

BUKU REFERENSI

AGEN PEMUTIH KULIT (*SKIN WHITENING*) PADA KELAINAN HIPERPIGMENTASI KULIT



EDITOR :

Dr. YF Rahmat Sugianto, Sp.KK, FINSDV, FAADV
Dr. Holy Ametati, Sp.KK, FINSDV, FAADV
Dr. Galih Sari Damayanti, Sp.KK, FINSDV
Dr. Elva Kadarhadi

Penerbit :
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

BUKU REFERENSI :

AGEN PEMUTIH KULIT (*SKIN WHITENING*) PADA KELAINAN HIPERPIGMENTASI KULIT

Editor :

Dr. Y.F. Rahmat Sugianto, Sp.KK, FINSDV, FAADV

Dr. Holy Ametati, Sp.KK, FINSDV, FAADV

Dr. Galih Sari Damayanti, Sp.KK

Dr. Elva Kadarhadi

ISBN :

Cetakan pertama : April 2022

Diterbitkan oleh :

RSUP Dr. Kariadi Semarang

Semarang

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat kuasa dan rahmat-Nya kami dapat menyelesaikan penyusunan buku referensi Agen Pemutih Kulit (*Skin Whitening*) pada Kelainan Hiperpigmentasi Kulit.

Penyusunan buku referensi ini bertujuan untuk menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai agen pemutih kulit, sekaligus dapat mengetahui mekanisme kerja dan memahami dalam penggunaannya dalam praktik klinis.

Buku ini ditujukan baik untuk mahasiswa fakultas kedokteran, dokter umum, maupun dokter spesialis kulit dan kelamin agar lebih mudah memahami penggunaan agen pemutih kulit, khususnya pada kelainan hiperpigmentasi kulit dalam praktik sehari-hari. Penyusun mengharapkan melalui buku ini agar dapat menjadi sarana untuk menambah wawasan dari beberapa agen pemutih yang sering ditemukan pada produk kecantikan sekaligus kosmetika medis.

Ucapan terima kasih turut kami sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan buku ini. Besar harapan kami bahwa buku panduan ini dapat memberikan kontribusi dalam memajukan bagian dermatologi dan venereologi seluruh fakultas kedokteran di Indonesia. Penyusun menyadari bahwa buku panduan ini masih belum sempurna, sehingga kami mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan buku ini selanjutnya.

Semarang, April 2022

Penyusun

DAFTAR ISI

| | |
|--------------------------------------------------------------|----------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| KATA PENGANTAR | ii |
| DAFTAR ISI | iii |
| DAFTAR SINGKATAN | v |
| DAFTAR TABEL..... | vii |
| DAFTAR GAMBAR | viii |
| BAB I. PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1. Latar Belakang | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah | 2 |
| 1.3. Tujuan Penulisan | 2 |
| 1.3.1. Tujuan Umum | 2 |
| 1.3.2. Tujuan Khusus | 2 |
| 1.4. Manfaat Penulisan..... | 3 |
| 1.4.1. Manfaat terhadap Pendidikan dan Ilmu Pengetahuan..... | 3 |
| 1.4.2. Manfaat terhadap Pelayanan Kesehatan | 3 |
| 1.4.3. Manfaat terhadap Informasi Masyarakat | 3 |
| BAB II. TINJAUAN PUSTAKA | 4 |
| 2.1. Pigmentasi pada Kulit | 4 |
| 2.1.1 Embriogenesis Melanosit | 4 |
| 2.1.2. Biosintesis Melanin dan Melanogenesis | 4 |
| 2.1.3. Warna Kulit pada Manusia | 6 |
| 2.1.4. Kelainan Hiperpigmentasi pada Kulit..... | 9 |
| 2.1.4.1. Melasma | 10 |
| 2.1.4.2. Okronosis | 15 |
| 2.1.4.3. Hiperpigmentasi pasca inflamasi (HPI) | 17 |
| 2.1.4.4. Nevus Hori | 19 |
| 2.1.4.5. Lentigo Solaris | 20 |
| 2.1.4.6. Efelid (<i>freckles</i>) | 22 |
| 2.2. Agen Pemutih dan Pencerah Kulit | 24 |
| 2.2.1. Kulit Putih dan Cerah sebagai Konsep Kecantikan | 24 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.2. Jenis Agen Pemutih Kulit (<i>Skin Whitening</i>) serta Mekanisme Kerjanya | 25 |
| 2.2.2.1. Hidrokuinon | 27 |
| 2.2.2.2. Arbutin dan Deoksiarbutin | 30 |
| 2.2.2.3. Asam Kojik | 32 |
| 2.2.2.4. Asam Azeleat (<i>Asam Azelaic/ AA</i>) | 33 |
| 2.2.2.5. Glutation | 34 |
| 2.2.2.6. Mekuinol | 36 |
| 2.2.2.7. Formula Kligman | 37 |
| 2.2.2.8. Asam Traneksamat | 38 |
| 2.2.2.9. Sisteamin | 43 |
| 2.2.2.10. Asam Retinoat, Tretinoïn, Vitamin A | 46 |
| 2.2.2.11. Niasinamid | 48 |
| 2.2.2.12. Vitamin C | 49 |
| 2.2.2.13. Vitamin E | 51 |
| 2.2.2.14. Agen Pemutih dari Bahan Alami | 51 |
| 2.2.2.14.1. Aloesin | 52 |
| 2.2.2.14.2. Ekstrak <i>Licorice</i> | 52 |
| 2.2.2.14.3. Flavonoid | 53 |
| 2.2.2.14.4. Polifenol | 53 |
| 2.2.2.13.5. Ginseng dan Gingko | 54 |
| 2.2.3. Aspek Keamanan dalam Penggunaan Agen Pemutih Kulit (<i>Skin Whitening</i>) | 54 |
| 2.2.4. Aspek Keamanan Produk Pemutih Kulit pada Ibu Hamil | 56 |
| 2.2.5. Perkembangan Terkini dalam Tatalaksana Hiperpigmentasi pada Kulit | 58 |
| 2.2.5.1. <i>Stem cell</i> pada Tatalaksana Hiperpigmentasi Kulit | 58 |
| 2.2.5.2. <i>Platelet-rich Plasma</i> pada Tatalaksana Hiperpigmentasi Kulit | 60 |
| BAB III. KESIMPULAN | 61 |
| DAFTAR PUSTAKA | 62 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| AA | : <i>azelaic acid</i> atau asam azeleat |
| AA | : asam arakidonat |
| AAD | : <i>American Academy of Dermatologists</i> |
| ABNOM | : <i>acquired bilateral nevus of Ota-like macules</i> |
| AD | : agen depigmentasi |
| AHA | : <i>alpha hydroxy acid</i> atau asam alfa-hidroksi |
| ASC | : <i>adipose tissue-derived mesenchymal stem/ stromal cells</i> |
| AT | : asam traneksamat |
| cAMP | : <i>cyclic adenosine monophosphate</i> |
| Cu ⁺ | : <i>cuprum</i> atau tembaga |
| DHI | : <i>5,6-dihydroxyindole</i> atau 5,6-dihidroksiindol |
| DHICA | : <i>5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid</i> atau 5,6-dihidroksiindol-2 asam karboksilat |
| DNA | : <i>deoxyribonucleic acid</i> |
| DOPA | : <i>dihydroxyphenylalanine</i> atau dihidroksifenilalanin |
| DQ | : <i>dopaquinone</i> atau dopakuinon |
| FDA | : <i>food and drug administration</i> |
| FGF | : <i>fibroblast growth factor</i> |
| GSH | : glutation tereduksi |
| GSSG | : glutation teroksidasi |
| HPI | : hiperpigmentasi pasca inflamasi |
| HQ | : <i>1,4-dihydroxybenzene, hydroquinone</i> atau hidrokuinon |
| IPL | : <i>intense-pulsed light</i> |
| L-DOPA | : <i>3,4 dihydroxyphenylalanine</i> |
| MAP | : <i>magnesium-l-ascorbyl-2-phosphate</i> |
| MAS | : <i>Melasma Area and Severity Index</i> |
| MSC | : <i>melanocyte stem cells</i> |
| MSH | : <i>melanocyte-stimulating hormone</i> |
| NAD | : <i>nicotinamide adenin dinucleotide</i> |

| | |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|
| NADP | : <i>nicotinamide dinucleotide phosphatase</i> |
| OCA | : <i>oculocutaneous albinism</i> |
| OTC | : <i>over the counter</i> |
| p65 | : <i>protein 65</i> |
| PA | : plasminogen |
| PAR-2 | : <i>protease activated receptor</i> |
| PaSSO ₃ Ca | : <i>Calcium pantetheine-S-sulfonate</i> |
| PC2 | : <i>prohormon convertase</i> |
| PGE2 | : prostaglandin E2 |
| PMOC | : proopiomelanokortin |
| RNA | : <i>ribonucleic acid</i> |
| SCCS | : <i>The Scientific Committee on Consumer Safety</i> |
| Sc-uPA | : <i>single chain urokinase plasminogen</i> |
| SCF | : <i>stem cell factor</i> |
| SPF | : <i>sun-protection factor</i> |
| TCA | : <i>trichloroacetic acid</i> atau asam trikloroasetat |
| TCC | : <i>triple combination therapy</i> |
| UV | : sinar ultraviolet |
| UVA | : sinar ultraviolet A |
| UVB | : sinar ultraviolet B |
| VC | : vitamin C |

DAFTAR TABEL

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 1. Klasifikasi tipe kulit Fitzpatrick | 7 |
| Tabel 2. Perbedaan mengenai lentigo dan efelid | 23 |
| Tabel 3. Klasifikasi agen depigmentasi dan mekanisme kerjanya | 26 |
| Tabel 4. Jenis pemutih kulit, cara pemakaian, serta efek samping | 55 |
| Tabel 5. Penyerapan produk pemutih topikal | 58 |

DAFTAR GAMBAR

| | | |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 1. | Jalur melanogenesis..... | 5 |
| Gambar 2. | Hubungan melanosit dengan keratinosit | 6 |
| Gambar 3. | Variasi melanosom dalam membedakan warna kulit..... | 9 |
| Gambar 4. | Pola distribusi lesi melasma | 10 |
| Gambar 5. | Gambaran klinis melasma | 11 |
| Gambar 6. | Penghitungan skor MASI | 13 |
| Gambar 7. | Gambaran klinis okronosis | 16 |
| Gambar 8. | Gambaran histopatologi pada okronosis | 16 |
| Gambar 9. | Gambaran klinis lesi hiperpigmentasi pasca inflamasi | 18 |
| Gambar 10. | Gambaran klinis nevus Hori | 20 |
| Gambar 11. | Gambaran klinis lentigo solaris | 21 |
| Gambar 12. | Gambaran klinis efelid (<i>freckles</i>) | 22 |
| Gambar 13. | Gambar skematis perbedaan efelid dan lentigo solaris | 23 |
| Gambar 14. | Mekanisme kerja dari asam traneksamat | 39 |
| Gambar 15. | Perbandingan klinis melasma dengan <i>split face</i> penggunaan AT dibanding HQ dan deksametason topikal | 41 |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dewasa ini masyarakat semakin membutuhkan kosmetik pencerah kulit untuk menunjang penampilan sehari-hari.¹ Bagi kebanyakan wanita, peran warna kulit dalam kehidupan sehari-hari sangatlah penting. Sebagian besar masyarakat yang menganggap kulit putih dan cerah merupakan daya tarik seseorang, bahkan efek sosiopsikologis individu terhadap kulit yang putih sangat signifikan, melebihi penilaian terhadap fungsi biologis kulit itu sendiri sehingga dapat menyebabkan masalah kosmetik yang terkait dengan kepercayaan diri dan kualitas hidup seseorang.²

Secara historis konsep kecantikan telah dimulai sejak berabad-abad, yang mana kulit yang berwarna putih dan cerah selalu dianggap lebih menarik serta menjadi simbol keunggulan serta peringkat sosial yang lebih tinggi. Wanita yang tinggal di Asia terobsesi memiliki kulit berwarna putih, sehingga produk kosmetik pemutih kulit sangat diminati di seluruh Asia dan memiliki permintaan pasar yang tinggi.^{2,3} Kosmetik pemutih kulit digunakan untuk memperbaiki hiperpigmentasi atau warna kulit yang lebih gelap daripada warna normal, dapat berupa melasma, *freckles*, hiperpigmentasi pasca inflamasi atau proses penuaan.¹

Warna kulit pada populasi masyarakat dunia sangat bervariasi, namun pada populasi Asia dan kulit berwarna memiliki kecenderungan lebih mudah mengalami kelainan pigmentasi.⁴ Kasus hiperpigmentasi merupakan masalah kulit yang sering dijumpai di masyarakat. Sekitar 40-50% perempuan serta 20-40% laki-laki, usia 24 sampai 29 tahun pernah mengalami hiperpigmentasi. Prevalensi kasus hiperpigmentasi pada perempuan dewasa sekitar 70% dan laki-laki dewasa sekitar 60%. Kasus hiperpigmentasi berupa efelid, lentigo, dan melasma lebih banyak ditemukan pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki pada rentang usia 30 tahun atau lebih, dan masih menjadi masalah kulit sampai melewati usia dewasa.¹

Saat ini sudah banyak ditemukan agen pemutih kulit yang tersedia, baik secara topikal, oral, maupun sediaan intravena untuk memutihkan atau mencerahkan serta mengatasi masalah hiperpigmentasi.² Agen pemutih dan pencerah pada kulit merupakan produk dengan kandungan bahan aktif yang dapat menekan produksi melanin atau menghambat melanin yang sudah terbentuk sehingga memberikan gambaran warna kulit yang lebih putih sekaligus cerah.⁵ Beberapa jenis agen pemutih dan pencerah kulit diantaranya adalah hidrokuinon, asam kojik, tretinoin, niasinamid, arbutin, asam traneksamat, sisteamin, vitamin C, dan glutation.⁶ Dalam buku referensi ini akan dibahas lebih lanjut mengenai berbagai macam agen pemutih dan pencerah kulit dan mekanisme kerjanya.

1.2. Rumusan Masalah

- Apakah yang dimaksud dengan agen pemutih kulit (*skin whitening*)?
- Bagaimana mekanisme kerja agen pemutih kulit (*skin whitening*)?

1.3. Tujuan Penulisan

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan penulisan buku referensi ini adalah untuk mengetahui dan memahami ulasan terkini mengenai agen pemutih kulit, serta mekanisme kerjanya secara komprehensif.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus penulisan buku referensi ini adalah untuk mengetahui dan memahami:

- Mekanisme proses melanogenesis dan kelainan hiperpigmentasi.
- Mekanisme kerja masing-masing agen pemutih kulit (*skin whitening*).
- Jenis-jenis agen pemutih kulit (*skin whitening*), baik secara topikal, oral, maupun intravena yang tersedia

1.4. Manfaat Penulisan

1.4.1. Manfaat terhadap Pendidikan dan Ilmu Pengetahuan

Melalui penulisan buku referensi ini, diharapkan dokter spesialis kulit dan kelamin dapat menambah pengetahuan tentang berbagai agen pemutih kulit (*skin whitening*).

1.4.2. Manfaat terhadap Pelayanan Kesehatan

Penulisan buku referensi ini diharapkan mampu menjadi sarana tambahan ilmu bagi klinisi dan tenaga medis untuk dapat memilih agen pemutih kulit (*skin whitening*) pada praktik dermatologi sehari-hari.

1.4.3. Manfaat terhadap Informasi Masyarakat

Penulisan buku referensi ini diharapkan mampu menjadi sarana informasi bagi masyarakat mengenai berbagai agen pemutih kulit (*skin whitening*) dan mewaspadai bahaya penggunaannya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pigmentasi pada Kulit

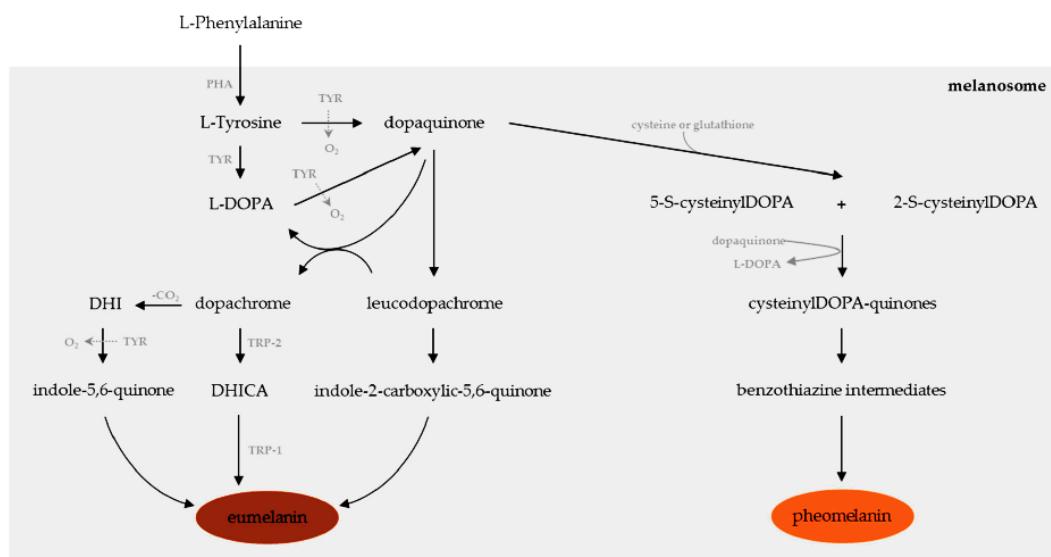
2.1.1 Embriogenesis Melanosit

Proses pigmentasi baik pada kulit, rambut, maupun mata dipengaruhi oleh fungsi melanosit, yakni memiliki hubungan dengan proses sintesis dan distribusi pigmen melanin.³ Melanin disintesis oleh berbagai protein dalam melanogenesis dan merupakan proses yang panjang. Jalur melanogenesis dimulai dari melanosit, yaitu sel yang berasal dari kista neuralis (*neural crest*) vertebra, dan selama proses embriogenesis sel-sel prekursor melanoblas akan bermigrasi melalui jalur dorsolateral ke mesenkim untuk mencapai beberapa tempat target utama, yaitu epidermis dan folikel rambut. Selain ke epidermis, migrasi sel melanosit juga menuju ke mata, telinga bagian dalam dan leptomeningen. Pada organ mata, melanosit bermigrasi terutama ke uvea, koroid dan badan siliaris, sedangkan pada telinga bagian dalam banyak terdapat di koklea. Penyimpangan dalam melanogenesis akan menimbulkan beberapa kelainan, misalnya *oculocutaneous albinism* (OCA), yaitu kelainan genodermatosis karena tidak ada atau kurangnya tyrosinase sehingga terjadi dilusi pigmen yang bermanifestasi pada warna kulit, mata dan rambut. Namun jika terjadi penyimpangan pada leptomeningen, maka akan berkembang menjadi nevus Ota dan nevus melanositik kongenital multipel.⁷

2.1.2. Biosintesis Melanin dan Melanogenesis

Sintesis melanin berlangsung di dalam melanosom, yaitu organel khusus pada melanosit. Melanosit merupakan sel berdendrit, terletak di lapisan basal epidermis, dan dendritnya dapat mencapai pertengahan lapisan epidermis. Proses pigmentasi pada kulit terjadi melalui dua tahap, yaitu sintesis melanin di dalam melanosom dan transfer melanosom yang sudah dipenuhi melanin ke keratinosit epidermis di sekitar melanosit. Sintesis melanin terjadi melalui berbagai tahap proses katalitik yang diawali dengan oksidasi asam amino L-tirosin menjadi 3,4

dihydroxyphenylalanine (L-DOPA), yang kemudian dioksidasi menjadi DOPA-kuinon. Keduanya dikatalisis oleh enzim tirosinase. Pada tahap selanjutnya tirosinase juga mengubah *5,6-dihydroxyindole* (DHI) menjadi *indole-5,6-quinone*, dengan hasil akhir berupa melanin berwarna hitam. Dengan demikian tirosinase merupakan enzim kunci untuk sintesis melanin karena mampu mengkatalisis tiga reaksi berbeda dalam satu jalur biokimia biosintesis melanin.^{8,9}

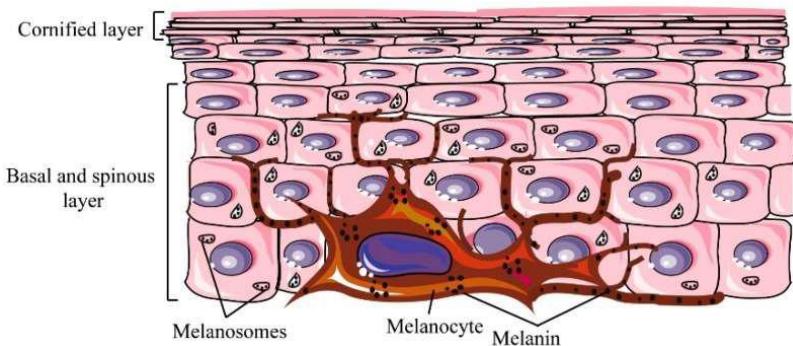


Keterangan: Tyr:tyrosinase; L-DOPA:*L-3,4-dihydroxyphenylalanine*; DHICA:*5,6-dihydroxyindole-2 carboxylic acid*; DHI: *5,6-dihydroxyindole*

Gambar 1. Jalur melanogenesis.
Diambil dari kepustakaan no. 3,9

Melanin terbagi atas dua jenis, yakni eumelanin yang menghasilkan warna coklat kehitaman dan feomelanin yang berwarna kuning kemerahan. Proses biosintesis melanin baik eumelanin maupun feomelanin memerlukan enzim yang merupakan prekursor inisiasi tirosin, yaitu tirosinase. Enzim tirosinase bergantung pada tembaga (Cu⁺) dan berperan dalam proses awal katalisis untuk mengkonversi tirosin menjadi L-3,4-dihidroksifenilalanin (DOPA) dan selanjutnya teroksidasi menjadi DOPA-kuinon (DQ). Sistein selanjutnya akan mengubah DQ menjadi sisteinil DOPA dan akan teroksidasi, juga terpolimerisasi menjadi feomelanin yang berwarna kuning kemerahan dan merupakan melanin yang larut. Jika tidak ada senyawa tiol (sistein dan glutation atau tioredoksin), DQ akan langsung menjadi DOPAchrome yang berwarna coklat kehitaman.^{8,9}

Rasio antara eumelanin dengan feomelanin yang lebih tinggi ditemukan pada individu dengan tipe kulit Fitzpatrick IV dan V dibandingkan pada tipe I dan II. Feomelanin lebih banyak terdapat pada orang yang berambut merah, sedangkan eumelanin terdapat pada orang dengan warna rambut selain merah.⁷ Melanosit yang berbentuk dendritik terletak di lapisan basal kulit dan memproduksi melanin. Melanin yang sudah terbentuk di dalam melanosom selanjutnya akan ditransfer ke keratinosit melalui dendrit-dendrit melanosit (Gambar 2).^{3,7}



Gambar 2. Hubungan melanosit dengan keratinosit.

Melanosit yang berbentuk dendritik terletak di lapisan basal kulit dan memproduksi melanin. Melanin yang sudah terbentuk di dalam melanosom selanjutnya akan ditransfer ke keratinosit melalui dendrit-dendrit melanosit. Diambil dari kepustakaan no.3

Melanosit terletak di stratum basalis pada lapisan epidermis. Di lapisan tersebut melanosit akan membentuk unit melanin epidermis, yaitu satu sel melanosit akan berkaitan dengan 30-40 keratinosit. Pada kulit terdapat kurang lebih 1.200 melanosit per mm². Jumlah ini tergantung pada ras atau suku bangsa.⁷

2.1.3. Warna Kulit pada Manusia

Warna kulit normal merupakan gabungan dari 4 biokrom, yaitu hemoglobin tereduksi, oksihemoglobin, karotenoid, dan melanin. Jumlah total pigmen melanin menjadi penentu utama warna kulit.¹⁰ Warna kulit pada manusia merupakan variasi fenotipik manusia yang paling terlihat. Warna kulit manusia ditentukan terutama oleh jenis dan jumlah melanin yang disintesis dalam melanosom serta pola distribusi melanosom dalam melanosit.¹¹ Variasi terhadap jumlah dan distribusi melanin kulit menjadi dasar adanya 3 warna kulit sesuai ras, yaitu hitam, coklat, dan putih.¹⁰ Kulit berwarna digambarkan sebagai individu dengan peningkatan

jumlah pigmen epidermal dan kulit yang lebih gelap. Kelompok pasien ini memiliki perhatian yang unik dan prosedur yang khusus terhadap kosmetik. Pengobatan kulit berwarna berbeda dengan kulit lainnya. Kulit berwarna tampak pada orang Afrika, Hispanik, Asia, dan keturunan Asia Tenggara.¹²

Sistem penentuan warna dan tipe kulit Fitzpatrick telah berkembang untuk menggambarkan warna kulit pasien, seperti pada Tabel 1 berikut.¹³ Klasifikasi tipe kulit Fitzpatrick saat ini menyatakan enam tipe kulit berbeda, warna kulit, dan reaksi terhadap paparan matahari yaitu sangat terang (tipe kulit I) hingga sangat gelap (tipe kulit VI). Kulit berwarna paling sering ditentukan sebagai fototipe kulit Fitzpatrick IV hingga VI. Tipe kulit tersebut mudah kecokelatan dan jarang atau tidak pernah terbakar.¹²

Tabel 1. Klasifikasi tipe kulit Fitzpatrick. Diambil dari kepustakaan no.13

| Tipe Kulit | Kulit/ Rambut/ Warna Mata | Karakteristik |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| I | Putih; sangat cerah; rambut merah atau pirang; mata biru; <i>freckles</i> | Selalu terbakar, tidak pernah <i>tanning</i> |
| II | Putih; cerah; rambut merah atau pirang; mata biru, hijau, coklat <i>hazel</i> | Biasanya terbakar, sulit <i>tanning</i> |
| III | Putih krem, terang; segala warna | Kadang terbakar, <i>tanning</i> bertahap |
| IV | Coklat; tipe kulit Mediterania/ Kaukasia | Jarang terbakar, mudah <i>tanning</i> |
| V | Coklat tua; kulit Timur Tengah | Sangat jarang terbakar, sangat mudah <i>tanning</i> |
| VI | Hitam | Tidak pernah terbakar, sangat mudah <i>tanning</i> |

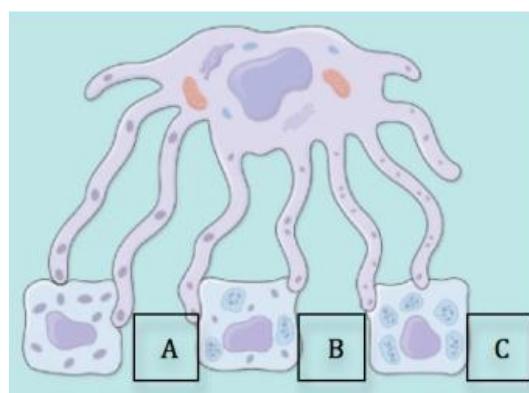
Kulit berwarna merupakan hasil dari spektrum cahaya yang diabsorpsi dan direfleksi oleh kromofor di kulit. Keadaan itu sangat ditentukan oleh jumlah melanin, tipe (rasio eumelanin hitam/ cokelat hingga feomelanin merah/ kuning), distribusi intraseluler, dan lokasi dalam lapisan kulit. Jumlah melanosit di kulit sama diantara semua individu. Pigmen vaskuler oksihemoglobin dan deoksihemiglobin juga berperan bersama aliran darah kapiler, pigmen makanan karoten, likopen, kolagen, spektrum cahaya, refleksi, refraksi, absorpsi cahaya oleh kulit, ketebalan stratum korneum, dan epidermis. Faktor endokrin, inflamasi, neural, dan farmakologik juga berpengaruh pada warna kulit.¹²

Pigmentasi pada kulit ditentukan oleh berbagai proses fisiologis yang terjadi pada berbagai tahap:³

- a. Perkembangan melanosit
- b. Kepadatan melanosit
- c. Ekspresi penggabungan melanosom secara enzimatik dan struktural
- d. Sintesis melanin
- e. Transportasi melanosom ke dendrit
- f. Transfer melanosom ke keratinosit
- g. Distribusi melanin di lapisan supra basal kulit

Perbedaan warna pada setiap ras terletak pada susunan dendrit melanosit dan intensitas melanogenesis. Ukuran unit melanin epidermis hampir sama pada semua ras, tetapi bervariasi pada setiap area tubuh.⁷ Jumlah sel melanosit pada kulit manusia sama namun jumlah, ukuran, dan pola melanosom yang didistribusikan ke keratin yang bervariasi. Pada individu dengan warna kulit cerah, ukuran melanosom lebih kecil dan berada di antara keratinosit dalam satu kelompok, sedangkan pada individu yang berkulit lebih gelap, melanosom lebih besar, berwarna gelap dan tersebar secara individual. Terdapat dua jenis melanin, yaitu eumelanin (warna coklat kehitaman) yang banyak ditemui pada ras kulit hitam (misalnya ras Negroid) dan feomelanin (warna kuning kemerahan) yang ditemui pada ras kulit putih.¹⁰

Ukuran dan distribusi melanosom bervariasi pada kulit dengan warna yang berbeda (Gambar 3).¹²



Gambar 3. Variasi melanosom dalam membedakan warna kulit.
(A) Pada ras kulit hitam memiliki ukuran melanosom besar elips tersebar satu persatu. (C) Pada ras kulit putih menunjukkan melanosom bulat berkelompok dalam membran, dan (B) Pada kulit orang Asia memiliki kombinasi keduanya. Diambil dari kepustakaan no.12

Pada individu keturunan Afrika, melanosom biasanya besar dan tersebar merata di keratinosit. Pada individu kulit putih, melanosom lebih kecil dan berkelompok dalam membran. Pada kulit orang Asia ditemukan kombinasi melanosom individual dan berkelompok. Melanin juga dapat didegradasi lebih pelan di kulit berwarna. Peningkatan melanin menyebabkan fotoproteksi natural yang lebih tinggi, disebabkan oleh absorpsi yang lebih besar dari foton UV. Peningkatan melanin tersebut meningkatkan risiko kelainan pigmen termasuk hipopigmentasi atau hiperpigmentasi sebagai hasil dari respon fisiologik dari trauma atau inflamasi.¹²

2.1.4. Kelainan Hiperpigmentasi pada Kulit

Bertambahnya melanin di kulit menyebabkan satu keadaan yang disebut sebagai hiperpigmentasi atau hipermelanosis. Peningkatan jumlah melanin ini dapat generalisata ataupun lokalisata. Hipermelanosis dapat disebabkan oleh peningkatan jumlah melanosit pada epidermis atau akibat peningkatan konsentrasi pigmen melanin. Kelainan kulit hiperpigmentasi yang sering dijumpai, contohnya melasma, efelid, dan hiperpigmentasi pasca inflamasi.¹⁰

Berdasarkan patofisiologinya, terdapat dua jenis hipermelanosis: a) Peningkatan jumlah melanosit di epidermis sehingga jumlah melanin meningkat (hipermelanosis melanositik). Contohnya lentigo, hiperpigmentasi akibat radiasi ultraviolet. b) Tidak ditemui peningkatan jumlah melanosit, namun pigmen melanin meningkat (hipermelanosis melanotik). Contohnya melasma, hiperpigmentasi pasca inflamasi. Berdasarkan gambaran klinis dan lokasi pigmen melanin, hipermelanosis dibagi menjadi tiga tipe, yaitu: a) Hipermelanosis coklat atau hipermelanosis epidermal. Pigmen melanin yang berlebih berada di lapisan basal dan suprabasal. Pada pemeriksaan dengan lampu Wood, pigmentasi menjadi teraksentuasi. b) Hipermelanosis biru (seruloderma) atau hipermelanosis dermal. Pigmen melanin yang berlebih ditemukan di lapisan dermis dan tidak ada aksentuasi pada pemeriksaan lampu Wood. c) Hipermelanosis campuran. Terjadi peningkatan melanin di epidermis dan dermis. Untuk mengidentifikasi melanin dan

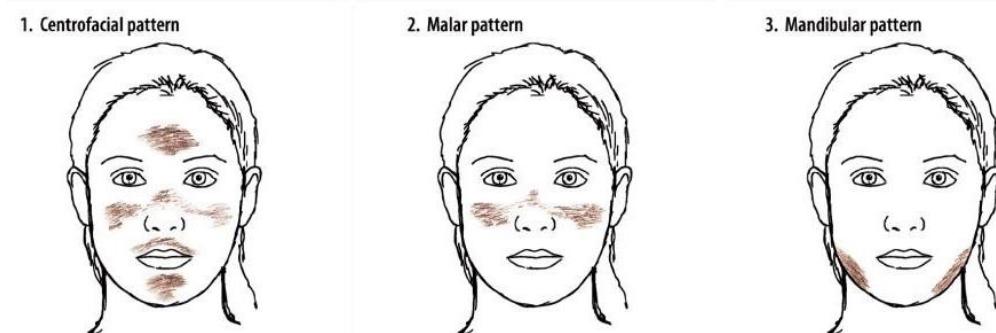
melanosit, serta lokasinya (epidermis atau dermis), perlu dilakukan pewarnaan terhadap sediaan histopatologis.¹⁰

2.1.4.1. Melasma

Melasma adalah salah satu penyebab tersering dari hiperpigmentasi yang didapat. Pada pemeriksaan klinisnya didapatkan adanya makula kecoklatan ireguler pada area kulit yang terpapar sinar matahari. Area yang sering terkena meliputi dahi, pipi, area diatas bibir, hidung, dagu. Makula berpigmen tersebut dapat meluas dan menyebar dalam bentuk gutata, linear, *confetti-like* serta sirkular.^{14,15}

Melasma mengenai jutaan manusia pada semua ras dengan jumlah sekitar 9% dari populasi Amerika Serikat hingga sekitar 40% pada populasi Asia Tenggara, dimana terbanyak mengenai wanita di India.¹⁶ Melasma biasanya mengenai individu dengan tipe kulit Fitzpatrick IV hingga VI, termasuk didalamnya bangsa Hispanik, Asia dan keturunan Afrika.¹⁷ Melasma juga dapat mengenai pria meskipun jumlahnya sedikit, yaitu sekitar 20% dari kasus. Dalam beberapa penelitian disebutkan bahwa melasma dapat membuat perubahan emosional signifikan pada individu yang terkena, mulai dari perasaan terganggu, rasa frustasi, malu hingga depresi.¹⁸

Secara klinis melasma dapat dibedakan menjadi 3 tipe, yakni tipe sentro-fasial (paling banyak diderita sekitar 63%, meliputi area: dahi, hidung, pipi dan di atas bibir), tipe malar (sekitar 21%, meliputi area hidung dan pipi), tipe mandibular (sekitar 16%, berada pada ramus mandibular) seperti pada Gambar 4 berikut.¹⁹



Gambar 4. Pola distribusi lesi melasma. Diambil dari kepustakaan no.19

Gambaran klinis melasma ditunjukkan pada Gambar 5.^{13,19}



Gambar 5. Gambaran klinis melasma. Tampak adanya makula berwarna kecoklatan pada area dahi, pipi, dagu, dan atas bibir. Diambil dari kepustakaan no.13,19

Perbedaan jenis melasma dapat dilihat menggunakan pemeriksaan lampu Wood untuk membedakan letak dari melanin.^{19,20}

- a. Tipe epidermal: pada tipe ini terjadi peningkatan melanin di epidermis dan beberapa melanofag di papilla dermis, tampak hiperpigmentasi biasanya berwarna coklat terang. Apabila dilihat di bawah lampu Wood menunjukkan warna yang kontras antara daerah hiperpigmentasi dibanding kulit normal. Pasien dengan hiperpigmentasi tipe epidermal memiliki respon yang lebih baik terhadap agen depigmentasi. Tipe ini terdapat pada sekitar 70% pasien.
- b. Tipe dermal: melanofag banyak ditemukan di dermis. Hiperpigmentasi biasanya berwarna abu-abu atau abu kebiruan apabila dilihat dibawah lampu biasa dan dengan lampu Wood tidak memberikan warna kontras pada lesi. Pada tipe ini, eliminasi pigmen bergantung pada transport melalui makrofag dan keadaan ini tidak mampu dicapai oleh agen depigmentasi. Ditemukan pada sekitar 10-15% kasus.
- c. Tipe dermal-epidermal: terjadi peningkatan melanin pada lapisan epidermis dan melanofag di dermis. Hiperpigmentasi biasanya berwarna coklat gelap apabila dilihat dengan lampu biasa dan dengan lampu Wood terlihat beberapa daerah lesi akan tampak warna yang kontras sedangkan pada daerah lain tidak.

Patogenesis dari melasma tidak sepenuhnya diketahui dan kompleks. Etiologi yang diduga terkait dengan melasma adalah predisposisi genetik, paparan sinar UV, dan pengaruh hormonal.^{14,19-21} Radiasi UV dapat menyebabkan hiperfungsi melanosit dalam kulit yang terpajan UV, yang mana akan meningkatkan jumlah melanin dibandingkan dengan kulit yang tidak terpajan UV. Telah terbukti bahwa radiasi UV menyebabkan peningkatan regulasi reseptor *melanocyte-stimulating hormone* (MSH) pada melanosit, memungkinkan pengikatan hormon yang lebih besar dan oleh karena itu lebih banyak produksi melanin.²²

Faktor lain yang berperan adalah predisposisi genetik atau etnis, terutama berhubungan dengan fototipe kulit. Kelainan ini paling sering terjadi pada wanita dengan fototipe kulit Fitzpatrick III hingga V. Hormon tertentu yang mempengaruhi melasma adalah estrogen dan progesteron. Pengaruh hormon progesteron ditunjukkan pada terjadinya atau eksaserbasi melasma selama kehamilan atau penggunaan kontrasepsi oral. Faktor pemicu lain yang berpotensi menyebabkan melasma adalah obat (obat antikonvulsan-fenitoin, fototoksik) dan penyakit tiroid autoimun. Peningkatan ekspresi *c-kit* dan *stem cell factor* dalam lesi epidermis dan dermis, dapat berperan dalam melasma.²³ Beberapa studi juga menunjukkan adanya peningkatan ekspresi *stem cell factor* dan α -*melanocyte stimulating hormone* (α -MSH) pada lesi melasma, sedangkan dari penelitian lain juga didapatkan adanya peningkatan stress oksidatif dan abnormalitas fungsi sawar kulit.^{24,25} Pada pengamatan histopatologis melasma, ditemukan adanya elastosis solaris. kenaikan jumlah sel mast, defek vaskuler, abnormalitas asam lemak, dan disfungsi sawar pada permukaan kulit sehingga dapat disimpulkan bahwa melasma merupakan jenis dari *photodamage*.²⁶

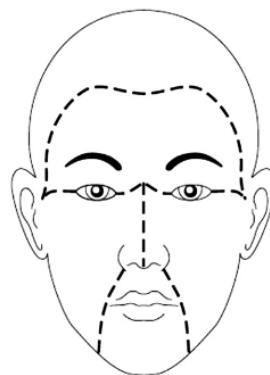
Derajat Keparahan Melasma

Penentuan derajat keparahan melasma dapat dilakukan dengan menggunakan berbagai skala yang telah terstandarisasi. Skala tersebut juga dapat digunakan untuk mengevaluasi efikasi terapeutik pada percobaan klinis.

a. *Melasma Area Severity Index* (MASI)

Pertama kali digunakan oleh *Kimbrough-Green* dkk untuk menilai melasma. Metode ini dipercaya dan valid untuk menilai keparahan melasma , terutama pada

kulit orang Hispanik, Afrika, dan Asia.³⁷ Skor MASI paling banyak digunakan dalam berbagai penelitian. Skor MASI dihitung dengan menilai luas area pigmentasi, derajat pigmentasi, dan homogenitas lesi melasma. Skor MASI membagi area wajah menjadi empat bagian, yaitu dahi, pipi kanan, pipi kiri, dan dagu, yang disesuaikan secara berurutan dengan 30%, 30%, 30%, dan 10% dari seluruh wajah (Gambar 6). Penilaian intensitas pigmentasi dibandingkan dengan kulit normal serta homogenitas lesi melasma, dilakukan dengan pemberian skor 0-4, dimana 0 adalah kulit normal, dan 4 adalah hiperpigmentasi berat dan lesi hiperpigmentasi tanpa area dengan warna kulit normal (homogen).²⁷



Gambar 6. Penghitungan skor MASI. Skor MASI membagi area wajah menjadi empat bagian, yaitu dahi, pipi kanan, pipi kiri, dan dagu, yang disesuaikan secara berurutan dengan 30%, 30%, 30%, dan 10% dari seluruh wajah. Dikutip dari kepustakaan no.27

Semua angka tersebut kemudian dihitung dengan rumus:

$$\text{Skor MASI} = 0,3A(D+H) + 0,3A(D+H) + 0,3A(D+H) + 0,1A(D+H)$$

| | | | |
|--------|---------------|--------------|--------|
| [Dahi] | [Malar Kanan] | [Malar Kiri] | [Dagu] |
|--------|---------------|--------------|--------|

Keterangan : Rentang skor adalah 0 – 48.

A: persentase total area lesi

1= < 10%; 2= 10-29%; 3= 30-49%; 4= 50-69%; 5= 70-89%; 6= 90-100%

D: derajat pigmentasi lesi

- 0= warna kulit normal / tidak ada lesi
- 1= hiperpigmentasi samar-samar terlihat
- 2= hiperpigmentasi ringan
- 3= hiperpigmentasi sedang
- 4= hiperpigmentasi berat

H = homogenitas lesi

- 0= tidak ada lesi
- 1= *lesi speckles*
- 2= area lesi dengan diameter < 1,5 cm, tersebar
- 3= area lesi dengan diameter > 1,5 cm, tersebar
- 4= lesi homogen tanpa ada *clear area*

b. *Modified MASI (mMASI)*

Pada penghitungan skor MASI terdapat perbedaan pada masing-masing penilai, maka pada tahun 2010, *Pandya* melakukan penelitian untuk menentukan reliabilitas dan validitas MASI. Dari penelitian tersebut, ia menyimpulkan bahwa MASI merupakan indeks yang dapat dipercaya dalam mengukur keparahan melasma terutama dibandingkan dengan indeks lain seperti *Melasma Severity Scale, mexameter scores*, dan pengukuran luas area saja. MASI juga memiliki reliabilitas antar penilai (*interrater reliability*) yang baik dan konsisten.

Penilaian homogenitas dinilai menjadi komponen yang sulit dinilai reliabilitasnya dan dengan menghilangkan komponen ini tidak mempengaruhi reliabilitas maupun validitas MASI, sehingga *Pandya* dkk menciptakan Skor MASI modifikasi untuk memudahkan klinisi.^{7,10}

Rumus skor MASI modifikasi dihitung dengan rumus:

$$\text{Skor MASI modifikasi} = 0,3\text{AD}_{\text{Dahi}} + 0,3\text{AD}_{\text{Malar Kanan}} + 0,3\text{AD}_{\text{Malar Kiri}} + 0,1\text{AD}_{\text{Dagu}}$$

Keterangan : Rentang skor adalah 0 – 24.

A: persentase total area lesi

1= < 10%; 2= 10-29%; 3= 30-49%; 4= 50-69%; 5= 70-89%; 6= 90-100%

D: derajat pigmentasi lesi

- 0 = warna kulit normal / tidak ada lesi
- 1 = hiperpigmentasi samar-samar terlihat
- 2 = hiperpigmentasi ringan
- 3 = hiperpigmentasi sedang
- 4 = hiperpigmentasi berat

c. *Melasma Severity Index (MSI)*

Majid dkk pada tahun 2015 melakukan penelitian mengenai MSI, membandingkan dengan skor MASI. Derajat keparahan pigmentasi melasma pada hidung biasanya berbeda dari daerah wajah yang lain, karena respon terhadap terapi biasanya paling akhir. Padahal hidung dalam skor MASI masuk pada daerah pipi, sehingga sulit memisahkan penilaian hidung dari pipi, sehingga *Majid* dkk mengajukan MSI dengan formula:²⁸

$$\boxed{\text{Skor MSI} = 0,4 (a \times p^2) l + 0,4 (a \times p^2) r + 0,2 (a \times p^2) n}$$

Keterangan :

a = area yang terlibat p = derajat pigmentasi l = wajah kiri

r = wajah kanan n = hidung

Area yang terlibat:

1 = $\leq 10\%$

2 = 11-30%

3 = 31-60%

4 = $> 60\%$

Derajat pigmentasi lesi

0 = tidak ada lesi

1 = hiperpigmentasi samar-samar terlihat

2 = hiperpigmentasi ringan

3 = hiperpigmentasi sedang

4 = hiperpigmentasi berat

2.1.4.2. Okronosis

Okronosis merupakan penyakit kelainan pigmentasi pada wajah yang secara histologis ditandai oleh endapan berwarna oker berbentuk pisang di dermis. Terdapat 2 bentuk okronosis, yakni okronosis eksogen atau endogen. Okronosis endogen diakibatkan oleh kelainan metabolisme autosomal resesif sehingga terjadi akumulasi asam homogentisat pada jaringan kolagen, sedangkan okronosis eksogen disebabkan oleh penggunaan hidrokuinon jangka panjang.^{10,29}

Okronosis eksogen adalah hiperpigmentasi paradoks terlokalisasi pada kulit karena penggunaan agen pemutih yang mengandung senyawa hidrokuinon dan fenolik dalam waktu lama. Entitas ini pertama kali dijelaskan oleh Findlay pada tahun 1975, yang mana menunjukkan kondisi okronosis eksogen ini tidak seperti pada okronosis endogen, dengan tidak menunjukkan keterlibatan sistemik. Patogenesis okronosis belum diketahui secara pasti, tetapi yang banyak diterima saat ini bahwa hidrokuinon menghambat aktivitas enzim asam homogentisat oksidase di dermis sehingga terjadi akumulasi asam homogentisat, yang kemudian akan berpolimerisasi membentuk pigmen okronotik berwarna kecoklatan dan terdeposit pada dermis. Pigmentasi okronotik, selain dari penggunaan agen topikal tertentu seperti hidrokuinon, juga dapat dikarenakan penggunaan obat antimalaria dan produk yang mengandung resorsinol, fenol, merkuri, atau asam pikrat.

Okronosis tampak sebagai pigmentasi difus, berwarna abu-kecoklatan atau biru-kehitaman, terutama pada daerah yang dioleskan hidrokuinon (Gambar 7).²⁹

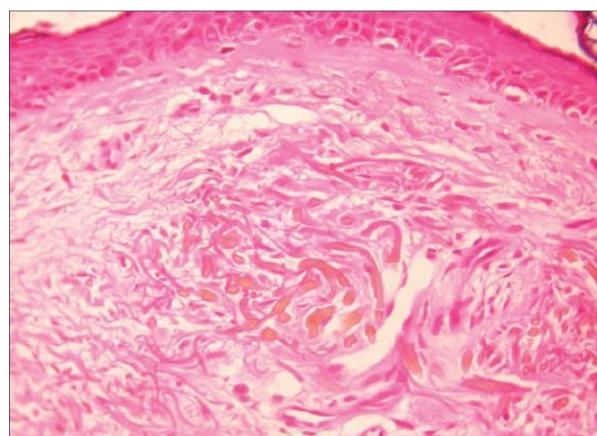


Gambar 7. Gambaran klinis okronosis.

Diambil dari kepustakaan no.²⁹

Faktor predisposisi antara lain tipe kulit Fitzpatrick IV-VI, kurangnya perlindungan terhadap sinar matahari, iritasi kulit, dan penggunaan hidrokuinon dengan konsentrasi >3% selama lebih dari 6 bulan. Sangat penting untuk dapat mengenali kelainan ini sejak awal dan segera menghentikan penggunaan hidrokuinon karena terapi tidak memberikan hasil memuaskan.¹⁰

Pada pemeriksaan histologi okronosis eksogen secara khas menunjukkan serat berbentuk pisang berwarna kuning kecoklatan pada lapisan papila dermis yang dapat disertai homogenisasi dan pembengkakan serabut kolagen disertai infiltrasi histiosit seperti pada Gambar 8 berikut.²⁹



Gambar 8. Gambaran histopatologi pada okronosis.

Deposit pigmen berbentuk pisang dan kecoklatan(*ochre*) pada dermis (pengecatan H&E pembesaran 400x). Diambil dari kepustakaan no.²⁹

Meskipun awalnya konsentrasi tinggi hidrokuinon diyakini sebagai penyebab terjadinya okronosis eksogen, namun ditemukan pula laporan terjadinya okronosis setelah penggunaan sediaan hidrokuinon 2%, sehingga penelitian menyatakan bahwa bukan hidrokuinon dengan konsentrasi tinggi yang menyebabkan okronosis, melainkan penggunaan obat secara berkepanjangan.²⁹

2.1.4.3. Hiperpigmentasi pasca inflamasi (HPI)

Hiperpigmentasi pasca inflamasi (HPI) adalah suatu kelainan hipermelanosis didapat yang terjadi setelah proses inflamasi kulit sebelumnya (jerawat, liken planus, psoriasis) dan akibat dari proses lain yang timbul pada kulit, misalnya reaksi obat dan fototoksik, infeksi, trauma fisik dan reaksi alergi. Pada HPI terjadi peningkatan sintesis melanin oleh melanosit di epidermis dan sebaran pigmen yang tidak merata setelah proses inflamasi. Patogenesis dari HPI diperkirakan akibat adanya inflamasi yang akan men- stimulasi melanosit. Kondisi yang menyebabkan inflamasi pada epidermis akan menyebabkan peningkatan keratinosit epidermal, sedangkan inflamasi pada dermis akan menyebabkan inkontinensia pigmen di dalam dermis. Melanin sebenarnya akan dibersihkan oleh makrofag, namun pada HPI jumlah melanin meningkat pada melanosom.^{10,19}

Berbagai tipe dermatosis inflamasi atau kerusakan kulit dapat menyebabkan perubahan pigmentasi. HPI bisa disebabkan oleh infeksi seperti dermatofitosis atau eksantema virus, reaksi alergi seperti gigitan serangga atau dermatitis kontak, penyakit papuloskuamous seperti psoriasis atau liken planus, pengobatan yang menyebabkan reaksi hipersensitivitas, atau kerusakan kulit dari bahan-bahan iritan, terbakar, atau prosedur kosmetik radiasi non-ionisasi, reaksi fototoksik, prosedur laser, dan *chemical peeling*. Penyebab HPI yang paling umum pada kulit berwarna adalah akne vulgaris, dermatitis atopik, dan impetigo. HPI yang paling sering adalah bekas akne pada pasien kulit berwarna. Inflamasi jangka panjang, atau berulang, dan iradiasi UV dapat memperburuk HPI. Pengobatan seperti minosiklin, agen infeksius, dan kerusakan kulit juga dapat memperberat HPI.¹²

Setiap proses inflamasi kulit berpotensi untuk menjadi hiperpigmentasi. Gambar 9 menunjukkan adanya lesi hiperpigmentasi pasca inflamasi yang disebabkan oleh akne.¹³



Gambar 9. Gambaran klinis lesi hiperpigmentasi pasca inflamasi.
Tampak adanya lesi makula hiperpigmentasi pada wajah bekas lesi akne.
Dikutip dari kepustakaan no.13

Kelainan hiperpigmentasi yang terjadi diakibatkan oleh suatu inflamasi yang nyata ataupun akibat suatu proses inflamasi subklinis, misalnya pajanan sinar matahari terus menerus. Inflamasi pada dermis dan atau epidermis akan menyebabkan pelepasan dan oksidasi asam arakidonat menjadi prostaglandin, leukotrien, dan produk inflamasi lainnya yang kemudian menginduksi peningkatan aktivitas melanositik dan merangsang peningkatan fagositosis melanosom oleh keratinosit dan sel makrofag sehingga timbul lesi hiperpigmentasi. Selain itu, kerusakan sel epidermis dapat menyebabkan pelepasan hormon pemicu pigmentasi, contohnya *Melanocyte Stimulating Hormone* (MSH).¹⁰

Hiperpigmentasi pasca inflamasi dapat terjadi pada semua tipe kulit, namun lebih sering mengenai pasien kulit berwarna, termasuk orang Afrika Amerika, Hispanik/ Latin, Asia, Amerika pribumi, Kepulauan Pasifik, dan keturunan Timur Tengah. HPI dapat memiliki efek psikososial yang signifikan pada pasien kulit berwarna (tipe kulit Fitzpatrick III-VI). Perubahan pigmentasi juga dapat muncul lebih sering, lebih parah dan lebih jelas pada kulit berwarna.¹² Gejala klinis yang dapat terlihat adalah adanya makula hiperpigmentasi pada lokasi bekas terjadi inflamasi. Lesi dapat berwarna coklat terang hingga gelap. Pemeriksaan menggunakan lampu Wood dapat membedakan letak kedalaman dari

hiperpigmentasi. Lokasi kelebihan pigmen dalam lapisan kulit akan menentukan warna HPI. HPI yang terjadi setelah inflamasi pada epidermis akan tampak berwarna kecoklatan sedangkan inflamasi pada dermis akan memberi gambaran lebih berwarna coklat keabu-abuan. Derajat HPI tergantung dari beratnya inflamasi dan kerusakan dari membran basalis.^{12,14,19}

Pengobatan terhadap HPI cukup sulit dan membutuhkan waktu panjang, biasanya antara 6 hingga 12 bulan untuk proses depigmentasi. Standar emas untuk pengobatan HPI adalah hidrokuinon (HQ) topikal. Namun pilihan bahan aktif lain yang dapat digunakan adalah hidrokuinon, tretinoïn, asam glikolat, asam azeleat, asam kojik, serta ekstra botanical seperti *licorice* dan ekstrak kedelai. Terapi tambahan seperti laser dan *peeling* juga turut membantu, namun apabila digunakan terlalu agresif juga dapat memicu terjadinya HPI. Letak HPI yang berada di epidermal lebih mudah untuk diterapi dibandingkan yang terletak pada lapisan dermal. Pengobatan dengan tretinoïn dan HQ terlihat efektif namun memerlukan waktu panjang. Tetapi seperti pada permasalahan hiperpigmentasi lainnya, pengobatan dengan HQ bisa menjadi tidak berespon untuk pigmen yang berada di dermis. *Peeling* dengan asam glikolat menjadi salah satu terapi yang dinilai lebih responsif terhadap HPI yang dikombinasikan dengan penggunaan krim tretinoïn dan HQ, dapat dapat dilakukan setiap 2 hingga 4 minggu sekali.^{14,19}

2.1.4.4. Nevus Hori

Nama lainnya adalah *acquired bilateral nevus of Ota-like macules* (ABNOM). Kelainan ini sering ditemui di daerah Asia Timur, contohnya di Korea, Jepang, dan Cina, jarang terjadi pada ras Kaukasia. Nevus Hori merupakan keadaan umum yang ditemukan pada 1% populasi ras Asia, terutama Jepang dan Cina. Nevus Hori terutama dialami wanita dan sering muncul pada dekade ke-3.^{10,19}

Patogenesis nevus Hori masih belum jelas. Mekanisme yang diketahui bahwa terjadi migrasi melanosit epidermal ke dermis, migrasi melanosit dari bulbus rambut ke dermis, dan reaktivasi melanosit yang memang sebelumnya sudah berada di dermis. Kondisi tersebut dipicu oleh adanya inflamasi dermal, degenerasi epidermis dan atau dermis akibat penuaan, sinar ultraviolet atau oleh sebab lain

yang belum diketahui. Faktor risiko yang mungkin menyebabkan timbulnya nevus Hori, di antaranya pajanan matahari, kehamilan, dan penggunaan obat hormonal. Adanya riwayat keluarga mengarahkan pada perlunya pembuktian ilmiah mengenai kemungkinan keterlibatan faktor genetik.¹⁰

Secara klinikopatologis 14% kasus nevus Hori didiagnosis sebagai melasma, terutama bila secara klinis lesi berwarna kecoklatan. Secara histopatologis, selain adanya peningkatan pigmen melanin epidermal, pada nevus Hori dapat dijumpai melanosit yang berkelompok di dermis terutama perivaskular serta dermis bagian atas dan tengah.¹⁰

Seringkali nevus Hori sulit dibedakan dengan kelainan hiperpigmentasi lainnya secara klinis. Nevus Hori tampak sebagai kumpulan makula kecoklatan pada fase awal, yang kemudian dapat berubah menjadi keabuan terutama pada daerah malar dan zigomatikus bilateral (Gambar 10). Tidak seperti nevus Ota, kelainan hiperpigmentasi tidak ditemukan di konjungtiva, sklera, membran timpani, ataupun palatum.^{10,19}



Gambar 10. Gambaran klinis nevus Hori.
Diambil dari kepustakaan no.19

2.1.4.5. Lentigo Solaris

Lentigo solaris atau juga disebut dengan *liver spot* adalah suatu lesi berupa makula hiperpigmentasi jinak yang persisten dengan bentuk dan ukuran bervariasi (<1 mm hingga > 1 cm) dari miliar hingga lentikular, yang secara khas berkembang pada area yang terpapar sinar matahari atau UV (Gambar. 11).³⁰ Biasanya area yang terpapar adalah wajah, punggung tangan, lengan bawah, dada bagian atas dan punggung atas. Sekitar 90% lansia memiliki satu atau lebih lesi lentigo solaris tanpa predileksi jenis kelamin.^{30,31}



Gambar 11. Gambaran klinis lentigo solaris.
Diambil dari kepustakaan no.13,30

Lentigo solaris banyak ditemukan pada populasi lansia dan berkulit putih tipe kulit Fitzpatrick I-III yang memiliki kerentanan kerusakan kulit akibat sinar matahari kumulatif. Mutasi genetik akibat pajangan sinar ultraviolet terus menerus diduga menjadi salah satu pemicu munculnya lentigo solaris. Mutasi genetik tersebut menyebabkan peningkatan produksi melanin serta defek pada keratinosit.¹⁰ Lentigo solaris berbeda dari efelid, yang disebabkan oleh produksi melanin yang meningkat.³²

Diagnosis banding lentigo solaris meliputi efelid, makula *café au lait*, dan keratosis aktinik berpigmen.³² Diagnosis banding dari lentigo solaris lainnya termasuk lesi jinak seperti nevus melanositik, hiperpigmentasi pasca inflamasi, keratosis seboroik, atau suatu keganasan kulit seperti lentigo maligna.³⁰ Biopsi harus dilakukan jika terdapat pertumbuhan atau perubahan yang cepat pada lesi, lesi bersifat simptomatik (misalnya nyeri, gatal, mudah berdarah, penyembuhan yang buruk), lesi atipikal, atau lesi dengan gambaran yang mencurigakan untuk suatu diagnosis melanoma.³²

Pengobatan lentigo solaris terdiri dari topikal (misalnya hidrokuinon, retinoid) dan terapi ablatif (misalnya *peeling*, krioterapi, IPL, laser). Hidrokuinon efektif tetapi dapat menyebabkan hipersensitivitas dan erupsi akneiformis. *Triple combination therapy* (flusinolon 0.01%, hidrokuinon 4%, tretinoïn 0.05%) topikal dapat digunakan dengan atau tanpa krioterapi. Dalam satu penelitian, *triple combination therapy* yang digunakan dengan krioterapi meningkatkan resolusi lentigo solaris dan dapat ditoleransi dengan baik. Terapi menggunakan retinoid

seperti krim tazaroten 0,1%, tretinooin 0,025-0,05%, dan gel adapalen 0,1 atau 0,3% dapat mengurangi hiperpigmentasi, tetapi masih terbatas. *Peeling* menggunakan larutan TCA (asam trikloroasetat) 30-35% atau krioterapi memberikan hasil kecerahan pada lentigo secara signifikan, tetapi membutuhkan perbaikan jangka panjang dan umum terjadi kekambuhan. Krioterapi dikaitkan dengan risiko hiperpigmentasi. Krioterapi singkat (kurang dari lima detik) dengan perawatan berulang lebih disukai daripada perawatan satu kali yang lebih intens.³²

Pencegahan lentigo solaris dengan penggunaan tabir surya secara teratur, terutama pada pasien dengan kulit cerah (tipe I hingga III) dan yang rentan muncul *freckles*, terutama setelah usia 20 tahun.³²

2.1.4.6. Efelid (*freckles*)

Efelid (*freckles*) merupakan suatu lesi hiperpigmentasi dengan gambaran klinis lesi berupa makula berukuran kecil sekitar 1-2 mm, uniformis, berbatas tegas dengan warna seragam. Predileksi efelid paling sering ditemukan pada daerah wajah, leher, dada, lengan, dan tungkai. Warna pada bitnik-bintik efelid dapat bervariasi dari merah hingga kecoklatan, dengan jumlah lesi dari beberapa sampai ratusan (Gambar 12). Onset terjadinya efelid biasanya dimulai pada masa kanak-kanak setelah terpapar sinar matahari. Lesi efelid ini harus dibedakan dari lentigines juvenile yang berukuran 2 hingga 10 mm, yang mana muncul pada masa kanak-kanak, serta lentigo solaris yang berukuran 2 hingga 20 mm, yang biasanya muncul setelah dewasa.^{13,32}

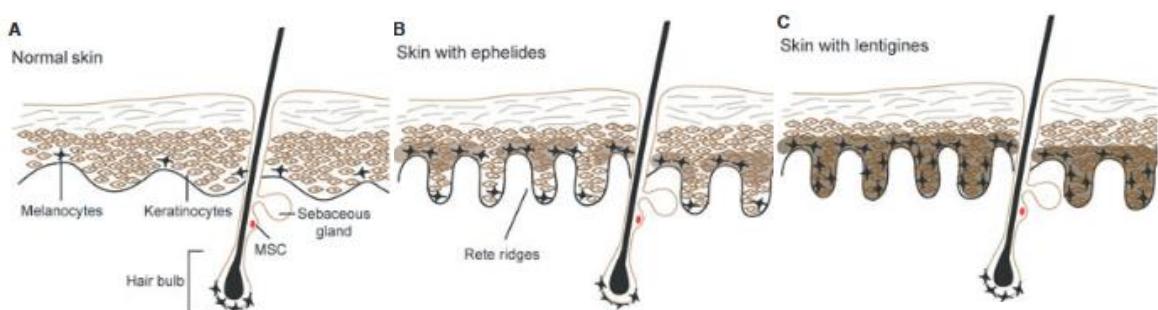


Gambar 12. Gambaran klinis efelid (*freckles*).
Diambil dari kepustakaan no.13

Beberapa literatur tidak selalu membedakan dengan jelas antara efelid dan lentigo solaris, sehingga seringkali terjadi kebingungan dalam nomenklatur yang digunakan. Perbedaan mengenai lentigo dan efelid dijelaskan pada Tabel 2, sedangkan secara skematik tergambar pada Gambar 13 berikut.³²

Tabel 2. Perbedaan mengenai lentigo dan efelid. Dikutip dari kepublikan no.32

| | Efelid | Lentigo |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Gambaran klinis | Pertama kali muncul usia 2-3 tahun setelah paparan sinar matahari, sebagian menghilang dengan bertambahnya usia | Terakumulasi oleh usia, umum setelah 50 tahun, stabil |
| Area yang terkena | Wajah, leher, dada, lengan | Kulit yang terpapar matahari, wajah, lengan, dada, punggung |
| Efek terhadap matahari | Menghilang selama musim dingin | Stabil |
| Ukuran | 1-2 mm dan lebih | Diameter dalam mm-cm |
| Batas tepi | Irregular, batas tegas | Berbatas tegas |
| Warna | Merah hingga coklat muda | Kuning muda hingga coklat tua |
| Tipe kulit | Kaukasia, Asia, tipe kulit I-II | Kaukasia, Asia, tipe kulit I-III |
| Jumlah | Beberapa hingga ratusan | Beberapa hingga ratusan |
| Etiologi | Genetik | Lingkungan |
| Jumlah melanosit | Lebih disbanding normal | 1-2.2 kali lebih banyak |
| Ukuran melanosit | Besar, dendrit lebih banyak | Normal |
| Jumlah melanosom | Bertambah | Normal |
| Ukuran melanosom | Besar | Normal |
| <i>Rete ridge</i> | Memanjang | Memanjang |
| Pigmentasi epidermal | Meningkat | Meningkat |
| Lainnya | Makrofag <i>melanin-laden</i> | Kompleks melanosom di keratinosit |



Gambar 13. Gambar skematis perbedaan efelid dan lentigo solaris. Titik merah bulat pada tonjolan rambut mewakili *melanocyte stem cells* (MSC), titik hitam dendritik mewakili sel melanosit dan bayangan kecoklatan mewakili melanin yang disekresikan ke keratinosit. (A) Kulit normal (B) Kulit dengan efelid (C) Kulit dengan lentigo.

Dikutip dari kepublikan no.32

Umumnya efelid lebih sering mengenai individu berkulit terang dan sudah dapat ditemukan pada masa kanak-kanak yang berkembang saat dewasa namun berkurang saat menua. Intensitas warna efelid akan bertambah jika terpajan sinar

matahari pada musim panas atau sebaliknya. Efelid disebabkan oleh faktor genetik yang diturunkan secara autosomal dominan, sehingga akan terlihat beberapa anggota keluarga yang menderita keluhan yang sama.^{13,32}

Di Asia, bintik-bintik efelid dianggap sebagai suatu cacat kosmetik yang perlu dihilangkan, sedangkan dalam budaya Barat, bintik-bintik efelid justru dianggap modis sehingga jarang dihilangkan. Beberapa model ternama di majalah ternama justru sering terlihat menampakkan bintik-bintik efelid. Efelid bersifat asimtomatik, sehingga tidak diperlukan pengobatan khusus. Apabila lesi efelid tidak diinginkan dan ingin dihilangkan, dapat dengan cara yang mirip dengan menghilangkan lentigo, yakni menggunakan terapi bedah beku (*cryosurgery*), hidrokuinon, asam azeleat, *peeling* asam glikolat, serta terapi berbasis cahaya dan laser.³²

2.2. Agen Pemutih dan Pencerah Kulit

2.2.1. Kulit Putih dan Cerah sebagai Konsep Kecantikan

Skin whitening atau proses membuat kulit menjadi lebih putih dan cerah merupakan praktik untuk mencerahkan kulit secara kimiawi yang semakin umum dalam 40-60 tahun terakhir. Secara historis konsep kecantikan telah dimulai sejak berabad-abad, yang mana kulit yang berwarna putih dan cerah selalu dianggap lebih menarik serta menjadi simbol keunggulan serta peringkat sosial yang lebih tinggi. Wanita yang tinggal di Asia terobsesi memiliki kulit berwarna putih, yang mana dalam kebanyakan kasus berperan menentukan peluang baik dalam karir maupun pernikahan.³ Bahkan pandangan terhadap warna kulit di India telah berkembang selama lebih dari 2000 tahun dan mencerminkan dalam pembagian kelas dan kasta.¹¹ Proses kolonialisme yang berlangsung berabad-abad di berbagai belahan dunia turut berperan dalam konsep bangsa berkulit putih yang lebih unggul dibandingkan bangsa kulit berwarna.³

Berbagai produk pemutih kulit telah menunjukkan pertumbuhan yang dramatis selama beberapa dekade terakhir di Asia Timur, dengan perkiraan sekitar 40% penduduk Korea Selatan secara rutin menggunakan agen pemutih kulit. Meskipun pada dasarnya memakai pemutih kulit merupakan praktik umum di

kalangan para wanita, namun keinginan untuk mendapatkan kondisi warna kulit yang lebih cerah juga ada pada kalangan pria, yang mana hal ini juga meningkat dalam beberapa tahun terakhir.³³ Di Asia Tenggara, penggunaan pemutih kulit berkembang pesat, dengan penelitian terbaru memperkirakan satu dari dua wanita di Filipina menggunakan produk pemutih kulit.³⁴ Keinginan untuk mendapatkan kulit yang lebih putih didasarkan pada harapan untuk meningkatkan penerimaan sosial dan peluang ekonomi.³⁵ Praktik serupa terlihat di Malaysia di mana 60% subjek melaporkan penggunaan produk pemutih kulit, dengan 61% menganggap kulit yang lebih terang sebagai lebih sehat, lebih muda, serta memberikan harga diri yang lebih tinggi.³⁶

Pengaruh media dan selebriti pada hampir seluruh negara, mempengaruhi keputusan masyarakat untuk menggunakan pemutih kulit. Di Amerika Serikat dan Afrika, beberapa selebriti secara terbuka mendukung praktik pemutihan kulit sebagai jalan untuk kecantikan dan kesuksesan, dengan menyoroti selebriti berkulit hitam memiliki kulit yang lebih cerah. Dalam industri film di India, pada umumnya bintang film berkulit putih atau cerah yang tampil dalam berbagai iklan untuk produk pemutih kulit. Aktor Korea dan idola pop sering mencerahkan kulit mereka dan muncul dalam iklan kecantikan seperti banyak selebriti lainnya di Asia. Selain itu, di Brasil, Republik Dominika, dan Puerto Riko, orang Latin berkulit hitam atau yang berkulit lebih gelap jarang memerankan tokoh protagonis dalam film maupun menjadi model sampul majalah.^{33,37}

2.2.2. Jenis Agen Pemutih dan Pencerah Kulit serta Mekanisme Kerjanya

Berbagai agen pemutih dan pencerah kulit tersedia di pasaran, di mana agen baru terus berkembang dan diperkenalkan. Berbagai literatur telah menunjukkan efektivitas agen pemutih kulit baik melalui mekanisme topikal maupun sistemik.¹¹ Agen pemutih atau pencerah kulit dalam sehari-hari seringkali juga dikenal dengan istilah *skin whitening*, *skin brightening*, *skin lightening*, ataupun *skin bleaching*. Penamaan ini sering digunakan secara bergantian, meskipun pada dasarnya memiliki arti yang sama sebagai pemutih kulit. *Skin bleaching* merupakan istilah yang lebih populer digunakan pada tahun 80-an dibandingkan saat ini, dan pada

dasarnya sama. Beberapa literatur memberikan perbedaan antara *skin lightening* (pencerah kulit) dengan *skin whitening* (pemutih kulit) sebagian besar didasarkan pada kemampuan dalam mengurangi produksi melanin berkurang. *Skin lightening* menggambarkan suatu mekanisme yang lebih bertahap atau gradual, yang mana memberikan efek yang kurang nyata dibandingkan *skin whitening* yang menggambarkan mekanisme lebih agresif dengan hasil yang lebih terlihat, meskipun keduanya memiliki mekanisme yang sama sebagai penghambat tirosinase untuk memblokir produksi melanin kulit.³

Beberapa literatur juga menggunakan istilah agen depigmentasi (*depigmenting agents*) sebagai bahan pemutih dan pencerah kulit. Agen depigmentasi (AD) adalah obat yang dapat menyebabkan depigmentasi atau amelanosis akibat kehilangan seluruh melanin pada epidermis. Menurut cara kerjanya, AD terbagi menjadi beberapa kelompok yaitu kelompok inhibitor tirosinase, inhibitor transfer melanosom, *melanocyte-cytotoxic agent*, dan lainnya. Agen depigmentasi yang bersifat *melanocyte-cytotoxic* atau melanotoksik bekerja dengan mengakibatkan kematian atau kerusakan melanosit. Agen depigmentasi melanotoksik meliputi hidrokuinon, hidrokuinon monometil, *N-acetyl-4-S-cysteaminyphenol*, asam kojik, asam azeleat.²³

Kelompok obat pemutih dan pencerah kulit tersebut digunakan sebagai pengobatan berbagai kelainan hiperpigmentasi pada kulit. Kombinasi dua atau lebih obat yang bekerja dengan mekanisme berbeda menghasilkan efek sinergis.²³ Secara umum, klasifikasi agen depigmentasi dan mekanisme kerjanya dijabarkan pada Tabel 3 berikut.³

Tabel 3. Klasifikasi agen depigmentasi dan mekanisme kerjanya. Diambil dari kepustakaan no.3

| Tahapan Sintesis Melanin | Mekanisme Kerja | Molekul Aktif |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sebelum sintesis melanin | Transkripsi tirosinase | Tretionin, seramid |
| | Glikosilasi tirosinase | <i>Calcium pantetheine-S-sulfonate</i> (PaSSO ₃ Ca) derivat vitamin B5 |
| | Inhibisi plasmin | Asam traneksamat |
| Selama sintesis melanin | Inhibisi tirosinase | Hidrokuinon, mekuinol, asam azelaik, asam kojik, arbutin, deoksiarbutin, ekstrak licorice |
| | Inhibisi peroksidase <i>Reactive oxygen species (ROS) scavengers</i> | Senyawa fenolik Asam askorbat, asam askorbat palmitat, asam tiotik, hidrokuamarin |

| | | |
|--------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| | Degradasi tirosinase | Asam linoleat, asam a-linoleat |
| | Inhibisi transfer melanosom | Niasinamid, retinoid, lecitin, <i>soybean-tripsin inhibitor</i> |
| | Mempercepat pergantian kulit | Asam laktat, asam glikolat, asam linoleat, asam retinoat |
| Setelah sintesis melanin | Pengaturan lingkungan sekitar melanosit | Kortikosteroid, glabiridin |
| | Berhubungan dengan unsur tembaga | Asam kojik, asam askorbat |
| | Menghambat pematangan melanosome | Arbutin, deoksiarbutin |
| | Menghambat PAR-2 (<i>protease activated receptor</i>) | <i>Soybean-tripsin inhibitor</i> |

2.2.2.1. Hidrokuinon

Hidrokuinon (*1,4-dihydroxybenzene*, HQ) termasuk golongan senyawa fenol yang bersifat larut dalam air. Hidrokuinon adalah obat paling populer untuk mengurangi melanogenesis. Hidrokuinon telah menjadi baku emas dalam pengobatan hiperpigmentasi selama lebih dari 50 tahun sejak tahun 1960. Senyawa HQ dapat ditemukan dalam gandum, teh, buah beri, *beer*, dan kopi, namun didetoksifikasi di hepar menjadi komponen inert. Hidrokuinon telah berhasil digunakan untuk segala bentuk hiperpigmentasi epidermal seperti melasma dan hanya komponen epidermal yang merespon baik terhadap penggunaan HQ.²³ Hidrokuinon masih digunakan sebagian produsen pemutih karena hidrokuinon mampu mengelupas kulit bagian luar dan menghambat pembentukan melanin. HQ dinilai salah satu inhibitor melanogenesis yang cukup efektif secara *in vitro* maupun *in vivo* sehingga secara klinis sering digunakan dalam pengobatan melasma, hiperpigmentasi pasca-inflamasi, kloasma, solar lentigines, dan kelainan hiperpigmentasi lainnya.³⁸ Namun demikian, penggunaan hidrokuinon sebagai pemutih kulit dianggap kontroversial.^{3,39,40}

Cara kerja hidrokuinon sebagai agen pemutih adalah melalui mekanisme menghambat sintesis tirosinase (enzim kunci yang bertanggung jawab untuk produksi melanin), menghambat kerja enzim tirosinase, mencegah perubahan tirosin menjadi DOPA, menghancurkan melanosit dengan memproduksi radikal bebas dan mengganggu organel yang mengandung melanin (melanosom).^{3,6} Hidrokuinon juga bekerja menghambat pigmentasi dengan modifikasi pembentukan melanosom atau menghambat sintesis DNA dan RNA dengan

degradasi melanosom serta destruksi melanosit. Hidrokuinon mempunyai efek melanositotoksik melalui peran sitotoksik pada melanosit yang disebabkan oleh mekanisme oksidasi radikal bebas. Sitotoksitas dari HQ tidak spesifik terhadap melanosit saja sehingga sel epidermal seperti keratinosit juga dapat terkena. Pembentukan radikal bebas berpotensi merusak melanosit itu sendiri maupun sekitarnya dan struktur fisik sel.²³

Efektivitas HQ berhubungan langsung dengan konsentrasi sediaan, vehikulum yang digunakan, dan komposisi kimia produk akhir.²³ Dosis yang secara umum diakui aman dan efektif adalah antara 1,5% dan 2,0%. Konsentrasi hidrokuinon yang lebih tinggi dapat bekerja lebih efektif, tetapi lebih menyebabkan iritasi dan toksik terhadap melanosit. Efektivitas sediaan hidrokuinon berkurang akibat proses oksidasi sehingga zat penstabil seperti natrium bisulfat dan asam askorbat digunakan sebagai antioksidan. Zat pembawa yang paling cocok untuk formulasi hidrokuinon adalah larutan hidroalkohol, atau salep hidrofilik, atau gel yang mengandung 10% asam alfa-hidroksi (AHA).^{3,6,40}

Hidrokuinon 4% paling sering digunakan oleh klinisi karena sangat efektif namun dapat menyebabkan efek iritan bermakna, yakni memerah, iritasi, dan rasa terbakar. Obat ini digunakan dua kali sehari dan biasanya dalam jangka waktu lama, kisaran tiga hingga enam pekan agar efek obat terlihat. Konsentrasi HQ di atas 5% meningkatkan risiko efek samping tanpa meningkatkan efikasi. Keberhasilan preparat ini terbatas pada epidermis. Preparat ini mudah teroksidasi pada pH >6 dan kehilangan potensi setelah 2 bulan.²³

Hidrokuinon digunakan secara topikal dengan cara mengoleskannya secara tipis-tipis pada wajah 1-2 kali selama 3-6 bulan. Apabila tidak didapatkan perbaikan selama 2-3 bulan, HQ harus dihentikan. Selama penggunaan dengan HQ, pasien diwajibkan untuk menggunakan tabir surya untuk menjaga kulit dari sinar UV yang akan meningkatkan pigmentasi. Penggunaan HQ akan dihentikan selama beberapa bulan sebelum diulangi untuk mencegah efek samping yang dapat timbul, atau dapat digunakan saat akhir pekan saja atau 3 kali dalam seminggu saat *maintenance* untuk meminimalisir komplikasi. Beberapa studi menyebutkan bahwa HQ memiliki efek maksimal apabila digunakan kombinasi terapi dengan retinoid dan

kortikosteroid. Kombinasi yang sering digunakan adalah HQ 4%, tretinoin 0.05% dan flusinolon asetonid 0.01%.⁴¹

Hal yang harus diperhatikan saat penggunaan HQ adalah efek samping yang mungkin timbul. Pada beberapa pasien dapat timbul dermatitis kontak dan efek tersebut dapat reda dengan steroid topikal, selain itu juga dapat timbul sensasi gatal, eritema, xerosis. Efek samping lainnya adalah okronosis eksogen. Kelainan ini dapat terjadi pada individu yang menggunakan HQ dalam jangka panjang, yaitu satu tahun atau lebih, dan terpajan oleh sinar matahari dengan ditandai pada area wajah yang semakin gelap yang dioles dengan HQ.⁴¹

Pemakaian hidrokuinon di bawah 2% dalam jangka waktu lama secara terus menerus dapat terjadi leukoderma kontak dan okronosis eksogen.^{3,6,40} Efek samping lain penggunaan HQ berupa dermatitis kontak alergi dan iritan, perubahan warna kuku, dan hipermelanosis pasca inflamasi. Efek samping tersebut bersifat sementara dan mengalami perbaikan bila HQ dihentikan.²³

Meski demikian, banyak produk kosmetik yang masih mengandung hidrokuinon. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Dian Astuti, dkk pada tahun 2016 tentang identifikasi hidrokuinon pada krim pemutih wajah yang dijual di minimarket wilayah Yogyakarta menyatakan bahwa terdapat 64,29% positif mengandung hidrokuinon.⁴⁰ Penggunaan hidrokuinon secara topikal diketahui memiliki efek terjadinya okronosis, yaitu kulit berbintil seperti pasir dan berwarna coklat kebiruan, yang terasa seperti terbakar dan gatal. Hidrokuinon diduga memiliki efek karsinogenik. Sitotoksitasnya terhadap melanosit terjadi melalui produksi radikal bebas. Metabolit hidrokuinon yang terbentuk di hati, yakni konjugat *p*-benzoquinone dan glutation berperan dalam proses karsinogenesis. Metabolit hidrokuinon yakni *p*-benzoquinone yang dioksidasi melalui aktivitas mieloperoksidase yang tinggi diketahui juga bersifat toksik terhadap sumsum tulang. Krim yang mengandung hidrokuinon yang dioleskan secara topikal dapat menimbulkan akumulasi senyawa ini, yang dapat menyebabkan kerusakan DNA dan mutasi. Keluhan dermatosis ini terjadi secara bertahap.^{3,6}

Selain berefek terhadap kulit, hidrokuinon juga dapat menyebabkan toksitas akut dari paparan oral dan juga dapat menyebabkan penyakit seperti gangguan

tiroid, leukemia, dan kerusakan hati. Hidrokuinon telah dilarang dalam produk kosmetik untuk penggunaan kulit di Eropa sejak 2000 karena bersifat sitotoksik dan mutagenik.^{3,6,42}

Efek samping dari aplikasi hidrokuinon pada penelitian terhadap kulit hewan percobaan adalah terganggunya stratum korneum, yang diamati melalui fotomikrograf. Mekanisme gangguan stratum korneum oleh hidrokuinon terjadi karena hilangnya sel pada stratum korneum dan menghambat pembentukan lapisan korneum akibat perubahan dalam migrasi sel dari lapisan epidermis yang lebih dalam. Hilangnya sel-sel superfisial menyebabkan kulit menjadi relatif lebih tipis. Lapisan kulit ini sangat penting untuk perlindungan kulit karena secara selektif dapat ditembus oleh bahan kimia dan agen lainnya.⁴² Kekuatan mekanis kulit untuk melindungi tubuh dari trauma mekanis berkurang sehingga pengguna hidrokuinon lebih sering mengalami trauma kulit yang serius karena faktor mekanis. Akibat lain dari kulit yang tipis adalah terganggunya kemampuan kulit untuk menjalankan fungsinya sebagai homeostasis, kulit menjadi lebih rentan terhadap sinar UV, sehingga lebih mudah mengalami kanker kulit.^{42,43}

Pada sebuah studi dengan metode imunohistokimia terhadap kulit hewan percobaan, ditemukan ekspresi protein p56 yang menonjol oleh karena efek hidrokuinon. Protein p65 yang merupakan protein yang berfungsi sebagai penanda untuk proliferasi sel, degenerasi, dan inflamasi. Hidrokuinon menyebabkan peradangan atau iritasi kimiawi pada sel atau lapisan basal epidermis, serta sel yang mengelilingi kelenjar sebasea dan folikel rambut. Ekspresi protein p65 berhubungan dengan peradangan dan kanker kulit.⁴²

2.2.2.2. Arbutin dan Deoksiarbutin

Arbutin merupakan derivat glikosida hidrokuinon yang memiliki 2 bentuk isoform, yakni 4-hidroksifenil- α -glukopiranosida (alfa-arbutin) dan 4-hidroksifenil- β -glukopiranosida (beta-arbutin). Arbutin merupakan senyawa alami yang dapat ditemukan pada berbagai tanaman genus *Ericaceae* (*bearberry*, *strawberry*, *huckleberry*, *blueberry*, *cranberry*), *Saxifragaceae*, *Asteraceae*, *Rosaceae*, *Lamiaceae*, dan *Apiaceae*. Arbutin mudah terdegradasi oleh suhu panas.^{6,39}

Mekanisme kerja arbutin melalui proses menghambat tirosinase, yaitu enzim yang mengkatalisis sintesis melanin. Arbutin mengkelasi ion tembaga sehingga menyebabkan penghambatan enzim tirosin tanpa mempengaruhi ekspresi mRNA dan menghancurkan tautomerisasi dari dopakrom menjadi asam 5,6-dihidroksiindol-2-karboksilat (DHICA). Hal ini memberikan efek penghambatan pada pematangan melanosom. Perubahan fenotipik ini dikaitkan dengan penghambatan aktivitas tirosinase dan polimerase DHICA, dan tingkat inhibisinya tergantung pada dosis yang diberikan. Konsentrasi yang lebih tinggi lebih efektif daripada konsentrasi yang lebih rendah.^{3,39,44}

The Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) menilai keamanan penggunaan alfa-arbutin adalah 2% untuk krim wajah dan 0,5% untuk *body lotion* sedangkan beta-arbutin adalah 7% pada krim wajah. Pada penelitian menggunakan 250 mcg α -arbutin ditemukan tidak menginhibisi viabilitas sel, sementara sintesis melanin berkurang sebanyak 40% dibandingkan kelompok kontrol. Hasil ini menunjukkan bahwa alfa-arbutin adalah bahan yang efektif dan aman sebagai agen pemutih kulit.^{3,6} Arbutin dapat digunakan untuk mengobati hiperpigmentasi kulit, termasuk melasma dan efelid yang diinduksi oleh sinar ultraviolet (UV).³

Sebuah studi yang dilakukan pada 10 wanita dengan melasma mengungkapkan adanya penurunan yang signifikan pada tingkat melanin setelah perawatan satu bulan dengan sediaan arbutin 1%. Bahan ini efisien untuk pengobatan hiperpigmentasi dan menunjukkan lebih sedikit sitotoksitas melanosit daripada hidrokuinon. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa arbutin sama efektifnya dengan hidrokuinon, dengan toksisitas yang lebih rendah.^{6,45}

Pada tahun 2006 dilaporkan mengenai deoksiarbutin sebagai turunan arbutin, yakni suatu agen penghambat tirosinase yang baru pada kulit manusia, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.⁴⁶ Deoksiarbutin memiliki keunggulan dibandingkan arbutin karena lebih efektif dan lebih tidak sitotoksik. Deoksiarbutin memiliki kemampuan yang kuat sebagai antioksidan dan pemutih kulit dengan lebih sedikit sitotoksitas terhadap melanosom. Deoksiarbutin dapat digunakan sebagai agen alternatif untuk pengganti hidrokuinon.^{3,6}

2.2.2.3. Asam Kojik

Asam kojik merupakan suatu molekul yang dapat dijumpai pada makanan fermentasi dari Jepang seperti miso, pasta kacang kedelai, minuman shoyu atau sake. Bahan tersebut terbentuk dari jamur *Aspergillus* dan *Penicillium*. Pada awalnya, asam kojik ditemukan pada tahun 1970 oleh Saito dari kultur *Aspergillus* dan digunakan sebagai pengawet warna alami dari buah dan sayuran, namun saat ini banyak digunakan sebagai agen depigmentasi atau pemutih kulit.⁴⁷

Asam kojik selain menghambat dan mencegah pembentukan tirosin, juga memiliki sifat antimikroba. Asam kojik mengintervensi depigmentasi proses melalui berbagai mekanisme, misalnya sebagai pengikat (kelasi) ion tembaga pada tempat enzim tirosinase dan sebagai penangkap radikal bebas.⁶ Ketika kulit terpapar sinar UV, maka ion tembaga atau Cu⁺ akan memberikan sinyal agar tirosinase untuk lebih aktif. Asam kojik bekerja, yakni berikatan dengan ion tembaga sehingga aktivasi dari enzim tirosinase dapat dicegah, yang akhirnya mencegah terbentuknya melanin.⁴⁸ Pada penelitian yang dilakukan oleh Moon diketahui adanya efek anti-melanogenik dari asam kojik, yang mana melanosit yang diberi perlakuan asam kojik akan menjadi melanosit nondendritik sehingga menurunkan kadar melanin.⁴⁹

Asam kojik banyak digunakan sebagai agen pencerah kulit dalam produk perawatan kulit yang dipasarkan di Jepang sejak 1988. Asam kojik telah terbukti efektif untuk terapi dan pencegahan pigmentasi, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Di Jepang, digunakan dalam produk perawatan kulit dan dapat dibeli tanpa resep hingga konsentrasi 1%. Untuk meningkatkan penyerapan perkutan, biasanya digunakan pada konsentrasi tertinggi yang diperbolehkan. *American Academy of Dermatologists* (AAD) telah membuktikan secara klinis bahwa asam kojik efektif untuk pengobatan hiperpigmentasi. Fungsi asam kojik mirip dengan arbutin yaitu mengurangi hiperpigmentasi dengan menghambat produksi tirosinase bebas dan juga merupakan antioksidan kuat. Asam kojik digunakan pada konsentrasi mulai dari 1% sampai 4%.^{3,50,51}

Sebagai agen pemutih dan depigmentasi topikal, kadar asam kojik yang direkomendasikan adalah 1% yang mana mampu menunjukkan efektifitas pada hasil klinis yang diberikan selama 6 bulan pada pasien melasma. Pada pasien

dengan melasma yang menggunakan krim asam kojik 1% selama 2 tahun, juga tidak ditemukan adanya efek samping bermakna. Sehingga disimpulkan bahwa asam kojik merupakan agen depigmentasi yang cukup efektif dan aman.⁴⁷

Sebuah penelitian telah melaporkan bahwa kombinasi hidrokuinon 4% dan asam kojik 0,75% efektif untuk pengobatan melasma. Asam kojik dapat digunakan sebagai pencerah atau pemutih kulit tanpa ada efek asam kojik yang berpotensi merusak kulit berdasar bukti histologis.^{42,47} Namun demikian, dari studi yang pernah dilakukan, preparat yang mengandung hidrokuinon 4% memiliki efikasi 5 kali lebih besar daripada preparat yang mengandung 0,75% asam kojik dan 2,5% vitamin C.⁵²

Asam kojik sering digunakan dalam produk kosmetik seperti krim, losion, serum, serta beberapa sabun yang diaplikasikan pada tangan atau wajah. Efek samping yang mungkin timbul pada aplikasi kosmetik yang mengandung asam kojik berupa iritasi, kemerahan, gatal dan nyeri, sedangkan yang paling umum adalah dermatitis kontak, yang biasanya terjadi pada individu dengan kulit sensitif. Meskipun pada awalnya penggunaan asam kojik tidak mengiritasi kulit, namun terdapat risiko berkembangnya menjadi suatu dermatitis kontak alergi jika terus menerus digunakan. Pada umumnya efek samping ini terlihat pada penggunaan asam kojik dengan kadar melebihi 1%.^{3,44}

2.2.2.4. Asam Azeleat (*Asam Azelaic/ AA*)

Asam azeleat merupakan *9-carbon dicarboxylic acid* yang berasal dari jamur *Pityrosporum ovale* dan dapat ditemukan di gandum hitam, gandum, dan *barley*. Asam azeleat mampu menghambat produksi energi dan/ atau sintesis DNA melanosit yang hiperaktif, serta menghambat tirosinase secara kompetitif. Asam azeleat menghambat proses oksidoreduktase pada mitokondria dan mengurangi pembentukan radikal bebas. Asam azeleat memiliki manfaat dalam mencerahkan warna kulit sekaligus memperbaiki tekstur kulit dan mengurangi noda, bertindak sebagai antioksidan, antibakteri, keratolitik dan komedolitik yang efektif.^{3,53}

Asam azeleat secara spesifik menargetkan melanosit dengan efek minimal pada kulit yang tidak terlibat. Kombinasi asam azeleat dengan tretinoin

menghasilkan kulit yang lebih cerah setelah tiga bulan pemakaian dibandingkan asam azeleat saja. Kombinasi krim dengan kandungan asam azeleat 20% dan losion asam glikolat 15% atau 20% memiliki efektifitas yang sama dengan krim hidrokuinon 4% untuk pengobatan hiperpigmentasi pada pasien berkulit gelap, dengan tingkat iritasi lokal ringan yang sedikit lebih tinggi.⁵⁴ Asam azeleat tidak bersifat teratogenik, tidak menyebabkan efek samping sistemik atau reaksi fotodinamik, serta menunjukkan tolerabilitas lokal yang sangat baik. Efek samping dari asam azeleat termasuk dermatitis kontak iritan yang biasanya ringan dan sementara.³

2.2.2.5. Glutation

Glutation merupakan tripeptida yang terdiri dari glisin, sistein, dan glutamat, yang populer digunakan dalam produk kosmetik untuk pemutih kulit, terutama di pasar Asia. Secara alami, ketiga komponen ini sudah diproduksi tubuh sejak lahir. Namun, setelah melewati usia 20 tahun, produksi glutation akan berkurang sesuai dengan pertambahan usia. Glutation berfungsi sebagai antioksidan kuat dalam tubuh dan berfungsi penting dalam menjaga tiol intraseluler.³⁹

Dalam bentuk tereduksi, GSH terlibat dalam pembentukan feomelanin. Meskipun glutation bisa ada dalam keadaan tereduksi (GSH) dan teroksidasi (GSSG), sebagian besar glutation ditemukan di dalam tubuh dalam bentuk tereduksi. GSH memiliki aktivitas antioksidan dengan membersihkan radikal bebas selama detoksifikasi reduktif hidrogen peroksida dan lipid peroksida.¹¹

GSH merupakan pusat pemeliharaan keseimbangan redoks intraseluler. Mekanisme aksi glutation meliputi:^{3,55,56}

- a. Inaktivasi langsung enzim tirosinase dengan mengikat situs aktif enzim yang mengandung tembaga
- b. Mediasi mekanisme peralihan dari produksi eumelanin ke feomelanin. Sintesis feomelanin dimulai dengan konjugasi L-dopakuinon yang terbentuk dari L-tirosin dengan sistein. Reaksi ini menghasilkan prekursor feomelanin sisteinildopa. GSH juga dapat mengkonjugasi L-dopakuinon dengan adanya glutation S transferase dan menghasilkan glutationildopa, prekursor

sisteinildopa. Akibatnya, sintesis sisteinildopa diinduksi, menyebabkan peningkatan produksi feomelanin, yang berwarna kuning-merah.

- c. Menangkal radikal bebas dan peroksidasi yang berkontribusi pada aktivasi tirosinase dan pembentukan melanin
- d. Modulasi kemampuan depigmentasi agen melanositotoksik.

Glutation (GSH), sebagai antioksidan kuat memiliki sifat anti-melanogenik. GSH memiliki berbagai efek fisiologis salah satunya ialah menghambat melanogenesis dengan menekan aktivitas tirosinase, dan pemberian GSH secara oral pada manusia mengurangi produksi melanin di kulit. Selain sebagai agen pemutih kulit, penelitian menunjukkan bahwa glutation juga dapat meningkatkan elastisitas kulit dan mengurangi kerutan kulit.^{2,3,57}

Glutation tersedia dalam sediaan oral (kapsul, tablet sublingual/ bukal), topikal (krim, cuci wajah), parenteral (intravena).^{55,57} GSH juga dapat dikombinasikan dengan agen lainnya seperti vitamin C untuk meningkatkan fungsi penyerapannya; dengan *N-acetyl cysteine* untuk meningkatkan tingkat kandungannya; juga dengan asam alfa lipoat (ALA) dan antioksidan lain seperti vitamin E dan ekstrak biji anggur.¹¹

Glutation yang diberikan secara oral 250-500 mg/hari selama 4 minggu mampu mencerahkan warna kulit, dan baik dalam bentuk tereduksi maupun teroksidasi secara efektif mempengaruhi sifat kulit. Dosis glutation kapsul/ tablet yang direkomendasikan untuk memberikan efek memutihkan wajah adalah 20-40 mg/kgBB setiap hari, dibagi dalam 2 dosis selama 4 minggu sampai 2 tahun tergantung dari warna kulit, sedangkan untuk dosis pemeliharaan setelah mencapai warna kulit yang dikehendaki adalah 500 mg/hari.^{55,57} Beberapa penelitian mengklaim bahwa efek glutation sistemik secara bertahap akan terlihat 1-3 bulan pada individu dengan kulit coklat sedang, dalam 3-6 bulan pada kulit coklat tua, dalam 6-12 bulan pada kulit sangat gelap, serta dalam 2 tahun lebih pada kulit hitam.¹¹

Pada penelitian lain yang membahas mengenai pemberian glutation secara oral dan topikal sebagai pencerah kulit, pemberian glutation 500 mg per hari selama 30 minggu menunjukkan penurunan indeks melanin yang signifikan. Penelitian di

Thailand menunjukkan pemberian 500 mg glutation per hari secara oral selama 4 minggu menghasilkan pemutihan kulit secara signifikan dibandingkan plasebo tanpa efek samping yang signifikan.¹¹ Pasien yang diobati dengan glutation topikal menunjukkan penurunan yang signifikan dalam skor MASI dibandingkan yang menggunakan plasebo.⁵⁸

Rute pemberian glutation yang paling populer dan kontroversial adalah melalui intravena. Karena rendahnya bioavailabilitas glutation oral, maka injeksi intravena digunakan untuk mendapatkan efek yang lebih cepat. Injeksi glutation secara intravena direkomendasikan dalam dosis 600-1200 mg untuk pemutihan kulit, diijeksi 1-2 kali per minggu.^{3,55,59,60}

Glutation sistemik tidak cukup efektif sebagai agen pemutih kulit karena hanya efektif di beberapa area. Selanjutnya, warna kulit akan kembali ke keadaan semula setelah penghentian konsumsi glutation. Oleh karena itu, glutation memiliki efek tidak berkelanjutan dalam jangka panjang. Namun, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menyelidiki berapa lama waktu yang dibutuhkan agar warna kulit kembali ke keadaan semula setelah penghentian glutation.² Penggunaan GSH intravena belum dipastikan kemanannya dan dapat menyebabkan reaksi yang mengancam jiwa termasuk sindrom Stevens-Johnson dan anafilaksis. Glutation dapat menyebabkan gagal ginjal, disfungsi tiroid, nyeri perut, dan keracunan darah.^{3,59,60}

2.2.2.6. Mekuinol

Mekuinol atau *4-hydroxyanisole* adalah derivat dan alternatif hidrokuinon. Mekuinol 2% lebih tidak iritatif dibandingkan hidrokuinon. Mekuinol dapat diformulasi dengan tretinoin 0,01% dan asam retinoid. Mekanisme kerja mequinol menyebabkan depigmentasi dengan inhibisi kompetitif tirosinase, sehingga menghambat formasi prekursor melanin. Satu penelitian membandingkan mequinol 2% / tretinoin 0,01% dan krim hidrokuinon 4% pada 61 pasien kulit berwarna dengan hiperpigmentasi pasca inflamasi ringan hingga sedang pada wajah. Baik mequinol/ tretinoin topikal menunjukkan hasil tidak lebih inferior dibandingkan hidrokuinon 4%.¹²

Mekuinol dipasarkan di AS dengan konsentrasi 2% dalam kombinasi dengan 0,01% tretinoin. Kombinasi agen depigmentasi ini dapat menyebabkan efek samping berupa eritema, rasa terbakar, pruritus, deskuamasi, iritasi kulit, halo hipopigmentasi. Pemakaian tabir surya dilakukan untuk mengurangi timbulnya efek samping.⁶¹ Dalam studi kelompok paralel acak yang melibatkan 216 subjek, larutan mekuinol 2%/ tretinoin 0,01% ditemukan sangat efektif dan dapat ditoleransi dengan baik untuk pengobatan lentigo solaris dan lesi hiperpigmentasi yang diaplikasikan di lengan bawah dan memiliki kemanjuran yang sama untuk lesi hiperpigmentasi di wajah.⁶²

2.2.2.7. Formula Kligman

Formula Kligman merupakan salah satu terapi kombinasi paling populer dalam penanganan lesi hiperpigmentasi terutama melasma, yang telah digunakan selama lebih dari dua dekade. Formula asli ini menggunakan steroid ringan, deksametason 0,1% dalam kombinasi dengan 0,1% tretinoin, dan 5% hidrokuinon dalam basis krim. Formula Kligman atau *triple combination cream* (merupakan kombinasi tiga jenis krim) telah dimodifikasi dengan berbagai cara selama bertahun-tahun agar sesuai dengan jenis kulit yang berbeda. Modifikasi terbaru dalam hal ini yang menjadi cukup populer di India adalah kombinasi mometason 0,1%, hidrokuinon 2%, dan tretinoin 0,025% dalam basa krim.⁶³ Baru-baru ini, flusinolon asetonid 0,01% yang digunakan dalam kombinasi dengan hasil yang menunjukkan kemanjuran yang unggul tanpa efek samping yang besar. Modifikasi lainnya adalah menggunakan hidrokuinon 5%, tretinoin 0,1%, dan hidrokortison 1% yang juga terbukti memberikan kepuasan yang memuaskan dalam mengobati hiperpigmentasi wajah; studi kepuasan pasien retrospektif.⁶¹

Suatu penelitian acak yang melibatkan 20 wanita Kaukasia dengan melasma epidermal atau campuran derajat ringan hingga berat yang diterapi menggunakan *triple combination cream* dengan kandungan hidrokuinon 4%, 0,05% tretinoin, dan 0,01% fluosinolon asetonid sekali sehari yang dievaluasi sebelum pengobatan maupun setelah 4, 8 minggu, dan 12 minggu pada akhir periode pengobatan menunjukkan hasil kemanjuran yang memuaskan.⁶⁴ Penelitian yang dilakukan di

Universitas Indonesia, dapat disimpulkan bahwa modifikasi formula Kligman dan pengelupasan kimiawi menggunakan larutan Jessner maupun penggunaan modifikasi formula Kligman dan asam glikolat 20% sama efektif dan aman untuk pengobatan melasma tipe epidermal.⁶⁵

Sifat melasma yang seringkali rekuren atau berulang perlu diperhatikan dalam mempertahankan hasil yang dicapai setelah pengobatan menggunakan *triple combination cream*. Sebuah studi yang dilakukan oleh Arellano menunjukkan aplikasi *triple combination cream* tiga kali seminggu selama 6 bulan lebih efektif dengan kekambuhan yang lebih rendah pada melasma berat, sedangkan regimen *tappering* (tiga kali seminggu untuk bulan pertama, dua kali seminggu untuk bulan kedua, dan sekali seminggu untuk bulan keempat) lebih sesuai untuk mereka dengan melasma sedang. Pada kedua kelompok, median waktu kambuh adalah sekitar 4 bulan. Studi ini juga menegaskan bahwa menerapkan kombinasi tiga kombinasi secara berkala dalam jangka waktu yang lama dapat ditoleransi, aman, dan meningkatkan kualitas hidup pasien.^{66,67}

Peresepan formula Kligman diberikan setelah anamnesa secara menyeluruh dengan pertimbangan mengenai kandungannya dan potensinya yang dapat menyebabkan efek samping pada penggunaan jangka panjang.⁶³ Selama pengobatan dengan krim *triple combination* topikal, pasien harus diinstruksikan untuk menghindari paparan sinar matahari, mengoleskan tabir surya spektrum luas dengan *sun-protection factor* (SPF) > 30, mengulangi mengoleskan kembali tabir surya setiap 2 jam, menggunakan pelembap pada siang hari, serta cuci wajah mereka dengan pembersih yang ringan. Cara perawatan kulit ini dapat membantu untuk mengurangi efek samping pemakaian.⁶⁷

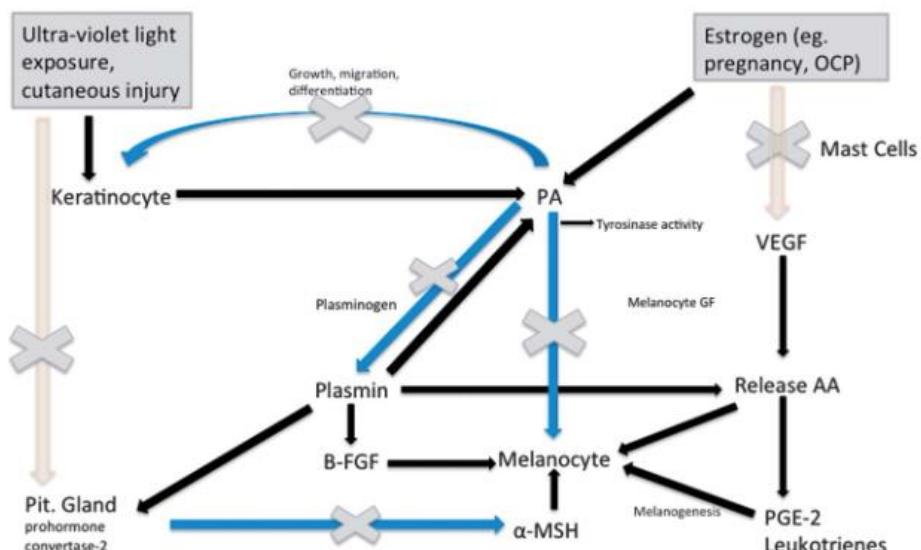
2.2.2.8. Asam Traneksamat

Asam traneksamat (AT) merupakan suatu agen antifibrinolitik sintetik yang berasal dari turunan sintetik lisin dan bekerja dengan cara mencegah perubahan plasminogen menjadi plasmin, sehingga tidak terjadi aktivasi plasminogen. Indikasi umum penggunaan AT adalah untuk pencegahan dan pengobatan perdarahan, akan

tetapi, juga digunakan sebagai agen pencerah kulit dalam bidang kosmetik dengan mencegah pengikatan plasminogen pada keratinosit.^{3,68–70}

Efek AT di dalam jaringan yaitu mencegah pelepasan asam arakidonat dan menurunkan sintesis *growth factor* terhadap prostaglandin dan fibroblast. *Growth factor* pada prostaglandin dan fibroblast juga berperan dalam sintesis melanin. Asam traneksamat menghambat sintesa melanin dengan memblok interaksi antara melanosit dan keratinosit melalui penghambatan aktivitas plasmin yang terinduksi sinar UV di keratinosit, menghambat aktivitas tirosinase dan mengganggu metabolismenya.^{71,72} Mekanisme aksi asam traneksamat dalam proses menghambat melanogenesis dijelaskan pada Gambar 14. berikut.⁷³

Mechanism of Action



Gambar 14. Skema mekanisme kerja dari asam traneksamat. Dikutip dari kepustakaan no.73

Plasminogen (PA) berada di keratinosit dan sel basal. Radiasi sinar ultraviolet (UV) merangsang jalur keratinosit-PA sehingga terjadi melanogenesis. Hormon juga merangsang jalur keratinosit-PA. Asam traneksamat menghambat pigmentasi yang disebabkan oleh radiasi ultraviolet oleh berbagai mekanisme termasuk sebagai berikut ini: plasmin meningkatkan *single chain urokinase PA* (Sc-uPA), yang meningkatkan aktivitas tirosinase dan pertumbuhan keratinosit. Asam traneksamat bekerja dengan menghambat pada jalur ini dan dengan demikian menurunkan aktivitas tirosinase. Asam traneksamat mencegah pengikatan plasminogen ke

keratinosit. Asam traneksamat mengurangi produksi *prohormon convertase* (PC2). PC2 terlibat dalam sistem proopiomelanokortin (PMOC) dalam memproduksi *melanocyte-stimulating hormone* (a-MSH). Selanjutnya penurunan a-MSH ini meskipun terdapat rangsangan UV pada gen PMOC menghasilkan pencerahan pada kulit. Melalui jalur pemblokiran plasminogen ke plasmin, mediator inflamasi seperti asam arakidonat (AA), prostaglandin E2 (PGE2), leukotrien, dan *fibroblast growth factor* (FGF) berkurang sehingga mengurangi melanogenesis.⁷³

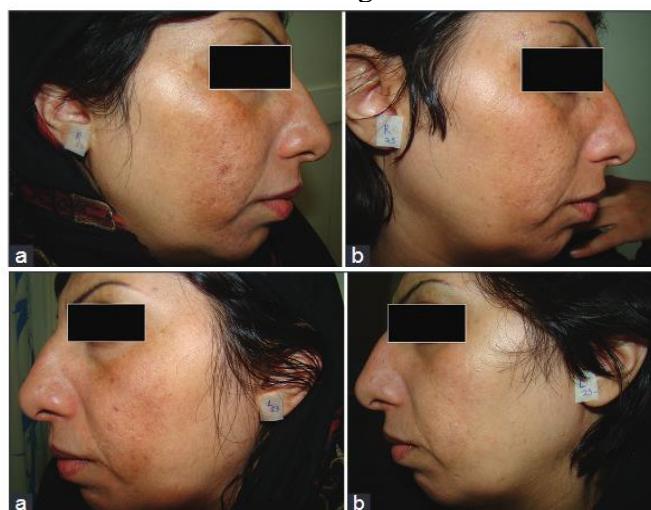
Mekanisme AT yang merupakan analog lisin dalam pengobatan pigmentasi akibat UV antara lain dengan mengganggu struktur plasminogen dan mencegah pengikatan plasminogen ke lokasi pengikatan lisin keratinosit sehingga asam arakidonat berkurang dan menyebabkan berkurangnya kemampuan untuk memproduksi prostaglandin sehingga menurunkan aktivitas tirosinase melanosit dan melanogenesis. Aktivitas plasmin menghasilkan peningkatan pelepasan asam arakidonat intraseluler dan produksi hormon *melanocyte-stimulating hormone* (a-MSH). Kedua zat ini dapat mengaktifkan sintesis melanin, sehingga mekanisme utama efek depigmentasi pada asam traneksamat melalui aktivitas anti-plasmin.^{73,74}

Indikasi umum penggunaan AT adalah untuk pencegahan dan pengobatan perdarahan, akan tetapi, juga digunakan sebagai agen pencerah kulit dalam bidang kosmetik. Asam traneksamat umumnya digunakan untuk mengurangi sintesis melanin pada pasien dengan melasma dan juga digunakan sebagai bahan baku kosmetik pemutih fungsional.^{3,15,68-70} Pemakaian asam traneksamat bisa melalui oral, topikal, metode injeksi intradermal, dan *microneedling*. Dosis asam traneksamat oral untuk melasma adalah 250 mg dua kali sehari, berbeda dengan dosis asam traneksamat saat digunakan sebagai anti perdarahan yakni mencapai 3900 mg per hari.⁷⁵

Beberapa jurnal telah melaporkan efikasi dari pasien melasma yang diterapi dengan AT oral. Pada suatu penelitian yang menilai efikasi dari AT 250 mg dua kali sehari dibandingkan dengan plasebo selama 3 bulan, diikuti penggunaan tabir surya saja selama 3 bulan didapatkan penurunan sebesar 49% pada skor MASI berbanding dengan 18% pada kelompok kontrol.⁷⁶ Efek samping yang pernah dilaporkan terkait pemakaian AT misalnya terkait dengan rasa tidak nyaman pada

saluran cerna, hipomenore, kemerahan pada kulit, alopecia, dan kenaikan ringan kadar alanin transaminase. Pemberian asam traneksamat oral diawali dengan anamnesis riwayat kesehatan dikarenakan AT dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan pembekuan darah atau dengan riwayat tromboembolisme.⁷¹

Pada penelitian mengenai perbandingan AT 5% dengan hidrokuinon 4%. Kedua kelompok menghasilkan perbaikan klinis signifikan tanpa ada perbedaan yang bermakna sehingga disimpulkan AT 5% memiliki efikasi yang setara dengan hidrokuinon 4% dalam menghambat pembentukan melanin.⁷⁷ Pada penelitian lain menggunakan metoda perbandingan *split-face study* selama 12 minggu (Gambar 15), asam traneksamat 3% yang dioleskan pada satu sisi wajah, dengan sisi lainnya menggunakan hidrokuinon 2%, deksametason 0.01% dan vitamin C, hasil penelitian menunjukkan kedua kelompok memiliki hasil signifikan sehingga dapat disimpulkan bahwa efikasi AT sama dengan formulasi berbasis hidrokuinon.⁷²



Gambar 15. Perbandingan klinis melasma dengan *split face* penggunaan AT dibanding HQ dan deksametason topikal. Pada sisi kanan wajah, (A) menunjukkan *baseline* sebelum terapi menggunakan AT; (B) setelah 12 minggu pemakaian AT topikal. Pada sisi wajah kanan, (C) merupakan *baseline* sebelum terapi menggunakan HQ dan deksametason topikal; (D) setelah 12 minggu pemakaian HQ dan deksametason topikal. Gambar diambil dari kepustakaan no.72

Penelitian serupa yang melibatkan 60 wanita dilakukan dengan membandingkan kelompok dengan pemberian asam traneksamat 5% topikal dua kali sehari dan kelompok dengan pemberian hidrokuinon 2% topikal dua kali sehari selama 12 minggu menunjukkan hasil perbaikan melasma yang sama.⁷⁸ Oleh karena AT memiliki efisiensi tinggi dan efek samping yang rendah, AT lebih disukai

dibandingkan dengan hidrokuinon. Pemakaian AT topikal untuk melasma memberikan hasil yang cukup cepat tanpa efek samping yang signifikan dan serius, terutama untuk melasma tipe epidermis.⁷²

Asam traneksamat mudah didapatkan di pasaran dengan harga terjangkau (5 mL ampul berisi 500 mg). Respons terapeutik asam traneksamat lebih baik bila menggunakan *microneedle* karena dapat menyebar dengan lebih dalam dan merata. Mikroinjeksi lokal sebagai bagian mesoterapi merupakan teknik mikroinjeksi langsung asam traneksamat pada bagian lesi yang mengalami masalah estetik, selain itu juga menghindari absorpsi melalui saluran pencernaan yang memungkinkan pemberian dosis yang adekuat pada lesi sehingga dosis yang diberikan juga rendah. Injeksi AT intradermal akan menghasilkan depigmentasi yang cepat. Penggunaan asam traneksamat suntikan intradermal merupakan penemuan baru dalam mengobati hiperpigmentasi tetapi menimbulkan reaksi eritema, rasa terbakar, bengkak, yang membuat pasien tidak nyaman.⁷⁹

Efektivitas AT topikal masih diperdebatkan dan diragukan, karena memiliki sifat larut air sehingga membatasi penyerapan transepidermal.^{3,79} Beberapa penelitian menyatakan terapi asam traneksamat topikal dan intradermal belum menunjukkan hasil yang mengesankan dibandingkan asam traneksamat oral menjanjikan.⁸⁰ Sembilan penelitian yang dilakukan dalam kurun tahun 2011 hingga 2016 melaporkan bahwa asam traneksamat oral terbukti efektif berdasarkan penilaian pasien dan peningkatan skor MASI (*Melasma Area and Severity Index*).⁷⁵ Studi yang lebih baru mengenai asam traneksamat selanjutnya disebutkan pemberian asam traneksamat topikal dengan menggunakan *laser-assisted drug delivery tranexamic acid*.⁸⁰

Pemberian 250 mg asam traneksamat oral dapat menurunkan jumlah melanin dan sama efektif dengan suntikan intradermal 5mg/ml. Terapi asam traneksamat oral tidak menyebabkan efek iritatif seperti pada terapi suntikan intradermal, walaupun terkadang ada muncul efek samping berupa rasa tidak nyaman di epigastrium yang secara umum tidak mengganggu.^{3,79}

Pemberian AT per oral dengan dosis tinggi dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan gejala toksisitas dan gangguan gastrointestinal pada manusia.

Asam traneksamat cenderung menyebabkan tromboemboli, sehingga menjadi kontraindikasi pada pasien yang memiliki gangguan pembekuan darah dan riwayat tromboemboli. Beberapa efek samping asam traneksamat antara lain *fixed drug eruption*, perdarahan, infark serebrovaskular, dan emboli paru.^{3,79}

2.2.2.9. Sisteamin

Sisteamin atau *cysteamine hydrochloride* (β -*mercaptoethylanine hydrochloride*) secara alami diproduksi tubuh manusia dan merupakan hasil degradasi dari asam amino L-sistein. Sel tubuh memproduksi sisteamin dimana koenzim-A disintesis dari pantotenat (vitamin B5) dan sistein, yang kemudian diubah menjadi sisteamin. Fungsi utamanya adalah berperan dalam sintesis dan oksidasi asam lemak dan oksidasi piruvat pada siklus asam sitrat.⁸¹

Sisteamin ini dapat ditemukan tesebar merata di seluruh jaringan mamalia dan paling tinggi ditemukan di air susu mamalia. Di dalam air susu, sisteamin berperan sebagai antioksidan dan berperan protektif sebagai antitumor, anti karsinogenik dan anti mutagenik.⁸² Sisteamin juga berperan sebagai radio protektor yang menjaga sel dari mutagenik dan efek lethal akibat radiasi ion dengan cara memakan langsung radikal bebas.⁸³

Sisteamin diketahui merupakan suatu agen depigmentasi potensial. Mekanisme sisteamin sebagai agen depigmentasi belum banyak diteliti. Namun diperkirakan mekanismenya melalui inhibisi tirosinase dan peroksidase, serta peningkatan kadar GSH intraseluler. Berikut merupakan mekanisme kerja dari sisteamin:⁸¹

- Inhibisi tirosinase dan peroksidase

Tirosinase adalah enzim yang bertanggungjawab mengubah tirosin menjadi DOPA dan dari DOPA menjadi DOPA-kuinon. Sedangkan peroksidase adalah enzim yang mengkatalisa tahap akhir dari reaksi polimerase oksidatif dari pembentukan indole menjadi pigmen eumelanin. Agen depigmentasi seperti sisteamin dan GSH diketahui berperan sebagai inhibitor terhadap tirosinase dan peroksidase yang merupakan dua enzim utama dalam sintesis melanin. Inhibisi

dari tirosinase akan menghasilkan perusakan DOPA-kuinon yang mengganggu produksi melanin.

- Peningkatan kadar GSH intraseluler

Interaksi antara DOPA-kuinon dengan GSH atau sisteamin akan mengubah melanogenesis dari sintesis eumelanin ke feomelanin. Sisteamin meningkatkan level GSH intraseluler, sehingga menunda terjadinya melanogenesis. Sisteamin mendorong sintesis GSH dengan meningkatkan laju uptake sistein seluler melalui pembentukan disulfida campuran dengan sistein. Sistein kemudian digunakan dalam sintesis GSH.⁸¹

Sisteamin berperan melalui interaksinya dengan produk yang dikatalisis oleh enzim tirosinase yang menghambat sintesis pigmen sehingga mekanisme kerja sisteamin merupakan inhibisi melanogenesis dan bukan melanositotoksitas seperti pada hidrokuinon. Pemberian sisteamin tidak mempengaruhi sel keratinosit yang berdekatan dengan sel melanosit.⁸⁴

Tidak ada efek samping bermakna yang pernah dilaporkan. Efek samping minimal timbul segera setelah krim dioleskan dan dapat bertahan sekitar 30 menit, meliputi rasa hangat dan eritema ringan serta rasa *tingling* atau seperti ditusuk. Hal ini merupakan reaksi normal dan dapat terjadi pada penggunaan awal. Setelah penggunaan selama 6 minggu, biasanya kulit telah bertoleransi dan resiko iritasi kulit berkurang.⁸⁵

Krim sisteamin 5% merupakan bahan yang dapat digunakan untuk pemutih kulit pada kelainan hiperpigmentasi seperti melasma, hiperpigmentasi pasca inflamasi, lentigines dengan kemampuan serupa dengan asam traneksamat namun dengan efek samping yang lebih ringan.⁸⁵⁻⁸⁷ Sisteamin 5% secara signifikan menginduksi pengurangan pada skor MASI dalam 16 minggu jika dibandingkan dengan plasebo. Dosis minimum yang diperlukan untuk depigmentasi adalah 100 μ M untuk menurunkan persentase melanin sebesar 21%.⁸⁸

Beberapa agen depigmentasi seperti asam retinoat, asam kojik dan hidrokuinon memberikan efikasi yang cukup baik. Namun agen tersebut memberikan efek samping seperti hipersensititas terhadap matahari, iritasi kulit, gatal, pengelupasan kulit, kering dan kemerahan pada kulit. Sisteamin telah dikenal sebagai molekul

depigmentasi yang kuat selama lebih dari 5 dekade. Sisteamin hadir sebagai agen depigmentasi alami yang cukup kuat, tidak memberikan efek samping serta kompatibel dengan paparan sinar matahari. Meskipun memiliki efek depigmentasi yang kuat, sisteamin tidak pernah dikembangkan menjadi produk depigmentasi karena baunya yang sangat menyengat (bau seperti sulfur) yang tidak bisa ditutupi oleh parfum dan sifatnya yang cepat teroksidasi apabila terkena udara. Baru-baru ini, teknologi baru telah tersedia untuk mengurangi bau sistein pada sediaan krim.⁸⁵

Pada suatu penelitian serial kasus pada 30 pasien melasma epidermal. Dari keseluruhan pasien mendapat terapi sisteamin 5% topikal 1x sehari selama 6 minggu kemudian diamati pada awal dan akhir penelitian menggunakan dermatoskopi, kromameter dan pemeriksaan histologis. Peneliti mendapatkan hasil bahwa sisteamin cukup memberikan hasil yang baik pada hiperpigmentasi.⁸⁹ Penelitian lainnya pada 50 pasien pada tahun 2015 dimana didapatkan hasil setelah 16 minggu pengobatan, evaluasi mexameter menunjukkan penurunan indeks melanin sebesar 67%, pada penilaian MASI menunjukkan reduksi sebesar 58%, dan 92% pasien menyatakan adanya perbaikan signifikan pada lesinya. Efek samping pada penggunaan sisteamin juga ditemukan tidak bermakna. Berdasarkan hasil beberapa penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa sisteamin memiliki efikasi nyata pada melasma, sehingga diharapkan sisteamin dapat menjadi pilihan agen depigmentasi baru yang memiliki potensi dalam depigmentasi dengan profil keamanan yang lebih baik.⁸⁵

Sisteamin topikal memiliki efektivitas yang sebanding dengan hidrokuinon topikal sehingga dapat menjadi alternatif untuk pasien yang menghindari penggunaan hidrokuinon topikal. Meskipun efek samping sisteamin lebih banyak ditemukan dibandingkan hidrokuinon, namun efek samping yang ditemukan berupa eritema, kulit kering, gatal, rasa terbakar, atau iritasi ini bersifat ringan dan reversibel.⁸⁵⁻⁸⁷ Sisteamin adalah senyawa yang tidak stabil dengan higroskopisitas yang tinggi dan mudah mengalami oksidasi dengan cepat, sehingga membutuhkan stabilisasi farmakologis yang baik. Sisteamin bersifat tidak sitotoksik terhadap melanin, non mutagenik, dan non karsinogenik.⁸⁸

2.2.2.10. Asam Retinoat, Tretinoin, Vitamin A

Tretinoin (asam trans-retinoat) disebut juga retinoid merupakan bentuk bioaktif dari vitamin A. Retinoid memiliki beberapa efek biologis yang menghasilkan pencerahan kulit yaitu modulasi proliferasi, diferensiasi, kohesi sel, induksi apoptosis, dan antiinflamasi. Tretinoin topikal adalah metabolit retinol yang muncul secara alami dan merupakan generasi pertama retinoid.¹² Turunan khas retinoid adalah retinol, retinal, asam retinoat, retinil palmitat, dan retinil asetat. Retinoid topikal seperti *all-trans-retinoic acid* (RA), *13-cis-retinoic acid* (isotretinoin), retinol, retinaldehid, tazaroten, dan adapalen telah terbukti memperbaiki kerusakan pigmen kulit akibat sinar matahari termasuk bintik-bintik dan lentigines aktinik. Selain mengatasi permasalahan pigmentasi pada kulit, tretinoin dan turunannya banyak digunakan dalam perawatan kulit oleh karena kemampuannya dalam pengobatan kelainan kulit, seperti kanker kulit, iktiosis, psoriasis, efek anti-penuaan serta jerawat.^{3,39}

Tretinoin bekerja dengan mendorong pergantian epidermal dan dermal, yang dapat menyebabkan hilangnya pigmen sel dengan cepat. Selain itu, tretinoin menghambat enzim tirosinase, memfasilitasi penetrasi hidrokuinon, dan menetralkan efek penipisan stratum korneum kortikosteroid.^{3,6} Selain berperan secara langsung mengintervensi proses melanogenesis dengan menghambat induksi tirosinase dan menyebarkan pigmen di keratinosit, tretinoin juga mempercepat pergantian epidermal. Tretinoin dapat mengurangi produksi melanin dengan menghambat transkripsi tirosinase setelah penggunaan selama 8 minggu.⁶ *Triple combination agent* yang terdiri dari 4% hidrokuinon, 0.05% tretinoin, dan 0.01% flusinolon asetonid telah terbukti aman dan efektif dalam pengobatan melasma dan *photoaging* pada kulit berwarna dan berhasil digunakan dalam praktik klinis untuk mengobati hiperpigmentasi pasca inflamasi. Tretinoin topikal memiliki konsentrasi berkisar dari 0,01 hingga 0,1%. Tretinoin dapat diformulasikan dalam krim, gel, dan gel mikrosfer, yang memungkinkan pelepasan tretinoin terkontrol sehingga mengurangi iritasi. Isotretinoin (*13-cis-retinoic acid*) adalah retinoid generasi pertama yang tersedia dalam formulasi oral dan topikal.³

Tretinoin secara signifikan lebih efektif meringankan lesi hiperpigmentasi pasca inflamasi ketika dinilai dengan analisis klinis dan kolorimetri setelah

percobaan 40 minggu pada 54 pasien kulit hitam untuk menentukan keamanan dan keberhasilan tretinoin 0,1% dalam pengobatan hiperpigmentasi pasca inflamasi. Retinoid topikal juga efektif dalam mengobati melasma, dengan mekanisme yang didalilkan untuk meningkatkan pergantian keratinosit. Krim tretinoin 0,1% secara signifikan dapat menurunkan pigmentasi melasmam dinilai dari pengukuran kolorimetri objektif. Studi lain telah mengkonfirmasi penggunaan krim tretinoin 0,1% yang bermanfaat untuk pengobatan melasma pada pasien kulit hitam.³

Retinoid generasi ketiga yaitu adapalene dan tazarotene, adalah agen topikal sintetis yang juga efektif dalam pengobatan hiperpigmentasi pasca inflamasi. Adapalen diformulasikan dalam krim atau gel dengan konsentrasi 0,1 hingga 0,3%; sedangkan formulasi tazarotene dalam bentuk krim atau gel 0,05 dan 0,1%. Kedua agen tersebut telah terbukti aman dan efektif mengobati hiperpigmentasi pasca inflamasi, terutama hiperpigmentasi pasca inflamasi yang diinduksi oleh jerawat, pada individu berkulit gelap. Efek samping yang dapat muncul adalah eritema, rasa terbakar, terkelupas, atau kering ringan. Efek samping yang dapat muncul adalah eritema, rasa terbakar, terkelupas, atau kering ringan.³

Pada tahun 1990-an, retinol banyak digunakan dalam kosmetik anti penuaan. Konsentrasi yang digunakan umumnya berkisar dari 0,04% sampai 0,07%. Dalam keratinosit, retinol dioksidasi menjadi retinaldehid kemudian asam retinoat, yang dilarang peredarannya di Eropa. Penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi retinol 7% ke kulit bisa dideteksi pada tingkat sistemik. Oleh karena itu, wanita hamil harus berhati-hati saat menggunakan produk depigmentasi yang mengandung bahan semacam ini. Hal ini perlu ditekankan karena kecenderungan ibu hamil yang berkeinginan menggunakan produk depigmentasi dikarenakan permasalahan kulit menggelap selama kehamilan. Efek samping yang sering ditemui dari penggunaan vitamin A maupun turunannya adalah eritema dan deskuamasi. Karena asam retinoat bersifat teratogenik, maka penggunaannya sebagai bahan pemutih kulit telah dilarang.⁶

2.2.2.11. Niasinamid

Niasinamid atau nikotinamid adalah senyawa *pyridine-3-carboxylic acid amide* dari niasin (vitamin B3). Niasinamid dapat ditemukan pada daging, hati, ragi, produk olahan susu, kacang-kacangan, biji-bijian, tanaman hijau, roti,ereal, kopi, dan teh. Niasinamid merupakan bentuk aktif dari niasin (asam nikotinat, vitamin B3). Niasinamid ini terdapat di semua jaringan yang sedang bermetabolisme aktif, termasuk di jaringan kulit. Berawal dari niasinamid yang mengalami deaminisasi menjadi niasin, kemudian di dalam tubuh manusia (in vivo) niasin berubah menjadi *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD) atau *nicotinamide dinucleotide phosphatase* (NADP). NAD dan NADP ini berikatan sebagai ko-enzim oksidasi-reduksi di tingkat sel yang berfungsi sebagai respirasi tingkat seluler. Nikotinamid bermanfaat dalam pengobatan melasma dan hiperpigmentasi dengan cara mengurangi transfer melanosome dalam melanosit dan keratinosit.⁹⁰

Radiasi ultrasonik frekuensi tinggi, bila dikombinasikan dengan gel pencerah kulit (glukosida asam askorbat dengan niasinamid) menurunkan hiperpigmentasi dengan meningkatkan transport gel transepidermal. Niasinamid memiliki efek antigatal, antimikroba, vasoaktif, sebostatik dan mencerahkan kulit tergantung pada konsentrasi. Niasinamid adalah senyawa pencerah kulit yang efektif yang bekerja dengan menghambat transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit. Aplikasi topikal niasinamid pada konsentrasi yang tidak mempengaruhi viabilitas sel adalah inhibitor reversibel transfer melanosom, menghasilkan penurunan lesi hiperpigmentasi. Niasinamid menurunkan transfer melanosit sebesar 35-68% dengan metode kokultur keratinosit atau melanosit. Penggunaan harian *lotion* wajah yang mengandung niasinamid memperbaiki warna dan tekstur kulit.³

Uji klinis menggunakan niasinamid 2% telah menunjukkan bahwa secara signifikan mengurangi total area hiperpigmentasi dan meningkatkan kecerahan kulit setelah 4 minggu pengobatan. Studi ini juga menunjukkan bahwa penggunaan niasinamid setiap hari dengan tabir surya efektif dalam mengurangi hiperpigmentasi dan meningkatkan kecerahan warna kulit basal dibandingkan dengan tabir surya saja. Pengobatan dengan niasinamid tidak menunjukkan efek samping yang signifikan dan dapat ditoleransi dengan baik sehingga dapat digunakan sebagai pengobatan hiperpigmentasi awal dan pada dosis pemeliharaan.

5% niasinamid dapat ditoleransi dengan baik oleh kulit dan memberikan perbaikan yang signifikan pada garis-garis halus/ kerutan, bintik hiperpigmentasi, kulit menguning (pucat) dan bercak merah.³

Formulasi kombinasi 5% niasinamid dan 1% *N-undecylenoyl phenylalanine* secara signifikan lebih efektif daripada formulasi niasinamid 5% saja dalam mengurangi munculnya hiperpigmentasi setelah 8 minggu. Kombinasi topikal 2% N-asetil glukosamin dengan 4% niasinamid mengurangi hiperpigmentasi wajah secara lebih efektif daripada N-asetil glukosamin saja. Formulasi yang mengandung kombinasi niasinamid + NAG mengurangi munculnya pigmentasi tidak teratur termasuk hipermelaninisisi, memberikan efek yang melebihi tabir surya SPF 15.³

2.2.2.12. Vitamin C

Mekanisme kerja vitamin C (VC) adalah menurunkan produksi pigmen karena berinteraksi dengan ion tembaga di tempat kerja tirosinase, sehingga terjadi hambatan aktivitas tirosinase. Tirosinase berfungsi mengubah tirosin menjadi *3,4-dihydroxyphenylalanine* (melanin), sehingga vitamin C akan mengurangi produksi melanin.¹

Vitamin C bertindak sebagai antioksidan yang efektif, memperkuat perlindungan terhadap sinar ultraviolet B (UVB), pengobatan hiperpigmentasi, sebagai imunostimulan, untuk mencegah perubahan karsinogenik pada kulit, agen anti-kerutan. Konsentrasi vitamin C dan pH kosmetik menentukan derajat penyerapannya. Konsentrasi vitamin C yang tersedia saat ini berkisar antara 10-20%.^{39,91}

Asam askorbat dapat menghambat produksi melanin dengan cara mereduksi o-kuinon, sehingga melanin tidak dapat dibentuk oleh aksi tirosinase sampai semua vitamin C teroksidasi. Vitamin C dan turunannya bekerja sebagai pereduksi dan memblokir rantai oksidasi yang mengubah tirosin menjadi melanin di berbagai titik. Interaksi asam askorbat dengan tembaga, kofaktor penting dalam aktivitas tirosinase, dan mengurangi oksidasi dopaquinone dan DHICA serta memberikan efek inhibisi terhadap tirosinase yang diamati secara *in vitro*. Meskipun kurang efektif dibandingkan hidrokuinon, asam askorbat tidak memiliki efek berbahaya

dari hidrokuinon. Vitamin C ditemukan dalam kosmetik pada konsentrasi mulai dari 4% hingga 20%.^{3, 7}

Asam askorbat adalah zat pereduksi yang efektif, yang pada konsentrasi tinggi dapat dapat memperlambat jalur biosintesis melanin. Vitamin C mudah terdegradasi melalui proses oksidasi, terutama dalam media air karena sifat hidrofiliknya sehingga memiliki tingkat penetrasi yang rendah ke dalam kulit. Sehingga, turunan asam askorbat seperti *ascorbyl palmitate* dan *magnesium-l-ascorbyl-2-phosphate* (MAP) lebih banyak digunakan karena bersifat lebih stabil, lebih lipofilik dan lebih mudah menembus stratum korneum. Konsentrasi vitamin C di atas 20% tidak meningkatkan signifikansi biologisnya dan, sebaliknya, dapat menyebabkan iritasi.^{3,6}

Asam askorbat atau Vitamin C saat ini populer digunakan dalam produk makanan dan kosmetik sebagai antioksidan dan pemutih kulit.^{3,6} Vitamin C sebagai bahan pencerah kulit tersedia dalam berbagai sediaan, yaitu topikal, oral, dan injeksi. Pada sediaan injeksi, kadar vitamin C berada dalam aliran darah hingga 100%. Vitamin C topikal terutama bentuk *magnesium ascorbyl phosphate* (MAP) yang bersifat lipofilik akan lebih mudah terabsorpsi menuju epidermis dan dermis, sehingga efek pencerahan kulit dapat maksimal. Vitamin C oral akan mengalami hambatan absorpsi di usus saat mengalami transpor aktif, sehingga kuantitas vitamin C yang mencapai kulit dapat berkurang. Penelitian farmakokinetik vitamin C menunjukkan bahwa konsentrasi plasma tertinggi pada pemberian vitamin C oral mencapai 134,8 μ Mol/L dan 885 μ Mol/L pada pemberian injeksi intravena. Injeksi vitamin C semula digunakan sebagai antioksidan kuat pada pasien yang menjalani kemoterapi, namun selanjutnya digunakan untuk mencerahkan warna kulit. Transpor injeksi vitamin C menuju kulit tidak mengalami hambatan sebagaimana pemberian vitamin C secara oral.¹

Sebuah penelitian yang meneliti pengaruh berbagai rute pemberian Vitamin C menunjukkan adanya peningkatan kecerahan kulit yang bermakna, namun peningkatan kecerahan tersebut baik secara oral, topikal, maupun injeksi sama efektif dan tidak berbeda makna. Pemberian dosis vitamin C selama 30 hari, yakni

2 kali sehari secara topikal, atau 500 mg oral sekali sehari, maupun injeksi intravena 1000 mg sekali seminggu, memberikan peningkatan kecerahan pada kulit.¹

2.2.2.13. Vitamin E

Vitamin E (α -tokoferol) merupakan salah satu antioksidan larut lemak yang digunakan dalam perawatan kulit selama lebih dari 50 tahun. Vitamin E dapat ditemukan dalam berbagai makanan, seperti sayuran, biji-bijian, dan daging. Alfa tokoferol adalah isoform yang paling aktif secara biologi yang memberikan efek proteksi setelah aplikasi topikal. Turunan α -tokoferol menghambat tirosinase in vitro dan melanogenesis pada melanosit epidermal. Sifat antioksidan α -tokoferol, yang mengganggu peroksidasi lipid dari membran melanosit dan meningkatkan kandungan glutathione intraseluler, dapat menjelaskan efek depigmentasi.⁹²

Pemberian vitamin E dengan dosis yang tinggi dapat menyebabkan efek samping berupa mual, diare, kram perut, kelelahan, lemas, sakit kepala, penglihatan kabur, ruam, memar, dan perdarahan. Orang dewasa sehat yang mengonsumsi vitamin E setiap hari dengan dosis 100 mg selama lebih dari 1 tahun kemungkinan besar akan terkena hipervitaminosis E, bermanifestasi sebagai berkurangnya agregasi platelet dan gangguan pada metabolisme vitamin K yang mengakibatkan kecenderungan perdarahan. Aplikasi topikal vitamin E dapat menyebabkan dermatitis kontak, eritema multiforme, dan reaksi eksantematoso.⁹²

2.2.2.14. Agen Pemutih Kulit (*Skin Whitening*) Dari Bahan Alami

Agen pemutih kulit (*skin whitening*), seperti hidrokuinon, kortikosteroid, dan asam kojik, meskipun sangat efektif, namun memiliki beberapa masalah keamanan dalam hal efek samping lokal maupun sistemik lainnya dengan paparan jangka panjang. Pemahaman tentang manfaat pemakaian bahan alami dari tanaman memberikan peluang untuk perkembangan agen pemutih kulit baru guna mengatasi masalah keamanan. Senyawa aktif yang diisolasi dari tumbuhan dapat menghambat melanogenesis tanpa melanositotoksitas melalui mekanisme yang berbeda.^{93,94}

2.2.2.14.1. Aloesin

Aloesin merupakan turunan hidroksimetilkromon alami yang berasal dari *Aloe vera*, bekerja dengan mekanisme aksi yang berbeda pada aktivitas tirosinase, yakni aloesin menghambat pembentukan kuinon DOPA melalui penghambatan kompetitif pada situs oksidasi DOPA, reduksi ion tembaga pada situs hidroksilase dan hidroksilasi tirosin melalui penghambatan nonkompetitif.³

Dibandingkan dengan agen depigmentasi lainnya, aloesin tidak menunjukkan sitotoksitas dalam uji berbasis sel, tidak menimbulkan iritasi kulit pada penelitian awal pada manusia dan genotoksitas atau mutagenisitas dalam uji Ames. Sel kultur yang digunakan dalam uji aktivitas tirosinase tidak menunjukkan kelainan morfologis saat diberikan aloesin. Namun, karena sifat hidrofilik dan berat molekul yang cukup tinggi, penetrasi ke kulit manusia menjadi buruk. Pada konsentrasi non-sitotoksik, aloesin dapat bertindak sebagai inhibitor kompetitif pada oksidasi DOPA dan non kompetitif pada aktivitas tirosin hidroksilase. Pengobatan aloesin menunjukkan penekanan pigmentasi sehingga dapat digunakan sebagai agen yang menghambat pembentukan melanin yang disebabkan oleh radiasi UV.³

Pengobatan kombinasi aloesin dengan arbutin memiliki efek sinergis pada aktivitas tirosinase. Keduanya mengikuti mekanisme aksi yang berbeda, dimana aloesin menunjukkan inhibisi secara nonkompetitif sementara arbutin menghambat secara kompetitif. Studi tentang aloesin tidak menunjukkan adanya sitotoksitas, yang menjadikannya alternatif yang baik dibandingkan hidrokuinon.³

2.2.2.14.2. Ekstrak *Licorice*

Ekstrak *licorice* memiliki beberapa senyawa aktif yang dapat merangsang atau menekan proses melanogenesis. Glabridin, bahan utama dalam ekstrak *licorice*, menghambat aktivitas tirosinase pada konsentrasi 0,1-1,0 mg tanpa mempengaruhi sintesis DNA. Senyawa aktif lainnya pada *licorice*, seperti *glabrena*, *isoliquiritigenin licuraside*, *isoliquiritin*, dan *licochalcone A*, yang diisolasi dari ekstrak *licorice*, juga terbukti menghambat aktivitas tirosinase.⁹⁴ Penelitian menunjukkan bahwa krim liquiritin 20% yang dioleskan pada 1g per hari 1 selama 4 minggu efektif secara terapeutik dalam pengobatan melasma.⁹⁵

2.2.2.14.3. Flavonoid

Bioflavonoid dibedakan menjadi flavon, flavonol, isoflavon, dan flavanon. Efek flavonoid pada oksidasi L-DOPA telah banyak diteliti. Isoflavon, termasuk *glycitein*, *daidzein*, dan *genistein*, menunjukkan sedikit aktivitas anti tirosinase, tetapi *6,7,4a-trihydroxyisoflavone* telah diidentifikasi sebagai penghambat tirosinase kuat yang lebih kuat dibanding asam kojik.⁹⁴

Flavanon, seperti hesperidin, eriodiktiol, dan naringenin, memiliki struktur yang mirip dengan hidrokuinon. Ketika flavonoid mencapai situs aktif sintesis melanin, maka akan memberikan aksi pereduksi yang kuat, aktivitas antiradikal bebas, dan bertindak sebagai kompetitor tirosinase.⁹⁴

2.2.2.14.4. Polifenol

Polifenol merupakan golongan senyawa yang memiliki kapasitas antioksidan dan banyak ditemukan di dalam tumbuh-tumbuhan. Penghambatan proses melanogenesis telah diamati dengan berbagai jenis ekstrak tumbuhan polifenol. *Proanthocyanidins* atau *procyanidins*, diklasifikasikan sebagai polifenol banyak terdapat dalam anggur merah dan jus *cranberry*. Sumber lain yang sangat akan senyawa *proanthocyanidins* adalah biji anggur. Aktivitas antioksidan *proanthocyanidins* ditemukan jauh lebih kuat daripada aktivitas vitamin C atau E.^{61,94} Meskipun tidak ada penelitian tentang penggunaan ekstrak biji anggur secara topikal, tetapi asupan oral selama 6 bulan telah ditemukan bermanfaat pada pasien dengan melasma dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Yamakoshi.⁹⁶

Asam *ellagic* merupakan polifenol alami lain yang banyak ditemukan dalam buah-buahan dan sayuran.⁹⁴ Ekstrak kulit buah delima (*pomegranate extract*) mengandung 90% asam *ellagic* menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap tirosinase secara *in vitro* dan memiliki efek memutihkan kulit. Zat ini menghambat tirosinase secara non-kompetitif dengan cara mengelasi tembaga. Asam *ellagic* memiliki kemampuan mengurangi radikal bebas dan mencegah kerusakan sel, sehingga berfungsi sebagai antioksidan yang efektif. Selain itu, asam *ellagic* mampu mencegah pigmentasi yang disebabkan oleh paparan sinar matahari.^{3,53,94}

2.2.2.13.5. Ginseng dan Ginkgo

Asam kumarat (*coumaric acid*) yang diekstrak dari daun ginseng Panax terbukti menghambat oksidasi L-tirosin lebih kuat daripada penghambatan tirosinase oleh L-DOPA. Ekstrak dari daun ginkgo menunjukkan aktivitas pembasmi radikal bebas yang terbukti efektif saat dioleskan ke kulit. Flavon glikosida ginkgo, sebagian besar derivat *quercetin* dan *kaempferol*, dapat menghambat aktivitas tirosinase dengan mengelat tembaga dalam enzim.⁹⁴

2.2.3. Aspek Keamanan dalam Penggunaan Agen Pemutih Kulit

Pemakaian berbagai agen pemutih kulit untuk alasan kosmetik seringkali dikaitkan dengan isu mengenai dampak negatif pada kesehatan dan efek samping pada kulit, terlepas dari produk pemutih kulit yang mendominasi industri kosmetik. Di Korea Selatan dan beberapa negara, hidrokuinon telah dilarang untuk dijual bebas secara OTC (*over the counter*); namun demikian, masih dapat ditemukan produk kosmetik pemutih kulit yang mengandung hidrokuinon, merkuri, atau steroid yang dapat diimpor dan dibeli online secara bebas. Tren kecantikan seperti *glass skin* (istilah yang digunakan untuk menggambarkan kulit yang kencang dan jernih seperti kaca), ditambah dengan iklan suntikan glutation intravena (suatu antioksidan dengan sifat antimelanogenik) yang menarik banyak orang terus meningkat terlepas dari pengetahuan tentang kemungkinan efek samping yang berbahaya dari pemutih kulit.^{33,55,97}

Studi menyarankan 60,7% melaporkan penggunaan produk pemutih kulit untuk meningkatkan harga diri, dengan > 30% subjek tidak menyadari potensi efek samping. Demikian pula, dilaporkan bahwa pasien mencampur kombinasi perawatan yang berbeda untuk mendapatkan kulit yang lebih cerah, tanpa menyadari bagaimana produk tersebut mempengaruhi kesehatan.^{33,98} Agen steroid topikal potensi tinggi dalam kombinasi dengan bahan lain mungkin bisa diperoleh dari apotek tanpa resep, namun hal ini dapat mengarah ke penyalahgunaan steroid topikal yang meluas, yang dapat menyebabkan efek samping berupa telangiectasis dan atrofi kulit. Di Uni Emirat Arab, hidrokuinon OTC dengan konsentrasi >4% dilarang. Meskipun hidrokuinon telah dilarang di banyak negara, namun sejumlah

produk pemutih kulit yang mengandung zat beracun, seperti merkuri masih dapat ditemukan.⁹⁸

Efek samping dari agen pemutih kulit sistemik dan lokal meningkat bila digunakan untuk jangka waktu lama atau di bawah oklusi. Jenis agen pemutih kulit yang umum digunakan dan reaksi efek samping yang merugikan disediakan pada Tabel 4. berikut:³³

Tabel 4. Jenis pemutih kulit, cara pemakaian, serta efek samping. Dikutip dari kepustakaan no.33

| Bahan | Cara Pemakaian | Efek Samping | Efek samping berat |
|-------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hidrokuinon (2% atau 4%) | Topikal | Dermatitis kontak, okronosis eksogen, melanosis korneal, hiperpigmentasi konjungtiva, hiperpigmentasi kuku | Neuropati perifer, retardasi perkembangan janin, sindrom <i>fish odor</i> |
| Steroid kelas I (Klobetasol, Betametason) | Topikal | Atrofi, <i>striae</i> , dermatitis kontak, dermatitis perioral, teleangiektasis, akne, purpura, folikulitis, hipertrikosis | Gangguan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal; sindrom Cushing, insufisiensi adrenal, diabetes, hipertensi, glaukoma dan katarak, sindrom adiksi steroid |
| Merkuri | Topikal | Gangguan gastrointestinal, dermatitis, hiperpigmentasi, hiperpigmentasi kuku | Toksisitas neuropsikiatri (penyakit <i>mad hatters</i>), nefrotoksik, pneumonitis, <i>mercurial baboon syndrome</i> |
| Glutation | Topikal, oral, injeksi | Dermatitis kontak, perut melilit, kembung | Toksisitas hepar, neurologik dan ginjal, sindrom Stevens-Johnson, emboli udara, disfungsi tiroid |
| Retinoid | Topikal, oral | Eritema, kulit mengelupas, dermatitis retinoid, fotosensitivitas | Teratogenik, komplikasi fetal, disfungsi tiroid, hepatotoksik |
| Sisteamin | Topikal | Rasa terbakar, bau sulfur, xerosis dan iritasi | |
| Arbutin 1% | Topikal | Dalam kondisi basa akan terhidrolisa menjadi hidrokuinon, iritasi dan eritema, dermatitis kontak, hiperpigmentasi paradoksikal | |
| Asam Kojik 1-4% | Topikal | Dermatitis kontak, fotosensitivitas | |
| Kamfor | Topikal | Dermatitis kontak, iritasi | |
| Asam azeleat | Topikal | Dermatitis kontak, rasa terbakar, dan ditusuk | Kejang neurotoksisitas dan kehilangan pandangan, terbakar saat dipanaskan, toksisitas hepar |
| Asam traneksamat | Oral/ topikal | Perut kembung, nyeri perut, dermatitis kontak (topikal), alopecia | Trombosis vaskular, emboli paru |

Sediaan yang mengandung hidrokuinon dapat menyebabkan okronosis eksogen, hiperpigmentasi biru-abu-abu (*paradoxical blue-gray hyperpigmentation*) oleh karena pengendapan asam homogentisat di kulit.⁹⁹

Agen kortikosteroid super poten dapat menyebabkan sejumlah efek kulit, termasuk imunosupresi lokal yang menyebabkan infeksi sekunder oleh bakteri, virus, dan jamur pada kulit, juga efek samping dari absorpsi sistemik termasuk gangguan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal, sindrom Cushing, insufisiensi adrenal, diabetes, serta hipertensi. Efek samping pada mata termasuk glaukoma dan katarak. Untuk sediaan yang mengandung merkuri, masalah sistemik termasuk diantaranya toksisitas neuropsikiatri dan nefrotoksisitas, pneumonitis, dispigmentasi kuku, dan sindrom babon merkuri (*mercurial baboon syndrome*).³³

Glutation telah menjadi masalah kesehatan utama di banyak negara karena potensi gejala sekuel atau sisa yang merugikan. Infus glutation disetujui di India untuk berbagai penyakit hati alkoholik dan di Filipina untuk digunakan sebagai pengobatan tambahan dalam kemoterapi cisplatin; namun FDA (*food and drug administration*) belum menyetujui penggunaannya untuk pemutih kulit. Formulasi glutation oral, topikal, dan intravena telah berkembang di berbagai negara, namun, tidak ada dosis yang ditentukan dengan baik atau durasi pemberian yang aman.⁵⁵ Komplikasi yang signifikan dari pemberian glutation, termasuk toksisitas hati, neurologis, dan ginjal, Sindrom Stevens-Johnson, dan emboli udara telah dilaporkan.¹⁰⁰

2.2.4. Aspek Keamanan Produk Pemutih Kulit pada Ibu Hamil

Gangguan hiperpigmentasi kulit sangat umum terjadi selama kehamilan dan mempengaruhi hampir 90% wanita, bahkan lebih sering terjadi pada individu dengan warna kulit lebih gelap. Manifestasi klinis yang paling sering adalah melasma, yang dapat dicegah dengan menggunakan tabir surya dan menghindari paparan sinar matahari yang berlebihan. Salah satu tabir surya yang paling cocok adalah jenis filter fisik yang disebut juga anorganik, karena tidak terserap melalui kulit dan memiliki potensi iritasi kulit yang rendah. Tabir surya fisik dapat digunakan pada kulit sensitif, anak-anak maupun wanita hamil. Jenis tabir surya

filter fisik ini diantaranya titanium dioksida dan seng oksida. Faktor perlindungan matahari atau *sun protection factor* (SPF) minimum yang direkomendasikan untuk wanita hamil adalah 15.¹⁰¹

Perawatan untuk mengtasi area hiperpigmentasi wanita hamil disarankan menunggu hingga melahirkan. Selama kehamilan, kosmetik rias korektif menjadi prosedur yang tepat untuk menyamarkan noda yang lebih aman dan nyaman bagi wanita dalam kondisi hamil. Untuk pengobatan hiperpigmentasi, agen pencerah digunakan secara topikal, dan bekerja dengan mekanisme penghambatan yang berbeda, yakni: penghambatan hormon perangsang melanosit (α -MSH), aktivitas tirosinase dan pemindahan melanin oleh melanosit.¹⁰¹

Hidrokuinon biasanya diresepkan sebagai pemutih kulit, karena mengurangi sintesis melanin, tetapi para profesional harus berhati-hati untuk merekomendasikannya kepada wanita hamil. FDA mengklasifikasikan hidrokuinon sebagai Grup C berisiko, dan disarankan untuk menurunkan dosis atau sama dengan 300 mg/ kg. Zat lain yang digunakan untuk tujuan pencerahan kulit adalah asam kojik. Asam kojik umumnya digunakan dalam emulsi (1-3%) yang berhubungan dengan asam glikolat. Asam azeleat juga dapat digunakan untuk mengurangi bercak hiperpigmentasi, dan tidak bekerja dalam melanosit biasa, yang mencegah terjadinya leukoderma (bercak putih) dan okronosis. Menurut FDA, asam azeleat termasuk dalam kelompok risiko B, dan dapat digunakan oleh wanita hamil, juga selama menyusui. Ada juga kelas zat lain yang digunakan untuk perawatan pemutihan kosmetik, yang diwakili oleh retinoid. Penggunaan retinoid oral tidak dianjurkan selama kehamilan karena bersifat teratogenisitas. Meskipun beberapa penelitian menunjukkan tidak ada tindakan teratogenik dari retinoid topikal, namun tetap tidak direkomendasikan selama kehamilan (kategori C oleh FDA). Asam alfa-hidroksi (AHA) untuk perawatan pigmentasi kulit aman digunakan oleh ibu hamil dengan konsentrasi 10%, dalam bentuk lotion, krim, gel, dan larutan. Sementara itu, berbagai produk alami pada produk pemutih yang umum adalah antara kamomil, asam fitat, dan arbutin yang menunjukkan kestabilan yang lebih baik jika dibandingkan dengan hidrokuinon, toksisitas lebih rendah, lebih tidak berbau, dan aman digunakan selama kehamilan.¹⁰¹

Wanita mengalami banyak perubahan fisiologis selama kehamilan, termasuk peningkatan kadar androgen. Hal ini dapat menyebabkan perubahan pada kulit, seperti munculnya lesi hiperpigmentasi, akne vulgaris, maupun peningkatan pertumbuhan rambut di berbagai bagian tubuh. Pilihan pengobatan topikal untuk jerawat sering kali mencakup retinoid, antibakteri, dan agen seperti benzoil peroksida dan asam salisilat. Agen lain yang digunakan untuk memperbaiki penampilan kulit atau digunakan dalam perawatan kulit, termasuk hidrokuinon ditemukan dalam agen pencerah kulit, serta avobenzon, oktinoksat, dan oksibenzone yang ditemukan pada produk tabir surya.¹⁰²

Tabel 5. Penyerapan produk pemutih topikal. Diambil dari kepustakaan no. 102 dengan modifikasi

| Agen Topikal | Penyerapan |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Benzoil peroksida | Tidak terdeteksi pada serum. Sejumlah kecil metabolit benzoat diabsorbsi dan dengan mudah dieliminasi |
| Tretionin | Kadar vitamin A endogen tetap tidak berubah setelah pemakaian 0.05% tretinoïn berulang |
| Asam salisilat | Tidak terdeteksi hingga kadar 25% pada kulit normal (tergantung vehikulum, pH, kekuatan dan jumlah yang diaplikasikan). Kadar lebih tinggi dapat ditemukan ketika diaplikasikan pada kulit yang rusak |
| Asam glikolik | Hingga kadar 27% diabsorbsi pada kulit, tergantung pH, konsentrasi dan waktu |
| Hidrokuinon | 35%-45.3% diabsorbsi sistemik melalui kulit |
| Tabir surya (oksibenzon, oktokrilen, oktisalat) | Di bawah batas terdeteksi hingga 8.7% |

2.2.5. Perkembangan Terkini dalam Tatalaksana Hiperpigmentasi pada Kulit

2.2.5.1. *Stem cell* pada Tatalaksana Hiperpigmentasi Kulit

Hiperpigmentasi merupakan kelainan kulit yang disebabkan oleh adanya akumulasi melanin yang berlebihan di kulit yang tidak diinginkan secara estetika. Beberapa penelitian baru telah melaporkan bahwa *stem cell* atau sel punca yang sebagian besar dari kultur sel induk/ sel stroma mesenkimal, memiliki efek menguntungkan pada kulit seperti antipenuaan, anti kerutan, dan antipigmentasi. Selain itu, juga terdapat studi yang menjelaskan efek antipigmentasi dan pencerahan kulit dari formulasi yang mengandung *adipose tissue-derived mesenchymal stem/ stromal cells (ASC-exosomes)* dalam studi *split face* secara tersamar ganda, prospektif, dan acak terkontrol.¹⁰³

Hiperpigmentasi pada kulit sering ditemui berupa hiperpigmentasi pasca inflamasi, melasma, efelid (*freckles*), lentigo solaris, dan makula *café-au-lait*. Selain itu, pada beberapa tumor kulit seperti karsinoma sel basal, karsinoma sel skuamosa dan melanoma maligna juga menunjukkan adanya hiperpigmentasi. Keratinosit manusia mengeluarkan berbagai jenis sitokin sebagai respons terhadap berbagai rangsangan yang bertindak sebagai mitogen atau melanogen pada melanosit manusia. Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya hubungan parakrin antara keratinosit, fibroblas, dan melanosit. Beberapa sitokin dan kemokin seperti *melanocyte-stimulating hormone/ MSH*, endotelin-1, *fibroblast growth factor/ FGF* dan *stem cell factor/ SCF*, histamin, endotelin -1 dan prostaglandin dilepaskan dari keratinosit epidermal sebagai respon terhadap paparan sinar ultraviolet B. Fibroblas manusia juga mengeluarkan beberapa sitokin melanogenik sebagai SCF, yang berarti bahwa ekspresi berlebihan dari sitokin ini oleh fibroblas dapat mengaktifkan melanosit di epidermis di atasnya.¹⁰⁴

Stem cell factor adalah faktor pertumbuhan yang diekspresikan oleh fibroblas dan sel endotel di seluruh tubuh, mendorong diferensiasi, proliferasi, migrasi, dan kelangsungan hidup melanosit. Pengaturan ekspresi SCF pada tingkat gen merupakan proses yang rumit. Sinar ultraviolet B menstimulasi ekspresi SCF di epidermis manusia. Mekanisme ekspresi gen SCF ini oleh ultraviolet B belum sepenuhnya diketahui dengan jelas. Pada kasus efelid atau *freckles* yang diteliti, menunjukkan hasil pewarnaan imunohistokimia positif yang serupa untuk SCF di bagian lesi. Hal ini dapat dikaitkan dengan efek stimulasi SCF sebagai sitokin pada proliferasi dan aktivasi melanosit. Paparan sinar ultraviolet yang berulang menstimulasi fibroblas untuk mensekresi SCF secara langsung dan tidak langsung. Peningkatan sekresi SCF mungkin terkait dengan penuaan fibroblas yang disebabkan oleh sinar ultraviolet yang dapat dikaitkan dengan patogenesis lesi hiperpigmentasi pada kulit yang rusak akibat sinar matahari kronis. Sementara pada kasus KSB menunjukkan peningkatan intensitas ekspresi SCF yang signifikan dalam sel tumor dibandingkan dengan keratinosit normal di sekitarnya. Oleh karena itu, SCF memiliki peran besar dalam perkembangan berbagai gangguan hiperpigmentasi pada kulit.¹⁰⁴

2.2.5.2. Platelet-rich Plasma pada Tatalaksana Hiperpigmentasi Kulit

Meskipun terdapat beberapa pilihan pengobatan untuk berbagai kelainan hiperpigmentasi seperti melasma, seperti agen topikal, pengelupasan kimiawi, serta terapi laser dan cahaya, pilihan pengobatan tersebut memiliki keberhasilan yang bervariasi dan dapat menyebabkan komplikasi seperti iritasi kulit dan hiperpigmentasi pasca inflamasi. Dari keterbatasan pilihan pengobatan tersebut, terapi menggunakan *platelet-rich plasma* (PRP) mulai mendapat perhatian sebagai alternatif atau pilihan pengobatan adjuvan. *Platelet-rich plasma* merupakan plasma yang mengandung konsentrasi trombosit lebih tinggi dari normal dan didapatkan dari sentrifugasi darah utuh (*whole blood*). Terapi menggunakan PRP telah terbukti memiliki efek peremajaan (*rejuvenation*), melalui butiran alfa pada platelet yang mengandung banyak sitokin dan faktor pertumbuhan dan terlibat dalam mekanisme penyembuhan luka, produksi kolagen, serta pengendalian homeostasis. Terdapat banyak penelitian dan studi kasus yang telah menunjukkan kemanjuran PRP dalam mengurangi lesi hiperpigmentasi termasuk melasma.¹⁰⁵

Pada penelitian yang dilakukan pada tahun 2014 oleh Cayirli dkk mempelajari efek injeksi PRP pada satu pasien dengan memberikan total 3 suntikan, masing-masing berjarak 2 minggu, ke seluruh wajah. Pada akhir pengobatan, penurunan hiperpigmentasi epidermal lebih dari 80% tanpa adanya kekambuhan dalam 6 bulan.¹⁰⁶ Penelitian lain menunjukkan bahwa injeksi PRP secara signifikan meningkatkan melasma dalam 6 minggu pengobatan, seperti yang ditunjukkan oleh skor mMASI yang lebih baik, penurunan kadar melanin, dan peningkatan kepuasan pasien, selain juga terdapat kecenderungan penurunan pigmentasi secara bertahap dalam hal indeks melanin pada terapi PRP. Oleh karena itu, injeksi PRP mungkin menjadi alternatif yang efektif atau pilihan pengobatan tambahan untuk melasma.¹⁰⁵ Hasil ini juga didukung oleh sebuah penelitian yang mengevaluasi kemanjuran PRP sebagai pengobatan melasma.¹⁰⁷ Suatu penelitian menunjukkan efektivitas PRP dalam pengobatan hiperpigmentasi periorbital, di mana setelah tiga sesi pada 50 pasien, perbaikan lesi hiperpigmentasi secara signifikan diperoleh pada semua pasien. Penelitian dengan injeksi intradermal PRP menunjukkan perbaikan lesi hiperpigmentasi dibandingkan sebelum terapi PRP.¹⁰⁸

BAB III

KESIMPULAN

Sebagian besar masyarakat yang menganggap kulit putih dan cerah merupakan daya tarik seseorang, bahkan efek sosiopsikologis individu terhadap kulit yang putih sangat signifikan, melebihi penilaian terhadap fungsi biologis kulit itu sendiri sehingga dapat menyebabkan masalah kosmetik yang terkait dengan kepercayaan diri dan kualitas hidup seseorang.

Saat ini sudah banyak ditemukan agen pemutih kulit (skin whitening) yang tersedia, baik secara topikal, oral, maupun sediaan intravena untuk memutihkan atau mencerahkan serta mengatasi masalah hiperpigmentasi yang diperoleh dari senyawa tertentu atau kandungan bahan alami dari tumbuhan. Masing-masing agen pemutih kulit dengan mekanisme kerja yang berbeda-beda. Diperlukan pemahaman bagi setiap individu dalam pemilihan dan penggunaan agen pemutih kulit, utamanya terkait dengan aspek keamanan, efek samping, serta pemakaian jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Estri SATS, Rohmah SF, Rahayanti ATP, Prabowo DB. Studi Pendahuluan: Pengaruh Berbagai Cara Pemberian Vitamin C Terhadap Kecerahan Kulit. MDVI. 2020;47(2):69–72.
2. Sitohang IBS, Ninditya S. Systemic Glutathione as a Skin-Whitening Agent in Adult. Dermatol Res Pract. 2020;20:1-6.
3. Mohiuddin A. Skin Lightening & Management of Hyperpigmentation. Int J Res Biol Pharm Res. 2019;5(6):77–152.
4. Jablonski N, Chaplin G. The evolution of human skin coloration. J Hum Evol. 2000;39(1):57–106.
5. Desmedt B, Courseille P, De Beer J, Rogiers V, Grosber M, Deconinck E, et al. Overview of skin whitening agents with an insight into the illegal cosmetic market in Europe. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(6):943–50.
6. Couteau C, Coiffard L. Overview of skin whitening agents: Drugs and cosmetic products. Cosmetics. 2016;3(3):27-33.
7. Suryaningsih BE, Soebono H. Biologi Melanosit. MDVI. 2016;43(2):78–82.
8. Hindritiani R, Kurnia D, Sujatno M, Sutedja E. Penurunan sintesis melanin oleh ekstrak metanol buah *phyllanthus emblica* pada mouse melanoma B16 cell line. MDVI. 2011;38(4):154–9.
9. Burger P, Landreau A, Azoulay S, Michel T, Fernandez X. Skin whitening cosmetics: Feedback and challenges in the development of natural skin lighteners. Cosmetics. 2016;3(36):1–24.
10. Melyawati, Nilaasari H, Sirait SP, Rihatmadja R, Soebaryo RW. Korelasi Klinikopatologis Pada Kelainan Kulit Hiperpigmentasi. MDVI. 2014;41(4):170–6.
11. Malathi M, Thappa D. Systemic skin whitening/lightening agents: What is the evidence. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013;79(6):842–6.
12. Wardhani PH. Pilihan Terapi Hiperpigmentasi Pascainflamasi pada Kulit Berwarna (Treatment Options for Postinflammatory Hyperpigmentation in Color Skin). Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin. 2016;28:1–8.
13. Plensdorf S, General L, Family H, Residency M, Livieratos PM, Healthcare MF, et al. Pigmentation Disorders: Diagnosis and Management. 2017; 96(12):797-804.
14. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. Dermatol Clin. 2000;18(1):91–8.
15. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. Int J Women’s Dermatology. 2019;5(1):30–6.
16. Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: Clinical diagnosis and management options. Australas J Dermatol. 2015;56(3):151–63.
17. Kang HY. Mélasma et anomalies pigmentaires chez les asiatiques. Ann Dermatol Venereol. 2012;139(3):92–5.
18. Ikino JK, Nunes DH, da Silva VPM, Sens MM, Fröde TS. Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. An Bras Dermatol. 2015;90(2):196–200.
19. Rodrigues M, Pandya AG. Hypermelanoses. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. *Fitzpatrick’s Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill; 2019. hal. 1351–89.
20. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. Dermatol Ther. 2017;7(3):305–18.
21. Chang MW. Melasma. Dalam: Bolognia JL, editor. *Dermatology*. Edisi ke-4. New York: Elsevier; 2018. hal. 1118–21.

22. Rajanala S, Maymone MBC, Vashi NA. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatol Online J*. 2019;25(10):1-6.
23. Putri WE, Kurniawati Y, Djauhari T. Depigmenting Agent Melanotoksik Pada Pengobatan Melasma. *Med Heal Sci J*. 2018;2(2):23-31.
24. Lee B, Schwartz R, Janniger C. Melasma. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017; 152(1): 35-45.
25. Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(6):648-60.
26. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018;31(4):461-5.
27. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):689-97
28. Majid I, Haq I, Imran S, Keen A, Aziz K, Arif T. Proposing Melasma Severity Index: A New, More Practical, Office-based Scoring System for Assessing the Severity of Melasma. *Indian J Dermatol*. 2016;61(1):39-44.
29. Gandhi V, Verma P, Naik G. Exogenous ochronosis after prolonged use of topical hydroquinone (2%) in a 50-year-old Indian female. *Indian J Dermatol*. 2012;57:394-5.
30. Armenta AM, Henkel ED, Ahmed AM. Pigmentation Disorders in the Elderly. *Drugs and Aging*. 2019;36(3):235-45.
31. Cuda JD, Moore RF, Busam KJ. Melanocytic Nevi. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill; 2019. hal. 1943-81.
32. Praetorius C, Sturm RA, Steingrimsson E. Sun-induced freckling: Ephelides and solar lentigines. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(3):339-50.
33. Pollock S, Taylor S, Oyerinde O, Nurmohamed S, Dlova N, Sarkar R, et al. The dark side of skin lightening: An international collaboration and review of a public health issue affecting dermatology. *Int J Women's Dermatology*. 2020;30(4):1-7.
34. Mendoza RL. The skin whitening industry in the Philippines. *J Public Health Policy*. 2014;35(2):219-38.
35. Singson F. Colonialism's Role in the Success of the Filipino Skin Whitening Industry. *Auctus J Undergrad Res Creat Scholarsh*. 2017;4:1-11.
36. Rusmadi SZ, Ismail SNS, Praveena SM. Preliminary Study on the Skin Lightening Practice and Health Symptoms among Female Students in Malaysia. *J Environ Public Health*. 2015;15(2):1-6.
37. Shroff H, Diedrichs PC, Craddock N. Skin Color, Cultural Capital, and Beauty Products: An Investigation of the Use of Skin Fairness Products in Mumbai, India. *Front Public Heal*. 2018;5(1):1-9.
38. Parvez S, Kang M, Chung H-S, Cho C, Hong M-C. Survey and Mechanism of Skin Depigmenting and Lightening Agents. *Phyther Res*. 2006;20(4):921-34.
39. Hameed Gatea A. Review on analysis of interesting whitening agents in cosmetics products. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng*. 2020;928(5):1-8.
40. Astuti DW, Prasetya HR, Irsalina D. Identifikasi Hidroquinon pada Krim Pemutih Wajah yang Dijual di Minimarket Wilayah Minomartani, Yogyakarta. *J Agromedicine Med Sci*. 2016;2(445):14.
41. Tse TW. Hydroquinone for skin lightening: Safety profile, duration of use and when should we stop? *J Dermatolog Treat*. 2010;21(5):272-5.
42. Owolabi JO, Fabiyi OS, Adelakin LA, Ekwerike MC. Effects of skin lightening cream agents - hydroquinone and kojic acid, on the skin of adult female experimental rats. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:283-9.

43. Watson M, Holman DM, Maguire-Eisen M. Ultraviolet Radiation Exposure and Its Impact on Skin Cancer Risk. *Semin Oncol Nurs.* 2016;32(3):241–54.
44. Pillaiyar T, Manickam M, Namisivayam V. Skin whitening agents: Medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2017;32(1):403–25.
45. Miao F, Shi Y, Fan ZF, Jiang S, Xu SZ, Lei TC. Deoxyarbutin possesses a potent skin-lightening capacity with no discernible cytotoxicity against melanosomes. *PLoS One.* 2016;11(10):1–14.
46. Hamed S, Sriwiriyant P, DeLong M, Visscher M, Wickett R, Boissy R. Comparative efficacy and safety of deoxyarbutin, a new tyrosinase-inhibiting agent. *J Cosmet Sci.* 2006;57(4):291–308.
47. Saeedi M, Eslamifar M, Khezri K. Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations. *Biomed Pharmacother.* 2019;110(11):582–93.
48. Saghafie L, Pourfarzam M, Fassihi A, Sartippour B. Synthesis and tyrosinase inhibitory properties of some novel derivatives of kojic acid. *Res Pharm Sci.* 2013;8(4):233–42.
49. Moon K, Ahn K, Lee J. Kojic acid, a potential inhibitor of NF-κB activation in transfectant human HaCaT and SCC-13 cells. *Arch Pharm Res.* 2001;24:307–11.
50. Zhai H, Maibach H. Skin-Whitening Agents. Dalam: Barel AO, Paye M, Maibach HI, editors. *Handbook of Cosmetic Science and Technology.* Edisi ke-4. Boca Raton: CRC Press; 2014. hal. 541.
51. Saade D, Maymone M, Secemsky E, Kennedy K, Vashi N. Patterns of Over-the-counter Lightening Agent Use among Patients with Hyperpigmentation Disorders: A United States-based Cohort Study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018;11(7):26–30.
52. Shin JW, Yoon SW, Jeong JB, Park KC. Different responses of the melanin index to ultraviolet irradiation in relation to skin color and body site. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014;30(6):308–15.
53. Hollinger JC, Angra K, Halder RM. Are natural ingredients effective in the management of hyperpigmentation? A systematic review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018;11(2):28–37.
54. Dayal S, Sahu P, Dua R. Combination of glycolic acid peel and topical 20% azelaic acid cream in melasma patients: efficacy and improvement in quality of life. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16(1):35–42.
55. Sonthalia S, Jha A, Lallas A, Jain G, Jakhar D. Glutathione for skin lightening: a regnant myth or evidence-based verity? *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(1):15–21.
56. Aurelia VK. Glutathione Sebagai Pemutih Kulit. *J Ilm Kesehat Sandi Husada.* 2019;10(2):138–42.
57. Weschawalit S, Thongthip S, Phutrakool P, Asawanonda P. Glutathione and its antiaging and antimelanogenic effects. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:147–53.
58. Lamia HE, Ali BM. Evaluation of the Efficacy and Safety of Topical and Oral Glutathione in Treatment of Melasma. *Med J Cairo Univ.* 2018;86(9):3083–92.
59. Chung BY, Choi SR, Moon IJ, Park CW, Kim YH, Chang SE. The glutathione derivative, GSH Monoethyl Ester, May effectively whiten skin but GSH does not. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5):1–11.
60. Sonthalia S, Daulatabad D, Sarkar R. Glutathione as a skin whitening agent: Facts, myths, evidence and controversies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(3):262–72.
61. Sarkar R, Arora P, Garg Kv. Cosmeceuticals for hyperpigmentation: What is available? *J Cutan Aesthet Surg.* 2013;6(1):4.
62. Jarratt M. Mequinol 2%/tretinoin 0.01% solution: an effective and safe alternative to

hydroquinone 3% in the treatment of solar lentigines. *Cutis*. 2004;74(5):319–22.

- 63. Majid I. Mometasone-based triple combination therapy in melasma: Is it really safe? *Indian J Dermatol*. 2010;55(4):359–62.
- 64. Monheit GD, Dreher F. Comparison of a skin-lightening cream targeting melanogenesis on multiple levels to triple combination cream for melasma. *J Drugs Dermatology*. 2013;12(3):270–4.
- 65. Astari L, Hoetomo MM. Perbandingan Modifikasi Kligman dan Pengelupasan Kimiawi Larutan Jessner terhadap Modifikasi Kligman dan Asam Glikolat 20%; Evaluasi Penurunan Skor MASI (Melasma Area Severity Index) pada Penderita Melasma Tipe Epidermal. *Berk Ilmu Kesehat Kulit Kelamin*. 2010;22(1):17–24.
- 66. Arellano I, Cestari T, Ocampo CJ, Azulay AL, Bezerra TNP, Hexsel D, et al. Preventing melasma recurrence: Prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2012;26(5):611–8.
- 67. Nasrollahi SA, Nematzadeh MS, Samadi A, Ayatollahi A, Yadangi S, Abels C, et al. Evaluation of the safety and efficacy of a triple combination cream (Hydroquinone, tretinoin, and fluocinolone) for treatment of melasma in Middle Eastern Skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:437–44.
- 68. Kim SJ, Park JY, Shibata T, Fujiwara R, Kang HY. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(5):480–5.
- 69. Cho YH, Park JE, Lim DS, Lee JS. Tranexamic acid inhibits melanogenesis by activating the autophagy system in cultured melanoma cells. *J Dermatol Sci*. 2017;88(1):96–102.
- 70. Sarma N, Chakraborty S, Poojary SA, Rathi S, Kumaran S, Nirmal B. Evidence-based Review, Grade of Recommendation, and Suggested Treatment Recommendations for Melasma. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(6):406–42.
- 71. Kim HJ, Moon SH, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Efficacy and safety of tranexamic acid in melasma: A meta-analysis and systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(7):776–81.
- 72. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Res Med Sci*. 2014;19(8):753–7.
- 73. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review. *Dermatol Surg*. 2018;44(6):814–25.
- 74. Zhang L, Tan WQ, Fang QQ, Zhao WY, Zhao QM, Gao J, et al. Tranexamic acid for adults with melasma: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2018;1(6):1–13.
- 75. Taraz M, Niknam S, Ehsani AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. *Dermatol Ther*. 2017;30(3):1–8.
- 76. Del Rosario E, Pollack SF, Zapata L, Hernandez K, Garza AT, Rodrigues M, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):363–9.
- 77. Banihashemi M, Zabolinejad N, Jaafari MR, Salehi M, Jabari A. Comparison of therapeutic effects of liposomal Tranexamic Acid and conventional Hydroquinone on melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(3):174–7.
- 78. Atefi N, Dalvand B, Ghassemi M, Mehran G, Heydarian A. Therapeutic Effects of Topical Tranexamic Acid in Comparison with Hydroquinone in Treatment of Women with Melasma. *Dermatol Ther*. 2017;7(3):417–24.
- 79. Murlistyarini S, Hidayah N. Melasma Tipe Epidermal Diterapi dengan Injeksi Asam Traneksamat Intradermal Serial dan Tabir Surya. *Maj Kesehat*. 2019;6:67–75.
- 80. Wang JV, Jhawar N, Saedi N. Tranexamic acid for melasma: Evaluating the various

formulations. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(8):E73–4.

- 81. Atallah C, Charcosset C, Greige-Gerges H. Challenges for cysteamine stabilization, quantification, and biological effects improvement. *J Pharm Anal.* 2020;10(6):499–516.
- 82. Fujisawa T, Rubin B, Suzuki A, Patel PS, Gahl WA, Joshi BH, et al. Cysteamine suppresses invasion, metastasis and prolongs survival by inhibiting matrix metalloproteinases in a mouse model of human pancreatic cancer. *PLoS One.* 2012;7(4):1–10.
- 83. Besouw M, Van Den Heuvel L, Van Eijnsden R, Bongaers I, Kluijtmans L, Dewerchin M, et al. Increased human dermal microvascular endothelial cell survival induced by cysteamine. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(6):1073–7.
- 84. Qiu L, Zhang M, Sturm RA, Gardiner B, Tonks I, Kay G, et al. Inhibition of melanin synthesis by cystamine in human melanoma cells. *J Invest Dermatol.* 2000; 114(1): 21–7.
- 85. Farshi S, Mansouri P, Hashemi Z, Kasraee B. Evaluation of efficacy of cysteamine cream in the treatment of epidermal melasma: a randomized double blind placebo controlled study. *Br J Dermatol.* 2015;173(1):209–17.
- 86. Karrabi M, Mansournia MA, Sharestanaki E, Abdollahnejad Y, Sahebkar M. Clinical evaluation of efficacy and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with tranexamic acid mesotherapy in subjects with melasma: a single-blind, randomized clinical trial study. *Arch Dermatol Res.* 2020;6(2):1–9.
- 87. Nguyen J, Remyn L, Chung IY, Honigman A, Gourani-Tehrani S, Wutami I, et al. Evaluation of the efficacy of cysteamine cream compared to hydroquinone in the treatment of melasma: A randomised, double-blinded trial. *Australas J Dermatol.* 2021;62(1):41–6.
- 88. Mathe N, Balogun M YJ. A case report on the use of topical cysteamine 5% cream in the management of refractory postinflammatory hyperpigmentation (PIH) resistant to triple combination cream (hydroquinone, topical corticosteroids, and retinoids). *J Cosmet Dermatol.* 2021;20:204–6.
- 89. C Hsu. Cysteamine cream as a new skin depigmenting product. *Am Acad Dermatology.* 2013;68(4):1–10.
- 90. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. Use of nicotinamide in dermatology. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(2):137–44.
- 91. Al-Niaimi F, Yi ZCN. Topical Vitamin C and the Skin. *J Clin Aesthetic Dermatology.* 2017;10(7):14–7.
- 92. Keen MA, Hassan I. Vitamin E in dermatology. *Indian Dermatol Online J.* 2016;74(4):311–5.
- 93. Smit N, Vicanova J, Pavel S. The hunt for natural skin whitening agents. *Int J Mol Sci.* 2009;10(12):5326–49.
- 94. Zhu W, Gao J. The use of botanical extracts as topical skin-lightening agents for the improvement of skin pigmentation disorders. *J Investig Dermatology Symp Proc.* 2008;13(1):20–4.
- 95. Fu B, Li H, Wang X, Lee FSC, Cui S. Isolation and identification of flavonoids in licorice and a study of their inhibitory effects on tyrosinase. *J Agric Food Chem.* 2005;53(19):7408–14.
- 96. Yamakoshi J, Sano A, Tokutake S, Saito M, Kikuchi M, Kubota Y, et al. Oral intake of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds improves chloasma. *Phytother Res.* 2004;18(11):895–9.
- 97. Lee BM, Choi M, Shin I, Kim J, Choi Z, Kim K, et al. Risk communication for labeling all ingredients in consumer products. *J Toxicol Environ Heal.* 2020;83(14):509–24.
- 98. Hamed SH, Tayyem R, Nimer N, AlKhatib HS. Skin-lightening practice among

women living in Jordan: Prevalence, determinants, and user's awareness. *Int J Dermatol.* 2010;49(4):414–20.

- 99. Ladizinski B, Mistry N, Kundu R V. Widespread use of toxic skin lightening compounds: Medical and psychosocial aspects. *Dermatol Clin.* 2011;29(1):111–23.
- 100. Dadzie OE. Unethical skin bleaching with glutathione. *BMJ.* 2016;354(8):1–2.
- 101. Maluf DF, Roters F, Silva LCF. Current Cosmetic Treatments in Pregnancy. *Int J Med Heal Sci.* 2017;11(3):100–6.
- 102. Bozzo P, Chua-Gocheco A, Einarsen A. Safety of skin care products during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2011;57(6):665–7.
- 103. Cho BS, Lee J, Won Y, Duncan DI, Jin RC, Lee J, et al. cosmetics Skin Brightening Efficacy of Exosomes Derived from. 2020;354(8):1–2.
- 104. Atef A, El-Rashidy MA, Azeem AA, Kabel AM. The role of stem cell factor in hyperpigmented skin lesions. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2019;20(12):3723–8.
- 105. Sirithanabadeekul P, Dannerongchai A, Suwanchinda A. Platelet-rich plasma treatment for melasma: A pilot study. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(6):1321–7.
- 106. Çayırli M, Çaliskan E, Açıkgöz G, Erbil AH, Ertürk G. Regression of melasma with platelet-rich plasma treatment. *Ann Dermatol.* 2014;26(3):401–2.
- 107. Adel S. Cosmetology, trichology & aesthetic practices. In: 13th International Conference and Exhibition on Cosmetic Dermatology and Hair. 2017. p. 30.
- 108. Mehryan P, Zartab H, Rajabi A, Pazhoohi N, Firooz A. Assessment of efficacy of platelet-rich plasma (PRP) on infraorbital dark circles and crow's feet wrinkles. *J Cosmet Dermatol.* 2014;13(1):72–8.