

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Penipisan lapisan ozon yang semakin bertambah dalam beberapa dekade terakhir, menyebabkan tingginya sinar ultraviolet B dari matahari yang diserap oleh bumi. Sinar UVB mempunyai panjang gelombang yang sesuai untuk mensintesis vitamin D.<sup>1</sup> Paparan radiasi UVB selama 15 – 20 menit dapat menginduksi produksi vitamin D melebihi 10.000 IU.<sup>2,3</sup> UVB diserap oleh 7-*dehydrocholesterol* di plasma membran sel epidermal yang menghasilkan *cis-previtamin* D3.<sup>4,5</sup> Molekul ini diisomerisasi oleh membran non-enzimatik diubah menjadi vitamin D3.<sup>6</sup> Di sisi lain, radiasi UVB menyebabkan berbagai efek biologik penting meliputi *sunburn*, *erythema*, immunosupresi, inflamasi, *photoaging*, dan karsinogenesis.<sup>7</sup> UVB secara langsung merusak rantai DNA yang menyebabkan formasi dimer pyrimidine dan distorsi mekanisme perbaikan yang dapat menyebabkan keganasan. UVB menginduksi respon inflamasi melalui *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ).<sup>8</sup> Kulit dapat menginisiasi respon angiogenik secara cepat selama fase penyembuhan luka dan inflamasi.<sup>9</sup> Beberapa faktor yang menstimulasi angiogenesis meliputi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *platelet derived growth factor* (PDGF).<sup>10,11</sup> Dosis UVB dan waktu yang tepat untuk menentukan terjadinya sintesis vitamin D yang berpengaruh terhadap ekspresi TNF- $\alpha$ , VEGF dan PDGF belum dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dosis UVB dan serial waktu yang tepat saat terjadi perubahan kadar vitamin D, TNF- $\alpha$ , VEGF dan

PDGF pada dosis 1 MED, 2 MED, dan 3 MED, yang dihitung kadarnya pada 6, 12, 24 dan 48 jam setelah paparan sinar UVB pada punggung tikus galur wistar yang sudah dicukur dengan menggunakan tehnik ELISA (*Enzyme-Linked Immuno-Sorbant Assay*).

Defisiensi vitamin D menjadi masalah epidemik dan gejalanya sering terabaikan.<sup>6</sup> Tingkat prevalensi defisiensi vitamin D tinggi di Asia, Afrika, dan Timur Tengah. Studi terbaru yang dilakukan di propinsi bagian timur Arab Saudi, mengungkap kasus defisiensi vitamin D sekitar 28 – 37% dari 200 pria.<sup>12</sup> Studi lain, di area yang sama, menunjukkan konsentrasi serum 25(OH)D menurun baik pada pria maupun wanita.<sup>13</sup> Wanita berkerudung atau wanita yang memakai *purdahs* (baju yang menutup seluruh tubuh) di Afrika Utara, memiliki level vitamin D yang lebih rendah dibandingkan dengan yang lain.<sup>14</sup> Beberapa studi di Turki dan Yordania, menunjukkan bahwa serum 25(OH)D lebih tinggi pada wanita yang memakai baju terbuka, dan lebih rendah pada wanita yang memakai *hijab* (kerudung yang menutupi seluruh kepala kecuali wajah) dan level terendah ditemukan pada wanita yang memakai *niqab* (kain yang menutupi seluruh wajah, kecuali mata).<sup>15,16</sup> Studi epidemiologik dan klinik melaporkan bahwa Australia dan New Zealand adalah negara dengan insidensi kanker kulit tertinggi diseluruh dunia yang disebabkan oleh paparan UV.<sup>17,18</sup> Di Eropa, insidensi tertinggi adalah di negara – negara Nordic, seperti Swiss, Belanda, Czech Republic dan Slovenia, sementara pada negara – negara Mediteranian, Baltic dan Eropa Timur mempunyai tingkat insidensi yang lebih rendah. Pada 30 tahun terakhir, kasus baru melanoma meningkat sampai tiga

kali pada pria dan wanita meningkat dua kalinya di Amerika Serikat. Sementara itu, pada ras Afrika – Amerika, kasus kanker kulit lebih jarang terjadi.<sup>19</sup> Kanker kulit adalah salah satu kanker yang paling sering diderita dengan lebih dari 1 juta kasus baru muncul setiap tahun.<sup>20</sup>

Penelitian yang sudah dilakukan untuk mengetahui korelasi antara vitamin D dan TNF- $\alpha$  yang melibatkan sinar UVB, adalah penelitian oleh Lee *et al*, 2016, yang meneliti efek vitamin D pada sebosit yang diberi *Propionibacterium acnes* dan disinari UVB. Hasilnya, ekspresi TNF- $\alpha$  pada sebosit yang dipapar oleh sinar UVB dengan dosis 40 mJ/cm<sup>2</sup> atau 70 mJ/cm<sup>2</sup> menurun dengan penambahan vitamin D. Upregulasi TNF- $\alpha$  pada sebosit dihambat oleh pemberian vitamin D 1 hari setelah dipapar UVB sebesar 40 mJ/cm<sup>2</sup>.<sup>21</sup> Studi yang dilakukan oleh Peterson dan Heffernan, 2008, dengan menggunakan sampel darah puasa dari 69 wanita dewasa sehat, menemukan bahwa serum TNF- $\alpha$  secara signifikan lebih rendah pada subjek dengan paparan sinar UVB regular, dibandingkan dengan subjek yang kurang terpapar sinar UVB.<sup>22</sup> Penelitian lain oleh Brink *et al*, 2000, dengan menggunakan *real time PCR*, level TNF- $\alpha$  mRNA meningkat maksimal pada 6 jam setelah dipapar sinar UVB di atas permukaan kulit manusia pada 15 mW/cm<sup>2</sup>.<sup>23</sup> Yano *et al*, 2004, dengan menggunakan *real time PCR analysis*, menemukan bahwa ekspresi VEGF mRNA meningkat secara signifikan pada hari ke 2, 4 dan 6 setelah dipapar UVB dengan dosis tunggal 200 mJ/cm<sup>2</sup> pada mencit albino.<sup>24</sup> Hirakawa *et al*, 2005, menemukan bahwa VEGF isoform 164, meningkat secara signifikan

pada 48 jam dan 4 hari setelah radiasi UVB dengan dosis tunggal 200 mJ pada kulit mencit sehat.<sup>25</sup>

Radiasi UVB memiliki dual efek, yaitu mensintesis vitamin D3 di kulit dan menyebabkan inflamasi, meningkatkan kerusakan DNA yang dapat menyebabkan kanker. Walaupun paparan UVB adalah cara paling efektif dalam memenuhi kebutuhan akan vitamin D, di saat yang sama, akan meningkatkan resiko mutagenesis bila paparannya berlebihan.<sup>26</sup> Vitamin D3 diproduksi dari *7-dehydrocholesterol* (7-DHC). Iradiasi 7-DHC dengan ultraviolet B (280–320 nm) memproduksi previtamin-D dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik dengan berikatan pada *D-binding protein* (DBP).<sup>27</sup> Konsentrasi serum vitamin D3 meningkat pada puncaknya 24–48 jam setelah paparan sinar UV.<sup>28</sup> Setelah beredar, vitamin D diubah oleh *hepatic hydroxylase* menjadi *25-hydroxyvitamin D* (25(OH) D; *calcidiol*). *Calcidiol* diubah di ginjal menjadi *1,25-dihydroxyvitamin D* (1,25(OH)2D; *calcitriol*) yang diatur oleh parathyroid hormon.<sup>29</sup> Radiasi sinar ultraviolet B (UVB), dapat menyebabkan kerusakan DNA, khususnya pada *cyclobutane pyrimidine dimers* (CPDs) yang menginduksi terjadinya mutasi pada sel – sel epidermal yang dapat berubah menjadi ganas. Radiasi UVB secara tidak langsung menginduksi *reactive oxygen species* (ROS) yang dimediasi oleh kerusakan DNA yang menstimulasi sinyal yang meregulasi ekspresi gen yang terlibat dalam inflamasi, angiogenesis, *photoaging* dan kanker kulit.<sup>30</sup> UVB menginduksi respon inflamasi melalui TNF- $\alpha$ .<sup>8</sup> VEGF pada keratinosit epidermal diinduksi oleh TNF- $\alpha$ . Faktor pertumbuhan dan sitokin lain juga menginduksi VEGF, di

antaranya adalah *platelet-derived growth factor* (PDGF).<sup>31</sup> Peran vitamin D selanjutnya dapat menghambat inflamasi dan menginduksi faktor pertumbuhan dalam penyembuhan luka.

## **B. Rumusan Masalah**

Bagaimana efek paparan sinar UVB terhadap kadar vitamin D, TNF- $\alpha$ , VEGF dan PDGF pada tikus galur wistar dengan menggunakan tehnik ELISA.

## **C. Tujuan Penelitian**

- a. Tujuan Umum : Untuk mengetahui kadar vitamin D, TNF- $\alpha$ , VEGF dan PDGF pada tikus galur wistar yang dipapar oleh sinar UVB dengan dosis 1 MED, 2 MED dan 3 MED pada serial waktu 6, 12, 24 dan 48 jam setelah paparan.
- b. Tujuan Khusus :
  1. Mengetahui optimalisasi dosis sinar UVB dan serial waktu yang tepat saat peningkatan kadar vitamin D pada tikus galur wistar.
  2. Mengetahui optimalisasi dosis sinar UVB dan serial waktu yang tepat saat penurunan ekspresi TNF- $\alpha$  pada tikus galur wistar.
  3. Mengetahui optimalisasi dosis sinar UVB dan serial waktu yang tepat saat peningkatan ekspresi VEGF pada tikus galur wistar.
  4. Mengetahui optimalisasi dosis sinar UVB dan serial waktu yang tepat saat peningkatan ekspresi PDGF pada tikus galur wistar.

#### D. Originalitas Penelitian

No	Judul	Penulis	Desain Penelitian	Hasil
1	Comparative quantification of IL-1 <i>b</i> , IL-10, IL-10 <i>r</i> , TNF <i>a</i> and IL-7 mRNA levels in UV-irradiated human skin in vivo, 2000	N. Brink, M. Szamel, A. R. Young, K. P. Wittern dan J. Bergemann	Penelitian menggunakan metode eksperimental dengan rancangan post test only control group design	Ekspresi TNF <i>a</i> mRNA meningkat 6 jam setelah paparan UVB.
2	Ultraviolet B-Induced Skin Angiogenesis Is Associated with a Switch in the Balance of Vascular Endothelial Growth Factor and Thrombospondin-1 Expression, 2004	Yano K, Kajiya K, Ishiwata M, Hong Y-K, Miyakawa T, Detmar M	Penelitian menggunakan metode eksperimental dengan rancangan post test only control group design	Ekspresi VEGF mRNA meningkat secara signifikan pada hari ke 2, 4 dan 6 setelah radiasi UVB dengan dosis tunggal 200 mJ/cm <sup>2</sup> pada mencit albino.
3	Vascular endothelial growth factor promotes sensitivity to ultraviolet B-induced cutaneous photodamage, 2005	Hirakawa S, Fujii S, Kajiya K, Yano K, Detmar M	Penelitian menggunakan metode eksperimental dengan rancangan post test only control group design	VEGF 164, meningkat pada 48 jam dan 4 hari setelah radiasi UVB dengan dosis tunggal 200 mJ pada kulit mencit sehat.
4	Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women, 2008	Catherine A Peterson dan Mary E Heffernan	Observational Study	Serum TNF- $\alpha$ secara signifikan lebih rendah pada subjek dengan paparan sinar UVB regular, dibandingkan dengan subjek yang kurang terpapar sinar UVB

5	Effect of Vitamin D on the Expression of Inflammatory Biomarkers in Cultured Sebocytes Treated with Propionibacterium acnes or Ultraviolet B Irradiation, 2016	Weon Ju Lee, Min Ji Kim, Hyo Sub Ryu, Mi Yeung Sohn, Yong Hyun Jang, Seok-Jong Lee, Do Won Kim	Penelitian menggunakan metode eksperimental dengan rancangan post test only control group design	Ekspresi TNF- $\alpha$ pada sebosit yang dipapar oleh sinar UVB dengan dosis 40 mJ/cm <sup>2</sup> atau 70 mJ/cm <sup>2</sup> menurun dengan penambahan vitamin D. Upregulasi TNF- $\alpha$ pada sebosit dihambat oleh pemberian vitamin D 1 hari setelah dipapar UVB sebesar 40 mJ/cm <sup>2</sup> .
---	--	--	--	---

## E. Manfaat Penelitian

### E.1. Manfaat Teoritis

- a. Dapat digunakan sebagai dasar pengetahuan terkait optimalisasi dosis sinar UVB untuk meningkatkan kadar vitamin D dalam kasus defisiensi.
- b. Menjelaskan peningkatan kadar vitamin D dan penurunan ekspresi TNF –  $\alpha$ , setelah dipapar sinar UVB dalam serial waktu dan dosis yang bervariasi.
- c. Menjelaskan peningkatan ekspresi VEGF dan PDGF pada proses penyembuhan luka karena paparan sinar UVB.
- d. Mengetahui korelasi antara vitamin D, TNF- $\alpha$ , VEGF dan PDGF setelah dipapar sinar UVB.

## **E.2. Manfaat Praktis**

Untuk mengetahui peningkatan kadar vitamin D, penurunan TNF- $\alpha$ , peningkatan VEGF dan PDGF setelah paparan radiasi UVB dalam serial waktu dan dosis yang bervariasi.