

**KARYA AKHIR**

**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS KRIM METHIMAZOLE 5% DAN KRIM  
ASAM TRANEKSAMAT 5% SEBAGAI AGEN PENCERAH KULIT**

***THE COMPARISON OF EFFECTIVENESS BETWEEN 5%  
METHIMAZOLE CREAM AND 5% TRANEXAMIC ACID CREAM AS  
DEPIGMENTING AGENT***

**ANDI HARDIANTY**

**NIM: C115181001**



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

**PROGRAM PASKA SARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS KRIM METHIMAZOLE 5% DAN KRIM  
ASAM TRANEKSAMAT 5% SEBAGAI AGEN PENCERAH KULIT**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

**ANDI HARDIANTY**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)**

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN KULIT & KELAMIN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**LEMBAR PENGESAHAN THESIS**

**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS KRIM METHIMAZOLE 5% DAN KRIM  
ASAM TRANEKSAMAT 5% SEBAGAI AGEN PENCERAH KULIT**

Disusun dan diajukan oleh:

**ANDI HARDIANTY**

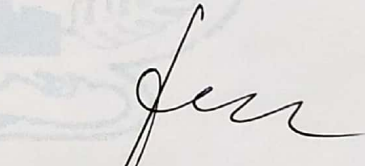
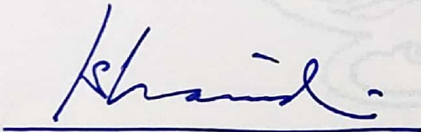
**Nomor Pokok: C115181001**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 29 Maret 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui**

Pembimbing Utama

Pembimbing Anggota



**dr. Asnawi Madjid, Sp.KK(K), MARS,  
FINSDV, FAADV**

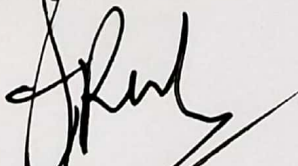
NIP: 19630704 199012 1 001

**Prof. Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK(K),  
FINSDV, FAADV**

NIP: 19540128 19830 3 002

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K),  
FINSDV, FAADV**

NIP: 19660213 199603 1 001

**Prof. dr. Budu, M.Med.Ed, SpM(K),  
PhD**

NIP: 19661231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Andi Hardianty  
No. Stambuk : C115181001  
Program Studi : Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 22 November 2021

Yang menyatakan,



Andi Hardianty

## **PRAKATA**

Puji dan syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena berkat limpahan rahmat dan ridho-Nya saya dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini, serta sholawat serta salam senantiasa tercurah kepada Nabi besar Muhammad SAW.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan terima kasih atas kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk dapat menuntut ilmu menjadi peserta di Program Pendidikan Dokter di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih yang tiada terhingga kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, juga kepada yang terhormat Ketua Program Studi Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas segala perhatian, arahan serta bimbingan yang telah diberikan selama saya menempuh pendidikan hingga tersusunnya tesis ini.

Kepada yang saya hormati dr. Asnawi Madjid, Sp.KK (K), MARS, FINS DV, FAADV sebagai pembimbing utama pada penelitian saya, saya ucapkan terima kasih banyak atas semua arahan, bantuan, dukungan, bimbingan, doa dan kasih sayang yang telah diberikan, yang sama saya hormati Prof. Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV sebagai pembimbing anggota, saya ucapkan banyak terima kasih atas semua didikan, arahan, bimbingan dan doa untuk saya. Kepada yang terhormat Dr. dr. Alfian Zainuddin, MKM selaku pembimbing statistik/metode penelitian, saya ucapkan terima kasih atas segala bimbingan serta

masukannya sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik. Kepada yang terhormat penguji tesis saya, Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV dan dr. Agussalim Bukhari, M.Clin, M.Med, Sp.GK, Ph.D atas segala masukan, bimbingan, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan pembimbing dan penguji tesis ini mendapatkan balasan dengan kebaikan dan keberkahan yang berlipat.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala doa dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan seluruh tahapan demi tahapan pendidikan ini dengan baik, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal saya dalam memberikan manfaat bagi sesama.

Terima kasih yang terdalam untuk suami saya, Harry Akza Putrawan, atas semua pengorbanan, kesabaran, pengertian, dukungan dan doa yang terpanjat, hingga saya mampu menyelesaikan tesis serta pendidikan ini. Kepada orang tua saya, ayahanda H. Alimuddin Baso (Alm), terimakasih telah membesarkan dan memberikan pengorbanan yang luar biasa, walaupun beliau sudah tidak dapat menyaksikan selesainya tesis ini. Kepada orang tua saya, Ibunda Hj. Andi Syamsiar serta kedua mertua saya ayahanda H. Nur Ahmad Tabri dan Ibunda Hj. Nurlela, semoga Allah senantiasa berikan kesehatan, umur yang panjang, penuh barokah dan kebahagiaan. Kepada Anak-anak saya tersayang Malikha Fitri Nur Shakila dan Marsya Zivanka Shabira, terimakasih untuk segala bentuk dukungan dan pengertiannya kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya.

Teruntuk teman-teman Program Pendidikan Spesialisasi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan pengertian

teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terutama kepada sahabat-sahabat saya di “Infin8”, dr. Rizka Ramadhany Ruray, dr. Andi Putri Dahliana, dr. Nugrah Caesar, dr. Tulus. Dyah Anggraeni, dr. Raja Tina, dr. Dyah Ayu Nirmalasari dan dr.Pipim Septiana Bayasari, terima kasih banyak atas semua semangat, bantuan, kerjasama dan kekompakannya selama ini, semoga Allah SWT memberikan kesuksesan di masa depan bagi kita semua.

Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tapi telah membantu saya dalam setiap proses pendidikan ini. Doa terbaik saya panjatkan semoga Allah SWT memberi balasan berlipat untuk setiap dukungan yang telah diberikan.

Makassar, 22 November 2021

**Andi Hardianty**

## ABSTRAK

**ANDI HARDIANTY**. *Perbandingan Efektivitas Krim Methimazole 5% dan Krim Asam Traneksamat 5% sebagai Agen Pencerah Kulit* (dibimbing oleh Asnawi Madjid dan Farida Tabri).

Penelitian ini bertujuan menilai perbandingan efektivitas krim methimazole 5% dan krim asam traneksamat 5% sebagai agen pencerah kulit.

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan desain *double blind pretest – posttest control group*. Sampel penelitian sebanyak 32 pasien berusia 25—50 tahun yang memiliki kulit *fritzpatrick* tipe IV-V yang dipilih secara acak. Mereka dibagi menjadi dua kelompok, kelompok A (yang diberikan krim methimazole 5%) dan kelompok B (yang diberikan krim asam traneksamat 5%). Semua sampel menggunakan krim sekali sehari setiap malam selama enam minggu. Respon pengobatan dievaluasi menggunakan *chromameter* dengan mengukur parameter  $L^*$  dan ITA sebagai nilai kecerahan dan parameter  $a^*$  sebagai derajat eritema. Program SPSS v.22,0 digunakan sebagai alat analisis statistik dengan signifikansi nilai  $p < 0,05$ .

Hasil penelitian menunjukkan nilai kecerahan kulit sedikit lebih tinggi dengan menggunakan krim methimazole 5% daripada dengan menggunakan krim asam traneksamat 5%. Selain itu, nilai eritema kulit dengan pemakaian krim methimazole 5% memberikan hasil yang sedikit lebih baik dengan mengurangi eritema dibandingkan dengan pemakaian krim asam traneksamat 5%.

Kata kunci: methimazole, *tranexamat acid*, agen pencerah





## ABSTRACT

**ANDI HARDIANTY.** *The Effectiveness Comparison of Effectiveness between 5% Methimazole Cream and 5% Tranexamic Acid as Depigmenting Agent* (supervised by Asnawi Madjid and Farida Tabri).

The research aims at assessing the effectiveness comparison of 5% methimazole cream and 5% tranexamic as the depigmenting agent.

The research used the experimental method of *double blind pre-test-post-test control group design*. 32 patients of 25–50 years old having Fitzpatrick skin of type IV-V were randomly divided into two groups. 5% methimazole cream group (group A) and 5% tranexamic acid cream group (group B) using once daily every night for 6 weeks. The responses to the treatments were evaluated using chromameter by measuring parameter L\* and ITA as the degree of skin erythema. Statistical software SPSS v.22.0 was used for statistical analysis with the significance value of  $p < 0.05$ .

The research result indicates that the skin brightness value score is slightly higher in 5% methimazole cream than 5% tranexamic acid. Moreover, skin erythema score using 5% methimazole cream gives slightly better result by reducing the skin erythema than 5% tranexamic acid.

Key words: Methomazole, tranexamic aid, depigmenting agent



## DAFTAR ISI

<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b><i>i</i></b>
<b>DAFTAR TABEL DAN GRAFIK .....</b>	<b><i>iv</i></b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b><i>vi</i></b>
<b>BAB I .....</b>	<b><i>1</i></b>
<b>PENDAHULUAN .....</b>	<b><i>1</i></b>
<b>1.1 LATAR BELAKANG MASALAH .....</b>	<b><i>1</i></b>
<b>1.2 RUMUSAN MASALAH .....</b>	<b><i>6</i></b>
<b>1.3 TUJUAN PENELITIAN .....</b>	<b><i>7</i></b>
1.3.1. Tujuan Umum.....	<i>7</i>
1.3.2 Tujuan Khusus .....	<i>7</i>
<b>1.4 HIPOTESIS PENELITIAN .....</b>	<b><i>8</i></b>
<b>1.5 MANFAAT PENELITIAN .....</b>	<b><i>9</i></b>
<b>BAB II .....</b>	<b><i>10</i></b>
<b>TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b><i>10</i></b>
<b>2.1 WARNA KULIT .....</b>	<b><i>10</i></b>
<b>2.2 MELANOGENESIS.....</b>	<b><i>12</i></b>
<b>2.3 MEKANISME KERJA AGEN PENCERAH KULIT .....</b>	<b><i>16</i></b>
<b>2.4 ASAM TRANEKSAMAT .....</b>	<b><i>18</i></b>
2.4.1 Definisi.....	<i>18</i>
2.4.2 Fungsi dan Cara Kerja .....	<i>19</i>
<b>2.5 METHIMAZOLE .....</b>	<b><i>23</i></b>

2.5.1 Definisi.....	23
2.5.2 Fungsi dan cara kerja.....	24
<b>2.6 KOLORIMETRI DALAM MENENTUKAN WARNA KULIT .....</b>	<b>25</b>
<b>2.7 KERANGKA TEORI .....</b>	<b>28</b>
<b>2.8 KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>29</b>
<b><i>BAB III</i> .....</b>	<b>30</b>
<b>METODE PENELITIAN.....</b>	<b>30</b>
<b>3.1 DESAIN PENELITIAN .....</b>	<b>30</b>
<b>3.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....</b>	<b>30</b>
3.2.1 Tempat Penelitian .....	30
3.2.2 Waktu Penelitian .....	30
<b>3.3 POPULASI PENELITIAN .....</b>	<b>31</b>
<b>3.4 SAMPEL DAN CARA PENGAMBILAN SAMPEL .....</b>	<b>31</b>
<b>3.5 UKURAN SAMPEL .....</b>	<b>31</b>
<b>3.6 KRITERIA INKLUSI, EKSKLUSI DAN DROP OUT .....</b>	<b>32</b>
3.6.1 Kriteria Inklusi .....	32
3.6.2 Kriteria Eksklusi .....	33
3.6.3 Kriteria Drop Out.....	33
<b>3.7 VARIABEL DAN DEFINISI OPERASIONAL .....</b>	<b>34</b>
3.7.1 Variabel Penelitian .....	34
3.7.2 Definisi Operasional .....	34
<b>3.8 IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK (ETHICAL CLEARANCE) .....</b>	<b>36</b>
<b>3.9 PROSEDUR PENELITIAN.....</b>	<b>36</b>
3.9.1 Persiapan.....	36
3.9.2 Penjelasan dan Penandatanganan Informed Consent .....	36

3.9.3 Teknik Pelaksanaan .....	37
<b>3.10 PROSEDUR PENGUKURAN WARNA KULIT MENGGUNAKAN ALAT KONICA MINOLTA CHROMA METER MODEL CR-400<sup>®</sup> .....</b>	<b>40</b>
<b>3.11 ALAT DAN BAHAN PENELITIAN .....</b>	<b>41</b>
<b>3.12 PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA .....</b>	<b>41</b>
3.13 ALUR PENELITIAN .....	42
<b>BAB IV .....</b>	<b>43</b>
<b>HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>43</b>
4.2 HASIL SKOR KECERAHAN KULIT (L*) KELOMPOK KRIM A (METHIMAZOLE 5%) .....	45
4.2 HASIL SKOR KECERAHAN KULIT (L*) KELOMPOK KRIM B (ASAM TRANEKSAMAT 5%).....	47
4.3 PERBANDINGAN HASIL SKOR KECERAHAN KULIT (L*) ANTARA KELOMPOK KRIM A DAN KRIM B .....	49
4.4 NILAI <i>INDIVIDUAL TYPOLOGY ANGLE (ITA)</i> KELOMPOK KRIM A (METHIMAZOLE 5%).....	52
4.5 NILAI <i>INDIVIDUAL TYPOLOGY ANGLE (ITA)</i> KELOMPOK KRIM B (ASAM TRANEKSAMAT 5%).....	53
4.6 PERBANDINGAN NILAI <i>INDIVIDUAL TYPOLOGY ANGLE (ITA)</i> KELOMPOK KRIM A DAN KRIM B .....	54
4.8 SKOR a* KELOMPOK KRIM B (ASAM TRANEKSAMAT 5%).....	59
4.9 PERBANDINGAN SKOR a* ANTARA KRIM A DAN KRIM B.....	61
<b>BAB V .....</b>	<b>63</b>
<b>PEMBAHASAN .....</b>	<b>63</b>

<b>5.1 EFEK KRIM METHIMAZOLE 5% DAN KRIM ASAM TRANEKSAMAT 5% TERHADAP KECERAHAN KULIT .....</b>	<b>64</b>
<b>5.2 EFEK ERITEM PADA KRIM METHIMAZOLE 5% DAN KRIM ASAM TRANEKSAMAT 5%.....</b>	<b>68</b>
<b><i>BAB VI</i> .....</b>	<b>70</b>
<b><i>KESIMPULAN DAN SARAN</i> .....</b>	<b>70</b>
<b>6.1 KESIMPULAN .....</b>	<b>70</b>
<b>6.2 SARAN.....</b>	<b>71</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Subyek penelitian.....	44
Tabel 2. Skor L* Krim A (Methimazole 5%).....	45
Tabel 3. Perbandingan skor L* krim A (Methimazole 5%) .....	46
Tabel 4. Skor L* Krim B.....	47
Tabel 5. Perbandingan skor L* krim B (Asam Traneksamat 5%).....	48
Tabel 6. Nilai Kecerahan Kulit (L*) antara Krim A dengan Krim B.....	49
Tabel 7. Skor ITA krim A (Methimazole 5%).....	52
Tabel 8. Skor ITA krim B (Asam Traneksamat 5%).....	54
Tabel 9. Nilai ITA antara Krim A dengan Krim B.....	55
Tabel 10. Skor a* krim A (Methimazole 5%) .....	58
Tabel 11. Skor a* krim B (Asam Traneksama 5%).....	59
Tabel 12. Nilai a* antara Krim A dengan Krim B.....	60
Grafik 1. Perbedaan nilai kecerahan Kulit (L*) antara Krim A dengan Krim B...51	
Grafik 2. Perbedaan nilai median skor ITA antara Krim A dan Krim B .....	57
Grafik 3. Perbedaan skor a* antara Krim A dengan Krim B.....	62

## DAFTAR SINGKATAN

Asam Traneksamat	TXA
<i>DOPA chrom tautomerase</i>	DCT
<i>Hydroquinon</i>	HQ
<i>Individual typology angle</i>	ITA
<i>Melanocortin-1 receptor</i>	MC1R
<i>Methimazole</i>	MMI
<i>Reactive oxygen species</i>	ROS
<i>Sun Protection Factor</i>	SPF
<i>Tirosinase</i>	TYR
<i>Tyrosinase-Related Protein</i>	TRP
Ultraviolet	UV
<i>Urokinase PA single chain</i>	Sc-uPA
<i>3,4 Dihidroxyphenylalanin</i>	DOPA
<i>5,6-dihidroksiindole</i>	DHI
<i>5,6-dihydroxyindole- 2-carboxylic acid</i>	DHICA

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 LATAR BELAKANG MASALAH**

Keragaman warna kulit adalah sifat fenotipik yang paling bervariasi dan terlihat pada manusia. Pola geografis menunjukkan korelasi yang kuat antara pigmentasi kulit dengan intensitas radiasi lintang dan ultraviolet (UVR). Warna kulit cenderung lebih gelap di daerah khatulistiwa dan tropis (Afrika Sub-Sahara, Asia Selatan, Australia dan Melanesia) di mana Tingkat UVR lebih tinggi daripada di daerah yang jauh dari khatulistiwa (Del Bino, Duval et al. 2018) Indonesia sebagai negara yang terletak di khatulistiwa memiliki matahari yang terus bersinar sepanjang tahun. Masyarakat Indonesia memiliki tipe kulit Fitzpatrick IV dan V, berwarna gelap kecokelatan. Tipe kulit ini juga cenderung mengalami masalah pigmentasi berlebihan, sehingga menimbulkan stres yang berat dan perasaan malu. (Baumann, Woolery-Lloyd et al. 2009)

Beberapa warna kulit dilaporkan lebih rentan terhadap gangguan pigmentasi dibandingkan yang lain, terutama di Asia dan India. (Nouveau, Agrawal et al. 2016) Penampilan estetis dari pigmen kulit telah menjadi fokus utama dari banyak industri berbasis kosmetik dan terapeutik. Oleh karena itu, beberapa modalitas pengobatan sedang diselidiki kemanjurannya dalam mengobati lesi hiperpigmentasi kulit. Dengan



demikian, agen depigmentasi diharapkan dapat berefek baik dengan bekerja pada satu atau lebih langkah-langkah di jalur melanogenik, transfer melanosom atau pengolahan dan degradasi pasca-pigmen transfer. (Ebanks, Wickett et al. 2009)

Mencerahkan warna kulit adalah praktik yang telah lama ada dan tetap menjadi praktik yang umum dilakukan di berbagai budaya. Orang-orang mencerahkan kulit mereka karena berbagai alasan, mulai dari estetika, psikologis dan sosiologis hingga politik dan ekonomi. Di negara-negara Asia, warna kulit cerah merata dikaitkan dengan kecantikan. (Desmedt, Courselle et al. 2016). Penggunaan kosmetik dari produk pemutih dianggap praktik umum pada wanita berkulit gelap di banyak negara. Banyak dari bahan-bahan ini tersedia untuk konsumen tanpa resep dan oleh karena itu potensi penyalahgunaan menjadi perhatian. Berbagai agen pencerah kulit tersedia saat ini, seperti hidrokuinon, asam azelaic, asam kojic, *mulberry*,  $\alpha$ -arbutin,  $\beta$ -arbutin, glutation, akar *licorice*, papaya, vitamin A (retinol), vitamin B3 (niasinamida), dan vitamin C. Beberapa dari bahan tersebut saat ini banyak terdapat di dalam kosmetik pencerah kulit yang beredar di masyarakat. (Smit, Vicanova et al. 2009)

Hydroquinon (HQ) telah menjadi standard baku emas sebagai agen depigmentasi. Hydroquinon adalah senyawa fenolik yang mengurangi konversi dihydroxyphenylalanine menjadi melanin dengan menghambat tyrosinase. Penghambatan ini menyebabkan pembentukan melanosom terdistorsi, peningkatan kerusakan melanosom, dan penghambatan sintesis

DNA dan RNA (Kindred, Okereke et al. 2013). Penggunaan jangka panjang HQ memiliki efek samping seperti ochronosis, dan dapat terjadi kekambuhan setelah penghentian obat. Ada juga beberapa kekhawatiran tentang aspek sitotoksik dan mutagenik dari hidrokuinon pada manusia. Sehingga, penggunaannya telah dibatasi secara global, khususnya di negara-negara Eropa. (Gheisari and Dadkhahfar 2019) Oleh karena adanya regulasi ini, maka diciptakan alternatif agen pencerah lain yang memiliki toleransi dan efektifitas yang baik di seluruh dunia. (Zhong, Sun et al. 2015)

Meningkatnya minat konsumen pada perawatan kulit dan produk perawatan telah mendorong peningkatan penelitian tentang agen depigmentasi kulit baru. Meskipun monoterapi hidrokuinon cukup efektif, namun obat ini memiliki kekurangan yaitu, efek samping yang dimiliki, kemungkinan iritasi kulit dan keharusan untuk membatasi durasi pemakaian. Oleh karena itu, kemungkinan besar di masa mendatang, akan diciptakan lebih banyak produk yang mengandung bahan yang efektif namun minim efek samping dan kurang mengiritasi. (Parvez et al. 2006)

Asam traneksamat (TXA) , yaitu asam karboksil trans-4-amino-etil sikloheksana, adalah agen hidrofilik yang digunakan sebagai agen antifibrolitik selama lebih dari 30 tahun. Pengenalan asam traneksamat sebagai pencerah warna kulit adalah sebuah konsep yang relatif baru. Studi pada kultur melanosit dan keratinosit manusia telah menunjukkan bahwa asam traneksamat menghambat sintesis melanin di melanosit dengan

mengganggu interaksi melanosit dan keratinosit melalui penghambatan sistem plasminogen/ plasmin, yang menurunkan aktivitas tirosinase dan mengarah ke penurunan sintesis melanin oleh melanosit. (Maeda and Tomita, 2007). Dalam beberapa tahun terakhir, asam traneksamat telah muncul sebagai produk agen depigmentasi yang menjanjikan dengan berbagai mekanisme aksi. TXA sebagai agen depigmentasi ini telah dipelajari secara ekstensif, terutama pada gangguan hiperpigmentasi, seperti melasma. Sebagai agen baru, TXA memiliki sediaan dan konsentrasi yang berbeda dan telah digunakan dalam beberapa uji klinis, baik secara tunggal atau sebagai pengobatan tambahan dengan hasil yang bervariasi. (Grimes, Ijaz et al. 2019)

Pada suatu studi yang dilakukan Atefi et al pada tahun 2017, melakukan perbandingan terhadap topikal Asam traneksamat 5% dan Hydroquinone 2% pada pasien dengan melasma di wajah, dan memberikan hasil Asam Traneksamat 5% memiliki efisiensi yang tinggi dengan efek samping minimal dan kepuasan pasien yang lebih tinggi dibandingkan kelompok hydroquinone 2%. Tingkat komplikasi yang rendah pada kelompok yang menerima TXA juga menyebabkan kepuasan pasien yang tinggi, sedangkan pada HQ menyebabkan iritasi kulit dan eritema pada 10% kasus, sehingga mengakibatkan ketidakpuasan yang tinggi terhadap HQ. (Atefi, Dalvand et al. 2017)

Methimazole (MMI) adalah obat anti tiroid oral yang baru-baru ini menjadi perhatian karena efek depigmentasi pada pengaplikasian topikal.

MMI memberikan efek depigmentasi dengan menghambat peroksidase. Peroksidase adalah enzim lain yang terlibat dalam melanogenesis termasuk oksidasi DOPA menjadi dopaquinone, polimerisasi oksidatif monomer melanin terhadap pembentukan eumelanin dan pheomelanin (Gheisari and Dadkhahfar 2019). Hingga saat ini telah didapatkan beberapa laporan penelitian mengenai keamanan dan keefektifan MMI topikal 5%. MMI topikal tidak menyebabkan perubahan signifikan pada serum *thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, and free triiodothyronine*. Selain itu metimazole ditoleransi baik pada kulit dengan efek samping minimal. (Kasraee, Hügin et al. 2004).

Kasraee et al pada tahun 2005, telah menggunakan krim Methimazole 5% sebagai agen pengobatan Hiperpigmentasi Paska Inflamasi di wajah dan memberikan perbaikan yang signifikan dalam 6 minggu. (Kasraee, Handjani et al. 2005)

Maleek et al pada tahun 2013, memberikan krim Methimazole 5% pada 2 pasien Melasma resisten Hidroquinone pada wajah dan memberikan perbaikan yang berarti dalam 8 minggu pengobatan. (Malek, Chedraoui et al. 2013)

Gheisari et al pada tahun 2019, melakukan studi efektifitas Methimazole 5% dengan Hydroquinone 4% pada pasien Melasma di wajah, Kedua kelompok menunjukkan penurunan skor MASI pada minggu ke-8 dimana hasil signifikan didapatkan pada kelompok hidrokuinon. Menariknya, methimazole tidak mengurangi jumlah melanosit, bahkan pada

konsentrasi tertinggi (880  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ). Temuan ini menunjukkan bahwa efek depigmentasi methimazole kemungkinan besar dimediasi oleh penghambatan jalur melanogenesis daripada melanositotoksik, sedangkan hidrokuinon ditemukan melanositotoksik bahkan pada konsentrasi rendah. (Gheisari and Dadkhahfar 2019)

Di Indonesia sendiri, terdapat satu penelitian oleh Satya Wydya Yenny yang membandingkan Methimazole 5% dengan Kojic Acid 4% sebagai terapi pasien melasma di wajah dan didapatkan hasil efektifitas Methimazole 5% lebih superior dibandingkan Kojic Acid 4%

Oleh karena belum adanya penelitian yang membandingkan efektifitas agen depigmentasi terbaru non Hydroquinone, yaitu Methimazole dan Asam traneksamat, maka dalam penelitian ini, peneliti bermaksud membandingkan efektifitas Methimazole 5% dan Asam traneksamat 5% sebagai agen pencerah kulit.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah di atas, maka disusun perumusan masalah yaitu : Bagaimana perbandingan efektifitas krim Methimazole 5% dan krim Asam Traneksamat 5% sebagai agen pencerah kulit

## **1.3 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui efektifitas krim Methimazole 5% dan krim Asam Traneksamat 5% sebagai agen pencerah kulit

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menentukan nilai kecerahan kulit menggunakan alat *Chroma Meter* pada subyek penelitian sebelum, setelah 2 minggu, 4 minggu dan 6 minggu pemberian krim Methimazole 5%
2. Membandingkan nilai kecerahan kulit menggunakan alat *Chroma Meter* pada subyek penelitian sebelum, setelah 2 minggu, 4 minggu dan 6 minggu pemberian krim Methimazole 5%.
3. Menentukan nilai kecerahan kulit menggunakan alat *Chroma Meter* pada subyek penelitian sebelum, setelah 2 minggu, 4 minggu dan 6 minggu pemberian krim Asam Traneksamat 5%
4. Membandingkan nilai kecerahan kulit menggunakan alat *Chroma Meter* pada subyek penelitian sebelum, setelah 2 minggu, 4 minggu dan 6 minggu pemberian krim Asam Traneksamat 5%
5. Membandingkan nilai kecerahan kulit pada penggunaan krim Methimazole 5% dengan krim Asam Traneksamat 5% pada subyek penelitian sebelum, setelah 2 minggu, 4 minggu dan 6 minggu pemberian

6. Menentukan nilai eritema kulit menggunakan alat *Chroma Meter* pada subyek penelitian sebelum, setelah 2 minggu, 4 minggu dan 6 minggu pemberian krim Methimazole 5%
7. Menentukan nilai eritema kulit menggunakan alat *Chroma Meter* pada subyek penelitian sebelum, setelah 2 minggu, 4 minggu dan 6 minggu pemberian krim Asam Traneksamat 5%
8. Membandingkan nilai eritema kulit pada penggunaan krim Methimazole 5% dengan krim Asam Traneksamat 5% pada subyek penelitian sebelum, setelah 2 minggu, 4 minggu dan 6 minggu pemberian

#### **1.4 HIPOTESIS PENELITIAN**

1. Terjadi peningkatan nilai kecerahan kulit pada penilaian *chromameter* pada subyek penelitian setelah 6 minggu pemberian krim Methimazole 5% dibandingkan dengan sebelum pemberian.
2. Terjadi peningkatan nilai kecerahan kulit pada penilaian *chromameter* pada subyek penelitian setelah 6 minggu pemberian krim Asam traneksamat 5% dibandingkan dengan sebelum pemberian.
3. Terdapat perbedaan rata rata nilai kecerahan kulit pada penilaian *chromameter* pada subyek penelitian yang diberikan krim

Methimazole 5% dengan subyek yang diberikan krim Asam Traneksamat 5%

### **1.5 MANFAAT PENELITIAN**

1. Menambah wawasan di bidang ilmu kesehatan kulit dan kelamin dalam mengetahui efektivitas krim Methimazole 5% dan krim Asam Traneksamat 5% sebagai agen pencerah kulit
2. Memberikan referensi dalam penulisan karya ilmiah terutama dalam penggunaan agen pencerah kulit
3. Sebagai alternatif dalam penggunaan agen pencerah non Hydroquinone pada penderita yang memiliki gangguan pigmentasi



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 WARNA KULIT

Kulit manusia ada dalam berbagai warna dan gradasi yang berbeda, mulai dari putih hingga coklat dan hitam. Hal ini disebabkan oleh adanya pigmen stabil yang dikenal sebagai melanin. Melanin diproduksi di dalam lapisan kulit tetapi ditampilkan sebagai mosaik di permukaan tubuh. Oleh karena itu Melanin bertanggung jawab dalam sifat polimorfik manusia yang paling mencolok yaitu warna kulit. Selain perannya dalam mendefinisikan etnis, melanin memainkan peran penting dalam melindungi tubuh terhadap sinar ultraviolet (UV) yang berbahaya. Perubahan kecil dalam status fisiologis tubuh manusia atau paparan faktor eksternal yang dapat mempengaruhi pola pigmentasi baik sementara seperti pada kehamilan atau permanen misalnya, *aging spot*. (Costin and Hearing 2007)

Warna kulit adalah fungsi dari ukuran, jumlah dan distribusi melanosom, bukan kepadatan melanosit. Faktanya, jumlah melanosit sama di semua ras. Namun, melanosit kulit berpigmen gelap memiliki dendrit bercabang yang lebih tebal, lebih panjang. Melanosit yang berasal dari kulit hitam memiliki aktivitas hingga sepuluh kali lebih banyak dan menghasilkan melanin hingga sepuluh kali lebih banyak daripada melanosit dari kulit putih. Namun, tingkat aktivitas tirosinase yang lebih tinggi dalam melanosit yang berasal dari kulit hitam tidak disebabkan oleh lebih banyak tirosinase.

Jumlah molekul tirosinase yang ada dalam melanosit kulit putih sama dengan yang ditemukan pada jenis kulit hitam berpigmen tinggi. (Parvez et al. 2006)

Warna kulit adalah campuran yang dihasilkan dari kromofor kulit merah (oxyhaemoglobin), biru (hemoglobin deoxygenated), kuning-oranye (karoten, pigmen eksogen), dan coklat (melanin). Melanin, bagaimanapun, adalah komponen utama warna kulit. Variasi warna kulit adalah salah satu contoh yang paling mencolok dari keragaman fenotipe manusia. Melanin memiliki dua bentuk, pheomelanin (kuning-kemerahan) dan eumelanin (hitam-coklat). Pheomelanin terakumulasi pada orang-orang yang memiliki kulit terang, sementara eumelanin sebagian besar diproduksi pada orang-orang berkulit gelap. Selain itu, jumlah dan ukuran partikel melanin berbeda di antara individu, dan bahkan lebih penting daripada proporsi dua bentuk melanin dalam penentuan warna kulit manusia. Faktor lain yang berhubungan yaitu, keratin, dimana keratin juga berkontribusi pada variasi warna kulit. (Ortonne 2012, Deng and Xu 2017)

Skema klasifikasi numerik untuk warna kulit manusia telah dikembangkan pada tahun 1975 oleh Thomas B. Fitzpatrick sebagai cara untuk memperkirakan respons berbagai jenis kulit terhadap sinar ultraviolet (UV). Tipe I, kulit putih, selalu terbakar sinar matahari, kulit tidak bias menjadi coklat. Tipe II, kulit putih, selalu terbakar, kulit dapat menjadi coklat dengan susah payah. Tipe III, warna kulit rata-rata, terkadang terbakar ringan, kulit dapat menjadi coklat. Tipe IV, kulit coklat muda,

jarang terbakar, kulit mudah kecokelatan. Tipe V, kulit coklat, tidak pernah terbakar, kulit sangat mudah kecokelatan. Tipe VI, kulit hitam, sangat berpigmen, tidak pernah terbakar, mudah kecokelatan. (Gambar 1) (Sachdeva 2009)



Gambar 1. Klasifikasi Tipe Kulit Fitzpatrick

## 2.2 MELANOGENESIS

Melanogenesis menurut definisi adalah produksi pigmen melanin. Melanin diproduksi oleh sel yang disebut melanosit. Melanosit adalah sel yang mensintesis melanin dari morfologi dendritik yang terletak di dalam lapisan basal epidermis, bulbus rambut, dan selubung akar luar folikel rambut. Melanosit mengandung inti oval sedikit lebih kecil dari keratinosit sekitarnya. Melanosit bersama dengan keratinosit berada di lapisan basal epidermis. (Ostrowski SM 2019) Hubungan satuan unit antara keratinosit dan melanosit dikenal sebagai '*epidermal melanin unit*'. Walaupun jumlah *epidermal melanin unit* aktif berbeda pada tiap-tiap bagian tubuh, jumlah keratinosit yang dilayani setiap melanosit adalah konstan. Satu melanosit mentransfer melanosom ke 30-40 keratinosit di sekitarnya pada lapisan

basal dan suprabasal. Total populasi melanosit di epidermal diperkirakan sekitar  $2 \times 10^9$  sel. Jumlah tersebut mengalami penurunan seiring dengan pertambahan usia, turun sebanyak 6-8% per dekade. (Pathak, 1995)

Hanya terdapat perbedaan kecil dalam jumlah melanosit antar ras maupun jenis kelamin, warna kulit yang berbeda pada tiap ras dan etnis tidak disebabkan jumlah melanosit di kulit. Namun, lebih terhadap perbedaan besar dalam proses melanogenesis, yaitu aktivitas atau kapasitas melanosit mensintesis melanin dalam melanosom, baik dalam keadaan basal (pigmentasi konstitutif) maupun pasca stimulasi sinar matahari (pigmentasi fakultatif). Melanosit pada orang kulit hitam memiliki kemampuan besar memproduksi melanin dan mentransfer melanosom melalui dendrit ke keratinosit sekitarnya. Sedangkan melanosit orang kulit putih memiliki kemampuan yang sangat terbatas. Pada orang kulit putih, ukuran melanosom kecil dan tersusun berkelompok sebanyak 2-10 melanosom, dan akan mengalami degradasi pada stratum spinosum. Sedangkan pada kulit gelap, ukuran melanosom lebih besar dan tersebar tunggal, lebih lambat di degradasi sehingga pigmen melanin masih tetap dapat ditemukan dalam stratum korneum. (Pathak, 1995)

Melanosit mengandung melanosom, yang merupakan organel subseluler mirip lisosom, tempat pigmen melanin disintesis dan disimpan sebelum didistribusikan ke keratinosit sekitarnya. Melanosom membutuhkan sejumlah protein enzimatik dan struktural spesifik untuk matang dan menjadi kompeten untuk menghasilkan melanin. Melanosom

dalam kulit manusia melalui empat tahap perkembangan saat berada dalam melanosit. Empat tahap perkembangan melanosom adalah sebagai berikut: (Pathak, 1995)

- Tahap 1: Tirosinase dan enzim lain serta matriks protein. dikemas dalam vesikel sferis yang dibentuk di badan Golgi, tidak ada deposit melanin
- Tahap 2: melanosome berbentuk oval dengan banyak melanofilamen, aktivitas tirosinase tinggi, deposit melanin minimal
- Tahap 3: deposit melanin moderat, aktivitas tirosinase tinggi
- Tahap 4: deposit melanin banyak, aktivitas tirosinase minimal, melanosom sudah matang dan akan migrasi ke dendrit untuk transfer ke keratinosit sekitarnya.

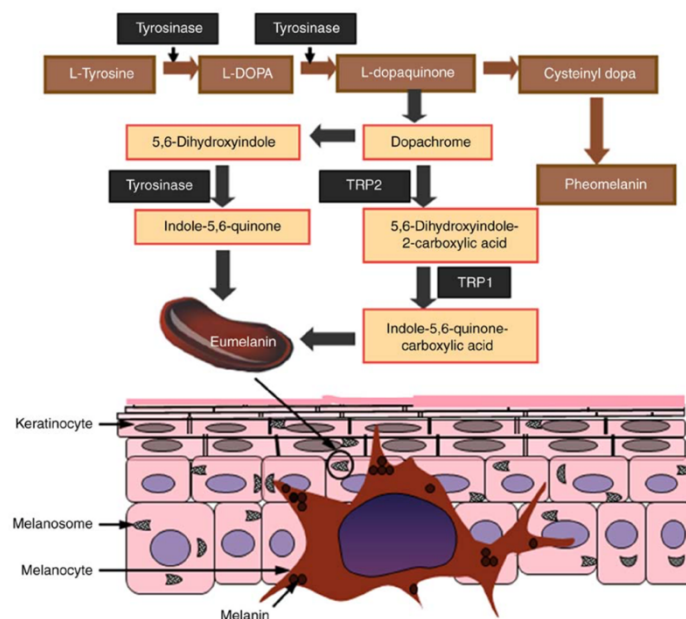
Melanogenesis adalah proses kompleks yang melibatkan serangkaian reaksi enzimatik dan kimia di dalam melanosom, menghasilkan produksi dua jenis melanin: Eumelanin dan pheomelanin. Eumelanin merupakan polimer tidak larut yang berwarna coklat tua kehitaman, sedangkan pheomelanin merupakan polimer larut berwarna merah-kuning muda yang juga mengandung sulfur (Qian et al, 2020)

Untuk mendapatkan pemahaman tentang mekanisme sintesis melanin, ringkasan jalur pensinyalan yang terkait dengan melanogenesis kulit disajikan pada Gambar 2. Terdapat tiga enzim yang bekerja untuk mensintesis melanin, yaitu tirosinase (TYR), Tyrosinase-Related Protein

(TRP) : TRP-1 dan TRP-2 dan DOPA chrom tautomerase (DCT), tetapi enzim tirosinase memegang peranan paling besar di antara semua enzim. Sintesa melanin dimulai dari hidroksilasi Tirosin menjadi 3,4-dihydroxyphenylalanin (DOPA) oleh enzim tirosinase. Konversi tirosin menjadi L-DOPA dioksidasi menjadi L-DOPAkuinon. DOPAkuinon akan dikonversi menjadi DOPAchrome. DOPAchrome dapat dikonversi menjadi 5,6-dihidroksiindole (DHI) atau menjadi 5,6-dihydroxyindole- 2-carboxylic acid (DHICA). Reaksi selanjutnya ialah katalisasi oleh enzim DOPAchrome tautomerase atau TRP-2. Derajat eumelanin coklat terhadap hitam berhubungan dengan rasio DHI/DHICA. Rasio tertinggi menyebabkan pembentukan eumelanin hitam dan rasio terendah menunjukkan eumelanin coklat. DOPAkuinon juga dapat bereaksi dengan glutathion atau sistein membentuk sisteinil DOPA, yang kemudian menjadi feomelanin berwarna kuningkemerahan dapat larut dan memiliki berat molekul rendah, terlihat pada gambar 2.10 (Baumann, 2009; Sehgal et al, 2011; Park dan Yaar, 2012)

Kepadatan melanin yang tinggi menghasilkan kulit yang lebih gelap, tetapi rasio eumelanin dan pheomelanin juga berkontribusi terhadap perbedaan yang terlihat pada pigmentasi kulit manusia. Individu dengan melanosit yang menghasilkan lebih banyak pheomelanin daripada eumelanin cenderung memiliki kulit lebih terang namun lebih rentan pada panas dan terbakar sinar matahari. Kulit yang memiliki pheomelanin juga menghasilkan lebih banyak *reactive oxygen species* (ROS), yang dapat

mempercepat karsinogenesis, dibandingkan dengan kulit yang menghasilkan eumelanin. Setelah paparan radiasi UV, melanin bertindak sebagai fotosensitizer yang dapat menghasilkan radikal superoksida sehingga menyebabkan cedera sel tetapi melanin penting untuk homeostasis dan munculnya warna kecokelatan pada kulit menunjukkan adanya suatu sinyal distress. (D'mello et al, 2016)



**Gambar 2.** Proses Melanogenesis. Melanosit terletak di lapisan basal kulit, yang mensintesis melanin. Eumelanin dan pheomelanin diproduksi di melanosom, organel khusus di dalam melanosit, melalui serangkaian reaksi yang dikatalisasi oleh enzim melanogenik. Jalur sintetik dibagi menjadi dua cabang: Eumelanogenesis dan pheomelanogenesis. Melanosit mengangkut pigmen melanin yang diproduksi oleh melanosom melalui dendrit memanjangnya ke keratinosit yang berdekatan di lapisan epidermis. TRP1, tirosinase terkait protein-1; TRP2, protein-2 terkait tirosinase; L-DOPA, L-3,4-dihydroxyphenylalanine.

## 2.3 MEKANISME KERJA AGEN PENCERAH KULIT

Kelainan pigmen kulit dipandang sebagai sesuatu yang tidak menguntungkan secara estetika dan telah menyebabkan pengembangan

modalitas perawatan kosmetik dan terapeutik dengan berbagai kemanjuran. Oleh karena itu, beberapa agen depigmentasi diduga bertujuan untuk memodulasi pigmentasi kulit saat ini sedang diteliti dan dijual dalam produk yang tersedia secara komersial. Pengaturan proses yang mengontrol warna kulit diantaranya termasuk penghambatan langsung tirosinase dan enzim melanogenik terkait, regulasi homeostasis melanosit, perubahan pigmentasi konstitutif dan fakultatif, dan penurunan regulasi transfer melanosom ke keratinosit. Berbagai proses ini, dalam mekanisme pigmentasi kulit yang kompleks, dapat diatur secara individual atau bersamaan untuk mengubah pewarnaan kulit dan dengan demikian memperbaiki penyakit kulit. (Ebanks, Wickett et al. 2009)

Depigmentasi kulit dapat dicapai dengan menghambat proses sebelum, selama atau setelah sintesis melanin atau melanogenesis, yaitu melalui jalur: (i) retardasi proliferasi melanosit; (ii) penghambatan pembentukan melanosom dan sintesis melanin; (iii) peningkatan degradasi melanosom. Karena TYR adalah enzim penting dalam melanogenesis, TYR memainkan peran kunci dalam proses depigmentasi. Oleh karena itu, TYR adalah target dalam depigmentasi. Depigmentasi kulit juga dapat terjadi dengan memodulasi melanocortin-1 receptor (MC1R), mereduksi ROS, penghambatan transfer melanosom atau dengan meningkatkan dispersi melanin. (Shankar, Godse et al. 2014, Desmedt, Courselle et al. 2016)



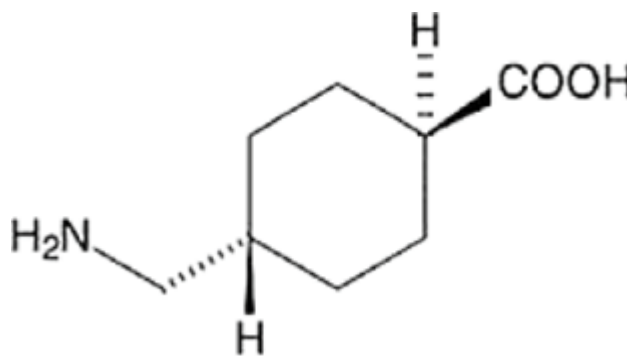
## **2.4 ASAM TRANEKSAMAT**

### **2.4.1 Definisi**

Asam traneksamat (asam trans-4-aminomethyl cyclohexane carboxyl) adalah sintesis analog lisin yang memiliki efek antifibrinolitik melalui blok reversibel pada tempat pengikatan lisin pada molekul plasminogen. Asam traneksamat telah menjadi obat yang disetujui untuk pengobatan menoragia sejak tahun 1970-an dengan dosis 2,0-4,5 gr`/hari selama siklus. Dosis hingga 4-4,5 gr/hari belum pernah dilaporkan menyebabkan efek samping yang serius. Profilaksis asam traneksamat oral telah berhasil digunakan dalam pengobatan angioedema herediter dengan durasi 8-34 bulan tanpa efek samping yang serius atau aktivitas abnormal fibrinolitik darah (Wellington and Wagstaff 2003) Selain sebagai agen antifibrinolitik, asam traneksamat juga dipromosikan sebagai agen pencerah kulit yang diberikan secara sistemik baik dalam bentuk oral maupun injeksi intradermal pada melasma. Efek pemutih kulit ditemukan secara kebetulan saat digunakan dalam pengobatan perdarahan aneurisma subarakhnoid. Peran terapeutik asam traneksamat pada melasma pertama kali dipelajari oleh Nijor sejak tahun 1979, namun sangat sedikit data yang tersedia di dalam literatur terkait penggunaannya untuk melasma.(Malathi and Thappa 2013)

Asam traneksamat telah digunakan dalam dosis rendah 250 mg, dua kali sehari selama 3 bulan untuk pengobatan melasma dan terbukti efektif (Karn, Kc et al. 2012) Namun penggunaan jangka panjang dinilai tidak

aman mengingat efek antihemoragiknya yang dapat menimbulkan tromboemboli vena, infark miokard, kejadian serebrovaskuler, dan emboli paru. Asam traneksamat, telah digunakan sebagai aplikasi topikal, suntikan intradermal (4 mg/mL) dan dalam kombinasi dengan injeksi jarum mikro. Formulasi topikal yang telah digunakan termasuk emulsi 2%, krim 3%, larutan 5% dan formulasi liposomal. (Gambar 3) (Poojary and Minni 2015)



**Gambar 3.** Struktur kimia Asam Traneksamat

#### 2.4.2 Fungsi dan Cara Kerja

Paparan sinar ultraviolet (UV) memainkan peran dalam perubahan pigemntasi kulit. Radiasi UV menginduksi sintesis aktivator plasminogen dan meningkatkan aktivitas plasmin di keratinosit, yang merangsang pelepasan asam arakidonat melalui fosfolipase A<sub>2</sub>. Asam arakidonat bebas akan merangsang melanogenesis melalui metabolitnya, yaitu prostaglandin E<sub>2</sub>. Selain itu, pelepasan asam arakidonat ditingkatkan oleh plasmin dalam sel endotel. Peningkatan plasmin itu sendiri akan meningkatkan hormon  $\alpha$ -MSH, mediator kuat melanogenesis yang mengaktifkan sintesis melanin di melanosit. Plasmin juga berperan dalam

pelepasan faktor pertumbuhan fibroblast dasar (*basic fibroblast growth factor/ bFGF*), yang juga merupakan faktor pertumbuhan melanosit kuat. Semua proses ini menghasilkan produksi melanin lebih banyak di kulit. Terlepas dari efek pada melanosit, plasmin juga memainkan peran penting dalam angiogenesis. (Poojary and Minni 2015)

Asam traneksamat adalah inhibitor plasmin, menekan angiogenesis, dan juga menghambat neovaskularisasi yang disebabkan oleh bFGF. Urokinase PA rantai tunggal (Sc-uPA) di keratinosit menginduksi peningkatan melanosit, perimeter sel, area, dan peningkatan dendrit. Plasmin dapat secara signifikan meningkatkan jumlah Sc-uPA yang dapat menginduksi pertumbuhan, diferensiasi, dan migrasi keratinosit. Studi in-vitro menunjukkan bahwa Sc-uPA dihasilkan oleh keratinosit dan meningkatkan aktivitas melanosit. Radiasi UV berulang meningkatkan jumlah sel mast dan triptase yang terdapat pada granula sel mast. Triptase akan mendegradasi kolagen tipe IV yang menyebabkan kerusakan membran basal dan dengan demikian memungkinkan migrasi melanosit aktif dan melanin ke dermis papilar. Sel mast juga berperan penting dalam pembentukan elastosis solar dan proliferasi vaskular, yang merupakan fitur histologis dari melasma. Konten elastin di kulit yang terkena UV berkorelasi dengan jumlah sel mast. Faktor penting lain dalam melanogenesis adalah pil kontrasepsi dan kehamilan yang telah terbukti meningkatkan serum aktivator plasminogen, dan dapat mengaktifkan proses melanogenesis (Poojary and Minni 2015)

Asam traneksamat mencegah pigmentasi yang diinduksi UV dengan mengganggu struktur plasminogen dan mencegah pengikatan plasminogen ke tempat pengikatan lisin keratinosit. Konsekuensi dari kejadian tersebut adalah asam arakidonat yang kurang bebas menyebabkan berkurangnya kemampuan untuk memproduksi prostaglandin dan dengan demikian menurunkan aktivitas tirosinase melanosit dan melanogenesis. Asam traneksamat tidak berpengaruh pada kulit sehat yang tidak terpapar sinar matahari. Selain itu, aksi TXA pada angiogenesis melalui plasmin juga dapat berperan dalam aksinya pada melasma. Pemblokiran jalur Sc-uPA mungkin merupakan mekanisme lain di mana TXA mengurangi hiperpigmentasi. (Poojary and Minni 2015) Maeda dan Tomitab mengemukakan bahwa asam traneksamat menghambat sintesis melanin di melanosit dengan mengganggu interaksi melanosit dan keratinosit melalui penghambatan sistem plasminogen atau plasmin. Sedangkan Zhang, et al. menunjukkan bahwa asam traneksamat dapat menghambat melanogenesis dengan mengganggu reaksi katalitik tirosinase. Selain itu, struktur asam traneksamat ditemukan serupa dengan tirosin, mengakibatkan efek kompetitif yang dapat menghambat aktivitas tirosinase. (Maeda and Tomita 2007) Seo, et al. menggunakan *foreskin* neonatal yang dikultur dengan melanosit untuk menunjukkan efek dari asam traneksamat setelah radiasi UVB dan menunjukkan penghambatan signifikan multiplikasi melanosit, penurunan aktivitas tirosinase, tirosinase terkait protein TRP1/ 2, dan konten melanin. Namun,

mereka tidak mengamati perubahan jumlah dan panjang dendrit melanosit. Asam traneksamat menurunkan pigmentasi epidermal dan mengembalikan perubahan dermal terkait melasma seperti jumlah pembuluh darah dan peningkatan jumlah sel mast.(Seo, Cho et al. 2007)

Asam traneksamat oral 500 mg per hari ditemukan meningkatkan efikasi klinis dalam pengobatan melasma berbasis laser atau cahaya khususnya selama periode paparan sinar matahari yang relatif tinggi tanpa efek samping yang serius. Telah terbukti bahwa asam traneksamat memiliki efektifitas yang sama dengan efek kumulatif dari hidrokuinon dan deksametason dalam pengobatan melasma dan juga lebih aman dari standar emas pengobatan melasma, yaitu hidrokuinon.(Ebrahimi and Naeini 2014)

Asam traneksamat bersifat stabil dalam temperatur berapapun, tidak sensitif terhadap UV dan tidak mudah teroksidasi, sehingga asam traneksamat merupakan pilihan ideal sebagai komposisi dalam krim pencerah kulit. Studi uji coba klinis pada 25 pasien melasma yang diberikan emulsi asam traneksamat yang diaplikasikan selama 5 hingga 18 minggu menunjukkan 80% subyek melaporkan perbaikan subyektif dalam 8 minggu tanpa efek samping yang bermakna.(Sarkar, Arora et al. 2013)

Agen topikal yang mengandung asam traneksamat mudah untuk digunakan dan dapat digunakan untuk jangka waktu yang lama. Kemudahan dari aplikasi topikal ini mungkin lebih disukai untuk

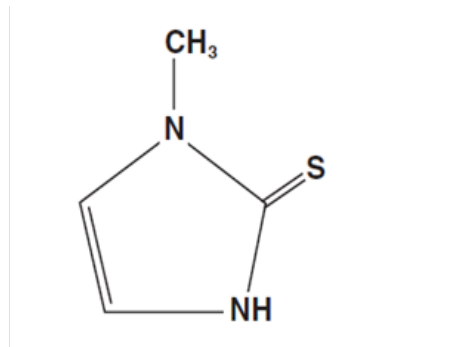
penggunaan jangka panjang dan dapat digunakan untuk terapi pemeliharaan kondisi kulit (Poojary and Minni 2015)

## **2.5 METHIMAZOLE**

### **2.5.1 Definisi**

Methimazole (1-metil-2-mercaptoimidazole: MMI) adalah agen antitiroid yang termasuk dalam golongan Thionamide. MMI telah digunakan secara oral untuk pengobatan hipertiroidisme selama 5 dekade terakhir dan ketika digunakan secara topikal, MMI berfungsi sebagai inhibitor produksi melanin dan menghasilkan depigmentasi kulit pada percobaan hewan laboratorium dan subyek manusia (Kasraee, Safaee Ardekani et al. 2008)

MMI adalah zat kristal berwarna putih yang larut secara bebas dalam air. MMI berbeda secara kimia dari obat-obatan dari seri tiourasil terutama karena ia memiliki 5 cincin bukan 6. Setiap tablet mengandung 5 atau 10 mg (43,8 atau 87,6  $\mu\text{mol}$ ) methimazole yang diberikan secara oral sebagai anti tiroid. Setiap tablet juga mengandung laktosa monohidrat, magnesium stearat, pati jagung, dan bedak. Berat molekul 114,17, dan rumus molekulnya adalah  $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$ . Rumus strukturalnya adalah sebagai berikut (Gambar 4).



**Gambar 4.** Struktur kimia Methimazole

### 2.5.2 Fungsi dan cara kerja

Baik dalam sel tiroid dan melanosit, MMI menyelesaikan metabolisme melalui penghambatan peroksidase. Dalam sel tiroid, peroksidase bertanggung jawab untuk memediasi oksidasi ion iodida dan kelompok iodotyrosyl, dengan demikian terjadi penggabungan yodium menjadi residu tirosil tiroglobulin. Peroksidase di dalam sel melanosit kulit menyelesaikan metabolisme beberapa perantara melanin seperti DOPA, dihydroxyindoles dan benzothiazine tipe intermied. Penghambatan peroksidase oleh MMI terjadi di berbagai tahapan yang berbeda dalam biosintesis pigmen eumelanin dan pheomelanin. MMI juga sebagai penghambat tyrosinase pada jamur dan dengan demikian secara teoritis memblokir hidroksilasi tirosin menjadi DOPA dalam melanosit, yang merupakan langkah kunci dalam biosintesis melanin. Tes berbasis sel serta penelitian pada hewan dan manusia menyarankan sejumlah keuntungan untuk MMI topikal sebagai agen depigmentasi kulit yang saat ini telah digunakan. Beberapa keunggulan ini termasuk non-sitotoksik dan non-mutagenik dibandingkan dengan hidrokuinon dan turunannya yang

memiliki aktivitas sitotoksik dan mutagenik kuat pada sel mamalia. (Kasraee, Safaee Ardekani et al. 2008)

Pada suatu study yang dilakukan Kasree et al (2004), MMI terbukti efektif sebagai agen depigmentasi baik in vitro maupun in vivo, dan dega sifat non-sitotoksik dan non-mutageniknya, membuat MMI dapat digunakan sebagai senyawa utama untuk penemuan senyawa depigmentasi kulit baru yang aman dan efisien di masa mendatang. (Kasraee, Hügin et al. 2004).

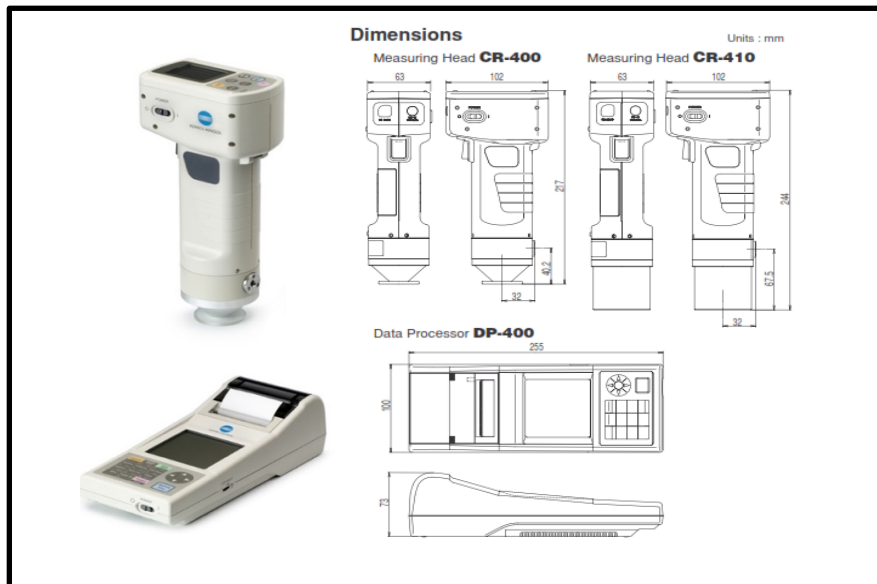
## **2.6 KOLORIMETRI DALAM MENENTUKAN WARNA KULIT**

Warna kulit adalah fenotipe kompleks yang diekspresikan oleh pigmen melanin, hemoglobin, dan berbagai chromophores di kulit. Warna kulit manusia ditentukan oleh jumlah total melanin, proporsi antara eumelanin dan pheomelanin, dan distribusinya di epidermis. Klasifikasi fototipe Fitzpatrick digunakan dalam penilaian warna kulit. Namun, klasifikasi berdasarkan kuesioner tentang riwayat paparan sinar matahari memiliki keterbatasan interpretasi. Sistem klasifikasi ini juga sulit diadaptasi pada beberapa populasi, seperti Asia, Afrika-Amerika, dan ras ras hispanik. Untuk alasan tersebut, maka diajukanlah sistem klasifikasi lainnya yang sifatnya kuantitatif dengan parameter kalorimetri  $L^*$ ,  $a^*$ ,  $b^*$  dan penentuan nilai *individual typology angle* (ITA). (delBino and Bernerd 2013, Cho, Ruan et al. 2015)



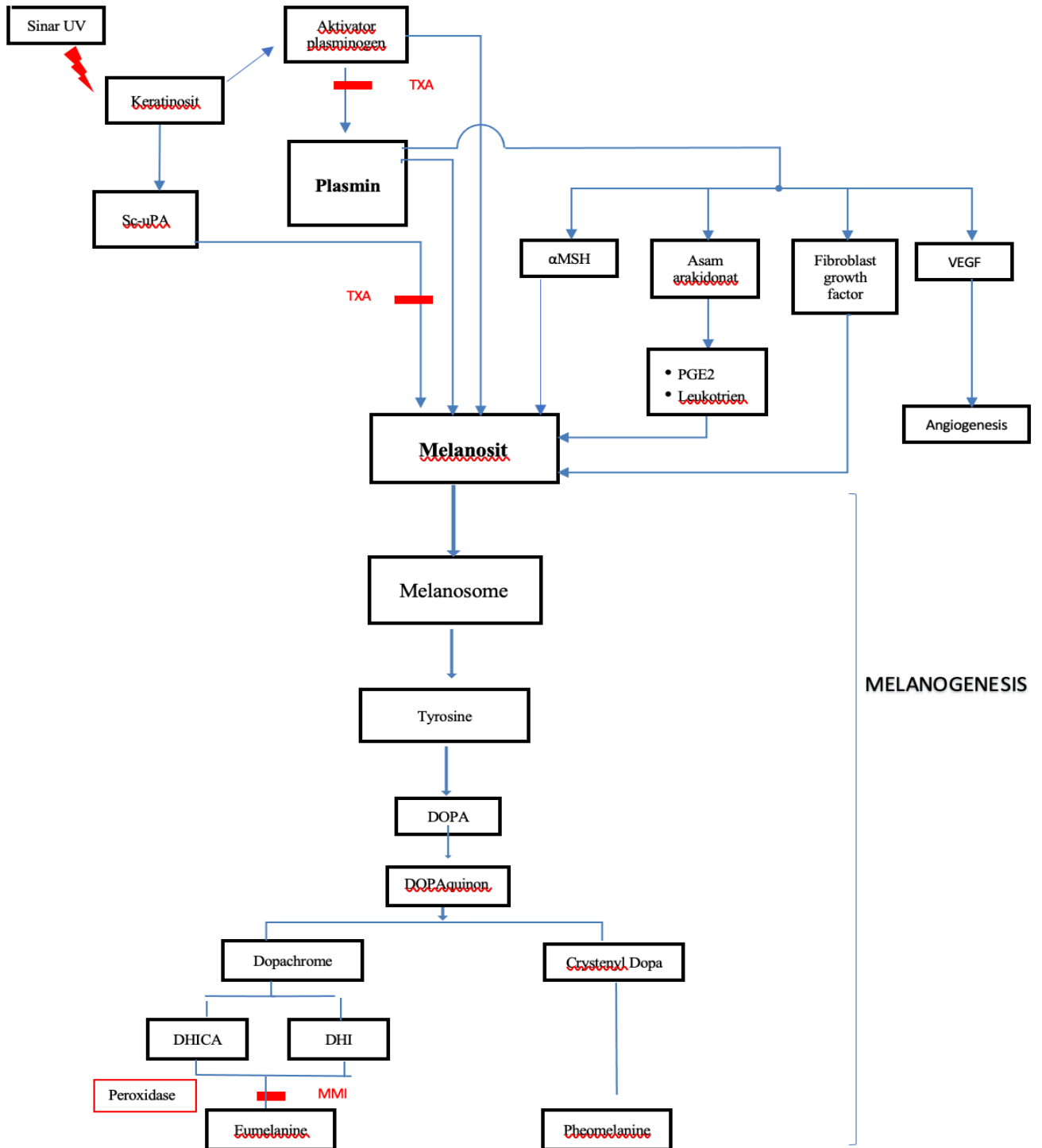
Kolorimetri pada sistem warna  $L^*$ ,  $a^*$ , dan  $b^*$  dilakukan dengan alat *Chroma Meter*. Dalam sistem ini, parameter  $L^*$  adalah ukuran nilai kegelapan/ kecerahan (*luminance*), memiliki kisaran 0 (murni hitam) sampai 100 (putih murni). Parameter  $b^*$  merupakan komponen warna kuning-biru, dimana jika keseimbangan antara nilai kuning (nilai  $b$  positif) dan biru (nilai  $b$  negatif) semakin meningkat, maka berkaitan dengan intensitas pigmentasi. (Sabancilar, Aydin et al. 2011, delBino and Bernerd 2013) Sedangkan parameter  $a^*$  mewakili spektrum warna merah-hijau, dengan nilai  $a^*$  yang semakin negatif mengindikasikan kecerahan kulit yang semakin besar. (Gambar 5) (Ishii, Fujino et al. 2012)

Sistem klasifikasi berdasarkan ITA membagi tipe warna kulit ke dalam 6 kelompok, mulai sangat terang hingga gelap. Validitas ITA telah dievaluasi oleh sebuah studi yang mengkorelasikan dengan pigmentasi konstitutif pada sampel kulit menggunakan pewarnaan Fontana-Masson, yang menggaris-bawahi perbedaan kandungan melanin dan distribusinya pada kelompok tersebut. (delBino, Sok et al. 2006) Penentuan nilai ITA berdasarkan formulasi  $^{\circ}\text{ITA} = (\text{arc tan } (L^*-50)/b^*) \times 180/3,14159$ . Tipe kelompok warna kulit berdasarkan perhitungan ini adalah: sangat terang  $> 55^{\circ}$  > terang  $> 41^{\circ}$  > intermediet  $> 28^{\circ}$  >  $\text{tan}$   $> 10^{\circ}$  > coklat  $> -30^{\circ}$  > gelap.



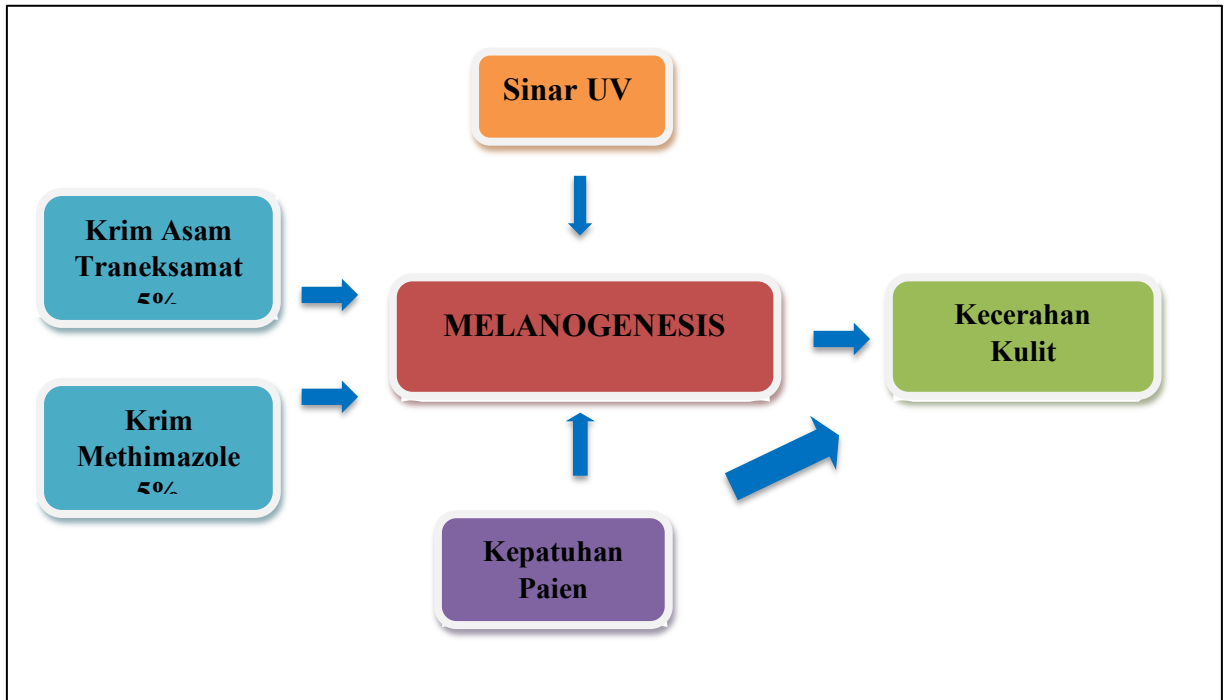
**Gambar 5** : Konica Minolta Chroma Meter Model CR-400 ®

## 2.7 KERANGKA TEORI




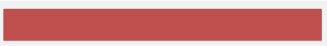



Gambar 7. Kerangka Teori

## 2.8 KERANGKA KONSEP



Gambar 7. Kerangka Konsep

## KETERANGAN

	Variabel bebas
	Variabel antara
	Variabel Kendali
	Variabel tergantung
	Variabel Perancu