

ARTIKEL TINJAUAN PUSTAKA

MELATONIN SEBAGAI ANTIPENUAAN KULIT AKIBAT SINAR ULTRAVIOLET

MELATONIN AS AN ANTI ULTRAVIOLET-RAYS-INDUCED SKIN AGING

Marcelina Grace Tjondro Putri¹, Lorettha Wijaya², Poppy K. Sasmita³

¹ Fakultas Kedokteran Universitas
Katolik Indonesia Atma Jaya,
Jl. Pluit Raya 2, Jakarta 14440

² Departemen Ilmu Kesehatan Kulit
dan Kelamin, Fakultas Kedokteran
Universitas Katolik Indonesia Atma
Jaya, Jl. Pluit Raya 2, Jakarta 14440

³ Departemen Anatomi,
Fakultas Kedokteran Universitas
Katolik Indonesia Atma Jaya,
Jl. Pluit Raya 2, Jakarta 14440

Korespondensi:

Marcelina Grace Tjondro Putri.
Fakultas Kedokteran Unika Atma
Jaya. *E-mail*: marcelinagrace@
hotmail.com

ABSTRACT

Skin aging is an inevitable structural alteration of the skin which happens naturally as a consequence of aging. Ultraviolet rays exposure, which is known to induce the formation of Reactive Oxygen Species (ROS) and Reactive Nitrogen Species (RNS), could accelerate the rate of aging. The emergence of aging signs could disturbed someone's appearance, thus some people are now increasingly looking for skin care products. Melatonin cream is one of skin care products expected to have an antiskin-aging benefit, but the use of melatonin as an antiskin-aging caused by UV-rays exposure remains unclear. Human skin cell is known for its capability to synthesize melatonin. It also has some melatonin receptors. Melatonin and its metabolites are potent antioxidants which can suppressed ROS and RNS formation. Melatonin also decreased skin cells' inflammatory response to UV-rays exposure. In some researches, melatonin was proved to diminished damages and the amounts of apoptotic skin cells caused by UV-rays exposure. In conclusion, melatonin can be used as an anti ultraviolet-rays-induced skin aging, but further in-depth research about form, safe dosage and the side effects of melatonin are still needed to be done.

Key Words: *Antiaging, antioxidant, melatonin, reactive oxygen species, skin aging, ultraviolet rays*

ABSTRAK

Penuaan kulit adalah perubahan struktur pada kulit yang merupakan konsekuensi dari bertambahnya usia. Paparan sinar ultraviolet (UV), yang dapat menginduksi pembentukan reactive oxygen species (ROS) dan reactive nitrogen species (RNS) sehingga merusak sel, dapat mempercepat timbulnya penuaan. Munculnya tanda-tanda penuaan kulit tersebut dapat mengganggu penampilan sehingga banyak orang mulai menggunakan produk perawatan kulit. Melatonin diperkirakan memiliki efek antipenuaan kulit, namun penggunaannya sebagai antipenuaan kulit akibat sinar UV belum banyak dipelajari. Sel kulit manusia diketahui dapat mensintesis serta memiliki beberapa jenis reseptor melatonin. Melatonin dan metabolitnya merupakan antioksidan poten yang dapat menekan formasi ROS dan RNS serta menurunkan respons inflamasi akibat sinar UV pada kulit. Pada beberapa penelitian, melatonin terbukti dapat menurunkan kerusakan dan jumlah sel yang mengalami apoptosis akibat paparan sinar UV. Disimpulkan bahwa melatonin dapat digunakan sebagai antipenuaan kulit akibat sinar UV, namun

masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai bentuk sediaan, dosis, dan efek samping penggunaannya.

Kata Kunci: Antioksidan, antipenuaan kulit, melatonin, penuaan kulit, reactive oxygen species, sinar ultraviolet

PENDAHULUAN

Penuaan adalah perubahan struktur organisme yang terjadi secara gradual seiring bertambahnya waktu, yang tidak disebabkan oleh penyakit atau kecelakaan dan dapat menyebabkan terjadinya peningkatan risiko kematian.¹ Penuaan dapat terjadi di berbagai bagian tubuh manusia, termasuk kulit. Munculnya penuaan kulit ditandai dengan adanya keriput pada beberapa bagian kulit.² Beberapa faktor, seperti paparan sinar ultraviolet (UV), diduga dapat berkontribusi dan bahkan mempercepat timbulnya penuaan kulit.^{2,4} Penuaan kulit akibat sinar UV ditandai dengan adanya pigmentasi, keriput yang lebih terlihat jelas dan dalam, serta telangiektasis.⁴

Tanda-tanda penuaan kulit ini dapat mengganggu penampilan, sehingga banyak orang mulai memberikan perhatian lebih pada kondisi kulit mereka. Helfrich *et al.* menyebutkan bahwa masyarakat kini cenderung terobsesi untuk terlihat tetap muda (*youth-obsessed*), yang terbukti dari tingginya permintaan masyarakat terhadap produk kosmetik dan produk anti-penuaan.⁵ Pada tahun 2004, angka penjualan produk-produk tersebut di Amerika Serikat mencapai 12,4 miliar dolar. Angka ini diperkirakan meningkat hingga 16,5 miliar dolar pada tahun 2010 dan akan terus meningkat.⁵

Salah satu produk perawatan kulit yang kini mulai dijual di pasaran adalah substansi melatonin

dalam bentuk krim dan *spray* yang dipakai pada malam hari sebelum tidur. Melatonin adalah hormon yang diproduksi oleh badan pineal pada saat gelap.¹ Sebenarnya, fungsi utama melatonin adalah untuk mengatur pola tidur seseorang karena berhubungan dengan pengaturan irama sirkadian, sehingga melatonin lebih banyak digunakan untuk menangani insomnia dan *jetlag*.^{6,7} Namun, ternyata sel kulit manusia juga memiliki beberapa jenis reseptor melatonin, sehingga melatonin juga dapat bekerja pada sel kulit.⁸ Selain itu, berkurangnya jumlah melatonin yang dihasilkan oleh tubuh akibat pinealektomi atau pengangkatan badan pineal diketahui dapat mempercepat proses penuaan, sehingga diduga melatonin juga memiliki fungsi sebagai antipenuaan kulit.⁹ Namun, fungsi melatonin sebagai antipenuaan kulit akibat sinar UV belum banyak dimengerti. Pada studi pustaka ini, kami akan memaparkan cara kerja melatonin sebagai antipenuaan kulit akibat sinar UV.

PEMBAHASAN

Penuaan Kulit

Penuaan kulit adalah perubahan struktur pada kulit yang bersifat alami, tidak terelakkan, dan merupakan konsekuensi dari bertambahnya usia, maka tanda-tanda penuaan masih dianggap normal apabila sesuai dengan usia kronologis seseorang.

Penuaan pada kulit dapat terjadi akibat dua fenomena, yaitu penuaan intrinsik dan penuaan ekstrinsik. Faktor penuaan intrinsik mencakup peranan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berasal dari metabolisme aerob dalam tubuh, meningkatnya sitokin proinflamasi, adanya teori telomer yang berhubungan dengan berkurangnya kapasitas perbaikan molekul *deoxyribonucleic acid* (DNA), faktor genetik, serta faktor lainnya.¹⁰ Adapun faktor ekstrinsik yang utama adalah paparan cahaya matahari. Penuaan yang diakibatkan oleh paparan cahaya matahari ini dikenal dengan istilah *photoaging*. Sinar UVA dianggap lebih berperan menyebabkan *photoaging* dibandingkan sinar UVB karena penetrasinya ke kulit jauh lebih besar.¹⁰ Sinar UVA lebih banyak diserap oleh dermis, sedangkan sinar UVB lebih banyak diserap oleh epidermis.^{10,11} Paparan keduanya pada epidermis akan menimbulkan kerusakan dan apoptosis dari keratinosit, sementara paparan pada dermis akan menimbulkan kerusakan dan apoptosis fibroblas.¹¹

Mekanisme Penuaan Kulit Akibat Sinar UV

Penuaan kulit akibat sinar UV dapat terjadi sebagai akibat:

a) Stres Oksidatif dan Sitokin Proinflamasi

Paparan sinar UV akan menginduksi terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS), sehingga menimbulkan stres oksidatif.^{10,11} ROS yang bersifat agresif, reaktif, dan tidak stabil ini akan memicu aktivasi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) yang merupakan salah satu jenis *reactive nitrogen species* (RNS).^{12,13} iNOS ini akan meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO)

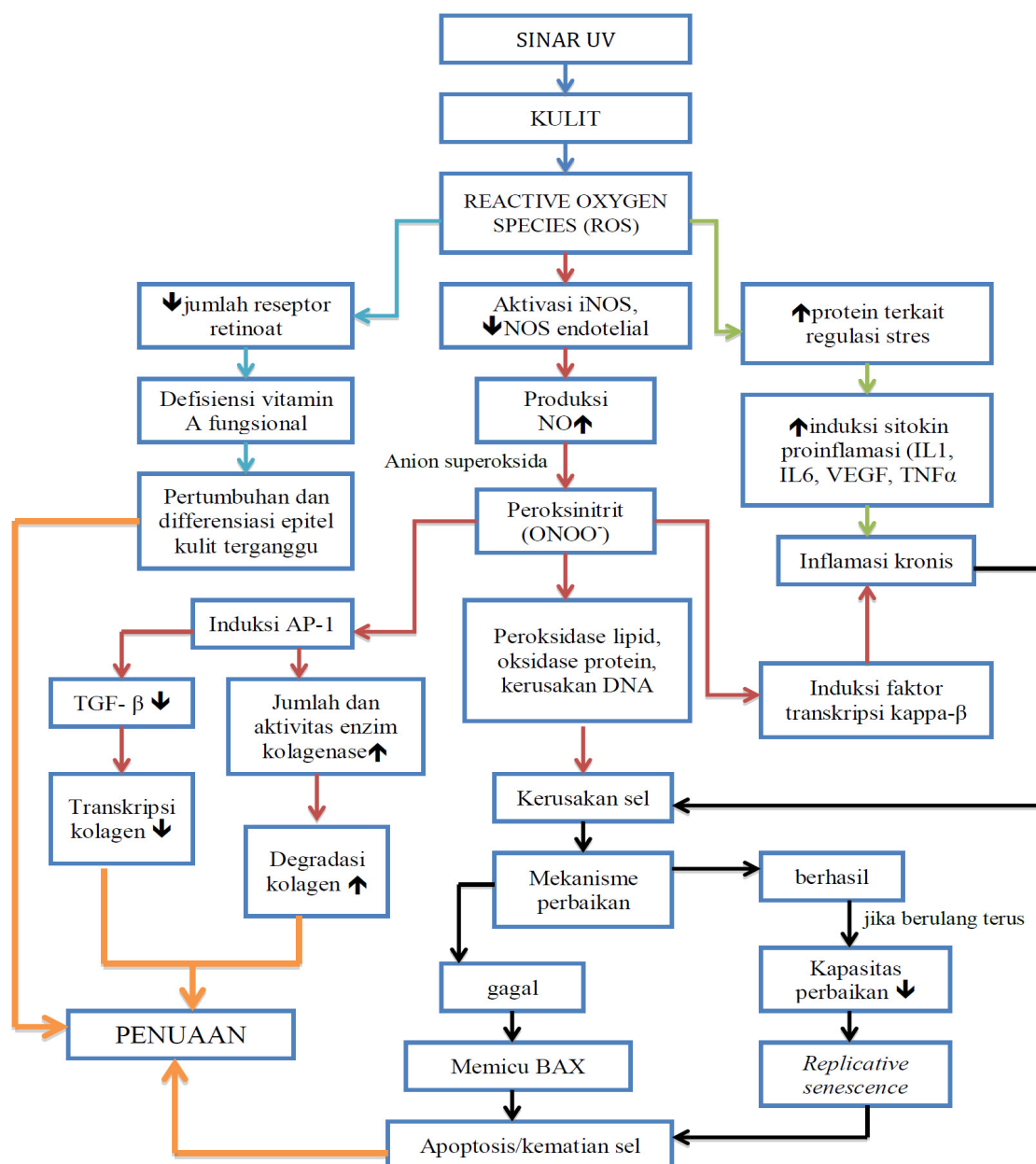
yang dapat bereaksi secara cepat dengan anion superoksida dan membentuk *peroxynitrite* (ONOO⁻). Bentuk ini menyebabkan efek toksik, seperti peroksidasi lipid, oksidasi protein, dan kerusakan DNA.¹³ Selain itu, peroxynitrit dapat menginduksi faktor transkripsi kappa B (NF-κB) yang menyebabkan timbulnya inflamasi kronis, serta menginduksi *activator protein 1* (AP-1) yang akan menurunkan jumlah reseptor *Transforming Growth Factor* (TGF)-b yang berperan dalam transkripsi gen kolagen.⁵ Jumlah AP-1 yang tinggi juga dapat meningkatkan jumlah dan aktivitas enzim yang berfungsi untuk mendegradasi komponen matriks, seperti kolagenase, serta menurunkan pembentukan kolagen yang baru.⁵ (Skema 1)

Stres oksidatif juga dapat meningkatkan jumlah protein yang berfungsi untuk merespons stres tersebut. Protein ini akan menginduksi sitokin proinflamasi, seperti interleukin 1 dan 6, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan *tumor necrosis factor* (TNF)-a, yang dapat menginduksi terjadinya inflamasi kronik dan akhirnya merusak sel.¹⁰

Sebenarnya kulit memiliki antioksidan yang berperan sebagai pertahanan terhadap oksidan reaktif ini. Antioksidan tersebut terdapat dalam bentuk enzim (superoksida dismutase, katalase, glutathion peroksidase) dan dalam bentuk nonenzim (vitamin E, vitamin C, dll), tetapi antioksidan ini kurang efektif untuk mencegah penuaan kulit karena produksinya menurun seiring dengan bertambahnya usia, sedangkan paparan oksidan akan terus berlangsung.¹⁰

b) Kerusakan DNA

Stres oksidatif selanjutnya akan menyebab-



Skema 1. Mekanisme Penuaan Kulit

kan kerusakan sel. Kerusakan ini akan diikuti dengan mekanisme perbaikan, namun mekanisme perbaikan ini terbatas. Perbaikan sel diperantarai oleh gen tumor protein 53 (TP53) yang akan mengaktifkan gen *Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1A* (CDKN1A) atau yang lebih sering disebut gen p21 dan gen *Growth Arrest and DNA Damage 45* (GADD45). Gen p21 akan menghentikan proses pembelahan sementara pada tahap G1 (*growth 1*), sementara GADD45 akan melakukan perbaikan DNA.

Proses perbaikan ini dapat berhasil atau gagal. Perbaikan yang gagal akan memicu gen *BCL-2/B-Cell Lymphoma-2 Associated X* (BAX) untuk menginduksi terjadinya apoptosis atau kematian sel.^{10,14}

Sel masih dapat memperbaiki kerusakan dengan melakukan pembelahan sel beberapa kali sebelum akhirnya berhenti, mengalami *replicative senescence* (sel dalam keadaan refrakter terhadap stimulus mitogenik) dan akhirnya apoptosis. Peristiwa ini didasari adanya hipo-

tesis mengenai konsekuensi pemendekan telomer. Penuaan adalah konsekuensi dari pembelahan yang terjadi terus selama bertahun-tahun serta adanya apoptosis dan penurunan kapasitas proliferasi sel.^{15,16}

c) Lainnya

Sinar UV dapat menurunkan jumlah reseptor retinoat, sehingga terjadi defisiensi vitamin A fungsional pada kulit, padahal asam retinoat berperan dalam pertumbuhan dan diferensiasi epitel kulit.¹¹

Sintesis dan Metabolisme Melatonin

Melatonin (N-Asetil-5-metoksitriptamin) adalah hormon yang disintesis oleh pinealosit yang terdapat pada kelenjar pineal dan diketahui memiliki peran utama dalam mengatur irama sirkadian.⁹ Konsentrasi melatonin pada plasma mencapai puncaknya pada usia 3-5 tahun, menurun pada fase remaja dan menetap hingga usia 35-40 tahun.⁹ Setelah itu, konsentrasi melatonin pada plasma akan semakin menurun. Konsentrasi rerata melatonin pada orang dewasa adalah sekitar 60-70 pg/dl.⁹

Selain dihasilkan oleh pinealosit, melatonin juga dapat disintesis oleh organ tubuh dan jaringan lain, termasuk kulit.⁸ Proses sintesis melatonin pada kulit tidak berbeda dengan proses sintesis melatonin pada pinealosit. Kulit memiliki enzim triptofan hidroksilase yang dapat mengubah triptofan menjadi 5-hidroksitriptofan.^{8,17,18} Pada kulit, enzim ini disebut TPH1 dan TPH2. Kemudian 5-hidroksitriptofan akan diubah menjadi 5-hidroksitriptamin/serotonin oleh 5-HTP-dekarboksilase. Dengan bantuan

arilalkilamin-N-asetiltransferase (AA-NAT), serotonin akan diubah menjadi N-asetilserotonin (NAS). Selanjutnya NAS dapat tetap berada di dalam sel kulit dan diubah menjadi melatonin oleh hidroksiindol-O-metiltransferase/HIOMT atau dilepaskan ke pembuluh darah untuk dialirkan ke seluruh tubuh.¹⁷⁻¹⁹

Melatonin pada kulit selanjutnya dimetabolisme melalui 2 jalur, yaitu jalur klasik dan jalur kinurenin.^{8,17} Pada jalur klasik, degradasi melatonin melibatkan 6-hidroksilase menghasilkan 6-hidroksimelatonin yang akan dikonjugasikan dengan sulfat dan hasilnya akan diekskresikan lewat urin. Pada jalur ini melatonin juga akan diubah oleh melatonin deasetilase menjadi 5-metoksitriptamin yang akan diubah lagi menjadi 5-metoksiindolasetaldehid oleh monoaminoksidase. Selanjutnya, 5-metoksiindolasetaldehid akan diubah menjadi asam 5-metoksiindolasetik oleh aldehid dehidrogenase dan menjadi 5-metoksitriptofol oleh alkohol dehidrogenase.

Pada jalur kinurenin, melatonin akan diubah dengan bantuan hemeprotein menjadi 2-hidroksimelatonin. Selanjutnya, 2-hidroksimelatonin diubah menjadi melatonin-2-indolinon, kemudian diubah lagi menjadi 3-hidroksimelatonin-2-indolinon sebelum akhirnya menjadi melatonin dioksetan. Melatonin dioksetan ini akan diubah menjadi AFMK (N₁-asetil-N₂-formil-5-metoksikinuramin) yang merupakan metabolit poten. Selain itu, melatonin juga diubah menjadi 3-hidroksimelatonin pada jalur ini. 3-hidroksimelatonin juga akan diubah menjadi AFMK. Proses perubahan senyawa kimia pada jalur kinurenin ini dipengaruhi oleh paparan

sinar UV dan ROS.^{8,17}

Reseptor Melatonin pada Kulit

Selain menghasilkan melatonin, sel kulit juga dapat menerima asupan melatonin dari luar sel karena memiliki reseptor yang terletak pada membran dan inti selnya.^{8,17} Membran sel kulit manusia memiliki dua jenis reseptor melatonin, yaitu MT₁ dan MT₂. Kedua reseptor ini akan bekerja melalui beberapa mekanisme transduksi sinyal dan menghasilkan respons fisiologis yang spesifik.¹⁹ Jumlah reseptor MT₁ dan MT₂ bervariasi, tergantung pada faktor genetik dan faktor lingkungan, seperti paparan sinar UVB dapat menginduksi ekspresi gen terkait reseptor MT₁ pada melanosit yang terdapat di epidermis dan juga menginduksi ekspresi gen terkait reseptor MT₂ pada keratinosit normal maupun pada keratinosit HaCaT.²⁰

Reseptor melatonin yang terletak pada nukleus disebut sebagai *retinoid-related orphan receptor α* (RORα).^{8,17} Terdapat 4 varian reseptor RORα, yaitu RORα1, RORα2, RORα3, dan RORα4 (RZRα). Kulit manusia mengekspresikan setidaknya satu jenis reseptor RORα kecuali RORα3.⁸ Jumlahnya juga dapat dimodifikasi oleh paparan sinar UV. Paparan sinar UVB menurunkan ekspresi gen terkait reseptor RORα4 pada keratinosit HaCaT, namun meningkatkan ekspresi gen tersebut pada melanosit normal.⁸

Melatonin juga diketahui memiliki afinitas terhadap kuinon reduktase 2 (QR2 atau NQO2) yang sebelumnya dikenal sebagai MT₃.^{8,17,19} NQO2 adalah flavoprotein yang memiliki situs pengi-

katan melatonin dan berperan dalam mempertahankan sel dari kerusakan sel akibat stres oksidatif.^{8,17} Gen terkait NQO2 ini diekspresikan di berbagai sel kulit.^{8,17,19}

Melatoninergic Antioxidative System (MAS)

Melatonin yang dihasilkan oleh kulit serta melatonin yang didapatkan kulit dari luar, baik dari melatonin yang beredar di darah ataupun dari luar tubuh, selanjutnya akan bereaksi dengan radikal bebas yang banyak dihasilkan karena pengaruh sinar UV. Salah satunya adalah radikal hidroksil. Reaksi melatonin dengan radikal hidroksil akan menginduksi terbentuknya *cyclic 3-hydroxymelatonin* (C3-OHM), 2-OH-melatonin, dan 4-OH-melatonin yang akan dimetabolisme menjadi AFMK (N₁-asetil-N₂-formil-5-metoksikinuramin).^{18,21} AFMK juga dapat terbentuk dari hasil oksidasi cincin indol melatonin setelah melatonin bereaksi dengan hidrogen peroksida (H₂O₂).²¹ AFMK merupakan salah satu metabolit melatonin yang diduga dapat berperan sebagai antioksidan poten yang lebih kuat daripada melatonin itu sendiri.^{8,22} Hal ini dibuktikan oleh Tan *et al.*, dengan menggunakan metode *cyclic voltametry* (CV), mereka menemukan AFMK menghasilkan dua gelombang anodik sedangkan vitamin C, vitamin E, melatonin, serta glutathion hanya menghasilkan sebuah gelombang anodik. Gelombang anodik mengindikasikan kemampuan senyawa tersebut untuk mendonasikan elektron dan menetralkan radikal bebas. AFMK yang menghasilkan gelombang anodik lebih banyak menunjukkan kemampuan AFMK untuk mendonasikan lebih banyak elektron daripada antioksidan klasik

dan prekursornya.²²

Proses penetralan radikal bebas oleh melatonin ini disebut sebagai *melatoninergic antioxidative system* (MAS).¹⁸ Sistem ini ditemukan secara luas pada epidermis, dermis, hingga folikel rambut. Hal ini diakibatkan karena sifat lipofilik melatonin yang menyebabkan melatonin dapat berdifusi ke kompartemen sel kulit secara luas.¹⁸

Fungsi Sitoproteksi Melatonin

Pada penelitian yang dilakukan oleh Lzykowska *et al.*, paparan sinar UVA/UVB pada keratinosit dan fibroblas diketahui dapat menimbulkan penurunan jumlah sel yang bertahan hidup apabila dibandingkan dengan kelompok keratinosit yang tidak diberikan paparan sinar UVB/UVA.²³ Total jumlah keratinosit setelah diberikan paparan sinar UVB adalah sebesar 95% pada paparan sinar UVB 10 mJ/cm², 83% pada 30 mJ/cm², dan 77% pada 60 mJ/cm² ($p < 0,05$), dibandingkan dengan kontrol. Paparan sinar UVA pada keratinosit juga menyebabkan penurunan jumlah sel, dengan total jumlah sel setelah diberikan paparan tersebut sebesar 90% pada paparan sinar UVA 5 J/cm², 93% pada 15 J/cm², 87% pada 30 J/cm², dan 75% pada 45 J/cm² ($p < 0,05$).²³

Jumlah sel fibroblas yang diberikan paparan sinar UVA juga menunjukkan penurunan, yaitu menjadi sebesar 91% pada paparan sinar 5 J/cm², 84% pada 15 J/cm², 76% pada 30 J/cm², dan 60% pada 45 J/cm² ($p < 0,05$). Total jumlah sel fibroblas setelah diberikan paparan sinar UVB adalah sebesar 81% pada paparan sinar

10 mJ/cm², 66% pada 30 mJ/cm², dan 53% pada 60 mJ/cm² ($p < 0,05$).²³ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa paparan sinar UV terhadap sel kulit yang tidak mendapatkan proteksi apapun dapat menginduksi terjadinya kerusakan sel, bahkan kematian atau apoptosis kulit.²³

Inkubasi keratinosit dengan berbagai konsentrasi melatonin sebelum diberikan paparan sinar UV menunjukkan peningkatan jumlah sel yang dapat bertahan sebesar 30-35% ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak diinkubasi dengan melatonin sebelumnya. Peningkatan jumlah sel yang dapat bertahan di bawah sinar UV juga ditemukan pada inkubasi sel fibroblas dengan melatonin, yaitu sebesar 6-17% ($p < 0,05$), dibandingkan kelompok kontrol.²³

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Fischer *et al.*, ditemukan adanya supresi penggabungan [³H]-thymidine pada kelompok sel yang terpapar sinar UV dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak mendapatkan paparan sinar UV. Penggabungan [³H]-thymidine pada sel yang terpapar sinar UV 10 mJ/cm² hanya sebesar 85,3% dari kelompok kontrol, sebesar 46% pada 25 mJ/cm², 15,5% pada 50 mJ/cm², dan 2,8% pada 100 mJ/cm² ($p < 0,001$). Menurunnya jumlah penggabungan [³H]-thymidine menunjukkan rendahnya tingkat viabilitas atau kemampuan sel untuk bertahan hidup serta menurunnya sintesis DNA.²⁴ Melatonin diketahui dapat mengurangi supresi penggabungan [³H]-thymidine. Hal ini berarti melatonin dapat meningkatkan sintesis DNA, tingkat viabilitas sel, dan proliferasi sel.²⁴ Sintesis DNA pada sel

yang diberikan paparan sinar UV sebesar 25 mJ/cm² beserta melatonin dengan konsentrasi 10⁻⁴ M mencapai 124,8% dan pada konsentrasi melatonin 10⁻³ M mencapai 145,7% ($p < 0,001$) jika dibandingkan dengan kontrol. Pada paparan UV sebesar 50 mJ/cm², sintesis DNA pada sel mencapai 114,3% pada konsentrasi melatonin sebesar 10⁻⁴ M dan 136,1% pada konsentrasi melatonin 10⁻³ M ($p < 0,001$).²⁴

Fischer *et al.*, juga mendapati bahwa melatonin dapat meminimalisasi fragmentasi DNA dan apoptosis keratinosit hingga 24 jam setelah paparan sinar UV.²⁴ Fischer *et al.*, menyimpulkan bahwa melatonin memiliki fungsi proteksi yang kuat, yang kemungkinan disebabkan oleh fungsinya yang dapat menekan ROS.²⁴ Hal ini menunjukkan adanya fungsi *melatoninergic antioxidant system* (MAS) pada kulit yang sudah dibahas sebelumnya.

Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Lee *et al.*, yang mendapati jumlah sel fibroblas yang mengalami apoptosis setelah terpapar sinar UV lebih banyak ditemukan pada kelompok yang tidak diberikan melatonin (35,1 ± 8,21%) daripada kelompok yang diberikan melatonin (10,4 ± 5,95%) ($p < 0,01$). Hal ini menunjukkan fungsi sitoproteksi melatonin sebagai antiapoptosis sel.²⁵

Kesimpulan yang dapat ditarik dari penelitian-penelitian di atas memang menunjukkan bahwa melatonin memiliki fungsi proteksi terhadap sel. Namun mekanisme proteksi ini tidak diketahui jelas, bahkan cenderung hanya diungkapkan secara kemungkinan. Mekanisme ini barulah diteliti pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Cho *et al.*, Pada penelitiannya dengan

menggunakan analisis *cDNA microarray*, mereka menemukan adanya peningkatan transkripsi beberapa gen yang terkait respons terhadap stres oksidatif, inflamasi, dan regulasi apoptosis pada keratinosit HaCaT yang terpapar sinar UVB.²⁶ Namun hal ini dapat diminimalisasi dengan pemberian melatonin, sehingga jumlah sel yang dapat bertahan akan meningkat. Selain itu, melalui pengukuran jumlah ROS pada keratinosit HaCaT yang diberikan melatonin, ditemukan bahwa melatonin dapat mengurangi pembentukan ROS. Dari hasil penelitiannya, Cho *et al.*, menyimpulkan bahwa melatonin dapat mengurangi timbulnya stres oksidatif dengan cara menekan pembentukan ROS, serta dapat mengurangi jumlah sel yang mengalami apoptosis.²⁶

Kemampuan melatonin untuk menekan pembentukan ROS ini dianggap lebih baik daripada vitamin C ataupun antioksidan lain.^{8,13} Hal ini disebabkan karena melatonin tidak hanya menekan pembentukan ROS, namun juga dapat menghambat aktivasi transkripsi iNOS.¹³ Kelebihan melatonin ini tidak dimiliki antioksidan lain. Seperti yang sudah dipaparkan sebelumnya, iNOS dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel. Dengan penghambatan aktivasi iNOS oleh melatonin, timbulnya peroksidasi lipid dan inflamasi kronis pada sel akan menurun dan pada akhirnya kerusakan serta kematian sel dapat dicegah. Kelebihan melatonin lainnya adalah melatonin tidak bersifat prooksidan, seperti antioksidan klasik lain. Antioksidan lain, seperti vitamin C, akan berada dalam bentuk yang teroksidasi setelah mendonasikan elektronnya untuk menetralkan radikal bebas. Bentuk teroksidasinya ini dapat mengoksidasi

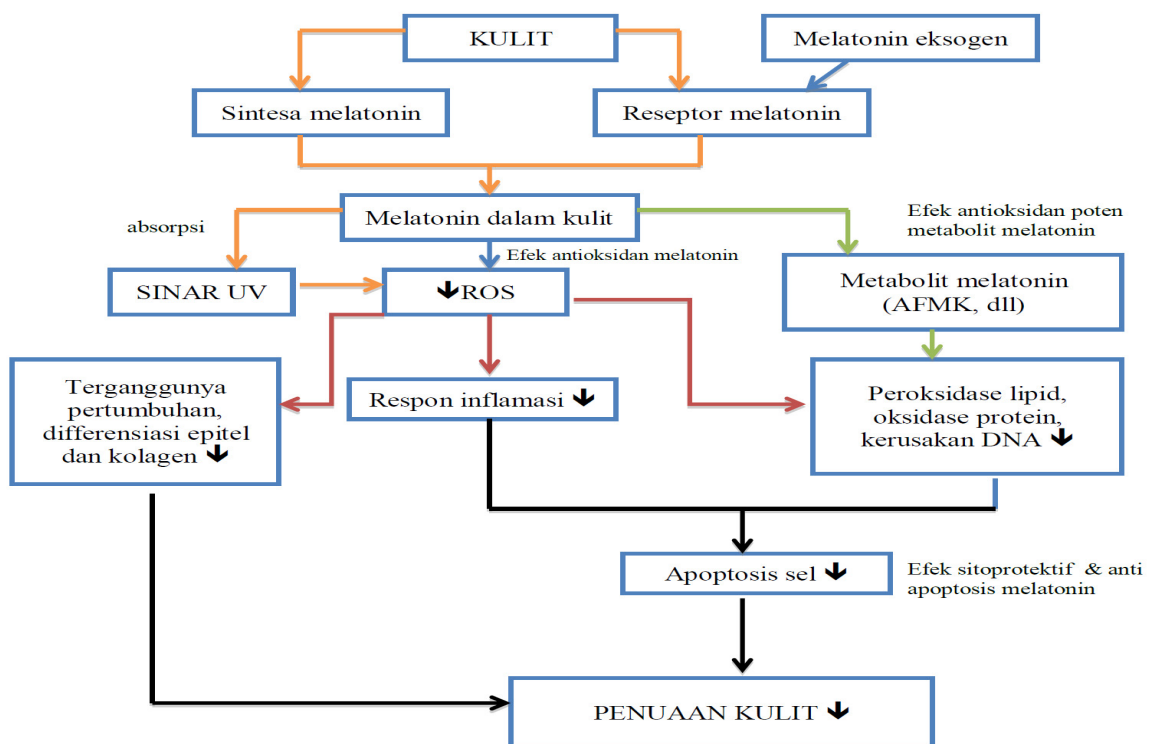
molekul lain, sedangkan melatonin tidak berpartisipasi dalam reaksi reduksi-oksidasi selanjutnya setelah menetralkan radikal bebas, sehingga disebut sebagai antioksidan terminal.¹³ (Skema 2)

Penelitian Fischer *et al.*, mengemukakan mekanisme proteksi melatonin yang berbeda dari Cho *et al.*^{24,26} Fischer *et al.*, menggunakan keratinosit HaCaT yang diinkubasi dengan melatonin dengan konsentrasi 10^{-3} dan 10^{-6} M selama 30 menit dan 24 jam.²⁶ Setelah diinkubasi, sel diberikan paparan sinar UV sebesar 25, 50, 75, dan 100 mJ/cm², kemudian produk melatonin yang dihasilkan di bawah pengaruh sinar UV diukur. Fischer *et al.*, menemukan adanya empat jenis metabolit melatonin pada keratinosit HaCaT yang proporsional konsentrasinya terhadap dosis sinar UV dan melatonin yang diberikan. Keempat jenis metabolit itu adalah

6-hidroksimelatonin, 2-hidroksimelatonin, 4-hidroksimelatonin, dan N₁-asetil-N₂-formil-5-metoksikinuramin (AFMK). Metabolit yang merupakan antioksidan poten ini dihasilkan dari metabolisme melatonin yang meningkat di bawah paparan sinar UV. Dari penelitian ini disimpulkan bahwa melatonin dapat melindungi sel dari kerusakan akibat sinar UV melalui fungsi antioksidan metabolitnya. Selain itu, Fischer *et al.*, juga menyimpulkan bahwa kombinasi melatonin endogen dan melatonin eksogen (sistem MAS pada kulit) dapat berfungsi efektif melindungi sel kulit dari kerusakan akibat sinar UV.²⁷

Dependensi Dosis terkait Fungsi Sitoproteksi Melatonin

Fungsi sitoproteksi melatonin yang sudah dipaparkan di atas seluruhnya menggambarkan



Skema 2. Mekanisme Kerja Melatonin sebagai Antipenuaan Kulit

adanya dependensi dosis, yang diperkirakan berkaitan erat dengan mekanisme kerja reseptor melatonin ataupun kemampuan penetrasi melatonin yang berbeda. Dosis rendah pada umumnya tidak atau kurang menunjukkan hasil yang signifikan. Pada percobaan dengan menggunakan kultur keratinosit, dosis melatonin sebesar 10^{-3} dan 10^{-6} M terbukti dapat meningkatkan ketahanan sel, namun dosis 10^{-9} M tidak menunjukkan efek proteksi terhadap sinar UVB. Namun, pada pemberian sinar UVA, hanya dosis 10^{-3} M yang menunjukkan efek proteksi. Ditemukan jumlah sel yang dapat bertahan mencapai angka 92%, sedangkan jumlah sel yang dapat bertahan tanpa pemberian melatonin hanya sebesar 73%.²³

Pada penelitian yang sama, namun dengan menggunakan kultur fibroblas, dosis tertinggi melatonin (10^{-3} M) malah bersifat sitotoksik. Jumlah sel fibroblas yang dapat bertahan hidup setelah terpapar sinar UVB ditemukan menurun hingga 60% dibandingkan kontrol. Hanya dosis 10^{-6} M yang memberi efek proteksi terhadap paparan sinar UVB, dengan total jumlah sel yang dapat bertahan sebesar 71%, sedangkan jumlah sel pada kontrol tanpa melatonin hanya sebesar 66%. Dosis 10^{-3} M hanya terbukti efektif melindungi sel dari paparan sinar UVA. Pada percobaan ini ditemukan jumlah sel fibroblas yang dapat bertahan sebesar 95%, dibandingkan pada kelompok kontrol yang hanya berjumlah 86%.²³

Lain halnya pada penelitian dengan menggunakan keratinosit HaCaT, dosis yang dapat memberikan efek perlindungan sel secara signifikan hanyalah dosis 10^{-3} M dan 10^{-4} M.

Konsentrasi melatonin yang lebih rendah tidak menunjukkan efek tersebut.²⁴ Fischer *et al.* menduga hal ini mungkin disebabkan karena keratinosit HaCaT tidak mengekspresikan reseptor MT1, sedangkan kultur keratinosit memiliki reseptor MT1 yang dapat teraktivasi selama penelitian.^{23,24} Namun, keratinosit HaCaT diketahui mengekspresikan reseptor MT2, sehingga melatonin tetap dapat bekerja pada sel.²⁸

Dari hasil penelitian di atas, disimpulkan bahwa fungsi sitoproteksi melatonin pada kulit berkaitan erat dengan jenis sel kulit, dosis melatonin yang diberikan, serta reseptor melatonin pada kulit.

Fungsi Melatonin sebagai Filter Sinar UV

Dalam penelitiannya, Nickel dan Wohlrab menggunakan keratinosit HaCaT yang diinkubasi dengan berbagai jenis konsentrasi melatonin (0,01; 0,1; 1 mM) selama beberapa jam sebelum dilakukan penyinaran dengan sinar UVA dan UVB.²⁹ Waktu inkubasi yang digunakan adalah 2 jam dan 24 jam sebelum terpapar sinar UVB serta 2 jam sebelum terpapar sinar UVA. Paparan sinar matahari yang diberikan adalah sebesar 100 mJ/cm^2 UVB dan 10 J/cm^2 UVA. Fungsi proteksi melatonin terhadap sinar UVB tidak ditemukan apabila melatonin langsung dihapus dari objek setelah inkubasi dan sebelum penyinaran. Demikian pula pada penyinaran menggunakan sinar UVA, fungsi proteksi melatonin tidak ditemukan. Namun fungsi proteksi ini cukup signifikan apabila sel disuplementasi dengan melatonin selama penyinaran UVB. Dengan konsentrasi melatonin sebesar 1 mM (10^{-3} M), ditemukan nilai rerata sel

yang masih dapat bertahan dari paparan sinar UV sebesar $87,85 \pm 1,41\%$ dengan $p < 0,05$ bila dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan apapun ($39,40 \pm 6,94\%$). Namun, pada konsentrasi melatonin sebesar $0,1 \text{ mM}$ (10^{-4} M) didapatkan jumlah sel yang masih dapat bertahan dari paparan sinar UV sebesar $59,34 \pm 11,73\%$ dibandingkan kontrol ($37,63 \pm 2,85\%$) ($p < 0,05$). Untuk menjelaskan hasil penelitian yang didapat, Nickel dan Wohlrab melakukan pengukuran menggunakan *spektrofotometer* dan ditemukan adanya kemampuan melatonin untuk menyerap sinar UVB pada rentang $280\text{-}320 \text{ nm}$, namun melatonin tidak menunjukkan adanya kemampuan menyerap sinar UVA.²⁹

Selanjutnya, Nickel dan Wohlrab melakukan eksperimen lain dengan menginkubasi sel dengan ^3H -melatonin selama 2 jam. Hal ini dilakukan untuk membuktikan adanya penyerapan melatonin oleh sel, sehingga melatonin dapat bekerja sebagai filter sinar UV di dalam sel. Dari hasil penelitian ditemukan adanya ^3H -melatonin di dalam keratinosit tersebut.²⁹ Pada akhir penelitian, Nickel dan Wohlrab menyimpulkan bahwa fungsi sitoprotektif melatonin didapatkan dari kemampuannya menyerap sinar UVB.²⁹ Namun, hal ini masih perlu dibuktikan kebenarannya melalui penelitian yang lebih mendalam. (Skema 2)

SIMPULAN

Sinar UV dapat menginduksi terjadinya stres oksidatif yang berujung pada kerusakan sel kulit. Kerusakan sel dan kegagalan perbaikan sel kulit ini akan menyebabkan terjadinya penua-

an dini. Kulit sebenarnya memiliki antioksidan dalam bentuk enzim dan nonenzim yang dapat berperan sebagai pertahanan terhadap dampak paparan sinar UV, namun kadarnya berkurang seiring bertambahnya usia, sedangkan paparan oksidan terus berlangsung. Melatonin diperkirakan dapat berperan sebagai antioksidan yang lebih baik daripada antioksidan klasik yang dimiliki oleh sel kulit tersebut, meskipun kadarnya di dalam plasma juga akan semakin berkurang seiring bertambahnya usia.

Melatonin dapat disintesis dan dimetabolisme di dalam sel kulit. Metabolisme melatonin ini meningkat di bawah pengaruh sinar UV. Selain itu, melatonin juga dapat menerima asupan melatonin dari luar sel kulit karena memiliki reseptor melatonin pada membran dan inti selnya. Ekspresi gen terkait reseptor melatonin ini juga dapat dipengaruhi oleh sinar UV sehingga kerja melatonin untuk memproteksi sel kulit menjadi lebih efektif. Melatonin endogen maupun melatonin eksogen keduanya akan bereaksi dengan oksidan reaktif, menekan formasi ROS dan RNS, serta menghasilkan metabolit yang merupakan antioksidan poten. Hal ini dikenal dengan sebutan *melatoninergic antioxidative system* (MAS) dan terdapat di seluruh lapisan kulit, sehingga diduga melatonin juga dapat bekerja secara luas pada kulit.

Berdasarkan hal ini, disimpulkan bahwa melatonin merupakan substansi potensial yang dapat digunakan sebagai antipenuaan kulit akibat sinar UV, namun penggunaannya masih perlu dipertimbangkan karena melatonin juga memiliki fungsi untuk mengatur pola tidur seseorang. Dosis yang aman, bentuk sediaan, serta efek

sampling penggunaannya pada kulit juga belum banyak diteliti sehingga masih diperlukan penelitian yang lebih mendalam.

DAFTAR PUSTAKA

- Dorland. *Dorland's illustrated medical dictionary*. 32nd ed. USA: Saunders; 2011.
- Rexbye H, Petersen I, Johansen M, Klitkou L, Jeune B, Christensen K. Influence of environmental factors on facial ageing. *Age ageing*. 2006;35(2):110–5.
- Christensen K, Iachina M, Rexbye H, Tomassini C, Frederiksen H, McGue M, et al. "Looking old for your age": genetics and mortality. *Epidemiology*. 2004;15:251-2.
- Yaar M, Ellen MS, Gilchrest BA. Fifty years of skin aging. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2002;7:51-8.
- Helfrich YR, Sachs DL, Voorhees JJ. Overview of skin aging and photoaging. *Dermatol Nurs*. 2008;20(3):177-83.
- Rogers NL, Dinges DF, Kennaway DJ, Dawson D. Potential action of melatonin in insomnia. *Sleep*. 2003;26(8):1058-9.
- Srinivasan V, Singh J, Pandi-Perumal SR, Brown GM, Spence DW, Cardinali DP. Jet lag, circadian rhythm sleep disturbances, and depression: the role of melatonin and its analogs. *Adv Ther*. 2010;27(11):796–813.
- Slominski A, Tobin DJ, Zmijewski MA, Wortsman J, Paus R. Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(1):17–24.
- Arendt J. The pineal gland: basic physiology and clinical implications. In: Degroot LJ, Jameson JL, editor. *Endocrinology*. 4th ed Philadelphia: W.B Saunders; 2001. p. 377-85.
- Yaar M, Gilchrest BA. Aging of skin. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. USA: McGraw-Hill; 2008. p. 963-71.
- Gonzaga ER. Role of UV light in photodamage, skin aging, and skin cancer: importance of photoprotection. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:19-24.
- Bergamini CM, Gambetti S, Dondi A, Cervellati C. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. *Curr Pharm Des*. 2004;10:1611-26.
- Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, Manchester LC, Oter S, Tan DX. Melatonin: an established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Mol Med*. 2009;15(1-2):43-50.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Neoplasia*. In: *Basic pathology*. 9th ed. Canada: Elsevier; 2013. p. 185-90.
- Siegel, Lee J. Are telomeres the key to aging and cancer? [document on the Internet] 2013 [updated 2013, cited 2013 August 29]. Available from: <http://learn.genetics.utah.edu/content/chromosomes/telomeres/>.
- Gilchrest BA, Eller MS, Yaar M. Telomere-mediated effects on melanogenesis and skin aging. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2009;14(1):25–31.

17. Slominski A, Fischer TW, Zmijewski MA, Wortsman J, Semak I, Zbytek Blazej, et al. On the role of melatonin in skin physiology and pathology. *Endocrine* 2005;27(2):137-47.
18. Keszczynski K, Fischer TW. Melatonin and human skin aging. *Dermatoendocrinol* 2012;4(3):245-52.
19. Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Brown GM, Spence DW, Bharti VK, Kaur C, et al. Melatonin antioxidative defense: therapeutic implications for aging and neurodegenerative processes. *Neurotox Res*. 2012;23(3):267–300.
20. Low, Malcolm J. Neuroendocrinology. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Canada: Saunders, Elsevier; 2008. p. 94-6.
21. Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Flores LJ, Czarnocki Z. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochim Pol*. 2007;54(1):1-9.
22. Tan DX, Manchester LC, Burkhardt S, Sainz RM, Mayo JC, Kohen R, et al. N¹-acetyl-N²-formyl-5-methoxykynuramine, a biogenic amine and melatonin metabolite, functions as a potent antioxidant. *FASEB J*. 2001;15(12):2294-6.
23. Izykowska I, Cegielski M, Gebarowska E, Podhorska-Okolow M, Piotrowska A, Zabel Maciej, et al. Effect of melatonin on human keratinocytes and fibroblasts subjected to UVA and UVB radiation in vitro. *In Vivo*. 2009;23:739-46.
24. Fischer TW, Zbytek B, Sayre RM, Apostolov EO, Basnakian AG, Sweatman TW, et al. Melatonin increases survival of HaCaT keratinocytes by suppressing uv-induced apoptosis. *J Pineal Res*. 2006;40:18-26.
25. Lee KS, Lee WS, Suh SI, Kim SP, Lee SR, Ryoo YW, et al. Melatonin reduces ultraviolet-B induced cell damages and polyamine levels in human skin fibroblast in culture. *Exp Mol Med*. 2003;35(4): 263-8.
26. Cho JW, Kim CW, Lee KS. Modification of gene expression by melatonin in UVB-irradiated of HaCaT keratinocytes cell lines using cDNA microarray. *Oncol Rep*. 2007;17:573-7.
27. Fischer TW, Sweatman TW, Semak I, Sayre RM, Wortsman J, Slominski A. Constitutive and UV-induced metabolism of melatonin in keratinocytes and cell free systems. *FASEB J*. 2006;20:897-907.
28. Slominski A, Pisarchik A, Zbytek B, Tobin DJ, Kauser S, Wortsman J. Functional activity of serotonergic and melatonergic systems expressed in the skin. *J Cell Physiol*. 2003;196:144-53.
29. Nickel A, Wohlrab W. Melatonin protects human keratinocytes from UVB irradiation by light absorption. *Arch Dermatol Res*. 2000;292:366-8.