

KARYA AKHIR

**EFEKTIVITAS ASAM TRANEKSAMAT MENGGUNAKAN TEKNIK
INJEKSI INTRADERMAL DAN TEKNIK MICRONEEDLING PADA
MELASMA**

*THE EFFECTIVITY OF OF TRANEXAMIC ACID USING INTRADERMAL
AND MICRONEEDLING INJECTION TECHNIQUES IN MELASMA*

NURUL INDAH PRATIWI

C115192004



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**EFEKTIVITAS ASAM TRANEKSAMAT MENGGUNAKAN TEKNIK
INJEKSI INTRADERMAL DAN TEKNIK MICRONEEDLING PADA
MELASMA**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

NURUL INDAH PRATIWI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
DEPARTEMEN DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN THESIS

**EFEKTIVITAS ASAM TRANEKSAMAT MENGGUNAKAN TEKNIK
INJEKSI INTRADERMAL DAN TEKNIK MICRONEEDLING PADA
MELASMA**

**Disusun dan diajukan oleh:
NURUL INDAH PRATIWI
Nomor Pokok: C115192004**

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 3 Maret 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. dr. Asnawi Madjid, Sp.KK(K), MARS, FINSDV, FAADV
NIP: 195911091986101103

Pembimbing Anggota



Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP: 19660213 199603 1 001

Ketua Program Studi



Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP: 19660213 199603 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. DR. dr. Haerani Raszyd, M.Kes, Sp.PD, K-GH, FINASIM
NIP: 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nurul Indah Pratiwi
No. Stambuk : C115192004
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, 20 Februari 2023

Yang menyatakan



Nurul Indah Pratiwi

PRAKATA

Segala hormat, puji, dan syukur kepada Allah SWT, atas seluruh berkat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis saya yang berjudul “Efektivitas Asam Traneksamat mengguakan Teknik injeksi intradermal dan Teknik mikroneedling pada melasma”

Ucapan terima kasih saya kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk bisa menempuh pendidikan dokter spesialis di Departemen Ilmu Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Ucapan terima kasih saya haturkan kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan kepada Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV, selaku Kepala Program Studi Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sekaligus Pembimbing 2 tesis saya, dan juga kepada dr. Asnawi Madjid, Sp.KK(K), MARS, FINS DV, FAADV sebagai pembimbing 1 tesis saya, saya ucapkan banyak terima kasih atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat serta masukan selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Saya juga mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Arifin Seweng, MPH selaku pembimbing statistik saya serta kepada penguji I dan penguji 2 tesis saya, Prof. Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV dan dr. Widya Widita, Sp.KK(K), M.Kes, atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan dibalas berkat yang berkelimpahan dari Allah SWT.

Kepada yang terhormat seluruh guru-guru dan staf di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bimbingan dan kesabaran dalam mendidik saya hingga saat ini. Semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal bagi saya dalam melayani masyarakat di masa yang akan datang.

Ucapan terima kasih juga saya haturkan untuk orangtua saya; kepada ayah saya Alm. H.Muh Kasang, M.Si dan ibu saya Hj Nurfajri Wahab, serta suami saya dr. Dany Surya Putra, Sp.An-TI atas segala cinta, kasih sayang, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat dari saya lahir hingga sekarang. Kupanjatkan doa kepada Allah SWT agar senantiasa diberikan nikmat Kesehatan . Serta seluruh keluarga besar saya yang telah mendampingi saya serta memberikan semangat dan dukungan doa serta ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti dalam menyelesaikan tesis ini.

Kepada seluruh teman sejawat peserta Program Pendidikan Spesialis Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bantuan dan dukungannya. Terkhusus kepada saudara-saudara saya “Hi5”, dr.Nuril Ilmi, dr. Timothy, dr. Deisy Vania, dan dr Farah Eryanda serta seluruh senior dan 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 tapi telah membantu dalam proses penyelesaian tesis saya. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita semua.

Makassar, 20 Februari 2023

Nurul Indah Pratiwi

ABSTRAK

NURUL INDAH PRATIWI, *Efektivitas Asam Traneksamat Menggunakan Teknik Injeksi Intradermal dan Teknik Microneedling pada Melasma* (dibimbing oleh Asnawi Madjid dan Khairuddin Djawad).

Melasma adalah kelainan pigmentasi kulit kronis berulang yang muncul secara simetris dengan berbagai derajat yang memiliki dampak psikologis dan kualitas hidup pada pasien. Manajemen melasma telah menjadi isu kontroversial dalam dermatologi. *Tranexamic Acid* mencegah pigmentasi akibat radiasi pada melasma dengan mengganggu jalur plasminogen-plasmin. Penelitian ini bertujuan membandingkan hasil asam traneksamat menggunakan injeksi intradermal versus asam traneksamat dengan teknik *microneedling* dalam pengelolaan melasma.

Ini adalah uji coba terkontrol secara acak, studi wajah terpisah, menggunakan asam traneksamat sebagai pengobatan untuk melasma. Subjek penelitian berjumlah 24 orang wanita yang memenuhi kriteria inklusi. Wajah subjek dibagi menjadi dua sisi yang menerima injeksi intradermal asam traneksamat 4mg/ml di sisi kanan wajah, sedangkan sisi kiri menerima asam traneksamat dengan teknik *microneedling* selama 3 sesi dengan interval 4 minggu. Titik akhir primer adalah peningkatan kecerahan kulit wajah yang dihitung dengan menggunakan *chromameter*. Hasil setelah 12 minggu pengobatan. asam traneksamat menggunakan teknik injeksi intradermal menunjukkan peningkatan signifikan yang lebih tinggi dalam evaluasi kromameter dibandingkan dengan asam traneksamat menggunakan teknik *microneedling* selama fase tindak lanjut ($P < 0,001$). Nilai kecerahan rata-rata pada pipi kanan secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan nilai kecerahan pada pipi kiri ($p < 0,05$). Tidak ada efek samping yang signifikan yang diamati pada kedua sisi yang diobati. Penelitian ini menunjukkan keunggulan pengobatan asam traneksamat menggunakan injeksi intradermal dalam pengobatan melasma dibandingkan dengan teknik *microneedling*.

Kata kunci: asam traneksama, injeksi intradermal, *microneedling*



ABSTRACT

NURUL INDAH PRATIWI. *The Effectiveness of Tranexamate Acid Using Intradermal Injection and Microneedling Techniques in Melisma* (supervised by Asnawi Madjid and Khairuddin Djawad)

Melasma is a chronic recurrent skin pigmentation disorder that appears symmetrically to varying degrees that has a psychological impact and quality of life in patients. Management of melasma has been a controversial issue in dermatology. Tranexamic acid prevents radiation-induced pigmentation in melasma by interfering with the plasminogen-plasmin pathway. The aim of this research is to compare the results of tranexamic acid using intradermal injection versus tranexamic acid by microneedling technique in the management of melasma. This research was a randomized controlled trial, a separate face study, using tranexamic acid as a treatment for melasma. The research subjects were 24 women who met the inclusion criteria. Subject's face was divided into two sides which received intradermal injection of tranexamic acid 4mg/ml of the right side of the face, while the left side received tranexamic acid with microneedling technique for three sessions with an interval of four weeks. The primary end point was the increase in facial skin brightness which was calculated using chromameter. The results after 12 weeks of treatment, tranexamic acid using the intradermal injection technique show significantly higher improvement in chromameter evaluation compared to the one in tranexamic acid using the microneedling technique during the follow-up phase ($P < 0.001$). The average brightness value on the right cheek is significantly higher than the brightness value on the left cheek ($p < 0.05$). No significant side effects are observed on either side treated. This study shows the superiority of tranexamic acid treatment using intradermal injection in the treatment of melasma compared to the microneedling technique.

Keywords: tranexamic acid, intradermal injection, microneedling



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL

DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GRAFIK	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii

BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.5. Hipotesis penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Tipe Warna Kulit.....	6
2.2 Melanogenesis.....	9
2.3 Melasma.....	13
2.4 Agen Pencerah Kulit	16
2.5 Asam Traneksamat.....	17
2.5.1 Defenisi dan Struktur Kimia	17
2.5.2 Mekanisme Kerja	18
2.5.3 Aplikasi Asam Traneksamat dengan injeksi intradermal	21
2.5.4 Aplikasi Asam Traneksamat dengan microneedling	24
2.6 Metode Pengukuran.....	26
2.6.1 mMASI score	26
2.6.2 Kolorimetri (Chromameter)	27
2.7 Kerangka Teori.....	29
2.8 Kerangka Konsep.....	29
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	30
3.1. Desain Penelitian	30
3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian	30

3.3.	Populasi Penelitian	30
3.3.1	Populasi penelitian	30
3.3.2	Sampel Penelitian.....	30
3.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	30
3.4.1	Kriteria Inklusi	30
3.4.2	Kriteria Eksklusi	30
3.4.3	Kriteria <i>Drop out</i>	31
3.5.	Besar Sampel.....	31
3.6.	Variabel Penelitian	31
3.6.1	Variabel Bebas (Independen)	31
3.6.2	Variabel Terikat (Dependen).....	31
3.7.	Alat dan Bahan	31
3.8	Definisi Operasional	31
3.9	Prosedur Penelitian.....	32
3.10	Alur Penelitian	33
3.11	Pengolahan dan Analisis Data.....	33
3.12	Etik Penelitian	33
BAB VI.	HASIL DAN PEMBAHASAN	34
4.1.	Hasil Penelitian	34
4.2.	Pembahasan	38
BAB V.	KESIMPULAN DAN SARAN	42
5.1.	Kesimpulan	42
5.2.	Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	4s7

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Tipe Warna Kulit sesuai Klasifikasi Fitzpatrick.....	7
Tabel 2.1 Predisposisi Genetik.....	7
Tabel 2.6. Penentuan Skor mMASI	
Tabel 3. Reaksi pada paparan sinar matahari	8
Tabel 4 Tanning Habits.....	8
Tabel 5 Jenis Agen pencerah kulit	16

DAFTAR GRAFIK

Grafik 2.3.1 Persentase perubahan skor MASI pada pemberian asam traneksamat secara injeksi intradermal dibandingkan <i>microneedling</i>	23
--	----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Fenotipk warna kulit menurut Fitzpatrick	6
Gambar 2. Hubungan antara keratinosit dan melanosit	9
Gambar 3. Melanogenesis.....	10
Gambar 4. Sintesis feomelanin dan eumelanin	12
Gambar 5. Hasil Pemeriksaan lampu wood (kiri) dan dermoskop (cahaya terpolarisasi) pada lesi melasma yang terdapat pada regio os frontalis	15
Gambar 6. Struktur Kimia Asam Traneksamat.....	18
Gambar 7. Mekanisme Kerja asam traneksamat	19
Gambar 8. Patogenesis melasma dan peran asam traneksamat sebagai agen pencerah kulit	20
Gambar 9. Perbandingan efektivitas terapi asam traneksamat dengan diberikan injeksiintradermal dan <i>microneedling</i> dalam <i>split-face study</i> ...	22
Gambar 10. Konica Minolta <i>Chroma-meter</i> CR-400	25

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Warna kulit adalah keanekaragaman fenotipik dan fenomena polimorfisme dari gen manusia yang bervariasi antar populasi berdasarkan lokasi secara geografis dan temporal. Distribusi kulit yang lebih gelap tersebar di Afrika, Asia, Australia, dan Amerika Selatan. Perbedaan padawarna kulit didominasi oleh melanin, yaitu pigmen terletak di dasar epidermis dan diproduksi oleh melanosit (Deng and Xu, 2018). Sebuah studi dilakukan pada sejumlah 3.386 partisipan yang terbagi menjadi 1.021 ras berkulit putih, 576 ras Asia, 556 ras berkulit hitam, 245 ras Amerika natif, 342 ras latin, dan 564 multiras lainnya menemukan bahwa persebaran fenotip warna kulit berdasarkan Fitzpatrick beragam menjadi tipe I (4,6%), II (11,1%), III (18,1%), IV (22,2%), V (25%), dan VI (18,8%) (He *et al.*, 2014). Perbedaan jumlah, agregasi, dan ukuran dari melanosom dalam melanosit dan keratinosit berkontribusi pada perbedaan warna kulit akibat ras. Jumlah keseluruhan melanosit tiap individu sama, namun perbedaan berdasarkan penyebaran di lokasi anatomis, seperti kepala dan lengan bawah (Vashi and Kundu, 2013).

Pada populasi global, warna kulit berkaitan dengan hasil seleksi alam akibat garis lintang dan distribusi dari radiasi ultraviolet (UV). Populasi yang berada disekitar garis ekuator dan tropis memiliki kecenderungan kulit lebih gelap untuk melindungi dari radiasi UV yang dapat menyebabkan penurunan kadar asam folat (Deng and Xu, 2018). Fotolisis dari folat dan bentuk utamanya dalam serum, yaitu 5-metilhidrofolat, menyebabkan pembentukan stres oksidatif. Kadar folat yang rendah menyebabkan gangguan pada pembelahan sel, perbaikan DNA, melanogenesis, hingga pembentukan kanker kulit (Jablonski and Chaplin, 2010). Walaupun demikian, paparan sinar UVB juga diperlukan dalam panjang gelombang yang optimal untuk mengubah 7-dehidrokolesterol menjadi vitamin D3 di kulit, metabolisme tulang, mendukung sistem imun bawaan, proliferasi sel, dan fertilitas (Del Bino, Duval and Bernerd, 2018).

Penduduk Indonesia termasuk dalam ras Malanesia yang memiliki warna kulit sawo matang tipe IV-V menurut Fitzpatrick atau jarang terbakar dan selalu tan. Akan tetapi, perubahan pada nilai estetika membuat penduduk lebih menginginkan kulit menjadi putih seperti ras kaukasian (Eropa) (Prima Minerva, 2012). Kondisi hiperpigmentasi, seperti melasma, lentigo solaris, efelid, dan hiperpigmentasi pasca inflamasi dapat dihilangkan dengan produk kecantikan atau prosedur dermatologis (Baumann and Cosmetic, 2008).

Melasma adalah kondisi hipermelanosis yang cukup banyak ditemukan. Melasma

memiliki gambaran bercak kecokelatan tepi iregular dengan penyebaran simetris pada epidermis dan dermis yang mengenai sekitar wajah dan leher. Daerah yang terpajan sinar matahari, usia reproduktif, serta memiliki tipe kulit III dan IV menurut Fitzpatrick yang banyak ditemukan pada penduduk Indonesia, adalah faktor yang meningkatkan risiko terjadinya melasma. Sebuah studi dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama tahun 2012-2014 menemukan prevalensi melasma sebesar 5% atau 869 dari 17.525 pasien berkunjung ke Unit Rawat Jalan (URJ) Kulit dan Kelamin (Asditya and Sukanto, 2017). Kondisi ini menyebabkan gangguan kosmetik, sehingga memengaruhi penampilan fisik dan kualitas hidup pasiennya. Selain itu, melasma dan kelainan hiperpigmentasi lainnya dapat memicu gangguan psikologis seperti kecemasan, stres, dan rasa malu (Baumann and Cosmetic, 2008).

Oleh karena itu, berbagai modalitas tersedia untuk menangani hal tersebut. Perkembangan pigmentasi kulit dihambat melalui dua jalur utama, yaitu (1) menghambat tirosinase, sehingga menghambat pembentukan melanin, serta (2) mencegah pigmentasi yang dipicu oleh sinar UV, mencegah pembelahan dari *protease-activated receptors 2* (PAR-2), sehingga mengganggu transfer melanosom ke keratinosit (Baumann and Cosmetic, 2008). Agen depigmentasi juga bekerja meregulasi ambilan dan distribusi dari melanosom ke keratinosit, serta menghambat maturasi dari melanosom (Arbab and Eltahir, 2010). Contoh tirosinase inhibitor adalah hidrokuinon, vitamin C, asam kojik, arbutin, ekstrak *mulberry* dan ekstrak *licorice*. Sedangkan contoh penghambat PAR-2 adalah *soy* dan *niacinamide*. *Soy* memiliki efek ini karena mengandung *soybean trypsin inhibitor* (STI) dan *Bowman-Birk inhibitor* (BBI). Di sisi lain, agen eksfoliator, seperti AHA, BHA, dan retinoid, serta prosedur seperti mikrodermabrasi dan scrub wajah dapat meningkatkan *turnover* sel hingga melewati jumlah produksi dari melanin (Baumann and Cosmetic, 2008). Prosedur lain, seperti laser, mentransmisikan energi intensitas tinggi untuk menghancurkan melanin dalam kulit, akan tetapi tidak sebagai lini pertama karena risiko rasa tidak nyaman, bengkak, dan kemerahan (Arbab and Eltahir, 2010).

Asam traneksamat, yang merupakan derivat asam amino lisin dengan senyawa kimia *trans-4- aminomethyl cyclohexane carboxylic acid* adalah agen antifibrinolitik yang menghambat tempatkan lisin pada molekul plasminogen (Dashore and Mishra, 2017; Kaur, Bhalla and Sarkar, 2020). Indikasi penggunaan asam traneksamat adalah manajemen pendarahan, akan tetapi tidak meningkatkan parameter koagulasi lainnya, seperti jumlah platelet, *activated partial thrombo-plastin time* (aPTT), dan *prothrombin time* (PT), serta agen depigmentasi dalam sediaan topikal dan injeksi intradermal berbagai konsentersasi (Kaur,

Bhalla and Sarkar, 2020)

Keratinosit mensekresikan urokinase yang merupakan aktivator plasminogen, sehingga dapat meningkatkan aktivitas melanosit secara *in vitro*. Asam traneksamat bekerja sebagai agen pemutih kulit dan tatalaksana dari melasma melalui hambatan sistem aktivasi plasminogen ini. Selain itu, asam traneksamat juga menurunkan aktivitas melanosit tirosinase melalui hambatan produksi prostaglandin dan mengurangi faktor pertumbuhan yang berperan pada angiogenesis. Berbagai efek asam traneksamat ini tidak hanya menghilangkan hiperpigmentasi, namun juga dapat mencegah rekurensi, salah satunya rekurensi melasma (Kaur, Bhalla and Sarkar, 2020). Pemberian asam traneksamat oral memiliki efek samping sistemik, seperti muntah, diare, oligomenorrhea, berdebar-debar, hingga memicu kejadian kardiovaskular, seperti thrombo- emboli vena dan emboli paru pada beberapa kasus, oleh karena itu penting untuk menilai profil koagulasi sebelum dilakukan pemberian asam traneksamat. Administrasi topikal dan injeksi intradermal atau transdermal dinilai lebih aman bagi pasien (Soundarya and Srinivasan, 2020).

Pemberian asam traneksamat topikal 2-3% pertama kali oleh Maeda *et al* menunjukkan adanya penurunan jumlah melanin pada lapisan basal epidermis dibandingkan dengan vehikulum. Walaupun pemberian topikal memiliki efek samping sistemik yang minimal, keluhan gatal, terbakar, dan kemerahan ditemukan pada pasien yang menggunakan jangka panjang, sehingga menurunkan komplians pasien. Penggunaan asam traneksamat secara topikal menunjukkan hasil yang lebih baik jika dibandingkan dengan agen pencerah kulit lain, seperti hidrokuinon (Kaur, Bhalla and Sarkar, 2020). Studi uji klinis tersamar ganda terandomisasi pada 60 wanita dengan melasma menunjukkan bahwa pemberian asam traneksamat 5% topikal dua kali sehari selama 12 minggu memberikan hasil yang lebih baik dan efek samping (kemerahan dan iritasi kulit) minimal dibandingkan dengan hidrokuinon 2% topikal (Atefi *et al.*, 2017). Selanjutnya, berbagai studi dilakukan untuk menilai pemberian asam traneksamat melalui injeksi intralesi, namun studi tersebut menunjukkan bahwa dosis yang digunakan lebih rendah, sehingga metode lain seperti injeksi intradermal hingga terapi fisik seperti *microneedling* (transdermal) mulai banyak digunakan (Kaur, Bhalla and Sarkar, 2020).

Studi yang melakukan injeksi intradermal menggunakan sediaan 4 mg/ml selama 12 minggu terbukti dapat mencerahkan lesi hiperpigmentasi sebanyak 85% (Kaur, Bhalla and Sarkar, 2020). Studi lain membandingkan injeksi intradermal asam traneksamat konsentrasi 4 mg/ml dan 10 mg/ml dibandingkan dengan krim hidrokuinon 4% selama 12 minggu menunjukkan skor MASI (*Melasma Area and Severity Index*) lebih rendah dan tingkat

kepuasan pasien yang lebih tinggi pada kelompok asam traneksamat secara signifikan dibandingkan dengan krim hidrokuinon (Pazyar *et al.*, 2019).

Sedangkan *microneedling* (*DermaRoller*TM) adalah metode minimal invasif tanpa nyeri administrasi obat transdermal yang efektif untuk memperbaiki tekstur kulit dan meningkatkan kepuasan pasien. Pada sebuah studi *split-face*, administrasi asam traneksamat 0,5% secara *microneedling* menunjukkan hasil lebih baik dibanding sham (Kaur, Bhalla and Sarkar, 2020). Studi lain asam traneksamat dengan *microneedling* dalam 4 arah (horizontal, vertikal, diagonal kanan dan kiri) sebanyak 6 sesi dengan jarak antar kedua sesi 2 minggu menunjukkan penurunan dari hiperpigmentasi epidermal, melanofag dari dermis, serta penurunan antigen melanoma yang dikenali oleh sel T-1 (MART-1) (Saleh *et al.*, 2019).

Di Indonesia, aplikasi dari asam traneksamat didominasi oleh studi laporan kasus dengan hasil memuaskan pada injeksi intradermal (penurunan skor MASI 42,4%) dan *microneedling* atau mesoterapi, salah satunya dikombinasikan dengan nikotinamid (penurunan skor MASI 31,5- 57,4%) (Murlistyarini and Hidayah, 2019; Irfanti *et al.*, 2021). Akan tetapi, studi *split-face* membandingkan aplikasi asam traneksamat dengan injeksi intradermal dan *microneedling* di Indonesia masih belum ada. Oleh karena itu, peneliti bermaksud untuk membandingkan tingkat efektivitas asam traneksamat dengan metode berbeda (injeksi intradermal dan *microneedling*) secara *split-face* sebagai pilihan terapi melasma.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan efektivitas pemberian asam traneksamat 4mg/dl dengan metode injeksi intradermal dengan metode *microneedling* sebagai terapi melasma ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menilai dan membandingkan efektivitas dari pemberian asam traneksamat secara injeksi intradermal dan *microneedling* sebagai terapi melasma

1.3.2 Tujuan Khusus

Menilai dan membandingkan pigmen kulit menggunakan alat *chromameter* pada subyek penelitian sebelum perlakuan, 4 minggu, 8 minggu dan 12 minggu setelah pemberian asam traneksamat secara injeksi intradermal dan *microneedling*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Menambah ilmu pengetahuan mengenai efektivitas dari penggunaan asam traneksamat sebagai pilihan terapi terhadap melasma dengan pemberian injeksi intradermal dan *microneedling*.

1.4.2 Manfaat Klinis

Menambah aplikasi klinis penggunaan asam traneksamat di bidang dermatologi yang efektif untuk mencapai luaran lebih baik dengan efek samping minimal.

1.5 Hipotesis Penelitian

- Peningkatan nilai kecerahan kulit dengan menggunakan alat *chromameter* pada subyek penelitian setelah 4 minggu, 8 minggu dan 12 minggu pemberian asam traneksamat secara injeksi intradermal dibandingkan sebelum pemberian.
- Peningkatan nilai kecerahan kulit dengan menggunakan alat *chromameter* pada subyek penelitian setelah 4 minggu, 8 minggu dan 12 minggu pemberian asam traneksamat secara *microneedling* (*Dermaroller*TM) dibandingkan sebelum pemberian.
- Pemberian asam traneksamat secara *microneedling* (*Dermaroller*TM) lebih efektif sebagai terapi melasma dibandingkan secara injeksi intradermal.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tipe Warna Kulit

Warna kulit adalah keanekaragaman fenotipik dan polimorfisme gen manusia yang berbeda antar populasi sesuai dengan lokasi geografis, garis lintang, serta perbedaan paparan radiasi sinar matahari. Kulit lebih gelap didominasi pada daerah Afrika, Asia, Australia, dan Amerika Selatan dikarenakan letaknya dekat dari garis ekuator dan daerah tropis dengan tingkat radiasi ultraviolet tinggi (Del Bino, Duval and Bernerd, 2018; Deng and Xu, 2018). Faktor lain yang memengaruhi adalah konsumsi teh hijau mengandung antioksidan dan polifenol yang berefek pada peningkatan elastisitas kulit dan efek fotoprotektif terhadap sinar UV, sehingga dapat mengurangi risiko kulit menjadi lebih gelap (Kimball, 2008). Tipe warna kulit (*skin phototypes*) pertama kali diusulkan oleh Thomas B. Fitzpatrick pada tahun 1975 berdasarkan warna kulit dan respon terhadap sinar matahari sesuai dengan derajat apakah kulit terbakar (*burning*) atau menghitam (*tanning*) pada paparan pertama kali. Klasifikasi ini tergantung pada dua faktor utama, yaitu predisposisi genetik dan reaksi terhadap paparan sinar matahari dan kebiasaan berjemur. Faktor genetik juga berperan pada penampilan keseluruhan manusia, termasuk warna mata dan rambut. Paparan dan berjemur dibawah sinar matahari, seperti perilaku *sunbathing*, *artificial tanning*, dan *tanning cream* juga merupakan faktor penting yang harus dinilai saat mengevaluasi tipe warna kulit (Sachdeva, 2009).



Gambar 1. Fenotipk warna kulit menurut Fitzpatrick (Charlton *et al.*, 2020).

Penduduk Indonesia termasuk ras Malanesia yang memiliki warna kulit sawo matang tipe IV-V menurut Fitzpatrick atau jarang terbakar dan selalu tan. Akan tetapi, perubahan nilai estetika membuat penduduk lebih menginginkan kulit menjadi putih seperti ras kaukasian (Eropa) (Prima Minerva, 2012).

Tabel 1. Tipe warna kulit sesuai klasifikasi Fitzpatrick

Fototipe	Definisi	<i>Immediate Tanning</i>	<i>Delayed Tanning</i>	Warna Konstitutif*	UV-A MED (mJ/cm ²)	UV-B MED (mJ/cm ²)
I	Kulit putih, selalu terbakar sinar matahari, tidak bisa menjadi cokelat	(-)	(-)	Putih gading (<i>ivory white</i>)	20-35	15-30
II	Kulit putih, selalu terbakar, dapat menjadi cokelat dengan susah payah	(± hingga +)	(± hingga +)	Putih	30-45	25-40
III	Warna rata-rata, terkadang terbakar ringan, dapat menjadi cokelat	(+)	(+)	Putih	40-55	30-50
IV	Kulit cokelat muda, jarang terbakar, mudah menjadi cokelat	(++)	(++)	<i>Beige-olive, sedikit tanned</i>	50-80	40-60
V	Kulit cokelat, tidak pernah terbakar, sangat mudah kecokelatan	(+++)	(+++)	Cokelat moderat atau <i>tanned</i>	70-100	60-90
VI	Kulit hitam, sangat berpigmen, tidak pernah terbakar, sangat mudah kecokelatan	(+++)	(+++)	Cokelat kehitaman hingga hitam	100	90-150

*Warna pada kulit yang tidak terpapar sinar matahari, contohnya di daerah bokong (*buttock skin*)

Referensi: Sachdeva, S. (2009) 'Fitzpatrick skin typing: Applications in dermatology', *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 75(1), pp. 93–96.

Tabel 2. Predisposisi genetik

Penilaian	0	1	2	3	4
Apakah warna dari mata anda?	Biru muda, abu, hijau	Biru, abu, atau hijau	Biru	Cokelat tua	Hitam kecokelatan
Apakah warna natural dari mata anda?	<i>Sandy red</i>	Pirang	<i>Chestnut</i> atau pirang gelap	Cokelat tua	Hitam
Apakah warna kulit di area tidak terpapar cahaya matahari?	Kemerahan	Sangat pucat	Pucat dengan <i>beige tint</i>	Cokelat muda	Cokelat tua
Apakah memiliki <i>freckles</i> di area tidak terpapar matahari?	Banyak	Beberapa	Beberapa	Insidental	Tidak ada

Total skor untuk predisposisi genetik adalah 0-16

Referensi: Sachdeva, S. (2009) 'Fitzpatrick skin typing: Applications in dermatology', *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 75(1), pp. 93–96.

Tabel 3. Reaksi pada paparan sinar matahari

Penilaian	0	1	2	3	4
Apakah yang terjadi saat terpapar sinar matahari dalam jangka waktu yang lama?	Kemerahan nyeri, melepuh, terkelupas	Melepuh dan terkelupas	Terbakar, terkadang diikuti dengan terkelupas	Jarang terbakar	Tidak pernah terbakar
Bagaimanakah derajat perubahan kulit hingga menjadi kecokelatan?	Sulit atau tidak sama sekali	Kecokelatan sangat muda	Kecokelatan	Sangat mudah kecokelatan	Berubah kecokelatan sangat cepat
Apakah kulit berubah menjadi kecokelatan dalam beberapa jam setelah terpapar sinar matahari?	Tidak pernah	Jarang	Terkadang	Sering	Selalu
Bagaimanakah reaksi wajah terhadap paparan sinar matahari?	Sangat sensitif	Sensitif	Normal	Sangat resistant	Tidak ada masalah

Total skor untuk paparan sinar matahari adalah 0-16

Referensi: Sachdeva, S. (2009) 'Fitzpatrick skin typing: Applications in dermatology', *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 75(1), pp. 93–96

Tabel 4. *Tanning habits*

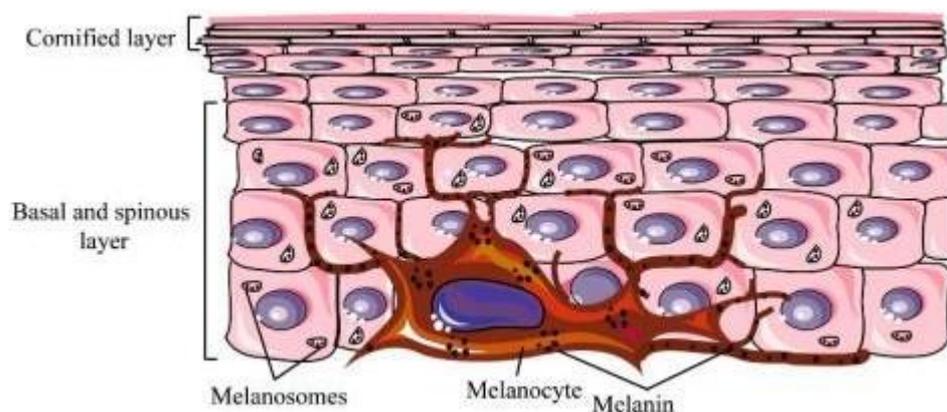
Penilaian	0	1	2	3	4
Kapan terakhir terpapar sinar matahari (atau sinar matahari buatan lampu dan krim penghitam kulit)?	>3 bulan lalu	2-3 bulan lalu	1-2 bulan lalu	<1 bulan lalu	<2 minggu lalu
Apakah mengekspos area tersebut untuk terpapar sinar matahari?	Tidak pernah	Hampir tidak pernah	Terkadang	Sering	Selalu

Total skor untuk *tanning habits* adalah 0-8

Referensi: Sachdeva, S. (2009) 'Fitzpatrick skin typing: Applications in dermatology', *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 75(1), pp. 93–96

2.2 Melanogenesis

Melanoblas adalah sel prekursor berasal dari krista neuralis yang bersifat pluripoten bermigrasi melalui mesenkim selama embriogenesis menuju lapisan epidermis kulit dan folikel rambut. Sel ini terbentuk akibat berbagai jalur persinyalan yang menyebabkan perpindahan secara dorsolateral (Mello *et al.*, 2016; Suryaningsih, 2020). Selain itu, perpindahan juga terjadi secara ventral terutama pada pembentukan sel Schwann dalam kulit (Suryaningsih, 2020). Melanosit merupakan sel dendritik yang termasuk dalam lapisan neuroektodermis. Melanosit terdapat pada lapisan koroid mata, telinga bagian dalam, tulang, jantung, dan otak. Melanosit yang terletak di lapisan basal akan memproduksi melanin di dalam melanosom yang dipindahkan menuju keratinosit, seperti pada gambar 2 (Mello *et al.*, 2016).



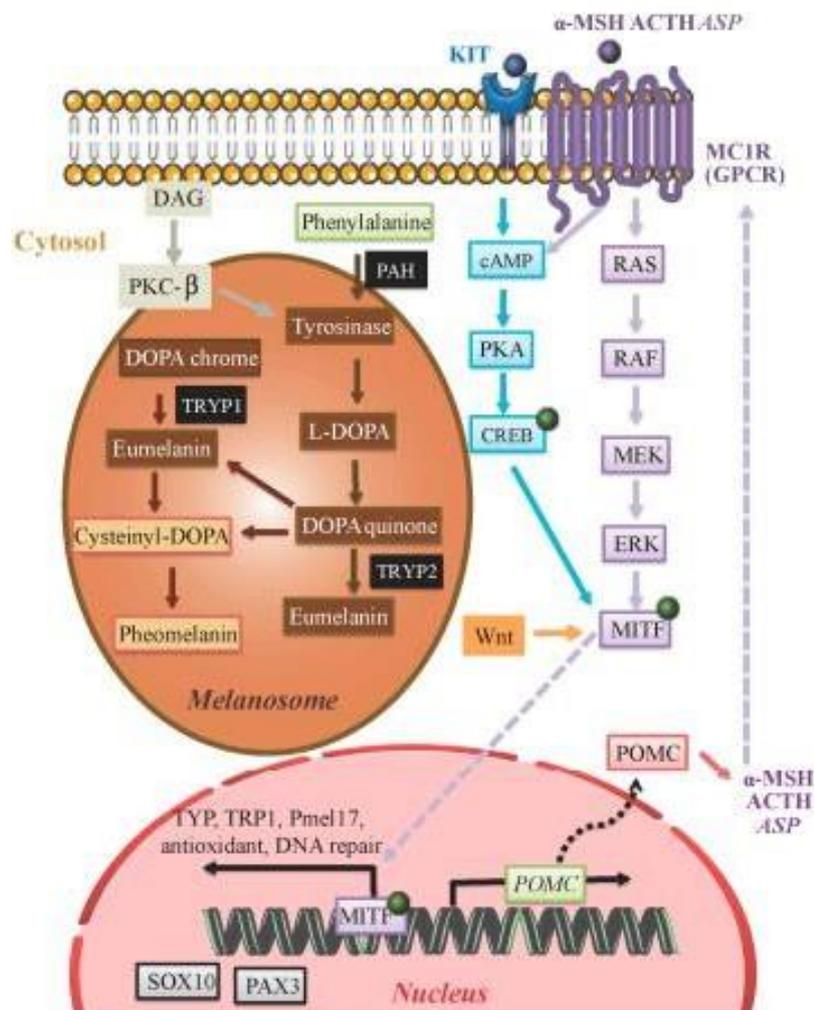
Gambar 2. Hubungan antara keratinosit dan melanosit (Mello *et al.*, 2016).

Melanin adalah pigmen yang berperan dalam menentukan warna kulit. Melanin memiliki dua bentuk utama, yaitu feomelanin (kuning-kemerahan) yang ditemukan pada orang berkulit cerah dan eumelanin (hitam-kecokelatan) yang ditemukan pada orang berkulit gelap (Del Bino, Duval and Bernerd, 2018; Deng and Xu, 2018). Absorpsi cahaya oleh melanin berperan sebagai perlindungan pada fotoreseptor, termoregulasi, kamuflasi, dan tampilan pewarnaan. Melanin juga merupakan kelator dan komponen yang menangani stres oksidatif (Mello *et al.*, 2016).

Melanogenesis tidak hanya berfokus pada peningkatan jumlah melanin, namun juga berperan dalam pembentukan ikatan dengan sel kulit lainnya. Salah satu contohnya adalah hubungan antar melanosit interfolikular pada tautan epidermis dan dermis melalui dendritnya hingga melibatkan 40 keratinosit, membentuk *epidermal melanin unit*. Pigmen melanin

disintesis dalam organel khusus disebut melanosom. Perbedaan warna kulit tidak hanya melibatkan densitas melanin, namun juga jumlah, ukuran, distribusi, dan alur melanosom dalam epidermis. Faktor lainnya terkait perbedaan warna kulit adalah jumlah keratinosit (Del Bino, Duval and Bernerd, 2018; Deng and Xu, 2018).

Perbedaan ini ditentukan faktor genetik serta dipengaruhi oleh faktor intrinsik dan ekstrinsik lainnya, seperti perubahan hormonal, reaksi inflamasi, usia, dan tingkat paparan terhadap radiasi ultraviolet (Mello *et al.*, 2016).



Gambar 3. Melanogenesis (Mello *et al.*, 2016).

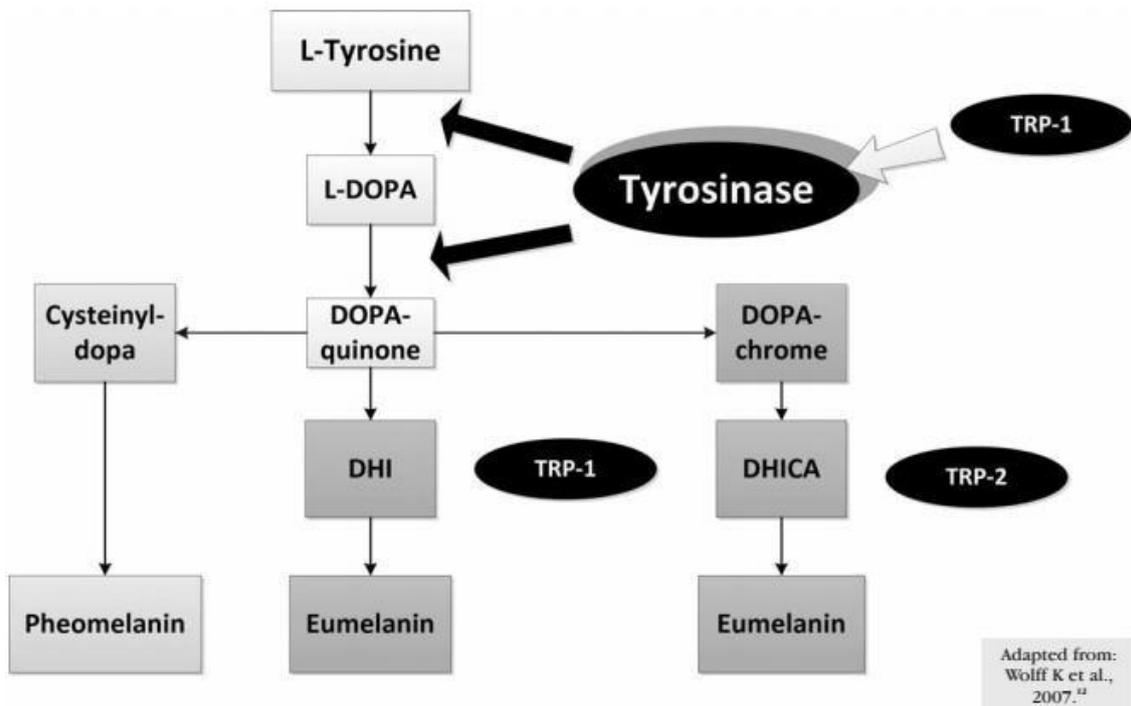
Keterangan: Eumelanin dan feomelanin disintesis dalam melanosom yang berada di melanosit melalui berbagai reaksi yang dikatalisis enzim melanogenesis spesifik (ditandai oleh warna hitam). Produksi enzim ini dipengaruhi oleh faktor transkripsi MITP yang aktivitasnya diregulasi oleh berbagai persinyalan seperti PKC (warna cokelat), cAMP (warna biru), MEK (warna ungu), dan WNT (warna oranye). PKC=Protein Kinase C, cAMP=cyclic

AMP, MEK=MAPK/ERK Kinase, WNT=Wingless-related intergration site, SCF=Stem Cell Factor, MC1R=Melanocyte-specific Melanocortin-1 Receptor, α -MSH= α -Melanocyte Stimulating Hormone, ACTH=Adrenocorticotropic Hormone, ASP= Agonist Stimulating Protein.

Melanosom adalah organel intra-sitoplasmik berfungsi sebagai kompartemen untuk sintesis, penyimpanan, dan perpindahan dari pigmen melanin. Melanosom memiliki sifat yang serupa dengan lisosom. Pembentukan melanosom terdiri atas 4 fase, antara lain (Suryaningsih, 2020):

- Fase I: premelanosom adalah titik kecil atau vesikel dengan matriks amorfik
- Fase II: melanosom mulai memiliki bentuk yang jelas, struktur dari matriks fibril mulai terbentuk, tirosinase sudah terdeteksi namun sintesis melanin belum terjadi, pada fase ini feomelanosom mulai mensintesis melanin namun tidak eumelanosom
- Fase III: produksi melanin mulai terjadi dan terdeposisi di protein fibril. Feomelanosom tetap melanjutkan proses sintesis, di sisi lain, eumelanosom mulai mensintesis melanin
- Fase IV: feomelanosom dan eumelanosom telah terisi oleh pigmen, pada fase ini tidak ada aktivitas dari tirosinase dan melanosom siap ditranspor ke keratinosit

Enzim utama yang berperan dalam melanogenesis adalah tirosinase (TYR) yang memediasi proses pertama sintesis melanin, yaitu hidroksilasi asam amino tirosin menjadi senyawa L-3,4- dihidroksifenilalanin (DOPA) dan dilanjutkan proses oksidasi membentuk DOPAquinone. DOPAquinone kemudian berinteraksi dengan asam amino sistein untuk memproduksi senyawa 5-S-sisteinildopa (5SCD) dan 2-S-sisteinildopa (2SCD). Sisteinildopa akan teroksidasi DOPA-quinone untuk membentuk intermediet benzothiazine dan selanjutnya mengalami polimerisasi secara bertahap membentuk pigmen feomelanin. Pada saat asam amino sistein masuk ke dalam melanosom, DOPAquinone akan bereaksi membentuk 5,6-dihidroksindole (DHI) dan 5,6-di- hidroksindole-2-asam karboksilat (DHICA) melalui DOPochrome. Produksi DHICA diakse- lerasi oleh DOPochrome tautomerase (DCT) atau disebut dengan protein 2-tirosinase (TRP2) atau ion tembaga. DHI kemudian akan teroksidasi kembali oleh protein 1-tirosinase (TRP1) untuk membentuk polimer dari eumelanin. Pigmen eumelanin memiliki efek fotoprotektif dengan membatasi penetrasi radiasi ultraviolet dalam epidermis serta mengurangi produksi dari stres oksidatif atau radikal bebas. Efek ini berkebalikan dengan feomelanin yang memperburuk kerusakan sel (Del Bino, Duval and Bernerd, 2018).



Gambar 4. Sintesis feomelanin dan eumelanin (Ferreira, Magina and Moura, 2013)

Melanosom merupakan tempat sintesis melanin mengalami empat tahapan maturasi dimulai pembentukan matriks internal oleh protein struktural Pmel17 (gp100) sebagai respon stimulus premelanosom sferis dan perinuklear (tahap I). Selanjutnya pembentukan organel lengkap dari melanosom mengandung serat matriks namun belum memiliki melanin (tahap II). Pada tahap III dan IV, aktivitas tirosinase maksimal dan deposisi melanin terjadi di sepanjang matriks, kemudian dilanjutkan kondisi penuhnya melanin dalam organel tersebut sehingga aktivitas daritirosinase berhenti. Proses ini juga berbeda antara kulit hitam dan putih, dimana melanosom cenderung lebih asam pada kulit putih, sehingga aktivitas enzim tirosinase lebih rendah. Enzim tirosinase (TYR), TRP1, dan DCT juga berperan sebagai agen bioregulator fungsi melanosit contohnya dalam hal proliferasi (Del Bino, Duval and Bernerd, 2018).

Regulasi hormonal sintesis melanin dilakukan oleh hormon agonis *α-melanocyte-stimulating- hormone* (α -MSH) dan *adrenocorticotropic hormone* (ACTH), serta protein antagonis *Agouti signaling protein* (ASIP). Regulasi ini dilakukan melalui *melanocortin-1-receptor* (MC1R) yaitu reseptor terikat protein G yang berperan dalam menentukan perubahan sintesis eumelanin dan feomelanin dalam melanosom. Ikatan MC1R dengan agonis akan mengaktifasi adenilil siklase, terjadi peningkatan cAMP intraselular, aktivasi protein kinase A, terjadi transkripsi dari *microphthalmia-association transcription factor* (MITF), sehingga peningkatan aktivitas enzim tirosinase menghasilkan eumelanin. Ikatan ASIP dengan MC1R

memicu produksi dari feomelanin (Del Bino, Duval and Bernerd, 2018).

Mekanisme transpor melanosom secara teoritis dibagi menjadi 3 cara, antara lain melalui (1) inokulasi langsung ke dalam keratinosit melalui membran nontubular dari filopoda melanosit,

(2) jalur fagositik dimana melanosit akan mensekresikan melanosom lalu akan ditelan oleh keratinosit, serta

(3) sitofagositik parsial dimana pembentukan melanosom terjadi di bagian ujung dari dendrit melanosit yang kemudian ditransfer menuju keratinosit yang lokasinya berdekatan dengan dendrit tersebut (Suryaningsih, 2020).

Mekanisme molekular bagaimana melanosom ditranspor dari melanosit ke keratinosit masih dalam investigasi, namun hipotesis saat ini sebagai berikut (Suryaningsih, 2020):

- *Pigment bubbles* yang terdiri atas beberapa melanosom dan mitokondria mulai terbentuk di bagian filopodia dari sel dendritik melanosit yang kemudian akan dilepaskan menuju ruang matriks ekstraselular
- *Pigment bubbles* kemudian akan ditangkap oleh mikrovili pada keratinosit yang bergabung dengan *protease-activated receptor-2* (PAR-2)
- Terjadi degradasi *pigment bubbles* dan melanosom akan dilepaskan menuju sitosol dari keratinosit untuk mencapai perinukleus

2.3 Melasma

Melasma berasal dari bahasa Yunani “melas” dengan arti hitam. Melasma merupakan penyakit yang ditandai oleh gangguan melanogenesis yang bersifat terlokalisasi, kronik, dan didapat dengan predileksi di daerah superior bibir, bagian sekitar hidung, dagu, dahi (frontal), dan areatulang belakang servikal. Melasma dapat terjadi pada seluruh etnis dan ras dengan prevalensi tertinggi pada kelompok ras dengan kulit paling terpigmentasi (Aditya *et al.*, 2020). Melasma paling banyak ditemukan di daerah yang terpapar sinar matahari, ditandai oleh adanya makulahiperpigmentasi yang terdistribusi simetris (Bhattacharai *et al.*, 2021).

Melasma memiliki prevalensi yang berbeda-beda di dunia sekitar 1,5-33,3%. Prevalensi pada ibu hamil meningkat hingga 50-70% (Suryaningsih, 2020). Sebuah studi yang dilakukan di Nepal pada tahun 2015-2016 menemukan bahwa prevalensi sebesar 10% didominasi usia 20- 56 tahun dengan usia terdiagnosis rata-rata pada 30,83±7,45 tahun (Bhattacharai *et al.*, 2021). Studi yang dilakukan di Asia Tenggara menemukan bahwa prevalensi melasma sekitar 0,25- 4% dan merupakan kelainan pigmentasi kulit terbanyak di India. Usia terdiagnosis paling banyak pada kelompok 30-39 tahun (47,1%) (Qazi, Dogra and Dogra, 2017). Mayoritas pasien memiliki fenotip kulit tipe IV (48,3%) dan tipe V (40,7%) (Sarkar *et al.*, 2019). Studi

oleh Suryaningsih *et al* pada tahun 2016-2017 di RSUP dr Sardjito Yogyakarta mendapati bahwa seluruh pasien memiliki tipe kulit IV dengan usia rata-rata $40,6 \pm 6,45$ tahun, usia termuda 29 tahun dan tertua 58 tahun (Suryaningsih, 2020).

Prevalensi dari melasma lebih tinggi pada perempuan dengan perbandingan 21:1 laki-laki. Perbandingan ini meningkat hingga 39:1 pada populasi di Singapura dan Brazil. Hal ini juga ditemukan di bagian Asia Pasifik. Sebuah studi di India menemukan prevalensi melasma padaperempuan 85% dengan kelompok usia terbanyak 20-29 tahun di bagian utara dan timur, 40- 49 tahun pada bagian selatan, dan 30-39 tahun pada bagian barat. Usia rata-rata pasien saat terdiagnosis melasma adalah 38 tahun (Sarkar *et al.*, 2019; Aditya *et al.*, 2020). Sebuah studi yang dilakukan di RSCM tahun 2011 menunjukkan prevalensi melasma sebesar 18,1% dari 3.763 kunjungan dengan perbandingan menurut jenis kelamin sebesar 98,4% perempuan dan 1,6% laki-laki. Melasma memiliki dampak negatif terhadap kualitas hidup pasien, mengganggu kesehatan mental dan interaksi sosial dari pasien, karena menyebabkan rasa malu, tingkat kepercayaan diri yang rendah, merasa tidak puas dan menghindari aktivitas di luar rumah. Pada beberapa kasus, pasien memiliki ide bunuh diri akibat melasma (Aditya *et al.*, 2020).

Penyebab pasti dari melasma masih belum diketahui, namun terdapat faktor-faktor pencetus, seperti paparan sinar matahari, kehamilan, penggunaan kontrasepsi oral dan steroid, konsumsi beberapa jenis makanan, tumor ovarium, parasit pada saluran pencernaan, hepatopati, terapi penggantian hormon, penggunaan kosmetik dan obat fotosensitif, tindakan prosedur dan proses inflamasi pada kulit, kejadian membuat stres, dan kerentanan faktor genetik (Handel, Miot and Miot, 2014). Sekitar 40% pasien memiliki predisposisi genetik (Tzouveka, 2015). Sebuah studi yang melibatkan 324 pasien dari 9 rumah sakit di dunia menunjukkan bahwa 48% pasien dengan melasma memiliki riwayat keluarga dengan dermatosis dan 97% diantaranya *first-degree relatives*. Salah satu gen yang diduga berperan menurut studi di Korea Selatan adalah penurunan transkripsi dari H10 yang berperan dalam melanogenesis dan perpindahan melanin menuju keratinosit.

Penggunaan tabir surya dengan tingkat proteksi tinggi dapat mengurangi angka kejadian melasma hingga 50% pada populasi umum dan 90% pada ibu hamil. Hormon yang berperan pada pembentukan melasma adalah estrogen dan progesterin. Estrogen berperan pada reseptor intranuklear yang menginduksi ekspresi MC1R dan PDZK1 (gen transkripsi enzim tironase) sehingga memicu melanogenesis (Handel, Miot and Miot, 2014). Hormon progesteron meningkatkan kadar MSH. Pada kasus lain, kadar estrogen rendah dan LH tinggi pada disfungsi ovarium juga memicu melasma idiopatik (Tzouveka, 2015).

Presentasi klinis dari melasma adalah makula hiperpigmentasi dengan kontur yang irregular dan memiliki batas tegas. Berdasarkan penyebarannya, melasma dibagi menjadi 2 jenis, yaitu sentrofasial dan perifer. Pada tipe sentrofasial lesi didominasi pada bagian tengah wajah, seperti area glabellar, frontal, nasal, zigomatikum, bagian atas bibir, dan dagu. Pada tipe perifer lesi didominasi pada bagian fronto-temporal, pre-aurikular, dan mandibula. Pada beberapa kasus terdapat lesi diluar wajah, misalnya pada daerah leher. Penyebaran lesi diluar wajah adalah simetris. Bagian lain yang menjadi predisposisi melasma adalah lengan, daerah



sternum, dan daerah punggung. Proporsi terbanyak penyebaran melasma adalah sentrofasial (51,7%) diikuti oleh tipe campuran (43,4%) pada sebuah studi yang dilakukan di Brazil. Hasil serupa didapatkan pada studi di India dan Tunisia (Handel, Miot and Miot, 2014).

Gambar 5. Hasil pemeriksaan lampu Wood (kiri) dan dermoskopi (cahaya terpolarisasi) pada lesi melasma yang terdapat di regio os frontalis (Handel, Miot and Miot, 2014)

Penegakkan diagnosis melasma adalah secara klinis dengan diagnosis banding seperti *freckles*, *solar lentigo*, melanoderma toksik, hiperpigmentasi pasca inflamasi, *Riehl's melanosis*, melanosis akibat gesekan, lupus eritematosus kutan, serta okronosis (endogen dan eksogen). Pemeriksaan dengan lampu Wood (340-400 nm) dapat menunjukkan perbedaan pigmentasi pada area terkena, dimana melasma menunjukkan intensitas yang lebih tinggi dan memiliki respon baik pada pengobatan topikal. Dermoskopi (6-400x) menunjukkan hasil berbeda, seperti komponen vaskular (komponen utama), intensitas dan regularitas yang mencerminkan densitas dan lokasi melanin (warna coklat gelap dan batas tegas jika terletak pada stratum korneum, warna coklat terang dan batas irregular jika terletak pada lapisan bawah epidermis, sedangkan warna biru keabuan jika terletak di lapisan dermis) (Handel, Miot and Miot, 2014).

Tingkat keparahan melasma pada wajah dapat dinilai menggunakan kolorimetri, meksametri, dan MASI (*Melasma Area and Severity Index*). Kolorimetri akan dibahas pada

sub-bab lain. Meksametri menggunakan sumber monokromatik tunggal untuk menilai intensitas pantulan pada permukaan. Sedangkan MASI digunakan untuk mengevaluasi tingkat keparahan di wajah menggunakan faktor area yang terkena (A), hiperpigmentasi (D), dan homogenitas pigmentasi(H). Pengukuran MASI membagi wajah menjadi 4 bagian, antara lain kening (F), regio malar kanan dan kiri (MR dan ML), serta dagu (C). Melasma ditatalaksana dengan berbagai agen pencerah kulit yang akan dibahas pada sub-bab selanjutnya (Handel, Miot and Miot, 2014).

2.4 Agen Pencerah Kulit

Agen pencerah kulit menjadi kebutuhan terutama pada penatalaksanaan kelainan pigmen kulit yang menyebabkan gangguan estetika dan kualitas hidup pasien. Agen pencerah kulit diberikan melalui krim, *lotions*, sabun, dan injeksi. Tingkat penggunaan agen pencerah kulit meningkat pada negara-negara yang terdampak cuaca dan paparan sinar matahari (Hameed Gatea, 2020). Agen pencerah kulit dan turunannya terangkum dalam tabel 5 (Soyata and Chaerunisaa, 2021).

Tabel 5. Jenis agen pencerah kulit (Soyata and Chaerunisaa, 2021)

Golongan	Agen Pemutih	Mekanisme
Turunan hidrokuinon	<i>Hydroquinone</i> (HQ) <i>Hydroquinone Monomethyl Ether</i> (HQMM) <i>Hydroquinone Monoethyl Ether</i> (HQME) <i>Hydroquinone Monobenzyl Ether</i> (HQMB) <i>Resorcinol</i> (RS) Arbutin (ARB)	Menghambat tirosinase
Turunan retinoid	<i>Retinoic Acid</i> atau <i>Tretinoin</i> (RA) <i>Retnyl Palmitate</i> (RP)	Menghambat transkripsi dan kerja tirosinase, serta penggantian epidermal
Turunan asam askorbat	<i>Ascorbic Acid</i> (AA) <i>Ascorbyl Palmitate</i> (AP) <i>Ascorbyl Dipalmitate</i> (ADP) <i>Ascorbyl Stearate</i> (AS) <i>Magnesium Ascorbyl Phosphate</i> (MAP) <i>Sodium Ascorbyl Phosphate</i> (SAP) <i>Ascorbyl Glucoside</i> (AG)	Penggantian epidermal, penangkap radikal bebas
Lainnya	<i>Kojic Acid</i> (KA) <i>Kojic Dipalmitate</i> (KDP) <i>Azelaic Acid</i> (AZA) <i>Niacinamide</i> (NC)	Menghambat tirosinase, anti-inflamasi

Mekanisme kerja dari agen pencerah kulit antara lain melalui gangguan enzim

tirosinase dan enzim melanogenesis lain dengan aktivitas katalitik, gangguan transpor melanosom ke keratinosit, serta akselerasi pergantian epidermis dan deskuamasi. Agen pencerah kulit yang bekerja pada tirosinase dan enzim melanogenesis lain adalah hidrokuinon, monobenzylether, arbutin dan deoksiarbutin, mequinol, asam kojik, asam azelaic, asam gentisic, agen mirip flavonoid, *N-Acetyl-4-S-Cysteaminylphenol* (NCAP), hidrokstilbene, *licorice extract*, agen antioksidan dan redoks, vitamin C (asam askorbat), dan alfa-tokoferol. Vitamin C berperan sebagai penangkap radikal bebas, seperti steroid topikal dan *glycyrrhethinic acid* (Ebanks, Wickett and Boissy, 2009; Couteau and Coiffard, 2016).

Agen pencerah kulit yang bekerja mengganggu transpor melanosom ke keratinosit, antara lain niasinamid, *centaureidin* dan *methylphiopogonanone B*, serta lektin dan neoglikoprotein. Agen pencerah kulit bekerja dalam akselerasi pergantian epidermis dan deskuamasi, antara lain *alfa-hydroxyacids* (AHA), asam salisilat, asam linoleat, dan retinoid (Ebanks, Wickett and Boissy, 2009).

Mekanisme kerja lain dari agen pencerah kulit antara lain (1) interaksi dengan tembaga, contoh pada asam askorbat dan asam kojik, (2) stimulasi *turnover* dari keratinosit, contoh pada asam glikolat dan retinoid, (3) hambatan maturasi dari melanosom, contoh pada arbutin dan deoksi- arbutin, (4) hambatan *protease-activated receptor 2* (PAR-2), contoh pada *soybean trypsin inhibitor*, serta (5) oksidasi dan penghancuran melanin seperti *lignin peroxidase*. Penderita melasma dan gangguan pigmentasi juga menggunakan produk kosmetika untuk menutupi lesi. Modalitas terapi lain yang dilakukan adalah terapi fisik, seperti *chemical peeling*, dermabrasi, dan terapi laser yang menjadi lini kedua dan ketiga (Vashi and Kundu, 2013).

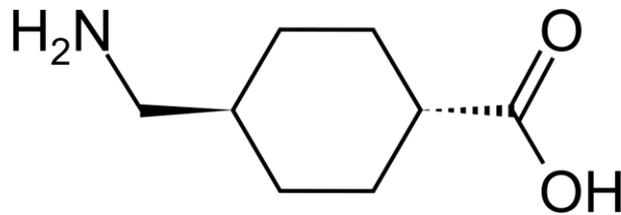
2.5 Asam Traneksamat

2.5.1 Definisi dan Struktur Kimia

Asam traneksamat (*trans-4-aminomethyl cyclohexane-1-carboxylic acid*) bersama dengan ϵ - *aminocproic acid* (ϵ -ACA) adalah kedua senyawa sintesis yang pertama kali dipatenkan oleh

S. Okamoto pada tahun 1957. Asam traneksamat bersifat 7 kali lebih poten dibandingkan ACA (Ng, Jerath and Wasowicz, 2015; Gadre and Stoller, 2017). Asam traneksamat merupakan analog lisin berperan sebagai anti-fibrinolitik yang bekerja menghambat aktivasi plasminogen menjadi plasmin, serta dalam konsentrasi tinggi memblokir plasmin, sehingga menghambat disolusi dan degradasi dari klot pembekuan darah (Ng, Jerath and Wasowicz, 2015). Asam traneksamat memblokir situs ikatan lisin di molekul plasminogen (Dashore and Mishra, 2017).

Asam traneksamat memiliki waktu paruh 2-11 jam dengan waktu yang dibutuhkan untuk mencapai konsentrasi maksimal selama 2,5 jam. Asam traneksamat tidak dimetabolisme oleh tubuh, 95% obat ini diekskresikan melalui ginjal sehingga membutuhkan penyesuaian dosis pada pasien dengan penyakit ginjal kronik (Gadre and Stoller, 2017).



Gambar 6. Struktur kimia asam traneksamat (Ashfaq *et al.*, 2014).

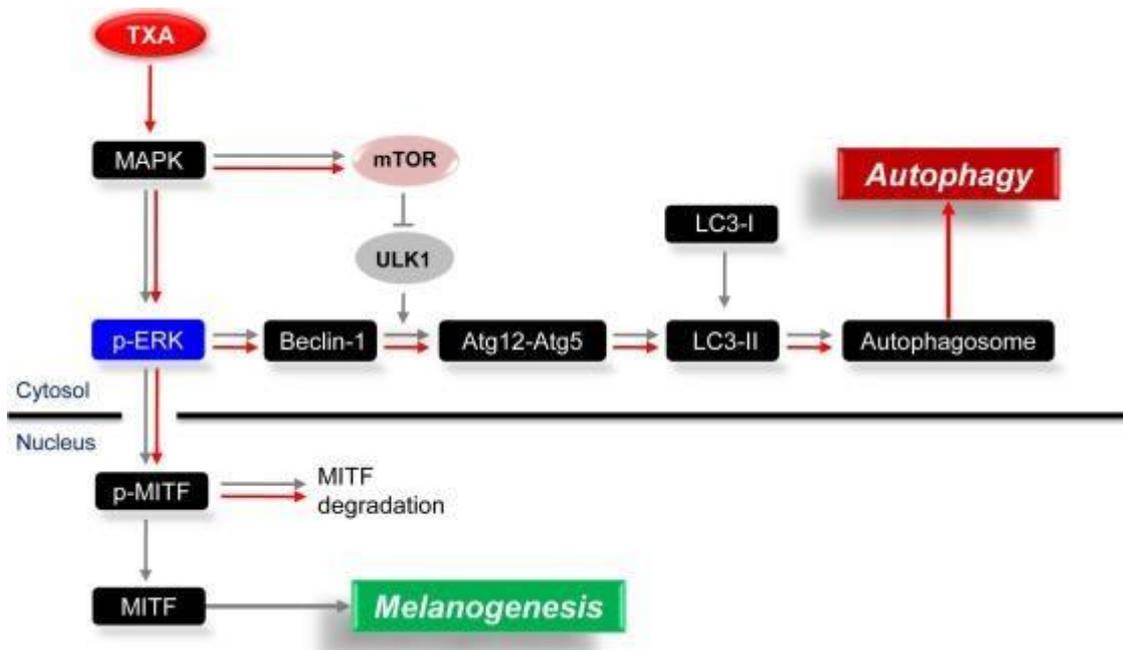
Indikasi utama asam traneksamat adalah mengurangi risiko pendarahan perioperatif dan kebutuhan transfusi darah pada pembedahan hingga 38%. Penggunaan asam traneksamat juga mengurangi risiko mortalitas dan morbiditas pembedahan. Indikasi lain dari asam traneksamat adalah mengatasi menorrhagia atau pendarahan saat menstruasi hingga 34-59% (Ng, Jerath and Wasowicz, 2015). Asam traneksamat juga mengurangi jumlah dan durasi dari hemoptisis. Asam traneksamat dapat diadministrasikan melalui injeksi atau topikal. Penggunaan topikal mengurangi 10 kali lipat konsentrasi asam traneksamat, namun berperan dalam mengurangi risiko efek samping. Efek samping yang dapat muncul, antara lain mual, sakit kepala, nyeri otot dan tulang, serta trombosis (Gadre and Stoller, 2017).

Kontraindikasi dari penggunaan asam traneksamat adalah buta warna, koagulo-pati, hipersensitivitas, penyakit kardiovaskular, stroke, dan penggunaan antikoagulan. Sebelum penggunaan asam traneksamat, sebaiknya indikator pembekuan darah, seperti *prothrombin time* (PT) dan *activated partial thromboplastin time* (aPTT), dinilai terlebih dahulu (Dashore and Mishra, 2017).

2.5.2 Mekanisme Kerja

Asam traneksamat merupakan salah satu terapi melasma, bekerja menghambat melanogenesis melalui inhibisi jalur plasminogen/plasmin. Asam traneksamat banyak diteliti di negara Asia, seperti Korea Selatan (Irfanti *et al.*, 2021). Di Asia, terutama China dan Korea, kulit bewarna putih atau cerah adalah simbol dari elegansi, tingkat kebangsawanan, dan kaum menengah-keatas (Anwar *et al.*, 2019) Asam traneksamat menghambat aktivitas plasmin yang diinduksi sinar ultraviolet (UV) dalam keratinosit dengan mencegah ikatan plasminogen ke keratinosit, sehingga menurunkan prostaglandin dan mengurangi tingkat melanogenesis (Irfanti *et al.*, 2021). Prostaglandin adalah salah satu stimulator dari tirosinase

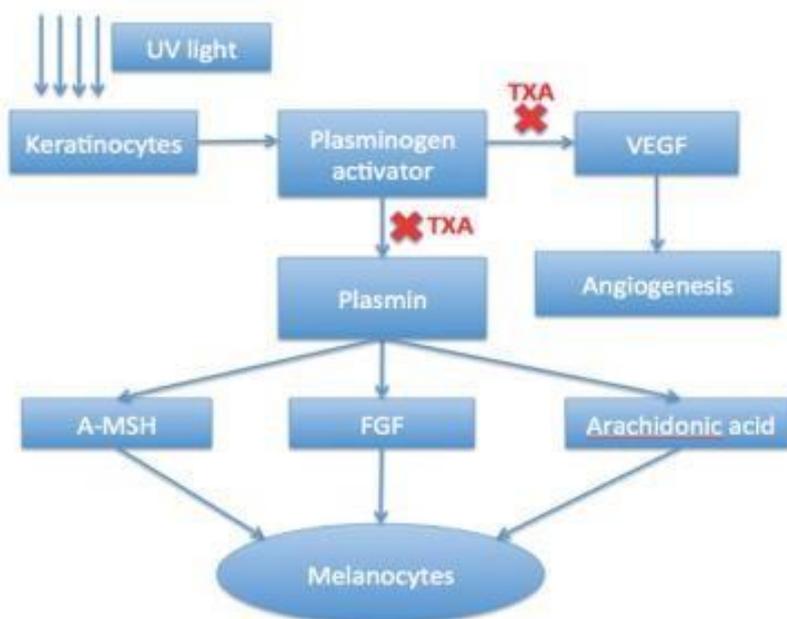
(Anwar *et al.*, 2019). Sintesis dari asam arakidonat yang pelepasannya dipicu oleh plasmin akan memicu melanogenesis. Di sisi lain, plasmin juga meningkatkan α -melanocyte-stimulating hormone (MSH) dan faktor pertumbuhan fibroblas yang merupakan stimulator melanosit. Plasmin memicu angiogenesis melalui faktor pertumbuhan endotelial vaskular (VEGF) (Dashore and Mishra, 2017).



Gambar 7. Mekanisme kerja asam traneksamat (Cho *et al.*, 2017)

Autofagi adalah proses yang dibutuhkan dalam homeostasis sel dalam jaringan, adaptasi terhadap tingkat kelaparan, dan sebagai pembuangan organel yang tidak fungsional atau patogen. Beberapa studi menunjukkan bahwa regulasi autofagi berperan dalam fase pembentukan awal dari melanosom, organel yang berhubungan dengan lisosom dan mensintesis pigmen melanin. Asam traneksamat dapat menurunkan sintesis melanin melalui aktivasi jalur persinyalan ERK dan sistem autofagi. Asam traneksamat meningkatkan degradasi MITF sehingga menurunkan ekspresi protein terkait melanogenesis seperti tirosinase dan TRP1/2. Asam traneksamat juga meningkatkan protein berkaitan dengan autofagi seperti Beclin-1, Atg12, dan LC3 melalui inhibisi ekspresi mTOR. Di sisi lain, asam traneksamat juga langsung melakukan supresi dari produksi protein dan enzim terkait melanogenesis di gambar 7 (Cho *et al.*, 2017).

Studi yang menilai efektivitas antara kelompok 1 (asam traneksamat serum 3% dikombinasikan dengan fermentasi galaktomises 4%, niasinamid 2%, dan alfa-arbutin 4%), dengan kelompok 2 (asam traneksamat 2%) dan kelompok 3 (hidrokuinon 4%), dilakukan di rumah sakit Universitas Hasanuddin Indonesia. Studi ini dilakukan selama 4 minggu pada 44 subyek penelitian pada populasi sehat tanpa kelainan pigmentasi, memberikan hasil adanya peningkatan tingkat kecerahan kulit dan intensitas pigmentasi. Kelompok yang efektif memberikan hasil tersebut adalah kelompok 1 dan 2. Hal ini menunjukkan bahwa asam traneksamat tidak hanya berperan pada kelainan pigmentasi diinduksi oleh sinar ultraviolet namun berperan sebagai pencerah kulit pada populasi sehat (Anwar *et al.*, 2019).



Gambar 8. Patogenesis melasma dan peran asam traneksamat sebagai agen pencerah kulit (Kaur, Bhalla and Sarkar, 2020)

Pada kondisi melasma, paparan sinar UV berulang meningkatkan produksi triptase oleh sel mast yang melemahkan dan merusak membran basalis. Proses perubahan lain lapisan dermis adalah peningkatan vaskularisasi dan solar elastosis. Jumlah sel mast juga dapat meningkat, sehingga melasma menjadi lebih refrakter. Gambar 9 menunjukkan patogenesis melasma dan peran dari asam traneksamat sebagai salah satu modalitas terapi.

Secara singkat, asam traneksamat bekerja melalui hambatan plasminogen dan angiogenesis pada melasma. Asam traneksamat digunakan pada melasma dalam dosis rendah, umumnya 250 mg sebanyak dua kali sehari secara oral. Asam traneksamat digunakan dalam bentuk sediaan emulsi 2%, krim 3%, dan cairan 5%. Selain itu, injeksi intradermal umumnya menggunakan konsentrasi 4 mg/ml dan *microneedling* dengan *dermaroller* 2-mm juga memberi hasil yang memuaskan, terutama

pada melasma. Penggunaan *microneedling* secara berulang dalam 4 bulan menggunakan dosis lebih tinggi sekitar 40 mg/ml. Pemberian terapi *maintenance* setiap 6 bulan untuk mencegah rekurensi (Atefi *et al.*, 2017; Dashore and Mishra, 2017; Kaur, Bhalla and Sarkar, 2020

2.5.3 Aplikasi Asam Traneksamat dengan Injeksi Intradermal

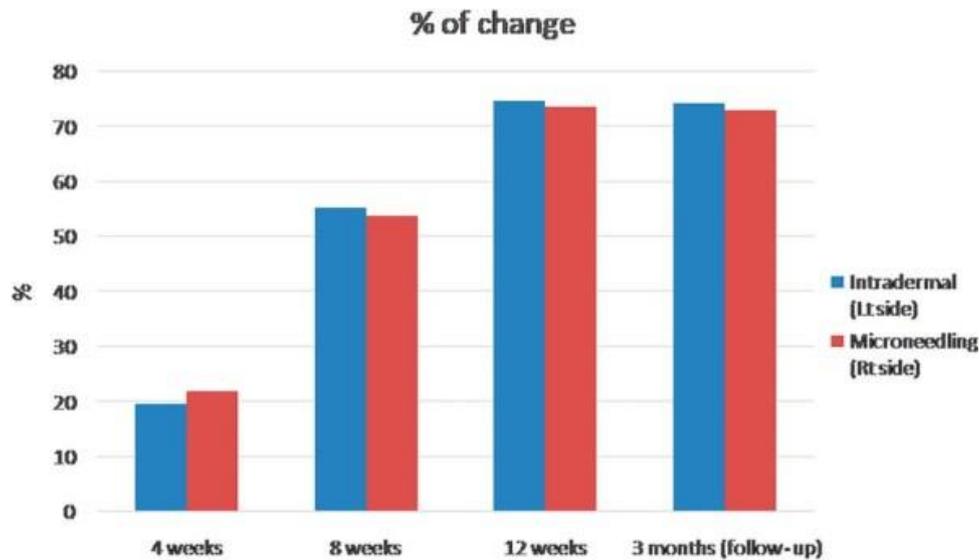
Melasma tipe dermal dan campuran adalah variasi yang sulit untuk diterapi karena angka resistensi yang tinggi. Salah satu pilihan terapi pada kondisi tersebut adalah pemberian injeksi intradermal asam traneksamat dengan konsentrasi 4 mg/ml. Studi di Korea Selatan oleh Lee *et al* menunjukkan bahwa injeksi intradermal asam traneksamat intraleasi mingguan pada 85 wanita secara signifikan mengurangi rata-rata skor MASI dari $13,22 \pm 3,02$ menjadi $9,02 \pm 2,62$ pada minggu ke-8, serta MASI menjadi $7,57 \pm 2,54$ pada minggu ke-12, kedua perbandingan tersebut bersifat signifikan. Hal ini menunjukkan injeksi intradermal terlokalisasi asam traneksamat dengan konsentrasi 4 mg/ml memiliki potensi sebagai modalitas terapeutik melasma yang efektif (Anju George, 2016; Irfanti *et al.*, 2021).



Gambar 9. Perbandingan efektivitas terapi asam traneksamat dengan diberikan injeksi intradermal dan *microneedling* dalam *split-face study* (Ebrahim *et al.*, 2020)
Keterangan: pasien wanita 35 tahun dengan melasma tipe dermal pada (A) sebelum terapi, (B) sesudah terapi dengan injeksi intradermal pada sisi kiri dan *microneedling* pada sisi kanan.

Studi lain yang dilakukan oleh Feng *et al* dengan uji klinis terandomisasi pada 180 subjek penelitian membagi menjadi kelompok terapi (injeksi intradermal asam traneksamat dan gluta-tion ditambah dengan hidrokuinon topikal setiap malam) dan kelompok kontrol (hanya menggunakan hidrokuinon topikal) selama 3 bulan. Studi ini menunjukkan hasil lebih baik dimana injeksi intradermal asam traneksamat dapat menjadi tambahan terapi dari hidrokuinon topikal.

Studi lain oleh Saki *et al* dengan desain *split-face study* menunjukkan bahwa injeksi intradermal asam traneksamat 20 mg/ml memiliki hasil lebih baik dari segi *melanin and erythema index* pada 1 bulan pertama dibandingkan hidrokuinon topikal 2%. Akan tetapi, efek di atas 20 minggu tidak ada perbedaan dengan efek samping jerawat dan nyeri (Anju George, 2016).



Grafik 1. Persentase perubahan skor MASI pada pemberian asam traneksamat secara injeksi intradermal dibandingkan *microneedling* (Ebrahim *et al.*, 2020)

Studi yang dilakukan oleh Ebrahim *et al* pada gambar 10 dan 11 membandingkan administrasi asam traneksamat dengan injeksi intradermal dan *microneedling* dalam sebuah *split-face study*. Studi ini melibatkan 56 subjek penelitian dengan melasma bilateral yang simetris. Keduanya diterapi dalam 6 sesi dan jangka waktu 2 minggu. *Microneedling* pada studi ini menggunakan *dermapen* yaitu sebuah pulpen elektronik yang memberikan obat secara seragam tanpa terjadi kerusakan lapisan epidermis yang masih dapat terjadi pada *dermaroller*. Sedangkan injeksi intradermal adalah memasukkan ujung kecil jarum ke dalam area yang diinginkan untuk pemberian asam traneksamat. Penurunan skor MASI signifikan kelompok terapi dibandingkan sebelum dilakukan terapi, akan tetapi tidak ada perbedaan signifikan pada pemberian kedua terapi. Penurunan skor MASI dengan injeksi intradermal sebesar 74,8% dibandingkan 73,6% pada sisi dengan *microneedling*.

Tingkat kepuasan pasien lebih tinggi pada kelompok dengan *microneedling* karena *dermapen* memberikan penyebaran obat dengan kedalaman seragam dalam kecepatan yang dapat dikontrol. Selain itu, penyebaran ini dapat terjadi secara vertikal sehingga lebih tidak menimbulkan trauma pada kulit dibandingkan *dermaroller* tradisional dan lebih menggunakan kecepatan tinggi tanpa nyeri untuk menghemat waktu. Tingkat efek samping dari kedua terapi tidak ada perbedaan, sehingga keduanya merupakan cara yang efektif dan aman sebagai modalitas terapi melasma. Efek samping pada studi ini adalah eritema dan edema ringan. Nyeri ringan ditemukan lebih tinggi pada injeksi intradermal (42,9%) dibandingkan *microneedling* (19,6%). Studi sebelumnya menunjukkan *microneedling* memiliki risiko efek iritasi yang

dapat meningkatkan pigmentasi, walaupun tidak terbukti dengan biopsi kulit yang dilakukan pada lapisan epidermis (Ebrahim *et al.*, 2020).

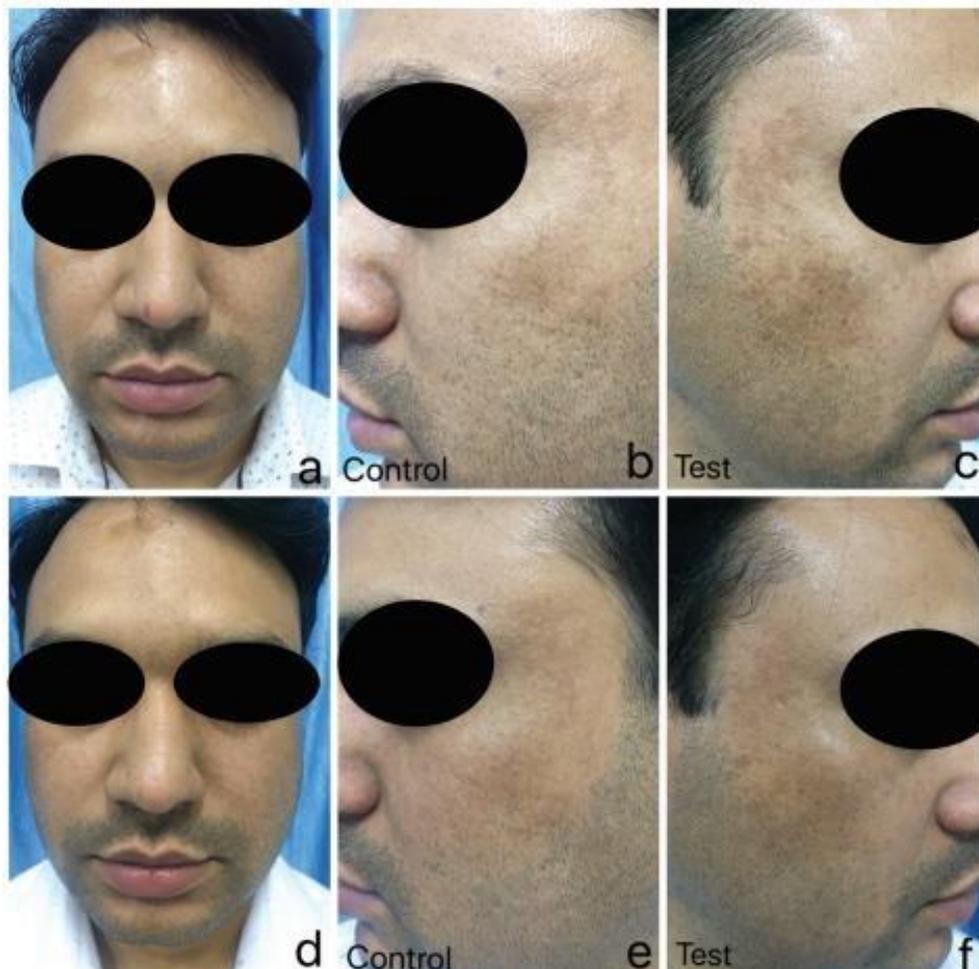
2.5.4 Aplikasi Asam Traneksamat dengan *Microneedling*

Microneedling merupakan salah satu terapi adjuvan pada melasma sebagai penghantar obat topikal secara intradermal karena stratum korneum bukan merupakan sawar utama penetrasi obat (Irfanti *et al.*, 2021). Metode *microneedling* adalah metode pemberian intradermal yang dikenal lebih efektif. *Microneedling* dengan menggunakan alat yang disebut *dermaroller* akan membentuk luka mikro di dermis yang memfasilitasi transpor substansi melalui kanal namun membiarkan lapisan epidermis tetap intak. *Dermaroller* adalah instrumen genggam yang terdiri dari pegangan dengan silinder dan terdapat delapan baris jarum *stainless steel* halus dengan panjang 0,5-3 mm, yang digulung ke berbagai arah (Anju George, 2016).

Cara kerja *microneedling* melalui mekanisme pembentukan sejumlah luka mikro yang secara langsung menstimulasi pelepasan berbagai faktor pertumbuhan, seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *transforming growth factor- α* (TGF- α), dan *transforming growth factor- β* (TGF- β). Secara parakrin, TGF- β adalah penghambat kuat sekresi *hepatocyte growth factor* (HGF) dari fibroblas yang berperan dalam melasma. Pada pasien melasma, *microneedling* dapat mengaktifasi melanosit, keratinosit, dan *epidermal growth factor*, sehingga mengoptimalkan fungsi epidermal dan melanogenesis, menormalisasi sinyal antara keratinosit dan melanosit dalam transfer melanosom, serta menormalisasi proses diferensiasi melanosit melalui aktivasi mitogen protein kinase sehingga lengan dendrit menjadi lebih fleksibel (Irfanti *et al.*, 2021).

Studi dengan desain uji klinis terandomisasi terbuka yang dilakukan di India Selatan, injeksi asam traneksamat konsentrasi 4 mg/ml dengan *microneedling* dalam 3 kali pemberian interval 1 bulan (minggu ke-0, ke-4, dan ke-8) dilanjutkan pemantauan selama 3 bulan menunjukkan bahwa 41,38% pasien mengalami perbaikan kecerahan kulit >50% tanpa adanya efek samping. Studi oleh Budamakuntla *et al* dengan desain studi uji klinis terandomisasi terbuka prospektif menunjukkan perbaikan melasma dengan *microneedling* dibandingkan dengan mikroinjeksi pada jumlah subyek penelitian masing-masing 30 orang. Pemberian tersebut juga dilakukan dalam dosis hampir sama yaitu 3 kali pemberian interval 1 bulan (minggu ke-0, ke-4, dan ke-8) dilanjutkan pemantauan selama 3 bulan. Hasilnya perbaikan MASI terjadi pada 35,72% pasien di kelompok mikroinjeksi, lebih rendah jika dibandingkan 44,41% di kelompok *micro-needling*. Pada studi tersebut juga tidak ditemukan efek samping (Anju George, 2016).

Studi oleh Yang *et al* melibatkan 30 subjek penelitian menggunakan desain studi *split-face* dimana salah satu sisi wajah diberikan topikal asam traneksamat 0,5% dengan *microneedling* sedangkan sisi lainnya menggunakan sham dalam interval 4 minggu selama durasi total 12 minggu menunjukkan efektivitas *microneedling* lebih tinggi karena tingkat absorpsi obat yang lebih baik. Studi oleh Kaur *et al* melibatkan 40 pasien melasma menggunakan desain studi *split-face* dimana pasien diberikan *microneedling*, salah satu sisi dilanjutkan dengan asam traneksamat 10% sedangkan sisi lainnya diberikan air distilasi menunjukkan hasil perbaikan MASI 65% dibandingkan 20% pada kelompok kontrol sesuai gambar 13. Pemberian asam traneksamat melalui *microneedling* lebih efektif dan memiliki keunggulan karena independen (terlepas) dari proses peremajaan kulit (Kaur, Bhalla and Sarkar, 2020).



Gambar 10. Perbandingan wajah sebelum dan sesudah pemberian asam traneksamat
Keterangan: kelompok uji dengan *microneedling* asam traneksamat menunjukkan penurunan pigmentasi 70-80% dalam 8 minggu, sedangkan pada kelompok kontrol dengan air distilasi menunjukkan penurunan pigmentasi 20% (Kaur, Bhalla and Sarkar, 2020).

2.6 Metode Pengukuran

2.6.1. mMASI score

Melasma adalah kelainan pigmentasi yang biasanya menyerang wanita dengan tipe kulit yang lebih gelap. (Shet VM, 2011) Karena sifat melasma yang rekalsitran, uji klinis terkontrol acak diperlukan sebagai modalitas pengobatan terbaru. Uji coba ini membutuhkan kategorisasi keparahan penyakit yang tepat untuk memilih pasien yang tepat sebagai subjek penelitian dan menentukan respons terhadap pengobatan.

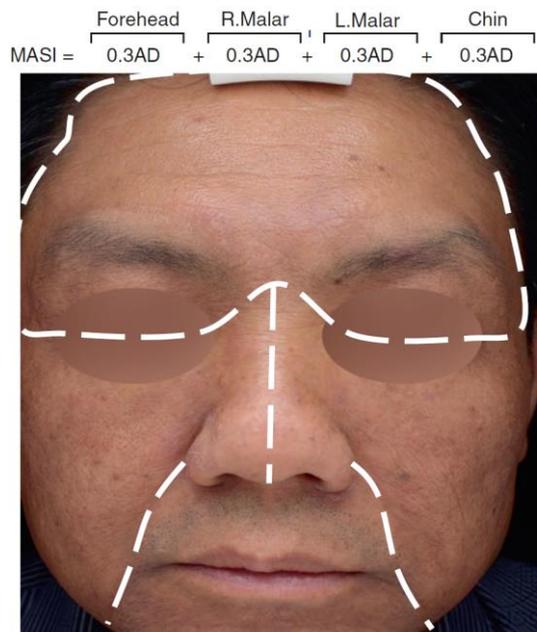
The Melasma Area and Severity Index (MASI) adalah pengukuran hasil terpenting yang umum digunakan dalam studi melasma, dan divalidasi 20 tahun setelah pertama kali dilaporkan. Proses validasi ini menghilangkan homogenitas sebagai bagian dari MASI, menghasilkan skor MASI yang dimodifikasi (mMASI). (Pandya 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 (Tabel 1).

Tabel 1. Penentuan Skor mMASI

Lokasi Melasma	Skoring ^a	Perhitungan Skor Total ^b
<i>Forehead</i>	(0.3)(A)(D)	<i>Forehead</i> skor mMASI +
<i>Left malar</i>	(0.3)(A)(D)	<i>Left malar</i> skor mMASI +
<i>Right malar</i>	(0.3)(A)(D)	<i>Right malar</i> skor mMASI +
<i>Chin</i>	(0.1)(A)(D)	<i>Chin</i> skor mMASI = Total skor mMASI

^a Sistem skoring: A. Area yang terlibat derajat 0-6. 0: tidak ada, 1: <10%, 2: 10-29%, 3: 30-49%, 4: 50-69%, 5: 70-89%, 6: 90-100%. D. *Darkness* derajat 0-4. 0: tidak ada, 1: sangat ringan, 2: ringan, 3: tampak jelas (sedang), 4: berat

^b *Range* total skoring mMASI adalah 0 sampai 24 dan ditotal dengan menjumlahkan skor dari 4 area wajah yang terlibat



Gambar 1. Skor mMASI

2.6.2 Kolorimetri (*Chromameter*)

Warna kulit ditentukan oleh berbagai komponen, seperti paparan sinar matahari, obat, dan substansi iritan. Kuantifikasi dari perubahan warna kulit dibutuhkan untuk penelitian dermato-kosmetik karena respon warna kulit dapat menjadi indikator dari properti kulit (*skin barrier* dan tingkat sensitivitas), properti obat (konsentrasi dan bioavailabilitas), properti vehikulum (formulasi dan *enhancers*), dan properti perlindungan kulit (tabir surya). Salah satu pemeriksaan dari warna kulit menggunakan kolorimetri (*chromameter*), seperti Konica Minolta *Chroma-meter* CR-400 (Clarys *et al.*, 2000)

Kolorimetri bersifat objektif dan *reproducible* secara kuantitatif dan kualitatif merefleksikan sumber standar dari cahaya monokromatik pada kulit. Kolorimetri menggunakan analisis warna tristimulus 450, 560, dan 600 nm. Metode yang sering digunakan adalah $L^*a^*b^*$ dimana eritema dipresentasikan sebagai kanal a^* (merah-hijau), melanin sebagai L^* (*luminance*) dan b^* (variasi antara kuning-biru). Kolorimetri melibatkan perhitungan ITA° atau *Individual Typological Angel* yang dirumuskan dengan formula $arctangent [(L^*-50)/b^*] \times 180/\pi$ (3,14).

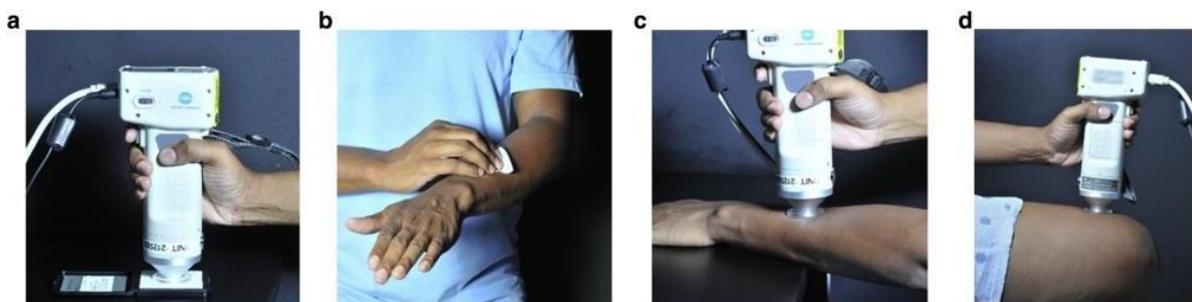
Nilai ini berkorelasi terbalik dengan pigmentasi kulit (Handel, Miot and Miot, 2014). Parameter a^* berhubungan dengan warna merah-hijau, dimana nilai a^* semakin negatif menandakan kecerahan kulit semakin besar. Parameter L^* adalah indikator kecerahan atau kegelapan memiliki kisaran 0 (murni hitam) sampai 100 (murni putih). Parameter b^* adalah

komponen warna kuning-biru, dimana jika nilai kuning (nilai b positif) dan biru (nilai b negatif) meningkatkan berkaitan dengan intensitas dari pigmentasi. Sistem klasifikasi ITA membagi tipe warna kulit menjadi 6 kelompok, mulai dari sangat terang hingga gelap. Tipe kelompok warna kulit berdasarkan perhitungan ini adalah sangat terang $> 55^\circ >$ terang $> 41^\circ >$ intermediet $> 28^\circ >$ $\tan > 10^\circ >$ coklat $> -30^\circ >$ gelap (Sabancilar *et al.*, 2011; Ishii *et al.*, 2012; Bino *et al.*, 2013).



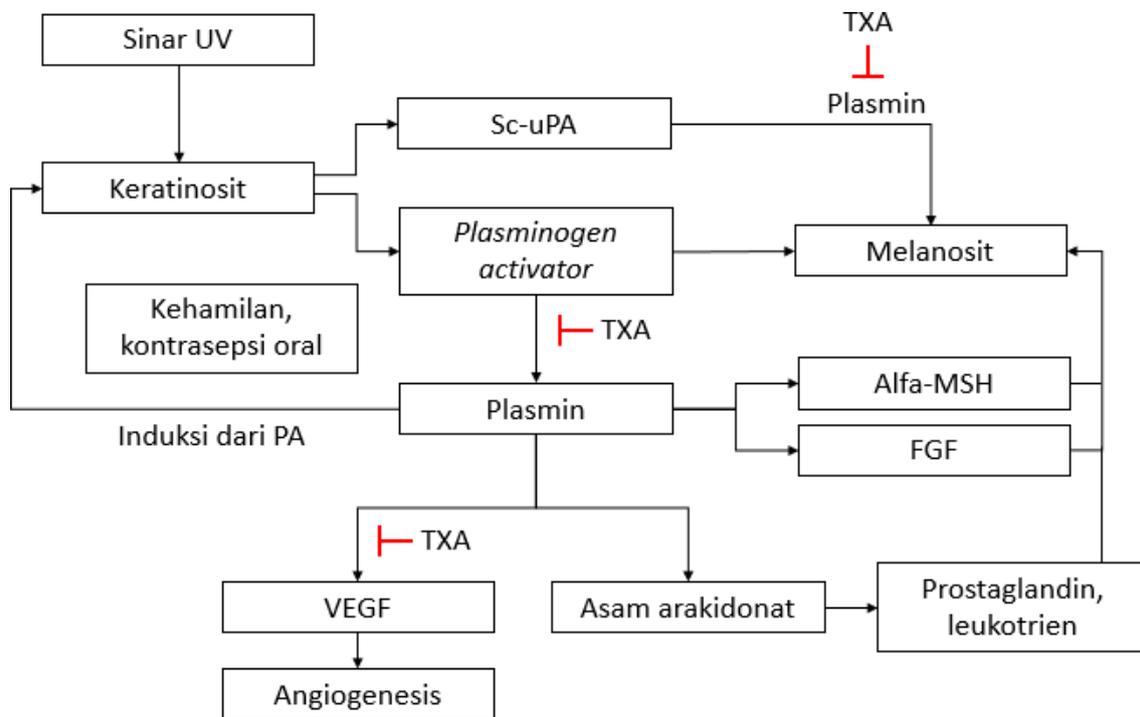
Gambar 10. Konica Minolta *Chroma-meter* CR-400

Sebelum menggunakan kolorimetri, alat akan dilakukan proses kalibrasi standar sesuai dengan petunjuk dari perusahaan. Untuk mempersiapkan perhitungan yang akurat dan *reproducible*, subyek dilakukan ekuilibrium dengan istirahat selama minimal 15 menit sebelum perhitungan. Pembersihan dengan *cleanser* dapat dilakukan sebelum perhitungan. Posisikan area yang ingindinilai dengan dukungan, seperti lengan didukung oleh meja, untuk meminimalisasi efek dari ortostatik. Untuk memulai perhitungan, pegang alat perpendikular dengan permukaan kulit danujung memberikan tekanan moderat dilakukan selama 3 kali (Ly *et al.*, 2020).

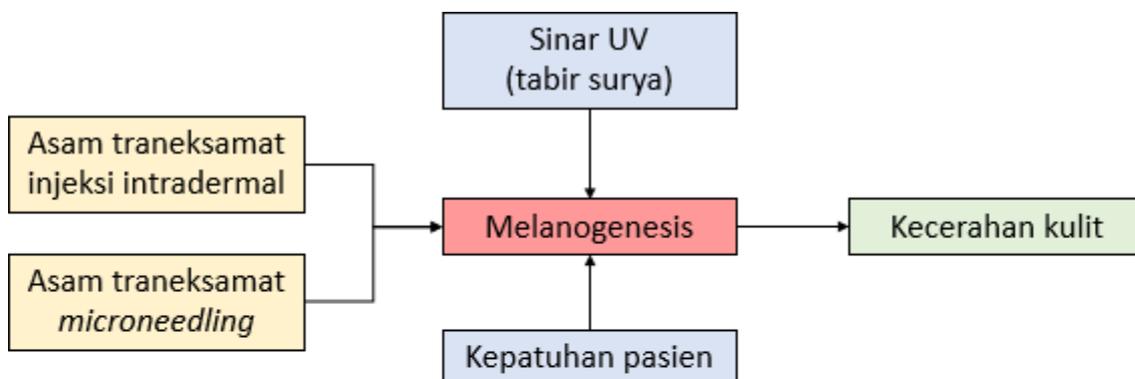


Gambar 11. Rekomendasi penggunaan kolorimetri (Ly *et al.*, 2020).

2.7 Kerangka Teori



2.8 Kerangka Konsep



- Variabel bebas
- Variabel perancu
- Variabel antara
- Variabel terikat