

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kulit adalah organ terbesar dan terluar tubuh manusia, terkena paparan langsung terhadap gangguan lingkungan termasuk suhu ekstrem, cahaya, kelembapan, radiasi ultraviolet (UV), polusi udara (kabut asap, ozon, polutan partikulat, dll.) dan patogen (Dong et al., 2020). Kulit juga memiliki peran kosmetik yang penting (Zhang & Duan, 2018). Kesenjangan kesehatan sangat lazim dalam bidang dermatologi. Saat memeriksa kondisi kulit, banyak kelainan yang terjadi khususnya di kalangan orang Asia, Hispanik, dan kulit hitam karena kulit etnis mereka yang lebih gelap. Diagnosis yang paling sering terlewatkan ini termasuk jerawat dan eksim, diikuti oleh kelainan pigmentasi lainnya termasuk melasma (Wu et al., 2021).

Melasma adalah kelainan hiperpigmentasi didapat yang mempengaruhi jutaan individu di seluruh dunia, paling sering ditemukan pada wanita dengan kulit Fitzpatrick tipe III-IV (Artzi et al., 2021). Secara global, prevalensi melasma bervariasi. Sebagai gangguan multifaktorial, prevalensinya telah diamati dari 1% pada populasi umum menjadi 9 - 50% pada populasi berisiko tinggi. Rentang prevalensi yang luas ini telah terjadi terutama disebabkan oleh variasi komposisi etnis dan tingkat paparan sinar UV di antara populasi yang berada di berbagai wilayah geografis. Melasma telah dilaporkan di semua kelompok etnis dan populasi, meskipun dengan prevalensi yang bervariasi. Fenotipe berpigmen memiliki prevalensi lebih tinggi di Asia Tenggara, Asia Tengah, Orang Afrika Mediterania, Amerika Hispanik, dan Brasil (Majid & Aleem, 2022). Menurut satu penelitian yang dilakukan di Jakarta oleh Du Yaping dkk pada tahun 2018 di dapatkan hasil melasma, keratosis seboroik, dan hiperpigmentasi pasca inflamasi menunjukkan prevalensi yang tinggi (>50%) pada kelompok usia muda (20–30 tahun). Prevalensi melasma mencapai 100% di kelompok usia 41–50 tahun dan seterusnya, dan tingkat keparahannya juga terus meningkat dengan usia (Du et al., 2022).

Melasma sebelumnya dikenal sebagai *chloasma*, adalah sebuah kondisi hiperpigmentasi yang didapat, paling banyak terjadi umumnya di wajah (Ogbechie-Godec & Elbuluk, 2017). Melasma ditandai dengan makula hiperpigmentasi bilateral yang tidak beraturan dan bercak pada area wajah yang sering terkena sinar matahari (Ba et al., 2019). Melasma umumnya merupakan diagnosis klinis yang terdiri dari hipermelanosis retikulasi simetris di tiga pola wajah yang dominan: sentrofasial, malar, dan mandibula (Ogbechie-Godec & Elbuluk, 2017). Penyebab melasma multifaktorial, yaitu hasil dari paparan faktor eksternal (seperti radiasi matahari) dan faktor hormonal (seperti hormon seks dan kehamilan), serta peradangan kulit (seperti dermatitis kontak dan prosedur estetika), dalam kecenderungan genetik individu. Selain hiperfungsional melanosit, kulit dengan melasma juga menunjukkan serangkaian gejala perubahan struktural dan fungsional pada epidermis, membran basal, dan dermis bagian atas yang berinteraksi untuk memperoleh dan mempertahankan fokus fenotip hipermelanogenik (Espósito et al., 2022).

Penatalaksanaan terapeutik melasma merupakan suatu tantangan, tingkat kekambuhan yang tinggi yang berdampak signifikan pada kualitas hidup. Tidak ada pengobatan tunggal yang bisa menyembuhkannya secara universal (Neagu et al., 2022). Perawatan melasma harus mencakup pendekatan multimodalitas yang menggabungkan agen fotoprotektif, perawatan antioksidan, pencerah kulit, pengelupas kulit, dan prosedur yang berulang. Studi terbaru menunjukkan bahwa pasien dengan melasma menunjukkan tanda peningkatan stres oksidatif (Grimes et al., 2019). Paparan stres oksidatif (seperti UVR, polusi udara, latihan fisik, dan kurang tidur), bahkan dalam kondisi normal, dapat menyebabkan *reactive oxygen species* (ROS) yang akan diproduksi kulit. Namun beberapa zat antioksidan dapat menghambat kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas (Ogbechie-Godec & Elbuluk, 2017a), sehingga agen oral dan topikal yang baru muncul untuk pengobatan melasma, salah satunya adalah melatonin (Grimes et al., 2019).

Berdasarkan *systematic review* oleh Sarkar dkk. (2025), antioksidan memiliki peran penting dalam tatalaksana melasma dengan menurunkan stres oksidatif yang berkontribusi pada patogenesis penyakit. Beberapa antioksidan seperti vitamin C, sisteamin, silimarin, glutathione, polipodium *leucotomos extract*, dan likopen menunjukkan efektivitas klinis yang bermakna, terutama sebagai terapi

kombinasi atau adjuvan. Secara keseluruhan, antioksidan berpotensi menjadi pilihan terapi yang aman dan efektif dalam manajemen melasma, meskipun masih diperlukan uji klinis jangka panjang untuk menentukan peran optimalnya (Sarkar, R., & Sahu, A. 2025). Hormon melatonin, yang disekresikan oleh kelenjar pineal, adalah antioksidan kuat dan pemulung radikal bebas yang menstimulasi beberapa enzim antioksidan, termasuk *superoksida dismutase*, *glutathione reduktase*, dan *glutathione peroksidase*. Melatonin juga menghambat reseptor hormon perangsang α -melanosit (Grimes et al., 2019). Melatonin juga menghambat sintesis iNOS yang dimediasi sinar UV, dan itu dapat mempengaruhi metabolisme MSH, estrogen, dan progesteron (Ogbechie-Godec & Elbuluk, 2017).

Pada satu penelitian yang menggunakan melatonin oral dan topikal 5% dievaluasi pada 36 pasien dengan melasma dan 10 pasien peserta kontrol yang sehat. Pasien diacak menjadi beberapa kelompok, termasuk melatonin topikal 5% saja, melatonin topikal 5% plus *sunscreen*, dan kombinasi melatonin topikal 5% dan oral dan hidrokuinon 4% selama 90 hari. Pada hari ke 90, semua pasien melasma menunjukkan penurunan skor MASI yang signifikan. Pengamatan penting ini juga menyarankan perlunya penelitian tambahan untuk menilai kemanjuran dan keamanan melatonin pada pasien dengan melasma dibenarkan (Grimes et al., 2019). Oleh karena hal tersebut, penulis ingin meneliti mengenai efektifitas melatonin topikal dalam perbaikan index melanin dan penurunan skor mMASI pada pasien melasma.

1.2. Teori

1.2.1 Melanin

1.1.1.1 Melanogenesis

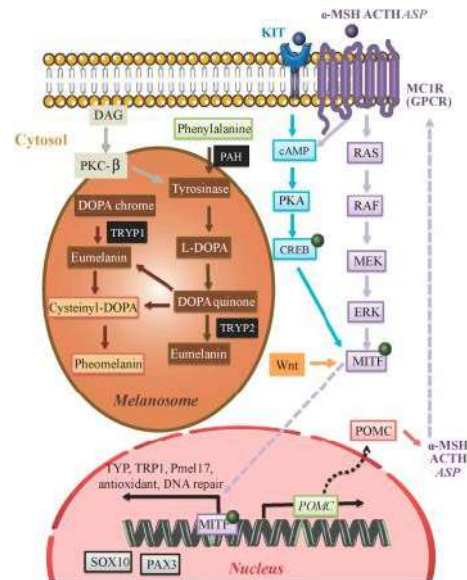
Melanogenesis adalah proses yang sangat kompleks dengan banyak regulasi agen dan jalur yang dapat berinteraksi dalam melanosit tetapi juga bekerja sama dengan jenis sel kulit lainnya (Del Bino et al., 2018). Sinyal parakrin yang memodulasi proses melanogenesis disampaikan oleh sel-sel melanosit yang berdekatan : keratinosit epidermal dan fibroblas dermal. Rute pensinyalan utama meliputi reseptor berpasangan protein G (GPCR) (misalnya reseptor melanokortin, reseptor endotelin B, reseptor *frizzled*), reseptor tirosin kinase (misalnya jalur pensinyalan SCF/KIT, reseptor faktor pertumbuhan fibroblast dasar (FGF2) dan reseptor faktor pertumbuhan hepatosit (HGF). Penting untuk dicatat bahwa SCF/KIT sebagian besar dianggap sebagai jalur utama dalam melanogenesis. Jalur lain yang dianggap minor termasuk jalur sinyal adrenergik, glutamatergik, dan neuregulin (Serre et al., 2018).

Tirosinase adalah glikoprotein yang bertindak sebagai pemain utama jalur melanogenesis. Proses glikosilasinya diatur oleh sejumlah molekul pendamping, termasuk kalneksin di dalam retikulum endoplasma. Transportasi vesikular terjadi untuk membawa tirosinase dan protein terkait dari jaringan trans-golgi ke kompartemen melanosom. Selain itu, bahan molekul kecil itu mungkin secara langsung atau tidak langsung terlibat dalam melanogenesis terakumulasi pada permukaan sel melanosit dan diendositososis melalui transportasi vesikuler ke kompartemen melanosom. Jumlah yang besar pada transporter, seperti protein pengikat GTP kecil, protein adaptor, dan *fosfoinositida-3-kinase* (PI3K) terlibat dalam transportasi vesikuler untuk pematangan melanosom. Sekali biosintesis eumelanin atau feomelanin selesai, melanosom eumelanogenik menjadi butiran ellipsoidal dengan struktur internal seperti kisi tertentu, sedangkan melanosom feomelanogenik berbentuk oval, banyak substruktur internal granular. Melanosom dewasa bergerak sepanjang proses dendritik dan ditransfer ke keratinosit sekitarnya. (D'Mello et al., 2016).

Melanosit mengandung melanosom, yang merupakan organel mirip lisosom subseluler di mana pigmen melanin disintesis dan disimpan sebelum didistribusikan ke keratinosit di sekitarnya. Melanosom membutuhkan sejumlah protein enzimatik dan struktural spesifik untuk menjadi matang dan menjadi kompeten untuk memproduksi melanin. TYR dan TYRP2 adalah salah satu enzim penting yang mempengaruhi kuantitas dan kualitas melanin, sementara Pmel17 dan MART1 adalah protein struktural penting. AP-3, BLOC-1 dan OCA2 memiliki peran penting dalam menyortir dan mendistribusikan melanosom (Hida et al., 2020).

Enzim melanogenik mamalia adalah metaloprotein yang sangat mirip : tirosinase, TYRP1 atau gp75 dan TYRP2. Melanin disintesis melalui serangkaian interaksi yang dikatalisis oleh kompleks

enzim ini. Ada dua jenis melanin (disintesis dari prekursor dopaquinone) pada mamalia: eumelanin berwarna hitam kecoklatan yang disintesis dari *L-dopachrome* dan *pheomelanin* berwarna kuning kemerahan yang sintesisnya bergantung pada ketersediaan senyawa sulfhidril dalam melanosom. *L-Dopachrome* meningkatkan aktivitas tirosinase, sedangkan L-tirosin menginduksi sintesis melanosom, dan meningkatkan aktivitas tirosinase. L-Tirosin berfungsi sebagai bahan awal untuk biosintesis melanin. Produk langsungnya, dopa, mengatur sintesis melanin. Oleh karena itu, diusulkan bahwa melanosit dapat bertindak sebagai pengatur homeostasis lokal dan global sistem melanogenik dengan mengontrol kadar L-tirosin dan produksi L-DOPA (Hida et al., 2020).



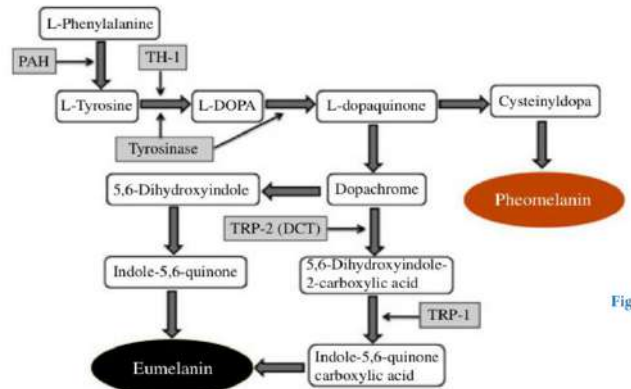
Gambar 1. Melanogenesis (D'Mello et al., 2016)

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 MITF yang aktivitasnya diregulasi oleh berbagai persinyalan seperti PKC (warna coklat), 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=Adrenocorticotrophic Hormone, ASP= Agonist Stimulating Protein.

Kepadatan melanin yang lebih tinggi secara keseluruhan menghasilkan kulit yang lebih gelap, tetapi rasio eumelanin dan feomelanin juga berkontribusi pada perbedaan yang terlihat pada pigmentasi kulit manusia. Individu dengan melanosit yang menghasilkan lebih banyak feomelanin daripada eumelanin cenderung memiliki kulit yang lebih terang yang lebih rentan melepuh dan terbakar. Kulit yang memiliki feomelanin juga menghasilkan lebih banyak *reactive oxygen species* yang dapat mempercepat karsinogenesis, dibandingkan dengan kulit yang memproduksi eumelanin atau tidak memiliki melanin. Setelah terpapar radiasi UV, melanin dapat bertindak sebagai fotosensitizer untuk menghasilkan radikal superoksida yang menyebabkan cedera sel yang mematikan, tetapi melanin penting untuk homeostasis kulit dan penyamakan kulit yang mengindikasikan sinyal bahaya (Hida et al., 2020).

Hidroksilasi L-tirosin menjadi L-DOPA adalah langkah pembatas laju dalam sintesis melanin dan dikatalisis oleh tirosinase, yang merupakan membran yang mengandung tembaga yang terikat di melanosom. L-Fenilalanin dalam sitosol dapat diubah menjadi tirosin oleh fenilalanin hidroksilase (PAH) untuk berfungsi sebagai substrat tirosinase. Selain tirosinase, TYRP1, dan TYRP2 hadir dalam melanosom dan juga memainkan peran penting dalam mengkatalisis reaksi penghasil eumelanin. TYRP1 telah disarankan untuk meningkatkan rasio eumelanin : feomelanin dan melindungi dari stres oksidatif melalui efek peroksidase (Hida et al., 2020).

Jalur biokimia yang menghasilkan pembentukan pheomelanin melibatkan sintesis cysteinyl dopa, yang merupakan produk kondensasi dari dopaquinon dan asam amino, L-cystein. Selama melanogenesis, tirosin dan L-DOPA berfungsi sebagai substrat untuk tirosinase. Mereka juga bertindak sebagai agen bioregulasi untuk fungsi seluler lainnya. Ini termasuk pembentukan dendrit dan peningkatan migrasi sel (melalui penurunan regulasi PKC). pH dalam melanosom dapat menentukan tingkat produksi melanin dan rasio eumelanin terhadap feomelanin (Hida et al., 2020).



Gambar 2. Jalur biosintetik eumelanin dan feomelanin (Abdalla, 2021)

1.2.1.2 Peranan Melanin

Jenis sel kulit ada bermacam-macam, salah satunya adalah melanosit (Kang et al., 2019). Istilah 'melano-' berasal dari kata Yunani 'mélas', yang berarti hitam. Ini menunjukkan kemampuan melanosit untuk menghasilkan melanin, pigmen yang bertanggung jawab warna kulit, mata, dan rambut (Hughes & Bishop, 2022). Melanosit adalah sel yang berada secara dominan di epidermis dan mensintesis melanin yang fungsi utamanya adalah menyerap dan menghalangi efek sinar ultraviolet yang merusak (Kang et al., 2019). Melanosit berhubungan dengan berbagai kelainan pigmentasi, seperti albinisme, vitiligo, melasma, dan lentigo senilis, yang efeknya dapat terlihat jelas di dalam kulit (Hughes & Bishop, 2022).

Kandungan dan jenis melanin epidermal merupakan salah satu penentu utama warna kulit. Melanin bisa secara luas diklasifikasikan menjadi dua jenis: eumelanin yang lebih gelap dan pheomelanin yang lebih terang. Eumelanin memberikan efek fotoprotektif yang lebih baik daripada pheomelanin. Eumelanin, karakteristik individu berpigmen gelap, merupakan filter yang baik terhadap sinar UV juga merupakan pemulung radikal bebas. Pheomelanin sebagian besar terdapat pada orang berkulit putih, merupakan agen UV yang kurang efektif menyaring dan bertindak sebagai fotosensitizer endogen dengan menghasilkan anion superoksida. Selain melanin itu sendiri, ada produk antara tertentu yang tidak berwarna dalam jalur melanogenesis yang memiliki efek perlindungan. Misalnya dihydroxyindole, perantara dalam sintesis jalur melanin, memiliki efek penghambatan pada peroksidasi lipid dan melindungi keratinosit terhadap apoptosis yang diinduksi UV. Selain melanin, faktor biokimia lain yang tidak mempengaruhi warna kulit, seperti enzim antioksidan kulit, sistem perbaikan DNA dan mekanisme yang bertanggung jawab untuk homeostasis matriks ekstraseluler, dan pengendalian efek inflamasi, juga berpartisipasi dalam fotoproteksi kulit (Gupta & Sharma, 2019).

Warna kulit dapat bersifat konstitutif atau fakultatif. Warna kulit konstitutif mengacu pada tingkat, jenis, dan distribusi melanin epidermis yang ditentukan secara genetik, yang tidak dipengaruhi oleh faktor eksogen atau endogen. Warna kulit fakultatif mengacu pada peningkatan kandungan melanin epidermis sebagai akibat dari lingkungan (seperti sinar matahari) atau faktor hormonal. Fototipe kulit dan kulit warna mungkin tampak serupa pada awalnya tetapi pada dasarnya berbeda. Warna kulit, baik hitam, coklat, atau putih, ditentukan oleh beberapa pigmen seperti melanin, hemoglobin (oksi atau deoksi), bilirubin, dan karotenoid; Namun, hanya melanin yang memberikan perlindungan dari sinar UV. Faktor-faktor lain juga berpartisipasi fotoproteksi kulit. Dapat dimengerti bahwa fototipe kulit tidak selalu menunjukkan korelasi linier dengan warna kulit, terutama pada individu berkulit gelap (Gupta & Sharma, 2019).

Klasifikasi warna kulit untuk individu dengan warna kulit sangat penting untuk penilaian yang tepat (Cohen et al., 2023). Sampai saat ini, skala *Fitzpatrick Skin Type* (FST) tersebar luas digunakan untuk klasifikasi jenis kulit, yang meliputi parameter warna (Ly et al., 2020). Skor dan fototipe kulit yang sesuai: 0-7: I, 8-16: II, 17-25: III, 26-30: IV, N30: V atau VI (Gupta & Sharma, 2019).

Tabel 1. Tipe warna kulit sesuai klasifikasi Fitzpatrick (Gupta & Sharma, 2019)

Fototipe	Definisi
I	Kulit putih, selalu terbakar sinar matahari, tidak bisa menjadi cokelat
II	Kulit putih, selalu terbakar, dapat menjadi cokelat dengan susah payah
III	Warna rata-rata, terkadang terbakar ringan, dapat menjadi cokelat
IV	Kulit cokelat muda, jarang terbakar, mudah menjadi cokelat
V	Kulit cokelat, tidak pernah terbakar, sangat mudah kecokelatan
VI	Kulit hitam, sangat berpigmen, tidak pernah terbakar, sangat mudah kecokelatan



Gambar 3. Tipe warna kulit sesuai klasifikasi (Charlton et al., 2020)

1.2.2 Melasma

1.2.2.1 Patogenesis Melasma

Kecenderungan genetik, radiasi ultraviolet, dan hormon seks wanita merupakan faktor klasik yang mempengaruhi patogenesis melasma, bukti terbaru menunjukkan bahwa ada tambahan faktor yang mungkin memainkan peran kunci dalam perkembangan dan kekambuhan melasma (Handog & Juliet Enriquez-Macarayo, 2017). Melanogenesis diatur melalui berbagai jaringan pensinyalan termasuk pensinyalan yang dimediasi Wnt/ β -katenin, PI3K/Akt, cAMP/PKA, dan jalur SCF/c-kit. Selain itu, mediator inflamasi, stres oksidatif, molekul neuroaktif, sebosit, dan lain-lain, juga telah terbukti berperan dan berhubungan dengan patogenesis melasma (Liu et al., 2023).

Peningkatan produksi melanin pada kondisi melasma telah secara luas diakui. Namun, apakah peningkatan tersebut disertai dengan bertambahnya jumlah melanosit secara kuantitatif masih menjadi perdebatan. Mekanisme yang secara spesifik berperan dalam peningkatan deposisi melanin terus diteliti. Paparan radiasi UV diketahui meningkatkan ekspresi reseptor *melanocyte-stimulating hormone* (MSH), atau *melanocortin-1 receptor* (MC1-R), pada melanosit, sehingga memfasilitasi ikatan hormon secara lebih optimal dan pada akhirnya meningkatkan produksi melanin. Proopiomelanokortin (POMC) mengalami pemecahan menjadi peptida α -*melanocyte-stimulating hormone* (α -MSH) dan *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) sebagai respons terhadap stimulasi UV. Aktivasi MC1-R oleh peptida-peptida tersebut memicu peningkatan *protein kinase A* (PKA), yang kemudian menginduksi fosforilasi *cAMP response element-binding protein* (CREB). Elemen respons cAMP berfungsi sebagai faktor transkripsi untuk *microphthalmia-associated transcription factor* (MITF), regulator sentral pada jalur biosintesis melanin. MITF mengatur ekspresi tirosinase, yaitu enzim kunci yang berperan pada beberapa tahap melanogenesis. (Ba et al., 2019, Espósito et al., 2022).

Radiasi UV juga terbukti mampu memicu pembentukan endogen 1,2-diasilgliserol (DAG), suatu *second messenger*, dari fosfolipid membran plasma melanosit melalui jalur fosfolipase C dan D (PLC dan PLD). DAG tersebut kemudian mengaktifasi tirosinase, sehingga meningkatkan proses melanogenesis. Protein supresor tumor p53 pun diyakini turut berkontribusi dalam melanogenesis

yang diinduksi UV. Setelah terjadi kerusakan akibat UVB, p53 meningkatkan sintesis POMC di keratinosit, yang selanjutnya merangsang peningkatan produksi melanin. Selain itu, p53 juga menginduksi transkripsi *hepatocyte nuclear factor-1 alpha* (HNF-1 α), yang menstimulasi tirosinase secara *downstream*, sehingga mempromosikan melanogenesis bahkan tanpa peran keratinosit. Meskipun jalur-jalur ini berfungsi dalam induksi melanogenesis pada seluruh tipe kulit, respons terhadap radiasi UV tampak berlebihan pada lesi melasma, dengan ekspresi α -MSH yang berlangsung lebih lama, sehingga memperkuat stimulasi produksi melanin (Ba et al., 2019, Espósito et al., 2022).

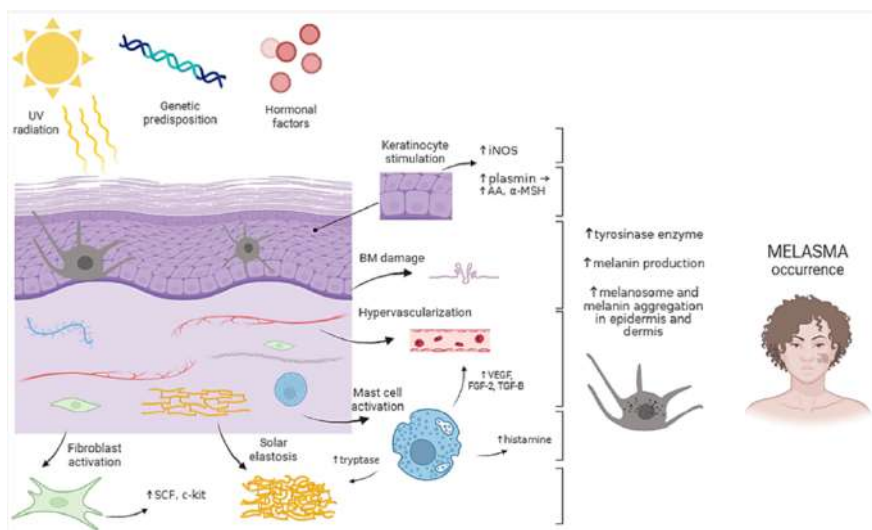
Elastosis solar merupakan akumulasi jaringan elastik abnormal pada dermis akibat paparan sinar matahari kronis (photoaging). Pada melasma, temuan histopatologis menunjukkan derajat elastosis solar yang lebih tinggi, ditandai oleh serabut elastik yang menebal, berkelok, dan terfragmentasi dibandingkan kulit normal. Radiasi UVB memicu keratinosit untuk meningkatkan aktivitas melanosit dan produksi melanin melalui sekresi berbagai faktor pertumbuhan, sitokin, dan hormon, termasuk *inducible nitric oxide synthase* (iNOS). UVB juga meningkatkan produksi plasmin oleh keratinosit, yang selanjutnya meningkatkan kadar asam arakidonat dan α -MSH, sehingga mengaktifkan jalur melanogenesis. Selain radiasi UV, cahaya tampak (*visible light*) diduga berkontribusi terhadap patogenesis melasma, khususnya pada tipe kulit gelap (Fitzpatrick IV–VI), melalui aktivasi sensor opsin 3. (Ba et al., 2019, Espósito et al., 2022).

Jumlah sel mast meningkat secara signifikan pada lesi melasma dibandingkan kulit normal. Radiasi UV menginduksi pelepasan histamin dari sel mast, yang melalui aktivasi reseptor H2 dapat mengaktifkan jalur tirosinase dan meningkatkan melanogenesis. Selain itu, radiasi UV meningkatkan produksi triptase sel mast, yang mengaktifkan prekursor *matrix metalloproteinases* (MMP), menyebabkan degradasi kolagen tipe IV dan kerusakan membran basal. Granzyme B yang dilepaskan sel mast juga memperparah kerusakan matriks ekstraseluler (ECM), sementara triptase berperan dalam perkembangan elastosis solar dengan menstimulasi sintesis elastin. Sel mast turut memfasilitasi neovaskularisasi melalui sekresi faktor angiogenik seperti VEGF, FGF-2, dan TGF- β , yang meningkatkan ukuran, densitas, serta dilatasi vaskular pada kulit yang terkena melasma; mekanisme ini menjadi target terapeutik yang potensial. (Ba et al., 2019, Espósito et al., 2022).

Disfungsi membran basal merupakan komponen kunci dalam patogenesis melasma. Aktivasi MMP2 dan MMP9 oleh radiasi UV menyebabkan degradasi kolagen tipe IV dan VI pada membran basal. Kadherin-11, yang mengalami upregulasi pada kulit melasma, memediasi interaksi fibroblas–melanosit serta menstimulasi melanogenesis. Molekul ini juga meningkatkan ekspresi MMP1 dan MMP2, mempercepat degradasi kolagen dan akumulasi material elastotik, bahkan independen dari paparan UV. Kerusakan membran basal memungkinkan pergerakan melanosit dan melanin ke dermis, sehingga berkontribusi terhadap sifat melasma yang kronis dan mudah kambuh. Oleh karena itu, intervensi yang menimbulkan trauma dermal—misalnya prosedur laser tertentu—berpotensi memperburuk kondisi, sementara perbaikan membran basal dapat mengurangi risiko kekambuhan. Paparan UV berkepanjangan menginduksi inflamasi dermal dan mengaktifkan fibroblas. Aktivasi ini meningkatkan sekresi *stem cell factor* (SCF), yang kemudian berdifusi ke epidermis dan menstimulasi melanogenesis. Selain itu, ekspresi reseptor SCF, c-kit, meningkat pada lesi melasma; interaksi SCF–c-kit mengaktifkan jalur tirosin kinase yang terlibat dalam regulasi melanogenesis. Peningkatan ekspresi COX-2 dan prostaglandin berperan dalam memperkuat stimulasi melanosit, sehingga mempercepat proses melanogenesis. (Ba et al., 2019, Espósito et al., 2022).

Estrogen diketahui berkontribusi signifikan terhadap patogenesis melasma, sejalan dengan tingginya prevalensi kondisi ini pada perempuan pascapubertas, pengguna kontrasepsi hormonal, dan wanita hamil. Studi histologis mengungkapkan adanya peningkatan ekspresi reseptor estrogen pada dermis serta reseptor progesteron pada epidermis lesi melasma. Aktivasi reseptor estrogen pada melanosit dan keratinosit menginisiasi jalur tirosinase dan MITF, sehingga meningkatkan sintesis melanin. Selain itu, peningkatan ekspresi *PDZ domain-containing protein kidney 1* (PDZK1), suatu regulator penukar ion, pada lesi melasma diduga memperkuat interaksi antara estrogen dan sistem pertukaran ion, sehingga memfasilitasi peningkatan melanogenesis serta transfer melanosom. Temuan ini menempatkan estrogen sebagai salah satu target terapeutik yang menjanjikan dalam tata laksana melasma (Ba et al., 2019). Kehamilan, kontrasepsi oral, dan terapi penggantian hormon adalah faktor

pemicu yang paling sering disebutkan melasma, menunjukkan bahwa efek hormon mungkin memainkan peran penting dalam patogenesis melasma (Sevilla et al., 2022).

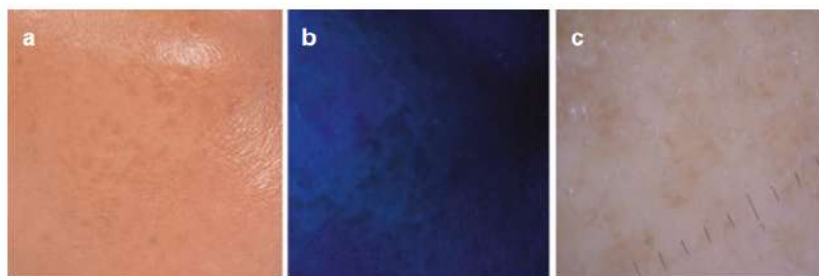


Gambar 4. Patogenesis Melasma (Mokos et al. 2024)

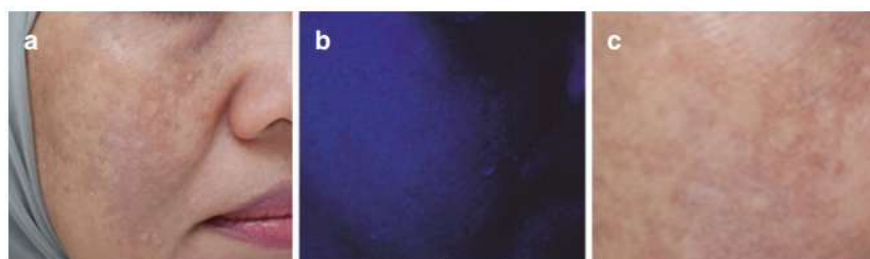
1.2.2.2 Klasifikasi dan Diagnosis Melasma

Secara histologi, melasma telah diklasifikasikan menjadi tiga varian : tipe epidermal, dermal, dan campuran. Pada tipe epidermal, ada peningkatan pigmen di seluruh lapisan epidermis, terutama di bagian basal dan lapisan suprabasal. Melanosit di epidermis umumnya membesar, mempunyai dendrit yang menonjol, dan peningkatan melanosom. Tipe dermal memiliki melanofag di dalam dermis superficial dan profunda. Selain itu, infiltrasi limfohistiositik dapat terlihat pada dermis di daerah dengan peningkatan deposisi melanin. Temuan kulit juga bisa mencakup solar elastosis dan peningkatan pembuluh darah. Melasma campuran sering menampilkan gambaran histologis gabungan dari tipe epidermal dan dermal (Ogbechie-Godec & Elbuluk, 2017).

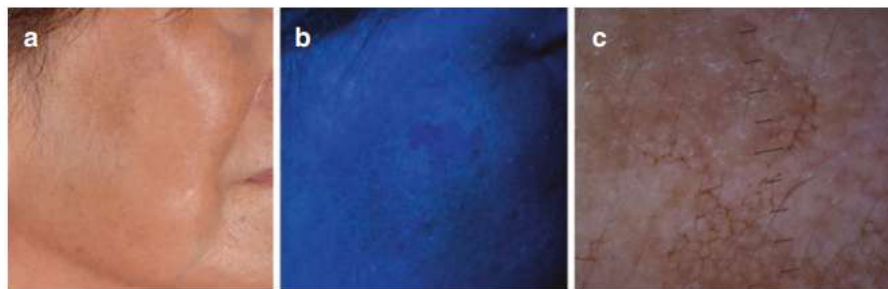
Diagnosis melasma biasanya ditegakkan secara klinis karena karakteristiknya klinisnya. Penggunaan alat tambahan seperti lampu Wood's, dermoskopi, dan *Reflectance Confocal Microscopy* (RCM) dapat membantu dalam klasifikasi melasma. Klasifikasi ini membantu prognosis dan prediksi hasil terapi (Handog & Juliet Enriquez-Macarayo, 2017).



Gambar 5. (a) Melasma epidermis di pipi kanan. (b) Lampu Wood menunjukkan peningkatan daerah pigmentasi. (c) Dermoskopi menunjukkan pigmentasi coklat retikuler yang tersebar (Handog & Juliet Enriquez-Macarayo, 2017)

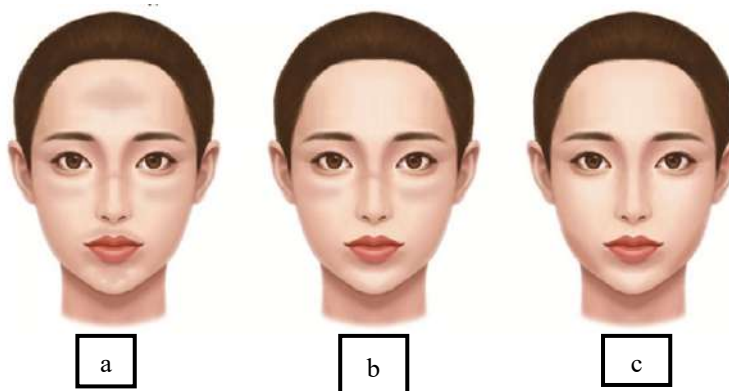


Gambar 6. a) Melasma dermal di pipi kanan. (b) Lampu Wood menunjukkan area berpigmen yang tidak meningkat. (c) Dermoskopi menunjukkan pigmentasi pseudoretikularis berwarna coklat tua hingga keabu-abuan



Gambar 7. (a) Melasma tipe campuran pada pipi kanan. (b) Lampu Wood menunjukkan area berpigmen yang meningkat dan tidak. (c) Dermoskopi menunjukkan pigmentasi coklat retikuler yang menyebar dengan sedikit bukaan folikuler dan pigmentasi pseudoretikularis yang menyebar berwarna coklat tua hingga keabu-abuan (Zhang & Duan, 2018).

Berdasarkan lokasinya lesi melasma diklasifikasikan menjadi tiga jenis yaitu tipe sentrofasia yang paling umum; tipe malar dan tipe mandibula. Pada tipe sentrofasia melasma biasanya muncul sebagai bercak gelap pada pipi, hidung, dahi dan bibir atas. Ini adalah kondisi kulit yang umum, sering diperburuk oleh paparan sinar matahari dan perubahan hormonal. Melasma tipe malar secara khusus ditandai dengan munculnya bercak coklat pada pipi, menghasilkan bentuk seperti kupu-kupu di pipi dan hidung. Jenis melasma ini umum diamati dan sering memerlukan kombinasi perawatan topikal. Melasma tipe mandibula ditandai dengan manifestasi pasif hiperpigmentasi, terutama di sekitar garis rahang atau area mandibula wajah, sering dipicu oleh faktor-faktor seperti paparan sinar matahari dan fluktuasi hormonal (Adithi et al. 2024, Banstola et al. 2025).



Gambar 8. (a) Melasma tipe sentrofasia, (b) melasma tipe malar, (c) melasma tipe mandibula (Lee et al. 2020)

1.2.3 Melatonin

Melatonin adalah hormon antioksidan efektif yang diproduksi terutama oleh kelenjar pineal. Melatonin merupakan salah satu antioksidan alami paling kuat yang bekerja langsung melawan radikal bebas dan sistem enzim antioksidan intraseluler. Ia juga memiliki efek sitoprotektif, imunomodulator dan anti apoptosis (Bešlić et al., 2023).

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) disintesis di dalam pinealosit dari triptofan, sebagian besar terjadi selama fase gelap atau malam hari, ketika ada peningkatan besar dalam aktivitas *serotonin-N-asetiltransferase* (*arylalkylamine N-acetyltransferase*, AA-NAT), bertanggung jawab atas transformasi *5-hydroxytryptamine* (5HT, serotonin) menjadi *N-acetylserotonin* (NAS). Akhirnya, *N-asetilserotonin* diubah menjadi melatonin oleh *asetilserotonin O-metiltransferase*. Penurunan sintesis yang cepat dengan perlakuan ringan di malam hari tampaknya bergantung pada proteolisis proteasomal. Ketersediaan AA-NAT dan serotonin berperan membatasi produksi melatonin. MRNA

AA-NAT diekspresikan terutama di kelenjar pineal, retina, dan pada tingkat lebih rendah di beberapa area otak lainnya, hipofisis, dan testis. Aktivasi AA-NAT dipicu oleh aktivasi reseptor adrenergik $\beta 1$ dan $\alpha 1b$ oleh norepinefrin (NE). NE adalah pemancar utama melalui adrenoseptor β -1 dengan potensiasi oleh stimulasi α -1. Ketersediaan NE dan serotonin merupakan stimulasi sintesis melatonin (Arendt & Aulinas, 2022).

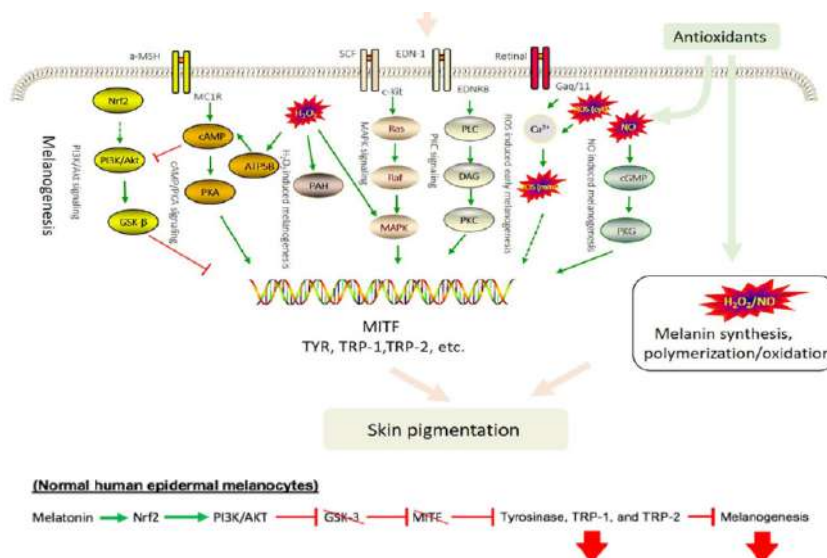
Setelah disintesis, melatonin dilepaskan langsung ke sirkulasi perifer (terikat pada albumin) dan ke CSF tanpa disimpan. Pada manusia, waktu paruh melatonin dalam darah adalah sekitar 40 menit dan dimetabolisme di dalam hati, diubah menjadi 6-hidroksimelatonin terutama oleh CYP1A2 dan dikonjugasikan menjadi 6-sulfatoxymelatonin (aMT6s) untuk ekskresi urin selanjutnya. Pengukuran aMT6 urin merupakan penanda sekresi melatonin yang baik, karena mengikuti pola yang sama dengan perkiraan offset 2 jam. Rata-rata, kadar maksimum melatonin plasma pada orang dewasa terjadi antara pukul 02.00 dan 04.00 dan rata-rata sekitar 60 hingga 70 pg/mL bila diukur dengan uji spesifisitas tinggi. Konsentrasi minimum yang terdeteksi di bawah 1 pg/mL (Arendt & Aulinas, 2022).

Produk akhir dari kandungan melatonin mampu menciptakan senyawa yang stabil dan dapat menghentikan reaksi radikal bebas. Bagian penting dari respon kulit terhadap stres adalah kemampuannya untuk mensintesis melatonin dan selanjutnya metabolisme melalui jalur indol dan kinurik. Melatonin dan metabolitnya menjadi sangat diperlukan untuk fungsi fisiologis kulit dan untuk perlindungan efektif homeostasis kulit dari faktor lingkungan yang merugikan. Melatonin telah terlibat dalam fungsi kulit seperti siklus pertumbuhan rambut dan pigmentasi kulit, dan reseptor melatonin diekspresikan di beberapa sel kulit, termasuk keratinosit, melanosit, dan fibroblas. Sangat melindungi melawan kerusakan mitokondria dan DNA dari sinar ultraviolet dan memperlambat photoaging pada kulit (Nanzadsuren et al., 2020).

Melatonin sangat lipofilik, sehingga dapat dengan mudah menembus sel, jaringan, dan bagian seluler mana pun. Melatonin memberikan efek kompleksnya tergantung pada ekspresi, lokalisasi, dan jenis reseptor melatonin yang terlibat, yaitu sel yang terikat membran, G-protein MT1 dan MT2 reseptor, dan pada beberapa reseptor yang terikat mekanisme membran yang independen. Melatonin secara tidak langsung dapat memodulasi ROR- α dan aktivitas ROR lainnya. Selain itu, difasilitasi oleh morfologi dendritiknya, yang memperluas permukaan selnya dengan area kontakannya, melanosit beroperasi sebagai multimodal sensorik dan respons stres. Melanosit juga terlibat dalam komunikasi dua arah dengan jaringan spesifik intraepitel, misalnya, dengan mensekresi katekolamin, sitokin, eikosanoid, asetilkolin, melanokortin, ACTH, CRH, endorfin, enkepalin, nitrat oksida, serotonin, dan ROS yang diproduksi selama melanogenesis. Jadi melanosit berkontribusi aktif dalam membentuk sinyal dan lingkungan metabolik tempat mereka tinggal. Perpindahan melanosom menjadi keratinosit kemungkinan meningkatkan diferensiasi terminal keratinosit dan fungsi lainnya (Sevilla et al., 2022).

Sifat antioksidan melatonin melibatkan beberapa mekanisme. Selain menangkal radikal bebas seperti ROS dan nitrogen reaktif spesies (RNS) langsung dari sel kulit atau mitokondria yang distimulasi respirasi oksidatif, melatonin dapat bertindak sinergis dengan antioksidan yang lain, seperti vitamin C atau α -tokoferol. Demikian pula, turunan melatonin AMK dapat bereaksi dengan karbamoil fosfat, hidrogen peroksida, dan ion tembaga-II dari oksidasi menjadi terbentuk *N*-[2-(6-methoxyquinazolin-4-yl)-ethyl] acetamid, tapi bisa juga bereaksi dengan ion nitrosonium, oksida nitrat (NO), atau radikal nitroksil menghasilkan 3-acetamidomethyl-6-methoxyoctenone, yang menghilangkan radikal bebas secara langsung (Chen et al., 2021).

Pada melanosit epidermal manusia normal, regulator utama respons terhadap kerusakan oksidatif, yaitu *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2), menjadi target melatonin untuk meningkatkan pertahanan antioksidan. Pada saat yang sama, melatonin menurunkan proses melanogenesis melalui jalur yang melibatkan aktivasi PI3K/AKT. Aktivasi jalur pensinyalan PI3K/AKT menyebabkan inaktivasi *glycogen synthase kinase-3* (GSK-3) dan *microphthalmia-associated transcription factor* (MITF), yang selanjutnya menghambat transkripsi gen TYR, TRP-1, dan TRP-2 (enzim-enzim yang berperan dalam melanogenesis), sehingga menurunkan sintesis melanin. Dengan demikian, dapat dipahami bahwa melatonin berpotensi menghambat melanogenesis pada melanosit epidermal manusia normal melalui aktivasi Nrf2 yang diikuti oleh aktivasi jalur PI3K/AKT. (Sevilla et al., 2022).



Gambar 9. Mekanisme Kerja Melatonin terhadap Pigmentasi Kulit (Chen et al., 2021)

1.2.4 Alat Diagnostik

1.1.1.2 Mexameter

Mexameter adalah alat yang mudah digunakan, memungkinkan pengguna untuk melakukan pengukuran dengan cepat dua komponen yang merupakan kontributor utama warna kulit : melanin dan hemoglobin (eritema). Perbedaan kandungan melanin pada masing-masing lesi dan sekitar kulit normal dihitung dan rata-rata perbedaannya setiap bagian wajah digunakan untuk analisis statistik (Farshi et al., 2018). Pengukuran dilakukan dengan cara menempatkan probe pada permukaan kulit. Probe tersebut memiliki aperture dengan diameter 5 mm yang mengeluarkan radiasi. Instrumen ini memanfaatkan prinsip penyerapan dan refleksi cahaya yang dihasilkan (hijau; 568 nm, merah; 660 nm, inframerah; 880 nm) serta penerima untuk mengukur intensitas cahaya yang dipantulkan oleh kulit. Untuk pengukuran melanin, digunakan panjang gelombang 660 nm dan 880 nm. Indeks eritematik diukur dengan dua panjang gelombang yang berbeda: 568 nm dan 660 nm. Hasil pengukuran indeks E dan M berkisar antara 0 hingga 999 (0 untuk kulit putih, 999 untuk kulit hitam) (Treesirichod et al., 2014).

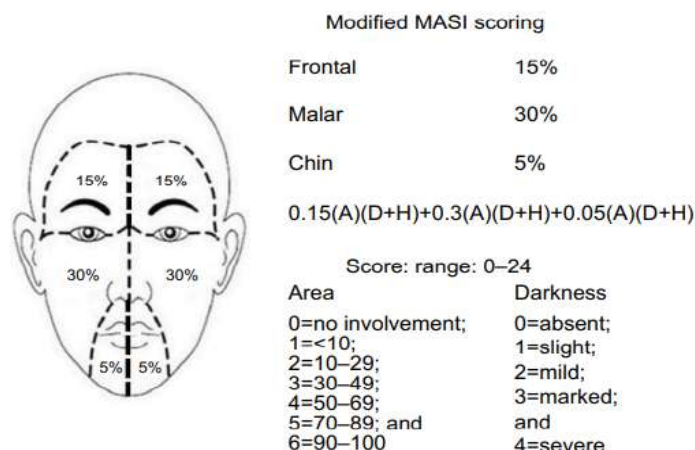


Gambar 10. Mexameter (Treesirichod et al., 2014).

1.2.3.2 Skor mMASI

Modified melasma area and severity index (mMASI) diusulkan oleh Pandya dkk. pada tahun 2011 setelah tim melakukan validasi skor MASI. Dalam penelitian tersebut, meskipun telah melatih penilai dan memberi mereka contoh-contoh skala yang berbeda pada komponen luas, *darkness* dan homogenitas, masih ditemukan masalah dalam menilai berbagai komponen masalah MASI, khususnya di penilaian homogenitas. Oleh karena itu, tim mengusulkan sistem MASI yang dimodifikasi dengan menghilangkan komponen homogenitas. Dalam penelitian mereka, penghapusan komponen homogenitas tidak mempengaruhi reliabilitas atau validitas sama sekali dan penulis menyarankan penghapusan komponen itu akan menghasilkan cara yang lebih sederhana, sistem penilaian yang lebih

mudah dan konsisten. Oleh karena itu, skor MASI yang dimodifikasi adalah dihitung dengan cara berikut (Handog & Juliet Enriquez-Macarayo, 2017)



Gambar 11. Skor mMASI (Pazyar et al., 2019)

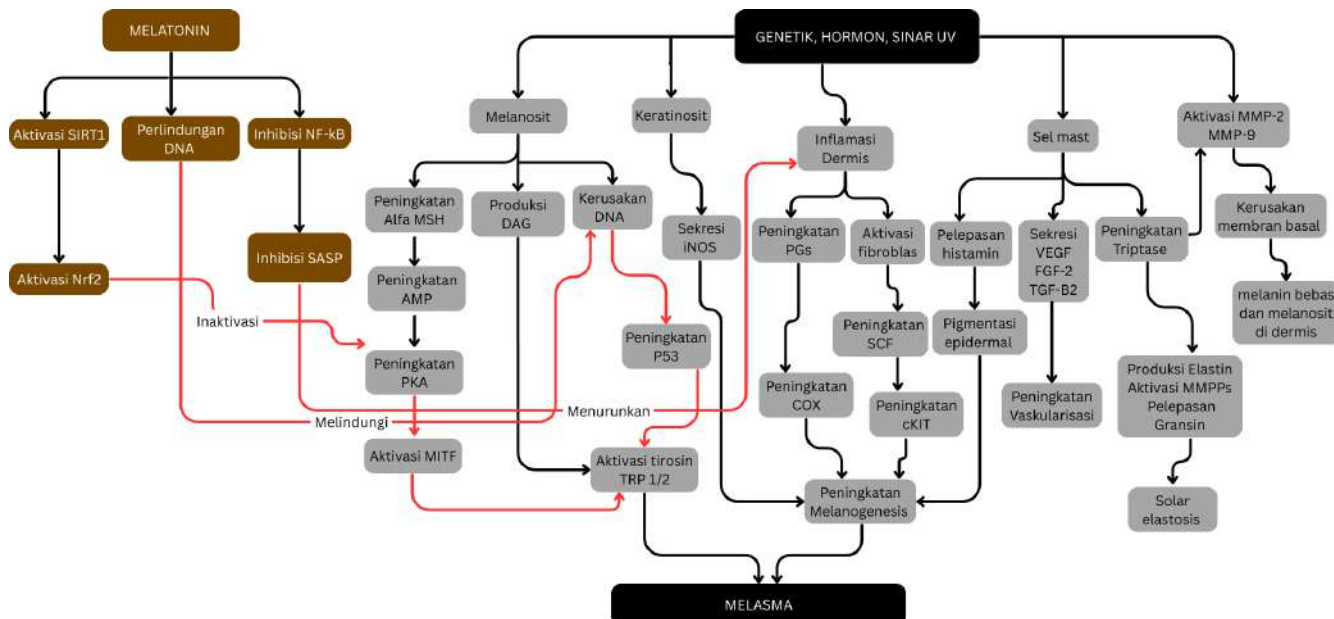
1.2.3.3 Skin Analyzer

Pemeriksaan dermatologi yang tadinya subjektif kini menjadi lebih obyektif dengan penggunaan pengukuran kuantitatif untuk menilai kulit pasien, memungkinkan diagnosis yang lebih akurat, pemantauan penyakit yang lebih baik, dan kemampuan yang lebih besar untuk melacak kemanjuran pengobatan. Perangkat *skin analyzer* yang paling umum digunakan dalam bidang dermatologi terdiri dari tempat pencitraan dengan program perangkat lunak komputer untuk menilai berbagai fitur kulit. Perangkat ini menggunakan tiga jenis cahaya untuk menangkap gambar beresolusi tinggi dari kulit. Lampu pijar standar digunakan untuk menilai kerutan dan pori-pori, sinar ultraviolet (UV) digunakan untuk menilai kerusakan akibat sinar UV, dan cahaya terpolarisasi digunakan untuk menilai kemerahan dan bintik-bintik pigmentasi (Cook et al., 2022).



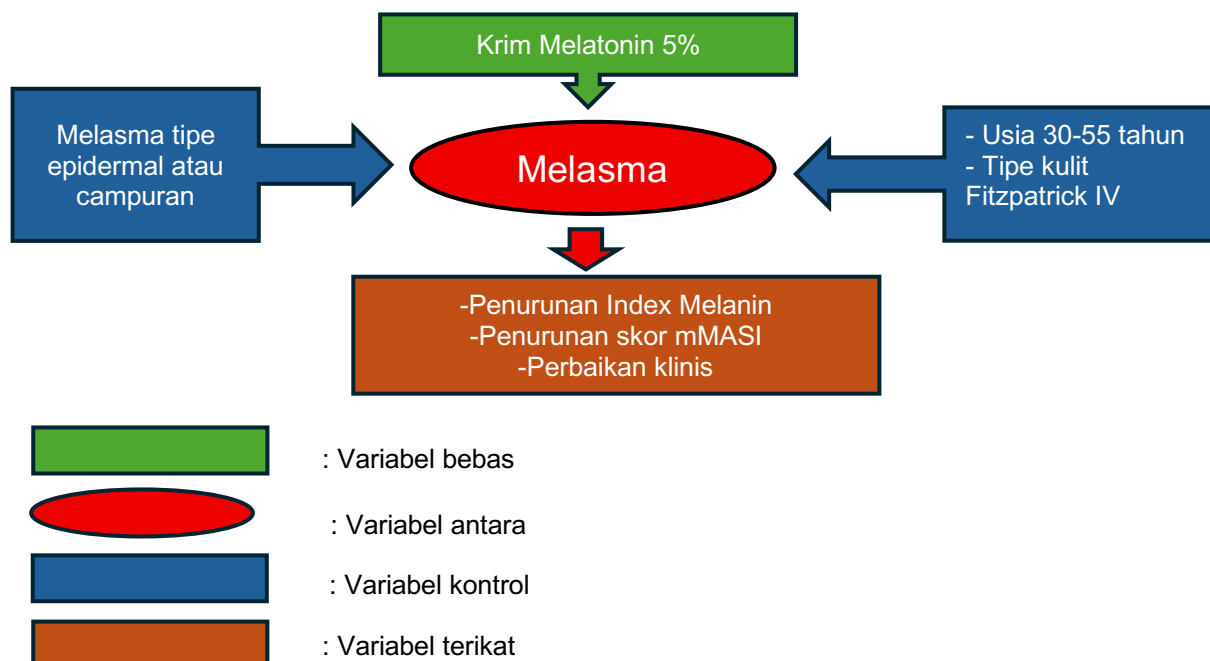
Gambar 12. Skin Analyzer (Cook et al., 2022)

1.2.5 Kerangka Teori



Gambar 13. Kerangka Teori

1.2.6 Kerangka Konsep



Gambar 14. Kerangka Konsep

1.3. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah di atas, maka disusun perumusan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Apakah melatonin topikal 5% memberikan perbaikan klinis pada pasien melasma
2. Apakah melatonin topikal 5% memberikan penurunan indeks melanin pada pasien melasma
3. Apakah melatonin topikal 5% memberikan penurunan skor mMASI pada pasien melasma

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Menilai efektifitas melatonin topikal pada pasien melasma.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menilai tampilan klinis sebelum dan setelah pemberian melatonin topikal 5% pada pasien melasma
2. Menilai index melanin sebelum dan setelah pemberian melatonin topikal 5% pada pasien melasma
3. Menilai skor mMASI sebelum dan setelah pemberian melatonin topikal 5% pada pasien melasma

1.5. Hipotesis Penelitian

1. Melatonin topikal 5% memperbaiki tampilan klinis pada pasien melasma
2. Melatonin topikal 5% menurunkan index melanin pada pasien melasma
3. Melatonin topikal 5% menurunkan skor mMASI pada pasien melasma

1.6. Manfaat Penelitian

1.6.1 Manfaat Teoritik

1. Menambah pengetahuan terhadap agen baru yang dapat digunakan sebagai terapi pada pasien melasma
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menilai efektivitas melanin topikal sebagai pilihan terapi pada pasien melasma

1.6.2 Manfaat Aplikatif

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk meningkatkan terapi pada pasien melasma

1.6.3 Manfaat Metodologi

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan dasar untuk penelitian selanjutnya.

BAB II METODE PENELITIAN

2.1. Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *true-experimental, pre- and post-treatment randomized controlled clinical trial*.

2.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Pengambilan sampel penelitian dilakukan di Poliklinik Dermatologi dan Venereologi Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dan Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo. Pemeriksaan sampel dilakukan di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dengan menghitung skor mMASI, menggunakan alat mexameter dan *skin analyzer* pada periode Maret – Juli 2025.

2.3. Populasi Penelitian

Populasi penelitian pada perempuan usia 30-55 tahun yang menderita melasma. Seluruh subjek yang bersedia berpartisipasi dalam penelitian akan menandatangani *informed consent* secara tertulis sebelum penelitian dilakukan.

2.4. Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah individu yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang terbagi menjadi kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

2.5. Jumlah Sampel

Rule of thumb adalah metode untuk menemukan ukuran sampel yang sesuai untuk studi pilot yang hasilnya merupakan pengukuran berkelanjutan. Hasilnya merupakan jumlah total sampel pada seluruh kelompok studi, dimana jumlah sampel pada setiap kelompok sama. Machin et al. menjelaskan bahwa *rule of thumb* dapat dibagi menjadi 2 kategori, yaitu *flat* dan *stepped*. *Flat rule of thumb* umumnya menyarankan sebuah angka yang digunakan sebagai jumlah sampel pada setiap situasi, dan umumnya angka yang digunakan adalah 30. (PASS Sample Size Software NCSS, n.d.) Menurut Browne, aturan umum untuk menggunakan minimal 30 sampel untuk mengestimasi suatu parameter, sedangkan Julious menyarankan ukuran sampel minimum 12 subjek per kelompok. (Whitehead et al., 2016) Oleh karena itu, jumlah sampel yang kami gunakan pada penelitian ini adalah 40 subjek.

2.6. Kriteria Sampel

2.6.1 Kriteria Inklusi

1. Subjek wanita berusia 30 - 55 tahun
2. Subjek menderita melasma tipe epidermal atau melasma tipe campuran
3. Tipe kulit fitzpatrick IV
4. Bersedia untuk mengikuti penelitian dan menandatangani lembar *informed consent*.

2.6.2 Kriteria Eksklusi

1. Subjek sedang hamil atau menyusui.
2. Subjek sudah menopause.
3. Subjek menggunakan terapi atau kontrasepsi hormonal.
4. Subyek sedang menderita penyakit peradangan kronis pada kulit wajah.
5. Subjek dalam pengobatan melasma atau agen pencerah lainnya sejak 1 bulan sebelum penelitian dimulai.
6. Subjek memiliki riwayat penyakit diabetes melitus, hipertensi, tuberkulosis, atau penyakit kronik lainnya.
7. Subjek memiliki kebiasaan merokok atau minum alkohol.
8. Subjek mengonsumsi vitamin E atau C, asam folat, glutathione, selenium, zink atau suplemen Fe, astasantin, atau antioksidan lain dalam 3 bulan terakhir.

2.6.3 Kriteria *Drop-Out*

1. Pasien mengalami efek samping berat.
2. Pasien tidak mendapatkan pengobatan lengkap atau tidak kontrol selama lebih dari 2 minggu berturut-turut.

2.7. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik (*Ethical Clearance*)

Semua subjek penelitian akan diberikan informasi mengenai tujuan, manfaat, dan risiko efek samping yang dapat terjadi pada penelitian ini. Peserta harus menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*) sebagai tanda persetujuan mengikuti penelitian ini. Persetujuan kelayakan etik diberikan oleh Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia FKUH.

1. *Standards and Operational Guidance for Ethics Review of Health-Related Research with Human Participants* Geneva: World Health Organization; 2011
2. *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, Fourth Edition.* Geneva. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016
3. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.11 Tahun 2017 tentang Keselamatan Pasien.

2.8. Alat dan Bahan

Alat penelitian

1. Kamera
2. Kain warna hitam
3. *Skin analyzer*
4. Mexameter
5. Penggaris

Bahan penelitian

1. Krim melatonin 5%
2. Krim plasebo

2.9. Prosedur Penelitian

2.9.1 Cara Pembuatan Krim Melatonin

Cara pembuatan krim melatonin dimulai dengan menimbang semua bahan sesuai dengan perhitungan yang telah ditentukan. Langkah pertama adalah melebur fase minyak, yang terdiri dari asam stearat, cera alba, vaseline album, nipasol dan isopropil miristat hingga suhu mencapai 70°C. Pada saat yang bersamaan, fase air, yang terdiri dari aquadest, propilen glikol, TEA, dan nipagin, dipanaskan hingga mencapai suhu 70°C. Setelah kedua fase mencapai suhu yang diinginkan, fase minyak dimasukkan ke dalam fase air dan kemudian dicampur dengan kecepatan 3000 rpm hingga tercampur homogen. Selanjutnya, zat aktif (melatonin) yang telah digerus halus dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam basis krim sambil diaduk hingga seluruh bahan tercampur merata dan homogen. Konsentrasi semua bahan dijelaskan pada tabel 2.

Tabel 2. Komposisi Krim

No.	Nama Bahan	Konsentrasi
1	Melatonin	5%
2	Asam stearat	17%
3	Cera alba	2%
4	Vaseline album	8%
5	Nipasol	0,2%
6	Isopropil miristat	2%
7	Propilen glikol	10%
8	TEA	1,7%
9	Nipagin 0,2%	0,2%
10	Aquadest ad	100gram



Gambar 15. Proses pembuatan krim (a) Alat dan bahan pembuatan krim melatonin. (b) Proses pemanasan fase air. (c) Proses pemanasan fase minyak. (D) Pencampuran fase minyak ke fase air.

2.9.2 Persiapan Penelitian

1. Rancangan penelitian diajukan ke Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk mendapatkan persetujuan (*Ethical Clearance*).
2. Setelah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, penelitian dapat dimulai.
3. Seluruh subjek penelitian diberikan penjelasan mengenai penelitian. Apabila subjek bersedia untuk berpartisipasi dalam penelitian, subjek diminta untuk menandatangani lembar *informed consent* secara tertulis. Pemeriksaan awal dilakukan dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik untuk menilai apabila subjek termasuk ke dalam kriteria inklusi atau eksklusi. Kemudian dilakukan pemotretan foto klinis pasien, menghitung skor mMASI, pemeriksaan dengan *skin analyzer*, dan mexameter.

2.9.3 Teknik Pelaksanaan Penelitian

1. Kunjungan pertama dilakukan seleksi pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik.
2. Pasien menerima penjelasan mengenai penelitian dan menandatangani *informed consent*.
3. Dilakukan dokumentasi foto wajah pada tiga posisi yaitu wajah bagian depan, wajah bagian kanan dan kiri dengan kemiringan 45 derajat dan dilanjutkan dengan pengukuran *baseline* menggunakan alat mexameter, *skin analyzer* dan menghitung skor mMASI.
4. Menghitung skor mMASI
5. Dilakukan pemeriksaan menggunakan mexameter pada tiga titik yaitu dahi, pipi kanan dan pipi kiri. Dilakukan penarikan garis imajiner dari kantung lateral menuju komisura oris dengan alae nasi menuju tragus sebagai titik pemeriksaan pipi kanan dan kiri. Dilakukan penarikan garis imajiner dari pada temporal bilateral dengan batas rambut-skalp dan pangkal hidung sebagai titik pemeriksaan pada dahi.
6. Dilakukan pemeriksaan menggunakan *skin analyzer* pada wajah sisi depan untuk mendapatkan tingkat pigmentasi dan *UV Spots* pada kulit pasien.
7. Subjek secara acak dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok perlakuan dan kelompok plasebo, dimana setiap kelompok dan peneliti tidak mengetahui kandungan yang terkandung pada krim yang diberikan pada kedua kelompok.
8. Cara menggunakan krim yaitu pada pagi hari (pukul 05.00-08.00 WITA) subjek kedua kelompok mencuci wajah menggunakan *facial wash* sebanyak 5 tetes, kemudian dilanjutkan dengan pengaplikasian krim (krim berisi melatonin 5% untuk kelompok perlakuan, plasebo untuk kelompok kontrol) sebanyak 1 FTU (setara 0.5 gram) pada seluruh wajah, kemudian setelah beberapa menit dilanjutkan dengan mengoleskan *sunscreen*. Pada malam hari (pukul 19.00-22.00) dilakukan prosedur pencucian wajah dan aplikasi krim dengan metode yang sama.

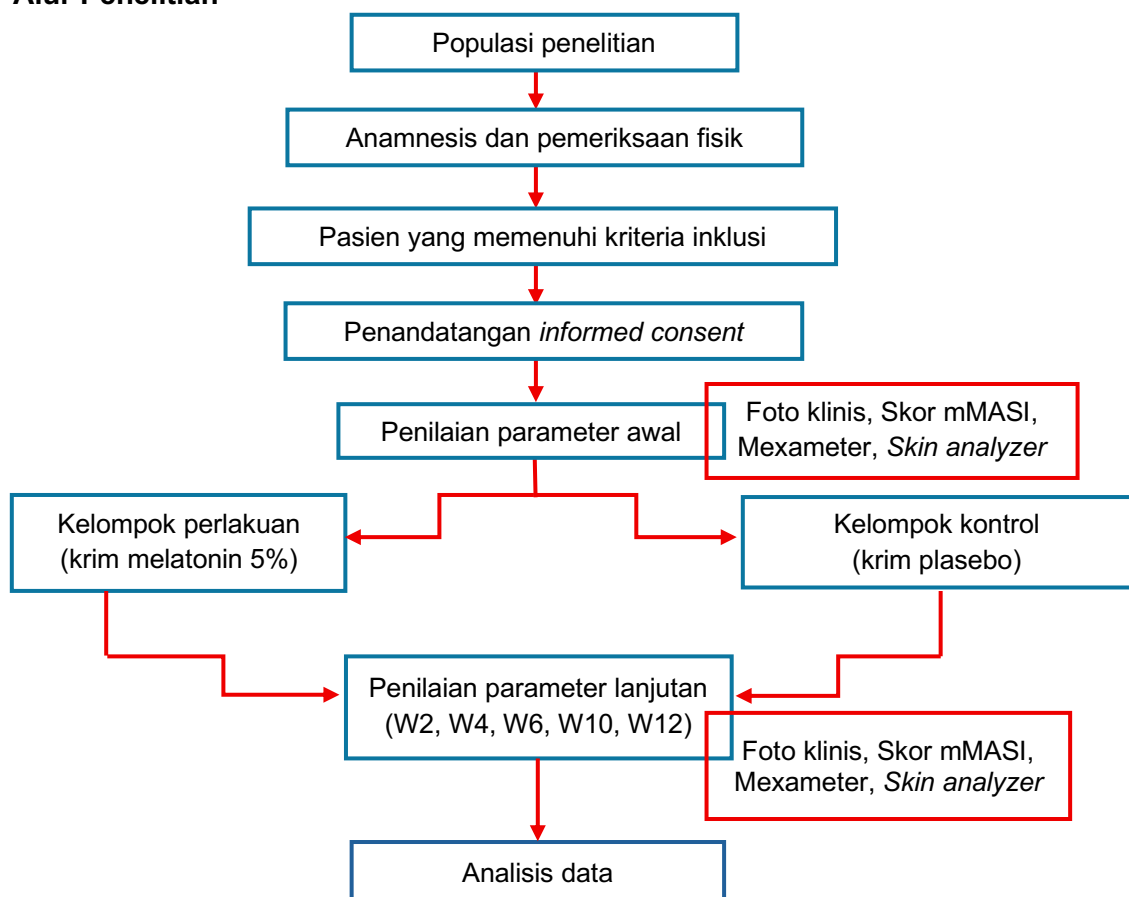
9. Kunjungan kedua (W2), ketiga (W4), keempat (W6), kelima (W8), keenam (W10), dan ketujuh (W12) dengan rentang waktu 2 minggu : dilakukan pemotretan foto klinis, pemeriksaan mexameter dan *skin analyzer*. Sementara untuk skor mMASI dihitung setiap 4 minggu.



Gambar 16. Lokasi pengukuran mexameter

10. Tahap penyelesaian:
- Analisis data
 - Tahap akhir penyusunan penelitian

2.10. Alur Penelitian



Gambar 17. Alur penelitian

2.11. Identifikasi Variabel

1. Variabel bebas : krim melatonin 5%
2. Variabel kontrol : wanita berusia 30 - 55 tahun, menderita melasma tipe epidermal atau campuran, tipe kulit fitzpatrick IV
3. Variabel terikat: perbaikan klinis, penurunan index melanin dan penurunan skor mMASI

2.12. Definisi Operasional

1. Subjek penelitian adalah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan memberikan kesediannya dalam bentuk *informed consent* secara tertulis.
2. Melasma adalah hipermelanosis berupa bercak hiperpigmentasi berwarna coklat hingga abu-abu terutama diwajah dengan penyebab multifaktorial. Terdapat tiga tipe klinis melasma berdasarkan lokasi pigmen yaitu melasma tipe epiderma, demal dan campuran.
3. Melasma tipe epidermal adalah melasma dengan pemeriksaan fisik berwarna coklat atau bercak yang tampak lebih kontras dan jelas dibandingkan dengan kulit sekitarnya pada pemeriksaan lampu wood.
4. Melasma tipe campuran adalah melasma dengan pemeriksaan fisik berwarna abu-abu kecoklatan atau kombinasi warna coklat dan abu-abu kebiruan atau bercak yang ada bertambah kontras dan ada yang tidak pada pemeriksaan lampu wood.
5. Tipe kulit Fitzpatrick IV adalah klasifikasi warna kulit berdasarkan Fitzpatrick dengan ciri-ciri kulit berwarna coklat muda, jarang terbakar dan mudah menjadi coklat.
6. Melatonin topikal adalah krim yang mengandung melatonin 5% dan dibuat di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
7. Mexameter adalah alat diagnostik non-invasif yang digunakan dalam dermatologi untuk mengukur kadar melanin dan eritema (hemoglobin) pada kulit secara objektif .
8. Skor mMASI adalah sistem penilaian klinis semi-kuantitatif yang digunakan untuk mengukur tingkat keparahan melasma berdasarkan luas area lesi dan intensitas pigmentasi. Setelah itu, angka-angka yang diperoleh dimasukkan ke dalam persamaan yang menghasilkan skor akhir mMASI.
9. *Skin analyzer* adalah alat yang digunakan dalam bidang dermatologi terdiri dari tempat pencitraan dengan program perangkat lunak komputer untuk menilai berbagai fitur kulit. Perangkat ini menggunakan tiga jenis cahaya untuk menangkap gambar beresolusi tinggi dari kulit.

2.13. Pengolahan dan Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan Microsoft Excel dan SPSS versi 26. Analisis yang dilakukan adalah :

1. Uji normalitas data menggunakan uji shapiro wilk, untuk data karakteristik sampel menggunakan uji *Independent sample T-test* dan uji Chi Square, kemudian apabila data terdistribusi normal digunakan uji repeated measure ANOVA, *Independent sample T-test*, dan Uji paired T test. Jika data tidak terdistribusi normal digunakan uji Friedman, uji Mann-Whitney U dan uji Wilcoxon. Uji statistik dilakukan untuk membandingkan perbedaan rata-rata antara tiap kelompok subjek dengan dibandingkan sebelum perlakuan (W0) dengan setelah perlakuan (W12). Rata-rata nilai a^* serta *standard error* dikalkulasi untuk semua data. Hasil uji signifikan jika nilai p uji $<0,05$.
2. Semua hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel dan grafik yang disertai dengan penjelasannya pada bab hasil penelitian.