

PERAN TERAPI ANTIOKSIDAN PADA MELASMA

Riyanti Astrid Diahtantri¹, Fadhli Aulia Mughni², Sri Linuwih Menaldi¹

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo

E-mail: diahtantririyantiastrid@gmail.com

² Departemen Dermato-Venerologi Rumah Sakit Kanker Dharmais

Masuk: 05-04-2024, revisi: 28-04-2024, diterima untuk diterbitkan: 15-05-2024

ABSTRAK

Melasma adalah penyakit hiperpigmentasi pada kulit yang terpajan sinar matahari dan dapat bersifat kronik rekuren. Penyebab pasti melasma belum diketahui akan tetapi spesies oksigen reaktif (ROS) akibat pajanan sinar ultraviolet (UV) diduga berperan dalam patogenesis melasma. Mekanisme pertahanan terhadap toksisitas ROS mencakup antioksidan enzimatis, yang terdiri atas katalase, superoksida dismutase (SOD), dan glutathione peroksidase, serta antioksidan non-enzimatis. Dalam tulisan ini akan dijelaskan jenis-jenis ROS, antioksidan, dan stres oksidatif serta pengobatan melasma yang berhubungan dengan penggunaan antioksidan untuk menetralkan efek stres oksidatif.

Kata Kunci: melasma, sinar UV, ROS, antioksidan enzimatis dan non-enzimatis, stress oksidatif

ABSTRACT

Melasma is a chronic relapsing hyperpigmentation disorder that occurs on sun-exposed areas. The exact causes of melasma are unknown, however, reactive oxygen species (ROS) due to ultraviolet (UV) exposure play a role in the pathogenesis of melasma. Defense mechanisms against ROS toxicity includes enzymatic antioxidants i.e. catalase, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase, and non-enzymatic antioxidants. This paper described the types of ROS, antioxidants, and oxidative stress as well as the treatment of melasma related with the use of antioxidants to neutralize the effects of oxidative stress.

Keywords: melasma, UV exposure, ROS, enzymatic and non-enzymatic antioxidants, oxidative stress

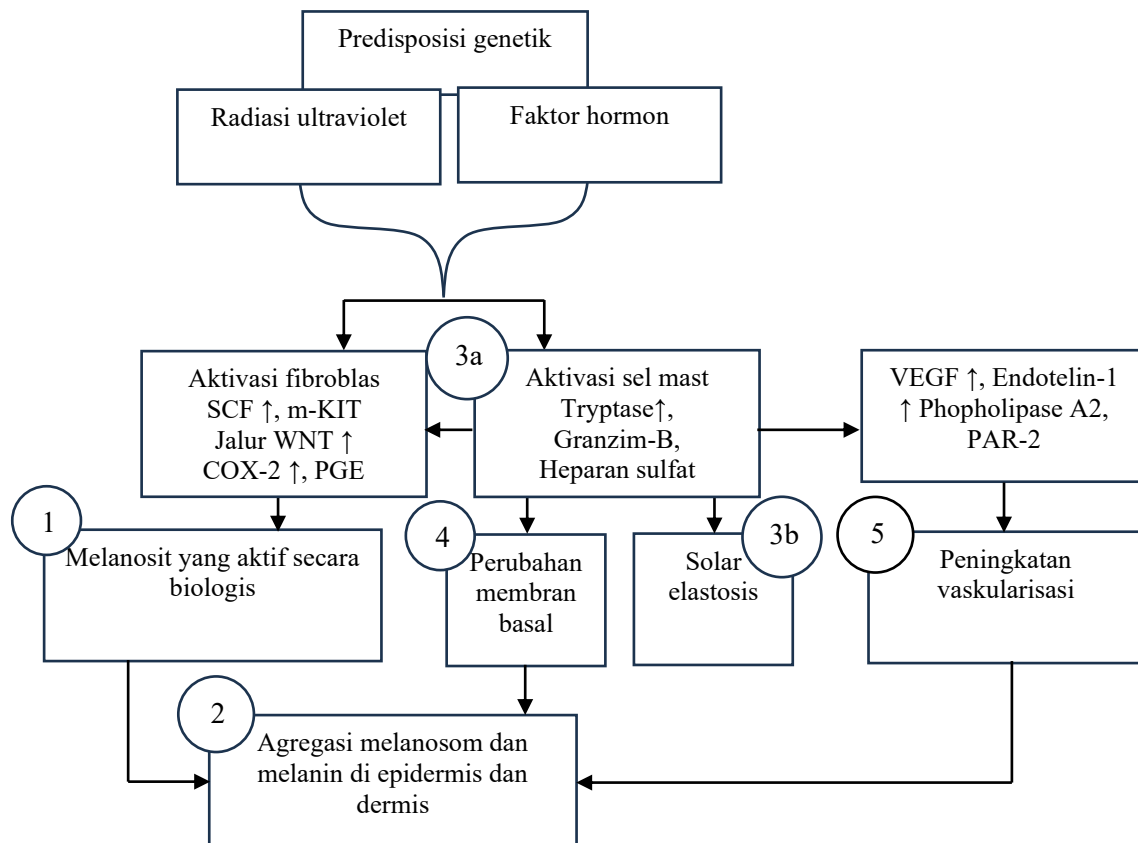
1. PENDAHULUAN

Definisi Melasma

Kata melasma berasal dari Bahasa Yunani yaitu melas yang berarti berwarna hitam. Melasma merupakan kelainan pigmentasi kulit yang sering terjadi pada area terpapar sinar matahari, bersifat kronik dan rekuren (Esposito et al., 2022; Negbenebor et al., 2023). Manifestasi klinis melasma berupa *patch* coklat tua hingga biru keabuan dengan tepi ireguler cenderung simetris yang disebabkan oleh disfungsi melanogenesis. Melasma ditemukan pada area yang terpapar sinar matahari terutama wajah, selain itu dapat ditemukan pada leher dan lengan bawah (Esposito et al., 2022; Negbenebor et al., 2023). Meskipun bersifat asimtomatik dan jinak, melasma dapat mempengaruhi kualitas hidup. Pasien melasma menyebabkan tekanan emosional dan mempengaruhi kehidupan sosial. Pasien mengeluh ketidakpuasan, frustrasi, dan malu (Zhu et al., 2022).

Patogenesis Melasma

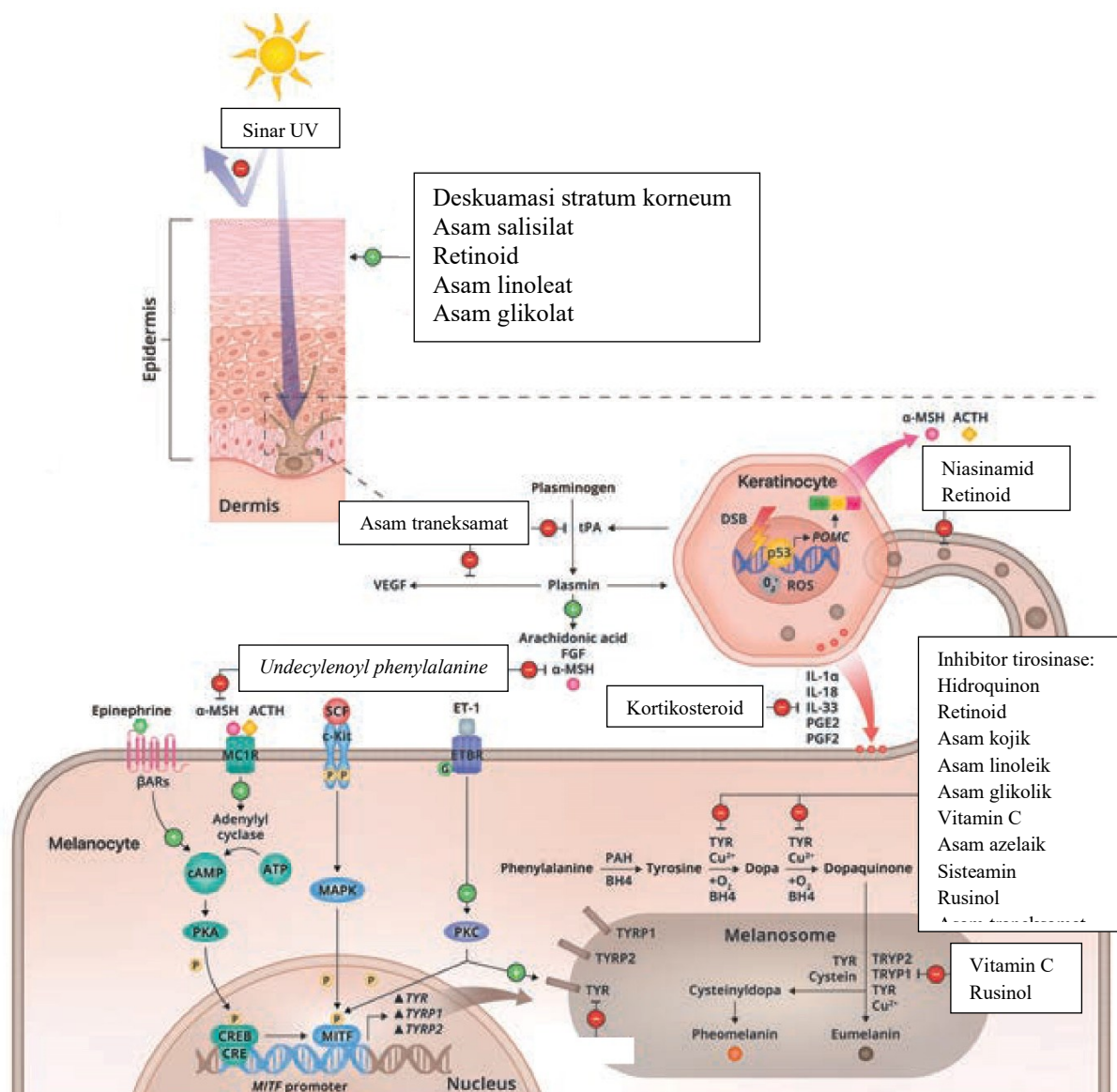
Patogenesis melasma dipengaruhi banyak faktor dan belum diketahui secara pasti, akan tetapi akibat pengaruh radiasi UV, predisposisi genetik, dan pengaruh hormon diduga mengakibatkan: (1) gangguan aktivasi melanosit, (2) agregasi melanin dalam bentuk melanosom ke dalam lapisan dermis dan epidermis, (3) jumlah sel mast meningkat dan solar elastosis, (4) perubahan membran basal, dan (5) vaskularisasi meningkat (Artzi et al., 2021).



Gambar 1. Faktor yang Memengaruhi Patogenesis Melasma (Artzi et al., 2021)

Tatalaksana dan Mekanisme Kerja Obat-obatan Melasma

Pengobatan melasma memerlukan pendekatan komprehensif yang menggabungkan agen fotoprotektif, perawatan antioksidan, pencerah kulit, pengelupas kulit, dan prosedur peremajaan wajah. Pada tulisan ini akan yang akan dibahas pada makalah ini adalah pengobatan melasma yang berhubungan dengan penggunaan antioksidan untuk menetralisir efek stres oksidatif pada melasma. Selain itu, dibahas pula mekanisme kerja obat-obatan pada melasma dan target masing-masing obat tersebut dalam pembentukan melanin. (**Gambar 2**).



Gambar 2. Mekanisme Kerja Obat-obat Topikal Terhadap Melanogenesis Pada Melasma (Gonzales et al., 2022)

Penggunaan Antioksidan Terhadap Stres Oksidatif Pada Melasma Vitamin C

Vitamin C topikal merupakan salah satu produk kosmetik yang banyak digunakan oleh dokter kulit. Paparan radiasi UV akan meningkatkan ROS yang dapat merusak struktur dermal sehingga terjadi fragmentasi kolagen dan penurunan biosintesis kolagen. Asam askorbat atau vitamin C dalam keadaan fisiologis ditemukan di jaringan kulit, fungsi utamanya adalah merangsang biosintesis kolagen, mencegah kerusakan kulit akibat paparan sinar UV, merangsang fungsi fagosit leukosit, dan hidrosilasi prolin. Vitamin C juga berperan dalam mengatur produksi kolagen, merangsang sintesis prokolagen tipe I pada fibroblas kulit, dan menjaga stabilitas kolagen, sehingga efek antioksidan atau anti radikal bebas vitamin C berguna untuk mencegah melanogenesis dan berpotensi sebagai obat pada kelainan pigmentasi seperti melasma. Secara alami kadar vitamin C menurun pada penuaan kulit, yang selanjutnya akan menghambat sintesis melanin melalui penurunan regulasi aktivitas enzim monofenolase tirosinase. Hasil meta-analisis pengobatan vitamin C topikal pada melasma dapat dilihat pada tabel 4 (Correia et al., 2023). Selain pemberian vitamin C topikal, penggunaan vitamin C oral

juga telah dilaporkan oleh beberapa peneliti untuk kasus hiperpigmentasi. Suplementasi oral vitamin C atau E dalam bentuk sediaan tunggal maupun kombinasi, dilaporkan memperbaiki hiperpigmentasi secara bermakna. Hasil beberapa penelitian penggunaan vitamin C topikal pada melasma dapat dilihat pada tabel 1 (Babbush et al., 2020).

Vitamin E

Vitamin E adalah antioksidan penting yang larut dalam lemak dan telah digunakan sejak lama di bidang dermatologi karena memiliki peran dalam perlindungan epidermis dari stres oksidatif, vitamin E juga berperan dalam pembentukan fotoadduk dan imunosupresi. Vitamin E melindungi kulit dari berbagai efek buruk radiasi matahari dengan menetralkan radikal bebas. Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa vitamin E memiliki sifat antitumorigenik dan fotoprotektif. Apabila kadar γ -Tokoferol melebihi kadar α -Toc kulit manusia, akan mengakibatkan penurunan sintesis PGE₂, oksida nitrat, memperbaiki sel kulit karena peroksidasi lipid dan edema akibat sinar UV. Penggunaan vitamin E untuk pengobatan melasma memperbaiki depigmentasi, peroksidasi lipid pada membran melanosit, peningkatan kandungan glutathione intraseluler, dan penghambatan tirosinase.

Pada penelitian uji coba terkontrol secara acak, kombinasi *proanthocyanidin* oral ditambah vitamin A, C, dan E diminum dua kali sehari selama 8 minggu terhadap 60 penderita melasma epidermal bilateral di Filipina menunjukkan perbaikan bermakna skor MASI dan pigmentasi. Meskipun banyak produk kosmetik yang mengandung vitamin C dan E, akan tetapi hanya sedikit yang benar-benar efektif jika digunakan secara topikal karena stabilitasnya terganggu setelah produk dibuka dan terkena udara dan cahaya. Hal ini disebabkan vitamin E topikal akan teroksidasi secara perlahan-lahan setelah terpapar udara. Penggunaan vitamin E secara topikal membutuhkan konjugat vitamin E yang merupakan ester tokoferol agar tahan terhadap oksidasi dan mampu menembus lapisan kulit. Apabila produk kosmetik berhasil membuat formulasi isomer antioksidan non-esterifikasi yang tinggi, optimal dan stabil, maka pemberian vitamin E topikal tunggal maupun kombinasi dapat menghambat kerusakan akibat sinar UV akut serta proses penuaan kulit.

Tabel 1. Hasil penelitian pengobatan vitamin C topikal pada melasma (Correia et al., 2023)

Tahun penelitian	Hasil penelitian
Melasma	
Huh et al. (2002)	Dua belas minggu setelah terapi kolorimeter menurun secara bermakna, nilai L (dari 4,60 menjadi 2,78, $p = 0,002$), dibandingkan dengan kelompok kontrol (dari 4,45 menjadi 3,87, $p = 0,142$).
Ishikawa et al. (2019)	Indeks melanin menurun secara bermakna pada kelompok perlakuan dari $212,50 \pm 33,83$ menjadi $188,65 \pm 33,16$ ($p < 0,001$)
Perez et al. (2004)	Indeks melanin pada kelompok yang menggunakan vitamin C, 14 orang dari 16 pasien membaik, sedangkan 2 orang dari 16 pasien memburuk.
Kim et al. (2020)	Indeks melanin dan <i>Melasma Severity Scale</i> menurun secara bermakna pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan plasebo ($p < 0,05$).
Photodamage	
Traikovich (1999)	Analisis permukaan kulit menggunakan <i>optical profilometry</i> membaik pada kelompok vitamin C ($p = 0,03$)
Humbert et al. (2003)	Aplikasi topikal krim vitamin C 5% efektif dan dapat

Tahun penelitian	Hasil penelitian
Fitzpatrick et al. (2002)	ditoleransi dengan baik. Skor <i>photoaging</i> pada pipi ($p = 0,006$), area peri-oral ($p = 0,01$), dan wajah secara keseluruhan membaik secara bermakna ($p = 0,01$) pada kelompok vitamin C.

Vitamin A

b-karoten merupakan prekursor vitamin A, bekerja sebagai agonis proses melanogenesis secara reversibel dengan menjenuhkan reseptor di melanosit dan merupakan anti ROS yaitu *lipid peroxyl radical*. Sebuah penelitian di India melaporkan penggunaan b-karoten topikal sehari dua kali pada 31 pasien melasma (26 orang wanita dan 5 orang pria) selama 8 hingga 16 minggu. Derajat keparahan penyakit menggunakan indeks intensitas melasma (derajat I hingga III) dan ukuran lesi, evaluasi dilakukan pada minggu ke-8 dan minggu ke-24. Hasil penelitian dilaporkan efek samping seperti eritema ringan dan iritasi lokal hanya ditemukan pada dua kasus, sedangkan hasil pemantauan terhadap seluruh pasien yang diteliti, dilaporkan 29 dari 31 pasien mengalami perbaikan setelah 8 minggu, sehingga peneliti ini menyimpulkan penggunaan b-karoten topikal untuk pengobatan melasma terlihat efektif dan aman, pemberian yang lebih lama kemungkinan memberikan hasil yang lebih baik (Kar et al., 2002; Nakai et al., 2021).

Glutathione

GSH merupakan salah satu antioksidan endogen kuat yang dihasilkan oleh sel dalam tubuh manusia dan merupakan tripeptida glutamat, sistein, dan glisin. Mekanisme kerja GSH adalah dengan menghambat tirosinase dan kemampuan untuk mengubah eumelanin menjadi pheomelanin, sehingga kulit akan menjadi lebih cerah. Penggunaan GSH oral dan topikal untuk pencerah kulit dilaporkan oleh peneliti yang melibatkan 30 wanita Filipina yang sehat dengan permen glutathione 500 mg dan glutathione 2% topikal. Indeks Melanin menunjukkan penurunan yang bermakna pada 90% orang. Hasil penelitian ini menunjukkan perlunya penelitian lebih lanjut uji GSH oral dan topikal untuk pasien melasma (Grimes et al., 2019).

Sisteamin

Sisteamin hidroklorida (β -mercaptoethylanine hidroklorida) diproduksi secara alami dalam tubuh manusia dan merupakan hasil degradasi asam amino L-sistein. Sisteamin juga merupakan pelindung sel dari efek hidroksi radikal akibat radiasi UV. Penelitian secara acak, tersamar ganda terhadap 40 pasien, dilaporkan pemakaian sisteamin mengalami perbaikan yang bermakna pada lesi melasma dibandingkan dengan plasebo. Peneliti lain melaporkan efektivitas sistein 5% pada 50 pasien melasma, penggunaan Sisteamin menyebabkan penurunan yang bermakna skor MASI dalam waktu 16 minggu dibandingkan dengan plasebo (Grimes et al., 2019).

Asam Kojik

Asam kojik merupakan antioksidan untuk menetralkan ROS dan menghambat tirosinase. Penelitian yang membandingkan efisiensi kombinasi obat topikal yang mengandung 10% asam glikolat dan hidrokuinon 2% dengan atau tanpa asam kojik 2% pada pasien melasma, dilaporkan bahwa penggunaan kombinasi obat topikal yang mengandung asam kojik 60% pasien melasma membaik secara bermakna dibandingkan 47,5% pasien melasma yang menggunakan obat kombinasi tanpa asam kojik (Xing et al., 2022).

Ubiquinone

Ubiquinone atau *Coenzyme CoQ10* (*CoQ10*) merupakan komponen penting yang diperlukan untuk membawa elektron di rantai transpor elektron mitokondria. Dalam tubuh biosintesis

CoQ10 terletak di mitokondria dan merupakan antioksidan non-enzimatik. Mekanisme antioksidan ubiquinone bidang dermatologi adalah: mengurangi radikal bebas dan regenerasi vitamin E, memperbaiki keratinosit, memperbaiki kerusakan DNA dan memperbaiki kerusakan oksidatif mitokondria (Addor et al., 2017). Penelitian invitro penggunaan CoQ10 pada sel keratinosit kulit manusia setelah terpapar UVA selama 24 jam, memperlihatkan penurunan pigmentasi melalui inhibisi tirosinase dan meningkatkan antioksidan sel kulit. Masih diperlukan penelitian uji klinis untuk mengetahui manfaat CoQ10 pada pasien melasma (Xing et al., 2022; Hseu et al., 2019).

Niasinamid

Niasinamid atau nikotinamida, merupakan metabolit vitamin B3 yang larut dalam air, ditemukan dalam makanan seperti ikan, jamur, dan kacang-kacangan. Niasinamid mempunyai efek antioksidan, menghambat pembentukan ROS, memperbaiki DNA yang rusak, dan menghambat apoptosis (Zhen et al., 2019). Uji klinis acak tersamar ganda terhadap dua puluh tujuh pasien melasma antara pemberian krim niacinamide 4% di dan krim HQ 4% selama delapan minggu memperlihatkan seluruh pasien mengalami perbaikan pigmentasi. Pengukuran kolorimetri kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan statistik yang bermakna, akan tetapi perbaikan baik hingga sangat baik terjadi pada kelompok niasinamid. Pada pemeriksaan histopatologi, kelompok niasinamid secara bermakna mengurangi infiltrasi sel mast dan perbaikan solar elastosis pada kulit melasma. Berdasarkan penelitian ini disimpulkan pemberian niasinamid topikal menurunkan pigmentasi, infiltrasi inflamasi, dan solar elastosis, selain itu niasinamid bersifat aman dan efektif untuk pengobatan melasma (Navarrete et al., 2011).

2. KESIMPULAN

Telah dibahas berbagai peran stres oksidatif dalam patogenesis melasma. Peranan tersebut perlu diketahui untuk mengetahui target ROS dan menentukan antioksidan yang diperlukan. Pengobatan melasma memerlukan pendekatan komprehensif dengan mempertimbangkan klinis pasien.

REFERENSI

- Addor, F. A. S. (2017). Antioxidants in dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 92(3), 356–362. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175577>
- Artzi, O., Horovitz, T., Bar-Ilan, E., Shehadeh, W., Koren, A., Zusmanovitch, L., et al. (2021). The pathogenesis of melasma and implications for treatment. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 20(11), 3432–3445. <https://doi.org/10.1111/jocd.14417>
- Babbush, K. M., Babbush, R. A., & Khachemoune, A. (2020). The therapeutic use of antioxidants for melasma. *Journal of Drugs in Dermatology*, 19(8), 788–792.
- Correia, G., & Magina, S. (2023). Efficacy of topical vitamin C in melasma and photoaging: A systematic review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 22(7), 1938–1945. <https://doi.org/10.1111/jocd.15337>
- Esposito, A. C. C., Cassiano, D. P., da Silva, C. N., Lima, P. B., Dias, J. A. F., Hassun, K., et al. (2022). Update on melasma – Part I: Pathogenesis. *Dermatology and Therapy (Heidelberg)*, 12(9), 1967–1988. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00803-4>
- Gonzalez-Molina, V., Marti-Pineda, A., & Gonzalez, N. (2022). Topical treatments for melasma and their mechanism of action. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 15(5), 19–28.
- Grimes, P. E., Ijaz, S., Nashawati, R., & Kwak, D. (2019). New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *International Journal of Women's Dermatology*, 5(1), 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2018.09.001>

- Hseu, Y. C., Ho, Y. G., Mathew, D. C., Yen, H. R., Chen, X. Z., & Yang, H. L. (2019). The in vitro and in vivo depigmenting activity of coenzyme Q10 through the down-regulation of alpha-MSH signaling pathways and induction of Nrf2/ARE-mediated antioxidant genes in UVA-irradiated skin keratinocytes. *Biochemical Pharmacology*, 164, 299–310. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.04.018>
- Kar, H. K. (2002). Efficacy of beta-carotene topical application in melasma: An open clinical trial. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 68(6), 320–322.
- Nakai, K., & Tsuruta, D. (2021). What are reactive oxygen species, free radicals, and oxidative stress in skin diseases? *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10719. <https://doi.org/10.3390/ijms221910719>
- Navarrete-Solis, J., Castanedo-Cazares, J. P., Torres-Alvarez, B., Oros-Ovalle, C., Fuentes-Ahumada, C., Gonzalez, F. J., et al. (2011). A double-blind, randomized clinical trial of niacinamide 4% versus hydroquinone 4% in the treatment of melasma. *Dermatology Research and Practice*, 2011, 379173. <https://doi.org/10.1155/2011/379173>
- Negbenebor, N. A., Usatine, R. P., & Heath, C. R. (2023). Melasma. *Cutis*, 111(4), 211–212.
- Xing, X., Dan, Y., Xu, Z., & Xiang, L. (2022). Implications of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of hyperpigmentation disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 7881717. <https://doi.org/10.1155/2022/7881717>
- Zhen, A. X., Piao, M. J., Kang, K. A., Fernando, P., Kang, H. K., Koh, Y. S., et al. (2019). Niacinamide protects skin cells from oxidative stress induced by particulate matter. *Biomolecules & Therapeutics (Seoul)*, 27(6), 562–569. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2019.122>
- Zhu, Y., Zeng, X., Ying, J., Cai, Y., Qiu, Y., & Xiang, W. (2022). Evaluating the quality of life among melasma patients using the MELASQoL scale: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 17(1), e0262833. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262833>

Halaman ini sengaja dikosongkan