

**PERBEDAAN EFEK TERAPI KOMBINASI KRIM ASAM TRANEKSAMAT 3% DAN
MICRONEEDLING DENGAN HIDROKUINON 4% TERHADAP PERBAIKAN
KLINIS DAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN MELASMA
(INDEKS MELANIN, SKOR *MODIFIED* MASI DAN
MELASQoL PADA PASIEN MELASMA)**

TESIS

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



Oleh:

Willa Damayanti

S201508004

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

LEMBAR PENGESAHAN

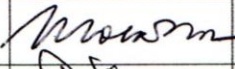

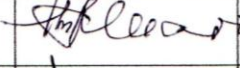

**PERBEDAAN EFEK TERAPI KOMBINASI KRIM ASAM TRANEKSAMAT 3% DAN
MICRONEEDLING DENGAN HIDROKUINON 4% TERHADAP PERBAIKAN KLINIS
DAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN MELASMA
(Indeks Melanin, Skor *Modified* MASI dan MELASQoL)**

Oleh:

Willa Damayanti

S201508004

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

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pembimbing I	DR. dr. Moerbono Mochtar, Sp.KK (K) NIP. 194902191979031002		17/11/2019
Pembimbing II	Dr. Arie Kusumawardani, Sp.KK NIP. 197507182010012001		18/11/2019
Penguji I	Dr. dr. Indah Julianto, SpKK (K) NIP. 194808011976102001		17/11/2019
Penguji II	Dr. dr. Prasetyadi Mawardi, SpKK (K) NIP. 196112101990031005		19/11/2019

Surakarta, 19 November 2019

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin


Dr. Endra Yustin, M.Sc, Sp. KK
NIP: 197509262010012007

PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul : “PERBEDAAN EFEK TERAPI KOMBINASI KRIM ASAM TRANEKSAMAT 3% DAN *MICRONEEDLING* DENGAN HIDROKUINON 4% TERHADAP PERBAIKAN KLINIS DAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN 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 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, 19 Oktober 2019

Mahasiswa,



Willa Damayanti
S201508004

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kehadiran Allah SWT penulis panjatkan atas segala limpahan nikmat, taufik dan hidayahNya sehingga penelitian dan penulisan tesis dengan judul “PERBEDAAN EFEK TERAPI KOMBINASI KRIM ASAM TRANEKSAMAT 3% DAN *MICRONEEDLING* DENGAN HIDROKUINON 4% TERHADAP PERBAIKAN KLINIS DAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN MELASMA (Indeks Melanin, Skor *Modified* MASI dan MELASQoL)” pada Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta ini dapat terselesaikan. Shalawat beserta salam senantiasa kita sampaikan kepada Nabi Besar Muhammad SAW beserta para keluarga dan sahabatnya. Teriring doa, semoga tesis ini dapat memberi manfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penyelesaian tesis ini telah melibatkan berbagai pihak, baik secara langsung maupun tidak langsung, perorangan maupun lembaga yang telah memberikan kontribusi dalam penyelesaian penyusunan tesis ini. Untuk itu dalam kesempatan ini penulis ucapkan terima kasih dan penghargaan kepada:

1. Prof. DR. Jamal Wiwoho, S.H., M.Hum., selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. DR. Dr. Reviono, Sp.P (K)., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
3. DR. dr. Moerbono Mochtar, Sp.KK (K)., selaku pembimbing I yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan petunjuk, wawasan, saran dan memotivasi penulis dalam pelaksanaan penelitian hingga penulisan tesis.
4. Dr. Arie Kusumawardani, Sp.KK., selaku pembimbing II dan pembimbing akademik yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan memberi arahan dan semangat dalam segala hal selama masa pendidikan residen hingga penulisan tesis.
5. Dr. Nugrohoaji Dharmawan, M.Kes, Sp.KK selaku Kepala Bagian SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSDM.
6. Dr. Endra Yustin Ellista Sari, M.Sc, Sp.KK selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

7. DR. Dr. Indah Julianto, Sp.KK (K) selaku penguji I yang telah meluangkan dan memberikan bimbingan dengan kasih sayang serta memberikan inspirasi untuk menjadi seorang dermatologis yang kaffah.
8. DR. Dr. Prasetyadi Mawardi, Sp.KK (K) selaku penguji II atas kesediannya meluangkan waktu, perhatian, saran, masukan dan motivasi kepada penulis dalam penyelesaian tesis ini.
9. Seluruh staf pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSDM/Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin: Prof. DR. Dr. Harijono Kariosentono, Sp.KK (K), Dr. Muh. Eko Irawanto, Sp.KK, Dr. Nurrachmat Mulianto, M.Sc, Sp.KK, Dr. Suci Widhiati, M.Sc, Sp.KK, Dr. Triasari Oktavriana, M.Sc, Sp.KK, Dr. Ammarilis Murastami, Sp.KK dan Dr. Alamanda Murasmita, Sp.DV yang telah memberikan dukungan, saran dan masukan kepada peneliti.
10. dr. Ari Natalia Probandari, MPH., PhD., yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam penyelesaian tesis ini.
11. dr. Agung Triana Hartaty, dr. Ardelia Dyah Ayu dan dr. Danu Yuliarto 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.
12. Rekan-rekan Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta atas segala motivasi, dukungan, semangat dan doa kepada penulis.
13. Seluruh staf perawat poliklinik Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSDM atas pengertian, bantuan dan kerjasamanya selama proses penelitian berjalan serta dukungan dan motivasi yang diberikan kepada penulis.
14. Seluruh *supporting* staf administrasi Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin atas bantuan dan kerjasamanya kepada penulis.
15. Suami tercinta Eko Setyo Budi, S.Si., yang telah mendukung dengan segenap hati dan sabar membantu penyelesaian tesis dan anak-anak tercinta: Rava Akmal Taufino, Raven Pasha Kamilo dan Kayla Dina Annisa yang selalu memberikan doa, pengertian, kesabaran, motivasi, semangat dan dukungan yang sangat berarti bagi penulis.

16. Untuk Alm. DR. Taufik Herwono, SE., MM., ayahanda dari Rava dan Pasha. Terima kasih telah mewarnai hidup penulis dan memberi arti kasih sayang dalam keluarga.
17. Kakak Ferry Firman Mulyadi, SE dan Adik M. Ramadanni, ST., MBA yang sudah mendoakan dan memotivasi penulis saat menempuh penulisan tesis ini.
18. Para pasien penelitian yang sudah bekerjasama sehingga penelitian ini bisa terselesaikan.
19. Semua pihak yang tidak bisa penulis disebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan dan masukan kepada penulis.

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 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, Oktober 2019

Penulis

Willa Damayanti

**PERBEDAAN EFEK TERAPI KOMBINASI KRIM ASAM TRANEKSAMAT 3% DAN
MICRONEEDLING DENGAN HIDROKUINON 4% TERHADAP PERBAIKAN
KLINIS DAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN MELASMA**

ABSTRAK

Pendahuluan

Melasma merupakan hiperpigmentasi wajah yang umum terjadi pada populasi Asia. Kondisi ini bersifat kronik dan kambuhan. Efektivitas hidrokuinon, telah banyak dibuktikan untuk mengatasi melasma, namun karena efek sampingnya, alternatif terapi mulai digunakan. Asam traneksamat merupakan pilihan terapi baru untuk melasma dengan menghambat interaksi antara melanosit dan keratinosit. Penggunaan *microneedling* juga dilaporkan dapat memberi perbaikan yang bertahan lama pada melasma rekalsitran.

Tujuan

Untuk membuktikan pemberian terapi kombinasi *microneedling* dengan asam traneksamat 3% dapat menurunkan indeks melanin, skor mMASI dan MELASQoL pada pasien melasma dibanding hidrokuinon 4% pada pasien melasma.

Metode

Penelitian eksperimental, *single-blind randomized controlled trial* dengan sampel pasien melasma yang dibagi menjadi dua kelompok. Pada kelompok A terapi yang diberikan adalah terapi kombinasi *microneedling* dengan krim asam traneksamat 3%. sedangkan kelompok B dengan krim hidrokuinon 4%. Penilaian dan pengukuran efektivitas terapi dilakukan pada minggu ke-0, 2, 4, 6 dan 8 dengan menggunakan evaluasi mexameter® dan skor mMASI, sedangkan MELASQoL pada awal dan akhir penelitian. Analisis yang digunakan adalah uji t-tidak berpasangan pada sebaran data normal dan uji *Mann Whitney* pada sebaran data tidak normal. Uji statistik dianggap bermakna apabila $p < 0,05$.

Hasil

Pada kedua kelompok, terdapat penurunan nilai indeks melanin di akhir kunjungan, namun tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Penilaian skor mMASI memberi perbedaan yang bermakna di minggu ke-4 ($p = 0,037$), ke-6 ($p = 0,008$) dan ke-8 ($p = 0,000$) pada kelompok B. Kualitas hidup pasien melasma yang dinilai dengan MELASQoL, memberikan perbedaan yang signifikan ($p = 0,012$) pasca perlakuan pada kelompok A.

Kesimpulan

Pemberian terapi kombinasi *microneedling* dan asam traneksamat dapat digunakan sebagai terapi melasma.

Kata kunci

melasma, asam traneksamat, *microneedling*, hidrokuinon

**THE DIFFERENT EFFECT OF COMBINATION THERAPY OF TRANEXAMID ACID
3% CREAM WITH MICRONEEDLING AND HIDROQUINON 4% CREAM ON
MELASMA PATIENTS BASED ON CLINICAL IMPROVEMENT AND
QUALITY OF LIFE**

ABSTRACT

Background

Melasma is a common facial hyperpigmentation in Asian populations. It is chronic and relapsing. The effectiveness of hydroquinone, has been widely proven as the effective treatment for melasma, but due to its side effects, alternative therapies are used. Tranexamic acid is a new therapeutic choice for melasma which inhibits the interaction between melanocytes and keratinocytes. The use of microneedling as an adjuvant therapy was resulted as a sustained long-term improvement in recalcitrant melasma

Objective

To prove the combination of microneedling and tranexamic acid 3% is more effective than hydroquinone 4% in reducing melanin index, mMASI score and MELASQoL in patients with melasma.

Methods

Experimental study single-blind randomized controlled study was conducted in 30 melasma patients who were grouped into study group, A for the combination of microneedling therapy with 3% tranexamic acid cream therapy and group B for hydroquinone 4% cream. The assessment and the measurement of therapeutic effectiveness were carried out in weeks 0, 2, 4, 6 and 8 using mexameter® evaluation, mMASI and MELASQoL. The statistical analyses used unpaired t-test on the mMASI score on the melanin and erythema index values. The p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results:

Both groups had decreased melanin and erythema index values in each visit, but it was not significantly different ($p>0.05$). The mMASI score assessment revealed a significant difference at week 2($p=0.037$); 4($p=0.008$) and 8($p=0.000$) in group A. The MELASQoL obtained a significantly higher score in group A than in group B ($p=0.012$), in which subjects in group A resulting more satisfying effect than that of in group B.

Conclusion:

The combination of microneedling and tranexamic acid is effective for melasma treatment.

Keywords:

melasma, tranexamid acid, microneedling, hydroquinone.

DAFTAR ISI

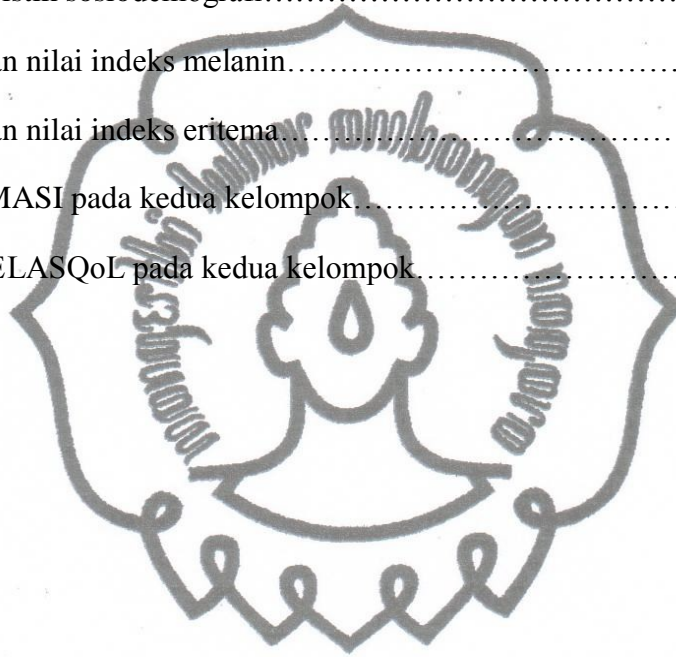
Halaman Judul.....	i
Lembar Pengesahan.....	ii
Pernyataan Keaslian dan persyaratan publikasi.....	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak.....	vii
Abstract.....	viii
Daftar isi.....	ix
Daftar tabel.....	xii
Daftar gambar.....	xiii
Daftar lampiran.....	xiv
Daftar grafik.....	xv
Daftar singkatan.....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	4
E. Keaslian Penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Melasma.....	6
1. Definisi.....	6
2. Epidemiologi.....	6
3. Etiopatogenesis.....	6
4. Melanogenesis.....	8
5. Sintesis Melanin.....	9
6. Faktor Risiko pada melasma.....	10
7. Plasminogen pada melasma.....	11

8. Peran Fibroblas pada melasma.....	12
9. Gejala klinis.....	13
10. Pemeriksaan Penunjang.....	14
11. Tatalaksana Melasma.....	16
12. Evaluasi Hasil Pengobatan.....	16
B. Asam Traneksamat.....	19
C. Hidrokuinon.....	21
D. <i>Microneedling</i>	22
E. Kerangka teori penelitian.....	25
F. Hipotesis.....	26
BAB III. METODE PENELITIAN	26
A. Rancangan Penelitian.....	26
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	26
C. Populasi Penelitian.....	26
D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	26
E. Besar Sampel.....	27
F. Variabel Penelitian.....	28
1. Variabel Bebas.....	28
2. Variabel terikat.....	28
3. Variabel Perancu.....	29
G. Definisi Operasional.....	29
H. Alat dan Bahan Penelitian.....	31
I. Prosedur penelitian.....	31
J. Analisa Statistik.....	33
K. Kelaikan Etika.....	33
L. Rencana Pelaksanaan Penelitian.....	34
M. Alur Penelitian.....	35
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	37
A. Hasil Penelitian.....	37
1. Karakteristik sampel penelitian.....	37

2. Analisa perbaikan indeks melanin.....	39
3. Analisa perbaikan indeks eritema.....	40
4. Analisa perbaikan skor mMASI.....	41
5. Analisis penilaian MELASQoL.....	42
Efek samping.....	43
B. Pembahasan.....	44
1. Karakteristik sampel penelitian.....	44
2. Pengaruh pemberian krim AT 3% dengan MN dan HQ terhadap hasil indeks melanin.....	46
3. Pengaruh pemberian krim AT 3% dengan MN dan HQ terhadap hasil skor mMASI.....	47
4. Pengaruh pemberian krim AT 3% dengan MN dan HQ terhadap hasil MELASQoL.....	48
6. Efek samping.....	49
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	51
DAFTAR PUSTAKA.....	52
LAMPIRAN.....	59

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian.....	5
Tabel 2. Modalitas terapi melasma.....	20
Tabel 3. Rencana pelaksanaan penelitian.....	34
Tabel 4. Karakteristik sosiodemografi.....	38
Tabel 5. Perbaikan nilai indeks melanin.....	40
Tabel 6. Perbaikan nilai indeks eritema.....	41
Tabel 7. Skor mMASI pada kedua kelompok.....	42
Tabel 8. Skor MELASQoL pada kedua kelompok.....	43



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur melanosit.....	9
Gambar 2. Mekanisme sintesis melanin di melanosom.....	10
Gambar 3. Pewarnaan imunohistokimia VEGF pada Melasma.....	12
Gambar 4. Hubungan antara fibroblas dan melanosit.....	13
Gambar 5. Melasma epidermal dengan pemeriksaan lampu wood.....	15
Gambar 6. Dermoskopi pada melasma.....	16
Gambar 7. Perhitungan skor modified MASI.....	17
Gambar 8. Struktur kimia asam traneksamat.....	19
Gambar 9. <i>Microneedling</i> manual dan elektrik.....	23
Gambar 10. Kedalaman jarum <i>microneedling</i>	24
Gambar 11. Kerangka teori penelitian.....	25

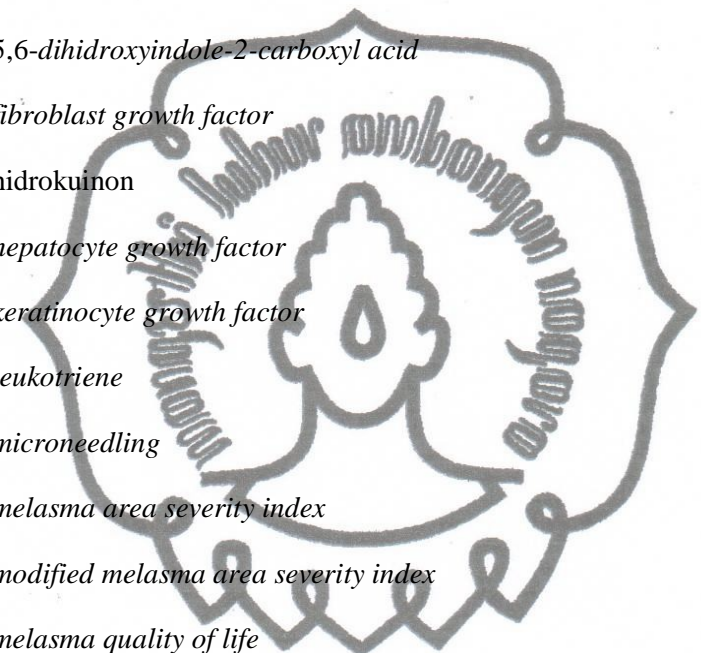
DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Penjelasan dan Manfaat Penelitian.....	59
Lampiran 2. Lembar Penjelasan kepada Subjek Penelitian.....	60
Lampiran 3. Permohonan Menjadi Responden Penelitian.....	61
Lampiran 4. Persetujuan Keikutsertaan dalam Penelitian.....	62
Lampiran 5. Kuesioner Penelitian	63
Lampiran 6. Kuesioner Kualitas Hidup Pasien Melasma.....	68
Lampiran 7. Formulir Pemeriksaan Dermatologis.....	69
Lampiran 8. Karakteristik Sampel Penelitian.....	70
Lampiran 9. Perbaikan Indeks Melanin.....	78
Lampiran 10. Perbaikan Indeks Eritema.....	84
Lampiran 11. Perbaikan mMASI.....	91
Lampiran 12. MelasQoL.....	98
Lampiran 13. Foto Pasien.....	100
Lampiran 14. Data Mentah Penelitian.....	108

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Perbedaan perubahan nilai indeks melanin.....	40
Grafik 2. Perbedaan perubahan nilai indeks eritema.....	41



DAFTAR SINGKATAN

AT	: asam traneksamat
AA	: asam arakidonat
DOPA	: <i>3,4-dihydroxyphenilalanine</i>
DHI	: <i>5,6-dihydroxyindole</i>
DHICA	: <i>5,6-dihydroxyindole-2-carboxyl acid</i>
FGF	: <i>fibroblast growth factor</i>
HQ	: hidrokuinon
HGF	: <i>hepatocyte growth factor</i>
KGF	: <i>keratinocyte growth factor</i>
LE	: leukotriene
MN	: microneedling
MASI	: <i>melasma area severity index</i>
mMASI	: <i>modified melasma area severity index</i>
MELASQoL	: <i>melasma quality of life</i>
MMP	: <i>matrix metalloproteinase</i>
MITF	: <i>microphthalmia-associated transcription factor</i>
MSI	: <i>melasma severity index</i>
MSS	: <i>melasma severity scale</i>
NGF	: <i>nerve growth factor</i>
NO	: nitrit oksida
NT-3	: neurotrophin 3
NRG-1	: neuregulin 1
PA	: plasminogen
PGE2	: prostaglandin E2

ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
RCT	: <i>randomized controlled trial</i>
SCF	: <i>stem cell factor</i>
Sc-UPA	: <i>single chain urokinase plasminogen</i>
SK	: <i>stratum korneum</i>
TRP-1/2	: <i>tyrosinase related protein-1/2</i>
TGF- β	: <i>transforming growth factor-β</i>
UV	: <i>ultraviolet</i>
UVB	: <i>ultraviolet B</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>
WIF-1	: <i>wnt inhibitory factor-1</i>
WNT	: <i>wingless int-1</i>
bFGF	: <i>basic fibroblast growth factor</i>
α -MSH	: <i>alpha melanocyte stimulating factor</i>

