



BUKU PROCEEDING



**KUMPULAN MATERI SIMPOSIUM ILMIAH  
FACE, BODY AND GENITAL CARE**

Peningkatan pengetahuan dan pelayanan medis dokter umum untuk mencapai penanganan dan perawatan kulit dan kelamin yang maksimal sesuai kompetensi

Hotel Aryaduta Manado

21 April 2018

**PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KULIT DAN KELAMIN  
CABANG MANADO**

2018

ISBN 978-602-53114-0-1



9 786025 311901

DITERBITKAN OLEH BAGIAN ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SAM RATULANGI MANADO

DAFTAR ISI

SAMBUTAN ..... i

KATA PENGANTAR ..... ii

DAFTAR ISI ..... iii

Moiturizer is it essential? ..... 1  
**Thigita A. Pandaleke**

Astaxanthin Sebagai Antioksidan Pada Penuaan Kulit ..... 6  
**Aryani Adji**

Premature Greying of Hair and Hair Fall ..... 17  
**Shienty Gaspersz**

Oral Glutathion Sebagai Agen Pencerah Kulit ..... 27  
**Ferra O. Mawu**

*Asam Tranexamic* Untuk Kelainan Pigmentasi ..... 34  
**Inneke V. Sumolang**

*Sunscreen* dan Fotoproteksi Lainnya ..... 44  
**Grace M. Kapanfow**

Botox Wajah ..... 45  
**Christiane K. B. Tj. Salem**

Tanam Benang Dan Filler: Apakah Aman? ..... 46  
**Tracy O.H Lawalata**

Perawatan Kelamin : Mitos vs Fakta ..... 47  
**Nurdjannah J. Niode**

### PENDAHULUAN

Melasma adalah gangguan hiperpigmentasi yang didapat, kronis, dan berulang. Kata "melasma" berasal dari bahasa Yunani "melas", yang berarti warna hitam. Kondisi ini juga dikenal sebagai "*chloasma*", istilah Yunani lain berarti topeng kehamilan yang mengacu pada tingginya prevalensi penyakit pada wanita hamil. Melasma secara klinis digambarkan sebagai makula coklat muda hingga biru keabu-abuan yang simetris, dengan batas yang tidak teratur dan tajam.

Pigmentasi dapat berupa gutata, linier atau konfluens. Melasma biasanya mempengaruhi daerah kulit yang sering terpapar sinar matahari, terutama wajah dan leher. Pada wajah, dahi, pipi, pelipis, bibir atas, dagu, atau hidung biasanya terlibat. Lesi dapat menyerang lengan ekstensor dan daerah sternum. Meskipun gangguan ini telah dianggap sebagai kondisi jinak yang biasanya hanya memiliki implikasi estetika, namun hal ini dapat mempengaruhi citra diri dan harga diri dengan dampak negatif pada kualitas hidup pasien.

### EPIDEMIOLOGI

Melasma adalah gangguan pigmen, mempengaruhi sekitar 5-6 juta orang di Amerika Serikat. Prevalensi tepat di seluruh dunia tidak diketahui. Melasma mempengaruhi pasien baik pria maupun wanita, semua ras, dan usia. Penyakit ini paling sering dilaporkan pada wanita usia reproduksi. Pada pria, melasma jarang terjadi hanya sekitar 10% dari semua kasus. Melasma lebih umum pada pasien berkulit gelap dengan jenis kulit Fitzpatrick IV hingga VI, terutama tinggal di daerah yang radiasi ultraviolet dengan intensitas tinggi. Melasma umumnya di Asia, Hispanik dan keturunan Afrika. Usia biasanya antara 30-55 tahun, masa pubertas atau pasca-menopause jarang dilaporkan.

### ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Etiopatogenesis melasma sangat kompleks dan tidak sepenuhnya dipahami. Kejadian melasma merupakan interaksi berbagai faktor internal dan lingkungan, yang mungkin bertanggung jawab dalam memicu, mempertahankan atau menimbulkan kekambuhan lesi. Di antara faktor-faktor ini, predisposisi genetik, paparan sinar matahari dan faktor hormonal adalah faktor yang paling penting, dan secara signifikan meningkatkan aktivitas tirosinase.

Predisposisi genetik telah diungkapkan berdasarkan kejadian riwayat keluarga dan berhubungan dengan ras tertentu. Penelitian telah menunjukkan bahwa gen yang terkait dengan metabolisme lipid seperti PPAR $\alpha$ , ALOX15B, DGAT2L3 dan PPARGC1A yang kurang diekspresikan dalam melasma.

Peran radiasi ultraviolet telah terbukti dalam perkembangan melasma. Peran ini didukung oleh hal-hal seperti: lokalisasi lesi pada daerah yang terpapar sinar matahari, prevalensi melasma yang lebih tinggi di daerah intens tinggi, penebalan lesi di musim panas dan memipisnya lesi di musim dingin, efektivitas tabir surya spektrum luas dalam mencegah dan mengobati melasma, peran immunostimulan terhadap kerusakan kulit kutan (misalnya elastosis matahari).

Penelitian telah menunjukkan bahwa seluruh spektrum sinar matahari termasuk UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm) dan cahaya tampak penting dalam patogenesis melasma. Hal ini berperan pada mekanisme peningkatan proliferasi dan aktivitas melanosit, membantu penindahan pigmen melanin ke keratinosit dan mempromosikan mediator inflamasi.

Radiasi ultraviolet menyebabkan peroksidasi lipid dalam membran sel, yang mengarah pada radikal bebas dan merangsang melanosit untuk menghasilkan melanin. Radiasi ultraviolet menginduksi produksi *alpha-melanocyte stimulating hormone* [ $\alpha$ -MSH], yang menyebabkan peningkatan melanositosis dan melanogenesis, pengaturan reseptor pengaktivasi protease, termasuk angiogenesis.

Hormon seks wanita memiliki peran penting dalam patogenesis melasma, terutama pada wanita. Hal ini berhubungan dengan kehamilan, pil kontrasepsi oral dan terapi penggantian hormon pasca-menopause. Penelitian telah menunjukkan bahwa melanogenesis dirangsang oleh hormon *lutemizing* (LH), hormon perangsang folikel (FSH) dan sphingolipids plasental.

## HISTOPATOLOGI

Umumnya, gambaran histopatologis melasma hampir tidak terlihat, sehingga kontrol biopsi kulit diperlukan untuk perbandingan dan diagnosis selanjutnya. Pada gangguan ini, *rete ridge* rata dan epidermal memipis. Penelitian telah menunjukkan bahwa melanosit epidermis pada kulit lesi lebih aktif daripada pada kulit normal, oleh karena itu, peningkatan epidermal melanin adalah ciri patologiinya, terlihat secara signifikan dalam sel basal dan suprabasal sebagai selubung pigmen. Dalam beberapa penelitian, temuan ini telah diamati pada semua lapisan epidermis. Selain itu, stratum korneum memipis dan dalam beberapa kasus, molekul melanin terdegradasi yang diamati pada lapisan ini.

Pewarnaan yang digunakan adalah Masson Fontana untuk mewarnai pigmen melanin. Untuk melihat peningkatan aktivitas melanositik, perlu menggunakan pewarnaan Mc1-5 immuno. Pada Penilaian menunjukkan melanosit yang melebar dengan dendrit yang menonjol.



Gambar 1: Histopatologi Melasma

Penilaian membran basal menunjukkan bahwa terjadi gangguan pada melasma dan bila dibandingkan dengan kulit normal perlesi menggambarkan secara signifikan berkurangnya kolagen tipe IV dan terlebih lagi protein MMP2 dan mRNA. Temuan ini menunjukkan bahwa UVR kronis bertanggung jawab untuk melepaskan membran basal pada melasma melalui peningkatan ekspresi MMP2. Temuan ini juga terlihat pada

hipermelanosis epidermis lain yang terkait dengan hiperaktivitas melanosit seperti bintik-bintik *cafe-au-lait*, lentigo senilis dan kulit yang sering disinari UVA dan bahkan kulit hitam normal. Sel-sel yang terganggu ini dapat dengan mudah masuk ke dalam dermis.

## ASAM TRANEKSAMAT, MOLEKUL DAN KEGUNAANNYA

Asam traneksamat (*trans-4-amino methyl cyclohexanecarboxylic acid*: TXA) adalah analog sintesis lisin yang memiliki efek anti fibrinolitik melalui blokade reversibel dari tempat pengikatan lisin pada molekul plasminogen. Asam traneksamat telah menjadi obat yang disetujui untuk pengobatan menorrhagia sejak tahun 1970-an dalam dosis 2,0-4,5 g / hari selama siklus.

Dosis hingga 4-4,5 g/hari belum dilaporkan menyebabkan efek samping yang serius. Profilaksis TXA oral telah berhasil digunakan pada angioedema hereditier untuk durasi 8 hingga 34 bulan tanpa efek samping yang serius atau aktivitas fibrinolitik darah yang abnormal.

Penggunaan dalam pengobatan melasma pertama kali dilaporkan pada tahun 1979 oleh Nijo di Jepang. Hal tersebut merupakan penemuan yang tidak disengaja pada pasien urtikaria kronis yang diobati dengan asam traneksamat. Sejak itu, beberapa laporan telah menggambarkan pemberian TXA untuk pengobatan melasma. Terapi pada melasma dimulai dengan menggunakan dosis 250 mg dua kali sehari (seperenam dosis normal sebagai hemostatik). Selain itu TXA juga telah digunakan secara topikal dan intradermal dalam pengobatan melasma.

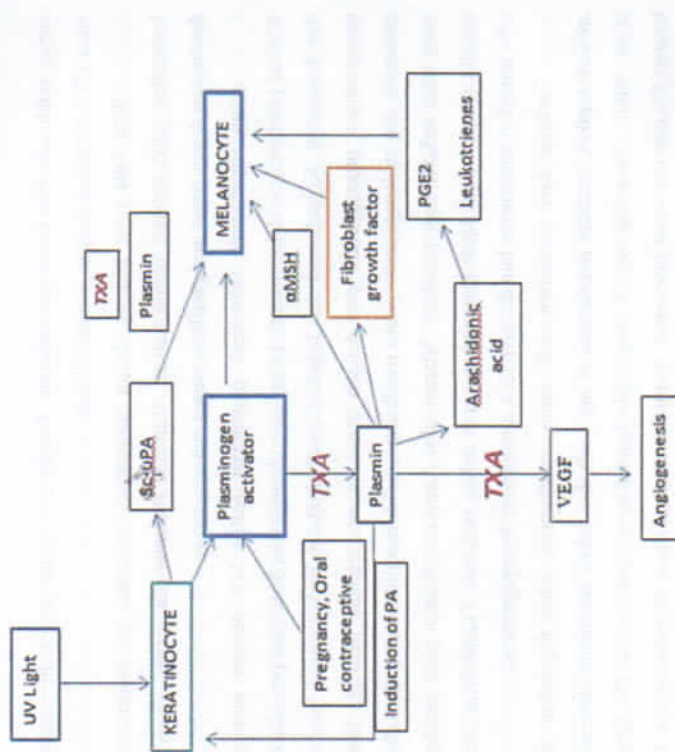
Kontraindikasi pemberian Asam traneksamat adalah gangguan penglihatan warna yang didapat, kondisi aktifnya pembekuan intravaskular, dan hipersensitivitas terhadap Asam traneksamat. Asam traneksamat juga harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, penyakit serebrovaskular, dan penggunaan agen koagulasi secara bersamaan. Tes laboratorium termasuk waktu *prothrombin* (PT), waktu *thromboplastin* parsial teraktivasi (APTT), dan parameter pembekuan darah lainnya harus dilakukan sebelum memberikan Asam traneksamat.

Efek samping yang umum Asam traneksamat adalah keluhan gastrointestinal (mual, diare, dan sakit perut). Efek samping ini dapat diminimalkan dengan pemberian setelah makan. Efek samping lain yang dilaporkan termasuk hipomenorrhea

(menghujung setelah penghentian pemberian asam traneksamat). Tromboembolisme, infark miokard dan emboli paru telah dilaporkan juga. Risiko trombotik sebenarnya rendah, meskipun faktor seperti usia lanjut, dosis tinggi dan durasi lama dalam penggunaan TXA dan penggunaan obat prothrombotik lainnya secara bersamaan meningkatkan risiko.

#### MEKANISME KERJA ASAM TRANEKSAMAT PADA MELASMA

Paparan sinar UV memainkan peran kunci dalam patogenesis melasma. Irradiasi Ultraviolet (UV) menginduksi sintesis *aktivator plasminogen* dan meningkatkan aktivitas plasmin dalam keratinosit, sehingga merangsang pelepasan asam arakidonat (AA) melalui fosfolipase A2. Asam arakidonat bebas merangsang melanogenesis melalui metabolitnya, prostaglandin E2. Selain itu, pelepasan AA meningkat oleh plasmin di sel-sel endotel. Peningkatan plasmin sendiri meningkatkan hormon  $\alpha$ -*melanocyte-stimulating*, yang mengaktifkan sintesis melanin dalam melanosit. Plasmin juga berperan dalam pelepasan faktor pertumbuhan fibroblast dasar (FGF), yang sekali lagi merupakan faktor pertumbuhan melanosit yang kuat. Semua proses ini menghasilkan lebih banyak produksi melanin di kulit.



Gambar 2: Patogenesis Melasma dan Mekanisme Kerja Asam Traneksamat

Selain efek pada melanosit, plasmin memainkan peran penting dalam angiogenesis. Plasmin mengubah VEGF matriks-terikat ekstraselular menjadi bentuk yang dapat difusibel secara bebas. Rantai urokinase plasminogen activator (PA) tunggal (Sc-uPA) dalam keratinosit menginduksi peningkatan aktivitas melanosit, aktivitas tirosinase, perimeter sel, area, dan peningkatan dendrit. Plasmin dapat secara signifikan meningkatkan jumlah Sc-uPA yang selanjutnya dapat menginduksi pertumbuhan, diferensiasi, dan migrasi keratinosit. Dengan demikian penelitian in-vitro menunjukkan bahwa Sc-uPA yang dihasilkan oleh keratinosit meningkatkan aktivitas melanosit.

Radiasi UV berulang meningkatkan jumlah sel mast dan mast sel triptase. Triptase menurunkan kolagen tipe IV, dengan demikian, peningkatan jumlah sel mast dan triptase mungkin menjadi penyebab membran basal menjadi lemah yang diamati pada melasma. Sel mast juga memainkan peran penting dalam pengembangan elastosis

surya, salah satu fitur histologis melasma. Kandungan elastin pada kulit yang terkena sinar UV berkorelasi dengan jumlah sel mast.

Faktor lain yang penting dalam patogenesis melasma, pil kontracepsi dan kehamilan telah terbukti meningkatkan Aktivator Plasminogen serum, yang seperti disebutkan di atas dapat mengaktifkan proses melanogenesis.

Asam traneksamat mencegah pigmentasi akibat UV dengan mengganggu struktur plasminogen dan mencegah pengikatan plasminogen ke tempat pengikatan lisin dari keratinosit. Konsekuensi dari kejadian tersebut adalah berkurangnya kemampuan memproduksi prostaglandin dan dengan demikian menurunkan aktivitas tirosinase melanosit dan melanogenesis. Asam traneksamat tidak memiliki efek pada kulit sehat yang tidak terkena sinar matahari. Adapun, aksi Asam traneksamat pada angiogenesis melalui plasmin juga dapat memainkan peran dalam melasma. Pemblokiran jalur Sc-uPA mungkin mekanisme lain dimana TXA mengurangi hiperpigmentasi.

Terlepas dari pemberian oral, asam traneksamat, telah digunakan sebagai aplikasi topikal, suntikan intradermal (4 mg / ml) dan dalam kombinasi dengan tusuk jarum mikro. Formulasi topikal yang telah digunakan meliputi emulsi 2%, krim 3%, larutan 5% dan formulasi liposomal. Asam traneksamat dapat dikombinasikan dengan modalitas lain seperti Intense pulse light atau Nd-YAG Laser.

Efek asam traneksamat pada melasma pertama kali dilaporkan dalam penelitian Jepang oleh Nijo pada tahun 1979. Selanjutnya efektivitas telah dibuktikan dalam beberapa penelitian eksperimental dan dalam -vivo. Maeda dan Tomitab menyarankan bahwa Asam traneksamat menghambat sintesis melanin dalam melanosit dengan mengganggu interaksi melanosit dan keratinosit melalui penghambatan sistem plasminogen / plasmin sementara. Zhang et al. menunjukkan bahwa Asam traneksamat dapat menghambat melanogenesis dengan mengganggu reaksi katalitik tirosinase. Selain itu, Asam traneksamat ditemukan mirip dengan tirosin di bagian strukturnya, yang secara kompetitif dapat menghambat aktivitas tirosinase.

Beberapa penelitian yang berkaitan dengan penggunaan asam traneksamat sebagai berikut:

1. Seong dkk. menggunakan melanosit kulit neonatal untuk menunjukkan efek dari Asam traneksamat setelah radiasi UVB dan menunjukkan penghambatan yang signifikan dari melanosit, penurunan aktivitas tirosinase, protein yang terkait

tyrosinase TRP1 / 2, dan kandungan melanin. Namun, mereka mengamati tidak ada perubahan dalam jumlah dan panjang dendrit melanocyte.

2. Zhu et al. melaporkan bahwa peningkatan durasi pengobatan lebih efektif daripada meningkatkan dosis Asam traneksamat. Durasi terapi bervariasi dalam berbagai penelitian mulai dari 6 minggu hingga maksimum 6 bulan. Onset efeknya kebanyakan dalam 4 minggu. Dosisnya juga bervariasi dari 500 mg / hari hingga 1,5 g / hari, tetapi konsensus telah berkembang sekitar 500 mg / hari.
3. Na et al. dalam penelitian mereka dijelaskan efek Asam traneksamat oral dan topikal pada melasma. Pasien menerima Asam traneksamat oral tiga kali sehari bersama dengan aplikasi Asam traneksamat topikal dua kali sehari selama 8 minggu.
4. Li et al. menunjukkan dalam sebuah studi eksperimental Asam traneksamat intradermal pada kulit babi guinea yang konten melanin nya berkurang secara signifikan meskipun melanosit tidak berkurang.
5. Wu et al. menggunakan Asam traneksamat 250 mg dua kali sehari selama 6 bulan pada 74 wanita Cina berusia 21-52 tahun dengan simetris hiperpigmentasi wajah (dengan opsi untuk memperpanjang pengobatan pada beberapa kasus yang parah atau pengobatan untuk melasma berulang). Menariknya, pada pasien dengan lesi berpigmen lainnya, seperti bintik-bintik dan lentigo senilis di samping melasma, melasma merespons dengan baik tetapi lesi lainnya tetap tidak berubah kemungkinan menunjukkan mekanisme patogenik yang berbeda. Perbaikan mulai terjadi pada sebagian besar pasien pada akhir 4 minggu sementara pada beberapa pasien perbaikan diamati pada akhir 8 minggu. Peningkatan yang signifikan secara keseluruhan terlihat pada 94,6% pasien.
6. HH Cho dkk. dalam penelitian mengevaluasi kegunaan Asam traneksamat oral sebagai adjuvan untuk pengobatan melasma dan laser serta IPL pada kulit Fitzpatrick tipe III dan kulit IV. Oral Asam traneksamat 500 mg / hari untuk meningkatkan efikasi klinis dalam pengobatan melasma terutama selama periode paparan sinar matahari relatif tinggi tanpa efek samping yang serius. Namun Kato dkk. menunjukkan bahwa Asam traneksamat seefektif efek kumulatif hydroquinone dan dexamethasone dalam pengobatan melasma. Selain itu lebih aman daripada standar emas perawatan melasma, hydroquinone.

7. Lee et al. di antara wanita Korea pada tahun 2006, mengevaluasi efektivitas injeksi asam traneksamat intralesi dalam pengobatan melasma, menunjukkan penurunan 42,74% dalam skor MASI setelah 12 minggu pengobatan. Hasil serupa juga terlihat dalam penelitian yang dilakukan dengan mengevaluasi efikasi dan keamanan TXA dalam pengobatan melasma, membandingkan *Grup A*: penggunaan injeksi mikro lokal [suntikan intradermal dari Asam traneksamat (4 mg / ml) mingguan] versus *Grup B*: 3% Terapi topikal Asam traneksamat. Dosis rata-rata Asam traneksamat yang disuntikkan pada pasien adalah 1,5 mg, yang lebih rendah dari dosis yang biasa digunakan untuk efek antifibrinolitik, dan konsentrasi krim topikal hingga 3% memiliki penyerapan sistemik minimal. Ada penurunan yang signifikan secara statistik pada MASI setelah 12 minggu pada kedua kelompok, tanpa perbedaan yang signifikan secara statistik di antara mereka.

## KESIMPULAN

Asam traneksamat merupakan modalitas terapi baru yang menjanjikan dalam pengobatan melasma. Asam traneksamat mungkin satu-satunya pengobatan untuk melasma yang dapat mencegah aktivasi melanosit oleh sinar matahari, pengaruh hormonal, dan kerusakan keratinosit (setelah paparan sinar UV, pengelupasan kimiawi, IPL, laser) melalui penghambatan sistem aktivasi plasminogen activator (PA). Hal ini tidak hanya dapat mengurangi perkembangan melasma, tetapi juga mengurangi kemungkinan kekambuhan setelah modalitas pengobatan lainnya. Asam traneksamat dapat digunakan sebagai terapi yang berdiri sendiri atau sebagai adjuvant untuk modalitas pengobatan lainnya.

Meskipun beberapa penelitian telah didokumentasikan, penelitian skala besar terkontrol secara acak dan studi tindak lanjut jangka panjang diperlukan di masa depan untuk mengetahui frekuensi penggunaan, manfaat jangka panjang, dan efek terapi kombinasi dengan obat lain dan metode pengobatan melasma untuk mengevaluasi efek aditif Asam traneksamat

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lapeere H, Boone B, De Schepper S, Verhaeghe E., Gele M., Ongenaes K, et al. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, et al., editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2012. p.804-26
2. Roberts WE. Melasma. In: Kelly AP, Taylor SC, editors. Dermatology for Skin of Colour. New York: McGraw-Hill; 2009. p.332-6. □
3. Soepardiman L. Kelainan pigmen. Dalam: Djuanda A, Hamzah M, Aisah S, editor. Ilmu Penyakit Kulit Dan Kelamin. Edisi ke 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007. hal.289 - 95.
4. Nooshin B, Serena G, Bruce S. An Overview on Melasma In Journal of Pigmentary Disorders 2015, 2:10
5. Shital P, Khushboo M. Tranexamic Acid in Melasma: A Review In Journal of Pigmentary Disorders 2015, 2:12
6. Cho HH, Choi M, Cho S, Lee (2013) Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and QS Nd YAG laser. J Dermatolog Treat 24: 290-295