

Penurunan Skor *Melasma Area and Severity Index* (MASI) antara Asam Traneksamat Topikal dan Modifikasi Formula Kligman dengan Plasebo Topikal dan Modifikasi Formula Kligman pada Pasien

(The Decreasing of Melasma Area and Severity Index (MASI) score between Topical Tranexamic Acid and Modified Kligman Formula with Topical Placebo and Modified Kligman Formula in Melasma Patient)

Freya Astrilia Tamarina, Sawitri, Hari Sukanto

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Melasma merupakan kelainan pigmentasi yang dapat menyebabkan gangguan kualitas hidup. Modifikasi Formula Kligman digunakan sebagai terapi standar melasma di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian retrospektif mengenai distribusi kemajuan penyakit melasma berdasarkan skor *melasma area and severity index* (MASI) di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode 2012-2014, menunjukkan jika hanya 44,4% yang mengalami penurunan skor pada kunjungan ulang. Asam traneksamat (AT) telah dilaporkan beberapa studi sebagai terapi adjuvan yang dapat menurunkan skor MASI dan memberikan perbaikan klinis pigmentasi. Penggunaannya secara topikal dianggap aman, tanpa efek samping serius. **Tujuan:** Mengevaluasi perbedaan selisih penurunan skor MASI antara pemberian AT topikal dan modifikasi Formula Kligman dengan pemberian plasebo topikal dan modifikasi Formula Kligman pada pasien melasma. **Metode:** Penelitian eksperimental analitik dengan uji klinis acak terkontrol, tersamar tunggal, yang membandingkan AT topikal dan modifikasi Formula Kligman (kelompok perlakuan) dengan plasebo topikal dan modifikasi Formula Kligman (kelompok kontrol), setelah pemakaian minggu ke-4, 8, dan 12 pada pasien melasma. **Hasil:** Studi melibatkan 14 pasien kelompok perlakuan dan 14 pasien kelompok kontrol. Hasil menunjukkan perbedaan bermakna setelah pemakaian minggu ke-4 ($p=0,032$) pada selisih penurunan skor MASI antara kelompok perlakuan dan kontrol. Tidak terdapat perbedaan bermakna setelah pemakaian minggu ke-8 ($p=0,052$) dan minggu ke-12 ($p=0,057$). Kedua agen memiliki mekanisme kerja yang berbeda dengan titik tangkap yang berbeda. **Simpulan:** Terdapat perbedaan bermakna setelah pemakaian minggu ke-4 pada selisih penurunan skor MASI antara pemberian AT topikal dan modifikasi Formula Kligman dengan pemberian plasebo topikal dan modifikasi Formula Kligman. Diperlukan penelitian lanjutan untuk membandingkan dan menentukan efikasi dari masing-masing agen.

Kata kunci: melasma, modifikasi Formula Kligman, asam traneksamat topikal, skor MASI.

ABSTRACT

Background: Melasma is a pigmentation abnormalities that can cause impaired quality of life. Modified Kligman formula were used as standart melasma's treatment in Dr. Soetomo Surabaya hospital. Retrospective study on distribution of melasma progression based on melasma area and severity index (MASI) score at Dr. Soetomo Surabaya hospital in the period 2012-2014, showed that only 44,4% experienced a decrease in score on a re-visit. Tranexamic acid (AT) is reported as adjuvant treatment to decrease MASI score and give pigmentation's improvement. Topical usage considered safer without serious adverse effects. **Purpose:** To evaluate the difference of MASI score lowering between topical AT and modified Klingman Formula with topical placebo and modified Klingman formula on melasma patient. **Methods:** Analytic experimental with randomized, single blind study, comparing topical AT and modified Kligman Formula (treatment group) with topical placebo and modified Kligman Formula (control group) after usage in 4th, 8th, and 12th week on melasma patient. **Results:** This study involved 14 treatment and 14 control patients showing significant difference after usage in the 4th week ($p=0.032$) in the MASI score lowering between treatment and control group. There is no significant difference after usage in the 8th week ($p=0.052$) and 12th week ($p=0.057$). Both agent have different mechanism of action with different receptor point. **Conclusions:** There are significant differences after usage in the 4th week in the MASI score lowerance between topical AT and modified Kligman Formula with topical placebo and modified Kligman Formula. Further research to compare and determine efficacy of each agent is needed.

Key words: melasma, modified Kligman Formula, topical tranexamic acid, MASI score.

Alamat korespondensi: Frea Astrilia Tamarina, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: (031) 5501609, e-mail: sawitri.rh@gmail.com

PENDAHULUAN

Melasma merupakan kelainan pigmentasi dengan gambaran klinis khas berupa makula coklat muda hingga coklat tua pada daerah yang terpajan matahari.¹ Melasma bersifat kronis dan cenderung rekuren², terbanyak didapatkan pada wanita, terutama di usia reproduktif. Prevalensi melasma yang dilaporkan berkisar 30% pada populasi di Asia Tenggara.³ Di Indonesia, berdasarkan data di Divisi Kosmetik Medik Unit Rawat Jalan (URJ) Kulit & Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2012-2014 menunjukkan jumlah kunjungan pasien baru melasma berturut-turut dari tahun 2012 sebanyak 5,4% (354 pasien), tahun 2013 sebanyak 4,9% (285 pasien), dan tahun 2014 sebanyak 4,5% (230 pasien), dengan distribusi 98,6% adalah wanita dari total 857 pasien pada ketiga periode tahun tersebut.⁴ Melasma merupakan kondisi kulit yang umum dijumpai, dikenal secara luas dapat menyebabkan gangguan kosmetik⁵ dan memiliki dampak negatif yang signifikan pada kualitas hidup seseorang.^{3,6}

Melasma memiliki etiopatogenesis yang multifaktorial dan belum diketahui pasti. Salah satu yang berperan adalah komponen vaskuler, ditunjukkan oleh penelitian Kim dan kawan-kawan yang menemukan korelasi positif antara jumlah pembuluh darah dan pigmentasi pada melasma.² Terapi melasma menjadi sebuah tantangan besar⁷ karena etiopatogenesisnya yang multifaktorial. Berbagai modalitas telah dilakukan dengan hasil bervariasi.⁸ Formula 3 kombinasi pertama yang mendapat persetujuan *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai terapi melasma adalah modifikasi Formula Kligman yang mengandung tretinoin 0,05%, fluosinolon asetonit 0,01%, dan hidrokuinon 4%.⁹ sesuai terapi standar melasma yang digunakan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, bersama dengan kombinasi krim pagi (tabir surya) dan krim malam (tretinoin). Penelitian retrospektif mengenai distribusi kemajuan penyakit melasma berdasarkan data skor *melasma area and severity index* (MASI) setelah dilakukannya terapi di Divisi Kosmetik Medik URJ Kulit & Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode 2012-2014, menunjukkan jika dari 575 pasien yang melakukan kunjungan ulang, hanya 44,4% yang mengalami penurunan skor, sedangkan 3% mengalami peningkatan skor dan 33,5% diantaranya tidak mengalami perubahan skor.⁴ Bagaimanapun juga, hingga saat ini belum ada prosedur atau agen tunggal pengobatan melasma yang efektif secara

universal dan ditetapkan dengan jelas bermanfaat untuk masalah ini.^{4,6} Pengobatan melasma yang sulit sering memberi dampak psikologis bagi pasien.²

Asam traneksamat (AT), yaitu *trans-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid*, belum lama ini telah diperkenalkan sebagai agen baru yang menjanjikan untuk terapi melasma.^{6,7,10} AT sebagai terapi adjuvan^{5,11}, bekerja menurunkan melanogenesis pada melanosit epidermal⁵, merupakan analog *lysine* sintesis yang menghalangi aktivator plasminogen dan menghambat plasmin melalui hambatan reversibel dari ikatan *lysine* pada plasminogen.⁶ Terlepas dari efek plasmin pada melanosit, AT juga menekan angiogenesis dan menghambat neovaskularisasi.^{12,13} Penggunaannya secara topikal dianggap lebih aman karena tidak terdapat penyerapan sistemik.⁴ Ebrahimi dan kawan-kawan tahun 2014 melakukan penelitian yang membandingkan efikasi solusi AT topikal 3% dengan kombinasi solusi hidrokuinon 3% topikal dan deksametason 0,01% pada pasien melasma. Hasil menunjukkan penurunan skor MASI pada kedua agen, dengan efek samping yang lebih menonjol pada penggunaan kombinasi hidrokuinon dan deksametason.^{10,14} Belum ada laporan efek samping berat hingga saat ini karena pemberian dosis di bidang dermatologi yang masih rendah.¹⁵

Berdasarkan data-data tersebut, maka disusunlah permasalahan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan pemberian AT topikal sebagai adjuvan bersama terapi standar pasien melasma di RSUD Dr. Soetomo Surabaya menggunakan modifikasi Formula Kligman, yang dibandingkan dengan pemberian plasebo topikal bersama modifikasi Formula Kligman. Evaluasi pengobatan pasien melasma akan menggunakan skor MASI, yang merupakan evaluasi hasil pengobatan paling umum pada melasma.⁹

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental analitik dengan metode uji klinis acak terkontrol, tersamar tunggal, dan desain paralel yang membandingkan terapi AT topikal dan modifikasi Formula Kligman (perlakuan) dengan terapi plasebo topikal dan modifikasi Formula Kligman (kontrol) pada pasien melasma. Penelitian melibatkan 32 wanita dengan melasma tipe campuran yang telah menandatangani *information for consent* dan *informed consent*. Tiga puluh dua pasien melasma, terdiri dari 16 pasien pada kelompok perlakuan dan 16 pasien pada kelompok kontrol. Kriteria penolakan dalam

penelitian ini adalah wanita hamil dan menyusui, pasien yang bekerja di tempat yang terpapar matahari langsung atau terus-menerus, dalam terapi sulih hormon atau menggunakan kontrasepsi oral, dalam terapi obat yang bersifat fototoksik dan antikejut, memiliki riwayat penyakit atau gangguan endokrin, menggunakan prosedur medis estetis (laser, terapi sinar, *peeling*) atau agen depigmentasi pada wajah dalam kurun waktu 1 bulan terakhir, memiliki riwayat alergi terhadap asam traneksamat dan modifikasi Formula Kligman, serta pasien yang memiliki gangguan perdarahan atau dalam terapi antikoagulan. Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara konsekutif di Divisi Kosmetik Medik URJ Kulit & Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pemilahan pasien ke dalam kelompok perlakuan dan kontrol dilakukan dengan teknik *random allocation*. Penelitian dilakukan pada bulan November 2017 hingga Februari 2018 dan telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Pemeriksaan skor MASI sebagai data dasar sebelum perlakuan, dilakukan pada kedua kelompok subjek penelitian. Masing-masing kelompok mendapatkan pengobatan sesuai terapi standar pasien melasma di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yaitu menggunakan krim modifikasi Formula Kligman dengan kombinasi krim pagi (tabir surya) dan krim malam (tretinoin). Asam Traneksamat topikal berupa krim, dengan konsentrasi 2,5%, didapatkan dari pabrik farmasi Immortal Cosmedika Indonesia (*White Trans Cream®*) yang telah memiliki ijin edar Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). Plasebo topikal berupa basis krim (*vanishing cream*), terdiri dari asam stearat (12,5 g), setil alkohol (1 g), gliserol (6 g), garam hidroksida (1 g), propil paraben (0,025 g), metil paraben (0,05 g), *rose oil* secukupnya, dan air (29,34 g). Pembuatan krim plasebo topikal dilakukan oleh laboratorium farmasi Universitas Airlangga Surabaya bekerja sama dengan Instalasi Farmasi RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Krim AT topikal dan plasebo masing-masing digunakan 1 kali per hari saat pagi pada lesi melasma selama 12 minggu, sedangkan krim modifikasi Formula Kligman digunakan 1 kali per hari saat malam pada lesi melasma selama 12 minggu. Evaluasi hasil dilakukan pada minggu ke-4, 8, dan 12 penggunaan krim dengan perhitungan skor MASI untuk melihat perubahan pigmentasi selama terapi. Keparahan melasma untuk setiap 4 regio (dahi seluas 30%, malar kanan 30%, malar kiri 30%, dagu 10%) dihitung berdasarkan 3 variabel: persentase total area yang terlibat, kegelapan, dan homogenitas dari

hiperpigmentasi. Perbaikan klinis yang didapat akan ditandai dengan penurunan skor MASI. Evaluasi ini dilakukan oleh satu pengamat di luar peneliti, untuk mengurangi bias. Data dianalisis berdasarkan perbedaan selisih penurunan skor MASI antara kelompok kontrol dan perlakuan.

HASIL

Tidak seluruh subjek dapat menyelesaikan penelitian ini sesuai jadwal. Terdapat 2 subjek penelitian *drop out* (6,25%) dalam kelompok kontrol karena kurangnya kepatuhan pada penggunaan terapi, sehingga perhitungan statistik untuk masing-masing kelompok menggunakan data sebanyak 14 subjek penelitian (2 subjek pada kelompok perlakuan dikeluarkan dengan cara *random* melalui *software* SPSS).

Usia termuda subjek pada penelitian ini adalah 29 tahun dan tertua 59 tahun. Usia terbanyak subjek untuk masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol adalah antara 45-54 tahun (78,57% pada kelompok perlakuan dan 64,29% pada kelompok kontrol). Usia onset timbulnya melasma yang terbanyak pada kelompok perlakuan adalah antara 45-54 tahun dan untuk kelompok kontrol adalah antara 35-44 tahun, dengan persentase 42,86% pada masing-masing kelompok. Berdasarkan anamnesis, diperoleh berbagai macam faktor risiko penyebab melasma pada setiap subjek penelitian. Satu pasien dapat memiliki lebih dari 1 faktor risiko. Riwayat paparan sinar matahari menjadi faktor risiko tertinggi untuk kedua kelompok yaitu sebesar 100%, diikuti oleh paparan suhu panas eksternal-nonultraviolet (aktivitas rumah tangga, seperti memasak, membakar sampah, menyeterika pakaian, dan lain-lain) sebanyak 85,71% pada kelompok perlakuan dan 92,86% pada kelompok kontrol.

Hasil analisis perbandingan skor MASI pada minggu ke-0, 4, 8, dan 12 antara kedua kelompok subjek menggunakan uji *generalized linear model* (GLM) didapatkan nilai $p < 0,05$ ($p=0,041$), yang berarti setidaknya terdapat 1 perbedaan bermakna pada penurunan skor MASI antara kelompok perlakuan dan kontrol. Uji ini kemudian dilanjutkan dengan uji *post hoc* GLM (Tabel 2 dan Grafik 1).

Tabel 2 menunjukkan hasil analisis perbandingan skor MASI pada minggu ke-0, 4, 8, dan 12 antara kedua kelompok menggunakan uji *post hoc* GLM. Didapatkan perbedaan bermakna setelah pemakaian minggu ke-4 ($p=0,032$) pada selisih penurunan skor MASI antara kelompok perlakuan dan kontrol.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian pasien melasma

Variabel		Kelompok						Nilai p
		Perlakuan		Kontrol		Jumlah		
		n (14)	%	n (14)	%	n (28)	%	
Usia	15-24 tahun	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0,480
	25-34 tahun	0	0,00%	1	7,14%	1	3,57%	
	35-44 tahun	0	0,00%	1	7,14%	1	3,57%	
	45-54 tahun	11	78,57%	9	64,29%	20	71,43%	
	55-64 tahun	3	21,43%	3	21,43%	6	21,43%	
Pekerjaan	admin RSDS	1	7,14%	1	7,14%	2	7,14%	0,144
	analisis lab RSDS	4	28,57%	0	0,00%	4	14,29%	
	cleaning service RSDS	1	7,14%	0	0,00%	1	3,57%	
	farmasi RSDS	0	0,00%	1	7,14%	1	3,57%	
	guru sekolah	1	7,14%	0	0,00%	1	3,57%	
	IRT	0	0,00%	2	14,29%	2	7,14%	
	perawat RSDS	7	50%	10	71,43%	17	60,71%	

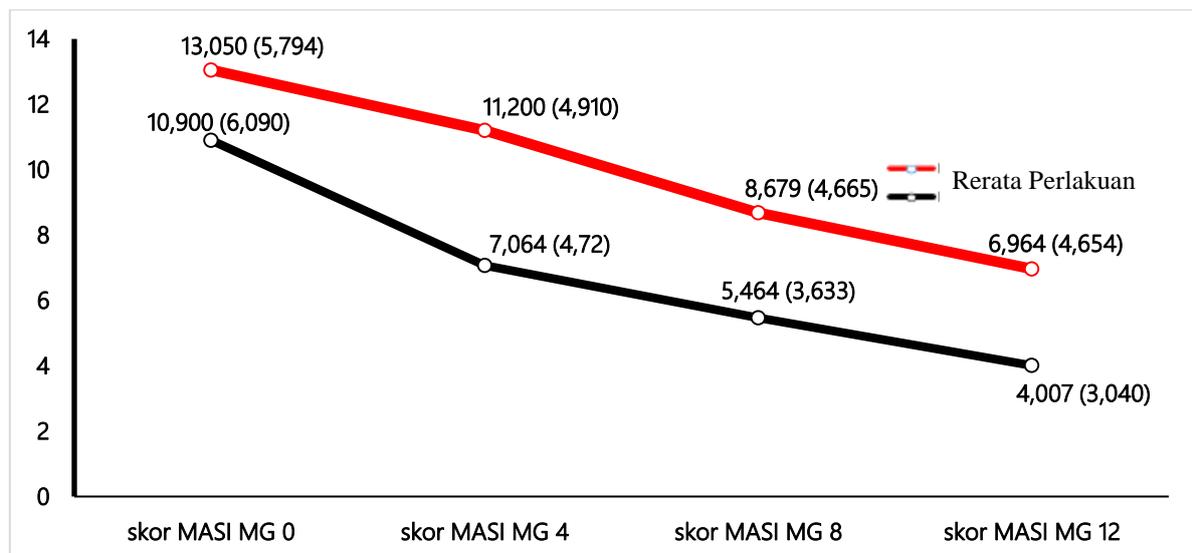
IRT: ibu rumah tangga, RSDS: RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Tabel 2. Hasil analisis perbandingan skor *melasma area and severity index* (MASI) antara kelompok perlakuan dan kontrol dengan uji *post hoc generalized linear model* (GLM)

Skor MASI	Kategori		Selisih (IK 95%)	Nilai p
	Perlakuan (n=14)	Kontrol (n=14)		
	Rerata (simpangan baku)	Rerata (simpangan baku)		
Minggu ke-0	10,900 (6,090)	13,050 (5,794)	-2,15 (-6,768-2,468)	0,347
Minggu ke-4	7,064 (4,72)	11,200 (4,910)	-4,136 (-7,877-(-0,394))	0,032*
Minggu ke-8	5,464 (3,633)	8,679 (4,665)	-3,214 (-6,462-0,034)	0,052
Minggu ke-12	4,007 (3,040)	6,964 (4,654)	-2,957 (-6,011-0,097)	0,057

*p < 0,05

Keterangan: IK= Interval Kepercayaan



Gambar 1. Grafik analisis perbandingan rerata (simpangan baku) skor *melasma area and severity index* (MASI) pada kelompok perlakuan dan kontrol antara minggu ke-0, 4, 8, 12 berdasarkan uji *post hoc generalized linear model* (GLM).

Tidak terdapat perbedaan bermakna setelah pemakaian minggu ke-8 ($p=0,052$) dan minggu ke-12 ($p=0,057$). Grafik 1 menunjukkan analisis perbandingan rerata (simpangan baku) skor MASI pada kelompok perlakuan dan kontrol antara minggu

ke-0, 4, 8, 12. Rerata skor MASI pada kedua kelompok menurun pada setiap minggu evaluasi, dengan selisih penurunan terbanyak setelah minggu ke-4 pemakaian terapi.

Tabel 3. Hasil analisis perbandingan selisih rata-rata penurunan skor *melasma area and severity index* (MASI) antara kelompok perlakuan dan kontrol dengan perhitungan *number needed to treat* (NNT)

		Kelompok Perlakuan	EER	Kelompok Kontrol	CER	ARR (CER-EER)	NNT (1/ARR)
Antara Minggu Ke-0 dan Minggu ke-4	Positif	5	0,36	11	0,79	0,43	2,33
	Negatif	9	0,64	3	0,21		
	Total	14	1,00	14	1,00		
Antara Minggu ke-0 dan Minggu ke-8	Positif	6	0,43	9	0,64	0,21	4,66
	Negatif	8	0,57	5	0,36		
	Total	14	1,00	14	1,00		
Antara Minggu ke-0 dan Minggu ke-12	Positif	6	0,43	8	0,57	0,14	7,14
	Negatif	8	0,57	6	0,43		
	Total	14	1,00	14	1,00		

Keterangan: EER: *Experimental Event Rate*, CER: *Control Event Rate*, ARR: *Absolute Risk Reduction*, NNT: *Number Needed to Treat*

Tabel 4. Hasil analisis efek samping antara kelompok perlakuan dan kontrol dengan perhitungan *number needed to harm* (NNH)

Antara Minggu ke-0 dan ke-12		Kelompok Perlakuan	EER	Kelompok Kontrol	CER	ARI (CER- EER)	NNH (1/ARI)
Eritema	Positif	8	0,57	8	0,57	0,00	Tak terhingga
	Negatif	6	0,43	6	0,43		
	Total	14	1,00	14	1,00		
Deskuamasi	Positif	10	0,71	7	0,50	0,21	4,66
	Negatif	4	0,29	7	0,50		
	Total	14	1,00	14	1,00		
Rasa Panas/ Terbakar	Positif	10	0,71	7	0,50	0,21	4,66
	Negatif	4	0,29	7	0,50		
	Total	14	1,00	14	1,00		
Kering	Positif	4	0,29	6	0,43	0,14	7,14
	Negatif	10	0,71	8	0,57		
	Total	14	1,00	14	1,00		
Pruritus	Positif	1	0,07	0	0,00	0,07	14
	Negatif	13	0,93	14	1,00		
	Total	14	1,00	14	1,00		
Ekskoriasi	Positif	1	0,07	1	0,07	0,00	Tak terhingga
	Negatif	13	0,93	13	0,93		
	Total	14	1,00	14	1,00		

Keterangan: EER: *Experimental Event Rate*, CER: *Control Event Rate*, ARR: *Absolute Risk Reduction*, ARI: *Absolute Risk Increase*, NNT: *Number Needed to Harm*

Tabel 3 menunjukkan hasil perhitungan *number needed to treat* (NNT) pada analisis perbandingan selisih rata-rata penurunan skor MASI pada kelompok

perlakuan dan kontrol antara minggu ke-0 dan minggu ke-4 (NNT=2), minggu ke-0 dan minggu ke-8

(NNT=5), serta minggu ke-0 dan minggu ke-12 (NNT=7).

Efek samping yang terjadi pada penelitian ini berupa eritema lokal, deskuamasi, rasa panas/terbakar, pruritus, iritasi (ekskoriasi), dan kulit kering. Efek samping terbanyak yang dikeluhkan pasien dalam kelompok perlakuan berupa deskuamasi dan rasa panas/terbakar, sebesar 71,43%. Eritema lokal menjadi keluhan terbanyak pada kelompok kontrol yaitu sebesar 57,14%, diikuti dengan deskuamasi dan rasa panas/terbakar pada 50% pasien setelah pemakaian krim flek. Terdapat kesamaan jumlah pasien yang mengalami eritema dan ekskoriasi pada masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol (8 pasien mengalami eritema dan 1 pasien mengalami ekskoriasi). Tidak ada efek samping berat yang terjadi pada penelitian ini. Efek samping tidak memberikan hasil yang berbeda bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol ($p=0,498$).

Tabel 4 menunjukkan hasil perhitungan *number needed to harm* (NNH) untuk analisis efek samping pada kelompok perlakuan dan kontrol antara minggu ke-0 dan minggu ke-12. Didapatkan nilai NNH=tak terhingga untuk efek samping eritema dan ekskoriasi, nilai NNH=5 untuk efek deskuamasi dan rasa panas/terbakar, NNH=7 untuk kulit kering dan NNH=14 untuk pruritus.

PEMBAHASAN

Melasma dapat terjadi pada wanita maupun pria⁹, namun terbanyak didapatkan pada wanita.³ Penyeragaman jenis kelamin pada penelitian ini bertujuan untuk menekan jumlah *drop out* subjek penelitian, karena wanita lebih memerhatikan keadaan kulitnya dibanding pria sehingga diharapkan memiliki tingkat kepatuhan yang lebih tinggi. Hal itu terlihat dari data di Divisi Kosmetik Medik URJ Kulit & Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2012-2014, yang menunjukkan jika jumlah kunjungan pasien baru melasma mayoritas adalah wanita, dengan distribusi sebesar 98,6% dari total 857 pasien pada ketiga periode tahun tersebut.⁴ Disebutkan dalam satu studi, jika terapi melasma pada pria dapat menjadi tantangan yang cukup sulit dan dalam jangka waktu lama, akibat ketidakpatuhan terhadap terapi serta tingkat kekambuhan yang tinggi.¹⁶

Gambaran melasma di bawah lampu Wood (320-400nm)³ secara klasik diklasifikasikan berdasarkan kedalaman pigmen, yang terbagi menjadi epidermal (berbatas tegas), dermal (berbatas tidak tegas), dan campuran.¹ Lesi terbanyak berdasarkan data retrospektif dari pemeriksaan lampu Wood pada seluruh pasien melasma di Divisi Kosmetik Medik

URJ Kulit & Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2012-2014, memiliki batas tegas dan tidak tegas, sehingga dilakukan penyesuaian dalam penelitian ini menggunakan kriteria inklusi pasien dengan melasma tipe campuran.

Usia terbanyak subjek untuk masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol adalah antara 45-54 tahun, dengan usia onset timbulnya melasma yang terbanyak pada kelompok perlakuan adalah antara 45-54 tahun dan untuk kelompok kontrol adalah antara 35-44 tahun. Usia predileksi ini diduga dipengaruhi oleh kadar hormon yang lebih tinggi di usia reproduktif. Aktivitas hormon seks wanita memiliki peran penting dalam patogenesis melasma, terutama pada wanita.⁹ Kehamilan dan pil kontrasepsi oral dapat meningkatkan serum aktivator plasminogen yang mengaktifkan proses melanogenesis.¹¹

Melasma memiliki etiopatogenesis yang multifaktorial dan belum diketahui pasti.^{1,3,9} Melasma dipengaruhi oleh berbagai macam faktor internal dan lingkungan yang mungkin bertanggung jawab sebagai pemicu, yang mempertahankan, atau membuat kambuhnya lesi. Diantara beragam faktor tersebut, predisposisi genetik, paparan sinar matahari, dan faktor hormonal menjadi faktor terpenting yang secara keseluruhan dapat meningkatkan aktivitas tirosinase secara signifikan.⁹ Setiap pasien diketahui dapat memiliki lebih dari 1 faktor risiko. Berdasarkan anamnesis, diketahui riwayat paparan sinar matahari menjadi faktor risiko tertinggi untuk masing-masing kelompok. Hal ini sesuai dengan hasil studi retrospektif oleh Umborowati (periode 2009-2011) dan Damayanti (periode 2006-2008) di Divisi Kosmetik Medik URJ Kulit & Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang menunjukkan jika faktor terbanyak yang diduga memengaruhi timbulnya melasma adalah pajanan sinar matahari.¹⁷

Uji komparasi multivariat GLM digunakan untuk mengetahui analisis perbandingan skor MASI pada minggu ke-0, 4, 8, dan 12 antara kelompok perlakuan dan kontrol. Didapatkan nilai $p < 0,05$ yang berarti setidaknya terdapat 1 perbedaan bermakna pada penurunan skor MASI antara kelompok perlakuan dan kontrol. Analisis perbandingan skor MASI antara kedua kelompok subjek dilanjutkan menggunakan uji *post hoc* GLM. Hasil menunjukkan nilai $p < 0,05$ hanya pada minggu ke-4 (Tabel 2), yang berarti terdapat perbedaan bermakna pada selisih perbaikan skor MASI antara kelompok perlakuan dan kontrol setelah penggunaan terapi minggu ke-4. Kelompok perlakuan dan kontrol memiliki selisih perbaikan skor MASI yang sama pada evaluasi minggu ke-8 dan 12 ($p > 0,05$). Hal ini membuktikan

jika kedua kelompok subjek sama-sama memberikan dampak positif pada perbaikan klinis melasma yang terlihat dari penurunan skor MASI, meskipun memberikan hasil statistik yang tidak berbeda bermakna pada minggu ke-8 dan di akhir terapi di minggu ke-12.

Perhitungan NNT digunakan untuk mengetahui jumlah pasien yang harus diterapi untuk memperoleh tambahan 1 hasil yang baik. Semakin kecil nilai NNT akan makin baik. Tabel 3 menunjukkan nilai NNT=2 untuk rata-rata penurunan skor MASI antara minggu ke-0 dan minggu ke-4, yang berarti setiap 2 pasien yang diterapi akan tampak 1 perbaikan skor MASI dalam rata-rata. Hasil NNT antara minggu ke-0 dan minggu ke-8 menunjukkan nilai 5, artinya setiap 5 pasien yang diterapi akan tampak 1 perbaikan skor MASI dalam rata-rata, sedangkan nilai NNT=7 antara minggu ke-0 dan minggu ke-12 berarti dibutuhkan 7 pasien untuk diterapi agar mendapatkan 1 perbaikan skor MASI dalam rata-rata.

Modifikasi Formula Kligman merupakan terapi standar melasma yang digunakan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan diberikan pada kedua kelompok subjek. Kombinasi retinoid dengan hidrokuinon dan kortikosteroid pada krim 3 kombinasi ini memiliki efek sinergis, meningkatkan efikasi dari setiap bahan, memperpendek durasi terapi, dan menurunkan risiko efek samping yang tidak diharapkan. Kombinasi tersebut berfungsi untuk menurunkan efek atropi yang diakibatkan kortikosteroid dan memfasilitasi penetrasi serta perjalanan hidrokuinon pada epidermis. Tretinoin mencegah oksidasi hidrokuinon dan meningkatkan penetrasi epidermal. Steroid mengurangi iritasi dari dua bahan lainnya, menekan fungsi biosintesis dan sekresi melanosit. Efek sinergis dari ketiga agen tersebut meningkatkan depigmentasi secara signifikan daripada penggunaan masing-masing secara tunggal.^{3,5} Terapi 3 kombinasi membutuhkan waktu 4 minggu untuk menunjukkan perbaikan yang signifikan dan 8 minggu untuk hasil maksimal.¹⁸

AT memiliki tujuan mencegah aktivasi melanosit akibat sinar matahari, hormonal, trauma keratinosit [setelah paparan sinar ultraviolet (UV), *peeling*, *intense pulsed light* (IPL), laser] melalui hambatan pada sistem aktivator plasminogen.¹⁵ AT merupakan analog *lysine* sintesis yang mengubah plasminogen menjadi plasmin melalui hambatan reversibel dari ikatan *lysine* pada plasminogen.^{6,11} Radiasi UV menginduksi sintesis aktivator plasminogen dan meningkatkan aktivitas plasmin pada keratinosit, merangsang pelepasan *arachidonic acid* (AA), yang kemudian merangsang melanogenesis melalui metabolitnya, *prostaglandin*

E2 (PGE2) dan leukotrien. Peningkatan pelepasan AA oleh plasmin juga terjadi di sel endotel. Kenaikan plasmin dapat meningkatkan *α -melanocyte-stimulating hormone* (α -MSH), yang mengaktifkan sintesis melanin pada melanosit melalui transkripsi enzim tirosinase melanogenik. Peran plasmin dalam pelepasan *basic fibroblast growth factor* (bFGF), sebagai faktor kuat pertumbuhan melanosit menghasilkan produksi melanin yang lebih banyak pada kulit. Plasmin juga secara signifikan dapat meningkatkan jumlah *single chain urokinase PA* (Sc-uPA). Sc-uPA lebih lanjut dapat menginduksi pertumbuhan, diferensiasi, dan migrasi keratinosit yang akan meningkatkan aktivitas melanosit. Peran penting plasmin pada angiogenesis yaitu mengkonversi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang terikat pada matriks ekstraseluler ke dalam bentuk difusi yang bebas.^{12,13}

AT bekerja sebagai penghambat plasmin, menekan angiogenesis, dan juga menghambat neovaskularisasi.^{12,13} AT tidak memengaruhi jumlah melanosit, tetapi pada pengeluaran melanin. AT menghambat melanogenesis melalui jalur aktivator plasminogen ke plasmin, melanosit, dan keratinosit.¹⁵ Studi oleh Steiner dan kawan-kawan yang mengevaluasi efikasi penggunaan AT dalam bentuk topikal dan injeksi, menyatakan jika penggunaan krim AT 3% topikal dua kali sehari selama 12 minggu efektif untuk menurunkan lesi melasma secara signifikan.¹⁹

Modifikasi Formula Kligman dan AT memiliki mekanisme kerja yang berbeda dengan titik tangkap yang berbeda. Hingga saat ini, belum ada penelitian yang mengkombinasikan penggunaan antara topikal modifikasi Formula Kligman dengan topikal AT. Kombinasi kedua agen diharapkan memiliki efek sinergis yang dapat meningkatkan efikasi masing-masing agen.

Efek samping yang terjadi pada kedua kelompok subjek berupa eritema lokal, deskuamasi, rasa panas/terbakar, pruritus, iritasi (ekskoriasi), dan kulit kering. Eritema dan deskuamasi tidak disertai rasa gatal, bersifat hilang timbul, sembuh spontan dan sangat bervariasi antar subjek penelitian. Rasa panas/terbakar tidak menetap, timbul sesaat setelah pemakaian krim flek (formula modifikasi Kligman topikal serta krim AT topikal) dan hilang setelah beberapa waktu. Tidak ada terapi khusus yang dilakukan, dan efek tersebut merupakan efek samping yang terduga. Iritasi pada daerah lesi melasma terjadi akibat penggosokan kulit yang terlalu keras. Pemakaian krim malam (tretinoin) dan krim flek dihentikan sementara hingga klinis membaik, untuk selanjutnya dapat digunakan kembali. Keluhan efek

samping yang terjadi bervariasi timbul pada subjek penelitian dimulai dari minggu ke-1 berkelanjutan hingga minggu ke-12 setelah terapi. Tidak ditemukan adanya teleangiectasis maupun atrofi, dan tidak ada efek samping berat dalam penelitian ini. Perbandingan efek samping antar kelompok subjek menunjukkan nilai $p > 0,05$, yang berarti efek samping tersebut tidak memberikan hasil yang berbeda bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol. Efek samping yang terjadi pada subjek penelitian dapat diakibatkan oleh pemakaian modifikasi Formula Kligman topikal, krim AT topikal, ataupun penggunaan tretinoin topikal. Efek yang tumpang tindih terjadi, mempersulit pemisahan efek samping untuk masing-masing agen topikal.

Perhitungan NNH digunakan untuk mengetahui efek samping dari suatu pengobatan. NNH menunjukkan jumlah pasien yang harus diterapi untuk memperoleh tambahan 1 orang mengalami efek samping yang tidak diinginkan. Semakin besar nilai NNH suatu obat, maka derajat keamanannya semakin tinggi. Nilai NNH dalam penelitian ini (tabel 3) dihitung antara minggu ke-0 dan minggu ke-12. Eritema dan ekskoriiasi menunjukkan nilai NNH=tak terhingga, dengan jumlah pasien yang mengalami efek samping tersebut pada masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol adalah sama. Hal itu dapat berarti efek samping eritema yang terjadi pada pasien sangat sering hampir tak terhingga. Efek tersebut merupakan efek samping yang terduga dan dapat sembuh spontan tanpa terapi khusus. Ekskoriiasi hanya terjadi pada 1 pasien untuk masing-masing kelompok, diakibatkan oleh penggosokan kulit yang terlalu keras. Pemakaian krim yang tepat dapat mengurangi resiko terjadinya iritasi kulit. Deskuamasi dan rasa panas/terbakar menunjukkan nilai NNH=5, yang berarti dari 5 pasien yang dilakukan terapi, 1 diantaranya akan mengalami efek samping tersebut. Nilai NNH=7 ditunjukkan oleh kulit kering, artinya dari 7 pasien yang dilakukan terapi, 1 diantaranya akan mengalami kekeringan kulit. Deskuamasi, rasa panas/terbakar, dan kulit kering juga merupakan efek samping yang terduga. Deskuamasi dan rasa panas/terbakar bersifat hilang timbul yang dapat sembuh spontan. Pruritus atau rasa gatal menunjukkan nilai NNH=14, yang berarti dari 14 pasien yang diterapi, 1 diantaranya mengalami efek samping pruritus. Hal itu dapat terjadi akibat kulit kering dan deskuamasi.

Penelitian oleh Wibowo di Denpasar tahun 2014, yang membandingkan injeksi intrakutan AT dan krim 3 kombinasi topikal (tretinoin 0,05%, hidrokuinon 4%, dan fluosinolon asetonit 0,01%) pada 90 pasien

wanita dengan melasma, menunjukkan efek samping lebih banyak timbul pada kelompok yang mendapat krim 3 kombinasi, dan 1 orang (2,2%) mengalami hiperpigmentasi setelah 3 minggu pemberian AT. Keluhan yang sering dilaporkan pada minggu pertama dan kedua adalah eritema, rasa perih, terbakar, dan deskuamasi. Keluhan atrofi dan hiperpigmentasi didapatkan pada minggu ketiga hingga keempat.²⁰

Krim AT topikal dengan konsentrasi 3% memiliki absorpsi sistemik yang minimal.¹⁹ Efek samping AT topikal yang pernah dilaporkan pada penelitian Ayuthaya dan kawan-kawan adalah peningkatan indeks eritema setelah minggu ke-12 pemakaian²¹, meskipun hal tersebut tidak ditunjukkan oleh penelitian lain.¹² Efek samping yang terjadi dalam penelitian tersebut berbeda dengan efek samping pada penelitian ini. Hal itu mungkin diakibatkan oleh perbedaan agen vehikulum atau efek samping bias yang diakibatkan oleh agen topikal lain pada penelitian ini.

Diperlukan penelitian lanjutan dengan analitik observasional menggunakan kohort untuk mengetahui sejauh mana perbaikan skor MASI dan efek samping jangka panjang yang mungkin terjadi. Penelitian lanjutan *head to head* yang membandingkan terapi standar (modifikasi Formula Kligman topikal) dengan terapi perlakuan (AT topikal) dalam berbagai kadar dan bentuk vehikulum, diperlukan untuk mengetahui efikasi dan efek samping masing-masing agen. AT dalam bentuk oral maupun injeksi dan kombinasi AT dengan prosedur medis lain (laser, *microneedle*) dapat dipertimbangkan sebagai penelitian lanjutan terapi melasma. Penggunaan alat evaluasi yang bersifat lebih objektif seperti kolorimetri yang mengukur indeks melanin pada lesi melasma, dapat mengurangi terjadinya bias penelitian.

KEPUSTAKAAN

1. Lapeere H, Boone B, Schepper SD, Verhaeghe E, Ongenaes K, Van Gele N, et al. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2012. p. 804-25.
2. Melyawati, Suseno S, Bernadette I, Legiawati L. Perkembangan terbaru etiopatogenesis melasma. MDVI 2014; 41(3): 133-8.
3. Damevska K. New aspects of melasma. Serb J Dermatol Venerol 2014; 6(1): 5-18.
4. Harahap AAM. Profil pasien baru melasma di Divisi Kosmetik Unit Rawat Jalan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode

- 2012-2014 (retrospektif). Surabaya: Universitas Airlangga; 2016.
5. Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, Lahiri K, Mysore V, Ganjoo A, et al. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. *Dermatol Ther* 2014; 4: 165-86.
 6. Chung JY, Lee JH, Lee JH. Topical tranexamic acid as an adjuvant treatment in melasma: side-by-side comparison clinical study. *J Dermatolog Treat* 2015; 2: 1-18.
 7. Bagherani N, Smoller BR. Efficacy of topical tranexamic acid in the treatment of melasma. *Dermatol Ther* 2016; 00: 1-2.
 8. Banihashemi M, Zabolinejad N, Jaafari MR, Salehi M, Jabari A. Comparison of therapeutic effects of liposomal tranexamic acid and conventional hydroquinone on melasma. *J Cosmet Dermatol* 2015; 14: 174-7.
 9. Bagherani N, Gianfaldoni S, Smoller B. An overview on melasma. *J Pigment Disord* 2015; 2(10): 1-18.
 10. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Res Med Sci* 2014; 19(8): 753-7.
 11. Kim SJ, Park JY, Shibata T, Fujiwara R, Kang HY. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41: 480-5.
 12. Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol* 2012; 12: 57-66.
 13. Poojary S, Minni K. Tranexamic acid in melasma: a review. *J Pigment Disord* 2015; 2(12): 1-4.
 14. Yalamanchili R, Shastry V, Betkerur J. Clinico-epidemiological study and quality of life assessment in melasma. *Indian J Dermatol* 2015; 60(5): 519
 15. Chatterjee M, Vasudevan B. Recent advances in melasma. *Pigment Int* 2014; 1(2): 70-80.
 16. Kristlova H. Melasma in men. *J Pigment Disord* 2014; S1: 1-4.
 17. Umborowati MA, Rahmadewi. Studi retrospektif: diagnosis dan terapi pasien melasma. *BIKKK* 2014; 26(1): 56-63.
 18. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1035-9.
 19. Steiner D, Feola C, Bialeski N, Silva FAM, Antiori ACP, Addor FAS, et al. Study evaluating the efficacy of topical and injected tranexamic acid in treatment of melasma. *Surg Cosmet Dermatol* 2009; 1(4): 174-7.
 20. Wibowo A. Tranexamic acid lebih menurunkan skor melasma daripada tripe combination (hidrokuinon 4%, tretinoin 0,05%, fluosinolon asetonid 0,01%) pada proses anti aging kulit (eksperimental). Denpasar: Universitas Udayana: 2014.
 21. Ayuthaya PKN, Niumphradit N, Manosroi A, Nakakes A. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Cosmet Laser Ther* 2012; 14: 150-4.