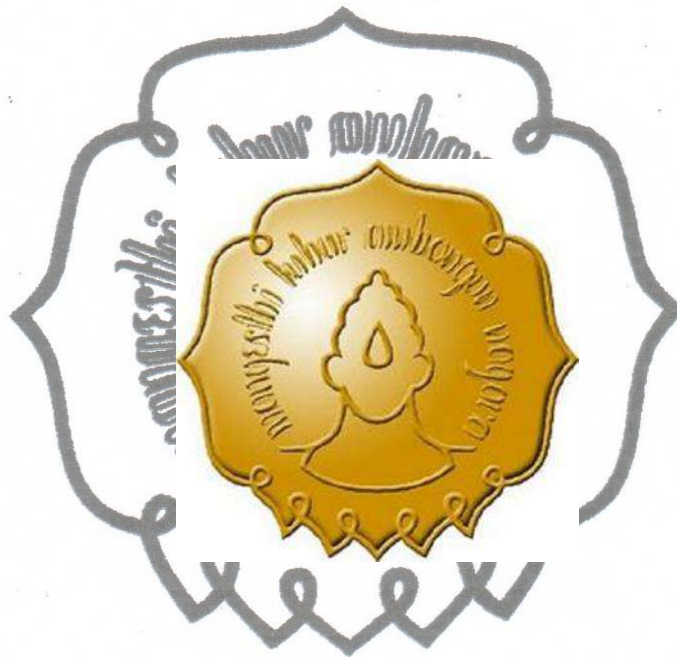


**EFEKTIVITAS TERAPI KOMBINASI ASAM TRANEKSAMAT 3%  
DAN NIKOTINAMID 3% DALAM MENURUNKAN  
INDEKS MELANIN PADA MELASMA**

**TESIS**

Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai gelar  
Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin



Oleh :

**Dr. Susanti Rosmala Dewi**

**S201502005**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET SURAKARTA  
2019**

## LEMBAR PENGESAHAN

**EFEKTIVITAS TERAPI KOMBINASI ASAM TRANEKSAMAT 3%  
DAN NIKOTINAMID 3% DALAM MENURUNKAN  
INDEKS MELANIN PADA MELASMA**

**TESIS**

Oleh

Susanti Rosmala Dewi

S201502005

**Jabatan****Nama****Tanda  
Tangan****Tanggal**

Pembimbing DR. Dr. Prasetyadi Mawardi, Sp.KK (K)

I NIP. 196112101990031005

.....

Pembimbing Dr. Suci Widhiati M.Sc.,Sp.KK

II NIP. 197811062011012005

.....

Surakarta, Mei 2019

Mengetahui

**Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin**

Dr. Endra Yustin ES, M.Sc, Sp. KK (K)

NIK: 197509262010012007

## PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul : “EFEKTIVITAS TERAPI KOMBINASI ASAM TRANEKSAMAT 3% DAN NIKOTINAMID 3% DALAM MENURUNKAN INDEKS MELANIN PADA MELASMA ” ini adalah karya penelitian saya sendiri dan tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi, baik tesis beserta gelar magister saya dibatalkan serta di proses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.
2. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi tesis pada jurnal atau forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai *author* dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta,     April 2019  
Mahasiswa,

Susanti Rosmala Dewi  
S201502005

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Efektivitas terapi kombinasi asam traneksamat 3% dan nikotinamid 3% dalam menurunkan indeks melanin pada melasma”. Laporan penelitian ini dibuat sebagai tugas akhir dalam menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Penulis berharap laporan ini dapat memberi kontribusi yang bermanfaat bagi program studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. Atas bantuan bimbingan dari berbagai pihak, peneliti ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

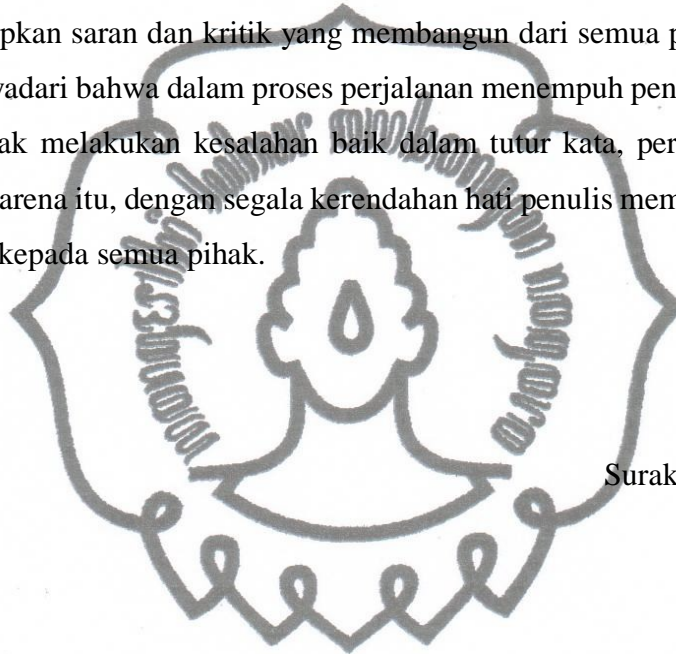
1. Prof. Dr. dr. Ravik Karsidi, MS selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Prof. Dr. dr. Hartono M.Si selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
3. Prof. Dr. dr. Harijono Kariosentono, Sp.KK(K) selaku penguji I yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, saran dan masukan dalam penyelesaian tesis.
4. dr. Endra Yustin ES, M.Sc, Sp.KK (K) selaku Ketua program studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
5. dr. Nugrohoaji Dharmawan, M.Kes (K), Sp.KK selaku Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta dan sebagai pembimbing II yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, saran dan masukan dalam penyelesaian tesis.
6. Dr. dr. Moerbono Mochtar Sp.KK (K) selaku penguji II I yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, saran dan masukan dalam penyelesaian tesis.
7. Dr. dr. Prasetyadi Mawardi Sp.KK(K) sebagai pembimbing I yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, saran dan masukan dalam penyelesaian tesis.
8. dr. Suci Widhiati M.Sc, Sp.KK selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, saran dan masukan dalam penyelesaian tesis.

9. Seluruh staf pengajar bagian kulit dan kelamin RSUD Dr. Meowardi Surakarta: DR. dr. Indah Julianto Sp.KK (K), dr. Muh. Eko Irawanto Sp.KK, dr. Arie Kusumawardhani Sp.KK, dr. Nurrachmat Mulianto M.Sc, Sp.KK, dr. Triasari Oktavriana Sp.KK dan dr. Ammarilis M Sp.KK atas masukan dan saran kepada penulis.
10. Anggana Rafika Paramitasari, Ance Imelda Betaubun, Dendy Zulfikar dan Ferry Arrochman sebagai teman seangkatan yang sama-sama berjuang, mendukung satu sama lain, saling mengingatkan dan memberi nasehat serta selalu berusaha menjadi pribadi yang lebih baik selama pendidikan ini.
11. Imroatul Ulya dan Muhammad Risman sebagai kakak senior, teman berjuang dalam Ujian Nasional yang sama-sama memiliki nasib sepenanggungan demi mengejar kelulusan bersama.
12. Seluruh staf perawat poliklinik bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta atas pengertian, bantuan, dan kerjasamanya kepada penulis selama proses penelitian.
13. Seluruh *supporting* staf administrasi bagian kulit dan kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta atas bantuan dan kerjasamanya kepada penulis.
14. Pimpinan PT. Immortal saya ucapkan terima kasih atas bantuan penyediaan sarana penelitian.
15. Teman teman PPDS Kulit dan Kelamin atas segala motivasi, semangat dan doa serta kebersamaannya selama menempuh pendidikan kepada peneliti.
16. Ayahanda tercinta dr. Soelihanto Soetoyo Sp.B, FINACs dan Ibunda tercinta Rossjdah Amd.Keb saudara-saudara tercinta Susanto Bayu Prakoso dan Susanti Rosita Dewi serta Ayah mertua RP. Moch. Mochtar dan Ibu mertua Sri Hidajati, yang selalu memberikan do'a, dukungan dan semangat yang sangat berarti bagi penulis.
17. Suami tercinta drg. Dela Maulana Ansyari M.Si , dan buah hati: Arkana Kenzo Maulana yang selalu memberikan doa, semangat dan dukungan yang tak terhingga yang sangat berarti bagi penulis.
18. Para pasien penelitian yang sudah bekerjasama sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.

19. Semua pihak yang tidak bias penulis sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan dan masukan kepada penulis.

Jazakallahu khairan katsira, terima kasih yang sebesar-besarnya penulis ucapkan untuk semua pihak yang tersebut diatas. Semoga Allah SWT membalas semuanya dengan yang lebih baik, dengan pahala yang berlipat dan selalu dilimpahi nikmat dan karunia-Nya.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam tesis ini, untuk itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari semua pihak. Selain itu, penulis juga menyadari bahwa dalam proses perjalanan menempuh pendidikan spesialis ini penulis banyak melakukan kesalahan baik dalam tutur kata, perilaku, sikap dan perbuatan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak.



Surakarta, April 2019

Hormat kami,

Susanti Rosmala Dewi

## ABSTRAK

### Pendahuluan

Melasma merupakan kelainan hiperpigmentasi pada wajah yang menyebabkan gangguan psikososial. Saat ini belum ada terapi spesifik yang benar-benar efektif sehingga merupakan suatu tantangan dalam pengobatan melasma. Asam traneksamat dan nikotinamid merupakan salah satu agen depigmentasi yang aman dan efek samping minimal yang dapat memberikan perbaikan klinis pada penderita melasma. Belum ada penelitian yang membandingkan antara krim kombinasi asam traneksamat 3% - nikotinamid 3% dengan krim modifikasi formula Kligman dalam pengobatan melasma.

### Tujuan

Mengetahui perbedaan penurunan indeks melanin, indeks eritema dan skor MASI (*Melasma Area and Severity Index*) antara pemberian krim kombinasi asam traneksamat 3% - nikotinamid 3% dan modifikasi formula Kligman (Hidroquinon 4%, tretinoin 0,05, fluocinolone acetonide 0,01%) pada pasien melasma.

### Metode

Penelitian eksperimental, *double-blind randomized controlled trial* dengan 36 sampel penderita melasma yang dibagi menjadi dua kelompok. Penelitian pada kelompok A menggunakan krim kombinasi asam traneksamat 3% - nikotinamid 3% sedangkan kelompok B dengan modifikasi formula Kligman. Penilaian dan pengukuran efektivitas krim dilakukan saat minggu ke-0, 2, 4, 6 dan 8 dengan menggunakan mexameter pada pengukuran indeks melanin dan indeks eritema serta skor MASI. Analisis yang digunakan adalah *chi-square* pada indeks melanin dan eritema, dan uji t tidak berpasangan pada skor MASI, uji statistik dianggap bermakna apabila  $p < 0.05$ .

### Hasil

Penelitian ini melibatkan 19 pasien kelompok perlakuan (A) dan 17 pasien kelompok kontrol (B). Hasil menunjukkan, terdapat perbedaan bermakna penurunan nilai indeks melanin antara kelompok A dan B setelah pemakaian pada minggu ke-4 ( $p=0.023$ ), sedangkan penurunan nilai indeks eritema dan skor MASI antara kedua kelompok tidak dijumpai perbedaan bermakna. Sampai dengan akhir perlakuan, indeks melanin antara kedua kelompok berbeda secara bermakna ( $p=0.000$  Vs  $p=0.093$ ), dengan *coefisien contingency* .463 vs .424.

### Kesimpulan

Penggunaan krim kombinasi asam traneksamat 3% - nikotinamid 3% mempunyai penurunan indeks melanin lebih baik daripada krim modifikasi formula Kligman, namun demikian tidak terdapat perbedaan bermakna pada pengukuran indeks eritema dan skor MASI. Perlu penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih besar dan waktu perlakuan lebih lama.

### Kata kunci

Asam traneksamat, melasma, modifikasi formula Kligman, nikotinamid

## ABSTRACT

### Background

Melasma is a hyperpigmentation disorder in the face that can cause psychosocial disturbance. The treatment is still challenging, because of the high recurrence of this disease. Tranexamic acid and nicotinamid are depigmentation agents which are considered safe without any serious adverse effect for the treatment in melasma. There have been no studies comparing the combination of 3% tranexamic acid - 3% nicotinamide with cream modified Kligman formula in the treatment of melasma

### Purpose

To know the improvement of melanin index, erythema index and MASI (*Melasma Area and Severity Index*) score with the combination treatment of topical 3% tranexamic acid - 3% nicotinamide compared with modified Kligman (4% hydroquinone, 0,05% tretinoin and 0,01% fluocinolone acetone)

### Methods

We use experimental double-blind randomized controlled trial with 36 melasma patients that divided into 2 groups, group A (treatment group) using combination of topical 3% tranexamic acid - 3% nicotinamide compared with grup B (control group) using modification Kligman Formula (4% hydroquinone, 0,05% tretinoin and 0,01% fluocinolone acetone). We measured melanin and erythema index using mexameter and MASI score, and evaluate it in 2<sup>nd</sup>, 4<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> week. We use chi-square on the melanin and erythema index values and paired t-test on the MASI score, statistical tests were significant if  $p < 0.05$ .

### Result

This study involved 19 patients and 17 patients in group A and group B respectively. Between the two study groups, there was a significant difference in the melanin index after application of this cream in the 4<sup>th</sup> week ( $p = 0.023$ ), while there were no significance difference in the improvement of erythema index and MASI score between both group. Until the end of treatment, the melanin index between two groups was significant different  $p = 0.000$  Vs  $p = 0.093$  with coefficient of contingency .463 vs .424.

### Conclusion

Using combination of topical 3% tranexamic acid - 3% nicotinamide has decreased in the melanin index better than modification Kligman formula (4% hydroquinone, 0,05% tretinoin and 0,01% fluocinolone acetone), however there was no significant difference in the measurement of erythema index and MASI score. Need further research with a larger number of samples and longer treatment times.

### Keywords

melasma, modification Kligman Formula, nicotinamide, tranexamic Acid

## DAFTAR ISI

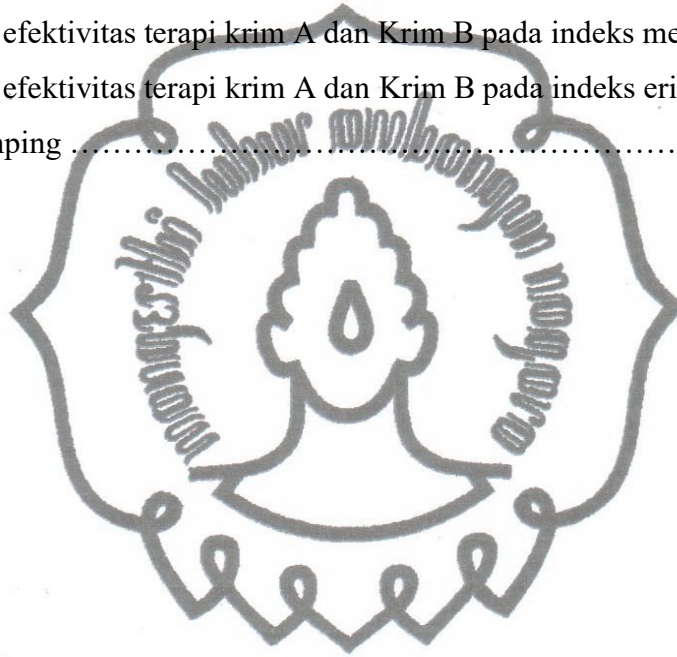
Halaman Judul.....	i
Lembaran Pengesahan.....	i
Pernyataan Keaslian dan Persyaratan Publikasi.....	iii
Kata Pengantar.....	iii
Abstrak.....	vii
Daftar Isi.....	ix
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Gambar.....	xiii
Daftar Lampiran.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
 <b>BAB I. PENDAHULUAN.....</b>	 <b>1</b>
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
E. Keaslian Penelitian.....	4
 <b>BAB II. LANDASAN TEORI .....</b>	 <b>6</b>
A. Melasma.....	6
A.1. Definisi.....	6
A.2. Epidemiologi.....	6
A.3. Etiopatogenesis.....	6
A.4. Pembentukan dan fungsi melanosom.....	13
A.5. Pigmentasi kulit.....	15
A.6. Gambaran klinis.....	16
A.7. Pemeriksaan Penunjang.....	17
A.7.a. Pemeriksaan laboratorium.....	17
A.7.b. Dermoskopi.....	17

A.7.c. Lampu Wood.....	18
A. 8. Penatalaksanaan.....	19
A.8.a. Tabir Surya .....	20
A.8.b. Asam traneksamat.....	22
A.8.c. Nikotinamid.....	24
A.8.d. Formulasi Kligman.....	25
A.8.d.1. Hidroquinon.....	25
A.8.d.2. Retinoid.....	26
A.8.d.3. Kortikosteroid.....	27
A.9. Evaluasi hasil pengobatan.....	28
A.9.a. Teknik evaluasi subjektif.....	28
A.9.b. Teknik evaluasi objektif.....	29
B. Kerangka Berpikir.....	32
C. Hipotesis.....	33
<b>BAB III. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>34</b>
A. Tempat Penelitian.....	34
B. Waktu Penelitian.....	34
C. Talaksana Penelitian.....	34
C.1. Rancangan Penelitian.....	34
C.2. Populasi Penelitian.....	34
C.3. Besar Sampel.....	34
C.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	35
C.5. Definisi Operasional.....	36
C.6. Alat dan Bahan Penelitian.....	37
C.7. Cara Penelitian.....	37
C.8. Analisis Statistik.....	39
D. Etika Penelitian.....	39
E. Rencana Pelaksanaan Penelitian.....	40
F. Alur Penelitian.....	41
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>42</b>

A. Hasil Penelitian.....	42
A.1. Karakteristik Sampel Penelitian.....	42
A.2. Analisis Perbaikan indeks Melanin.....	44
A.3. Analisis Perbaikan Indeks Eritema.....	45
A.4. Anaisis Penilaian Skor MASI.....	47
A.5. Analisis Evaluasi Efektivitas Terapi Krim A dan Krim B.....	48
A.6. Efek Samping.....	49
B. Pembahasan.....	50
B.1. Karakteristik Sampel Penelitian.....	50
B.2. Penilaian Perbaikan Hasil Indeks Melanin.....	53
B.3. Penilaian Perbaikan Hasil Indeks Eritema.....	54
B.4. Penilaian Hasil Skor MASI.....	55
B.5. Efektivitas Terapi Krim A dan Krim B.....	56
B.6. Efek Samping.....	58
C. Keterbatasan.....	59
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>60</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>61</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>67</b>

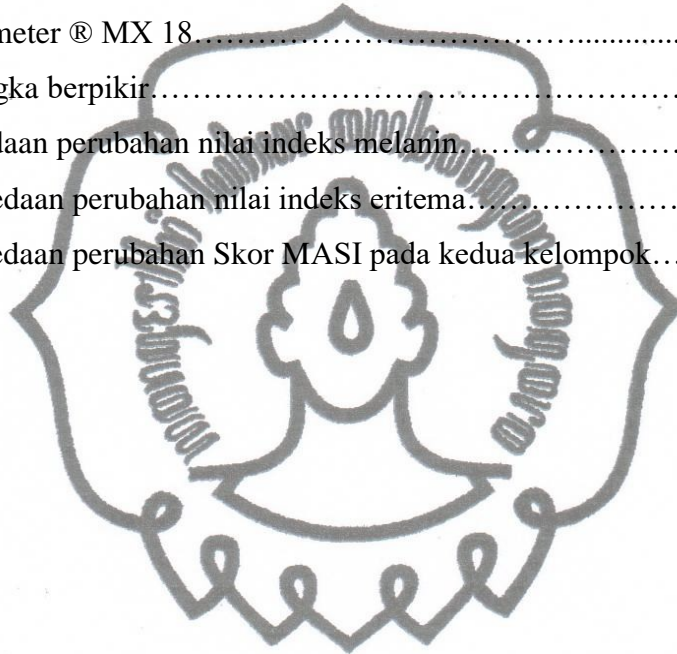
**DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	4
Tabel 2. Perbandingan melanosom dari pigmen cerah dengan pigmen gelap.....	14
Tabel 3. Karakteristik Sosio Demografi.....	43
Tabel 4. Perbaikan nilai indeks melanin.....	45
Tabel 5. Perbaikan nilai indeks eritema.....	46
Tabel 6. Skor MASI pada kedua kelompok.....	47
Tabel 7. Evaluasi efektivitas terapi krim A dan Krim B pada indeks melanin.....	48
Tabel 8. Evaluasi efektivitas terapi krim A dan Krim B pada indeks eritema.....	49
Tabel 9. Efek samping .....	49



## DAFTAR GAMBAR

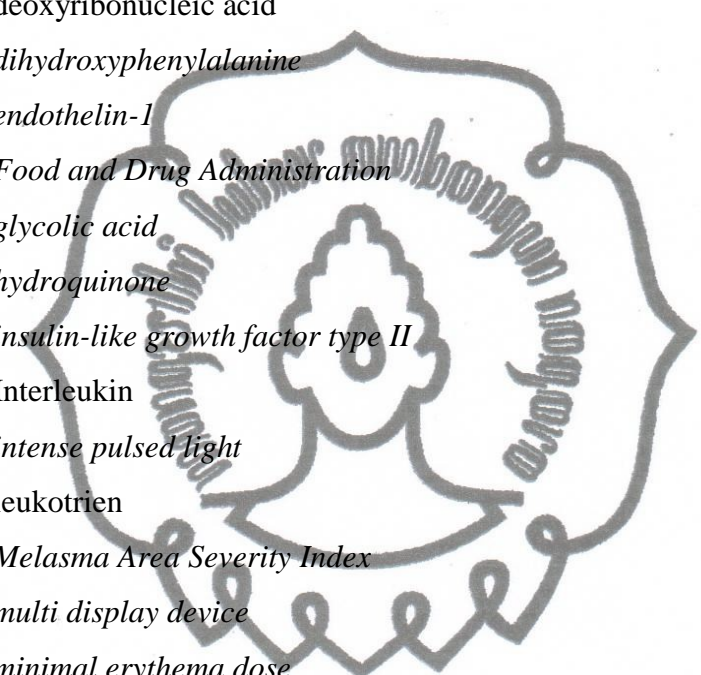
Gambar 1. Empat tahap utama eumelanin melanosom.....	14
Gambar 2. Jalur biosintesis melanin.....	16
Gambar 3. Pola melasma pada wajah.....	17
Gambar 4. Gambaran dermoskopi pada pasien melasma.....	18
Gambar 5. Patogenesis melasma dan mekanisme kerja dari asam traneksamat...	22
Gambar 6. Penilaian Skor MASI.....	29
Gambar 7. Mexameter ® MX 18.....	30
Gambar 8. Kerangka berpikir.....	32
Gambar 9. Perbedaan perubahan nilai indeks melanin.....	45
Gambar 10. Perbedaan perubahan nilai indeks eritema.....	46
Gambar 11. Perbedaan perubahan Skor MASI pada kedua kelompok.....	48



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar penjelasan dan manfaat penelitian .....	67
Lampiran 2. Lembar penjelasan kepada subjek (pasien) .....	68
Lampiran 3. Permohonan menjadi responden penelitian.....	69
Lampiran 4. Pernyataan kesediaan menjadi responden penelitian.....	70
Lampiran 5. Kuisioner penelitian .....	71
Lampiran 6. Formulir pemeriksaan dermatologis.....	75
Lampiran 7. Kelaikan Etik.....	76
Lampiran 8. Pengantar Penelitian.....	77
Lampiran 9. Hasil SPSS Data karakteristik sosiodemografi.....	85
Lampiran 10. Hasil SPSS indeks melanin, eritema, skor MASI dan efektifitas Krim A dan B.....	93
Lampiran 11. Foto perbaikan klinis pasien.....	107

## DAFTAR SINGKATAN



AA	: asam arakidonat
AHA	: <i>alpha hydroxy acids</i>
AP-3	: <i>Adaptor protein 3</i>
bFGF	: <i>basic fibroblast growth factor</i>
DCT	: <i>dopachrome tautomerase</i>
DGA	: <i>diasil gliserol</i>
DNA	: deoxyribonucleic acid
DOPA	: <i>dihydroxyphenylalanine</i>
ET-1	: <i>endothelin-1</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
GA	: <i>glycolic acid</i>
HQ	: <i>hydroquinone</i>
IGF2	: <i>insulin-like growth factor type II</i>
IL	: Interleukin
IPL	: <i>intense pulsed light</i>
LK	: leukotrien
MASI	: <i>Melasma Area Severity Index</i>
MDD	: <i>multi display device</i>
MED	: <i>minimal erythema dose</i>
MITF	: <i>microphthalmiaassociated transcription factor</i>
mRNA	: <i>messenger ribonucleic acid</i>
MSH	: <i>Melanocyte stimulating hormon</i>
MSS	: <i>The Melasma Severity Scale</i>
NAD	: <i>nikotinamid adenin dinukleotida</i>
NADP	: <i>nikotinamid adenin dinukleotida phosfat</i>
OA1	: <i>ocular albinism type 1</i>
PABA	: <i>para amoni benzoic acid</i>
PA	: <i>plasminogen activator</i>
PAR-2	: <i>protease-activated receptor 2</i>
PGA	: <i>the physician's global assessment</i>
PGE2	: prostaglandin E2

PKC	: protein kinase C
RNA	: <i>ribonucleic acid</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
Sc-uPA	: <i>single chain urokinase plasminogen activator</i>
SILV	: <i>silver locus protein homolog</i>
SPF	: sun protection factor
TCA	: <i>Trichloroacetic Acid</i>
TiO <sub>2</sub>	: <i>titanium dioxide</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosing Factor</i>
Trp-1	: <i>tyrosinase-related protein-1</i>
Trp-2	: <i>tyrosinase-related protein-2</i>
TYR	: <i>tirosinase</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
UVA	: <i>Ultraviolet A</i>
UVB	: <i>Ultraviolet B</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>
VAS	: <i>visual analogue scale</i>
ZnO	: <i>zinc oxide</i>
LK	: <i>leukotriene</i>

