

**MODUL**  
**MELASMA**



**Disusun Oleh :**

**Dr. dr. Ago Harlim, Sp.DVE, MARS., FINSDV, FAADV**

**NIDN: 0304116703**

**NIP UKI: 141156**

**Semester Genap 2023**

**ILMU KESEHATAN KULIT, KELAMIN DAN ESTETIKA**  
**UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA**  
**JAKARTA**  
**2023**

## **PENDAHULUAN**

Melasma adalah kondisi hiperpigmentasi yang umum terjadi dan dikenal dengan perawatannya yang menantang karena kemiripannya dengan gangguan kulit *photoaging*. Sejumlah penelitian telah menjelaskan sifat intrinsik melasma, yang memiliki kemiripan dengan gangguan *photoaging*.

Berbagai pendekatan terapeutik yang meliputi perawatan topikal dan sistemik, pengelupasan kimiawi dan terapi laser telah menunjukkan kemanjuran dalam menangani melasma dalam penelitian sebelumnya. Namun, melasma sering muncul kembali meskipun pengobatan telah berhasil, terutama karena sifat *photoaging* yang melekat. Mengingat bahwa melasma memiliki kesamaan dengan gangguan *photoaging*, termasuk gangguan pada membran basal, elastosis matahari, angiogenesis, dan infiltrasi sel mast pada lapisan kulit. Maka, strategi perawatan yang komprehensif sangat penting. Pendekatan semacam itu mungkin melibatkan penanganan hiperpigmentasi epidermis sekaligus memulihkan komponen kulit. Dalam artikel ini, kami memberikan tinjauan komprehensif tentang metode perawatan konvensional yang sering digunakan dalam praktik klinis, serta perawatan inovatif yang saat ini sedang dikembangkan untuk manajemen melasma. Selain itu, kami juga memberikan gambaran umum yang luas tentang patogenesis melasma.

## **TUJUAN PEMBELAJARAN**

### **A. TUJUAN PEMBELAJARAN UMUM**

Setelah menyelesaikan modul ini, maka calon dokter mampu menguatkan kompetensinya pada penyakit melasma

### **B. TUJUAN PEMBELAJARAN KHUSUS**

Setelah menyelesaikan modul ini, maka calon dokter mampu:

1. Menganalisa data anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosa masalah pasien.
2. Mengembangkan strategi untuk menghentikan sumber penyakit berdasarkan patogenesis dan patofisiologi.
3. Melakukan penanganan pasien baik secara klinis, epidemiologi, farmakologi, maupun perilaku.
4. Melakukan pencegahan penyakit berdasarkan faktor – faktor pencetus dan predeposisinya.

## DEFINISI

Melasma adalah kelainan hiperpigmentasi umum terjadi, yang ditandai dengan makula dan bercak coklat muda hingga tua yang tidak bergejala, berbatas tidak beraturan, dan secara simetris di area yang terpapar sinar matahari. Penyakit ini biasanya menyerang wanita berusia dekade ketiga atau keempat dengan tipe kulit Fitzpatrick III-IV. Faktor etiologi melasma yang paling banyak dikutip adalah kerentanan genetik, faktor seksual, dan paparan ultraviolet (UV). Melasma sangat resisten terhadap pengobatan konvensional dan sering kambuh bahkan setelah pengobatan yang berhasil. Untuk memahami tantangan dalam mengobati melasma, penting untuk memahami patofisiologinya. Beberapa penelitian terbaru telah memperbarui pemahaman kita tentang melasma.

## PATOGENESIS MELASMA

Sebelumnya, melasma dianggap sebagai kelainan melanosit. Namun, penelitian terbaru telah mengintegrasikan peran komponen kulit seperti sel mast, elastosis matahari, dan neovaskularisasi dalam patogenesis melasma di samping melanosit. Ketika radiasi UV terakumulasi, peradangan kulit kronis terjadi yang menyebabkan fibroblas aktif. Selanjutnya, fibroblas yang disinari UV mengeluarkan faktor sel punca (SCF), yang menginduksi melanogenesis dengan memberi sinyal dengan reseptornya, *c-kit*, yang terletak di epidermis. Selain itu, fibroblas senesen meningkat pada kulit lesi melasma dibandingkan dengan kulit normal perilesional. Fibroblas senesen diyakini menghasilkan lebih banyak protein yang berhubungan dengan penuaan kulit, seperti SCF.

Selain itu, pada kulit lesional melasma, terjadi peningkatan modulasi yang terkait dengan jalur sinyal Wnt. Lebih lanjut, ada pengurangan ekspresi faktor penghambat Wnt-1 (WIF-1) pada kulit hiperpigmentasi pasien melasma. Penurunan WIF-1, yang dapat terjadi pada keratinosit epidermis dan fibroblas dermis, dikaitkan dengan perkembangan melasma karena perannya dalam merangsang melanogenesis dan transfer melanosom melalui peningkatan jalur sinyal Wnt, baik yang kanonik maupun non-kanonik. Sementara itu, pelepasan protein terkait *frizzled-2* (FRP2) berfungsi sebagai stimulan untuk melanogenesis melalui aktivasi jalur sinyal  $\beta$ -catenin. Selain itu, siklooksigenase-2 (COX-2) yang diinduksi UV diakui kemampuannya dalam lebih lanjut merangsang melanosit.

Pada kulit lesional melasma, melanosit menggantung yang jatuh ke dermis, ciri khas penyakit ini, dan melanosit dermal telah diamati. Kandungan melanin dermal diyakini dipromosikan oleh gangguan pada membran dasar. Dengan menggunakan pewarnaan asam periodat-Schiff-Diastase (D-PAS) dan imunohistokimia anti-kolagen tipe IV, masing-masing

95,5% dan 83% sampel kulit dari pasien melasma dengan tipe kulit Fitzpatrick IV dan V menunjukkan gangguan membran dasar. Paparan UV kronis mengaktifkan metalloproteinase 2 (MMP2) dan MMP9 untuk menguraikan kolagen tipe IV dan VI pada membran dasar. Jatuhnya melanosit dan melanin ke dalam dermis yang difasilitasi oleh gangguan membran dasar membuat melasma sulit diobati dengan terapi yang hanya menargetkan pigmentasi epidermis.

Sel mast lebih sering diamati pada kulit yang terkena melasma dibandingkan dengan kulit normal. Radiasi UV tampaknya mendorong pelepasan histamin dari sel mast dermis. Peran histamin dalam melanogenesis masih belum jelas, tetapi diduga terkait dengan faktor diferensiasi pertumbuhan-15 (GDF-15), yang termasuk dalam superfamili faktor pertumbuhan transformasi (TGF- $\beta$ ). Selain itu, histamin diketahui merangsang melanosit manusia melalui aktivasi protein kinase A melalui reseptor H<sub>2</sub>. Selanjutnya, radiasi UV kronis meningkatkan *tryptase* yang dilepaskan oleh sel mast. *Tryptase* yang dilepaskan oleh sel mast memfasilitasi degradasi kolagen tipe IV dengan mengaktifkan bentuk MMP yang laten atau secara langsung merusak komponen matriks ekstraseluler (ECM). Akibatnya, peningkatan *tryptase* yang dilepaskan oleh sel mast dapat menyebabkan gangguan pada sel basal pada pasien melasma.

Terlebih sel mast melepaskan berbagai faktor angiogenik, termasuk faktor pertumbuhan fibroblas dasar (bFGF), faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), dan TGF- $\beta$ . Paparan UV yang berkepanjangan juga menyebabkan perkembangan elastosis akibat matahari, yang ditandai dengan akumulasi jaringan elastis yang tidak normal di dermis, fenomena yang sering diamati pada kulit individu dengan melasma. Diduga bahwa *tryptase* yang disekresikan oleh sel mast berperan dalam menginduksi elastosis akibat matahari dengan merangsang fibroblas untuk memproduksi elastin. Selain itu, *granzyme B* yang disekresikan oleh sel mast diketahui mendorong degradasi ECM setelah paparan UV yang berkepanjangan.

Studi sebelumnya melaporkan peningkatan jumlah dan ukuran pembuluh darah pada kulit yang terkena melasma. Dalam pembuluh darah yang mengalami perubahan ini, terjadi peningkatan ekspresi VEGF. VEGF diketahui memicu pelepasan asam arakidonat serta fosforilasi dan aktivasi fosfolipase A<sub>2</sub> sitosolik. Meskipun mekanisme pastinya belum jelas, ada dugaan bahwa VEGF dapat menginduksi melanogenesis dengan meningkatkan ekspresi reseptor *protease-activated-2* (PAR-2). Selain itu, endotelin-1, yang disekresikan oleh sel endotel mikrovaskular, dikenal karena kemampuannya merangsang melanogenesis. Hal ini dicapai dengan mengaktifkan faktor transkripsi terkait mikrophtalmia (MITF) melalui aktivasi reseptor endotelin B.

Berdasarkan pengetahuan yang terkumpul, jelas bahwa melasma bukan hanya gangguan hiperpigmentasi epidermis semata; melainkan merupakan kondisi kompleks dengan karakteristik gangguan penuaan foto. Faktor-faktor ini membuat pengobatan melasma menjadi sangat menantang. Untuk mengatasi masalah ini, upaya penelitian telah diarahkan pada pengembangan pengobatan yang menargetkan patofisiologi mendasar melasma.

## **TABIR SURYA**

Spektrum panjang gelombang radiasi matahari diklasifikasikan sebagai inframerah (780–5.000 nm), cahaya tampak (VL) (400–780 nm), dan UV (290–400 nm). Diketahui bahwa baik paparan UV maupun VL menyebabkan perubahan pigmentasi, yang dijelaskan oleh mekanisme fisiologis di mana pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) menghasilkan pelepasan sitokin inflamasi dan enzim yang menguraikan matriks di kulit. Penelitian terbaru juga mengungkapkan bahwa VL menginduksi hiperpigmentasi yang tahan lama melalui aktivasi opsin 3 yang diatur oleh jalur kalsium terkait faktor transkripsi mikrophtalmia (MITF). Bersamaan dengan temuan ini, perlindungan foto terhadap VL menjadi penting bagi pasien melasma.

Dalam sebuah penelitian, Castanedo-Cazares et al. membagi 68 pasien melasma menjadi dua kelompok yang secara acak menerima tabir surya UV – VL atau hanya tabir surya UV. Setelah 8 minggu, kelompok yang menggunakan tabir surya UV – VL menunjukkan peningkatan 15%, 28%, dan 4% lebih baik dalam skor Indeks Area dan Keparahan Melasma (MASI), nilai kolorimetrik, dan penilaian melanin, dibandingkan kelompok hanya menggunakan tabir surya UV. Studi lain oleh Boukari et al. yang membandingkan tabir surya dengan atau tanpa oksida besi, sebuah pigmen yang menyerap VL, menunjukkan skor MASI yang secara signifikan lebih rendah dalam kelompok oksida besi setelah 6 bulan. Berdasarkan bukti ini, disarankan untuk menggunakan tabir surya yang mengandung oksida besi atau titanium dioksida dan seng oksida berukuran besar (>200 nm) meskipun menghadapi isu kosmetik seperti efek buram putih.

## **TERAPI**

### **Terapi topikal**

#### **1. Agen Pencerah Kulit**

Agen pencerah kulit topikal adalah terapi utama dalam mengatasi melasma. Senyawa ini menargetkan tirosinase, enzim pengatur utama dalam jalur melanogenesis. Hidrokuinon, salah satu penghambat tirosinase, telah lama digunakan sebagai standar dalam pengobatan

hiperpigmentasi. Diperkirakan bahwa hidrokuinon menghambat tirosinase dengan berikatan dengan enzim atau berinteraksi dengan molekul tembaga di situs aktif enzim. Hasilnya adalah penurunan pembentukan melanosom, perubahan struktur internal melanosom, peningkatan degradasi melanosom, dan akhirnya, penghancuran organel membran pada melanosit.

Dalam pemeriksaan klinis, hidrokuinon menunjukkan penurunan pigmentasi tergantung dosis ketika diaplikasikan secara topikal pada punggung tangan dengan lentigo solar pada konsentrasi berbeda (2%, 3%, dan 5%). Studi lebih lanjut juga mendukung efek pencerah kulitnya. Ennes et al. membandingkan respon klinis lengkap antara kelompok pasien melasma yang menggunakan krim hidrokuinon 4% dan plasebo. Hasilnya menunjukkan perbedaan signifikan (38% vs 8%).

Meskipun bukti telah mendukung efektivitasnya, masalah keamanan terus menjadi perhatian. Misalnya, kekhawatiran terkait penyerapan sistemik obat dan potensi karsinogenik hidrokuinon telah diajukan. Selain itu, laporan ochronosis eksogen akibat penggunaan hidrokuinon juga menjadi perhatian.

## **2. Retinoid Topikal**

Retinoid topikal telah menunjukkan efektivitas dalam pengobatan melasma. Retinoid diduga merangsang pergantian keratinosit, menghambat transfer melanosom, dan meningkatkan penetrasi transepidermal dari terapi topikal lainnya. Dalam studi membandingkan krim tretinoin 0,1% dengan plasebo selama 40 minggu, Griffiths et al. menemukan bahwa 68% kelompok yang menggunakan tretinoin menunjukkan peningkatan dalam evaluasi kolorimetri dan histologis, dibandingkan hanya 5% pada kelompok plasebo. Namun, efek terapi ini baru terlihat setelah 24 minggu, dan banyak pasien (88%) mengalami efek samping seperti eritema dan deskuamasi. Mengingat perlunya waktu perawatan yang lebih lama untuk mendapatkan manfaat klinis serta seringnya iritasi yang terjadi, tretinoin mungkin bukan pilihan terapi tunggal yang ideal.

Adapalene, retinoid sintesis, juga telah diterapkan pada pasien melasma. Dogra et al. membandingkan gel adapalene 0,1% dengan krim tretinoin 0,05% pada pasien melasma India. Hasilnya menunjukkan efektivitas yang serupa di kedua kelompok, dengan pengurangan skor MASI sebesar 37% pada kelompok adapalene dan 41% pada kelompok tretinoin, tetapi adapalene memiliki tolerabilitas yang lebih baik. Pasien yang menggunakan adapalene melaporkan lebih sedikit efek samping.

### 3. Kombinasi Agen Topikal

Krim kombinasi tiga (*Triple Combination Cream/TCC*), terdiri dari hidrokuinon, retinoid, dan steroid topikal banyak digunakan untuk pengobatan melasma. Taylor et al. menunjukkan efikasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan kombinasi dua dari tiga bahan aktif dalam uji coba multisenter, acak, dan terkontrol. Sebanyak 77% peserta yang diobati dengan TCC mencapai pembersihan lengkap atau hampir lengkap, sedangkan hanya 47% dari kelompok kombinasi ganda mencapai hasil serupa. Ferreira Cestari et al. juga menunjukkan keunggulannya dibandingkan hidrokuinon 4% dalam hal efikasi. Pembersihan melasma, yang berarti lesi hampir setara dengan kulit perilesi, diamati pada 35% subjek yang menggunakan TCC dibandingkan dengan 5% yang hanya menggunakan HQ.

Salah satu hipotesis menjelaskan efikasi produk ini yang lebih tinggi berdasarkan efek sinergis dari bahan-bahannya. Secara spesifik, steroid topikal dianggap dapat mengurangi iritasi yang disebabkan oleh dua bahan lainnya dan menghambat sintesis melanin, sedangkan retinoid diyakini mengganggu oksidasi hidrokuinon dan memfasilitasi penetrasi transepidermal hidrokuinon.

Mengingat bahwa hidrokuinon dalam konsentrasi di atas 4% dan durasi pengobatan lebih dari 3 bulan mungkin terkait dengan onset ochronosis baru, formula kombinasi yang membatasi konsentrasi hidrokuinon hingga 4% berkat efek gabungan dengan bahan lainnya dapat menjelaskan risiko ochronosis yang lebih rendah.

### 4. Pendekatan Terapeutik Investigatif

Sejak upaya akademis mengungkap mekanisme patofisiologis yang terlibat dalam onset dan progresi melasma, berbagai agen topikal yang menargetkan setiap langkah hiperpigmentasi kulit telah diusulkan.

Krim *Microphthalmia-associated transcription factor-siRNA* (MITF-siRNA) secara efektif mencerahkan baik hipertermelanosis wajah coklat maupun kulit normal pada individu Asia, dengan menghambat jalur tirosinase.

Penghambat pompa proton topikal (PPIs), seperti omeprazole, juga dapat menghambat melanogenesis, dan memberikan pengobatan yang menjanjikan untuk melasma. Omeprazole yang dioleskan secara topikal pada kulit subjek manusia yang terpapar UV menunjukkan pengurangan kadar pigmen yang signifikan setelah 3 minggu dibandingkan kontrol yang tidak diobati. Diasumsikan bahwa omeprazole mengurangi melanogenesis dengan menghambat ATP7A dan meningkatkan degradasi tirosinase. Bersamaan dengan temuan ini, penting untuk dicatat bahwa PPI dapat memicu atau memperburuk vitiligo,

didukung oleh laporan kasus klinis di mana pasien mengalami kambuh atau perkembangan vitiligo mereka setelah penggunaan PPI oral.

Methimazole adalah obat anti-tiroid oral yang umum digunakan untuk mengobati hipertiroidisme. Penting untuk dicatat bahwa aplikasi topikal methimazole menyebabkan depigmentasi, sehingga dapat digunakan untuk tujuan terapeutik pada pasien dengan melasma dan hiperpigmentasi pasca-inflamasi (PIH). Diyakini bahwa methimazole menghambat sintesis melanin sebagai penghambat peroksidase yang kuat. Kasraee et al. melaporkan perbaikan sedang hingga signifikan pada lesi hiperpigmentasi dengan methimazole topikal 5% pada pria 27 tahun dengan PIH. Efek sampingnya pada fungsi tiroid dapat diabaikan karena tidak ada perubahan signifikan pada kadar serum thyroid-stimulating hormone, *free thyroxine*, dan *free triiodothyronine* pada 20 pasien yang menggunakan methimazole 5% setiap hari.

## **Terapi Sistemik**

### **1. Asam traneksamat oral (TXA)**

TXA, yang awalnya dirancang untuk sifat hemostatiknya, bertindak sebagai agen anti-fibrinolitik. Dengan mengganggu sistem plasminogen/plasmin, TXA memengaruhi komunikasi antara keratinosit dan melanosit. Selain itu, TXA menghambat aktivitas plasmin yang diinduksi oleh paparan sinar UV, sehingga mengurangi aktivitas sel mast dan menghambat faktor pertumbuhan fibroblas. Hal ini, pada gilirannya, menghasilkan penurunan jumlah sel mast di dermis dan pengurangan pembentukan pembuluh darah baru.

Terlebih sebuah studi baru-baru ini menyarankan bahwa TXA dapat mengaktifkan sistem autofagi dengan meningkatkan ekspresi protein terkait autofagi. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sistem autofagi memainkan peran penting dalam menentukan warna kulit dengan mengatur degradasi melanosom di keratinosit, yang ditingkatkan oleh aktivator autofagi. Protein terkait autofagi ini meliputi Beclin-1, modulator autofagi WIPI1, dan protein rantai ringan mikrofilamen terkait tabung LC3.

Banyak penelitian telah menyelidiki dosis TXA yang tepat. Karn et al. melaporkan peningkatan skor MASI pada kelompok yang menerima 500 mg TXA setiap hari selain perawatan topikal (hidrokuinon topikal [HQ] dengan tabir surya) dibandingkan dengan kelompok yang hanya menerima perawatan topikal selama 12 minggu. Eunice et al. menunjukkan pengurangan 49% dalam Indeks Keparahan Area Melasma yang dimodifikasi (mMASI) pada kelompok yang diobati dengan 500 mg TXA setiap hari selama tiga bulan, dibandingkan dengan pengurangan 18% pada kelompok kontrol yang

hanya menggunakan tabir surya menunjukkan bahwa pada kelompok yang menerima 500 mg TXA setiap hari bersama dengan aplikasi krim kombinasi tiga, 65,6% pasien mengalami peningkatan mMASI sebesar 75% atau lebih dalam 12 minggu, sedangkan hanya 27,1% pada kelompok yang hanya menerima perawatan topikal mencapai tingkat peningkatan ini. Dalam penelitian oleh Lajevardi et al., kelompok terapi kombinasi yang menerima TXA oral dengan dosis 250 mg tiga kali sehari bersama dengan HQ 4% menunjukkan hasil yang lebih baik setelah tiga bulan pengobatan.

Kemungkinan untuk mencapai efikasi yang lebih baik dengan dosis terapeutik yang lebih tinggi juga telah dieksplorasi. Dalam penelitian oleh Zhu et al., individu dengan melasma secara acak diberi dosis TXA harian sebesar 500 mg, 750 mg, 1.000 mg, atau 1.500 mg. Tidak ada perbedaan signifikan yang diamati dalam skor MASI atau indeks melanin diantara keempat kelompok dosis tersebut, meskipun hasil yang lebih cepat dicapai dengan dosis yang lebih tinggi.

Dengan meningkatnya penggunaan terapi berbasis cahaya atau laser pada melasma, beberapa penelitian tentang penggunaan TXA oral dalam kombinasi dengan terapi laser telah dilakukan. Penelitian yang dilakukan oleh Cho et al. melaporkan pengurangan skor mMASI yang lebih signifikan pada kelompok yang menerima terapi kombinasi TXA oral dengan dosis 500 mg per hari bersama dengan *Intense Pulsed Light* (IPL) dan laser QS ND:YAG fluensi rendah 1.064 nm, dibandingkan dengan kelompok yang hanya menjalani perawatan IPL dan laser.

Selanjutnya, Shin et al. menunjukkan bahwa pengobatan kombinasi 750 mg TXA dengan laser QS ND:YAG fluensi rendah menghasilkan pengurangan rata-rata skor mMASI yang lebih tinggi delapan minggu setelah perawatan dibandingkan dengan pengobatan hanya menggunakan laser.

## **2. Terapi Sistemik Lainnya**

*Polypodium leucotomos* (PL) adalah tanaman pakis tropis yang berasal dari Afrika Tengah dan Selatan. PL diketahui memiliki efek antioksidan, efek anti-inflamasi, serta efek fotoprotektif dengan membersihkan beberapa ROS dan menghambat pembentukan peroksidasi lipid. Beberapa upaya telah dilakukan untuk menggunakan PLE oral dalam pengobatan melasma, tetapi hasilnya masih belum konklusif.

Agen sistemik lainnya yang dipelajari untuk pengobatan melasma meliputi Vitamin C, Vitamin E, ekstrak kaya proantosianidin dari biji anggur, ginseng merah Korea, karotenoid, atau ekstrak kulit kayu pinus maritim Perancis. Meskipun mereka telah terbukti memiliki efek menguntungkan dan menjanjikan pada melasma karena efek

antioksidannya, bukti yang mendukung penggunaannya masih terbatas, dan penelitian lebih lanjut diperlukan.

### ***Chemical Peel***

*Chemical peels* adalah pilihan pengobatan yang terkenal untuk melasma dan umumnya dianggap sebagai pendekatan sekunder dalam mengelola kondisi ini. Efektivitasnya dalam menangani komponen epidermal melasma dikaitkan dengan kemampuannya untuk menginduksi pemisahan epidermal yang terkontrol dan regenerasi berikutnya. Selain itu, *chemical peels* dapat membantu menghilangkan melanin yang terjebak melalui fagositosis di lapisan dermis. Namun, perlu dicatat bahwa *chemical peels* memiliki risiko yang signifikan untuk menyebabkan hiperpigmentasi pasca-inflamasi (PIH), terutama pada individu dengan tipe kulit Fitzpatrick III hingga VI.

#### **1. *Peeling Asam Glikolat (GA)***

*Peeling GA* adalah *peeling*  $\alpha$ -hidroksi yang paling umum digunakan, dengan berat molekul terkecil sehingga mudah menembus epidermis. Beberapa studi telah meneliti efektivitas *peeling GA*. Namun, sebagian besar tidak menunjukkan keunggulan dibandingkan terapi topikal. Dalam sebuah studi *split-face* oleh Lim dan Tham, mereka membandingkan pendekatan kombinasi (*peeling GA* 20% – 70% setiap tiga minggu dan produk topikal yang mengandung GA 10% dan HQ 2%) dengan pengobatan topikal saja. Hasilnya menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara kedua sisi. Demikian pula, dalam studi *split-face* lain oleh Hurley et al., pasien menerima *peeling GA* 20%–30% setiap dua minggu pada satu sisi wajah, bersama dengan aplikasi HQ 4% dua kali sehari pada seluruh wajah. Studi ini juga tidak menemukan perbedaan signifikan antara terapi kombinasi dan pengobatan dengan HQ saja.

Sebaliknya, beberapa studi menunjukkan efek menjanjikan dari kombinasi *peeling GA* dengan terapi topikal. Sakar et al. melaporkan perbaikan yang signifikan secara statistik dalam skor MASI 21 minggu setelah perawatan pada kelompok yang menerima *peeling GA* 30%–40% dikombinasikan dengan TCC dibandingkan kelompok yang hanya menggunakan TCC. Demikian pula, dalam studi oleh Dayal et al., kombinasi *peeling GA* dengan krim asam azelaik 20% menunjukkan perbaikan skor MASI yang signifikan secara statistik dibandingkan kelompok yang hanya menggunakan terapi topikal. Namun, perlu dicatat bahwa pada kelompok kombinasi, efek samping seperti eritema, sensasi terbakar, dan PIH lebih sering terjadi.

## 2. *Chemical Peels Lainnya*

Berbagai agen, termasuk asam salisilat (SA), asam trikloroasetat (TCA), dan asam laktat, telah dieksplorasi untuk *chemical peeling* pada pasien dengan melasma. Meskipun bukti yang mendukung metode ini terbatas, mereka dapat dianggap sebagai opsi untuk individu dengan melasma yang tidak merespons dengan baik terhadap terapi topikal.

### *Laser and light Treatments*

Berbagai perangkat cahaya telah digunakan dalam pengobatan melasma, dengan IPL menunjukkan efektivitas baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi, seperti yang ditunjukkan oleh beberapa studi berskala kecil. IPL memancarkan spektrum cahaya luas (500 hingga 1.200 nm), membuatnya cocok untuk berbagai kondisi dermatologis, termasuk gangguan pigmentasi. Dalam studi oleh Choi et al., 30 pasien Asia yang dirawat dengan IPL fraksional selama 14 minggu menunjukkan efektivitas moderat terhadap melasma. Wang et al. melaporkan efektivitas IPL bila dikombinasikan dengan TCC dan tabir surya, tanpa efek samping serius. Lebih lanjut, ketika dikombinasikan dengan *Q-switched ruby laser* (QSRL), skor MASI menurun dan bertahan pada tindak lanjut 3 bulan.

Terapi laser, yang melibatkan berbagai perangkat seperti laser ablatif (termasuk laser CO<sub>2</sub> dan Erbium:YAG [Er:YAG]) dan laser non-ablatif (seperti *Q-switched Nd:YAG laser* [QSNYL], QSRL, dan *Pulsed Dye Laser* [PDL]), telah banyak diteliti. Namun, laser ablatif seperti laser CO<sub>2</sub> dan Er:YAG dianggap rentan terhadap dispigmentasi pasca-prosedur. Dalam studi yang dilakukan oleh Hassan et al., pasien melasma yang dirawat dengan PDL menunjukkan perbaikan skor mMASI dan penurunan signifikan dalam tingkat ekspresi VEGF.

Di antara perangkat laser yang tersedia, QSNYL adalah pilihan utama. Sebelumnya, pengobatan melasma dengan laser tidak dianjurkan karena risiko hiperpigmentasi atau hipopigmentasi. Namun, sejak diperkenalkannya konsep "*toning laser*," laser semakin banyak digunakan untuk pengobatan melasma. *Toning laser* melibatkan penerapan laser Nd:YAG 1064-nm secara berulang dengan diameter besar dan *fluence* rendah pada area yang terkena melasma. Pendekatan pengobatan berulang ini telah dipopulerkan karena efektivitasnya dalam meningkatkan melasma.

Lebih lanjut, dengan latar belakang teoretis fototermolisis selektif subseluler, banyak dokter mulai mengadopsi teknik ini. Kim et al. menyarankan fototermolisis selektif subseluler sebagai mekanisme "*toning laser*". Mereka mengamati pemendekan dendrit melanosit setelah perawatan dengan EM 3-dimensi. Dengan menargetkan melanosit dan melanosom tahap IV, terapi laser ini meminimalkan kerusakan kolateral dan menawarkan pendekatan menjanjikan

untuk pengobatan melasma dengan efek samping yang lebih sedikit. Namun, leukoderma punctata menjadi perhatian, dan dengan pengobatan yang sering serta berulang, dapat menyebabkan penghancuran melanosit.

Selain itu, ada perkembangan laser pico-detik. Feng et al. membandingkan laser Nd:YAG 1064-nm pico-detik dan nano-detik dalam pengobatan melasma melalui uji klinis acak *split-face*. Mereka menyimpulkan bahwa efektivitas keduanya hampir sama. Namun, laser pico-detik kurang menyakitkan selama prosedur, dengan risiko yang lebih rendah untuk memperburuk melasma.

Melasma saat ini dianggap sebagai penyakit *photoaging*, dan ada tren yang berkembang untuk menggabungkan perawatan yang menargetkan dermis, mengingat dampaknya pada melasma. Dalam konteks ini, perangkat yang menggunakan sumber energi alternatif seperti *radiofrequency* (RF) menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam pengobatan melasma. Dalam satu studi, penggunaan monopolar RF bersama asam kojat menunjukkan peningkatan skor MASI. Namun, kurangnya kontrol membatasi interpretasi hasil ini. *Microneedle* RF, yang dikenal dengan ablasi epidermis minimal, efektif untuk peremajaan kulit dan memiliki potensi dalam mengobati melasma dengan meningkatkan ECM yang terganggu dan mempromosikan eliminasi melanin.

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa *pulsed-type microneedling* RF dapat efektif untuk melasma refrakter karena efeknya, termasuk meningkatkan permeabilitas untuk perawatan topikal dan menginduksi berbagai perubahan dermal seperti perubahan pada vaskularisasi, pembersihan melanin, dan neokolagenesis.

Dokter harus mempertimbangkan bukti yang tersedia dan faktor spesifik pasien dengan hati-hati saat memilih modalitas pengobatan yang paling tepat untuk melasma, dengan tujuan meningkatkan efektivitas dan kepuasan pasien dalam menangani gangguan pigmentasi yang menantang ini.

Meskipun monoterapi hidrokuinon dan krim kombinasi tiga tetap menjadi standar emas untuk pengobatan melasma, mengingat komponen dermis yang rusak pada melasma dan karakteristiknya yang menantang, terapi berbasis cahaya dapat digunakan sebagai tambahan untuk pengobatan. Saat ini, QSNYL adalah pilihan pertama dalam terapi laser, tetapi untuk pasien melasma refrakter, terapi berbasis cahaya yang menargetkan dermis yang mengalami *photoaging*, seperti RF atau PDL, harus dipertimbangkan.

## KESIMPULAN

Dengan pertimbangan bahwa melasma menunjukkan karakteristik gangguan *photoaging*, seperti gangguan pada membran basal, elastosis akibat sinar matahari, angiogenesis dan infiltrasi sel mast di dermis, penting untuk mempertimbangkan patogenesisnya saat merawat melasma. Berbagai jenis sel, termasuk melanosit, keratinosit, sebosit, sel mast, dan sel endotel, terlibat dalam melasma. Oleh karena itu, untuk merawat melasma secara efektif, menangani karakteristik yang terkait dengan *photoaging* harus menjadi prioritas.

Memang, pendekatan pengobatan kombinasi yang mencakup depigmentasi epidermis dan peningkatan *photoaging* dermal diharapkan diperlukan untuk meminimalkan risiko kekambuhan melasma. Penting untuk mengembangkan agen depigmentasi yang lebih aman dan efektif. Selain itu, agen terapeutik atau terapi berbasis cahaya yang dapat memulihkan komponen dermal, termasuk membran basal yang terganggu atau komponen dermal yang tidak teratur, harus dikembangkan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sarkar R, Bansal A, Ailawadi P. Future therapies in melasma: what lies ahead? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2020;86:8-17.
2. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications. *Int J Mol Sci* 2016;17:824.
3. Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LD, Miot HA. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol* 2014;171:588-594.
4. Rajanala S, Maymone MB, Vashi NA. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatol Online J* 2019;25:25.
5. Kang HY, Hwang JS, Lee JY, Ahn JH, Kim JY, Lee ES, et al. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. *Br J Dermatol* 2006;154:1094-1099.
6. Kim M, Kim SM, Kwon S, Park TJ, Kang HY. Senescent fibroblasts in melasma pathophysiology. *Exp Dermatol* 2019;28:719-722.
7. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, Ha J, Reiniche P, Aubert J, et al. Transcriptional profiling shows altered expression of Wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J Invest Dermatol* 2011;131:1692-1700.
8. Kim JY, Lee TR, Lee AY. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma. *J Invest Dermatol* 2013;133:191-200.
9. Kim M, Han JH, Kim JH, Park TJ, Kang HY. Secreted frizzled-related protein 2 (sFRP2) functions as a melanogenic stimulator; the role of sFRP2 in UV-induced hyperpigmentary disorders. *J Invest Dermatol* 2016;136:236-244.
10. Kim JY, Shin JY, Kim MR, Hann SK, Oh SH. siRNA-mediated knock-down of COX-2 in melanocytes suppresses melanogenesis. *Exp Dermatol* 2012;21:420-425.
11. Lee DJ, Park KC, Ortonne JP, Kang HY. Pendulous melanocytes: a characteristic feature of melasma and how it may occur. *Br J Dermatol* 2012;166:684-686.
12. Torres-Álvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cázares JP, Fuentes-Ahumada C, Oros-Ovalle C, Navarrete-Solis J, et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. *Am J Dermatopathol* 2011;33:291-295.
13. 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;27:1035-1039.

14. Siiskonen H, Smorodchenko A, Krause K, Maurer M. Ultraviolet radiation and skin mast cells: Effects, mechanisms and relevance for skin diseases. *Exp Dermatol* 2018;27:3-8.
15. Lee HJ, Park MK, Lee EJ, Kim YL, Kim HJ, Kang JH, et al. Histamine receptor 2-mediated growth-differentiation factor-15 expression is involved in histamine-induced melanogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2012;44:2124-2128.
16. Yoshida M, Takahashi Y, Inoue S. Histamine induces melanogenesis and morphologic changes by protein kinase A activation via H2 receptors in human normal melanocytes. *J Invest Dermatol* 2000;114:334-342.
17. Iddamalgoda A, Le QT, Ito K, Tanaka K, Kojima H, Kido H. Mast cell tryptase and photoaging: possible involvement in the degradation of extracellular matrix and basement membrane proteins. *Arch Dermatol Res* 2008;300 Suppl 1:S69-S76.
18. Coussens LM, Raymond WW, Bergers G, Laig-Webster M, Behrendtsen O, Werb Z, et al. Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis. *Genes Dev* 1999;13:1382-1397.
19. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol* 2002;146:228-237.
20. Parkinson LG, Toro A, Zhao H, Brown K, Tebbutt SJ, Granville DJ. Granzyme B mediates both direct and indirect cleavage of extracellular matrix in skin after chronic low-dose ultraviolet light irradiation. *Aging Cell* 2015;14:67-77.
21. Kang HY, Bahadoran P, Suzuki I, Zugaj D, Khemis A, Passeron T, et al. In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. *Exp Dermatol* 2010;19:e228-e233.
22. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci* 2007;46:111-116.
23. Lee SH, Kim JM, Lee SE, Jeong SK, Lee SH. Upregulation of protease-activated receptor-2 in keratinocytes by epidermal vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo. *Exp Dermatol* 2017;26:286-288.
24. Regazzetti C, De Donatis GM, Ghorbel HH, Cardot-Leccia N, Ambrosetti D, Bahadoran P, et al. Endothelial cells promote pigmentation through endothelin receptor B activation. *J Invest Dermatol* 2015;135:3096-3104.
25. Castanedo-Cazares JP, Hernandez-Blanco D, Carlos-Ortega B, Fuentes-Ahumada C, Torres-Álvarez B. Near-visible light and UV photoprotection in the treatment of melasma: a double-blind randomized trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2014;30:35-42.

26. Regazzetti C, Sormani L, Debayle D, Bernerd F, Tulic MK, De Donatis GM, et al. Melanocytes sense blue light and regulate pigmentation through opsin-3. *J Invest Dermatol* 2018;138:171-178.
27. Boukari F, Jourdan E, Fontas E, Montaudié H, Castela E, Lacour JP, et al. Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:189-190. e1.
28. Verallo-Rowell VM, Pua JM, Bautista D. Visible light photopatch testing of common photocontactants in female Filipino adults with and without melasma: a cross-sectional study. *J Drugs Dermatol* 2008;7:149-156.
29. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T, Kolbe L. Effective tyrosinase inhibition by thiamidol results in significant improvement of mild to moderate melasma. *J Invest Dermatol* 2019;139:1691-1698.e6.
30. Jimbow K, Obata H, Pathak MA, Fitzpatrick TB. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. *J Invest Dermatol* 1974;62:436-449.
31. Spencer MC. Topical use of hydroquinone for depigmentation. *JAMA* 1965;194:962-964.
32. Ennes SB, Paschoalick RC, Alchorne MM. A double-blind, comparative, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of 4% hydroquinone as a depigmenting agent in melasma. *J Dermatolog Treat* 2000;11:173-179.
33. Westerhof W, Kooyers TJ. Hydroquinone and its analogues in dermatology - a potential health risk. *J Cosmet Dermatol* 2005;4:55-59.
34. Mishra SN, Dhurat RS, Deshpande DJ, Nayak CS. Diagnostic utility of dermatoscopy in hydroquinone-induced exogenous ochronosis. *Int J Dermatol* 2013;52:413-417.
35. Kwon SH, Na JI, Choi JY, Park KC. Melasma: updates and perspectives. *Exp Dermatol* 2019;28:704-708.
36. Ortonne JP. Retinoid therapy of pigmentary disorders. *Dermatol Ther* 2006;19:280-288.
37. Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol* 1993;129:415-421.
38. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:699-714.
39. Dogra S, Kanwar AJ, Parsad D. Adapalene in the treatment of melasma: a preliminary report. *J Dermatol* 2002;29:539-540.

40. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis* 2003;72:67-72.
41. Ferreira Cestari T, Hassun K, Sittart A, de Lourdes Viegas M. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. *J Cosmet Dermatol* 2007;6:36-39.
42. Lynde CB, Kraft JN, Lynde CW. Topical treatments for melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Skin Therapy Lett* 2006;11:1-6.
43. Ishack S, Lipner SR. Exogenous ochronosis associated with hydroquinone: a systematic review. *Int J Dermatol* 2022;61:675-684.
44. Ahmad Nasrollahi S, Sabet Nematzadeh M, Samadi A, Ayatollahi A, Yadangi S, Abels C, et al. Evaluation of the safety and efficacy of a triple combination cream (hydroquinone, tretinoin, and fluocinolone) for treatment of melasma in Middle Eastern skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2019;12:437-444.
45. Yi X, Zhao G, Zhang H, Guan D, Meng R, Zhang Y, et al. MITF-siRNA formulation is a safe and effective therapy for human melasma. *Mol Ther* 2011;19:362-371.
46. Matsui MS, Petris MJ, Niki Y, Karaman-Jurukovska N, Muizzuddin N, Ichihashi M, et al. Omeprazole, a gastric proton pump inhibitor, inhibits melanogenesis by blocking ATP7A trafficking. *J Invest Dermatol* 2015;135:834-841.
47. Shin JM, Lee JY, Lee DY, Yoon TY, Lee JC, Lim EH, et al. Proton pump inhibitors as a possible cause of vitiligo: an in vivo and in vitro study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1475-1479.
48. Kasraee B, Handjani F, Parhizgar A, Omrani GR, Fallahi MR, Amini M, et al. Topical methimazole as a new treatment for postinflammatory hyperpigmentation: report of the first case. *Dermatology* 2005;211:360-362.
49. Kasraee B, Safaee Ardekani GH, Parhizgar A, Handjani F, Omrani GR, Samani M, et al. Safety of topical methimazole for the treatment of melasma. Transdermal absorption, the effect on thyroid function and cutaneous adverse effects. *Skin Pharmacol Physiol* 2008;21:300-305.
50. Maeda K, Tomita Y. Mechanism of the inhibitory effect of tranexamic acid on melanogenesis in cultured human melanocytes in the presence of keratinocyte-conditioned medium. *J Health Sci* 2007;53:389-396.
51. Cho YH, Park JE, Lim DS, Lee JS. Tranexamic acid inhibits melanogenesis by activating the autophagy system in cultured melanoma cells. *J Dermatol Sci* 2017;88:96-102.

52. Murase D, Hachiya A, Takano K, Hicks R, Visscher MO, Kitahara T, et al. Autophagy has a significant role in determining skin color by regulating melanosome degradation in keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2013;133:2416-2424.
53. Karn D, Kc S, Amatya A, Razouria EA, Timalisina M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma. *Kathmandu Univ Med J* 2012;10:40-43.
54. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L Jr, Hernandez K, Tovar-Garza A, Rodrigues M, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:363-369.
55. Minni K, Poojary S. Efficacy and safety of oral tranexamic acid as an adjuvant in Indian patients with melasma: a prospective, interventional, single-centre, triple-blind, randomized, placebo-control, parallel group study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2636-2644.
56. Lajevardi V, Ghayoumi A, Abedini R, Hosseini H, Goodarzi A, Akbari Z, et al. Comparison of the therapeutic efficacy and safety of combined oral tranexamic acid and topical hydroquinone 4% treatment vs. topical hydroquinone 4% alone in melasma: a parallel-group, assessor-and analyst-blinded, randomized controlled trial with a short-term follow-up. *J Cosmet Dermatol* 2017;16:235-242.