

**EFEKTIVITAS TERAPI KOMBINASI ALPHA ARBUTIN 4%,  
VITAMIN C 2%, 4-N BUTYL RESORCINOL 0,5%,  
DAN ALLANTOIN 1% PADA MELASMA**

**TESIS**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Spesialis  
Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin**



**Oleh :**

**Retno Dwi Utami**

**S201302004**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SEBELAS MARET  
SURAKARTA  
2018**

## LEMBAR PENGESAHAN TESIS




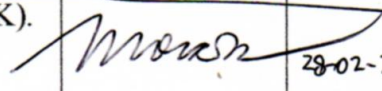
### EFEKTIVITAS TERAPI KOMBINASI ALPHA ARBUTIN 4%, VITAMIN C 2%, 4-N BUTYL RESORCINOL 0,5%, DAN ALLANTOIN 1% PADA MELASMA

Oleh :

Retno Dwi Utami

S201302004

Telah berhasil dipertahankan di hadapan dewan penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan untuk memperoleh gelar dokter spesialis kulit dan kelamin pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

Dewan Penguji	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pembimbing I	Dr. dr. Prasetyadi Mawardi, Sp.KK NIP. 19611210 199003 1 005		28-02-2018
Pembimbing II	dr. Nurrachmat Muliando, Sp.KK, M.Sc. NIP. 19741209 201001 1 005		28-02-2018
Penguji I	Dr. dr. Indah Julianto, Sp.KK (K) NIP. 19480801 197610 2 001		28-02-2018
Penguji II	Dr. dr. Moerbono Mochtar, Sp.KK (K). NIP. 19490219 197903 1 002		28-02-2018

Surakarta, ... 28 Februari 2018

Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

  
Prof. Dr. dr. Hanjono Kariosentono, Sp.KK (K)  
NIP. 19461207 197412 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa:

1. Tesis yang berjudul: “ EFEKTIVITAS TERAPI KOMBINASI ALPHA ARBUTIN 4%, VITAMIN C 2%, 4-N BUTYL RESORCINOL 0,5%, DAN ALLANTOIN 1% 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 spesialis saya dibatalkan serta diproses 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, 28 Februari 2018

Mahasiswa,

Retno Dwi Utami

S201302004

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas segala limpahan nikmat, rahmat, taufik dan hidayah-NYA sehingga penelitian dan penulisan tesis dengan judul “EFEKTIVITAS TERAPI KOMBINASI ALPHA ARBUTIN 4%, VITAMIN C 2%, 4-N BUTYL RESORCINOL 0,5%, DAN ALLANTOIN 1% PADA MELASMA“ pada Program Studi Spesialis Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta ini dapat terselesaikan. Sholawat dan salam senantiasa kita sampaikan kehadirat Rasulullah Muhammad SAW serta para keluarga dan sahabatnya. Teriring do’a, semoga tesis ini dapat memberikan manfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Dengan selesainya penulisan tesis ini, perkenankan penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

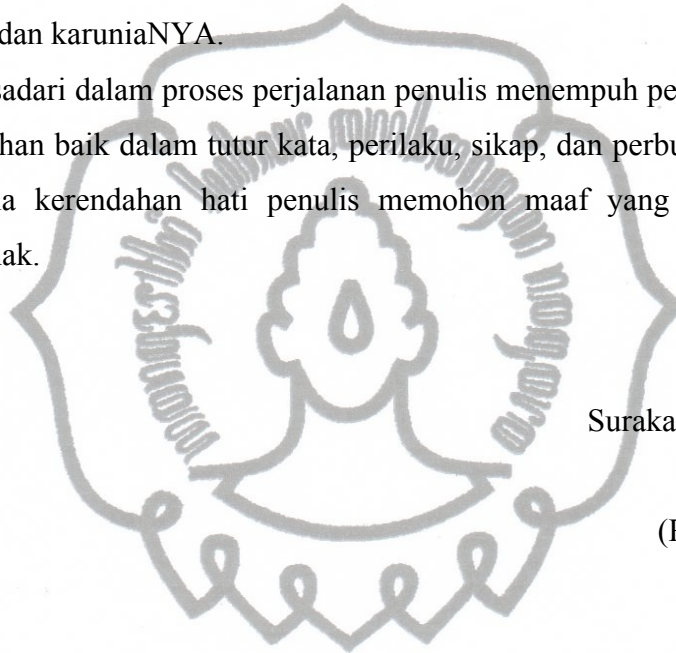
1. Prof. Dr. dr. Hartono, M.Si. selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Prof. Dr. dr. Harijono Kariosentono, Sp.KK (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang juga telah meluangkan dan memberikan waktu, perhatian, saran dan motivasi kepada penulis.
3. dr. Nugrohoaji Dharmawan, Sp.KK, M.Kes. selaku Ketua Bagian Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang juga telah meluangkan dan memberikan waktu, perhatian, saran dan motivasi kepada penulis.
4. dr. Endra Yustin ES, Sp.KK, M.Sc. selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang juga telah meluangkan dan memberikan waktu, perhatian, saran dan motivasi kepada penulis.
5. Dr. dr. Indah Julianto, Sp.KK (K) selaku Penguji tesis I atas kesediannya meluangkan waktu untuk menguji, memberikan perhatian, pengertian, saran, masukan dan motivasi kepada penulis dalam penyelesaian tesis.

6. Dr. dr. Moerbono Mochtar, Sp.KK (K) selaku Penguji tesis II atas kesediannya meluangkan waktu untuk menguji, memberikan perhatian, pengertian, saran, masukan dan motivasi kepada penulis dalam penyelesaian tesis.
7. Dr. dr. Prasetyadi Mawardi, Sp.KK sebagai Pembimbing tesis I dengan segala keikhlasannya telah banyak meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan arahan, dukungan yang luar biasa, wawasan, motivasi dan saran dalam pelaksanaan penelitian hingga penulisan tesis.
8. dr. Nurrachmat Muliando, Sp.KK, M.Sc. sebagai Pembimbing tesis II dengan segala keikhlasannya telah banyak meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan arahan, dukungan yang luar biasa, wawasan, motivasi dan saran dalam pelaksanaan penelitian hingga penulisan tesis.
9. Seluruh staf pengajar Bagian Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta: dr. Muh. Eko Irawanto, Sp.KK, dr. Arie Kusumawardhani, Sp.KK, dr. Suci Widhiati, Sp.KK, M.Sc., dr. Triasari Oktavriana, Sp.KK, dr. Ammarilis M, Sp.KK, dan dr. Kusuma Dewi, Sp.KK yang telah memberikan dukungan, saran dan masukan kepada peneliti.
10. Seluruh staf perawat poliklinik bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta atas pengertian, bantuan, dan kerjasamanya kepada penulis selama proses penelitian.
11. Seluruh *supporting* staf administrasi bagian kulit dan kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta atas bantuan dan kerjasamanya kepada penulis.
12. Pimpinan PT. Graha Farma, PT. Cipta Derma Estetitama, dan PT. Surya Prima Natura saya ucapkan terima kasih atas bantuan penyediaan sarana penelitian.
13. Rekan-rekan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta atas segala motivasi, dukungan, semangat dan do'a kepada penulis.
14. Ayahanda tercinta dr. Zairullah Azhar dan Ibunda tercinta Wahyu Windarti, saudara-saudara tercinta dr. Rully Eka Sari dan dr. Rizky Tri Agustin, dan ayah mertua (alm) Harmen Harahap dan Ibu mertua tercinta Iceu Siti Rukmini Sihombing, yang selalu memberikan do'a, dukungan dan semangat yang sangat berarti bagi penulis.

15. Suami tercinta Zainal Arifin Harahap yang selalu memberikan do'a, pengertian, kesabaran, motivasi, semangat dan dukungan yang sangat berarti bagi penulis.
16. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan, dan masukan kepada penulis.

Jazakumullah khairan katsiran, terimakasih yang sebesar-besarnya penulis ucapkan untuk semua pihak baik yang tersebut diatas. Semoga Allah SWT membalas semuanya dengan yang lebih baik, dengan pahala yang berlipat dan selalu diberikan limpahan nikmat dan karuniaNYA.

Sangat disadari dalam proses perjalanan penulis menempuh pendidikan spesialis ini banyak 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, Februari 2018

Penulis

(Retno Dwi Utami)

## ABSTRAK

### Pendahuluan

Melasma merupakan penyebab paling umum hiperpigmentasi kulit wajah, sering ditemukan di poli rawat jalan dermatologi, umumnya dijumpai pada wanita usia reproduksi. Penatalaksanaan melasma melibatkan penggunaan agen depigmentasi topikal. Efikasi pengobatan monoterapi yang kurang dan tidak dapat diprediksi pada melasma menyebabkan berkembangnya bahan-bahan terapeutik kombinasi.

### Tujuan

Krim kombinasi alpha arbutin 4%, vitamin C 2%, 4-n butyl resorcinol 0.5%, dan allantoin 1% dapat menurunkan indeks melanin pada melasma.

### Metode

Penelitian eksperimental, *double-blind randomized controlled trial* dengan 60 sampel penderita melasma yang dibagi menjadi dua kelompok. Penelitian ini menggunakan krim kombinasi alpha arbutin 4%, vitamin C 2%, 4-n butyl resorcinol 0.5%, dan allantoin 1% dibandingkan dengan formula Kligman modifikasi (hidrokuinon 5%, tretinoin 0.025%, dan deksametason 0.1%). Penilaian dan pengukuran efektivitas krim dilakukan saat minggu ke-0, 2, 4, 6 dan 8, dengan penilaian skor MASI dan pengukuran indeks melanin menggunakan Mexameter. Analisis yang digunakan adalah uji t tidak berpasangan, uji statistik dianggap bermakna apabila  $p < 0.05$ .

### Hasil

Antara kedua kelompok penelitian, terdapat perbedaan bermakna nilai indeks melanin pada minggu ke-0 ( $p=0.029$ ), sedangkan tidak dijumpai perbedaan bermakna pada minggu ke-2 ( $p=0.222$ ), ke-4 ( $p=0.121$ ), ke-6 ( $p=0.237$ ), dan ke-8 ( $p=0.219$ ). Terdapat perbedaan bermakna nilai indeks eritema pada minggu ke-8 ( $p=0.021$ ), sedangkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada minggu ke-0 ( $p=0.169$ ), ke-2 ( $p=0.050$ ), ke-4 ( $p=0.050$ ), dan ke-6 ( $p=0.066$ ). Terdapat perbedaan bermakna skor MASI pada setiap kunjungan, yaitu minggu ke-0 ( $p=0.001$ ), ke-2 ( $p=0.002$ ), ke-4 ( $p=0.005$ ), ke-6 ( $p=0.002$ ), dan ke-8 ( $p=0.003$ ). Untuk evaluasi efektivitas terapi didapatkan perbedaan bermakna kelompok 1 ( $p=0.026$ ) dan kelompok 2 ( $p=0.002$ ), dengan kelompok 1 memiliki nilai hubungan yang lebih rendah (*coefisien contingency* .267 vs .336) daripada kelompok 2.

### Kesimpulan

Krim kombinasi alpha arbutin 4%, vitamin C 2%, 4-n butyl resorcinol 0.5%, dan allantoin 1% dapat digunakan sebagai pilihan terapi melasma.

### Kata kunci

alpha arbutin, butyl resorcinol, melasma

## ABSTRACT

### Background

Melasma is the most common cause of facial skin hyperpigmentation, often found in dermatology outpatient clinic, commonly seen in reproductive age women. Management of melasma involves topical depigmentation agents. The lack and unpredictable efficacy of monotherapy treatment in melasma leads to the development of combination therapeutic agents.

### Objective

Combination cream of 4% alpha arbutin, 2% vitamin C, 0.5% 4-n butyl resorcinol, and 1% allantoin may decrease melanin index in melasma.

### Method

Experimental study, double-blind randomized controlled trial, with 60 samples of melasma patient which divided into two groups. This study used a combination of 4% alpha arbutin, 2% vitamin C, 0.5% 4-n butyl resorcinol, and 1% allantoin, compared with modified Kligman formula (5% hydroquinone, 0.025% tretinoin, and 0.1% dexamethasone). The assessment and measurement of the effectiveness therapy was performed at week-0, 2, 4, 6, and 8, by MASI scores and melanin index measurement using Mexameter. The analysis is unpaired t-test, the statistical value considered significant if  $p < 0.05$ .

### Result

Between the two study groups, there was a significant difference of melanin index at week-0 ( $p=0.029$ ), whereas there were no significant difference at week-2 ( $p=0.222$ ), week-4 ( $p=0.121$ ), week-6 ( $p=0.237$ ), and week-8 ( $p=0.219$ ). There was significant difference of erythema index at week-8 ( $p=0.021$ ), while there were no significant difference at week-0 ( $p=0.169$ ), week-2 ( $p=0.050$ ), week-4 ( $p=0.050$ ), and week-6 ( $p=0.066$ ). There were significant difference of MASI scores at each visits, week-0 ( $p=0.001$ ), week-2 ( $p=0.002$ ), week-4 ( $p=0.005$ ), week-6 ( $p=0.002$ ), and week-8 ( $p=0.003$ ). For evaluation of effectiveness therapy, there were significant difference in group 1 ( $p=0.026$ ) and group 2 ( $p=0.002$ ), while group 1 had a lower relationship value (coefficient contingency .267 vs .336) than group 2.

### Conclusion

Combination cream of 4% alpha arbutin, 2% vitamin C, 0.5% 4-n butyl resorcinol, and 1% allantoin seems to be a choice for melasma treatment.

### Keywords

alpha arbutin, butyl resorcinol, melasma



## DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Lembaran Pengesahan Tesis.....	ii
Pernyataan Keaslian dan Persyaratan Publikasi.....	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak.....	vii
Daftar Isi.....	ix
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Gambar.....	xiii
Daftar Grafik.....	xiv
Daftar Lampiran.....	xv
Daftar Singkatan.....	xvi
<b>BAB I</b>	
Pendahuluan.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB II</b>	
Landasan Teori.....	5
A. Tinjauan Pustaka Melasma.....	5
A.1. Definisi.....	5
A.2. Epidemiologi.....	5
A.3. Biosintesis Melanin.....	6
A.4. Etiopatogenesis.....	9
A.5. Gambaran Klinik.....	12
A.6. Pemeriksaan Penunjang.....	12
A.7. Penatalaksanaan.....	13
A.7.1. Tabir Surya.....	14

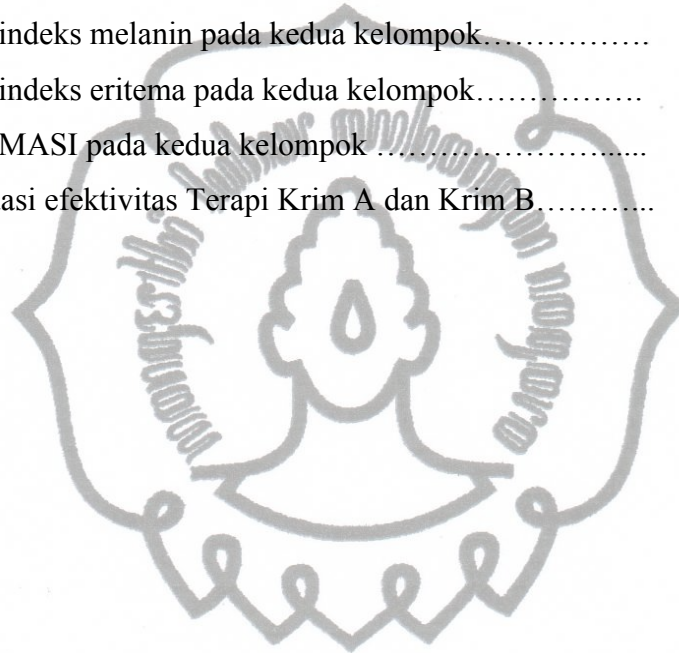
A.7.1.a. Tabir Surya Fisik.....	15
A.7.1.b. Tabir Surya Kimiawi.....	15
A.7.1.c. Tabir Surya Kombinasi.....	15
A.7.2. Alpha Arbutin.....	16
A.7.3. Vitamin C.....	16
A.7.4. 4-N Butyl Resorcinol.....	17
A.7.5. Allantoin.....	17
A.7.6. Hidrokuinon.....	18
A.7.7. Tretinoin.....	19
A.7.8. Deksametason.....	19
A.8. Evaluasi Hasil Pengobatan.....	19
A.8.1. Teknik Evaluasi Subjektif.....	19
A.8.2. Teknik Evaluasi Objektif.....	20
B. Kerangka Berpikir.....	23
C. Hipotesis.....	25
<b>BAB III</b>	
Metode Penelitian.....	26
A. Tempat Penelitian.....	26
B. Waktu Penelitian.....	26
C. Tatalaksana Penelitian.....	26
C.1. Rancangan Penelitian.....	26
C.2. Populasi Penelitian.....	26
C.3. Besar Sampel.....	26
C.4. Kriteria Inklusi dan Eklusi.....	27
C.5. Variabel Penelitian.....	28
C.6. Definisi Operasional.....	28
C.7. Alat dan Bahan Penelitian.....	29
C.8. Cara Penelitian.....	29
C.9. Analisis Statistik.....	30
D. Etika Penelitian.....	31
F. Alur Penelitian.....	32

## BAB IV

Hasil Penelitian dan Pembahasan.....	33
A. Hasil Penelitian.....	33
A.1. Deskripsi Karakteristik Subyek Penelitian.....	33
A.2. Analisis Penilaian Hasil Indeks Melanin.....	35
A.3. Analisis Penilaian Hasil Indeks Eritema.....	35
A.4. Analisis Penilaian Hasil Nilai MASI.....	38
A.5. Analisis Evaluasi Efektivitas Terapi Krim A dan Krim B.....	39
B. Pembahasan.....	40
B.1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	40
B.2. Penilaian Hasil Indeks Melanin.....	41
B.3. Penilaian Hasil Indeks Eritema.....	42
B.4. Penilaian Hasil Nilai MASI.....	43
B.5. Evaluasi Efektivitas Terapi Krim A dan Krim B.....	44
BAB IV	
Kesimpulan dan Saran.....	45
A. Kesimpulan.....	45
B. Saran.....	45
Daftar Pustaka.....	46

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
Tabel 1. Karakteristik usia, pendidikan terakhir, pekerjaan, riwayat kontrasepsi hormonal, pola klinis dan tipe melasma berdasarkan kelompok.....	34
Tabel 2. Karakteristik pola klinis dan tipe melasma berdasarkan kelompok.....	35
Tabel 3. Nilai indeks melanin pada kedua kelompok.....	36
Tabel 4. Nilai indeks eritema pada kedua kelompok.....	37
Tabel 5. Nilai MASI pada kedua kelompok.....	38
Tabel 6. Evaluasi efektivitas Terapi Krim A dan Krim B.....	40



**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
Gambar 1. Jalur biosintesis melanin.....	7
Gambar 2. Penilaian Skor MASI.....	20
Gambar 3. Mexameter® MX 18 (Courage-Khazaka) .....	22
Gambar 4. Kerangka Berpikir.....	23
Gambar 5. Alur Penelitian.....	32



## DAFTAR GRAFIK

Halaman

Grafik 1. Perbedaan Perubahan Nilai Indeks Melanin pada kedua kelompok.....	36
Grafik 2. Perbedaan Perubahan Nilai Indeks Eritema pada kedua kelompok.....	37
Grafik 3. Perbedaan Perubahan Nilai MASI pada kedua kelompok.....	39



## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Pemberian Informasi Tentang Penelitian Klinis, Pemeriksaan Klinis atau Uji Klinis
- Lampiran 2. Persetujuan Mengikuti Penelitian / *Informed Consent*
- Lampiran 3. Checklist Pengawasan Penelitian di RSUD dr. Moewardi
- Lampiran 4. Surat Pernyataan Selesai Pengambilan Data
- Lampiran 5. Laporan Insiden (Internal)
- Lampiran 6. Surat Pengunduran Diri Sebagai Subyek Penelitian
- Lampiran 7. Catatan Penggunaan Alat
- Lampiran 8. Catatan Pemberian Obat
- Lampiran 9. Hasil SPSS Data Karakteristik Sosiodemografi
- Lampiran 10. Hasil SPSS Indeks Melanin
- Lampiran 11. Hasil SPSS Indeks Eritema
- Lampiran 12. Hasil SPSS Skor MASI
- Lampiran 13. Hasil SPSS Evaluasi Efektivitas Terapi Kelompok 1
- Lampiran 14. Hasil SPSS Evaluasi Efektivitas Terapi Kelompok 2
- Lampiran 15. Kuesioner Melasma
- Lampiran 16. Form Hasil Pemeriksaan Pasien
- Lampiran 17. Ethical Clearance
- Lampiran 18. Curriculum Vitae

**DAFTAR SINGKATAN**

ACTH	: <i>Adrenocorticotropic hormone</i>
AHA	: <i>Alpha Hydroxy Acid</i>
AMP	: <i>Adenosine Monophospate</i>
DHI	: <i>5,6-dihidroksiindole</i>
DHICA	: <i>5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
FTU	: <i>Finger Tip Unit</i>
L-DOPA	: <i>Dihydroxyphenylalanin</i>
MSH	: <i>Melanocyte Stimulating Hormone</i>
PGA	: <i>physician's global assessment</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TRP	: <i>Tyrosinase-Related Proteins</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>

