

KARYA AKHIR

**EFEKTIVITAS SERUM CYSTEAMINE 5% DENGAN SERUM DAN KRIM ASAM
TRANEXSAMAT 3% MENGGUNAKAN TEHNIK *LAYERING* SERTA PENGARUHNYA
TERHADAP KADAR NITRIC OXIDE PLASMA PADA MELASMA**

**EFFECTIVENESS OF 5% CYSTEAMIN SERUM WITH 3% TRANEXAMIC ACID SERUM AND
CREAM USING LAYERING TECHNIQUE AND THEIR EFFECT ON PLASMA NITRIC OXIDE
LEVELS IN MELASMA**

Disusun dan Diajukan oleh :

REINECIA

C 115 182 002



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**EFEKTIVITAS SERUM CYSTEAMINE 5% DENGAN SERUM DAN KRIM ASAM
TRANEKSAMAT 3% MENGGUNAKAN TEHNIK *LAYERING* SERTA PENGARUHNYA
TERHADAP KADAR NITRIC OXIDE PLASMA PADA MELASMA**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

REINECIA

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**EFEKTIVITAS SERUM CYSTEAMINE 5% DENGAN SERUM DAN KRIM
ASAM TRANEKSAMAT 3% MENGGUNAKAN TEHNIK LAYERING
SERTA PENGARUHNYA TERHADAP KADAR NITRIC OXIDE PLASMA
PADA MELASMA**

Disusun dan diajukan oleh:

REINECIA

Nomor Pokok: C115182002

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 Juli 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Anggota

Prof. Dr. dr. Anis Irawan Anwar, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV

NIP: 19620627 198903 1 001

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

NIP: 19540128 19830 2 002

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP: 19680213 199603 1 001

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, SpPD, K-GH, SpGK
NIP: 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Reinecia
No. Stambuk : C115182002
Program Studi : Dermatologi dan Venereologi

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, Agustus 2022

Yang menyatakan


Reinecia

PRAKATA

Puji dan Syukur kepada Tuhan YME atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat selesai. Saya mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berperan sehingga saya dapat menempuh Pendidikan Dokter Spesialis I sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan banyak terima kasih atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, juga kepada yang terhormat Ketua Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang juga penguji tesis saya Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat, serta inspirasinya selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. dr. Anis Irawan Anwar, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing I tesis saya, juga kepada pembimbing II tesis saya Prof. Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat serta masukan selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada yang terhormat Dr. dr. Alfian Zainuddin, MKM sebagai pembimbing statistik saya dan kepada yang terhormat penguji tesis saya,

Prof. Dr. dr. Suryani As'd, Sp.GK(K) atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan pembimbing dan penguji tesis ini dibalas dengan kebaikan dan berlimpah keberkahan dari Tuhan Yang Maha Esa.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bimbingan dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan lancar, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi dunia kerja yang nyata.

Terima kasih yang mendalam kepada suamiku tercinta dr. Ivo Ariandi, Sp.PD beserta orang tuaku tercinta, Yohanes Prabowo Hidayat dan Tjoa Bie Ha, Ayah dan Ibu mertua saya, Drs. Stefanus Salikin, M.Si dan Minarni, atas segala cinta, kasih sayang, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Kupanjatkan doa kepada Sang Maha Kuasa agar mereka senantiasa dilimpahkan keberkahan, kesehatan, rezeki yang baik, dan kebaikan yang tak pernah putus.

Kepada adik-adikku tercinta, Reitricia, S.E dan Raymond Surya, S.Kom yang telah memberikan semangat dan dukungan doa serta ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti dalam menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa menghimpun segala kebaikan dan menyimpannya di tengah keluarga yang bahagia.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan pengertian teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terkhusus kepada sahabat-sahabat saya di "Survive4" dr. Nur Putri Irmayasari, dr. Marlina Made, dr. Nurul Athirahwanti Afany, serta teman-teman sekalian

atas segala perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini.

Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tetapi telah membantu dalam proses pendidikan penulis dan telah menjadi inspirasi dan peajaran berharga bagi penulis. Doa terbaik terpanjatkan agar kiranya Tuhan Yang Maha Esa memberi balasan berkali-kali lipat untuk setiap amalan dan masukan dalam proses pendidikan ini. Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita.

Makassar, Agustus 2022

Reinecia

DAFTAR ISI

SAMPUL TESIS	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
ABSTRAK	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.5. Hipotesis Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Pigmentasi Kulit	7
2.1.1. Peranan Melanosit	7
2.1.2. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Melanogenesis	8
2.1.3. Biosintesis Melanin	11
2.1.4. Efek Sinar Ultraviolet terhadap Pigmentasi Kulit	13
2.2. Peranan Nitric Oxide (NO) dalam Melasma	14
2.3. Efek Antimelanogenesis Cysteamine	16
2.4. Efek Antioksidan Glutathione	18

2.5.	Efek Antimelanogenesis Asam Traneksamat	19
2.6.	Metode Pengukuran	21
2.6.1.	mMASI Score	21
2.6.2.	Kromameter	21
2.6.3.	Pemeriksaan ELISA	23
2.7.	Kerangka Teori	24
2.8.	Kerangka Konsep	25
BAB III METODE PENELITIAN		26
3.1.	Rancangan Penelitian	26
3.2.	Tempat dan Waktu Penelitian	26
3.2.1.	Tempat Penelitian	26
3.2.2.	Waktu Penelitian	26
3.3.	Populasi Penelitian	27
3.3.1.	Populasi Target	27
3.3.2.	Populasi Terjangkau	27
3.4.	Sampel Penelitian	27
3.4.1.	Ukuran Sampel	28
3.4.2.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	28
3.5.	Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional	30
3.5.1.	Identifikasi Variabel	30
3.5.2.	Definisi Operasional	30
3.6.	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	32

3.7.	Prosedur Penelitian	32
3.7.1.	Persiapan	32
3.7.2.	Rekrutment Subjek	32
3.7.3.	Tehnik Pelaksanaan	33
3.7.4.	Penilaian mMASI Score	35
3.7.5.	Pengukuran Kromameter	37
3.7.6.	Pemeriksaan ELISA	37
3.8.	Bahan Penelitian	38
3.9.	Pengolahan dan Analisis Data	38
3.10.	Alur Penelitian	41
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		42
4.1.	Hasil Penelitian	42
4.1.1.	Skor mMASI	42
4.1.2.	Skor a	43
4.1.2.1.	Wajah	43
4.1.2.2.	Dagu	44
4.1.2.3.	Dahi	46
4.1.3.	Skor b	47
4.1.4.	Skor L*	50
4.1.5.	Skor ITA	51
4.1.6.	Delta e	54
4.1.7.	Nilai Nitric Oxide (NO)	54

4.2.	Pembahasan	55
4.2.1.	Skor mMASI	56
4.2.2.	Skor a	57
4.2.3.	Skor b	58
4.2.4.	Skor L* dan Skor ITA	58
4.2.5.	Delta e (Δe)	59
4.2.6.	Nilai Nitric Oxide (NO)	60
4.2.7.	Mekanisme Kerja Cysteamine dan Asam Traneksamat Topikal ...	61
4.2.8.	Efek Samping Cysteamine 5% dan Asam Traneksamat 3% Topikal	63
BAB V	KESIMPULAN	65
5.1.	Kesimpulan	65
5.2.	Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	67

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Berbagai jalur yang menginduksi melanogenesis	10
Gambar 2.	Biogenesis eumelanin dan feomelanin	12
Gambar 3.	Efek antimelanogenesis cysteamine	18
Gambar 4.	Gambaran Skematik melanogenesis yang diinduksi oleh rangsangan eksternal, terutama oleh radiasi UV	24
Gambar 5.	Kerangka Konsep	25
Gambar 6.	Perhitungan Skor mMASI	36
Gambar 7.	Alur Penelitian	41
Gambar 8.	Grafik Skor mMASI	43
Gambar 9.	Grafik Skor a. Nilai <i>repeated measurement test</i> pada wajah	44
Gambar 10.	Grafik Skor a. Nilai <i>repeated measurement test</i> pada dagu	46
Gambar 11.	Grafik Skor a. Nilai <i>repeated measurement test</i> pada dahi	47
Gambar 12.	Grafik Skor b. Nilai <i>repeated measurement test</i> pada wajah dan dahi	48
Gambar 13.	Grafik Skor b. Nilai <i>repeated measurement test</i> pada dagu	49
Gambar 14.	Grafik Skor L*	51
Gambar 15.	Grafik Skor ITA Dahi	52
Gambar 16.	Grafik Skor ITA Wajah	52
Gambar 17.	Grafik Skor ITA Daggu	53

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Klasifikasi kulit berdasarkan skor ITA	22
Tabel 2.	Penentuan Skor mMASI	36
Tabel 3.	Beberapa Studi mengenai Efektivitas Cysteamine dan Asam Traneksamat pada Pasien Melasma yang Pernah Dipublikasikan	39
Tabel 4.	Beberapa Studi mengenai Antioksidan dan Kadar Stress Oksidatif (Nitric Oxide) pada Pasien Melasma	40
Tabel 5.	Rerata Skor mMASI <i>Pre dan Post Treatment</i>	42
Tabel 6.	Rerata Skor a <i>Pre dan Post Treatment</i> pada Wajah	44
Tabel 7.	Rerata Skor a <i>Pre dan Post Treatment</i> pada Daggu	45
Tabel 8.	Rerata Skor a <i>Pre dan Post Treatment</i> pada Dahi	47
Tabel 9.	Rerata Skor b <i>Pre dan Post Treatment</i> pada wajah dan dahi	48
Tabel 10.	Rerata Skor b <i>Pre dan Post Treatment</i> pada Daggu	49
Tabel 11.	Rerata Skor L* <i>Pre dan Post Treatment</i>	50
Tabel 12.	Rerata Skor ITA <i>Pre dan Post Treatment</i>	51
Tabel 13.	Rerata Nilai Δe <i>Pre dan Post Treatment</i>	54
Tabel 14.	Rerata Nilai Nitric Oxide (NO) <i>Pre dan Post Treatment</i>	55

EFEKTIVITAS SERUM CYSTEAMINE 5% DENGAN SERUM DAN KRIM ASAM TRANEKSAMAT 3% MENGGUNAKAN TEHNIK *LAYERING* SERTA PENGARUHNYA TERHADAP KADAR NITRIC OXIDE PLASMA PADA MELASMA

Reinecia^{1,2,3}, Anis Irawan Anwar^{1,2,3}, Farida Tabri^{1,2,3}, Alfian Zainuddin⁴, Khairuddin Djawad^{1,2,3}, Suryani As'd⁴

¹Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.

²Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

³Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

⁴Departemen Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

Pendahuluan: Melasma merupakan hipermelanosis kronis, simetris, dengan bercak-bercak coklat pada area tubuh yang terpapar sinar matahari, terutama pada wajah. Etiopatogenesis melasma masih belum jelas. Beberapa faktor yang memicu melasma antara lain radiasi ultraviolet (UV), genetik, hormonal, kosmetik, gangguan tiroid dan obat-obatan tertentu. Hidrokuinon termasuk salah satu agen depigmentasi yang telah digunakan sebagai terapi baku emas namun penggunaannya hingga saat ini masih menjadi kontroversial karena sifatnya yang toksik dan menimbulkan berbagai efek samping pada konsentrasi 2-5%. Oleh karena itu, perlu dikembangkan terapi alternatif dari melasma salah satunya adalah cysteamine dan asam traneksamat. Peran stress oksidatif dalam melasma telah diteliti memiliki peranan dalam patogenesis melasma. Didapatkan adanya peningkatan nitric oxide (NO) yang signifikan pada pasien dengan melasma.

Tujuan: Untuk menilai efektivitas serum cysteamine 5% dengan serum dan serum asam traneksamat 3% menggunakan tehnik *layering* serta pengaruhnya terhadap kadar NO plasma pada pasien melasma. **Metode:** Empat puluh subjek dioleskan serum cysteamine 5% pada seluruh wajah, malam sebelum tidur, ditinggalkan selama 15 menit, lalu dibilas. Setelah itu, serum asam traneksamat 3% dioleskan pada seluruh wajah, diikuti dengan pengolesan krim asam traneksamat. Pada pagi hari pasien hanya menggunakan tabir surya SPF 50++. Pada kunjungan hari pertama dilakukan pengambilan pengambilan darah vena sebanyak 2 cc untuk pemeriksaan kadar NO menggunakan ELISA. Perubahan klinis kemudian diikuti selama 8 minggu. **Kesimpulan:** Pemberian serum cysteamine 5% dengan serum dan krim asam traneksamat 3% efektif sebagai agen depigmentasi pada lesi melasma yang diukur menggunakan mMASI score dan kromameter, serta menurunkan kadar NO plasma pada pasien melasma walaupun namun secara statistik tidak signifikan.

Kata kunci: asam traneksamat, cysteamine, *layering*, melasma, nitric oxide

EFFECTIVENESS OF 5% CYSTEAMIN SERUM WITH 3% TRANEXAMIC ACID SERUM AND CREAM USING LAYERING TECHNIQUE AND THEIR EFFECT ON PLASMA NITRIC OXIDE LEVELS IN MELASMA

Reinecia^{1,2,3}, Anis Irawan Anwar^{1,2,3}, Farida Tabri^{1,2,3}, Alfian Zainuddin⁴, Khairuddin Djawad^{1,2,3}, Suryani As'd⁴

¹Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia.

²Dr.Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, Indonesia

³Hasanuddin University Hospital, Makassar, Indonesia

⁴Department of Public Health, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

Introduction: Melasma is a condition of chronic hypermelanosis, recurrent, symmetrical, with brown patches with varying degrees of darkness on areas of the body exposed to sunlight, especially on the face. The etiopathogenesis underlying melasma remains unclear. Some of the triggering factors for melasma include ultraviolet (UV) radiation, genetics, hormonal factors, cosmetics, thyroid disorders and certain drugs such as anti-epileptic drugs. Hydroquinone is one of the depigmentation agents that has been used as the gold standard therapy, but its use is still controversial because of its toxic nature and causes various side effects at concentrations of 2-5%. Due to the side effects of hydroquinone and the Kligman formula, it is necessary to develop alternative therapies for melasma, one of which is cysteamine and tranexamic acid. The role of oxidative stress in melasma has been studied to have a role in the pathogenesis of melasma. There was a significant increase in NO in patients with melasma. **Objective:** To assess the effectiveness of serum cysteamine 5% with cream and serum tranexamic acid 3% using a layering technique and its effect on plasma nitric oxide (NO) levels in melasma patients. **Methods:** Forty subjects were given 5% cysteamine serum on the whole face, used at night before going to bed, left on for 15 minutes, then rinsed. After that, 3% tranexamic acid serum was applied to the entire face, followed by tranexamic acid cream. In the morning the patient only uses SPF 50++ sunscreen. On the first day of visit, 2 cc of venous blood was taken to check NO levels using ELISA. Clinical changes were then followed for 8 weeks. **Conclusion:** Application of 5% cysteamine serum with serum and 3% tranexamic acid cream was effective in reducing melanin/increasing skin brightness in melasma lesions as measured by the mMASI score and chromameter, as well as reducing plasma NO levels in melasma patients although not statistically significant. .

Keywords: tranexamic acid, cysteamine, layering, melasma, nitric oxide

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Melasma merupakan kelainan pigmentasi umum yang banyak diderita wanita berkulit gelap terutama yang memiliki tipe kulit III-IV (Zou et al., 2017). Kelainan ini ditandai dengan makula atau *patch* irreguler berwarna coklat pada area yang terpapar matahari terutama wajah. (Rajanala et al., 2019).

Melasma dapat mengenai semua kelompok ras, namun menurut beberapa penelitian dominan terjadi pada ras Hispanik, Afrika, dan Asia dengan paparan sinar ultraviolet yang tinggi (Cestari & Buster, 2017). Prevalensi melasma bervariasi dari 9% pada populasi hispanik di Amerika Serikat hingga 40% pada populasi Asia Tenggara (Rodrigues et al., 2019). Rasio prevalensi melasma antara wanita dan pria adalah sekitar 9:1 dengan mayoritas kasus terjadi pada wanita usia reproduktif yaitu 30-55 tahun. Prevalensi menurun setelah menopause menunjukkan keterlibatan hormonal menjadi salah satu patogenesis penting dari melasma (Cestari & Buster, 2017).

Etiopatogenesis yang mendasari melasma masih belum jelas dan terus diteliti hingga saat ini. Beberapa faktor diduga berperan dalam memicu melasma antara lain radiasi ultraviolet (UV), genetik, faktor hormonal seperti kehamilan serta pil kontrasepsi, kosmetik, gangguan

tiroid dan obat-obatan tertentu seperti obat anti-epilepsi (Etnawati et al., 2018).

Berdasar distribusinya terdapat tiga pola klinis dari melasma yaitu sentrofasial, malar dan mandibular. Melasma juga dapat dikelompokkan berdasar derajat deposisi melanin pada kulit. Pembagian ini berupa tipe epidermal, dermal dan campuran. Pemeriksaan dengan lampu Wood dapat membantu untuk membedakan tipe-tipe melasma berdasar deposisi melaninnya (Rivas et al., 2013).

Terapi melasma hingga saat ini masih merupakan tantangan bagi para klinisi dengan hasil yang inkonsisten dan seringkali mengalami relaps (Passeron & Picardo, 2018) Hingga saat ini terapi topikal masih menjadi lini pertama dalam tatalaksana melasma. Hidrokuinon termasuk salah satu agen depigmentasi yang telah digunakan sebagai terapi baku emas melasma dari tahun 1960, namun penggunaannya hingga saat ini masih menjadi kontroversial karena sifatnya yang toksik dan menimbulkan berbagai efek samping antara lain dermatitis kontak, hiperpigmentasi pasca inflamasi, okronosis dan diskolorisasi kuku pada konsentrasi 2-5% (Couteau & Coiffard, 2016). Kombinasi terapi hidrokuinon dengan agen depigmentasi lain yaitu retinoid dan kortikosteroid atau dikenal dengan formula Kligman dinilai lebih efektif dan aman dibanding terapi hidrokuinon tunggal. Formula Kligman rupanya masih menimbulkan beberapa efek samping antara lain eritema, ekskoriasi, iritasi, kondisi kulit kering dan atrofi kulit (Rivas et al., 2013). Oleh karena efek samping dari hidrokuinon dan formula Kligman perlu dikembangkan terapi alternatif dari melasma salah

satunya adalah cysteamine dan asam traneksamat (Karrabi et al., 2020).

Cysteamine hydrochloride secara natural dapat diproduksi oleh tubuh manusia melalui degradasi asam amino L-cysteine. Molekul thiol pada cysteamine dapat menghambat enzim tirosinase serta menangkap dan menghilangkan dopaquinone dalam proses melanogenesis (Karrabi et al., 2020). Pada beberapa penelitian, cysteamine dapat menimbulkan efek iritatif pada kulit, oleh karena itu tolerabilitas penggunaan cysteamine pada kulit adalah berkisar 15 menit hingga 2 jam (Lima et al., 2020).

Asam traneksamat (trans-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid) merupakan agen anti-fibrinolitik yang saat ini telah banyak diteliti sebagai agen depigmentasi pada melasma. Asam traneksamat bekerja dengan menghambat aktivitas plasmin di keratinosit sehingga menurunkan kadar asam arakidonat bebas dan mengurangi produk prostaglandin yang diketahui sebagai stimulator aktivitas tirosinase (Perper et al., 2017). Asam traneksamat oral memiliki beberapa efek samping, sehingga pemberian topikal dianggap lebih aman karena tidak terdapat penyerapan sistemik (Grimes, 2018)

Peran stress oksidatif dalam melasma telah diteliti memiliki peranan dalam patogenesis melasma. (Vikrant et al, 2017) Nitric oxide (NO) merupakan suatu radikal bebas yang berperan penting dalam mempertahankan fungsi dan integritas kulit. Penelitian terbaru mengenai berbagai penanda biokimia yang diperkirakan sebagai penyebab melasma, didapatkan adanya peningkatan NO yang

signifikan pada pasien dengan melasma dibandingkan dengan kelompok kontrol. (Shuja et al, 2015)

Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk menilai efektivitas serum cysteamine 5% dengan krim dan serum asam traneksamat 3% menggunakan teknik *layering* serta pengaruhnya terhadap kadar nitric oxide plasma pada pasien melasma.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian serum cysteamine 5% dengan serum dan krim asam traneksamat 3% dengan teknik *layering* efektif sebagai agen depigmentasi pada melasma?
2. Apakah pemberian serum cysteamine 5% dengan serum dan krim asam traneksamat 3% dengan teknik *layering* efektif menurunkan level nitric oxide plasma pada melasma?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

1. Untuk menentukan keberhasilan penggunaan serum cysteamine 5% dengan serum dan krim asam traneksamat 3% dengan teknik *layering* efektif sebagai agen depigmentasi pada melasma.
2. Untuk menentukan keberhasilan penggunaan serum cysteamine 5% dengan serum dan krim asam traneksamat 3% dengan teknik *layering* efektif dalam menurunkan level nitric oxide plasma pada melasma.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai dan membandingkan pigmentasi kulit menggunakan alat Kromameter pada subjek penelitian sebelum, setiap 2 minggu, hingga 8 minggu setelah pemberian serum cysteamine 5% dengan serum dan krim asam traneksamat 3% dengan teknik *layering*.
2. Menilai dan membandingkan level nitric oxide plasma menggunakan pemeriksaan ELISA pada subjek penelitian sebelum, setiap 2 minggu, hingga 8 minggu setelah pemberian serum cysteamine 5% dengan serum dan krim asam traneksamat 3% dengan teknik *layering*.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Menambah wawasan di bidang ilmu kesehatan kulit dan kelamin khususnya mengenai efektivitas serum cysteamine 5% dengan serum dan krim asam traneksamat 3% dengan teknik *layering* sebagai alternatif agen depigmentasi.
2. Memberikan informasi ilmiah mengenai perubahan pigmentasi kulit sebelum dan setelah 8 minggu terapi pemberian serum cysteamine 5% dengan serum dan krim asam traneksamat 3% dengan teknik *layering*.
3. Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian serum cysteamine 5% dengan serum dan krim asam traneksamat 3% dengan teknik *layering* terhadap level nitric oxide plasma setelah 8 minggu.
4. Sebagai bahan perbandingan penelitian di masa yang akan datang.

1.5. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian yang diajukan adalah:

1. Skor mMASI akan mengalami penurunan setelah hari ke-56 (post treatment) pada subjek yang diberikan serum cysteamine 5% dengan serum dan krim asam traneksamat 3% dengan teknik *layering*.
2. Skor L* dan skor ITA akan mengalami peningkatan setelah hari ke-56 (post treatment) pada subjek yang diberikan serum cysteamine 5% dengan serum dan krim asam traneksamat 3% dengan teknik *layering*.
3. Nilai ΔE akan mencapai minimal 0.7 setelah hari ke-56 (*post treatment*) pada subjek yang diberikan serum cysteamine 5% dengan serum dan krim asam traneksamat 3% dengan teknik *layering*.
4. Kadar nitric oxide (NO) plasma akan mengalami penurunan setelah hari ke-56 (*post treatment*) pada subjek yang diberikan serum cysteamine 5% dengan serum dan krim asam traneksamat 3% dengan teknik *layering*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pigmentasi Kulit

2.1.1 Peranan Melanosit

Melanosit adalah sel penghasil melanin yang ditemukan di kulit, folikel rambut, mata, telinga bagian dalam, tulang, jantung, dan otak manusia yang berfungsi dalam sintesis dan transfer melanin ke keratinosit. Melanin adalah molekul pigmen yang disintesis secara endogen oleh melanosit. Mereka berasal dari sel-sel kista neural pluripoten dan berdiferensiasi sebagai respons terhadap jaringan kompleks jalur regulasi yang berinteraksi. Melanin disintesis di dalam sebuah organel yang disebut melanosom, dimana biogenesis dan pergerakannya berperan sangat penting dalam pigmentasi kulit. Di epidermis, melanosit berinteraksi dengan 30 sampai 40 keratinosit melalui dendrit sehingga proses transfer melanosom ke sitoplasma keratinosit dapat terjadi. Terdapat dua jenis melanin, yaitu eumelanin (hitam coklat) dan feomelanin (kuning oranye) (D'mello et al, 2016).

Aktivitas intrinsik melanosit dan interaksinya dengan keratinosit, dan bukan densitasnya, adalah faktor utama yang mempengaruhi warna kulit, karena jumlah melanosit pada populasi yang berbeda ras dan warna kulit hampir sama. Faktor utama yang berperan adalah jumlah dan kualitas melanin yang sangat ditentukan oleh jumlah, ukuran, distribusi dan fungsi melanosom (Ostrowski dan Fisher, 2019, Sardana dan Ghunawat, 2015). Faktor tambahan yang turut berpengaruh adalah

laju degradasi melanosom setelah mereka ditransfer ke keratinosit (Sardana dan Ghunawat, 2015). Pada orang berkulit lebih putih, melanosom lebih kecil dan letaknya berkelompok dalam lisosom. Degradasi melanosom terjadi pada *mid-zone* stratum spinosum. Pada orang berkulit gelap, melanosom lebih besar dan tersebar di keratinosit. Selain itu, proses degradasinya juga lebih lambat sehingga menimbulkan warna kulit yang lebih gelap (Bolognia dan Pawelek, 1988).

2.1.2. Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Melanogenesis

Proses melanogenesis diatur oleh interaksi yang kompleks antara aktivitas berbagai enzim yang terlibat dalam jalur biosintesis dan aktivitas berbagai protein seperti protein P dan protein lainnya yang menjaga stabilitas tirosinase, seperti *tyrosine-related protein 1* (TRP1). Aktivitas protein ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti *melanocyte-stimulating hormone* (MSH) dan sinar UV (Sardana dan Ghunawat, 2015).

Paparan sinar UV diketahui memiliki efek induksi pada ekspresi gen *proopiomelanocortin* (POMC) yang mengakibatkan peningkatan produksi hormon adrenokortikotropik, endorfin- β , dan tiga jenis *melanocyte-stimulating hormone* (MSH), yaitu α , β , dan γ ; dimana pada manusia, α -MSH merupakan bentuk yang paling aktif secara biologis (Sardana dan Ghunawat, 2015).

Interaksi α -MSH dengan *melanocortin-1 receptor* (MC1-R) akan mengaktifkan enzim *adenylate cyclase*, meningkatkan *cyclic adenosine*

monophosphate (cAMP) intraseluler, dan mengaktifkan *protein kinase A* (PKA). Aktivasi PKA menyebabkan fosforilasi *cAMP response element* (CREB) yang bertindak sebagai faktor transkripsi pada gen *microphthalmia-associated transcription factor* (MITF) (Videira dkk., 2013, Ostrowski dan Fisher, 2019).

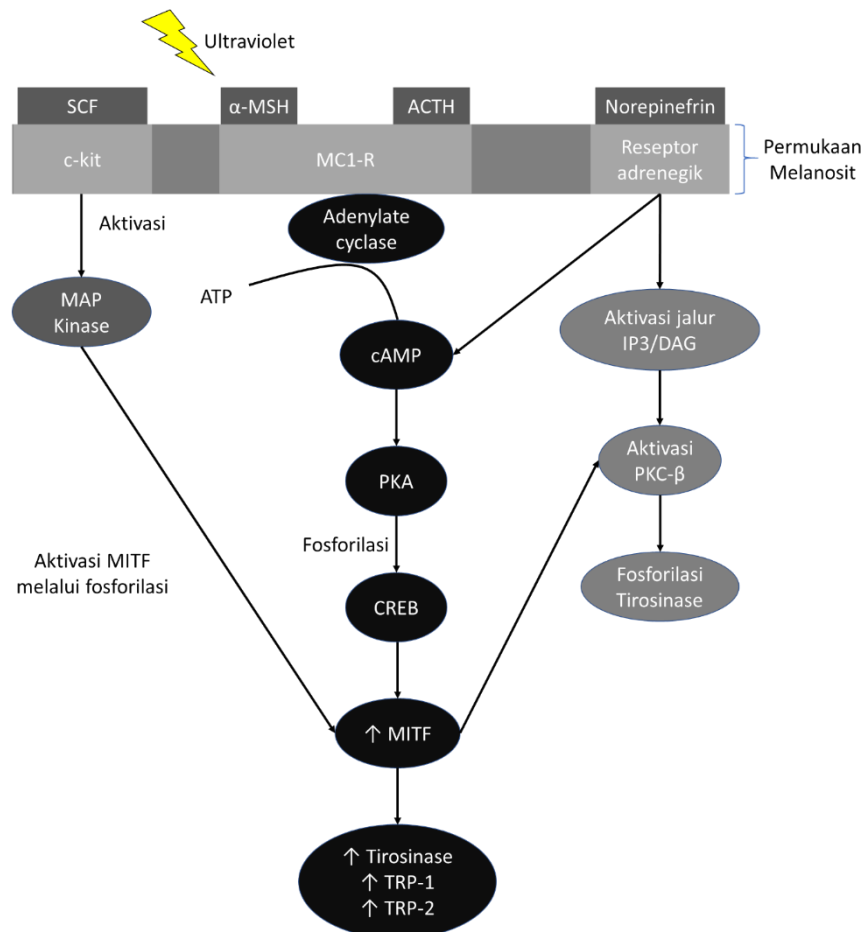
Aktivasi gen MITF meregulasi ekspresi enzim yang mempromosikan melanogenesis, antara lain tirosinase, *tyrosinase-related protein* (TRP)1, TRP2, gp100/Pmel17 (protein matriks melanosom), dan protein Rab27a berperan penting dalam transport melanosom. (Sardana dan Ghunawat, 2015, Videira dkk., 2013).

Selain α -MSH, protein agouti juga merupakan ligan MC1-R, dimana protein ini adalah antagonis MC1-R yang bertindak sebagai kompetitor α -MSH sehingga menstimulasi melanogenesis (Videira dkk, 2013).

Meskipun jalur POMC/MC1-R/cAMP merupakan jalur utama melanogenesis, terdapat beberapa jalur alternatif lain yaitu *inositol triphosphate/diacylglycerol* (IP3/DAG) yang bersifat dependen terhadap protein kinase C β (PKC- β), estrogen/cAMP, dan *stem cell factor* (SCF)/c-kit. Jalur IP3/DAG dapat diaktivasi oleh norepinefrin yang mengikat reseptor α 1 adrenergik dan ACTH yang mengikat MC1-R. Selanjutnya, ketika PKC- β diaktifkan oleh DAG, akan memfosforilasi tirosinase dan menginduksi melanogenesis (Videira dkk., 2013). Sementara itu, jalur estrogen/cAMP diaktifkan ketika estrogen menempati reseptor estrogen pada melanosit dan mengaktifkan cAMP yang selanjutnya akan menempuh jalur serupa dengan jalur

POMC/MC1-R/cAMP, yaitu melalui aktivasi PKA, fosforilasi CREB, dan transkripsi gen MITF (Lee, 2015). Jalur SCF/c-kit aktif ketika SCF, yang diproduksi oleh keratinosit sebagai respon terhadap UV, menempati reseptor c-kit yang terletak pada melanosit. Hal ini akan menyebabkan aktifnya MITF yang meregulasi berbagai enzim pigmentasi (Videira dkk., 2013).

Gambar 1 memberi ilustrasi mengenai jalur melanogenesis yang telah diketahui. Jalur POMC/MC1-R/cAMP merupakan jalur utama melanogenesis.



Gambar 1. Berbagai jalur yang menginduksi melanogenesis

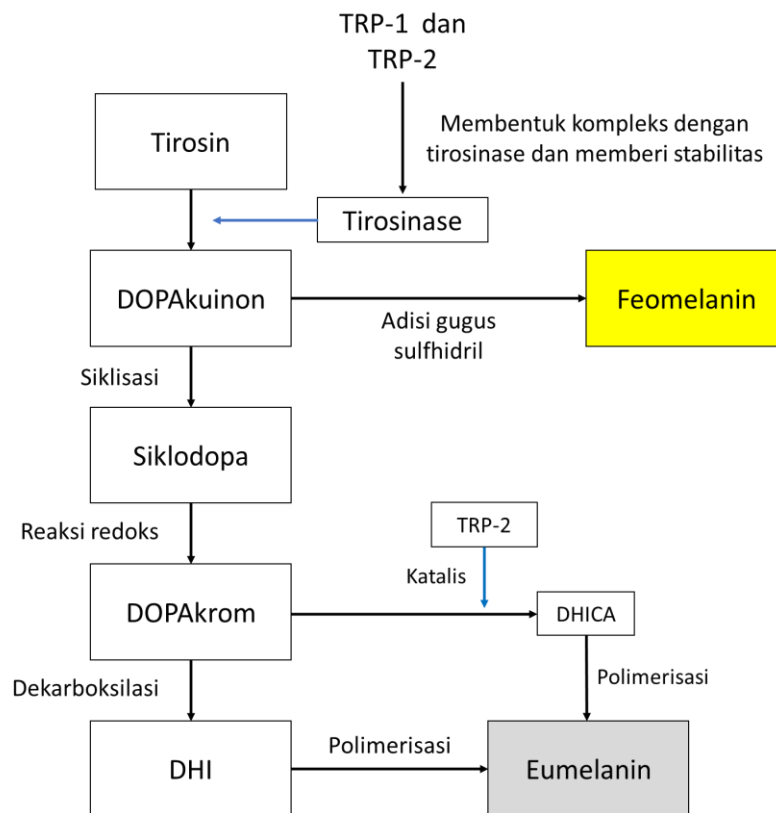
2.1.3 Biosintesis Melanin

Bahan baku utama sintesis melanin, baik eumelanin maupun feomelanin, adalah asam amino tirosin. Tirosin akan dioksidasi menjadi dopakuinon oleh enzim tirosinase. Selain itu, terdapat dua jenis protein yang memiliki homologi dengan tirosinase, yaitu TRP1 dan TRP2, dimana TRP2 disebut juga *dopachrome tautomerase/DCT* (Sardana dan Ghunawat, 2015, Ostrowski dan Fisher, 2019). TRP1 dan TRP2 membentuk kompleks dengan tirosinase dan telah ditunjukkan memberikan stabilitas kepada tirosinase (Ostrowski dan Fisher, 2019). Dari dopakuinon inilah akan terbentuk eumelanin dan feomelanin melalui dua jalur yang berbeda.

Pada eumelanogenesis, dopakuinon akan mengalami siklisasi spontan untuk membentuk siklodopa. Selanjutnya, siklodopa akan mengalami reaksi redoks dengan dopakuinon untuk menghasilkan dopakrom dan dopa. Dopakrom akan secara spontan mengalami dekarboksilasi untuk membentuk *5,6-dihydroxyindole* (DHI) yang berwarna gelap dan *DHI-2-carboxylic acid* (DHICA) yang berwarna lebih terang. Konversi dopakrom menjadi DHICA memerlukan TRP2 sebagai katalis sedangkan konversi ke DHI tidak memerlukan katalis. Hal ini menyebabkan pembentukan DHI lebih cepat dibandingkan DHICA sehingga mayoritas produk konversi dopakrom adalah DHI. Eumelanin adalah hasil dari oksidasi dan polimerisasi DHI dan DHICA (Ostrowski dan Fisher, 2019, Sardana dan Ghunawat, 2015).

Sementara itu, feomelanogenesis diawali dengan adisi gugus sulfhidril ke dopakuinon yang telah terbentuk, dengan sistein sebagai

sumber utama dari sulfhidril. Hasil dari adisi ini adalah pembentukan 5-S-sisteinaldopa dan 2-S- sisteinaldopa, dimana kedua senyawa sisteinaldopa ini akan mengalami reaksi redoks dengan dopakuinon untuk membentuk sisteinaldopakuinon. Oksidasi dan siklisasi sisteinaldopakuinon kemudian diikuti dengan dehidrasi, penataan ulang, dan dekarboksilasi untuk membentuk benzotiazol intermediet yang kemudian akan mengalami polimerisasi dan berakhir pada pembentukan feomelanin (Ostrowski dan Fisher, 2019).



Gambar 2. Biogenesis eumelanin dan feomelanin

2.1.4 Efek Sinar Ultraviolet Terhadap Pigmentasi Kulit

Radiasi elektromagnet yang dilepaskan oleh matahari tersusun oleh gelombang dengan panjang gelombang yang berbeda-beda. Dari semua panjang gelombang ini, hanya beberapa yang dapat menembus lapisan ozon untuk mencapai bumi, yaitu sinar ultraviolet (280-400 nm), cahaya tampak / *visible light* (400-760 nm), dan infra merah (760 nm- 1 mm). Pada rentang panjang gelombang sinar ultraviolet, hanya spektrum dengan panjang gelombang yang tinggi, yaitu ultraviolet B (UVB) dengan panjang gelombang 280 nm-315 nm dan ultraviolet A (UVA) dengan panjang gelombang 315 nm-400 nm, yang dapat sampai ke permukaan bumi (Diffey, 2002).

Efek akut paparan sinar UV mencakup eritema, *pigment darkening*, *delayed tanning* (DT), penebalan epidermis, dan sintesis vitamin D. Dalam kasus paparan UVB, pigmentasi yang terjadi adalah DT yang didahului oleh eritema dengan puncak terjadi antara hari ke 3-6 sebelum kembali ke nilai dasar dalam waktu satu bulan (Sklar dkk., 2013).

Pigmentasi ini didasari oleh aktivasi protein 53 (p53) yang meningkatkan gen yang mengkode POMC. Polipeptida prekursor POMC diproses menjadi beberapa produk bioaktif seperti α -MSH, ACTH, dan endorfin. Setelah itu, α -MSH akan mengikat M1CR pada melanosit dan mengaktifasi produksi melanin, yang secara klinis tampak sebagai DT (Maddodi dkk., 2012).

Panjang gelombang 300-360 nm ditemukan dapat melakukan penetrasi sampai ke lapisan basal epidermis, dimana mayoritas melanosit terletak, dan diabsorpsi oleh melanin (Sklar dkk., 2013).

2.2. Peranan Nitric Oxide (NO) dalam Melasma

Etiopatogenesis melasma adalah multifaktorial, dan beragam faktor yang terlibat termasuk paparan sinar matahari, kehamilan, faktor genetik, kontrasepsi oral, terapi penggantian hormon, gangguan tiroid, dan disfungsi ovarium. Baru-baru ini studi tentang melasma menunjukkan bahwa antioksidan efektif dalam pengobatan penyakit, dan dengan demikian peran stres oksidatif telah dipostulatkan. Paparan berbagai oksidan menyebabkan pengeluaran *reactive oxygen species* (ROS), suatu proses yang terjadi di tubuh terus menerus dan bahkan dalam kondisi normal. Namun, efek berbahaya mereka dinetralkan oleh berbagai fisiologis mekanisme antioksidan. Dalam situasi peningkatan produksi ROS, mekanisme perlindungan ini mengalami kesulitan, sehingga mengarah ke keadaan stress oksidatif, yang selanjutnya menghasilkan kerusakan jaringan. Produksi ROS dapat meningkat tidak hanya pada kondisi patologis seperti inflamasi atau kanker tetapi dapat juga terjadi di bawah pengaruh faktor eksternal, terutama radiasi UV.

Kulit, karena adanya kontak langsung dengan lingkungan luar, akan terus terpapar berbagai oksidan dan merupakan sumber utama sintesis ROS yang diinduksi UV dalam tubuh. *Seckin et al* mengevaluasi peran stres oksidatif dalam patogenesis melasma untuk pertama kalinya dan menemukan kadar antioksidan serum, khususnya superoksida

dismutase (SOD) dan glutathione peroxidase (GSH-Px), secara signifikan lebih tinggi pada pasien dibandingkan dengan kontrol. Juga level metabolit oksidatif - protein karbonil secara signifikan lebih rendah pada pasien, meskipun oksidan lain – **nitric oxide (NO) - ditemukan meningkat.** (Rashmi et al, 2020)

Radiasi UV merupakan stimulus fisiologis utama terjadinya pigmentasi kulit. Radiasi UV dapat menimbulkan kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) yang secara kumulatif akan bersifat mutagenik dan memicu terjadinya karsinogenesis penyebab kanker kulit, baik *non-melanoma* maupun melanoma (Panich, 2011).

Mekanisme tubuh untuk mengatasi hal tersebut adalah dengan menghasilkan melanin melalui proses melanogenesis yang bertujuan untuk menyerap dan memantulkan UV sehingga tidak menimbulkan kerusakan DNA (Chang, 2012). Melanogenesis merupakan proses yang signifikan dalam kehidupan manusia (Hiroki, 2011) namun pada keadaan paparan UV kronis, melanogenesis akan menghasilkan melanin berlebihan yang berakibat pada kelainan pigmentasi, termasuk melasma (Lee, 2014).

Melanogenesis terdiri dari serangkaian tahapan reaksi kimia yang dikatalisasi enzim dan dipengaruhi oleh mekanisme pengaturan yang kompleks dengan melibatkan berbagai sitokin, hormon dan mediator kimia. Berbagai faktor melanogenik dilepaskan oleh keratinosit sebagai respon terhadap radiasi UV dan bertindak melalui efek parakrin untuk mempengaruhi proses melanogenesis pada melanosit. Salah satu faktor

melanogenik yang berperan penting dalam proses ini adalah *nitric oxide* (NO) (Videira dkk., 2013).

Nitric oxide merupakan suatu radikal bebas yang berperan penting dalam mempertahankan fungsi dan integritas kulit. Peran NO dalam melanogenesis pertama kali diteliti oleh Romero-Graillet dkk. (2016) yang mendapatkan bahwa NO melalui jalur *cyclic guanosine 3',5'-monophosphate* (cGMP) diperlukan untuk terjadinya sintesis melanin setelah radiasi UVB. (Pandya dkk, 2011)

Nitric Oxide yang dihasilkan sebagai respon terhadap radiasi UV berperan sebagai mediator interseluler (*messenger* intermediet) dengan efek parakrin maupun autokrin melalui berbagai jalur untuk menginduksi terjadinya sintesis melanin dalam proses melanogenesis. *Nitric oxide* yang dihasilkan berlebihan oleh iNOS pada keadaan stres oksidatif akibat radiasi UV didapatkan berperan dalam patogenesis melasma melalui jalur Akt/NF- κ B. (Pandya dkk, 2011)

2.3 Efek Antimelanogenesis Cysteamine

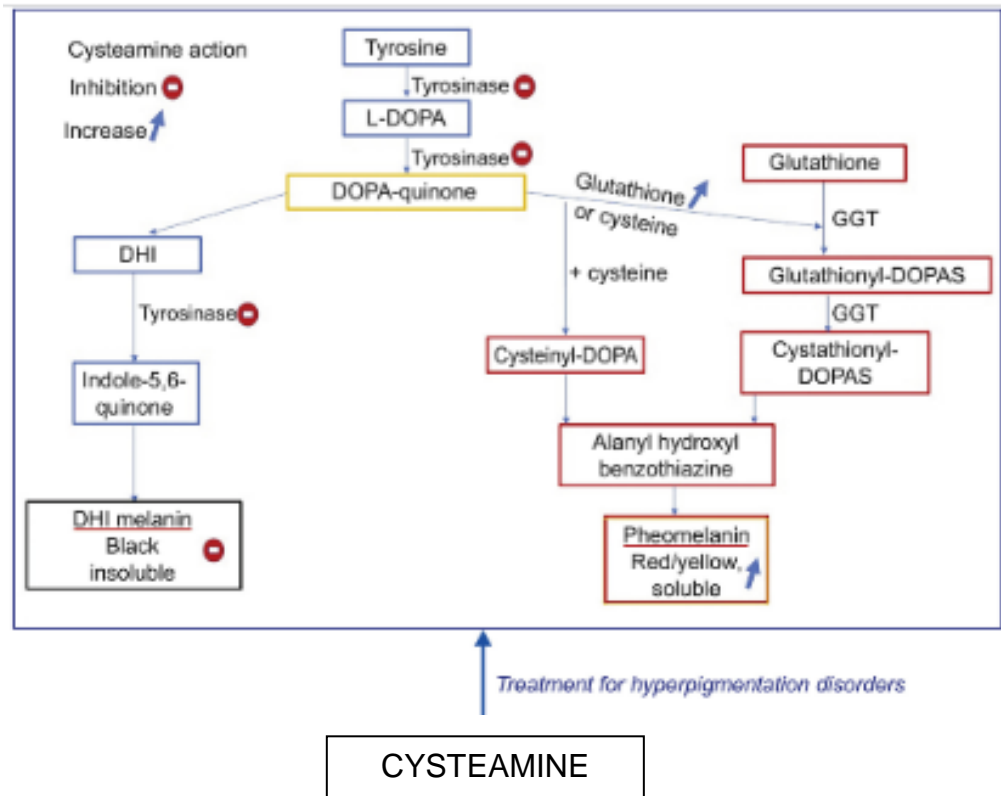
Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, Cysteamine tidak bekerja melalui *melanocytotoxicity*, tetapi melalui penghambatan sintesis melanin dalam proses depigmentasi. Cysteamine merupakan senyawa tiol. Depigmentasi tiol menghambat tirosinase dan peroksidase yang merupakan dua enzim utama yang terlibat dalam biosintesis melanin. Thiol juga dibuktikan mengambil DOPA quinone dan mengeluarkannya dari *pathway* melanogenesis. Molekul tiol bekerja sebagai chelator ion Fe dan Cu yang terimplikasi pada reaksi Fenton

dalam sintesis pigmen. Selain itu, cysteamine terbukti meningkatkan kadar glutathione intraseluler. Kadar Glutathione intraseluler yang lebih tinggi berhubungan dengan pergeseran eumelanogenesis menjadi sintesis pheomelanin, sehingga menyebabkan proses melanogenesis. (Farshi et al, 2019)

Keberhasilan cysteamine topikal untuk pengobatan melasma baru-baru ini ditunjukkan dalam dua uji klinis *double-blind*, acak, dan terkontrol plasebo. Pengukuran kolorimetri kulit, penentuan skor MASI, dan foto-foto standar setelah 2 dan 4 bulan penggunaan cysteamine sekali sehari menunjukkan peningkatan signifikan dari lesi hiperpigmentasi. Setelah 4 bulan, hasil terapi dipertahankan melalui regimen krim cysteamine dua minggu sekali. Penggunaan cysteamine dapat ditoleransi dengan baik dan tidak menimbulkan efek samping selama 3 tahun *follow-up* pasien. Cysteamine merupakan molekul alami dengan profil keamanan yang sangat baik dan diketahui memiliki efek antimutagenik, antimelanoma, dan anti kanker. (Kasraee et al, 2018)

Cysteamine 5% adalah krim pencerah kulit yang digunakan dalam pengobatan gangguan hiperpigmentasi seperti melasma, hiperpigmentasi pasca-inflamasi, dan lentigin. Pengobatan ini telah digunakan untuk mencerahkan warna kulit secara keseluruhan dan umumnya tersedia dalam tabung 50-g. Krim mengandung cysteamine hydrochloride, metabolit L-cysteine dan komponen seluler alami. L-cysteamin bekerja dengan menghambat sintesis melanin. Cysteamine memiliki bau yang tidak enak, tetapi menawarkan pengobatan baru sebagai anti melanogenesis. Beberapa teori menunjukkan bahwa

Cysteamine mengurangi pigmen kulit dan berperan secara signifikan pada penghambatan tirosinase, pengambilan dopaquinone, serta meningkatkan glutathione intraseluler. (Ling Qiu, 2000)



Gambar 3. Efek Antimelanogenesis Cysteamine

2.4. Efek Antioksidan Glutathione

Glutathione memiliki sifat antioksidan yang kuat, yaitu *scavenging effect* pada radikal bebas dengan menginduksi glutathione melalui penghambatan aktivitas tirosinase yang disebabkan oleh peroksida. Glutathione telah terbukti *scavenge* reaktif oksigen spesies (ROS) yang diinduksi radiasi ultraviolet dihasilkan dalam sel epidermis. Sebuah studi baru-baru ini pada pasien melasma mencatat tingkat yang lebih tinggi secara signifikan enzim glutathione-peroxidase pada pasien

dibandingkan kontrol, menunjukkan peran stress oksidatif dalam melasma.

Glutathione (GSH) adalah antioksidan non-enzimatik utama yang memainkan peran penting dalam detoksifikasi, transduksi sinyal dengan status modulasi redoks protein tiol. Fungsi terakhir tidak hanya dilakukan terhadap ROS tetapi GSH juga memiliki peran mendasar dalam *buffer* nitric oxide (NO). (Sara Baldelli dkk, 2019)

2.5. Efek Antimelanogenesis Asam Traneksamat

Asam traneksamat (TA), merupakan turunan sintetis lisin, agen fibrinolitik yang menghambat konversi plasminogen menjadi plasmin dan dengan demikian menghambat pengikatan plasminogen menjadi keratinosit. Efek yang ditimbulkan meliputi berkurangnya pelepasan asam arakidonat dan penurunan prostaglandin dan sintesis faktor pertumbuhan fibroblast. Prostaglandin dan faktor pertumbuhan fibroblast keduanya menstimulasi sintesis melanin. TA juga menurunkan sel mast dan angiogenesis. (Grimes et al, 2019)

Maeda et al. menemukan bahwa pada paparan UV pada kulit, TA topikal dapat memiliki efek pencegahan tergantung dosis pada pigmentasi pasca UV yang diinduksi dari 7 hari ke depan. Asam traneksamat juga menunjukkan bahwa TA topikal menyebabkan penurunan dosis tergantung pada pigmentasi yang diinduksi asam arakidonat (AA). Diketahui bahwa iradiasi UV menginduksi sintesis plasminogen activator (PA) dan aktivitas plasmin dalam kultur keratinosit. Prekursor yang diaktifkan oleh plasmin dari fosfolipase

sekretorik yang berpartisipasi dalam produksi AA dari fosfolipid membran, adalah prekursor prostaglandin E2 dan leukotrien (LK), yang selanjutnya dapat menyebabkan melanogenesis. Plasmin juga berpartisipasi dalam pelepasan *fibroblast growth factor* (FGF), yang lagi-lagi merupakan faktor pertumbuhan melanosit yang kuat. Oleh karena itu, penulis menyarankan bahwa TA menghambat UV dengan menginduksi aktivitas plasmin dalam keratinosit dengan mencegah pengikatan plasminogen ke keratinosit, yang menghasilkan AA yang kurang bebas dan berkurangnya kemampuan untuk menghasilkan prostaglandin dan selanjutnya mengurangi melanogenesis melanosit. (Tzw Wah Se, 2013)

Kekhawatiran umumnya sehubungan dengan profil keamanan mengingat kecenderungan TA untuk menginduksi fenomena tromboemboli. Oleh karena itu, TA dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan pembekuan darah atau riwayat tromboemboli (Kim et al., 2017). Efek samping utama dalam uji klinis melasma jarang dilaporkan. Efek samping lain yang terkait dengan penggunaan TA adalah ketidaknyamanan gastrointestinal ringan, hipomenore, ruam kulit alergik, alopesia, dan peningkatan ringan pada tingkat transaminase alanin. TA oral harus diresepkan dengan hati-hati dan hati-hati. Anamnesis terperinci harus diambil untuk setiap pasien untuk mengecualikan individu yang berisiko untuk komplikasi yang tidak diinginkan. (Grimes et al, 2019).

2.6. Metode Pengukuran

2.6.1. mMASI score

The Melasma Area and Severity Index (MASI) adalah pengukuran hasil terpenting yang umum digunakan dalam studi melasma, dan divalidasi 20 tahun setelah pertama kali dilaporkan. Proses validasi ini menghilangkan homogenitas sebagai bagian dari MASI, menghasilkan skor MASI yang dimodifikasi (mMASI). (Pandya AG, 2011).

Perhitungan skor mMASI dilakukan menurut derajat kegelapan kulit dan keterlibatan 4 area wajah. Angka-angka tersebut kemudian dimasukkan ke dalam persamaan, menghasilkan skor mMASI akhir.

2.6.2. Kromameter

Kromameter merupakan alat untuk mengukur warna kulit secara objektif dimana pantulan lampu xenon yang tegak lurus terhadap *probe* akan dianalisa pada panjang gelombang 450 nm, 560 nm, dan 600 nm menggunakan sistem L*a*b* ([Clarys dkk., 2000](#)). Parameter L* merepresentasikan kecerahan warna (nilai 100 untuk warna putih dan 0 untuk hitam), a* merepresentasikan spektrum merah-hijau (+60 untuk warna merah dan -60 untuk warna hijau), dan b* mengekspresikan spektrum warna kuning-biru (+60 untuk kuning dan -60 untuk biru) (Clarys dkk., 2000).

Dengan menggunakan parameter L* dan b*, skor *Individual Typology Angle* (ITA), yaitu suatu pendekatan untuk

mengklasifikasikan tipe kulit, dapat diperoleh melalui rumus berikut (Del Bino dan Bernerd, 2013):

$$ITA^\circ = [\text{arc tan}(L^* - 50)/b^*] \times 180/3.14159$$

Hasil dari sudut ITA dapat diklasifikasikan menjadi enam kelompok sebagai berikut:

Sudut ITA	Klasifikasi
$ITA^\circ > 55^\circ$	<i>Very light</i>
$41^\circ < ITA^\circ < 55^\circ$	<i>Light</i>
$28^\circ < ITA^\circ < 41^\circ$	<i>Intermediate</i>
$10^\circ < ITA^\circ < 28^\circ$	<i>Tan</i>
$-30^\circ < ITA^\circ < 10^\circ$	<i>Brown</i>
$ITA^\circ < -30^\circ$	<i>Dark</i>

Tabel 1. Klasifikasi kulit berdasarkan skor ITA

Validitas skor ITA telah diuji korelasinya dengan kandungan pigmen melalui metode pewarnaan Fontana-Masson, dimana terdapat hubungan yang signifikan antara kandungan melanin dan grup yang berbeda (Del Bino dkk., 2006).

Selain itu, nilai ΔE akan dihitung menggunakan rumus sebagai berikut (De Dormael dkk., 2019):

$$\Delta E = \sqrt{(\Delta L^2 + \Delta a^2 + \Delta b^2)}$$

Dimana hasil ΔE akan dibagi menjadi tiga kategori sebagai berikut (De Dormael dkk., 2019):

- *Nonperceptible* : 0.0–0.7
- *Perceptible* (dapat diidentifikasi oleh asesor terlatih) : 0.7–1.2
- *Perceptible* (dapat diidentifikasi oleh orang awam) : >1.2

2.6.3 Pemeriksaan ELISA

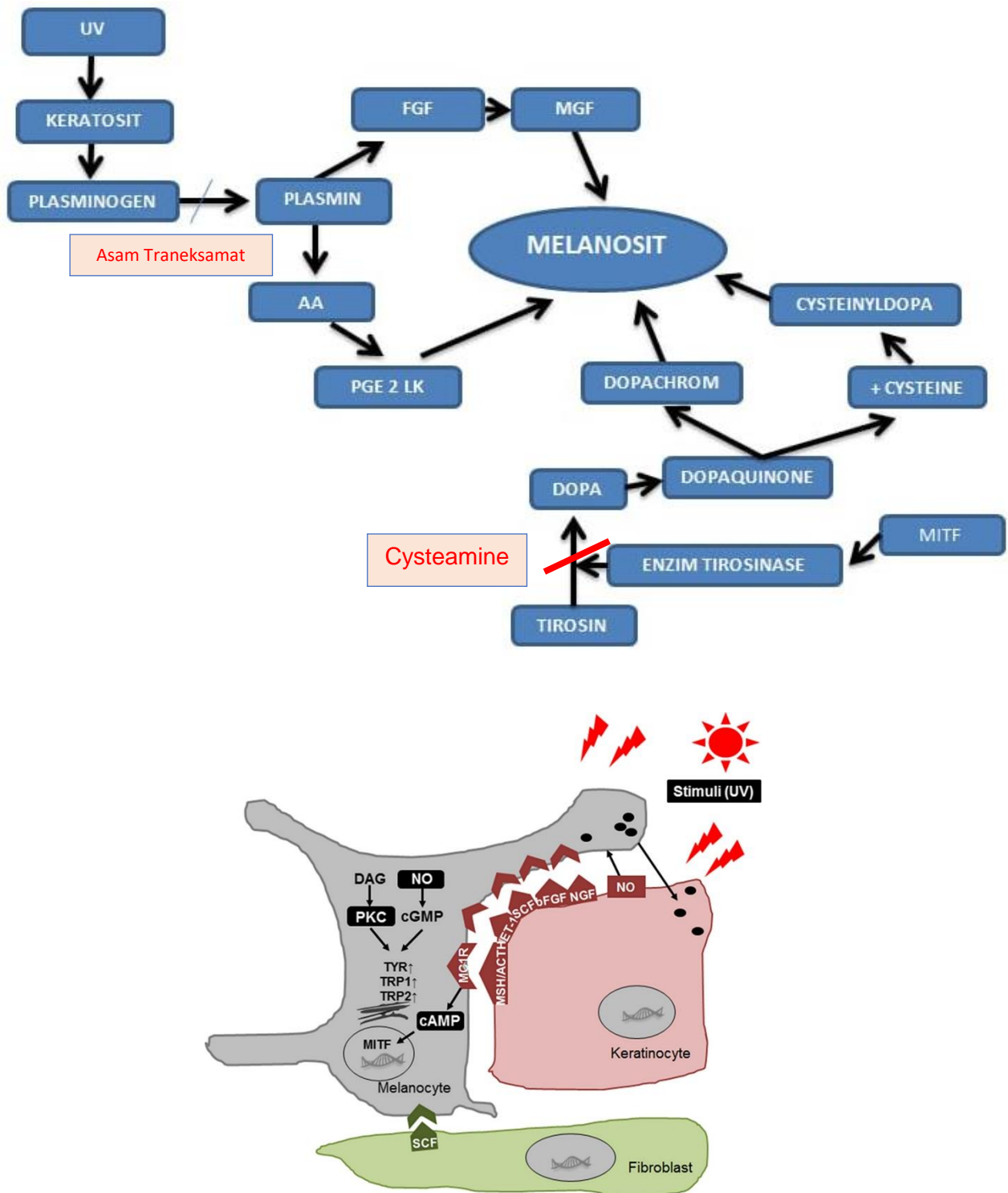
Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) adalah immunoassay berlabel yang dianggap sebagai standar emas immunoassay. Tes imunologi ini sangat sensitif dan digunakan untuk mendeteksi dan mengukur zat, termasuk antibodi, antigen, protein, glikoprotein, dan hormon.

Deteksi produk ini dilakukan dengan pengompleksan antibodi dan antigen untuk menghasilkan hasil yang terukur. Antibodi adalah sejenis protein yang diproduksi oleh sistem kekebalan tubuh individu.

Jenis protein ini memiliki daerah spesifik yang berikatan dengan antigen. Antigen adalah protein yang dapat berasal dari beberapa sumber asing dan, ketika terikat pada antibodi, menginduksi kaskade kejadian melalui sistem kekebalan tubuh.

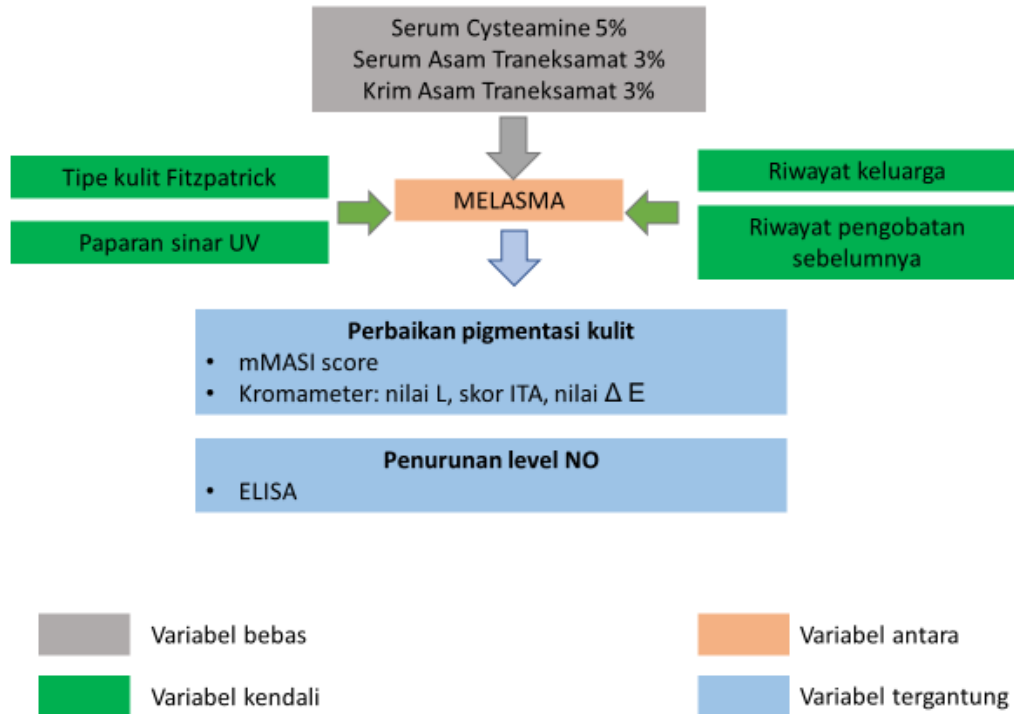
Interaksi ini digunakan dalam pengujian ELISA dan memungkinkan identifikasi antibodi protein spesifik dan antigen, dengan hanya sejumlah kecil sampel uji. Pemeriksaan ini dapat juga digunakan untuk mendeteksi secara kuantitatif *nitric oxide* (NO) secara akurat dalam serum atau plasma. (Mandy et al, 2020)

2.7. Kerangka Teori



Gambar 4. Gambaran Skematik melanogenesis yang diinduksi oleh rangsangan eksternal, terutama oleh radiasi UV.

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep