Judul : *Transexamic Acid In The Treatment Of Melasma: A Comprehensive Review of Clinical Studies*

Penulis : T Mohammad, N Somayeh, E Amir Housang

Diambil dari : *Dermatologic Therapy; Wiley*. 2016

Penerjemah : Yoga Hadi Nugroho

**ASAM TRANEKSAMAT DALAM PENGGUNAANNYA UNTUK TERAPI MELASMA : TINJAUAN PENELITIAN KLINIS**

**Abstrak**

Melasma adalah kelainan melanogenesis pada manusia yang menunjukkan gejala hiperpigmentasi kronis yang didapat, dan terlokalisir. Hal ini menimbulkan dampak yang signifikan terhadap penampilan, dapat menyebabkan tekanan emosional dan psikososial, serta dapat mengurangi kualitas hidup dari pasien yang menderita. Asam Traneksamat (AT) adalah penyekat plasmin yang dapat digunakan untuk mengobati fibrinolisis abnormal untuk mengurangi kehilangan darah dan berfungsi dengan memblok tempat penempelan lysine pada molekul plasminogen, yang akan menghambat *Plasminogen Activator* dalam mengubah plasminogen menjadi plasmin. Plasminogen juga terdapat pada sel basal epidermis dan pada keratinosit manusia yang dikultur, oleh karenanya dapat disimpukan dasar yang logis bahwa Asam Traneksamat dapat mempengaruhi fungsi dan interaksi keratinosit. Sebuah tinjuan literatur yang mendalam menunjukkan bahwa, walaupun Asam Traneksamat dapat digunakan secara oral, topikal dan injeksi intraepidermal dan sebagai terapi adjuvan pada terapi laser untuk mengobati melasma, efektifitas obat ini belum dapat dipastikan. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan peran dari AT dalam tatalaksana melasma.

**Pendahuluan**

Melasma adalah kelainan melanogenesis pada manusia yang menimbulkan gejala hiperpigmentasi yang didapat dan terlokalisir. Penyakit ini timbul secara simetri pada daerah yang terpapar sinar matahari pada tubuh dan kebanyakan mengenai wanita pada usia reproduktif. Melasma terkadang dapat disebut juga dengan istilah “*chloasma*”, yang merupakan hiperpigmentasi yang sering muncul dari kehamilan atau perubahan dari rahim dan hormon ovarium. Selain itu, melasma juga dapat disenbabkan oleh beberapa kemungkinan penyebab. Penyebab pasti dari melasma tidak diketahui, namun beberapa faktor penyebab dapat disebutkan, seperti paparan sinar matahari, kehamilan, penggunaan kontraseptif oral dan sterioid, tumor ovarium, parasit intestinal, penyakit hati, penggunaan kosmetik dan obat fotosensitif, tindakan kulit dan proses inflamasi pada kulit dan kondisi stes. Tujuan dari terapi melasma meliputi perlindungan dari paparan sinar matahari dan depigmentasi. Terapi lini pertama biasanya terdiri dari bahan-bahan topikal yang dapat mempengaruhi sintesis melanin, proteksi cahaya sinar matahari spektrum luas, dan kamuflase. Pengelupasan kimiawi seringkali ditambahkan sebagai terapi lini kedua. Laser dan terapi cahaya menunjukkan potensi pilihan yang menjanjikan untuk pasien yang refrakter terhadap modalitas terapi yang lain, namun membawa resiko yang signifikan dalam memperburuk penyakit ini. Asam Traneksamat adalah penyekat plasmin yang digunakan untuk mencegah fibrinolisis untuk mengurangi kehilangan darah. Obat ini adalah turunan sintesis dari asam amino lisin dan berfungsi dengan memblok tempat perlekatan lisin pada molekul plasminogen secara reversibel. Karena plasminogen dapat ditemukan pada sel basal epidermis dan keratinosit manusia yang dikultur juga diketahui memproduksi plasminogen, dapat ditarik kesimpulan yang logis bahwa AT dapat mempengaruhi aktifitas dan interaksi keratinosit. Sinar ultraviolet (UV) dapat menginduksi sintesis plasminogen dan meningkatkan aktifitas plasmin di keratinosit, produksi asam arakidonat intraseluler, yang merupakan prekursor *prostanoid*, dan meningkatkan hormon *alpha-melanocyte-stimulating* sebagai akibat dari aktifitas plasmin. Dua zat ini dapat mengaktifkan sintesis melanin. Oleh karenanya dapat disimpulkan bahwa aktifitas antiplasmin dari AT dianggap sebagai mekanisme utama dari efek hipopigmentasi dari obat ini. Selain itu, AT mirip dengan tirosin pada sebagian dari strukturnya, yang dapat menghambat aktifitas enzim tirosinase. Asam Traneksamat memiliki beberapa bentuk yaitu oral, topikal dan injeksi mikro terlokalisir yang dapat digunakan untuk mengobati melasma. Penelitian ini mencari tinjauan dari literatur yang tersedia dalam membahas efektifitas dari Asam Traneksamat dalam mengobati melasma.

**Metode**

Metode yang digunakan dilakukan melalui pencarian di PubMed, Scopus, Medline, Embase dan *Cochrane database systematic review*. Kta kunci yang digunakan sebagai kata pencarian meliputi “Asam Traneksamat”, “Melasma”, “Chloasma”, “Pigmentasi”, “Hiperpigmentasi”, dan “pencerah kulit”. Tidak ada batas waktu yang dipertimbangkan dalam tinjauan ini. Hanya artikel berbahasa Inggris yang dimasukkan. Semua penelitian yang menilai efek dari Asam Traneksamat, pada semua cara penggunaan pada melasma dan hiperpigmentasi diperhitungkan.

**Hasil**

**Asam Traneksamat Oral**

Penulis menemukan sembilan penelitian meneliti Asam Traneksamat oral untuk tatalaksana melasma (Tabel 1), meliputi 1.117 pasien. Ukuran sampel bervariasi antara 25 sampai 61 pasien.

**Tabel 1.** Asam Traneksamat oral dalam terapi melasma

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Penelitian | Jumlah pasien | Alat menilai | Dosis dan durasi | Kelompok kontrol | Kelompok plasebo | Hasil | Kesimpulan |
| Kato dkk (2011) | 32 | Klinis dan penilaian *colorimetric* | 750 mg setiap hari 1 bulan pertama setelah terapi QSRL | Ya | Tidak | Tidak ada perbedaan signifikan antara pasien yang menerima AT oral dan yang tidak | Oral AT mungkin tidak efektif dalam mencegah PIH setelah terapi QSRL |
| Karn dkk (2012) | 260 | MASI | 500 mg setiap hari selama 3 bulan | Ya | Tidak | Terdapat penurunan bermakna terhadap nilai MASI jika dibandingkan awal terapi dengan 8 dan 12 minggu | Penambahan AT oral memberikan perbaikan yang lebih cepat dan stabil dalam tatalaksana melasma |
| Wu dkk (2012) | 74 | Klinis dan penilaian foto | 500 mg setiap hari selama 6 bulan | Tidak | Tidak | Penilaian pasien untuk sangat baik, baik, cukup, dan buruk adalah 10,8%, 54%, 31,1%, dan 4,1% | AT oral adalah terapi yang efektif dan aman untuk mengobati melasma |
| Na dkk (2012) | 25 | Nilai MI dan EI | 1500 mg sehari selama 3 bulan | Tidak | Tidak | Nilai MI dan EI berkurang secara bermakna. Analisis histologis menunjukkan pigmentasi, perdarahan, dan jumlah sel mast yang berkurang secara bermakna | AT oral mengurangi pigmentasi epidermal terkait melasma dan juga memperbaiki kelainan di dermis terkait melasma seperti jumlah pembuluh darah dan peningkatan jumlah sel mast |
| Aamir dan Naseem (2014) | 65 | Klinis dan penilaian foto | 500 mg sehari selama 6 bulan | Tidak | Tidak | Penilaian pasien untuk sangat baik, baik, cukup, dan butuk adalah 23%, 63%, 12%, 1,5% | AT oral adalah terapi yang efektif dan aman untuk mengobati melasma |
| Li dkk (2014) | 35 | Sistem penilaian nilai berdasarkan *Skin tone color scale* | 1.500 ng sehari selama 4 bulan | Tidak | Tidak | Ditemukan perbaikann pasien 85% pada 4 minggu, 87% pada 8 minggu, dan 100% pada 16 minggu | AT oral tampaknya dapat menjadi potensi pilihan terapi baru |
| Padhi dan Pradan (2015) | 40 | MASI | 500 mg sehari dan terapi topikal yang mengandung fluocinolone acetonide 0,01%, tretinoin 0,05%, dan hidrokuinon 2% setiap hari selama 2 bulan | Ya | Tidak | Reduksi pigmentasi pada kelompok terapi kombinasi lebih cepat dibandingkan dengan kelompok yang hanya menerima terapi topikal, hasilnya bermakna secara statistik pada minggu ke 4 dan ke 8 | Tambahan AT oral selain kombinasi krim fluocinolone kombinasi memberikan perbaikan yang lebih cepat dan lebih stabil dalam terapi melasma |
| Tan dkk (2016) | 25 | MASI | 500 mg AT oral sebagai terapi tambahan selain krim yang sudah dipakai | Tidak | Tidak | Rata-rata nilai MASI lebih rendah secara bermakna setelah menerima terapi AT dibandingkan awal terapi. Rata-rata perbaikan sebesar 69% | AT oral dosis rendah dapat menjadi tambahan terapi yang aman dalam tatalaksana melasma berulang |
| Lee dkk (2016) | 561 | Penilaian dokter secara global | 250 mg dua kali sehari selama rata-rata 4 bulan | Tidak | Tidak | 89,7 % pasien mengalami perbaikan, 10% tetap dan 0,4% memburuk | AT oral mungkin dapat menjadi tambahan terapi yang efektif dalam mengobati melasma berulang |

Keto dkk melibatkan 32 wanita dengan *senile lentigines* dengan atau tanpa melasma pada penelitian acak, penelitan kelompok paralel untuk menilai efek profilaktik dari Asam Traneksamat melawan hiperpigmentasi pasca inflamasi yang disebabkan oleh *Q-switched ruby laser* (QSRL). Pasien yang diterapi di lengan menerima 750 mg Asam Traneksamat per hari dalam 4 minggu pertama setelah terapi laser. Tidak ada perbedaan yang signifikan pada kejadian Hiperpigmentasi Pasca Inlfamasi yang ditunjukkan diantara dua kelompok.

Karn, Amatya, Razouria, dan Timalsina (2012) dalam prospektif penelitian kontrol acak pada 260 pasien dengan melasma, menilai efektifitas dari Asam Traneksamat oral bersamaan dengan terapi topikal rutin selama 3 bulan di grup A (n=130) sementara di grup B (n = 130) mendapatkan terapi hanya dengan modalitas topikal. Pasien diikuti selama 3 bulan setelah menstruasi dan efektifitas diukur berdasarkan Melasma Area and Severity Index (MASI). Penurunan secara signifikan dapat diamati pada grup A terhadap nilai MASI dari awal pengamatan pada 8 dan 12 minggu setelahnya, sementara pada grup B, penurunan nilai rata-rata dapat diamati secara signifikan hanya pada minggu ke 8. Peringkat untuk baik sampai baik sekali terhadap hasil yang diberikan pada 82,3 % pada grup A dan 40,8% pada grup B.

Pada tahun yang sama, Wu dkk (2012) melibatkan 74 pasien pada penelitian mereka dan meresepkan AT oral pada dosis 250 mg sekali sehari untuk masa terapi 6 bulan dan mengikuti perkembangan pada semua pasien untuk 6 bulan selanjutnya setelah terapi. Efek dari terapi dievaluasi dari dua dokter independen berdasarkan perbaikan dari pigmentasi (sangat baik jika > 90%, baik jika > 60%, cukup jika >30%, dan buruk jika < 30%). Berkurangnya melasma dapat dideteksi psetelah 1 bulan (82,4% pasien) atau 2 bulan (94,6 % pasien) selama terapi. Setelah 6 bulan terapi, perbaikan penuh ditemukan diantara 95,9 % dari subjek penelitian (10,8% sangat baik, 54 % baik, dan 31,1 % cukup). Setelah 6 bulan pengamatan, kekambuhan ditemukan pada 9,5% pasien.

Selain itu, Na dkk (2013) membuat penelitian klinis untuk menjelaskan efek dari AT oral dibandingkan dengan AT topikal terhadap melasma. 25 wanita diminta untuk mengkonsumsi dua tablet AT (masing-masing mengandung 125 mg AT, 50 mg asam askorbat, 40 mg *L-cysteine*. 4 mg kalsium pantotenat dan 1 mg piridoksin klorida) tiga kali sehari bersamaan dengan AT topikal (2% AT dan 2% niasinamid) dua kali sehari selama 8 minggu. Rata-rata Melanin Index (MI) lesi dan Erythema Index (EI) diukur menggunakan Mexameter selama kunjungan dan biopsi kulit dikumpulkan dari 8 subjek penelitian sebelum dan 8 minggu sesudah terapi. Diantara 22 subjek penelitian yang menyelesaikan penelitian, baik MI dan EI mengalami penurunan nilai secara signifikan. Analisis histologis menunjukkan penurunan signifikan pada pigmentasi epidermal, jumlah pembuluh darah dan jumlah sel mast.

Aamir dan Naseem (2014) menunjukkan penelitian kross seksional dari 65 pasien untuk menilai efektifitas dari AT oral pada tatalaksana melasma. Subjek penelitian diberikan 250 mg AT oral dua kali sehari selama 6 bulan, dan diamati selama 6 bulan berikutnya. Hasilnya diukur secara klinis dan dengan foto dan diberikan peringkat berdasarkan persentase dari total perbaikan seperti penelitan Wu dkk. Setelah 6 bulan terapi, total perbaikan ditemukan diantara 98,5% dari subjek penelitian (23 % sangat baik, 63 % baik, 12 % cukup). Kekambuhan ditemukan pada 12,3% pasien setelah periode pengamatan.

Li, Sun, He, Fu. He dan Yan (2014) melakukan penelitian pada 35 pasien pada penelitian *prospective open label* dan meresepkan 500 mg oral AT tiga kali sehari selama 4 bulan. Mereka menggunakan sistem penilaian 5 poin untuk warna dengan *Skin Tone Color Scale* untuk menilai keparahan dari melasma dengan penilaian awal 4, 8, 12 dan 16 minggu. Diantara 32 pasien yang menyelesaikan penelitian, manifestasi klinis ukuran dan warna lesi kulit menunjukkan perbaikan secara bermakna. Mereka menemukan bahwa perbaikan pasien dapat diamati pada 85% pasien dalam 4 minggu, 97% pasien dalam 8 dan 12 minggu, dan 100% dalam 16 minggu.

Padhi dan Pradhan (2015) melakukan penelitian pada 40 pasien pada *open label randomized trial* untuk menilai efektifitas dari AT oral dengan tambahan 3 krim kombinasi dari fluocinolone acetonide 0,01%, tretinoin 0,05%, dan hydroquinone 2% untuk tatalaksana melasma. Pasien kelompok A (n=20) diminta untuk mengoleskan krim saja dan pasien kelompok B (n=20) mendapatkan AT 250 mg setiap hari dan mengoleskan krim topikal sekali sehari selama 8 minggu. Hasil dinilai menggunakan MASI pada 4, dan 8 minggu. Semua pasien menyelesaikan penelitian. Penurunan pegimentasi yang lebih cepat ditemukan pada kombinasi terapi dibandingkan dengan tatalaksana topikal saja selama 4 dan 8 minggu. Efektifitas dipertahankan selama 6 bulan setelah pengamatan.

Tan, Sen, Cha, dan Goh (2016) menilai efek terapi dari AT oral dalam tatalaksana melasma yang kembuh setelah mendapatkan terapi pencerah topikal pada penelitian retrospektif. Pasien yang dipilih mengalami kekambuhan melasma yang diterapi dengan AT oral 250 mg dua kali sehari ditambah kombinasi terapi dari terapi topikal yang sudah ada sebelumnya. Penilaian secara obyektif menggunakan penilaian global dan nilai MASI dilakukan berdasarkan analisis *post hoc* dari rekaman foto oleh 3 dokter independen. Keseluruh 25 pasien diterapi dengan AT untuk periode rata-rata 3,7 bulan (antara 2 – 8 bulan). Rata-rata nilai setelah terapi AT 69% lebih rendah dari pada awal terapi dengan rata-rata waktu pencerahan 1,7 bulan. Waktu pengamatan dilakukan hingga 6 bulan. Namun, 72 % pasien mengalami kekambuhan melasma dalam 2 bulan setelah menghentikan AT, walaupun pasien tetap melanjutkan terapi kombinasi topikal pencerah.

Lee, Thung dan Goh (2016) melakukan analisis retrospektif kepada pasien yang menerima AT oral untuk melasma. Penelitian melibatkan total 561 pasien. Tingkat perbaikan didasarkan pada *Physician Global Assesment*. Lama terapi pada median 4 bulan (antara 0,03 bulan – 22 bulan) dan durasi dari perngamatan pada median 7 bulan (antara 1 – 48 bulan). Dosis diresepkan 250 mg dua kali sehari. 89,7% pasien mengalami perbaikan, 10% tidak berubah, dan 0,4% pasien memburuk. Pasien dengan tanpa riwayat keluarga menderita melasma memiliki respons yang lebih baik dari pada mereka yang memiliki riwayat keluarga melasma. Dari 503 pasien yang mengalami perbaikan, dengan angka kekambuhan 27,2 % dengan median terapi 7 bulan setelah menghentikan terapi AT.

**Terapi kombinasi Asam Traneksamat dengan Laser**

Shin, Park, Og, dan Lee (2013) membuat penelitian prospektif acak kepada 48 orang pasien untuk menilai efektifitas dan keamanan dari Asam Traneksamat oral dikombinasikan dengan laser *low-fluence-*1064-nm *quality-switched neodymium-doped ytrium alumunium garnet* (QSNY) untuk mengobati melasma. Semua pasien diterapi dengan dua sesi laser, dan pasien dalam kelompok terapi kombinasi mengkonsumsi Asam Traneksamat oral selama 8 minggu (AT 125 mg, Asam Askorbat *coated*, 53 mg, 40 mg L-Cysteine, 4 mg kalsium pantotenat, dan 1 mg asam piridoksin hidroklorida)) tiga kali sehari. Dua dermatologis independen mengevaluasi pasien dengan menggunakan mMASI. 23 pasien dalam kelompok yang menerima terapi kombinasi dan 21 pasien dalam kelompok terapi laser saja berhasil mengikuti penelitian sampai selesai. Hasil menunjukkan bahwa pasien yang menerima terapi kombinasi laser dan AT oral mengalami perbaikan yang signifikan dalam berkurangnya nilai mMASI dibandingkan dengan kelompok yang hanya menerima terapi laser saja. Selain itu, jumlah pasien yang mengalami perbaikan lebih dari 50% dan 75% lebih banyak pada kelompok yang menerima terapi kombinasi, dan pasien yang tidak mengalami perbaikan pada 75% di kelompok yang menerima terapi laser saja.

Pada tahun 2013, Cho, Choi, Cho, dan Lee (2013) membuat suatu penelitian terkontrol untuk menilai efektifitas dan keamanan dari AT oral sebagai terapi adjuvan terhadap *Intense Pulse Light* (IPL) dan terapi laser untuk melasma. Penelitian ini melibatkan 51 orang . Pasien dibagi menjadi kelompok A (n=24) yang menerima AT oral 500 mg setiap hari selama terapi IPL dan tiga atau empat kali laser *low fluence* QSNY pada interval 1-2 minggu dan kelompok B (n=27) diterapi hanya dengan laser dan IPL. Pasien sudah mendapatkan AT oral selama paling sedikir 2 bulan (selama terapi) sampai dengan 8 bulan. Penilaian secara MASI termodifikasi dinilai oleh 2 peneliti menggunakan foto digital. Pada setiap kelompok, terdapat perubahan pada mMASI secara bermakna. Penurunan mMASI lebih besar secara bermakna pada kelompok A dibanding kelompok B.

**Asam Traneksamat Topikal**

Tabel 2 merangkum penelitian klinis yang telah dilakukan untuk menilai efektifitas dari AT topikal untuk mengobati melasma. 5 penelitian klinis dengan total 144 pasien dan ukuran sampel yang bervariasi antara 18 hingga 50 pasien telah ditemukan.

**Tabel 2.** Asam Traneksamat topikal sebagai terapi melasma

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Penelitian | Jumlah pasien | Alat menilai | Dosis dan durasi | Kelompok kontrol | Kelompok plasebo | Hasil | Kesimpulan |
| Steiner dkk (2009) | 18 | Foto, MASI, perubahan *colorimetric* | AT krim 3% dua kali sehari atau AT intradermal 0,05 ml (4mg/ml) selama 12 minggu | Ya | Tidak | Dalam kelompok A didapatkan 12,5% perbaikan, perburukan 50% dan tidak ada perubahan 37,5%. Pada kelompok B terdapat 66,7% perbaikan, 11,1 % perburukan dan 22,2% tidak ada perubahan. Terdapat perubahan MASI secara bermakna pada kedua kelompok tanpa adanya perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok | Walaupun penilaian klinis subyektif menunjukkan terapi injeksi lebih unggul, penilaian obyektif keduanya tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik |
| Kanchron Na Ayuthaya dkk (2012) | 23 | Nilai MI dan MASI | AT gel 5% atau bahan pembawa, dua kali sehari selama 12 minggu | Ya | Ya | Nilai MI dan MASI berkurang secara bermakna pada kedua kelompok. Namun pencerahan yang diakibatkan oleh AT tidak lebih unggul dibandingkan dengan bahan pembawa walaupun eritema lebih menonjol pada daerah yang dioleskan AT | Walaupun pencerahan didapatkan, namun tidak ada perbedaan yang bermakna diantara dua kelompok regimen |
| Ebrahimi dkk (2014) | 50 | MASI | Solusio AT 3% topikal atau solisio kombinasi hidrokuinon 3% dan dexamethasone 0,01% dua kali sehari selama 12 minggu | Ya | Tidak | Kecenderungan berkurangnya MASI diamati secara bermakna pada kedua kelompok tanpa adanya perbedaan yang signifikan diantara kedua kelompok Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hal kepuasan investigator dan pasien dalam hal perbaikan melasma di kedua kelompok | AT topikal adalah terapi yang efektif dan aman untuk mengobati melasma |
| Banihashemi dkk (2015) | 30 | MASI | AT liposome atau krim hydroquinone 4% dua kali sehari selama 12 minggu | Ya | Tidak | Rata-rata nilai MASI berkurang bermakna pada kedua kelompok setelah 12 minggu. Pengurangan lebih bermakna diamati pada daerah yang dioleskan liposom AT, walapun secara statistik perbedaannya tidak bermakna | Liposomal AT adalah terapi yang efektif dan aman untuk mengobati melasma |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Kim dkk (2016) | 23 | mMASI |  | Tidak | Tidak | Nilai mMASI terdapat perbaikan bermakna setelah dilihat 22 dari 23 pasien, setelah 12 minggu pengolesan | AT topikal adalah terapi yang efektif untuk mengobati melasma |

Pada tahun 1998, Maeda dan Naganuma (1998) menemukan bahwa setelah pengolesan Asam Traneksamat 2-3% bisa mencegah hiperpigmentasi yang disebabkan oleh pajanan sinar UV pada binatang percobaan. Analisis histologis dari biopsi kulit menunjukkan bahwa jumlah melanin pada lapisan basar pada epidermis yang terpajan sinar UV berkurang secara signifikan pada area yang dioleskan AT topikal.

Steiner dkk melibatkan 18 wanita dengan melasma pada penelitian open label dan secara acak meminta mereka untuk memngoleskan di rumah krim AT 3% dua kali sehari (kelompok A, n=8) atau injeksi intradermal AT 0,05 ml (4mg / ml) dalam jarak 1 cm setiap minggu selama 12 minggu (kelompok B, n=10). Perubahan secara fotografi, dan pengamatan dengan MASI dan penilaian mandiri dilakukan. Penilaian fotografi menunjukkan perbaikan dalam 12,5% dibandingkan 66,7%, perburukan dalam 50% dibandingkan 11,1% dan tidak ada perubahan dalam 37,5% dibandingkan 22,2% untuk kelompok A dibandingkan dengan kelompok B. Untuk penilaian MASI, terdapat perbaikan bermakna tapi tidak ada perbedaan di kedua kelompok. Untuk penilaian mandiri, 37,5% pasien dibandingkan 22,2% di kelompok A dibandingkan dengan kelompok B. Untuk penilaian MASI, terdapat perbaikan secara bermakna di kedua kelompok tanpa adanya perbedaan yang signifikan diantara dua kelompok. Untuk penilaian mandiri, 37,5% pasien diberikan nilai baik, dan 50 % dinilai sangat baik pada kelompok A., sementara di grup B, 66,7% dinilai baik, dan 33,3% dinilai sangat baik. Untuk penilaian secara obyektif, kedua kelompok menunjukkan hasil yang baik tanpa adanya perbedaan yang signifikan diantara kedua kelompok.

Pada tahun 2012, penelitian randomized double blind split-face melibatkan 25 wanita dilakukan oleh Kanechorn Na Ayuthaya, Niumphradit, Manosroi, dan Nakakes (2012), menilai efektifitas dari AT topikal 5% dibandingkan dengan bahan pembawa untuk mengobati Melasma. Pasien dioleskan AT topikal atau bahan pembawa secara blind pada sisi tertentu dari wajah dua kali sehari. Pigmentasi dan eritema diukur menggunakan MASI dan mexameter. 21 pasien berhasil mengikuti penelitian sampai selesai. Baik penilaian secara MASI maupun MI, pasien mengalami perbaikan secara signifikan setelah 12 minggu jika dibandingkan dengan awal terapi. Namun hasil tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik pada kedua sisi. Sebaliknya. EI pada 12 minggu pasca terapi pada sisi yang dioleskan AT topikal 5% lebih tinggi dibandingkan dengan sisi yang hanya dioleskan bahan pembawa. Yang sudah disebutkan sebelumnya, Na dkk (2012) menunjukkan bahwa kombinasi AT topikal dan oral mengurangi pigmentasi epidermal terkair melasma dan memperbaiki perubahan kulit terkait melasma, seperti jumlah pembuluh darah dan peningkatan jumlah sel mast.

Ebrahimi dan Naeini (2014) melakukan penelitian yang melibatkan 50 pasien dengan melasma dalam bentuk penelitian acak double-blind selama 12 minggu, dalam bentu percobaan split-face. Pasien dioleskan AT topikal 3% solusio pada satu sisi dan hidrokuinon % dan deksametason 0,01% pada sisi lainnya, dua kali sehari. MASI dinilai pada awal terapi dan setiap 4 minggu setelahnya. Penilaian mandiri pasien dari melasma dilakukan gradasi menjadi 4 skala: sangat baik jika >75% kecerahan, baik jika 51-75% kecerahan, cukup jika 26-50% kecerahan dan buruk jika 0-25% kecerahan. 39 pasien berhasil mengikuti penelitian sampai selesai. Kecenderungan nilai MASI yang menurun ditunjukkan oleh kedua kelompok tanpa adanya perbedaan yang signifikan. Berdasarkan penilaian mandiri dari pasien, terdapat pencerahan 30% pada sisi yang menggunakan AT dibandingakan 39,4% pada sisi yang menggunakan solusio kombinasi setelah 12 minggu pemakaian (3% vs 6,1% sangat baik, 27,3% vs 33,3 % baik, 30,3% vs 39.4% cukup dan 39,4% vs 21,2 % buruk). Data ini tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan diantara kedua kelompok. Namun efek samping yang ditimbulkan oleh kelompok solusio kombinasi lebih tinggi.

Banihashemi, Zabolinejad, Jaafari, Salehi, dan Jabari (2015) membandingkan efek terapeurik dari AT liposomal dan hidrokuinon konvensional pada melasma. 30 wanita dilibatkan pada percobaan splitface dan berlangsung selama 12 minggu. Pasien secara blind dioleskan AT liposomal 5% dan krim hidrokuinon 4% pada area wajah yang ditentukan dua kali sehari. Pigmentasi kulit diukur menggunakan MASI pada setiap kunjungan secara terpisah pada setiap sisi wajah pada awal percobaan dan setiap bulan sampai 1 bulan setelah masa terapi selesai. 23 pasien berhasil menjalani penelitian sampai selesai. Rata-rata nilai MASI secara bermakna berkurang pada kedua sisi wajah setelah 12 minggu pemakaian. Perbaikan yang lebih dominan diamati pada sisi wajah yang dioleskan liposomal AT, walaupun perbedaannya tidak signifikan pada kedua kelompok.

Kim, Park, Shibata, Fujiwara, dan Kang (2016) meneliti efek dan cara kerja dari AT topikal dalam tatalaksana melasma. 23 pasien dioleskan emulsi AT 2% pada seluruh wajah dua kali sehari dan masker dengan kain yang dicelupkan ke dalam AT 2% tiga kali seminggu selama 12 minggu. Efek klinis dinilai menggunakan mMASI pada awal terapi dan minggu ke 4,8 dan 12, lalu eritama dan pigmentasi kulit dinilai menggunakan chromameter. Nilai mMASI mengalamai perbaikan bermakna pada 22 dari 23 partisipan setelah terapi. Perbaikan juga ditemukan bermakna jika dibandingkan antara awal terapi dan minggu ke 4 dan antara minggu ke 4 dan ke 8. Angka kecerahan meningkat dan angka eritema menurun pada dua lesi dan kulit sekitar lesi yang normal. Penilaian histologis dari biopsi kulit dari 10 pasien menunjukkan penurunan yang bermakna dari jumlah melanin di epidermis. Angka CD31-positif pembuluh darah dan ekspresi faktor pertumbuhan endotel pembuluh darah menurun pada kedua kelompok. Endothelin (ET) 21 ditemukan menurun pada pengolesan AT.

**Terapi Kombinasi Asam Traneksamat Topikal dengan IPL**

Chung, Lee, dan Lee (2015) melakukan penelitian acak *split-face* pada 15 wanita yang menerima 4 sesi terapi IPL setiap bulan pada kedua sisi wajah. AT 2% ropikal atau bahan pembawa dioleskan secara acak pada sisi yang ditentukan selama dan setelah terapi IPL. Pasien diamati selama 12 minggu setelah terapi IPL terakhir. Nilai MI dan mMASI ditentukan. Diantara 13 pasien yang menyelesaikan penelitian, rata-rata MI dan mMASI menurun secara signifikan dari awa terapi dibandingkan 12 minggu pasca terapi setelah sesi IPL yang terakhir pada sisi yang dioleskan AT tapi tidak terjadi pada sisi yang dioleskan bahan pembawa. Efektifitas dari AT topikal untuk mencegah pigmentasi berulang setelah 12 minggu setelah sesi terakir IPL juga menunjukkan perubahan yang bermakna secara statistik pada sisi yang dioleskan AT.

**Kombinasi Mikroijeksi Asam Traneksamat dan Microneedling**

Ditemukan 4 penelitian yang melibatkan total 238 pasien dan ukuran sampel bervariasi antara 18 sampai 100 pasien untuk menilai apakah ada manfaat dari mikroinjeksi AT atau microneedling terhadap melasma..

Pada tahun 2006, Lee dkk melakukan penelitian prospective open label untuk menilai efektifitas dari mikroinjeksi terlokalisir dengan menggunakan AT sebagai tatalaksana melasma. Sebanuak 100 wanita mengikuti penelitian ini dan 0,05 ml AT (4 mg / ml) disuntikkan secara intradermal dengan jarak masing-masing 1 cm. Hal ini diulangi setiap minggu selama 12 minggu. Nilai MASI dinilai pada awal terapi dan saat 4,8, dan 12 minggu. Diantara 85 pasien yang berhasil mengikuti penelitian sampai selesai. Penurunan secara bermakna pada nilai rata-rata MASI dari awal terapi ke 8 dan 12 minggu dapat ditemukan. Perbaikan setelah 4 minggu diamati lebih cepat dibandingkan yang diamati pada 4 minggu pertama. Menurut pengamatan mandiri pasien, 9,4% memberikan penilaian baik (51 sampai 75% pencerahan), 76,5 % cukup (26 sampai 50% pencerahan) dan 14,1 % buruk (0 sampai 25 % pencerahan).

Seperti yang sudah disebutkan sebelumnya, Steiner dkk membandingkan efektifitas AT topikal 3% dengan injeksi AT intradermal terhadap 18 wanita dengan melasma. Berdasarkan MASI dan penilaian colorimetric, kedua kelompok menunjukkan perbaikan melasma yang bermakna dengan tidak adanya perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok yang diuji.

Li dkk (2010) menggunakan AT intradermal (5 mg / ml) pada binantang percobaan, yang telah terpapar sinar UVB selama 1 bulan. Penyuntikan dilakukan setiap hari selama 1 bulan setelahnya. Peneliti menemukan bahwa lapisan basar dari epidermis yang terpapar tidak mengalami penurunan melanosit, namun terjadi penurunan jumlah melanin yang bermakna.

Budamakuntla dkk (2013) pada penelitian prospective open-label secara acak melakukan percobaan pada 60 pasien dengan menyuntikkan AT mikroinjeksi (4mg / ml) atau AT dengan microneeddling (4mg / ml). Tindakan dilakukan tiga kali dalam sebulan (0, 4 dan 8 minggu) dan pengamatan untuk 3 bulan setelahnya. Nilai MASI dan penilaian pasien secara umum dilakukan setiap satu bulan. Pada kelompok dengan mikroinjeksi, terdapat 36,72 % perbaikan MASI dibandingkan dengan 44,41% kelompok pasien dengan microneedling pada akhir kunjungan ketiga. Tidak ada perbedaan bermakna pada rata-rata nilai MASI diantara kedua kelompok. Enam pasien (26,09%) pada kelompok mikroinjeksi, dibandingkan dengan 12 pasien (41,38%) pada kelompok microneedling, mengalami perbaikan lebih dari 50% pencerahan. Nilai ini menunjukkan perbaikan yang bermakna pada pasien yang diterapi menggunakan microneedling dibandingkan dengan mikroinjeksi walaupun perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik.

Elfar dan El-Maghraby (2015) melakukan percobaan pada 60 wanita pada percobaan klinis untuk membandingkan efektifitas dari penyuntikan AT ingtradermal (n 5 20), krim silymarin topikal (n 5 20) dan pengelupasan dengan asam glikolik 50% (n 5 20) pada tatalaksana melasma. AT disuntukkan secara intradermal 0,05 ml (4mg / ml) ke lesi melasma dengan jarak 1 cm setiap minggu selama 12 minggu. Pasien kemudian diamati setiap bulan selama 4 bulan setelah sesi terakhir penyuntukan. Efektifitas klinis dibuat kategori berdasarkan penurunan nilai mMASI ke dalam 5 tingkat, istimewa (jika > 75%), sangat baik (50 – 75%), baik (25-50%), buruk (jika < 25%) dan tidak ada perbaikan. Penyuntikan terlokalisir mikroinjeksi dari AT mengurangi mMASI seara bermakna jika dibandingkan antara awal terapi sampai akhir terapi, namun hal ini kurang efektif jika dibandingkan pengolesan krin silymarin dan peeling asanm glikolat. Respon baik ditunjukkan oleh 8 pasien (50%), respon buruk ditunjukkan oleh 8 pasien (40%) dan tidak ada respon oleh 4 pasien (20%) ditunjukkan oleh kelompok yang menerima terapi dengan AT.

**Diskusi**

AT (oral, topikal, atau intralesi) dapat digunakan untuk tatalaksana melasma. Pada terapi oral, obat ini bisa digunakan pada rentang dosis antara 500 hingga 1.500 mg dibagi menjadi dua atau tiga dosis terbagi, jauh lebih rendah dari pada dosis yang biasa digunakan untuk perdarahan berlebih. Lama terapi bervariasi dari berbagai penelitian, dari mulai 1 bulan hingga 6 bulan. Biasanya 1 bulan setelah terapi perbaikan hiperpigmentasi dapat dilihat. Oral AT telah digunakan sebagai terapi tunggal atau sebagai terapi adjuvan dari terapi topikal lain seperti IPL dan laser. Namun, karena kurangnya kelompok plasebo pada semua penelitian dan kurangnya kelompok kontrol pada penelitan-penelitan tersebut, seperti yang ditunjukkan oleh Tabel 1, penelitian klinis lebih lanjut perlu dilakukan untuk memperjelas peran dari oral AT pada tatalaksana melasma. AT oral biasanya ditoleransi dengan baik dan efek samping yang umum dijumpai meliputi keluhan gastrointestinal dan siklus menstrusi yang tidak teratur (Aamir & Naseem, 2014; Karn et al.,2012; Lee et al., 2016; Wu et al., 2012). Potensi efek samping yang serius seperti Deep Vein Trombosis, Edema Paru berat dan infark miokard akut sangat jarang dijumpai dengan penggunaan AT dosis rendah yang digunakan pada terapi melasma (Lee dkk, 2016).

Formula topikal AT yang telah digunakan meliputi emulsi 2%, krim 3%, solusio 5% dan liposomal krim 5%. Pada enam penelitian, hanya satu yang tidak menunjukkan efek secara signifikan dari AT topikal untuk tatalaksana melasma/ Namun, hal ini mungkin diakibatkan dari kecilnya sampel dari penelitian ini atau efek dari pelindung sinar matahari dari melasma pada penelitian ini menghasilkan angka yang secara statistik tidak bermakna antara AT dan bahan pembawa. Aplikasi topikal dari AT menunjukkan efektif seperti yang ditunjukkan oleh hidrokuinon topikal tunggal, atau hidrokuinon topikal ditambah dengan dexamethasone dan injeksi AT intradermal. Walaupun AT topikal ditolerir dengan baik dan tidak ada efek samping yang serius yang pernah dilaporkan, penelitian klinis lebih lanjut diperlukan untuk menentukan peran dari AT topikal dalam tatalaksana melasma. Hanya satu dari penelitian klinis dengan besar sampel kecil menunjukkan efek yang baik dari penambahan AT topikal sebagai terapi tambahan dari IPL untuk tatalaksana melasma.

Mikroinjeksi dan juga AT microneedling tampaknya efektif untuk tatalaksana melasma. Dengan tidak ditemukan efeksamping serius selain ketidak nyamanan yang terlokalisir, sensasi terbakar dari eritema yang dilaporkan kebanyakan bersifat sementara. Walaupun beberapa penelitian telah dilaporkan, penelitian acak terkontrol dan pengamatan jangka panjang masih diperlukan di masa depan. Lebih jauh lagi, seperti yang telah diulang beberapa kali dalam tinjauan ini, penelitian ini tidak menggunakan kelompok kontrol positif dan negatif.

Telah dibacakan pada tanggal 8 Maret 2018

Moderator

Dr. Buwono Puruhito, SpKK, FINSDV