met ataupun Arg163Gln, kedua polimorfisme tersebut merupakan faktor risiko untuk terjadinya tipe melasma sentrofasialis walaupun tidak bermakna secara uji statistik. Polimorfisme Val92Met dengan nilai (OR: 1,12; 95% CI: 0,37-3,36) dan polimorfisme Arg163Gln (OR: 1,15; 95% CI: 0,39-3,33). Polimorfisme

IL-1RA* 1/1 (410/410) paling banyak pada kelompok non melasma dibandingkan pada kelompok melasma (86,07% : 77,21%), sementara IL-1RA*1/2 (410/240) lebih banyak pada kelompok melasma dibandingkan kelompok non melasma (22,78% : 12,65%). Polimorfisme *IL-1RA* VNTR merupakan faktor protektif untuk MASI sedang (OR: 0,74; 95% CI: 0,26-2,13). Uji multivariat didapatkan genotip Val/Met, paparan matahari dan umur merupakan faktor risiko terhadap kejadian melasma (OR: 2,90; 95% CI: 1,28-6,58), (OR: 2,05; 95% CI: 1,05-4,01) dan (OR: 2,05; 95% CI: 1,05-4,01). Sedangkan untuk derajat keparahan melasma genotip homozigot mutan Met/Met merupakan faktor protektif untuk MASI sedang (OR: 0,15; 95% CI: 0,24-0,91).

Simpulan. Ada hubungan antara polimorfisme Val92Met dengan kejadian dan derajat keparahan melasma. Genotip Val/Met, paparan matahari dan umur merupakan faktor risiko untuk kejadian melasma. Genotip Met/Met merupakan faktor protektif MASI sedang. Tidak ada hubungan antara polimorfisme Arg163Gln dan *IL-1RA* dengan kejadian dan derajat keparahan melasma. Tidak ada hubungan antara polimorfisme Val92Met, Arg163Gln dan *IL-1RA* dengan tipe melasma.

Kata kunci: gen *MC1R*, Polimorfisme Val92Met, Arg163Gln, gen *IL-1RA*, Melasma, dan MASI

ABSTRACT

Background: Melasma is a hyperpigmentation disorder with symmetrical distribution mostly over the faces, more common among women of reproductive age and among individuals with skin types III-V, although it may also affect men. It often has a negative impact on patients' quality of life in social relations, and, in some cases with high scores of Melasma Area Severity Index (MASI), can cause the subjects to suicide. This disorder is very difficult to treat and the cost for the treatment is very expensive to pay but no satisfactory result. The pathogenesis of melasma is multifactorial, genetic factor and sun exposure played major role in the pathogenesis. *MC1R* and VNTR *IL-1RA* genes are play a genetic role to cause melasma.

Objective: To determine the association of genetic factor with the incidence, type, and severity of melasma among the Javanese women in Yogyakarta.

Method. Case-control design was used for polymorphism Val92Met, Arg163Gln and VNTR *IL-1RA* gene. a cross sectional design for severity and type of melasma. The number of samples for each of the case and control groups were 79 people. The screening of *MC1R* gene polymorphism was done by using DNA sequencing. VNTR *IL-1RA* was analyzed through an agarose gel electrophoresis method. The degree severity of melasma was calculated using MASI score. Bivariate analysis was used with Chi-Square to assess the relationship of two variables, and multivariate analysis was used to determine the most dominant variables that associate with the outcomes.

Results. The result of *MC1R* polymorphism Val92Met and Arg163Gln gene sequencing showed that genotype frequency of Val/Met and Arg/Gln was higher in case group than in control group (65.80% : 44.30%) and (54.43% : 50.63%). Polymorphism Val92Met is a risk factor for melasma (OR: 2.53; 95% CI: 1.21-5.29). Polymorphism Arg163Gln is not a risk factor with the incidence of melasma (OR: 0.86; 95% CI: 0.39-1.89). Beside Val/Met genotype, by using bivariate test showed that sun exposure is a risk factor and family history with melasma (OR:1.99; 95% CI:1.04-3.78) and (OR:35.32; 95% CI:10.25-121.70). For severity of melasma, there is an association of heterozygote Val/Met and homozygote mutant Met/Met with a moderate MASI. Both genotypes are the protective factors for the moderate melasma severity (OR: 0.23; 95% CI: 0.07-0.79) and (OR: 0.13; 95% CI: 0.02-0.76). Genotype Arg/Gln is the protective factor but there is no association with the severity of melasma (OR: 0.68; 95% CI: 0.23-2.04). There is no association of polymorphism Val92Met and Arg163Gln with the type of melasma, but both were risk factors for the incidence of centro-facial melasma (OR: 1.57; 95% CI: 0.62-4.02) and (OR: 1.15; 95% CI: 0.47-2.79). However, *IL-1RA**1/1(410/410) genotype does not have association with the incidence and severity of melasma, eventhough it was a protective factor for the incidence and severity of moderate melasma (OR: 0.74; 95% CI :0.26-2.13). From the multivariate test obtained that the Val/Met genotype, sun exposure and age were risk factors to the incidence of melasma (OR: 2.90; 95% CI: 1.28-6.58), (OR: 2.05; 95% CI: 1.05-4.01) and (OR: 2.05; 95% CI: 1.05-4.01). As for the severity degree

of melasma homozygote mutant genotype Met/Met was a protective factor for moderate severity degree of melasma (OR: 0.15; 95% CI: 0.24-0.91).

Conclusion. There is an association between polymorphism of Val92Met with the incidence and severity of melasma. Val/Met genotype, sun exposure, and age are risk factors. The Met/Met genotype are protective factors for the moderate severity degree of melasma. There is no any association between polymorphism of Arg163Gln and *IL-1RA* gene with incidence and severity of melasma. There is no any association between polymorphism of Val92Met, Arg163Gln and *IL-1RA* with type of melasma.

Keywords: *MC1R*, Polymorphism Val92Met, Arg163Gln, *IL-1RA* gene, MASI and Melasma