

## EFEKTIVITAS TERAPI SISTEMIK DAN TOPIKAL DALAM PENGOBATAN MELASMA

Ni Made Ari Purwaningrum<sup>1</sup>, Sang Ayu Arta Suryantari<sup>1</sup>, Ni Luh Putu Ratih Vibriyanti Karna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Dermatologi dan Venerologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

(k) Email Penulis Korespondensi: [sangayu.suryantari@student.unud.ac.id](mailto:sangayu.suryantari@student.unud.ac.id)

### ABSTRAK

Melasma secara klinis digambarkan sebagai makula tidak teratur atau bercak hiperpigmentasi kronis yang umumnya terjadi pada wajah. Patogenesis melasma belum diketahui secara pasti namun berkaitan dengan paparan sinar ultraviolet (UV), karena sifatnya yang kronis dan sering kambuh, melasma sulit untuk ditangani. Pengobatan yang tersedia saat ini seringkali memiliki efek samping yang tidak diinginkan dan hasil yang kurang optimal. Tujuan ulasan sistematis dibuat untuk merangkum efektivitas dan rekomendasi terapi sistemik dan topikal pada pengobatan melasma. Metode meliputi pencarian artikel di basis data *PubMed*, *Cochrane library* dan *Medline* dari Januari 2010 sampai Desember 2019. Kriteria inklusi studi ini adalah studi *randomized control trials* (RCT), meta-analisis dan ulasan sistematis yang berfokus pada terapi sistemik dan topikal pada melasma yang dilakukan ekstraksi, analisis dan didiskusikan. Didapatkan total 17 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Terapi sistemik dan topikal yang diulas yaitu glutathione, asam traneksamat, cysteamine, flutamide, methimazole dan serum pengoreksi pigmen. Agen tersebut terbukti efektif, aman dan ditoleransi dengan baik. Berbagai bukti terapi sistemik, topikal dan kombinasi saat ini memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan modalitas pengobatan harus disesuaikan dengan tingkat keparahan, luas dan lokasi melasma sehingga pengobatan topikal menjadi pilihan utama. Pemahaman yang lebih baik tentang melasma melalui penelitian lebih lanjut dapat meningkatkan pilihan terapi dengan efek samping yang paling sedikit.

**Kata kunci : Melasma, Terapi sistemik, Terapi topikal**

### ABSTRACT

Melasma is clinically described as irregular macules or chronic hyperpigmented patches that commonly occur on the face. The pathogenesis of melasma is not certain known but dominantly related to ultraviolet (UV) rays, due to its chronic nature and frequent relapses, melasma is difficult to treat. The current available treatments often have unwanted side effects and suboptimal results. The aimed of the systematic reviews were made to summarize and recommend systemic and topical therapies in the treatment of melasma. Methods include PubMed, Cochrane library and Medline database were searched for articles from January 2010 to December 2019. Inclusion criteria was a randomized control trials (RCT), meta-analysis and systematic review those focused in systemic and topical therapeutic of melasma, it was extracted, analysis, and also in discussion. Total of 17 articles were obtained that match to inclusion and exclusion criteria. Systemic and topical therapies reviewed included glutathione, tranexamic acid, cysteamine, flutamide, methimazole and pigment-correcting serum. These agents have been shown to be effective, safe and well tolerated. Various evidences about current systemic, topical and combination therapies have their respective advantages and disadvantages. Based on the result, we conclude the choice of treatment modality must be adjusted according to the severity, extent and location of the melasma. A better understanding of melasma through further research could improve treatment options with the minimal side effects.

**Keywords : Melasma, Systemic Therapy, Topical Therapy**

## PENDAHULUAN

Melasma adalah kondisi dermatologis yang didapat dan umumnya menyerang wanita. Kondisi ini secara klinis digambarkan sebagai makula tidak teratur atau bercak hiperpigmentasi yang umumnya terjadi pada wajah. Kondisi ini sering terjadi pada wanita dan individu dengan tipe kulit Fitzpatrick III-IV (Kang, 2012; Rodrigues and Pandya, 2015). Penyebab melasma belum diketahui secara pasti, namun terutama dikaitkan dengan paparan radiasi sinar ultraviolet (UV). Radiasi UV menyebabkan stres oksidatif yang merangsang melanosit untuk mensintesis melanin (Suryantari dkk., 2018; Pratama dkk., 2020).

Melasma umumnya terjadi pada wajah pada area sentrofasial, malar, dan mandibula. Melasma juga dapat terjadi di leher, tulang dada dan ekstremitas atas. Berdasarkan lokasi pigmen yaitu epidermal, dermal atau campuran. Klasifikasi ini penting untuk menentukan pilihan pengobatan dan prognosis. Pria merupakan minoritas pasien dengan melasma dengan 20% kasus. Gambaran klinis dan histologis melasma pada pria mirip dengan wanita seperti yang dilaporkan dalam literatur (Vachiramon dkk., 2012; Sarkar dkk., 2018). Meskipun tidak menimbulkan risiko kesehatan yang fatal, melasma dapat menyebabkan dampak psikologis yang signifikan bagi banyak pasien (Ikino dkk., 2015).

Temuan secara histologis melasma yaitu peningkatan jumlah melanin epidermal dan dermal, tetapi jumlahnya bervariasi tergantung derajat hiperpigmentasi. Sebagian besar penelitian tidak menunjukkan peningkatan melanosit secara kuantitatif, namun didapatkan sel-sel melanosit yang membesar dengan dendrit yang menonjol dan memanjang serta melanosom yang lebih banyak. Selain itu didapatkan juga peningkatan sel mast, pembuluh darah dermal, dan ekspresi faktor pertumbuhan endotel vascular (Kang dkk., 2012; Duteil dkk., 2017).

Pengobatan melasma umumnya dimulai dengan pencegahan faktor risiko, perlindungan UV dan mengurangi lesi dengan efek samping sekecil mungkin. Prinsip terapi antara lain menghambat jalur sintesis melanin, menurunkan transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit, dan percepatan jalur pembuangan melanin (Trivedi dkk., 2017).

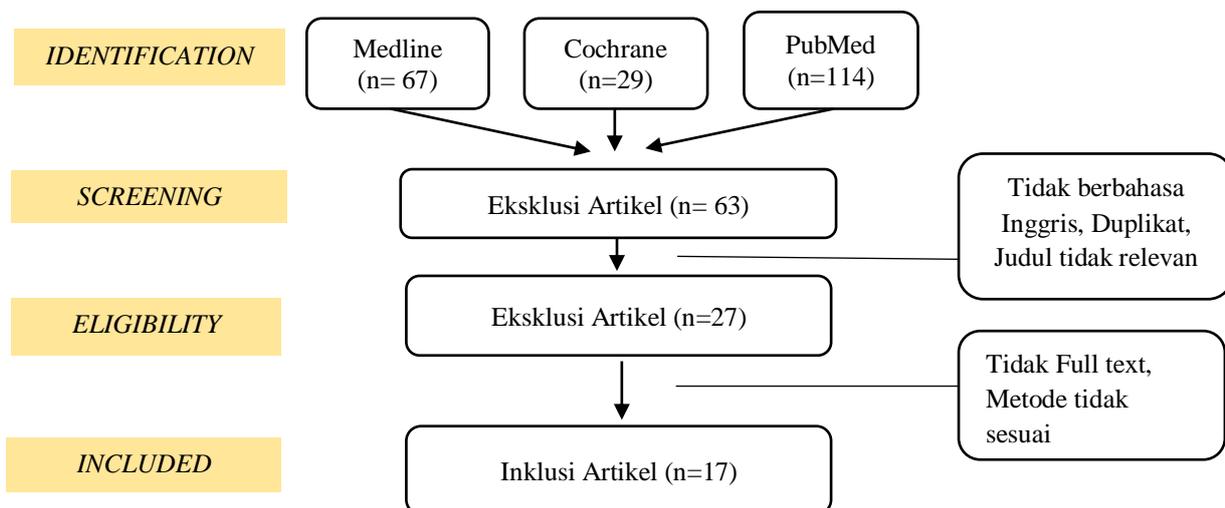
Berdasarkan penelitian sebelumnya, agen topikal yang sering dipakai adalah hidroquinon (HQ), asam azelaic, asam kojic, asam glikolat, asam salisilat, dan tretinoin. Dari jenis agen tersebut, HQ tetap menjadi standar baku terapi. Selain itu, agen terapi berbasis sistemik dapat diberikan pada pasien dengan melasma yang luas. Pemberian terapi dapat diberikan berupa serum retinoid, serum vitamin c, dan pemberian kortikosteroid. Namun, pada pemberian terapi sistemik diperlukan kontrol dan monitoring yang teratur untuk mendapatkan hasil terapi bukan efek samping obatnya.

Berbagai studi menyebutkan bahwa terapi kombinasi (terapi topikal dengan terapi sistemik) menawarkan hasil lebih baik (Deo dkk., 2013; Ibrahim dkk., 2015; Ahmad dkk., 2019). Tripel kombinasi yang sering digunakan mengandung HQ, retinoid dan kortikosteroid dalam berbagai konsentrasi. Penatalaksanaan lini kedua seperti dengan pengelupasan kimiawi dan laser yang efektif

pada beberapa pasien, namun pendekatan ini terkait dengan komplikasi akut dan jangka panjang yang lebih tinggi. Mengingat dampak melasma secara umum dari segi kualitas hidup pasien, upaya untuk menemukan perawatan yang lebih optimal dan menawarkan remisi jangka panjang yang berkelanjutan diperlukan. Ulasan sistematis ini bertujuan untuk merangkum efektivitas dan rekomendasi penggunaan terapi sistemik dan topikal yang baru dan sedang berkembang pada pengobatan melasma.

## METODE

Metode dalam penulisan artikel sistematika review ini menggunakan metode PRISMA (*Preferred Reporting. Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*). Pencarian artikel di basis data PubMed, Cochrane library dan Medline yang diterbitkan selama sepuluh tahun terakhir. Strategi pencarian adalah sebagai berikut: “*Melasma*” and “*Systemic*” and “*Topical*” and “*Treatment*”. Artikel yang diperoleh sebanyak 210 studi sesuai dengan kata kunci, selanjutnya dieksklusi setelah dilakukan *screening* sesuai dengan judul dan abstrak didapatkan sebanyak 63 artikel yang selanjutnya dilakukan penilaian sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi studi ini adalah studi *randomized control trials* (RCT), meta-analisis dan ulasan sistematis yang berfokus pada terapi sistemik dan topikal pada melasma yang dilakukan ekstraksi, analisis dan didiskusikan. Studi yang digunakan dalam penelitian ini yaitu studi pada masyarakat, klinik kecantikan dan rumah sakit Sehingga diperoleh hasil 17 artikel utama yang digunakan dalam sistematika review ini. Selanjutnya dilakukan telaah secara komprehensif dengan analisis secara deskriptif dan ditampilkan dalam bentuk tabel.



Gambar 1. Metode PRISMA dalam pemilihan artikel

## HASIL

Hasil pencarian awal menghasilkan 210 artikel yang membahas mengenai berbagai terapi melasma. Setelah menerapkan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 17 studi yang memenuhi kriteria tersebut (Gambar 1). Studi yang dipilih berfokus pada studi terapi sistemik dan topikal baru yaitu *glutathione*, asam traneksamat, *cysteamine*, *flutamide*, *methimazole* dan serum pengoreksi pigmen.

**Tabel 1 Terapi Sistemik dan Topikal pada Melasma**

Penulis dan Tahun	Penelitian	N	Evaluasi	Hasil
<b>GSH</b>				
Handog dkk., 2016	Pemberian permen glutathione buccal 500 mg selama 8 minggu	30 wanita Filipina	Indeks melanin	Secara global menunjukkan penurunan sedang pada 90% subjek
Watanabe dkk., 2014	Suspensi glutathione 2% topikal dinilai pada satu sisi dan sisi lainnya diberikan placebo selama 10 minggu	30 wanita	Indeks melanin	Indeks melanin berkurang secara signifikan pada sisi yang diberikan <i>glutathione</i>
<b>Asam traneksamat</b>				
Banihashemi dkk., 2015	Membandingkan efikasi dari liposomal 5% asam traneksamat dengan hidroquinon 4% selama 12 minggu	23 pasien	Skor MASI	Kedua perawatan menunjukkan perbaikan klinis yang signifikan tanpa terdapat perbedaan yang signifikan pada kedua kelompok
Lee dkk., 2016	Pemberian terapi oral TA pada pasien melasma	561 pasien	Physician Global Assessment	Pemberian TA secara oral efektif untuk melasma
Na dkk., 2013	Pemberian terapi oral dan topical TXA selama 8 minggu	22 pasien	Indeks melanin	Pada keseluruhan subjek indeks melanin menurun secara signifikan
Ebrahimi and Naeini, 2014	Pemberian TXA 3% pada satu sisi wajah dan 3% hidroquinon + 0,01% dexametason pada sisi lainnya dua kali sehari selama 12 minggu	50 pasien	Skor MASI	TXA efektif dan aman untuk pengobatan melasma
Kim dkk., 2016	Pemberian 2% TA pada seluruh bagian wajah selama 12 minggu	23 pasien	Skor mMASI, kolorimetri	Skor mMASI mengalami perbaikan yang signifikan pada 22 partisipan dari keseluruhan partisipan
Wu dkk., 2012	Pasien yang diberikan TXA 250 mg selama 6 bulan dan di follow up selama 6 bulan setelah pengobatan	74 pasien	Serial fotografi	Oral TXA efektif dan aman untuk terapi melasma
Tan dkk., 2016	Pemberian TA 500 mg sehari pada kombinasi terapi topical	25 pasien	Skor MASI	Dosis rendah pemberian TA secara oral aman dan bermanfaat untuk tambahan terapi pada <i>refractory</i> melasma

**Tabel 1 Terapi Sistemik dan Topikal pada Melasma (Lanjutan)**

Penulis dan Tahun	Penelitian	N	Evaluasi	Hasil
Padhi dan Pradhan, 2015	Pemberian 500 mg perhari dan krim topikal dengan kandungan fluocinolone acetonide 0,01% dan hidrokuinon 2%, sekali sehari selama 2 bulan	40 pasien	Skor MASI	Penambahan oral TA dan krim kombinasi triple fluocinolone based memberikan hasil yang lebih cepat dan peningkatan yang berlanjut dalam terapi melasma
Aamir dan Naseem, 2014	Pemberian TA 500mg sehari selama 6 bulan	65 pasien	Serial fotografi	Pemberian TA secara oral aman dan efektif pada pengobatan pasien melasma
Karn dkk., 2012	Pemberian TA setiap hari selama 3 bulan	260 pasien	Skor MASI	Penambahan TA secara oral memberikan peningkatan yang cepat dan berkelanjutan dalam terapi melasma
Shin dkk., 2013	Pemberian oral TXA kombinasi dengan laser low-influence 1064-nm Qs Nd-YAG	48 pasien	Skor mMASI	Pemberian oral TXA terbukti sebagai pilihan terapi yang aman dan efisien untuk melasma dikombinasikan dengan laser low-influence 1064-nm Qs Nd-YAG
<b>Serum pengoreksi pigmen</b>				
Makino dkk., 2016	Membandingkan serum dengan hidroquinon 4%	43 pasien	Overall, Hyperpigmentasi Score,	Efikasi sebanding dengan hidroquinon pada pasien dengan melasma dan hiperpigmentasi pasca inflamasi
<b>Cysteamine</b>				
Mansouri dkk., 2015	Membandingkan 5% cysteamine dengan placebo selama 16 minggu	50 pasien melasma	Skor MASI	Cysteamine secara signifikan menginduksi pengurangan pada skor MASI
<b>Flutamide</b>				
Adalatkah and Sadeghi-Bazargani, 2015	Membandingkan flutamide 1% dengan hidroquinon 4%	74 wanita	Skor MASI, kolorimetri	Efikasi dari flutamide sama dengan hidroquinon 4%. Namun, kepuasan pasien lebih tinggi pada kelompok yang mendapatkan flutamide
<b>Methimazole</b>				
Gheisari dkk., 2019	Secara acak dibagi menjadi dua kelompok untuk diberikan 4% hidroquinon atau 5% methimazole satu kali sehari selama delapan minggu	50 pasien	skor MASI	Kedua kelompok menunjukkan adanya pengurangan dari skor MASI pada minggu ke-8 dengan hidroquinon lebih signifikan namun lebih cepat kambuh setelah perawatan dihentikan.

## BAHASAN

Penatalaksanaan melasma harus mencakup pendekatan multimodalitas yang menggabungkan agen fotoprotektif, antioksidan, pencerah kulit, exfoliant dan prosedur pelapisan ulang, sesuai kebutuhan. Studi berbasis bukti menunjukkan bahawa terapi lini pertama pada melasma meliputi fotoproteksi yang intens dan agen topikal pencerah kulit (Rivas dan Pandya 2013; Sharma dkk., 2017). Selain itu, banyak penelitian telah membahas keamanan dan efektivitas eksfoliasi kimiawi dan terapi laser untuk mengurangi hiperpigmentasi pada melasma. Prosedur tersebut sering disebut sebagai penatalaksanaan lini kedua dan ketiga.

Terdapat berbagai agen terapi yang sering digunakan, namun hidroquinon (HQ) masih menjadi *gold standar* terapi dalam penanganan melasma. Dewasa ini penggunaan HQ di beberapa negara telah dilarang karena berkaitan dengan terjadinya ochronosis dan kemungkinan terjadinya depigmentasi kulit. Ochronosis mempunyai karakteristik lichenoid hiperpigmentasi yang tampak seperti *caviar-like papules* pada area yang mendapat perawatan dengan hidroquinon. Ochronosis dilaporkan pertama kali di Afrika dan biasanya terjadi karena penggunaan jangka panjang dari HQ konsentrasi tinggi dengan penggunaan tabir surya yang tidak adekuat (Bhattar dkk., 2015).

Antioksidan banyak digunakan dalam pengobatan melasma karena dapat menangkalkan terjadinya stress oksidatif oleh karena paparan sinar UV yang merupakan penyebab tersering terjadinya melasma. Agen antioksidan yang sering digunakan dalam terapi melasma yaitu melatonin dan *Glutathione* (GSH). GSH merupakan salah satu antioksidan endogen yang diproduksi dalam sel tubuh manusia. Mekanisme GSH dalam mencerahkan kulit yaitu dengan menghambat tirosinase dan mengubah produksi eumelanin menjadi pheomelanin. Studi baru mengenai penggunaan GSH secara intravena untuk mencerahkan kulit telah dilakukan. Pemberian GSH secara intravena berhubungan dengan reaksi berat seperti anafilaksis dan Steven-Johnson Syndrome (Sonthalia dkk., 2016). Terdapat beberapa penelitian yang membahas mengenai pemberian glutathione secara oral dan topikal sebagai pencerah kulit. Studi yang dilakukan oleh Handog dkk., (2016) selama delapan minggu pada 30 wanita Filipina yang sehat dengan pemberian permen glutathione *buccal* 500 mg, menunjukkan penurunan indeks melanin yang signifikan. Berdasarkan penilaian secara global menunjukkan penurunan sedang pada 90% subjek (Handog dkk., 2016). Pada studi *double blind, split face*, selama 10 minggu secara acak diberikan suspensi glutathione 2% topikal dinilai pada satu sisi dan sisi lainnya diberikan placebo. Didapatkan hasil indeks melanin berkurang secara signifikan pada sisi yang diberikan *glutathione*. (Watanabe dkk., 2014). GSH oral dan topikal dapat ditoleransi dengan baik tanpa efek samping yang signifikan. Hasil penelitian ini menunjukkan perlunya uji lebih lanjut mengenai GSH oral dan topikal pada terapi melasma (Watanabe dkk., 2014).

Asam traneksamat, turunan sintetik lisin yang merupakan agen fibrinolitik yang dapat menghalangi konversi plasminogen menjadi plasmin. Asam traneksamat dapat menghambat mengikat plasminogen menjadi keratinosit. Berdasarkan hal tersebut, pelepasan asam arakidonat berkurang serta

penurunan dari prostaglandin dan sintesis faktor pertumbuhan fibroblas. Sistesin melanin dapat distimulasi oleh prostaglandin dan faktor pertumbuhan fibroblas. Selain itu, asam traneksamat juga dapat menurunkan sel mast dan angiogenesis (Kim dkk., 2015). Asam traneksamat untuk saat ini sering diberikan secara oral, topikal, intradermal, dan microneedling (Taraz dkk., 2017). Dosis oral yang diberikan lebih rendah dari dosis yang digunakan untuk pengobatan hemophilia, perdarahan berat menstusasi, ataupun kondisi perdarahan lainnya. Dosis untuk melasma rata-rata 250 mg dua kali sehari dibandingkan dengan 3900 mg per hari untuk perdarahan diatesis (Taraz dkk., 2017). Studi terapi asam traneksamat terbesar dilakukan di Singapura. Studi meninjau data 561 pasien dengan melasma yang diobati dengan menggunakan asam traneksamat. Pada 40 pasien (7,1%) ditemukan efek samping yang sebagian besar ringan dari asam traneksamat, namun, terdapat satu pasien mengalami *deep vein thrombosis* yang kemudian diketahui mempunyai defisiensi protein S (Lee dkk., 2016). Secara keseluruhan pemberiaan obat ini secara oral dinilai efektif (Karn dkk., 2012; Na dkk., 2013; Aamir dan Naseem 2014; Lee dkk., 2016). Asam traneksamat cenderung menyebabkan tromboemboli, sehingga menjadi kontraindikasi pada pasien yang memiliki gangguan pembekuan darah dan riwayat tromboemboli (Kim dkk., 2017). Efek samping lainnya dari penggunaan asam traneksamat, seperti gangguan gastrointestinal ringan, hipomenore, ruas alergi kulit, alopecia, dan peningkatan ringan alanine transaminase.

Asam traneksamat merupakan obat satu-satunya yang membutuhkan peresepan dalam ulasan ini, mengingat efek samping obat ini yang dapat berakibat fatal. Efikasi dan keamanan dari asam traneksamat topikal dibahas pada beberapa studi. Berdasarkan studi prospective trial, split face selama 12 minggu yang dilakukan oleh Banihashemi dkk,(2015) membandingkan efikasi dari liposomal 5% asam traneksamat dengan hidroquinon 4%. Hasilnya kedua perawatan menunjukkan perbaikan klinis yang signifikan tanpa terdapat perbedaan yang signifikan pada kedua kelompok. Hal ini berarti bahwa keduanya mempunyai efikasi yang sebanding. Sementara pada studi *split face* yang berbeda, suspensi asam traneksamat 3% diaplikasikan pada satu sisi wajah dan suspensi hidroquinon 2%, deksametason 0,01%, dan vitamin c pada sisi lainnya. Kedua formula menunjukkan perbaikan yang signifikan seperti penggunaan formula yang berbasis hidroquinon (Ebrahimi dan Naeini, 2014). Efek samping topikal seperti eritema, iritasi, kering, dan *scaling* (Banihashemi dkk., 2015; Ebrahimi dan Naeini, 2014; Kim dkk., 2016). Pemberian TXA dosis rendah secara oral dibuktikan aman untuk terapi melasma yang refrakter. (Tan dkk., 2016). Tidak hanya monoterapi, banyak penelitian menunjukkan kombinasi TXA dengan agen lain seperti pada triple kombinasi fluocinolone dan bersama dengan terapi laser dapat meningkatkan efikasi dan efisiensi dari terapi itu sendiri (Shin dkk., 2013; Padhi dan Pradhan, 2015). Diperlukan anamnesis lengkap untuk menghindari risiko terjadinya komplikasi yang tidak diinginkan.

Berdasarkan pada semua agen topikal yang diulas, *cysteamine* dan *flutamide* dilaporkan tidak menunjukkan efek samping. *Cysteamine* hydrochloride ( $\beta$ -mercaptoethylanine hydrochloride) secara

alami diproduksi tubuh manusia yang merupakan hasil degradasi dari asam amino L-cystein. Cysteamine juga merupakan radio protector yang dapat melindungi sel dari mutagenik dan efek letal dari radiasi ion melalui pemusnahan langsung pada radikal hidroksi (Besouw dkk., 2013). Pada studi yang dilakukan oleh Mansouri dkk., (2015) yang menilai efikasi 5% cysteamine pada 50 pasien dengan melasma, didapatkan hasil bahwa cysteamine secara signifikan menginduksi pengurangan pada skor MASI dalam 16 minggu jika dibandingkan dengan placebo.

*Flutamide* adalah antiandrogen nonsteroidal yang dapat menghalangi aksi dari testosterone endogen maupun eksogen dengan cara berikatan dengan reseptor androgen. Pada uji parallel, acak selama 16 minggu, sebanyak 74 wanita diberikan perlakuan dengan membandingkan satu kali sehari *flutamide* 1% dengan hidroquinon 4%. Hiperpigmentasi pada kulit membaik dengan hasil skor MASI dan kolorimetri menunjukkan efikasi dari flutamide sama dengan hidroquinon 4%. Namun, kepuasan pasien lebih tinggi pada kelompok yang mendapatkan flutamide (Adalatkah and Sadeghi-Bazargani, 2015).

Serum pengoreksi pigmen baru-baru ini diformulasikan ulang untuk mengatasi beberapa jalur yang dapat menginduksi terjadinya hiperpigmentasi. Beberapa jalur tersebut seperti aktivasi melanosit, perkembangan melanosom, sintesis melanin, transfer melanosom, dan diferensiasi serta deskuamasi keratinosit. Serum ini mempunyai kandungan niacinamide, asam traneksamat, ekstrak plankton, tetrapeptida, phenylethyl resorcinol, dan undecylenol phenylalanine. Dalam uji acak, perbandingan *double blind* yang dilakukan pada 43 pasien, serum ini dibandingkan dengan hidroquinon 4% dan menunjukkan efikasi yang sebanding secara keseluruhan untuk hidroquinon pada pasien dengan melasma dan hiperpigmentasi pasca inflamasi (Makino dkk., 2016).

*Methimazole* merupakan pengobatan oral anti tiroid yang digunakan untuk pasien hipertiroidism dan diketahui dapat menyebabkan depigmentasi jika diberikan secara topikal. *Methimazole* dapat diberikan pada pasien melasma dan hiperpigmentasi pasca inflamasi karena dapat mencerahkan kulit secara signifikan. *Methimazole* merupakan penghambat peroksidase yang potensi dapat menghalangi sintesis melanin (Gheisari dkk., 2019). Sebanyak 50 pasien dengan melasma dan secara acak dibagi menjadi dua kelompok untuk diberikan 4% hidroquinon atau 5% methimazole satu kali sehari selama delapan minggu. Respon klinis diperiksa pada minggu ke-4, ke-8, dan ke-12 setelah perawatan dengan menggunakan skor MASI. Hasil yang diperoleh dari kedua kelompok menunjukkan adanya pengurangan dari skor MASI pada minggu ke-8 dengan hidroquinon lebih signifikan namun lebih cepat kambuh setelah perawatan dihentikan. Untuk efek samping kedua kelompok sama. *Methimazole* dapat dijadikan alternatif pengobatan melasma secara tunggal maupun secara kombinasi dengan obat depigmentasi lainnya (Gheisari dkk., 2019). Kondisi saat ini menunjukkan beberapa agen sistemik maupun topikal terbukti efektif, aman dan ditoleransi dengan baik. Penggunaan terapi kombinasi direkomendasikan untuk meminimalisir kemungkinan efek samping yang terjadi.

## SIMPULAN

Berdasarkan sistematika review ini, diperoleh agen topikal seperti *cysteamine* dan *flutamide* tidak menunjukkan efek samping klinis yang bermakna. Dibandingkan dengan terapi sistemik, pemberian serum pengoreksi pigmen baru-baru ini diformulasikan ulang untuk mengatasi beberapa jalur yang dapat menginduksi terjadinya hiperpigmentasi. Serum ini terbukti efektif dalam penanganan melasma dan hiperpigmentasi pasca inflamasi jika dibandingkan dengan menggunakan terapi topikal.

## RUJUKAN

- Aamir, S., & Naseem, R. (2014). *Oral tranexamic acid in treatment of melasma in Pakistani population: A pilot study*. Journal of Pakistan Association of Dermatologists, 24:198–203.
- Adalatkah H, Sadeghi-Bazargani H. (2015). *The first clinical experience on efficacy of topical flutamide on melasma compared with topical hydroquinone: A randomized clinical trial*. Drug design, development and therapy. Drug Des Devel Ther, 9:4219–25.
- Ahmad NS, Sabet M, Samadi A, Ayatollahi A, Yadangi S, Abels C, dkk. (2019). *Evaluation of the safety and efficacy of a triple combination cream (hydroquinone, tretinoin, and fluocinolone) for treatment of melasma in Middle Eastern skin*. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 12:437-44.
- Banihashemi M, Zabolinejad N, Jaafari MR, Salehi M, Jabari A. (2015). *Comparison of therapeutic effects of liposomal tranexamic acid and conventional hydroquinone on melasma*. J Cosmet Dermatol, 14(3):174–7.
- Besouw M, Masereeuw R, Van den Heuvel L, Levtchenko E. (2013). *Cysteamine: An old drug with new potential*. Drug Discov Today, 18(15-16):785–92.
- Bhattar PA, Zawar VP, Godse KV, Patil SP, Nadkarni NJ, Gautam MM. (2015). *Exogenous ochronosis*. Indian J Dermatol, 60(6):537–43.
- Deo KS, Dash KN, Sharma YK, Virmani NC, Oberai C. (2013). *Kojic acid vis-a-vis its combinations with hydroquinone and betamethasone valerate in melasma: A randomized, single blind, comparative study of efficacy and safety*. Indian J Dermatol, 58 (4):281–5.
- Duteil L, Esdaile J, Maubert Y, Cathelineau AC, Bouloc A, Queille-Roussel C, dkk. (2017). *A method to assess the protective efficacy of sunscreens against visible light induced pigmentation*. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 33(5):260–6.
- Ebrahimi B, Naeini FF. (2014). *Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma*. J Res Med Sci, 19(8):753–7.
- George A. (2016). *Tranexamic acid: An emerging depigmenting agent*. Pigment Int, 3(2):66–71.
- Gheisari M, Dadkhahfar S, Olamaei E, Moghimi HR, Niknejad N, Nobari NN. (2019). *The efficacy and safety of topical 5% methimazole vs 4% hydroquinone in the treatment of melasma: a randomized controlled trial*. J Cosmet Dermatol, 00:1-6.

- Handog EB, Datuin MS, Singzon IA. (2016). *An open-label, single-arm trial of the safety and efficacy of a novel preparation of glutathione as a skin-lightening agent in Filipino women*. *Int J Dermatol*, 55(2):153–7.
- Ibrahim Z, Gheida S, El Maghraby G, Farag Z. (2015). *Evaluation of the efficacy and safety of combinations of hydroquinone, glycolic acid, and hyaluronic acid in the treatment of melasma*. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 14(2):113-23.
- Ikino JK, Nunes DH, Da Silva VPM, Fröde, TS, Sens MM. (2015). *Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women*. *An Bras Dermatol*, 90(2):196–200.
- Kang HY. (2012). *Melasma and aspects of pigmentary disorders in Asians*. *Ann Dermatol Venereol*, 139:S92-5.
- Karn, D., KC S, Amatya, A., Razouria, E. A., & Timalina, M. (2012). *Oral tranexamic acid for the treatment of melasma*. *Kathmandu University Medical Journal*, 10:40–43.
- Kim HJ, Moon SH, Cho SH, Lee JD, Sung KH. (2017). *Efficacy and safety of tranexamic acid in melasma: a meta-analysis and systematic review*. *Acta Derm Venereol*, 97(6-7):776–81.
- Kim MS, Bang SH, Kim JH, Shin HJ, Choi JH, Chang SE. (2015). *Tranexamic acid diminishes laser-induced melanogenesis*. *Ann Dermatol*, 27(3):250–6.
- Kim SJ, Park JY, Shibata T, Fujiwara R, Kang HY. (2016). *Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma*. *Clin Exp Dermatol*, 41(5):480–5.
- Lee HC, Thng TG, Goh CL. (2016). *Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis*. *J Am Acad Dermatol*, 75(2):385–92.
- Makino ET, Kadoya K, Sigler ML, Hino PD, Mehta RC. (2016). *Development and clinical assessment of a comprehensive product for pigmentation control in multiple ethnic populations*. *J Drugs Dermatol*, 15(12):1562–70.
- Mansouri P, Farshi S, Hashemi Z, Kasraee B. (2015). *Evaluation of the efficacy of cysteamine 5% cream in the treatment of epidermal melasma: A randomized double-blind placebo-controlled trial*. *Br J Dermatol*, 173(1):209–17.
- Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. (2013). *Effect of tranexamic acid on melasma: A clinical trial with histological evaluation*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 27(8):1035–9.
- Padhi, T., & Pradhan, S. (2015). *Oral tranexamic acid with fluocinolone-based triple combination cream versus fluocinolone-based triple combination cream alone in melasma: An open labeled randomized comparative trial*. *Indian Journal of Dermatology*, 60:520–525.
- Perper M, Eber AE, Fayne R, Verne SH, Magno RJ, Cervantes J, dkk. (2017). *Tranexamic acid in the treatment of melasma: A review of the literature*. *Am J Clin Dermatol*, 18(3):373–81.
- Pratama GM, Hartawan IGN, Indriani IGA, Yusrika MU, Suryantari SA, & Sudarsa PS. (2020). *Potency of Spirulina platensis Extract as Sunscreen on Ultraviolet B Exposure*. *Journal of Medicine and Health*, 2(6).
- Rivas S, Pandya A. (2013). *Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: An evidence-based review*. *Am J Clin Dermatol*, 14(5):359–76.

- Rodrigues M, Pandya A. (2015). *Melasma: Clinical diagnosis and management options*. Australas J Dermatol, 56(3):151–63.
- Sarkar R, Ailawadi P, Garg S. (2018). *Melasma in men: A review of clinical, etiological, and management issues*. J Clin Aesthet Dermatol, 11(2):53–9.
- Satyarsa AB. (2019). Potential effects of alkaloid vindolicine substances in tapak dara leaf (Catharanthus roseus (L.) G. Don) in reducing blood glucose levels. Journal of Medicine and Health, 2(4).
- Sharma R, Abrol S, Wani M. (2017). *Misuses of topical corticosteroids on facial skin*. J Dermatol Case Rep, 1:5-8.
- Shin JU, Park J, Oh SH, Lee JH. (2013). *Oral tranexamic acid enhances the efficacy of low-fluence 1064-nm quality-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment for melasma in Koreans: A randomized, prospective trial*. Dermatol Surg 39(3 Pt 1):435-42.
- Sonthalia S, Daulatabad D, Sarkar R. (2016). *Glutathione as a skin whitening agent: Fact, myths, evidence and controversies*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 82 (3):262–72.
- Suryantari SAA, Satyarsa ABS, Indriani IGAT, Sudarsa P, Rusyati LMM, & Adiguna MS. (2018). *356P Knowledge, attitudes, and behaviors toward skin cancer among marine fisheries students of Udayana University, Bali*. Annals of Oncology, 29(suppl\_9), mdy439-011.
- Suryantari SAA, Satyarsa ABS, Indriani IGAT, Sudarsa P, Rusyati LM, & Adiguna MS. (2019). *Hubungan Tingkat Pengetahuan dan Sikap Mengenai Paparan Sinar Matahari Dan Kanker Kulit Pada Mahasiswa Kelautan dan Perikanan Universitas Udayana, Bali*.
- Tan, A. W., Sen, P., Chua, S. H., & Goh, B. K. (2016). *Oral tranexamic acid lightens refractory melasma*. Australasian Journal of Dermatology. doi: 10.1111/ajd.12474
- Taraz M, Niknam S, Ehsani AH. (2017). *Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies*. Dermatol Ther, 30(3).
- Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. (2017). *A review of laser and light therapy in melasma*. International Journal of Women's Dermatology, 3(1):11-20.
- Vachiramon V, Suchonwanit P, Thadanipon K. (2012). *Melasma in men*. J Cosmet Dermatol, 11:151–7.
- Veronica E, Suyantari SAA, Swari WD, Purwaningrum NMA, & Sudarsa, PS. (2020). Effectiveness of Antibacterial Extract of Kenop (Gomphrena Globosa) Flower Extract Against Growth of Propionibacterium Acnes Bacteria. Indonesian Journal for Health Sciences, 4(2), 115-120.
- Watanabe F, Hashizume E, Chan GP, Kamimura A. (2014). *Skin-whitening and skin-condition improving effects of topical oxidized glutathione: A double-blind and placebocontrolled clinical trial in healthy women*. Clin Cosmet Investig Dermatol, 7:267–74.
- Wu S, Shi H, Wu H, Yan S, Guo J, Sun Y, dkk. (2012). *Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid*. Aesthet Plast Surg, 36(4):964–70