

**UJI BANDING EFEKTIVITAS PENGELUPASAN
KIMIAWI *AMINO FRUIT ACIDS* DENGAN ASAM
GLIKOLAT PADA PENDERITA MELASMA WANITA**

DHANI EKARINI

LAPORAN PENELITIAN

Program Studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin
Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Fakultas Kedokteran Unuversitas Diponegoro



**BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT KULIT DAN KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT Dr. KARIADI
SEMARANG
2002**

Dipertahankan di depan Panitia Penguji Karya Akhir

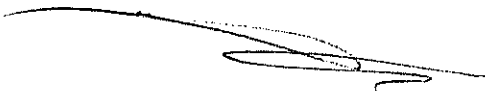
Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

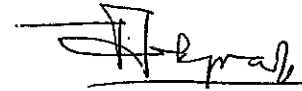
Menyetujui

Pembimbing I



Dr. S. Buditjahjono, SpKK
NIP. 130 205 451

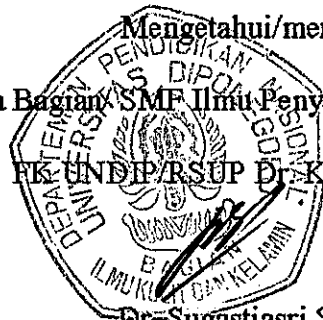
Pembimbing II



Dr. Prawito, SpKK
NIP. 140 067 341

Mengetahui/menyetujui

Ketua Bagian SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin
FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang



Dr. Sugastiasri S, SpKK
NIP. 130 354 880

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul:

UJI BANDING EFEKTIVITAS PENGELUPASAN KIMIAWI AMINO FRUIT ACIDS DENGAN ASAM GLIKOLAT PADA PENDERITA MELASMA WANITA

yang merupakan salah satu syarat bagi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang, saya ucapkan terima kasih atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan sepsialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini perkenankan saya menyampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya dan ucapan terima kasih kepada yang saya hormati:

1. Ibu Dr. Sugastiasri Sumaryo, SpKK Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

dan juga memberikan bimbingan serta petunjuk selama saya mengikuti pendidikan.

2. Bapak Dr. Moch. Affandi, SpKK Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang dengan penuh kesabaran memberikan dorongan, bimbingan dan pengarahan selama saya menempu pendidikan.
3. Bapak Prof. Dr. Hartadi, SpKK Guru Besar Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang dengan penuh kesabaran dan ketulusan hati telah mendidik dan membimbing sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan.
4. Bapak Prof. Dr. Kabulrachman, SpKK Guru Besar Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan.
5. Bapak Dr. S. Buditjahjono, SpKK selaku pembimbing Utama penelitian, saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga atas kesediaan memberikan pengarahan, dorongan dan sebagai nara sumber dalam pembuatan karya akhir ini dan juga selama saya menempuh pendidikan.
6. Bapak Dr. Prawito, SpKK selaku pembimbing penelitian yang telah memberikan masukan selama penyusunan karya akhir dan selama saya mengikuti pendidikan.
7. Ibu Dr. Sutjiningrum Indrayanti, SpKK Sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas bimbingan, dorongan, nasehat

dan petunjuknya selama saya menjalani pendidikan.

8. Ibu Dr. Meilien Himbawani, SpKK Sekretaris Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan.
9. Bapak Dr. Paulus, SpKK; Bapak Dr. Subakir, SpKK; Bapak Dr. Soejoto, SpKK; Ibu Dr. Prasetyowati Subchan, SpKK; Ibu Dr. Irma Binarso, SpKK; Ibu Dr. T.M. Sri Redjeki, SpKK; Bapak Dr. R. Sri Djoko Susanto, SpKK; Bapak Dr. Lewie Suryaatmadja, SpKK; Bapak Dr. med. Kun Jayanata, SpKK; Ibu Dr. Dhiana Ernawati, SpKK; Ibu Dr. Asih Budiastuti, SpKK; Ibu Dr. Diah Adriani M, SpKK, atas segala bimbingan dan dorongan dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan
10. Bapak Dr. M. Sakundarno Adi, Msc, sebagai pembimbing metodologi yang telah memberikan bimbingan dan petunjuk dalam penyusunan proposal serta pengolahan data akhir.
11. Pimpinan PT. Surya Dermato Laboratories, saya ucapkan terima kasih atas bantuan referensi dan penyediaan sarana penelitian.
12. Teman sejawat Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Paramedis dan Karyawan Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas kerjasama dan saling pengertian selama saya menempuh pendidikan.
13. Kepada kedua orang tua, ayahanda Ir. Slamet Soedjono dan ibunda Sri Hardjani, yang saya cintai dan hormati, yang telah membimbing dan mendidik dengan penuh kasih sayang, memberikan dorongan dan doa restunya sehingga

saya dapat menyelesaikan pendidikan ini.

14. Kepada suami tercinta Alm. Dr. R. Prayoga beserta kedua anakku tersayang Gilar Rizki Aji Pradana dan Bagas Ridwan Prakosa, atas segala doa, pengorbanan, pengertian, kesabaran dan dukungan yang sangat besar selama ini.

Semoga karya akhir ini dapat memberikan manfaat bagi siapa saja yang membacanya, dan segala kritik serta saran yang membangun akan saya terima dengan senang hati.

Kiranya Tuhan Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan rahmat-Nya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Desember 2001

Peneliti

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	i
Daftar Isi	v
Daftar Tabel	vii
Daftar Grafik	viii
Intisari	ix
Summary	xi
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Identifikasi Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Melasma	
II.1.1. Definisi dan aspek Epidemiologi	4
II.1.2. Etiopatogenesis Melasma	5
II.1.3. Aspek Klinis dan Klasifikasi Melasma	8
II.1.4. Penatalaksanaan	9
II.2. Pengelupasan Kimiawi	15
II.2.1. Asam Glikolat	17
II.2.2. Amino Fruit Acids	22
II.3. Metode Pengukuran	26
BAB III HIPOTESIS	28

BAB IV	KERANGKA TEORI	29
BAB V	KERANGKA KONSEP	30
BAB VI	METODOLOGI PENELITIAN	
	VI.1. Rancangan Penelitian	30
	VI.2. Tempat Penelitian	30
	VI.3. Waktu Penelitian	30
	VI.4. Populasi dan Sampel Penelitian	31
	VI.5. Alur Cara kerja	33
	VI.6. Evaluasi	37
	VI.7. Etika Penelitian	38
	VI.8. Terminasi Penelitian	38
	VI.9. Analisis statistik	39
	VI.10. Definisi operasional	39
BAB VII	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
	VII.1. Karakteristik penderita	41
	VII.2. Penilaian Hasil Penelitian	
	VII.2.1. Evaluasi nilai MASI	45
	VII.2.2. Evaluasi perbaikan klinis.....	47
	VII.2.3. Evaluasi indeks melanin	48
	VII.2.4. Evaluasi indeks eritema	50
	VII.2.5. Evaluasi efek samping	51
BABVIII	KESIMPULAN DAN SARAN	52
	DAFTAR PUSTAKA	
	LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

- Tabel 1. Karakteristik usia, pendidikan dan pekerjaan berdasarkan kelompok.
- Tabel 2. Karakteristik riwayat penggunaan tabir surya, riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal dan perkiraan faktor pencetus berdasarkan kelompok.
- Tabel 3. Distribusi tipe kulit, pola klinis dan tipe melasma berdasarkan kelompok.
- Tabel 4. Nilai MASI pada kedua kelompok studi.
- Tabel 5. Perbedaan pengurangan nilai MASI pada kedua kelompok studi.
- Tabel 6. Evaluasi perbaikan klinis pada kedua kelompok studi.
- Tabel 7. Nilai indeks melanin pada kedua kelompok studi.
- Tabel 8. Perbedaan pengurangan nilai indeks melanin pada kedua kelompok studi.
- Tabel 9. Nilai indeks eritema pada kedua kelompok studi.
- Tabel 10. Perbedaan pengurangan nilai indeks eritema pada kedua kelompok studi.
- Tabel 11. Distribusi efek samping berdasarkan kelompok.

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Perbedaan perubahan nilai MASI pada kedua kelompok studi45

INTISARI

Melasma adalah kelainan didapat berupa hiperpigmentasi pada wajah yang sering dijumpai terutama pada wanita. Terdapat beberapa macam pengobatan untuk melasma, tetapi seringkali hasilnya kurang memuaskan.

Pengelupasan kimiawi semakin populer untuk mengobati melasma. Asam glikolat yang berasal dari gula tebu pada saat ini dikenal sebagai agen untuk pengelupasan kimiawi. Pengelupasan kimiawi dengan asam glikolat dapat menyebabkan rasa gatal, menyengat dan eritema, terutama pada konsentrasi yang tinggi. Selain itu juga dapat menyebabkan hiperpigmentasi, hipopigmentasi, infeksi, eritema persisten dan jaringan parut. *Amino fruit acids* atau *AFAs* sama halnya dengan asam glikolat juga berasal dari gula tebu. Bedanya adalah *amino fruit acids* terdapat pada tunas dan benih gula tebu dan tidak terdapat pada tanaman dewasanya. *Amino fruit acids* adalah suatu bahan yang kurang iritatif dan mempunyai sifat antioksidan yang lebih baik, sehingga lebih efektif untuk terapi melasma, terutama untuk individu yang memiliki warna kulit lebih gelap.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan hasil pengelupasan kimiawi *amino fruit acids* dengan asam glikolat yang dilakukan sebanyak 6 kali dengan interval 2 minggu untuk setiap kali pengelupasan kimiawi. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental pada 39 penderita melasma yang dibagi menjadi dua kelompok secara acak sederhana. Penilaian perbaikan klinis dilakukan dengan menilai pengurangan nilai MASI (*Melasma Area and Severity Index*).

Hasil dari penelitian ini adalah bahwa pengelupasan kimiawi *amino fruit acids* lebih baik dibandingkan asam glikolat dalam mengobati melasma dengan efek samping yang lebih jarang.

SUMMARY

Melasma is a common acquired disorder of facial hyperpigmentation affecting mainly women. Many modalities of treatment are available but the result is often unsatisfactory.

Chemical peeling are becoming increasingly popular in the treatment of melasma. Glycolic acid a fruit acid found in sugar cane has been recently popularized as a chemical peeling agent. Glycolic acid peels may create itching, stinging and erythema, particularly in high concentrations. In addition to hyperpigmentation, hypopigmentation, infection, persistent erythema and scarring. Amino fruit acids or AFAs come from the same sugar cane plants as glycolic acid, the difference being the AFAs come from the bud or seed and do not occur in the mature plant. AFAs is a less irritating compound with better antioxidant properties, which is more effective on melasma, especially on darker skin tones.

The aim of this study was to compare the result of amino fruit acids and glycolic acid peels in treating melasma applied repeated 6 times with 2 weeks interval between each peel and its side-effects. This was a experimental study of 39 patients with melasma that were divided into two groups with a simple random. Assessment of clinical improvement was done by assessing the decrease of MASI (Melasma Area and Severity Index).

The result of this study was amino fruit acids peels was better than glycolic acid peels and the side effects of amino fruit acids was less frequent.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar belakang masalah

Melasma adalah salah satu jenis hipermelanosis berwarna coklat berbentuk ireguler yang mengenai daerah terpapar matahari, berkembang secara perlahan dan simetris.¹⁻³ Melasma merupakan masalah kosmetik terutama pada wanita karena mempengaruhi penampilannya.^{4,5}

Melasma banyak dijumpai di daerah tropis, termasuk di Indonesia. Dapat mengenai semua jenis ras, tetapi paling sering pada individu dengan tipe kulit IV-VI. Melasma terutama mengenai wanita, sedangkan pria hanya 10% dari seluruh kasus.^{2,3} Di Indonesia jumlah penderita melasma diperkirakan sekitar 0,2 - 4 % dari penderita penyakit kulit.⁶

Patogenesis melasma yang pasti belum diketahui, tetapi dianggap multifaktorial. Di negara tropis, pajanan sinar matahari merupakan faktor penyebab utama timbulnya melasma, selain beberapa faktor lainnya seperti kehamilan, kontrasepsi oral, genetik, bahan kosmetik, obat-obatan dan kelainan endokrin.⁶⁻⁹

Pengobatan melasma membutuhkan waktu, ketekunan, kesabaran dan hasilnya seringkali kurang memuaskan.^{4,10} Beberapa pengobatan melasma diantaranya adalah bahan-bahan antipigmentasi, pengelupasan kimiawi, dermabrasi, bedah beku, bedah listrik serta bedah laser.¹¹

Pengelupasan kimiawi menjadi terapi yang populer untuk masalah pigmentasi

misalnya melasma, frekles, lentigenes dan hiperpigmentasi pasca-inflamasi.^{12,13} Prinsip dari pengelupasan kimiawi adalah mengoleskan bahan kimia khusus pada kulit dengan tujuan mempercepat *turn over* kulit, sehingga akan muncul kulit yang baru.¹²⁻¹⁴ Berbagai bahan yang digunakan pada pengelupasan kimiawi adalah asam triklor asetat, resorsinol, larutan Jessner, asam salisilat, asam alfa hidroksi dan fenol.^{12,13} Asam glikolat hingga kini merupakan kelompok asam alfa hidroksi yang paling sering digunakan di dunia khususnya di Amerika Serikat dan semakin populer dalam mengobati melasma.³ Penelitian yang dilakukan oleh Enny S. Widjaja di Surabaya mengenai pengelupasan kimiawi asam glikolat pada 140 penderita melasma dan 5 penderita efelid memberikan hasil baik sekali pada 5 penderita, baik pada 36 penderita, 70 penderita dengan hasil cukup, 20 penderita terdapat sedikit perbaikan dan 14 penderita bertambah buruk.¹⁵

Baru-baru ini diperkenalkan *Amino Fruit Acids (AFAs)* yaitu suatu *cosmeceutical* yang baru yang mempunyai struktur dan berat molekul yang sangat mirip dengan asam alfa hidroksi. *AFAs* dikatakan lebih efektif dibandingkan asam glikolat dalam mengatasi melasma dan dengan efek samping iritasi dan hiperpigmentasi yang lebih kecil. *AFAs* terutama efektif untuk orang-orang Afrika-Amerika, India, Asia dan yang berkulit gelap lainnya.^{16,17} Hingga kini belum dijumpai penelitian mengenai *AFAs* untuk pengobatan melasma.

I.2. Identifikasi masalah

Berdasarkan uraian di atas, masalah dalam penelitian ini dapat dirumuskan

sebagai berikut: Apakah ada perbedaan efektivitas pengelupasan kimiawi antara *Amino Fruit Acids (AFAs)* dan asam glikolat untuk pengobatan melasma ?

I.3. Tujuan penelitian

I.3.1. Tujuan umum: membandingkan hasil pengobatan melasma menggunakan pengelupasan kimiawi *Amino Fruit Acids (AFAs)* dengan asam glikolat.

I.3.2. Tujuan khusus:

- Membandingkan perubahan gambaran klinis pada pengobatan melasma dengan pengelupasan kimiawi *Amino fruit acids (AFAs)* dan asam glikolat.
- Membandingkan perubahan indeks melanin dan indeks eritema pada pengobatan melasma dengan pengelupasan kimiawi *Amino fruit acids (AFAs)* dan asam glikolat.
- Mengetahui efek samping yang timbul akibat pengelupasan kimiawi dengan *Amino fruit acids (AFAs)* dan asam glikolat.

I.4. Manfaat penelitian

1. Dengan mengetahui efektivitas dan efek samping pengelupasan kimiawi *Amino Fruit Acids (AFAs)* dan asam glikolat diharapkan dapat memberikan alternatif pilihan pengobatan untuk melasma.
2. Dapat dipakai sebagai bahan awal untuk penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Melasma

II.1.1. Definisi dan aspek epidemiologi

Melasma yang berasal dari bahasa Yunani “ melas” yang berarti hitam adalah hiper melanosis berwarna coklat terang sampai coklat gelap (kadang-kadang keabuan atau biru), berbentuk ireguler yang mengenai daerah terpapar sinar matahari, berkembang secara perlahan-lahan dan simetris.¹⁻³

Melasma banyak mengenai orang yang tinggal di daerah tropis yaitu daerah dengan paparan sinar matahari yang terus menerus, seperti Amerika Latin, Karibia dan Asia.^{1,3,5} A. Sivayathorn menyatakan bahwa insidensi melasma di Thailand pada tahun 1982 sebesar 3,05%, di Malaysia sebesar 4%⁵ dan di Indonesia, pada tahun 1997 sebesar 0,2-4%.⁶

Melasma lebih banyak diderita wanita, pria hanya 10% dari kasus.^{1,3,6,18} Pada umumnya mengenai wanita usia dewasa atau masa subur dan usia pertengahan.^{3,4,19} Erdina Puspongoro melaporkan pada penelitian yang dilakukan pada tahun 1994 di Indonesia didapatkan usia rerata penderita melasma adalah 38 tahun.⁵

Melasma dapat mengenai hampir semua ras, tetapi terutama pada individu kulit berwarna, yaitu tipe kulit IV-VI.^{2,4,20} Menurut Fitzpatrick jenis kulit manusia berdasarkan kepekaannya terhadap sinar matahari dibagi menjadi 6 kelompok yaitu:²¹

- Tipe I, golongan orang yang selalu terbakar surya (*sunburn*), dan tidak pernah

menjadi coklat tua (*tanning*), memiliki warna dasar kulit putih.

- Tipe II, golongan orang yang mudah terbakar surya setelah terpajan dan sedikit *tanning*, mempunyai dasar kulit putih.
- Tipe III, golongan orang yang sedikit terbakar surya setelah terpajan dan sedikit *tanning*, mempunyai dasar kulit putih.
- Tipe IV, golongan orang yang sulit terbakar surya dan cepat mengalami *tanning*, warna dasar kulit coklat muda.
- Tipe V, golongan orang yang jarang terbakar surya dan mudah *tanning*, warna dasar kulit coklat.
- Tipe VI, golongan orang yang tidak pernah terbakar surya, selalu *tanning*, warna kulit coklat tua atau hitam.

Pemilik kulit tipe I-II biasanya orang Kaukasia, tipe III-IV biasanya Mongoloid, tipe IV-V orang Polinesia, dan tipe VI adalah Negro. Orang Indonesia memiliki kulit berwarna kuning sampai sawo matang dan termasuk jenis kulit Asia, menurut Fitzpatrick termasuk tipe III-V.^{21,22}

II.1.2. Etiopatogenesis melasma

Patogenesis melasma belum diketahui dengan pasti, namun berkaitan dengan proses fisiologis pigmentasi kulit dan biosintesis melanin.^{9,23} Pada proses terjadinya melasma melibatkan melanin, melanosom dan melanosit. Pada melanin terjadi peningkatan produksinya sehingga jumlahnya meningkat. Pada melanosom terjadi peningkatan produksi, pembentukan melanosom yang lebih besar, peningkatan

transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit dan peningkatan ketahanan melanosom dalam keratinosit. Sedangkan pada melanosit terjadi peningkatan aktivitasnya.^{1,8,20,24}

Walaupun penyebab pasti melasma belum diketahui, namun terdapat berbagai faktor yang berperan dalam etiopatogenesisnya. Faktor-faktor tersebut antara lain adanya pengaruh genetik, paparan terhadap radiasi ultraviolet, kehamilan, penggunaan kontrasepsi oral, terapi progesteron-estrogen, disfungsi tiroid, kosmetik serta obat-obatan yang bersifat fotosensitiser dan anti kejang. Tetapi sepertiga kasus melasma tidak diketahui penyebabnya.^{3,11} Pathak berpendapat bahwa terdapat dua faktor terpenting pada patogenesis melasma yaitu faktor genetik dan paparan sinar matahari.⁴ Sedangkan menurut Mosher dan kawan-kawan, paparan sinar matahari tersebut menjadi faktor pencetus hanya pada individu yang mempunyai faktor predisposisi/genetik.¹

Indonesia merupakan negara tropis, dimana matahari bersinar cerah sepanjang hari (sekitar 2000-2500 jam/tahun).^{6,22} Di negara 4 musim sebagian besar penderita menyatakan melasma tampak lebih nyata pada musim panas dan tampak berkurang pada musim dingin.⁷ Paparan sinar ultra violet dapat merusak gugus sulfhidril yang merupakan penghambat enzim tirosinase, sehingga menyebabkan aktivitas enzim tirosinase meningkat, aktivitas melanosit bertambah dan memacu proses melanogenesis sehingga terjadi hiperpigmentasi.^{7,18,25}

Pada lokasi yang seringkali terpapar sinar matahari terdapat sekitar 2000 atau lebih melanosit tiap milimeter persegi sedangkan pada lokasi lain hanya sekitar 1000

tiap milimeter persegi. Kulit wajah menerima paparan sinar matahari yang paling banyak dibandingkan kulit di lokasi lain. Hal ini dapat menjelaskan mengapa melasma seringkali terlokalisir pada wajah.^{25,26}

Dari faktor hormonal yang dapat menimbulkan melasma adalah estrogen, progesteron, MSH dan ACTH, meskipun kadarnya tidak selalu meningkat pada penderita melasma.^{19,25} Di Indonesia prevalensi melasma pada peserta KB yang menggunakan kontrasepsi hormonal sekitar 40,9% dan biasanya timbul pada 3 tahun pertama penggunaan kontrasepsi.²⁷ Pada penelitian yang dilakukan Dody Suhartono prevalensi melasma pada pemakaian kontrasepsi hormonal di Klinik KB RSUP Dr. Kariadi Semarang adalah 31,3%, dan sebagian besar timbul setelah pemakaian kontrasepsi hormonal selama 4,5 tahun.²⁸

Peran obat-obatan dalam menimbulkan melasma dapat melalui berbagai cara. Tetrasiklin dan amiodaron menyebabkan hiperpigmentasi melalui mekanisme reaksi fotohipersensitivitas. Hidantoin dan derivatnya bekerja langsung pada melanosit. Klorpromazin merangsang sintesis melanin melalui peningkatan jumlah melanosom dalam sel epidermis dan liposom dalam makrofag dermis.^{1,4,29} Sedangkan logam berat, fenotiazid, anti malaria, arsen organik dan merkuri dapat menimbulkan melasma melalui proses deposit.^{1,4}

Bahan-bahan kosmetik yang dapat menimbulkan melasma diantaranya adalah pewangi, pewarna dan pengawet kosmetik, minyak bergamot, parafenilendiamin dan beberapa asam lemak.³⁰ Mekanisme terjadinya diduga adanya fotosensitisasi dan merupakan reaksi hipersensitivitas tipe lambat.^{25,26}

Penyakit kronis tertentu dapat menimbulkan melasma diantaranya kelainan fungsi hati, malaria, tuberkulosis dan skistomiasis.^{1,25,30}

II.1.3. Aspek klinis dan klasifikasi melasma

Gambaran klinis melasma biasanya berupa hiperpigmentasi yang simetris pada wajah, berbatas tegas dengan tepi yang tidak teratur dan warnanya bervariasi dari coklat muda sampai coklat tua, kadang-kadang berwarna keabu-abuan atau kebiruan.^{2,3,7,9,31} Predileksinya adalah daerah pipi, dahi, atas bibir, hidung dan dagu.^{3,9,11}

Klasifikasi melasma dapat ditinjau dari gambaran klinis, pemeriksaan dengan lampu Wood dan hasil pemeriksaan histopatologik.^{2,3,7,22,23}

Berdasarkan gambaran klinis, melasma dibagi menjadi tiga bentuk yaitu bentuk sentrofasial, malar dan mandibular. Pada bentuk sentrofasial, lesi meliputi pipi, dahi, hidung, atas bibir dan dagu. Bentuk malar lesi mengenai daerah pipi dan hidung, sedangkan pada bentuk mandibular lesi mengenai ramus mandibularis.^{2,32}

Berdasarkan pemeriksaan dengan lampu Wood terdapat 4 tipe melasma, yaitu tipe epidermal, tipe dermal, tipe campuran dan tipe *indeterminate*. Pada tipe epidermal terlihat gambaran kontras yang jelas antara melasma dengan kulit sekitarnya; melasma berwarna lebih gelap dan berbatas tegas, sedangkan kulit normal terlihat lebih terang. Pada tipe dermal, tidak terlihat batas yang jelas antara kulit normal dan melasma. Sedangkan pada tipe campuran, ada yang berbatas tegas dan ada yang tidak tegas. Tipe *indeterminate* adalah melasma pada penderita yang

mempunyai kulit tipe VI, dimana pemeriksaan dengan lampu Wood sulit dinilai. Pada penderita dengan melasma tipe indeterminate, lesi tampak lebih jelas dilihat dengan sinar biasa.^{1,3,7}

Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologik, melasma dapat dibagi menjadi tipe epidermal, tipe dermal dan tipe campuran. Pada tipe epidermal, deposit melanin terdapat di daerah basal dan suprabasal, secara klinis akan terlihat berwarna coklat muda. Pada tipe dermal, deposit melanin terdapat di daerah perivaskuler dermis bagian atas dan tengah, secara klinis akan terlihat lebih gelap yaitu coklat kebiruan. Pada tipe campuran, deposit melanin terdapat di epidermis dan dermis.^{7,22,33}

Terdapat hubungan yang erat antara hasil pemeriksaan lampu Wood dengan kedalaman pigmen melanin seperti pada pemeriksaan histopatologik. Penting untuk ditekankan bahwa tidak terdapat hubungan antara pola klinis dengan tipe melasma, usia, tipe kulit, pemakaian kontrasepsi oral dan kehamilan.^{10,34}

II.1.4. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan pada melasma mencakup 2 aspek yaitu pengobatan dan perawatan yang saling berkaitan dan tidak bisa berdiri sendiri. Hal ini sangat membutuhkan kerjasama yang baik antara penderita dan dokter.^{11,36}

II.1.4.1 Perawatan

Prinsip perawatan yang harus diketahui oleh penderita adalah pencegahan terhadap paparan sinar matahari yang berlebihan, penggunaan tabir surya dan menghilangkan faktor pencetusnya.^{18,36}

Penderita dianjurkan untuk menghindari paparan sinar matahari terutama antara jam 10 pagi sampai jam 3 sore. Juga pemakaian baju yang bersifat melindungi, payung, topi dengan tepi yang lebar.^{21,37}

Pada penderita yang menggunakan kontrasepsi hormonal, apabila tidak ada kontra indikasi disarankan untuk mengganti jenis kontrasepsinya. Obat-obatan yang dapat merangsang terjadinya hiperpigmentasi seperti tetrasiklin, obat anti-malaria dan beberapa jenis obat penenang harus dihindari.^{18,36}

II.1.4.1.1. Tabir surya

Tabir surya adalah suatu substansi yang formulanya mengandung senyawa kimia aktif yang dapat menyerap, mamantulkan dan menghamburkan energi sinar matahari yang mengenai kulit manusia.³⁵ Penggunaan tabir surya merupakan hal yang penting dalam pencegahan melasma, terutama tabir surya berspektrum luas, yaitu yang mempunyai efek pada lebih dari 1 spektrum sinar.³⁸

Berdasarkan jenisnya tabir surya dibedakan menjadi tabir surya topikal dan tabir surya sistemik. Tabir surya topikal adalah tabir surya yang dipakai dengan cara dioleskan, sedangkan tabir surya sistemik adalah obat-obatan yang mempunyai efek tabir surya..^{21,36,38}

II.1.4.1.1.a. Tabir surya topikal

Tabir surya topikal adalah tabir surya yang dipakai dengan cara dioleskan.³⁵ Berdasarkan cara kerjanya dibedakan menjadi 3 macam yaitu tabir surya fisik, tabir

surya kimiawi dan tabir surya kombinasi.^{21,35} Kemampuan suatu tabir surya untuk melindungi kulit terhadap efek buruk pajanan sinar matahari dinyatakan dengan Faktor Pelindung Surya (FPS) atau (*Sun Protecting Factor (SPF)*). Besarnya FPS ditentukan berdasarkan perbandingan antara Dosis Eritema Minimal (DEM) kulit yang diolesi tabir surya dengan DEM kulit yang tidak diolesi tabir surya. DEM adalah jumlah energi UVB yang diperlukan untuk menimbulkan reaksi eritema yang terlihat oleh mata.^{35,37} Semakin besar nilai FPS, makin besar perlindungannya terhadap sinar matahari. Nilai FPS dapat berubah setiap saat pada keadaan peningkatan suhu, peningkatan kelembaban, berkeringat dan berenang.²¹ DEM ditentukan dengan melihat adanya respon eritema terbatas tegas, oleh karena itu istilah FPS lebih ditujukan pada perlindungan sinar yang eritematogenik, yaitu sinar UVB. Sedangkan terhadap sinar UVA dikenal istilah Faktor Pelindung Surya A (FPA). Pengukuran FPA sampai saat ini belum ada kesepakatan mengenai respon kulit yang akan diukur.³⁵

Efek samping dari penggunaan tabir surya adalah berupa dermatitis kontak iritan, dermatitis kontak alergika, fototoksitas, fotoalergi, reaksi sensitivitas silang, penurunan sintesis vitamin D di kulit dan dapat mewarnai pakaian.³⁷

Tabir surya fisik

Tabir surya fisik mengandung substansi aktif yang dapat memantulkan dan menghamburkan sinar matahari karena sifat-sifat fisik partikelnya.^{18,35,37} Tabir surya fisik biasanya merupakan formula yang tidak tembus cahaya yang bekerja

berdasarkan ukuran partikelnya dan ketebalan lapisannya. Tabir surya fisik bekerja efektif pada spektrum sinar UVA, UVB dan sinar kasat mata. Tabir surya ini mempunyai sifat berminyak, sehingga secara kosmetik kurang disukai.^{21,35,37} Bahan aktif yang termasuk jenis tabir surya ini antara lain seng oksida (ZnO), titanium dioksida (TiO₂), talk (magnesium silikat), magnesium oksida, kaolin, bentonit, ferro atau ferri oksida, barium sulfat dan red petrolatum. ZnO dan TiO₂ tampaknya merupakan agen yang paling efektif dalam menghamburkan dan memantulkan radiasi ultra violet.^{21,35}

Tabir surya kimiawi

Tabir surya kimiawi bekerja secara aktif melalui reaksi fotokimiawi yaitu dengan menyerap gelombang tertentu.^{21,35,39} Bahan-bahan kimia ini biasanya tidak berwarna oleh karena itu dapat diterima secara kosmetik oleh sebagian besar individu, bersifat stabil, tidak mengakibatkan fotosensitisasi, serta tidak mewarnai kulit maupun pakaian.^{21,35} Macam-macam tabir surya kimiawi yang telah dikenal antara lain asam para-aminobenzoat (PABA) atau derivatnya (ester PABA: amildimetil PABA, oktildimetil PABA), benzofenon (oksibenzon dan sulisobenzon), dibenzoilmetan, sinamat (oktilmetoksisinamat dan sinoksat), salisilat (homomentil salisilat) dan antranilat. Benzofenon dan dibenzoilmetan merupakan tabir surya kimia dengan spektrum proteksi yang luas, yaitu mengabsorpsi UVA dan UVB.^{21,35} Kombinasi beberapa bahan aktif dapat meningkatkan FPS selain memperluas rentang spektrum sinar matahari yang dihambatnya. Sebagai contoh, kombinasi antara derivat

PABA dan benzofenon dapat meningkatkan FPS sampai 10-15.³⁵

Tabir surya kombinasi

Tabir surya kombinasi adalah kombinasi tabir surya yang mengandung bahan aktif yang bersifat menyerap dengan yang bersifat memantulkan dan menghamburkan radiasi UV, dengan tujuan meningkatkan efek tabir surya.^{35,39} Kombinasi titanium dioksida dengan tabir surya kimiawi akan menghasilkan efek tabir surya sangat baik. Tabir surya dengan FPS tinggi mengandung sedikitnya 2 tabir surya kimiawi dan 1 tabir surya fisik.²¹ Saat ini di Indonesia telah banyak beredar tabir surya dengan daya proteksi tinggi (*ultra protection*) yaitu FPS lebih dari 15 bahkan sampai 35.³⁶

II.1.4.1.1.b. Tabir surya sistemik.

Beberapa bahan pelindung surya yang digunakan secara sistemik antara lain beta karoten, klorokuin, beberapa antioksidan misalnya asam askorbat dan vitamin E. Tabir surya sistemik mempunyai keterbatasan antara lain belum terbukti mempunyai kemampuan mencegah terbakar surya.^{35,39}

Klorokuin dan kuinakrin suatu obat antimalaria mempunyai efek tabir surya lemah. Klorokuin menghambat sinar UVA, UVB dan sinar kasat mata. Asam lemak Omega 3 yang terdapat pada minyak ikan dikatakan dapat melindungi terhadap eritema yang diinduksi UVB dan berguna dalam penyakit-penyakit fotosensitif.³⁹

II.1.4.2. Pengobatan

Pada pengobatan melasma terdapat beberapa pilihan pengobatan yaitu pengobatan topikal, pengobatan sistemik dan tindakan khusus.^{1,6} Untuk pengobatan topikal biasanya digunakan bahan-bahan anti pigmentasi (*skin lightening*). Bahan anti pigmentasi yang paling sering digunakan adalah hidrokuinon. Akhir-akhir ini dikembangkan berbagai preparat topikal untuk mengobati melasma diantaranya asam kojik, asam azaleat, asam retinoat, arbutin, asam askorbat, asam alfa,beta dan poli hidroksi, *licorice* dan niasinamida.⁴⁰ Bahan-bahan anti pigmentasi ini dimaksudkan untuk menghambat aktivitas atau menekan sintesis tirosinase, menghambat transfer melanin dari melanosit ke keratinosit dan mempercepat hilangnya melanin dalam keratinosit.⁴⁰

Pada pengobatan sistemik biasanya diberikan asam askorbat dosis tinggi dan glutathion.¹⁸ Asam askorbat berperan sebagai antioksidan. Mekanisme kerjanya adalah merubah eumelanin menjadi feomelanin dan mencegah pembentukan melanin. Dosis yang diberikan adalah 1-2 gr/hari. Penggunaan vitamin C bersama glutathion memberikan efek sinergistik. Dosis glutathion adalah 150-300 mg/hari selama 6-12 minggu.^{10,18,36}

II.2. Pengelupasan kimiawi

Pengelupasan kimiawi adalah tindakan untuk mengobati keadaan kulit tertentu atau untuk perbaikan estetika yang meliputi pemakaian satu atau lebih bahan-bahan pengelupas kimiawi pada kulit yang menyebabkan kerusakan

sebagian/seluruh epidermis dan/atau dermis.¹²

Berbagai bahan yang biasanya digunakan pada pengelupasan kimiawi adalah asam triklor asetat, larutan Jessner (terdiri dari asam salisilat 14%, resorsinol 14% dan asam laktat 14%), resorsinol, asam alfa hidroksi (asam glikolat, asam laktat), asam salisilat, asam piruvat, dan fenol.^{12,13}

Pengelupasan kimiawi bekerja melalui 3 mekanisme, yaitu:¹³

- Merangsang pertumbuhan epidermis melalui pelepasan stratum korneum.
- Menimbulkan destruksi pada lapisan kulit yang rusak dan menggantinya dengan jaringan yang lebih baik.
- Menginduksi reaksi radang dalam jaringan. Aktivasi mediator sel radang ini dapat menginduksi produksi kolagen baru dan bahan dasar dermis.

Indikasi dilakukannya pengelupasan kimiawi adalah *photoaging* (keratosis aktinik, elastosis solaris, lentigo solaris, dermatoheliosis), gangguan pigmentasi (melasma, hiperpigmentasi pasca-inflamasi), garis-garis kerutan, parut superfisial, akne vulgaris dan rosacea, veruka, milia, hiperplasia sebacea dan dermatosis papulosa nigra.^{12,13}

Berdasarkan kedalamannya, pengelupasan kimiawi dibagi menjadi:

1. **Sangat superfisial:** pengelupasan ini menipiskan atau melepaskan stratum korneum sampai stratum granulosum. Contohnya adalah: asam glikolat 30%-50% (dioleskan selama 1-2 menit), larutan Jessner (1-3 lapis), resorsinol 20%-30% (selama 5-10 menit), TCA 10% (1 lapis).
2. **Superfisial:** pengelupasan ini menyebabkan penipisan pada sebagian atau seluruh

- epidermis, dari stratum granulosum sampai stratum basale. Contohnya adalah asam glikolat 50%-70% (selama 2-20 menit), larutan Jessner (4-10 lapis), resorsinol 40%-50% (30-60 menit), TCA 10%-30%.
3. **Medium:** pengelupasan ini menyebabkan nekrosis pada lapisan epidermis dan sebagian atau seluruh pars papilaris dermis. Contohnya adalah asam glikolat 70% (3-30 menit), TCA (35-50%).
 4. **Dalam:** pengelupasan ini menyebabkan nekrosis lapisan epidermis dan pars papilaris dermis dan dapat meluas ke pars retikularis dermis. Contohnya adalah larutan fenol 88% dan formula Baker Gordon.

Pada orang-orang Asia biasanya lebih sering terjadi hiperpigmentasi dan parut setelah pengelupasan kimiawi medium sampai dalam, oleh karenanya diperlukan perhatian lebih besar untuk menghindari efek samping pada kelompok ini. Pengelupasan kimiawi superfisial diantaranya dengan asam glikolat atau TCA akan lebih aman dengan efek samping yang lebih sedikit.^{41,42}

Terdapat banyak faktor yang mempengaruhi kedalaman pengelupasan, sehingga sulit untuk mengelompokkan bahan-bahan pengelupas sebagai bahan yang bekerja sangat superfisial, superfisial, medium atau dalam. Oleh karena itu klasifikasi kedalaman bahan tersebut hanya dapat diperkirakan. Adapun faktor-faktor tersebut adalah.¹³

- Macam bahan pengelupas
- Konsentrasi bahan pengelupas
- Jumlah lapisan bahan pengelupas yang dioleskan (*coat*)

- Teknik pemakaian (dioleskan atau digosok)
- Pembersihan kulit dari lemak (*degreasing*)
- Persiapan kulit (*priming*)
- Tipe kulit
- Lokasi anatomis
- Lamanya kontak dengan bahan pengelupas

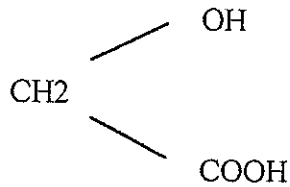
II.2.1. Asam glikolat

Asam glikolat merupakan keluarga dari asam alfa hidroksi (AAH) yaitu suatu asam karboksilat organik yang mempunyai satu gugus hidroksil yang terikat pada posisi alfa dengan atom karbon karboksilat. AAH terdapat dalam berbagai buah sehingga disebut juga “asam buah”.⁴³⁻⁴⁵

Selain asam glikolat yang terdapat pada gula tebu, termasuk dalam AAH adalah asam laktat yang terdapat dalam susu asam, asam malat dalam apel, asam tartarat dalam anggur, asam sitrat yang terdapat dalam sitrun dan nanas dan glukonolakton.⁴³⁻⁴⁵

Asam glikolat dikenal sebagai asam 2-hidroksietanoat mempunyai 2 molekul karbon. Asam glikolat merupakan asam dari golongan AAH yang paling disukai dengan molekul terkecil sehingga memberikan keuntungan kimiawi, bersifat stabil, tidak berwarna, tidak berbau, tidak peka terhadap cahaya dan larut dalam air serta tidak toksik meskipun dalam jumlah yang besar. Selain itu bersifat higroskopik ringan yang dapat menyerap kelembaban udara.^{43,45}

Rumus kimia asam glikolat:



(dikutip dari kepustakaan 45)

II.2.1.1. Mekanisme kerja:

Mekanisme kerja yang pasti belum sepenuhnya diketahui. Tetapi tampaknya mempunyai efek yang unik dan spesifik terhadap epidermis dan dermis.⁴⁶

Di epidermis AAH mempunyai efek yang sangat besar terhadap proses keratinisasi, yang secara klinis dapat dideteksi melalui terbentuknya stratum korneum yang baru. Pada konsentrasi rendah AAH mengatur pembentukan stratum korneum dengan mengurangi kohesi seluler antar keratinosit (diskohesi keratinosit) pada tingkat terbawah dari stratum korneum.^{43,46} Beberapa penelitian menunjukkan senyawa non-AAH misalnya asam format, asam asetat, asam propanoat, asam benzoat, asam oksalat dan asam salisilat tidak memberikan efek spesifik yang sama pada pembentukan stratum korneum. Hal ini diduga karena adanya kompetisi terhadap enzim-enzim sulfat transferase, fosfotransferase dan kinase yang berfungsi dalam proses sulfasi dan fosforilasi mukopolisakarida, glikoprotein, lipid fosfatid dan sterol, karena semuanya memiliki gugus hidroksil.⁴⁵ Selain itu, AAH juga mengaktifasi enzim sulfatase atau fosfatase yang memecah ikatan ionik, misalnya

sterol sulfat. Karena adanya diskoheisi keratinosit maka sel mudah terlepas dan mengurangi ketebalan stratum korneum.^{43,45}

Pada dermis AAH mempunyai efek meningkatkan sintesis kolagen, glikosaminoglikan dan serabut elastin sehingga dermis menjadi lebih tebal, tetapi tanpa adanya inflamasi.⁴³⁻⁴⁵

Beberapa dari AAH mempunyai sifat sebagai antioksidan diantaranya adalah asam malat, asam tartarat dan glukonolakton. Sedangkan yang tidak mempunyai sifat sebagai antioksidan adalah asam glikolat dan asam laktat.⁴⁵

II.2.1.2. Persiapan sebelum pengelupasan kimiawi

Pada saat ini dokter harus sudah mendapatkan riwayat kesehatan penderita secara terperinci terutama mengenai riwayat menderita herpes simpleks perioral yang sering rekuren, kecenderungan terjadi keloid, eksema pada wajah. Hal tersebut harus dipertimbangkan. Pemakaian obat-obatan misalnya *Accutane* (isotretinoin) akan menghambat proses reepitelisasi dan meningkatkan kemungkinan pembentukan jaringan parut. Tetrasiklin akan mempermudah terjadinya hiperpigmentasi pasca-inflamasi, juga pada pemakaian kontrasepsi oral.^{41,42}

Mempersiapkan kulit sebelum dilakukan pengelupasan kimiawi merupakan hal yang sangat penting. Tujuan dari persiapan ini adalah untuk mempersingkat waktu penyembuhan, agar penetrasi bahan lebih merata, mengurangi resiko terjadinya hiperpigmentasi pasca-inflamasi dan mengetahui produk yang dapat diterima oleh pasien serta menentukan kandidat yang sesuai. Waktu yang dibutuhkan

untuk persiapan minimal 2 minggu.^{47,48}

Bahan-bahan yang sering digunakan pada masa persiapan ini adalah AAH (asam glikolat 8-10%), tretinoin, hidrokuinon, asam kojik dan tabir surya berspektrum luas.⁴⁹

Pada penderita dengan riwayat herpes simpleks, dapat diberikan antivirus asiklovir 5x200 mg/hari sejak 2 hari sebelum sampai 3 hari setelah pengelupasan kimiawi.⁴⁷

II.2.1.3. Cara melakukan pengelupasan kimiawi

Sebelum dilakukan pengelupasan kimiawi, kulit dibersihkan dahulu dari sebum dan debris dengan menggunakan aseton, etanol atau klorheksidin.^{40,50} Pada daerah sekitar lipatan mukosa: ujung mata, sekitar lubang hidung dan bibir dioleskan vaselin untuk mencegah timbunan asam glikolat dan mencegah iritasi. Kemudian mata ditutup dengan kapas basah.

Satu sampai 2 ml asam glikolat dengan konsentrasi tertentu (20-70%) dioleskan pada wajah. Pengolesan dapat dilakukan dengan memakai kuas, kasa ukuran 2x2 cm atau lidi kapas. Pengolesan dimulai dari daerah dahi, dilanjutkan ke pipi, dagu, atas bibir kemudian hidung. Pengolesan harus merata ke seluruh wajah dan harus selesai dalam 30 detik sampai 1 menit. Konsentrasi asam glikolat biasanya dimulai dengan konsentrasi rendah kemudian secara bertahap ditingkatkan sampai pada konsentrasi yang tinggi..^{41,49,50}

Kemudian diamati secara cermat perubahan yang terjadi, apabila tampak

eritem atau epidermolisis, harus segera dilakukan netralisasi dengan larutan yang mengandung sodium bikarbonat atau dengan air dengan jumlah cukup banyak. Adanya gelembung busa yang berwarna putih yang kemudian menghilang menandakan telah terjadi proses netralisasi.^{41,50}

Selama proses pengelupasan berlangsung, sebagian besar pasien akan mengalami rasa gatal atau seperti tersengat. Keluhan ini dapat dikurangi dengan menggunakan kipas angin. Dapat juga digunakan es batu untuk mengurangi keluhan tersebut. Bila asam sudah ternetralisir, semua rasa tidak nyaman tersebut akan hilang dengan cepat.^{41,49}

II.2.1.4. Perawatan setelah pengelupasan kimiawi

Setelah proses pengelupasan kimiawi selesai, dapat diberikan krim pelembab yang bebas asam alfa hidroksi maupun tretinoin. Bila timbul eritem atau iritasi dapat diberikan krim kortikosteroid ringan. Bila terdapat krusta dapat diberikan krim antibiotika selama 2-4 hari. Krusta akan menetap sekitar 5 sampai 7 hari, kemudian akan lepas dengan sendirinya... Pasien dianjurkan untuk tidak memakai tata rias selama 24 jam pertama dan menghindari sinar matahari. Setelah kulit tampak normal kembali, rejimen pemeliharaan di rumah dapat dimulai kembali.^{41,50}

II.2.1.5. Pengelupasan ulangan

Pengelupasan kimia superfisial dapat dilakukan beberapa kali untuk mendapatkan hasil yang diinginkan. Satu rangkaian pengelupasan kimiawi dengan

asam glikolat dapat dilakukan secara berulang sebanyak 5 sampai 6 kali. Pada pengelupasan kimiawi sangat superfisial, ulangan dapat dilakukan selang 1 minggu, sedangkan untuk pengelupasan kimiawi superfisial, pengulangan dengan selang 2-6 minggu.^{41,49}

II.2.1.6. Efek samping dan komplikasi

Pengelupasan kimiawi dengan asam glikolat pada umumnya menimbulkan rasa menyengat atau rasa seperti terbakar tetapi tidak membutuhkan sedasi.⁴⁸

Komplikasi yang terjadi pada pengelupasan kimiawi dengan asam glikolat sama dengan pada pengelupasan kimiawi yang lain, misalnya dengan TCA. Tetapi pada umumnya terjadi pada pengelupasan kimiawi yang dalam. Berbagai komplikasi yang dapat terjadi antara lain hiperpigmentasi pasca-inflamasi, eritema persisten atau sensitif terhadap sinar matahari, herpes labialis, infeksi dan parut.^{13,42,50}

II.2.2 *Amino Fruit Acids (AFAs)*

AFAs adalah suatu kosmesetika baru yang diperkenalkan oleh Dr. Marvin Klein. Dikatakan *AFAs* memiliki beberapa kelebihan dibandingkan dengan AAH.¹⁶

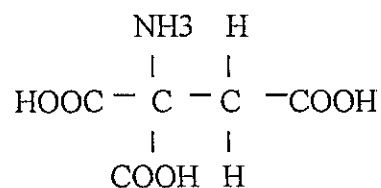
AFAs mempunyai struktur dan berat molekul yang sangat mirip dengan AAH. Juga mempunyai pH dan pka yang sama dengan AAH. Hal ini menentukan efeknya pada fotopigmentasi dan sifat-sifat eksfoliatif secara keseluruhan.^{16,51}

Sama halnya dengan AAH, *AFAs* juga terdapat dalam gula tebu dan gula bit, bedanya *AFAs* hanya terdapat pada tunas dan tak terdapat pada tumbuhan dewasanya.

Jadi menurut ilmu botani, *acidic amino acid* merupakan prekursor AAH.^{16,17}

AFAs dihasilkan dari pemecahan dan pengasaman *acidic amino acid* alamiah yang juga terdapat pada stratum korneum sebagai hasil dari proteolisis filagrin yang dianggap sebagai faktor pemelihara kelembaban kulit yang utama. Dr. Beverly Dale dari Universitas Washington yang pertama kali menggambarkan bahwa *acidic amino acid* ini sama yang digunakan pada *AFAs*, mampu berpenetrasi ke stratum granulosum dan meningkatkan kelembaban secara bermakna.^{16,52}

Struktur kimia:



(dikuti dari kepustakaan 16)

Dilihat dari struktur kimianya, *AFAs* mempunyai 3 gugus karboksil pendonor hidrogen yang potensial. Diyakini bahwa ion hidrogen bermuatan positif dari kelompok karboksil yang paling berperan sebagai antioksidasi. Ion hidrogen inilah yang mempunyai kemampuan bergabung dengan *singlet oxygen*.¹⁶

Bila kita bandingkan struktur molekular dari asam glikolat dengan salah satu *acidic amino acid* yang tipikal, asam amino argino suksinat, kita dapat melihat kemiripan tetapi pada *acidic amino acid* terdapat gugus COOH tambahan pada atom karbon alfa. Bila *acidic amino acids* ini kemudian dikarboksilasi lebih lanjut, maka inilah yang disebut sebagai *Amino Fruit Acids*, yang kenyataannya lebih tepat disebut sebagai “asam tri karboksilat”^{16,17}

Pada pemakaian *AFA*s tidak dijumpai iritasi yang nyata, hal ini mungkin berhubungan dengan efek amino yang terdapat di dalamnya dan tambahan purin yang melemahkan sifat iritasi, juga tidak dijumpai fotosensitisasi karena beberapa hasil degradasi *acidic amino acids* seperti asam urokanik, telah dikenal sebagai filter UV alamiah.^{16,52}

Efek samping yang dapat terjadi adalah eritema yang bersifat sementara, rasa seperti terbakar atau tersengat dan kulit terasa kering karena adanya proses eksfoliasi. Kadang-kadang dapat terjadi penghitaman yang bersifat sementara pada daerah yang mengalami fotopigmentasi dan selanjutnya terjadi pemutihan di daerah tersebut.^{16,17}

II.2.2.1. Pemakaian di rumah

Gel *AFA*s diformulasikan untuk digunakan pasien di rumah dengan label Mild, Plus dan Max, pHnya setara dengan AAH *un-neutralized* 5,10 dan 15%. Gel *AFA*s dipakai pada pagi dan sore hari. Untuk penggunaan pertama kali, gel *AFA* dipakai selama 4 jam Pada sore hari Gel *AFA*s dipakai setelah kulit dibersihkan. Gel dipakai pada semua area wajah dengan menggunakan ujung jari. Sekitar 3 sampai 4 tetes cukup untuk seluruh wajah. Setelah 4 jam wajah dibersihkan. Setelah 24 jam bila tidak dijumpai iritasi atau reaksi pada pemakaian pertama, gel dapat dipakai untuk sepanjang malam. Paling baik adalah tidak menggunakan produk lain baik kosmetik maupun obat selama pemakaian gel *AFA*s. Pada pagi hari gel *AFA*s dapat dipakai setelah wajah dibersihkan kemudian dilanjutkan dengan pemakaian pelembab dan dibiarkan kering setelah itu dapat dilanjutkan dengan pemakaian

make-up. Perlu diketahui oleh pasien untuk meningkatkan kuantitas dan frekuensi pemakaian gel *AFA*s. Kadang-kadang pasien merasakan kulit menjadi kering. Hal ini diakibatkan terjadinya eksfoliasi, dimana hal ini sangat diperlukan untuk mengatasi fotopigmentasi dan keluhan ini akan menghilang dengan sendirinya.^{16,17}

II.2.2.2. Pemakaian di Klinik

Pasien juga dianjurkan untuk fasial di klinik dokter dengan pemakaian konsentrasi 20,30,40,50,60. Program ini disebut sebagai “AFA - Antioxidant Facial Applications” atau *AFA facial peels*. Konsentrasi 20 sampai 40 sangat efektif untuk memperbaiki kekencangan, tekstur dan penampilan kulit, sedangkan konsentrasi 50 dan 60 untuk mengatasi masalah pigmentasi.¹⁶ Protokol yang dianjurkan adalah fasial seminggu sekali dimulai dengan dua kali dengan konsentrasi 20, dua kali dengan 30 dan dua kali dengan 40, tergantung pada responnya. Kemudian dapat dilanjutkan dengan konsentrasi yang lebih tinggi. Setelah 6 kali pertama, dianjurkan untuk fasial 1 bulan sekali. Pada mereka yang mempunyai kulit yang lebih gelap yang mengalami masalah fotopigmentasi misalnya orang Asia, India dan sebagainya terdapat beberapa pertimbangan. Pada pasien tersebut sangat dianjurkan untuk memulai dengan konsentrasi yang paling rendah dan konsentrasi dinaikkan secara perlahan. Selama pengobatan, dapat ditemukan kulit sedikit lebih gelap pada daerah fotopigmentasi. Ini bukan merupakan pigmentasi tetapi karena eksfoliasi pada daerah tersebut. Setiap botol gel untuk fasial cukup untuk 20 sampai 25 kali pemakaian. Pengelupasan kimiawi dilakukan setelah wajah dibersihkan dengan pembersih dan air hangat.

Penting diketahui agar menggunakan sarung tangan non-latex dan bebas bedak untuk menghindari komplikasi alergi. Gel dioleskan dari tepi wajah kemudian bagian tengah, hindari pengolesan terlalu tebal di daerah sekitar mata dan daerah sensitif pada wajah. Gel dibiarkan selama 3 sampai 5 menit kemudian dibersihkan dengan banyak air. Pasien hanya akan merasakan sedikit rasa tersengat. Selama proses berlangsung, dokter harus mengamati tanda-tanda yang lebih berat daripada sedikit eritema. Bila terdapat eritema yang nyata, gel segera dicuci dengan air dingin. Dalam waktu 1 jam setelah facial kulit tampak lebih kencang. Idealnya pasien menunggu 1 jam sebelum pemakaian pelembab dan bila diinginkan, tata-rias. Pasien jangan menggunakan produk gel untuk di rumah pada sore hari setelah facial. Bila terdapat eritema lebih dari 1 jam, dapat diberikan krim kortison. Adanya iritasi hampir tidak dijumpai pada konsentrasi 20, 30 atau 40.¹⁷

II.3. Metode pengukuran

II.3.1. Warna kulit

Dua komponen yang terutama menentukan warna kulit adalah melanin dan hemoglobin.

Mexameter MX 16® adalah suatu alat spesifik yang mampu mengukur kadar melanin dan hemoglobin (eritema) pada kulit secara cepat dan akurat. Pengukurannya adalah berdasarkan prinsip absorpsi. Alat periksa khusus (*probe*) memancarkan cahaya dari tiga panjang gelombang tertentu. Suatu alat penerima (*receiver*) akan mengukur cahaya yang dipantulkan oleh kulit. Posisi pemancar dan

penerima menjamin bahwa hanya cahaya difus dan terpancar yang akan terukur. Dengan dapat ditentukannya kuantitas cahaya yang dipancarkan, maka jumlah cahaya yang diabsorpsi dapat dihitung. Melanin diukur dengan dua panjang gelombang. Panjang gelombang tersebut dipilih untuk mendapatkan angka absorpsi oleh pigmen melanin. Dalam pengukuran eritema, dua panjang gelombang yang berbeda digunakan untuk mengukur kapasitas absorpsi kulit. Nilai akan berkisar 0-1000, semakin besar nilai menandakan semakin tinggi nilai melanin dan eritema yang terdeteksi. *Probe* merupakan inti dari alat Mexameter MX 16. ®. Diameternya 5 mm dan begitu alat tersebut diletakkan di atas permukaan kulit, proses pengukuran secara otomatis dimulai. Adanya per pada ujung alat akan menyebabkan tekanan yang konstan pada kulit, dan ringannya alat tersebut menyebabkan pemakaiannya mudah.

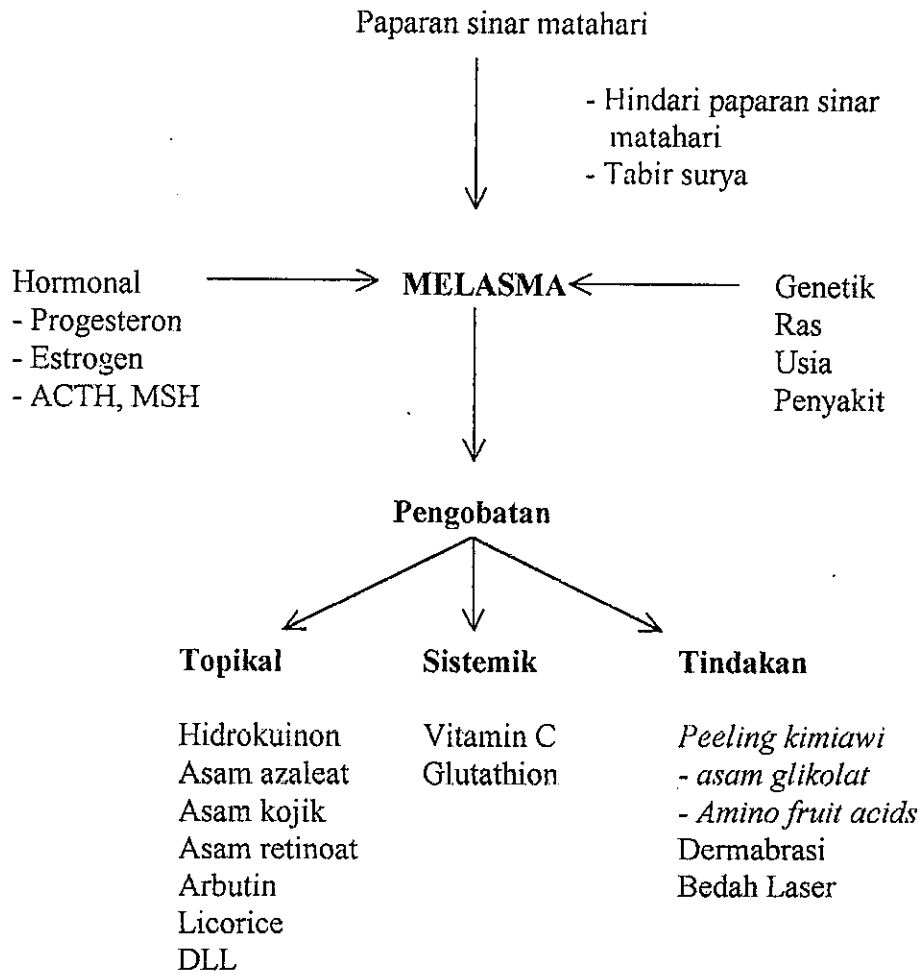
53

BAB III

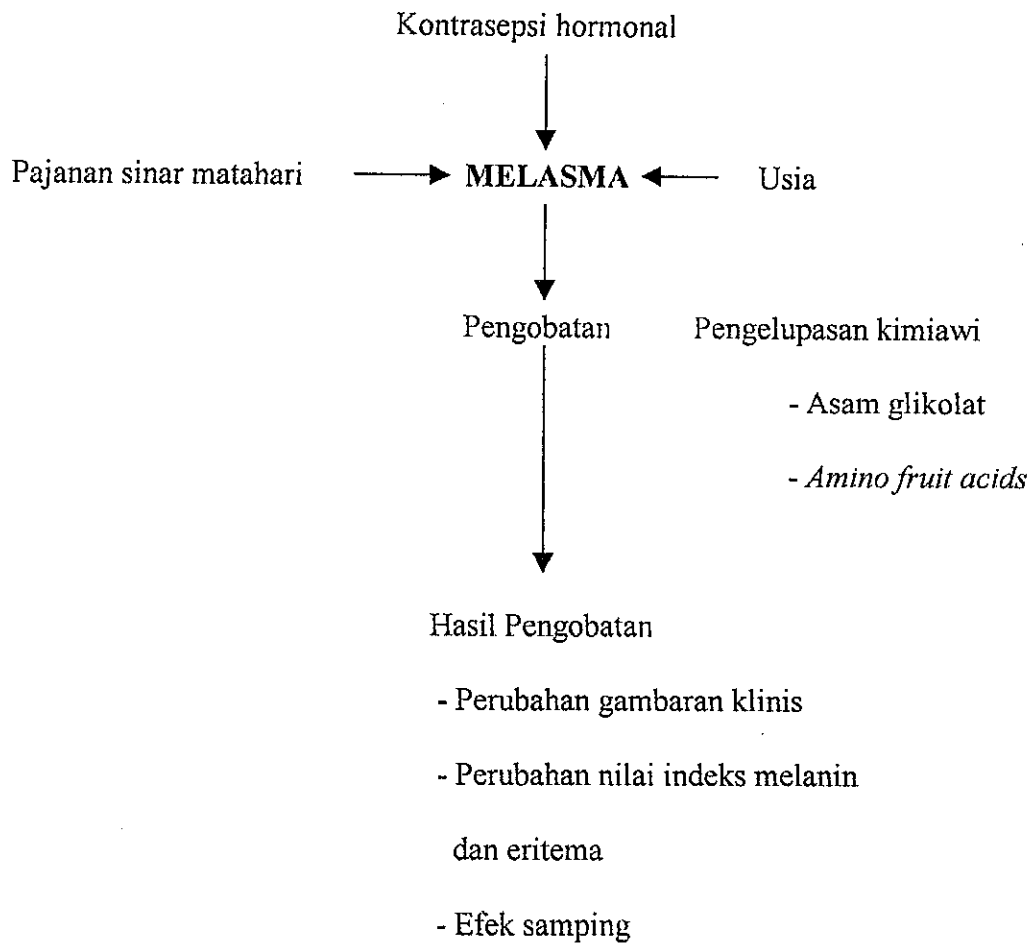
HIPOTESIS PENELITIAN

Pengobatan melasma dengan pengelupasan kimiawi menggunakan *Amino Fruit Acids* (AFAs) memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan asam glikolat.

BAB 1V
KERANGKA TEORI



BAB V
KERANGKA KONSEP



BAB VI

METODOLOGI PENELITIAN

VI.1. Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental. Penderita dibagi menjadi 2 kelompok secara acak sederhana, dimana pada kelompok 1 dilakukan pengelupasan kimiawi dengan *amino fruit acids* dan pada kelompok 2 dengan asam glikolat.

VI.2. Tempat penelitian

Penelitian dilakukan di sub bagian kosmetik medik Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

VI.3. Waktu penelitian

Penelitian dilakukan mulai bulan Juli 2001 sampai Oktober 2001.

VI.4. Populasi dan sampel penelitian

Populasi penelitian adalah semua penderita melasma yang datang di poliklinik kulit dan kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang.

VI.4.1. Besar sampel

- Besarnya sampel dihitung dengan rumus:

$$2N = \frac{4 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{\delta^2}$$

Z_{α} : batas kemaknaan yang digunakan: 0,05 dari tabel didapatkan nilai 1,96.

Z_{β} : tingkat dari tes kemaknaan yang digunakan: 0,80 dari tabel didapatkan nilai 0,84.

σ^2 : variasi dari populasi: 20% = 0,2

δ^2 : selisih minimum yang bisa terdeteksi: 20% = 0,2

$$2N = \frac{4(1,96 + 0,84)^2 0,2^2}{0,2^2}$$

$$2N = 31,36$$

$$N = 15,68$$

Angka *drop out* diperkirakan 10%, sehingga diperlukan 17,42.

Maka jumlah sampel yang dibutuhkan pada penelitian adalah 18 untuk tiap kelompok, sehingga jumlah keseluruhan 36 sampel.

VI.4.2. Kriteria inklusi

- Wanita dewasa, usia 25-59 tahun
- Menderita melasma
- Bersedia menandatangani *informed consent*

VI.4.3. Kriteria eksklusi

- Hamil
- Mempunyai riwayat sikatrik hipertrofik/keloid atau vitiligo
- Penghentian penggunaan kontrasepsi hormonal < 3 tahun
- Menderita herpes simpleks yang aktif
- Baru mengalami operasi pada wajah
- Terdapat peradangan pada wajah
- Terdapat keganasan pada wajah
- Alergi sabun, alkohol, aseton, asam glikolat, *amino fruit acids*
- Sebelumnya mendapat terapi kortikosteroid sistemik, imunosupresan dan retinoid oral.
- Sebelumnya mendapat terapi radiasi, menjalani bedah atau dermabrasi di wajah.

VI.5. Alur cara kerja

1. Seleksi penderita: - memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi
 - bersedia mengisi dan menandatangani lembar persetujuan
2. Pengumpulan data
 - Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang.
 - Dari anamnesis ditanyakan mengenai:
 - identitas penderita
 - lamanya menderita melasma

- perkiraan penyebab timbulnya melasma
- Penggunaan tabir surya

- Dilakukan pemeriksaan lesi melasma: pola klinis dan berat ringannya melasma.

Pola klinis melasma dibagi menjadi 3 tipe:

- sentrofasia: pipi, dahi, atas bibir, hidung dan dagu
- malar: pipi dan hidung
- mandibular: mandibula dan dagu

- Penilaian berat ringannya melasma dilakukan dengan menggunakan *Melasma Area and Severity Index (MASI)*.^{54,55} Penilaian berdasarkan letak, warna dan homogenitasnya. Lokasi yang dinilai adalah dahi (*forehead* = F) mewakili 30% bagian wajah, malar kanan (*malar right* = MR) mewakili 30% bagian wajah, malar kiri (*malar left* = ML) mewakili 30% bagian wajah dan dagu (*chin* = C) mewakili 10% bagian wajah. Melasma yang dijumpai pada setiap area (AF, AMR, AML, AC) dinilai dengan menggunakan angka 0-6 (skala ordinal):

0: tidak ada	4: 50-69%
1: kurang dari 10%	5: 70-89%
2: 10-29%	6: 90-100%
3: 30-49%	

Untuk berat ringannya melasma dinilai dengan warna atau kegelapannya (*Darkness* = D), dibandingkan dengan warna kulit yang normal sekitarnya. Warna melasma ini dinilai menggunakan angka 0-4 (skala ordinal).

- | | |
|----------------|-----------------|
| 0: tidak ada | 3: nyata |
| 1: samar-samar | 4: sangat gelap |
| 2: ringan | |

Homogenitas (*Homogeneity* = H) dari hiperpigmentasi dinilai dengan menggunakan angka 0-4 (skala ordinal).

- | | |
|----------------|-------------|
| 0: minimal | 3: nyata |
| 1: samar-samar | 4: maksimal |
| 2: ringan | |

Nilai A adalah perbandingan luas lesi dengan luas area yang merupakan perkalian ukuran terpanjang dan terlebar.

Kriteria H : skala 2 terdiri dari bercak-bercak kecil dengan diameter $\leq 1,5$ cm, skala 3 bila diameter bercak > 2 cm, dan skala 4 bila pada lesi tidak dijumpai daerah yang bersih.

Skor MASI adalah jumlah angka kegelapan (D) dan homogenitas (H) dikalikan dengan nilai lokasi (A) dan prosentase lokasi. Nilai masing-masing lokasi ini kemudian dijumlahkan. Nilai MASI berkisar antara 0-48.

$$\text{MASI} = 0,3(D_F + H_F)A_F + 0,3(D_{MR} + H_{MR})A_{MR} + 0,3(D_{ML} + H_{ML})A_{ML} + 0,1(D_C + H_C)A_C$$

- Pemeriksaan penunjang yang dilakukan dengan menggunakan lampu Wood untuk menentukan tipe melasma dan pemeriksaan dengan mexameter (Mexameter MX 16 dari Jerman) untuk menilai warna kulit (penilaian indeks melanin dan indeks eritema).

- Penentuan tipe melasma dengan lampu Wood:
 - tipe epidermal: terdapat perbedaan intensitas warna yang jelas antara melasma dan kulit sekitarnya
 - tipe dermal: perbedaan intensitas warna tidak jelas
 - tipe campuran: terdapat bagian yang kontras dan tidak kontras

- Pemeriksaan dengan mexameter : dilakukan penilaian indeks eritema dan indeks melanin (skala rasio). Angka diperoleh dari pengukuran di 3 tempat, yaitu di daerah yang dianggap merupakan warna kulit “ normal” penderita sebagai nilai *baseline* (B), lokasi lesi yang ditentukan (M= melasma), dan pada lokasi tanpa lesi yang terletak paling dekat dengan lesi (NM= non melasma).

- Dilakukan dokumentasi foto pada sampel. Pemotretan dengan menggunakan kamera Minolta, serta kamera Polaroid dengan filter UV dan film Polaroid 667 hitam putih ASA 3000.

- 3. Pengelompokan peserta: pada peserta diacak untuk menentukan pilihan pengelupasan kimia. Kelompok 1 menggunakan pengelupasan kimia dengan AFAs, sedangkan kelompok 2 dengan asam glikolat.

- 4. Pada kunjungan pertama : pada kelompok 1 diberikan *AFAs gel Mild* untuk digunakan di rumah. Sedangkan pada kelompok 2 diberikan krim asam glikolat

8%. Pada kedua kelompok diberikan tabir surya Parasol ® SPF 33 untuk digunakan sesuai dengan petunjuk. Tabir surya dipakai pagi dan siang hari, gel *AFA*s dan asam glikolat dipakai malam hari. Setelah kunjungan ke-4 *AFA*s *Mild* ditingkatkan menjadi *Plus* dan asam glikolat 8% ditingkatkan menjadi 15%.

5. Pada kunjungan ke-2 sampai ke-7 dilakukan pengelupasan kimia . Pada kelompok 1 dengan *AFA*s 20, 40, 60 masing-masing 2 kali dengan waktu 3-5 menit. Pada kelompok 2 dengan glikolat 20%, 40% dan 60% masing-masing 2 kali Setiap kunjungan diamati efek samping yang terjadi dan dilakukan pemeriksaan MASI. Jarak kunjungan 2 minggu.

6. Pada kunjungan ke-8 dilakukan dokumentasi foto, pemeriksaan MASI dan pemeriksaan dengan Mexameter MX 16

VI.6. Evaluasi.

- Evaluasi dilakukan setiap 2 minggu
- Pada akhir penelitian dilakukan pemeriksaan MASI, dokumentasi foto dan pemeriksaan mexameter.
- Evaluasi perbaikan klinis dibuat menurut kriteria sebagai berikut
 - Sangat baik : pengurangan skor MASI $\geq 80\%$
 - Baik : pengurangan skor MASI 60% - < 80%
 - Sedang : pengurangan skor MASI 40% - < 60%

- Kurang : pengurangan skor MASI kurang dari 40 %
- Buruk : skor MASI tetap atau bertambah
- Semua efek samping yang timbul misalnya eritem, gatal, rasa seperti terbakar dicatat.

VI.7. Etika penelitian

- Setiap sampel yang akan diteliti menandatangani persetujuan (*informed consent*).
- Kepentingan penderita tetap diutamakan, penderita yang ingin menghentikan penelitian tidak dihalangi.

VI.8. Terminasi penelitian

Beberapa terminasi yang digunakan dalam penelitian adalah:

Putus penelitian

Putus penelitian adalah penelitian yang dihentikan apabila:

- Sampel penelitian tidak mematuhi prosedur dan jadwal penelitian, sehingga hasil penelitian tidak dapat dinilai.
- Sampel penelitian tidak bersedia melanjutkan prosedur penelitian karena alasan tertentu.
- Timbul efek samping lokal yang berat sebelum prosedur penelitian selesai.

Penelitian selesai

Penelitian dinyatakan selesai bila seluruh prosedur penelitian telah dilaksanakan sesuai dengan rencana.

VI.9. Analisis statistik

Data yang diperoleh dilakukan *editing* dan *coding*. Kemudian dilakukan *entry* data pada komputer. Analisis menggunakan program SPSS versi 10,05. Dilakukan analisis diskriptif dan analitik.

Untuk pengambilan kesimpulan statistik dilakukan uji kemaknaan memakai uji Kai kuadrat (*Chi square test/ X²*) dan Anova (analisis varian)

Pengambilan kesimpulan statistik menggunakan batas kemaknaan $p = 0,05$. Sangat bermakna bila $p \leq 0,01$, bermakna bila $0,01 < p \leq 0,05$, tidak bermakna bila $p > 0,05$

VI. 10. Definisi operasional

- a. Melasma: hiperpigmentasi yang simetris pada wajah, berbatas tegas, tepi tak teratur, warnanya bervariasi dari coklat muda sampai coklat tua, kadang-kadang berwarna keabu-abuan atau kebiruan.
- b. Pengelupasan kimiawi: tindakan untuk mengobati keadaan kulit tertentu atau untuk perbaikan estetika yang meliputi pemakaian satu atau lebih bahan-bahan pengelupas kimiawi pada kulit yang menyebabkan kerusakan sebagian/seluruh epidermis dan/atau dermis.

- c. Asam glikolat adalah asam karboksilat organik yang mempunyai satu gugus hidroksil yang terikat pada posisi alfa dengan atom karbon karboksilat.
- d. *Amino fruit acids* (AFAs) adalah suatu asam trikarboksilat yang dihasilkan dari pemecahan dan pengasaman *acidic amino acids* alamiah.
- e. MASI (Melasma Area and Severity Index): penilaian berat ringannya melasma

$$\text{MASI} = 0,3(D_F + H_F)A_F + 0,3(D_{MR} + H_{MR})A_{MR} + 0,3(D_{ML} + H_{ML})A_{ML} + 0,1(D_C + H_C)$$
D (Darkness): kegelapan melasma.
H (Homogeneity): homogenitas melasma.
A (Area): prosentase antara luas lesi dengan kulit tanpa lesi.
- f. Evaluasi perbaikan klinis dibuat menurut kriteria sebagai berikut
- Sangat baik : pengurangan skor MASI $\geq 80\%$
 - Baik : pengurangan skor MASI 60% - < 80%
 - Sedang : pengurangan skor MASI 40 % - < 60 %
 - Kurang : pengurangan skor MASI kurang dari 40 %
 - Buruk : skor MASI tetap atau bertambah
- g. Indeks melanin adalah nilai kandungan melanin pada kulit.
- h. Indeks eritema adalah kandungan hemoglobin pada kulit.

BAB VII

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian telah dilakukan di Rumah Sakit umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, dari bulan Juli 2001 sampai dengan Oktober 2001. Dari 40 peserta penelitian hanya 39 peserta yang dapat dievaluasi. Kemudian sampel dibagi menjadi 2 kelompok untuk pengelupasan kimiawi yaitu kelompok 1 (pengelupasan kimiawi dengan *AFA*s) berjumlah 19 orang dan kelompok 2 (pengelupasan kimiawi dengan asam glikolat) sebanyak 20 orang.

VII.1. Karakteristik penderita

Usia penderita melasma yang mengikuti penelitian ini berkisar 28 - 57 tahun. Kelompok usia yang paling banyak adalah 40 - 44 tahun (35,9%) dan 45 - 49 tahun (33,3%) (tabel 1). Secara statistik distribusi kelompok umur pada kedua kelompok penelitian tak bermakna ($p= 0,239$). Melasma terutama dijumpai pada usia dewasa atau masa subur dan usia pertengahan.^{3,4,19} Pada penelitian yang dilakukan oleh Erdina Puspongoro pada tahun 1994, didapatkan usia rerata penderita melasma adalah 38 tahun.⁵

Tingkat pendidikan penderita melasma terbanyak adalah SLTA (74,4%), kemudian perguruan tinggi sebesar 12,8%. Hal ini dikaitkan dengan tingkat pemahaman mengenai pentingnya perawatan dan perlindungan kulit wajah. Secara

statistik distribusi pendidikan antara 2 kelompok tidak berbeda secara bermakna ($p=0,252$)

Tabel 1. Karakteristik usia, pendidikan dan pekerjaan berdasarkan kelompok.

Karakteristik sampel	Kelomp 1	Kelomp 2	Jumlah	%	p
Usia					
25-29 tahun	1	0	1	2,6	
30-34 tahun	0	0	0	0	
35-39 tahun	4	1	5	12,8	
40-44 tahun	8	6	14	35,9	0,239
45-49 tahun	5	8	13	33,3	
50-54 tahun	1	3	4	10,3	
55-59 tahun	0	2	2	5,1	
Pendidikan					
SD	1	0	1	2,6	
SLTP	1	3	4	10,3	0,252
SLTA	13	16	29	74,4	
Perguruan tinggi	4	1	5	12,8	
Pekerjaan					
Ibu rumah tangga	2	0	2	5,1	
PNS	14	13	27	69,2	
Wiraswasta	1	1	2	5,1	0,322
Swasta	2	4	6	15,4	
Lain-lain	0	2	2	5,1	

Jenis pekerjaan terbanyak adalah pegawai negeri sipil (69,2%). Hal ini dapat dihubungkan dengan dugaan aktivitas yang berhubungan dengan pajanan sinar matahari dalam pekerjaannya. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara 2 kelompok studi ($p>0,05$).

Tabel 2. Karakteristik riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal dan perkiraan faktor pencetus berdasarkan kelompok.

Karakteristik sampel	Kelomp 1	Kelomp 2	Jumlah	%	p
Riwayat kontrasepsi hormonal					
Pernah	8	12	20	51,3	0,213
Tidak pernah	11	8	19	48,7	
Perkiraan faktor pencetus					
Matahari	15	16	31	79,5	0,751
KB hormonal	2	3	5	12,8	
Kosmetik	1	1	2	5,1	
Keturunan	1	0	1	2,6	

Terdapat 20 penderita melasma (51,3%) yang mempunyai riwayat menggunakan kontrasepsi hormonal seperti pil, susuk atau suntikan. Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara 2 kelompok studi ($p>0,05$) dalam hal riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal. Dari kepustakaan diketahui bahwa timbulnya melasma juga dipengaruhi oleh penggunaan kontrasepsi hormonal.³ Penelitian yang pernah dilakukan di Indonesia menyatakan bahwa pada 40,9% akseptor kontrasepsi hormonal terjadi melasma.²⁶ Penelitian yang dilakukan oleh

Dody Suhartono pada pemakai kontrasepsi hormonal di Klinik KB RSUP Dr. Kariadi Semarang didapatkan prevalensi melasma sebesar 31,3%.²⁸

Dari beberapa faktor pencetus, sinar matahari merupakan faktor pencetus terbanyak yang dijumpai pada 31 penderita (79,5%). Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara dua kelompok studi ($p > 0,05$). Penyebab melasma dianggap multifaktorial, tetapi paparan sinar matahari merupakan faktor yang sangat berperan dalam patogenesis dan eksaserbasi melasma. Di negara tropis seperti Indonesia, paparan sinar matahari merupakan faktor penyebab utama timbulnya melasma, disamping faktor lain misalnya kontrasepsi hormonal.^{3,6,7}

Pada tabel 3 menunjukkan bahwa sebagian besar peserta penelitian memiliki jenis kulit dengan tipe IV dan V yaitu sebesar 97,4%. Tidak ada perbedaan yang bermakna antara 2 kelompok studi ($p > 0,05$). Pada kepustakaan dikatakan bahwa meskipun melasma dapat dijumpai pada semua ras tetapi paling sering pada individu dengan tipe kulit IV-VI.^{2,4,20}

Sebagian besar sampel penelitian ini menderita melasma dengan pola klinis malar sebanyak 20 orang (51,3%). Secara statistik tidak dijumpai perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Dari beberapa penelitian didapatkan yang paling banyak dijumpai adalah pola sentrofasial sedangkan yang paling jarang adalah pola mandibular.³⁰

Dengan pemeriksaan lampu Wood, didapatkan 76,9% adalah pola epidermal. Di kepustakaan dikatakan bahwa tipe epidermal merupakan tipe melasma yang paling sering dijumpai.⁷

Tabel 3. Distribusi tipe kulit, pola klinis dan tipe melasma berdasarkan kelompok.

Karakteristik sampel	Kelomp.1	Kelomp. 2	Jumlah	%	p
Tipe kulit					
III	0	1	1	2,6	0,582
IV	9	8	17	43,6	
V	10	11	21	53,8	
Pola klinis					
Sentrofásial	10	8	18	46,2	0,497
Malar	9	11	20	51,3	
Mandibular	0	1	1	2,6	
Tipe melasma (Lampu Wood)					
Epidermal	16	14	30	76,9	0,252
Campuran	3	6	9	23,1	

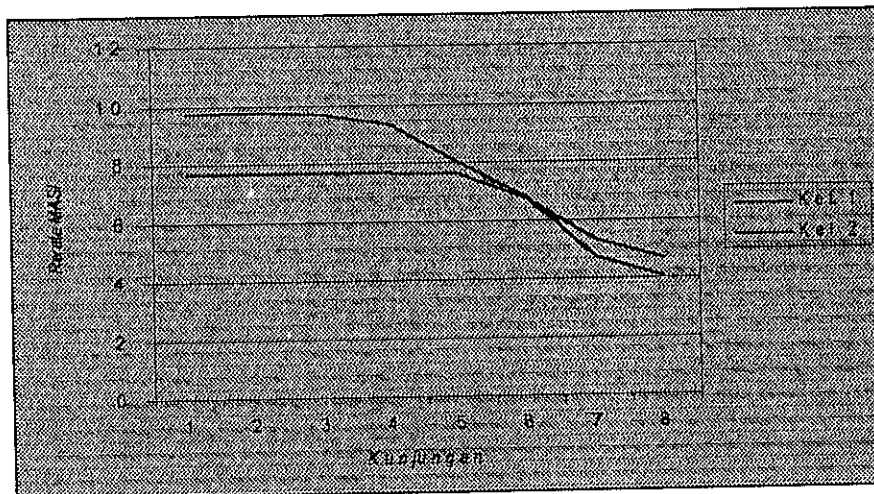
VII.2. Penilaian hasil penelitian

VII.2.1. Evaluasi nilai MASI

Pada tabel 4 ditunjukkan hasil evaluasi rerata nilai MASI setiap kali kunjungan pada masing-masing kelompok yang dilakukan mulai H0 sampai H98. Dari tabel 3 tampak penurunan nilai MASI pada kedua kelompok studi. Tidak ada perbedaan yang bermakna antara 2 kelompok studi. ($p > 0,05$).

Tabel 4. Nilai MASI pada kedua kelompok studi

Kunjungan	Kelompok	Rerata	SD	SE	p
H0 (ke-1)	1	9,7316	5,7497	1,3191	0,208
	2	7,6250	4,4603	0,9974	
H14 (ke-2)	1	9,7947	5,7269	1,3138	0,194
	2	7,6250	4,4603	0,9974	
H28 (ke-3)	1	9,6684	5,7578	1,3209	0,222
	2	7,6250	4,4603	0,9974	
H42 (ke-4)	1	9,3053	5,3451	1,2263	0,292
	2	7,6250	4,4603	0,9974	
H56 (ke-5)	1	8,0158	4,3656	1,0015	0,778
	2	7,6150	4,4336	0,9914	
H70 (ke-6)	1	6,7684	4,4810	1,0280	0,980
	2	6,7350	3,9876	0,8917	
H84 (ke-7)	1	4,7158	4,0527	0,9298	0,621
	2	5,2950	3,1589	0,7063	
H98 (ke-8)	1	4,0316	3,8857	0,8914	0,564
	2	4,6650	2,8518	0,6377	



Grafik 1. Perbedaan Perubahan Nilai MASI pada kedua kelompok studi

Pada tabel 5 ditunjukkan rerata pengurangan nilai MASI pada kedua kelompok studi. Pada kelompok 1 pada H14 tampak peningkatan nilai MASI. Pada saat itu baru akan dilakukan pengelupasan kimiawi yang pertama. Sedangkan pada H28 dan seterusnya tampak pengurangan skor MASI. Pada kelompok 2 sampai H42 tidak ada perubahan nilai MASI. Pengurangan nilai MASI baru tampak pada H56 sampai H98. Pengurangan nilai MASI pada kelompok 1 lebih besar daripada kelompok 2, dimana perbedaannya bermakna pada H42 dan sangat bermakna pada H56 sampai 98.

Tabel 5. Perbedaan pengurangan nilai MASI (%) pada ke 2 kelompok studi

Kunjungan	Kelompok	Rerata pengurangan nilai MASI (%)	SD	SE	p
H14	1	0,8772	3,8236	3,8236	0,311
	2	0,0000	0,0000	0,0000	
H28	1	-0,7018	6,5338	1,4989	0,634
	2	0,0000	0,0000	0,0000	
H42	1	-4,0331	7,3569	1,6878	0,019
	2	0,0000	0,0000	0,0000	
H56	1	-15,4326	12,5169	2,8716	0,001
	2	-5,2602	0,2354	5,2602	
H70	1	-31,2650	17,1153	3,9265	0,001
	2	-11,6633	13,5041	3,0196	
H84	1	-54,9792	18,7395	4,2991	0,001
	2	-29,8973	16,2517	3,6340	
H98	1	-60,9825	20,4027	4,6807	0,001
	2	38,7329	15,2542	3,4109	

VII.2.2. Evaluasi perbaikan klinis

Untuk menentukan perbaikan klinis berdasarkan pada prosentase penurunan nilai MASI.

Pada tabel 6 tampak bahwa perbaikan klinis lebih nyata pada kelompok 1 daripada kelompok 2. Pada H42 dan H70 tampak perbedaan yang bermakna

($p < 0,05$), sedangkan pada H56, H84 dan H98 terdapat perbedaan yang sangat bermakna ($p < 0,01$).

Tabel 6. Evaluasi perbaikan klinis pada kedua kelompok studi

Hari ke- Setelah peeling ke-	Kelompok	Perbaikan klinis					jumlah	p
		Sangat baik	Baik	Sedang	Kurang	Buruk		
H28	1				2	17	19	0,231
(ke-1)	2					20	20	
H42	1				5	14	19	0,020
(ke-2)	2					20	20	
H56	1			2	13	4	19	0,001
(ke-3)	2				1	19	20	
H70	1			6	11	2	19	0,011
(ke-4)	2			1	9	10	20	
H84	1	1	5	10	2	1	19	0,006
(ke-5)	2		1	4	13	2	20	
H98	1	2	8	7	1	1	19	0,005
(ke-6)	2		1	8	10	1	20	

Hubungan antara perbaikan klinis dengan tipe epidermal

VII.2.3. Evaluasi indeks melanin

Pada pengukuran indeks melanin di semua tempat (B= *baseline*, M= melasma, NM= non melasma) sebelum dan sesudah pengobatan (tabel 7) tampak adanya penurunan nilai, namun demikian tidak dijumpai perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok studi. ($p > 0,05$).

Tabel 7. Nilai indeks melanin kedua kelompok studi

Indeks melanin	Kelompok	Rerata	SD	SE	p
B1	1	520,53	19,10	4,38	0,631
	2	518,05	12,30	2,75	
B2	1	513,11	12,11	2,85	0,814
	2	512,10	13,96	3,12	
M1	1	544,68	24,59	5,64	0,267
	2	537,60	13,34	2,98	
M2	1	528,83	21,66	5,10	0,731
	2	526,95	10,59	2,37	
NM1	1	526,42	19,21	4,41	0,693
	2	524,35	12,86	2,88	
NM2	1	515,89	17,10	4,03	0,518
	2	512,90	10,75	2,40	

Pada tabel 8 ditunjukkan rerata pengurangan nilai indeks melanin H0-H98 pada semua tempat (B, N dan NM). Pada lokasi B dan M pengurangan nilai indeks melanin kelompok 1 lebih besar daripada kelompok 2. Sedangkan pada lokasi NM kelompok 2 lebih besar daripada kelompok 1. Secara statistik perbedaan pengurangan nilai indeks melanin antara 2 kelompok studi tersebut tidak bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 8. Perbedaan pengurangan nilai indeks melanin pada kedua kelompok studi.

Indeks melanin	Kelompok	Rerata pengurangan indeks melanin	SD	SE	p
B1-B2	1	6,5000	14,7698	3,4813	0,880
	2	5,950	6,3285	1,4151	
M1-M2	1	15,2778	11,4059	2,6884	0,148
	2	10,6500	7,6865	1,7187	
NM1-NM2	1	10,0556	9,3398	2,2014	0,613
	2	11,4500	7,5007	1,6772	

VII.2.4. Evaluasi indeks eritema

Pengukuran indeks eritema pada kunjungan pertama dan ke-8 (sebelum dan sesudah pengobatan) yang dilakukan pada lokasi B, M dan NM tampak pengurangan pada kedua kelompok studi. Terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada B1, M1 dan NM2 dan sangat bermakna pada M2 ($p < 0,01$) antara dua kelompok studi.

Tabel 9. Nilai indeks eritema kedua kelompok studi

Indeks eritema	Kelompok	Rerata	SD	SE	p
B1	1	607,42	10,06	2,31	0,257
	2	600,05	26,12	5,84	
B2	1	606,50	11,08	2,61	0,022
	2	595,30	16,90	3,78	
M1	1	624,79	10,37	2,38	0,001
	2	610,15	13,79	3,08	
M2	1	623,11	15,26	3,60	0,001
	2	605,05	12,22	2,73	
NM1	1	608,68	22,51	5,16	0,887
	2	606,60	24,64	5,51	
NM2	1	607,78	12,07	2,85	0,021
	2	598,85	10,79	2,41	

Tabel 10. Perbedaan pengurangan nilai indeks eritema pada kedua kelompok studi

Indeks eritema	Kelompok	Rerata pengurangan nilai indeks eritema	SD	SE	p
B1-B2	1	0,5000	13,2765	3,1293	0,452
	2	4,750	20,0968	4,4938	
M1-M2	1	0,7222	15,4303	3,6370	0,415
	2	5,1000	17,0846	3,8202	
NM1-NM2	1	0,11	23,52	5,54	0,313
	2	7,75	22,48	5,03	

Dari tabel 10 tampak bahwa rerata pengurangan nilai indeks eritema pada kelompok 2 lebih besar daripada kelompok 1, tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna ($p > 0,05$).

VII.2.5. Evaluasi efek samping

Tabel 11. Distribusi efek samping berdasarkan kelompok

Pengelupasan ke- /konsentrasi	Kelompok	Efek samping		Jumlah	p
		Ada	Tidak ada		
ke-1 /20%	1	0	19	19	
	2	0	20	20	
ke-2/20%	1	0	19	19	
	2	0	20	20	
ke-3/40%	1	0	19	19	0,125
	2	3	17	20	
ke-4/40%	1	2	17	19	0,525
	2	3	17	20	
ke-5/60%	1	2	17	19	0,019
	2	9	11	20	
ke-6/60%	1	5	14	19	0,117
	2	10	10	20	
2 minggu pasca pengelupasan	1	0	19	19	
	2	0	20	20	

Tabel 11 menunjukkan ada tidaknya efek samping yang terjadi selama dilakukan pengelupasan kimiawi. Efek samping yang dijumpai selama penelitian adalah berupa eritema, rasa seperti terbakar, pedih dan gatal. Dari tabel tampak pada pengelupasan kimiawi pertama dan kedua tidak dijumpai efek samping. Efek samping mulai timbul pada pengelupasan kimiawi ke-3 yang terjadi pada kelompok 2. Pada pengelupasan kimiawi ke-4 (konsentrasi obat 40%) pada kedua kelompok terjadi efek samping, tetapi secara statistik tidak bermakna ($p>0,05$). Pada pengelupasan kimiawi ke-5 dan ke-6 (konsentrasi obat 60%) tampak perbedaan yang bermakna ($p<0,05$) diantara 2 kelompok dimana efek samping lebih banyak terjadi pada kelompok 2. Pada 2 minggu pasca-pengelupasan kimiawi (kunjungan ke-8) pada 2 kelompok tidak dijumpai efek samping misalnya hiperpigmentasi pasca-inflamasi, infeksi, eritema persisten dan sebagainya.

BAB VIII

KESIMPULAN DAN SARAN

VIII.1. Kesimpulan

1. Pengobatan melasma dengan pengelupasan kimiawi menggunakan *amino fruit acids (AFAs)* memberikan hasil perbaikan klinis yang lebih baik dibandingkan dengan asam glikolat.
2. Terdapat penurunan nilai indeks melanin dan indeks eritema pada kedua kelompok tetapi tidak dijumpai perbedaan yang bermakna.
3. Efek samping yang terjadi pada pengelupasan kimiawi dengan *amino fruit acids (AFAs)* lebih jarang dibandingkan dengan asam glikolat.

VIII.2. Saran

1. *Amino fruit acids (AFAs)* dapat digunakan sebagai salah satu pilihan terapi untuk melasma.
2. Oleh karena penelitian mengenai *amino fruit acids* sangat terbatas, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Hori Y, Ortonne JP. Disorder of pigmentation. Dalam: Fitzpatrick TB, Eizen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dalam: *Dermatology in general medicine*. 4th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1993: 904-95.
2. Kang S, Sober AJ. Disturbance of melanin pigmentation. Dalam: Moscella SL, Hurley HJ. *Dermatology*. 3rd ed Philadelphia: WB Saunders, 1992: 1442-74.
3. Grimes PE. Melasma etiologic and therapetic consideration. *Arch dermatol*. 1995;131:1453-7.
4. Maddin S. Melasma. Dalam: *Current dermatologic therapy*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991:138-40.
5. Sivayathorn A. Melasma in orientals. *Medical Progress*. 1996;23:5-9.
6. Soepardiman L, Ruswan SA. Epidemiology of melasma in asian countries. *Pigmentary disorders frm global perspective*. Bali, 1997.
7. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mimh MC. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4:698-710.
8. Dover JS, Jackson BA, Hopkins JMJ. What diseases alter skin colour? Dalam: *Pocket guide to cutaneous medicine and surgery*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996:481-3.
9. Johnson BL, Elder DE, Clark WH. Disorder of pigmentation. Dalam: Bondi EE, Jegasothy BV, Lazarus GS. *Dermatology diagnosis and therapy*. Philadelphia: Appleton&Lange, 1991:188-205.
10. Hadinoto RH. Studi perbandingan hasil terapi pada melasma dengan solusio TCA 25% dan 20%. Laporan penelitian akhir. Semarang: Lab/UPF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RS Dr. Kariadi, 1994.
11. Castanet J, Ortonne JP. Melasma: clinical features, pathophysiology and treatment. Dalam: Marks R. *Melasma: new approaches to treatment*. London: Martin Dunitz, 1995:1-8.
12. Guidelines/outcomes committee. Guidelines of care for chemical peeling. *J Am Acad Dermatol*, 1995;33:497-503.
13. Rubin MG. What are skin peels ? Dalam: *Manual of chemical peels superficial and medium depth*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1995:17-25.

14. Supardiman L. Peremajaan kulit dengan cara bedah kimia (chemical rejuvenating). Dalam: Temu Ilmiah dan Reuni Alumni Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FKUI/RS Dr. Cipto Mangunkusumo. Jakarta, 2000.
15. Widjaja ES. Pengelupasan kulit wajah dengan asam glikolat di Divisi Kosmetik Medik URJ. Penyakit Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Dalam: Kumpulan Makalah Lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan V Perdoski. Semarang, 2000: 141-4.
16. Klein M. Amino fruit acids: the new cosmeceutical. *Cosmetic Dermatology* 2000;September:25-8.
17. Excel Cosmeceuticals. Amino fruit acids. Physician's office guide.
18. Ruswan AS, Rata IGK, Wasitaatmadja SM, Soepardiman L. Melasma. Dalam: Berkala Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin 1995;7(1):21-31 (Suplemen semiloka kosmetik medik 1).
19. Siregar RS, Wijaya C, Anugerah P. Gangguan pigmentasi. Dalam: Saripati penyakit kulit. edisi ke-2. Jakarta: EGC,1995:279-80.
20. Lookingbill DP, Mark JG. Pigmented growth. Dalam: Principles of dermatology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1986:72-6.
21. Pathak MA, Fitzpatrick TB. Preventive treatment of sunburn, dermatoheliosis, and skin cancer with sun-protective agents. Dalam: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dalam: Dermatology in general medicine.4th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1993:1689-1717.
22. Soepardiman L. Noda-noda hitam dan penatalaksanaannya. Dalam: Simposium penyakit kulit akibat sinar matahari dan penanganannya. Bandung: Lab/UPF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNPAD/RS Dr. Hasan Sadikin, 1991.
23. Hendragini, Rata IGAK, Soepardiman L. Melasma: Dalam: Temu Ilmiah Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Jakarta: FKUI,1993.
24. Bose SK, Ortonne JP. Pigmentation: dyschromia. Dalam: Baran R, Maibach HI, ed. Textbook of cosmetic dermatology. 2nd ed. London: Martin Dunitz, 1998:396-7.
25. Jimbow K, Quevedo WC Jr, Fitzpatrick TB, Szabo. Biology of melanocytes. Dalam: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology in general medicine. 4th ed. New York: Mc Graww-Hill, 1993:261-89.

26. Soepardiman L. Kelainan hiperpigmentasi dan melasma. Dalam: Sugito T, Dwikarya M, Budiono M, Wasitaatmadja S. Kelainan pigmentasi kulit dan penanggulangannya. Jakarta PADVI Jaya, 1998:25-39.
27. Tedjoseputro D, Achyar RY, Widjaja U. Frekuensi melasma pada peserta kontrasepsi sistemik dan pengobatan melasma. Dalam: Konas IV PADVI, Semarang, 1983.
28. Suhartono D. Prevalensi dan beberapa karakteristik penderita melasma pada pemakai kontrasepsi hormonal. Laporan penelitian akhir. Semarang: Lab/UPF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RS Dr. Kariadi, 2001.
29. Cholis M. Patogenesis melasma. Maj. Kedok. Indon. 1995;45(10):582-7.
30. Bos WH. Melasma. Dalam: Temu Ilmiah Penyakit Kulit dan Kelamin. Jakarta:FKUI,1993.
31. Sanchez JL. Melasma. Dalam: Demis DJ,eds. Clinical dermatology. Vol 2. 14 th ed. Philadelphia: Harper & Row, 1987:unit 11-6:1-3.
32. Soepardiman L. Kelainan hiperpigmentasi dan melasma. Dalam: Simposium kelainan pigmentasi kulit dan penanggulangannya. Jakarta: PADVI Jaya, 1988.
33. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Pigmentary disorders. Dalam: Lever WF, Schaumburg-Lever G, eds. Histopathology of the skin. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1990:488-93.
34. Wasitaatmadja SM, Rata IGAK. Evaluasi terapi melasma. Dalam: Wasitaatmadja SM, Sugito TL, eds. Dermatologi kosmetik. Jakarta: PP PERDOSKI, 1994.
35. Etnawati K. Tabir surya. Dalam: Wasitaatmadja SM, Sugito TL, eds. Dermatologi kosmetik. Jakarta: PP PERDOSKI, 1994.
36. Handoko RP. Penanggulangan kelainan hiperpigmentasi dan melasma. Dalam: Simposium kelainan pigmentasi kulit dan penanggulangannya. Jakarta: PADVI Jaya, 1988.
37. Epstein JH. Photoprotection: an update. Dalam: Dyll-Smith D, Marks R, eds. Dermatology at the millenium. New York: The Parthenon Publishing Group, 1999:671-3.
38. Wirohadidjojo YW. Penggunaan tabir surya. Dalam: Simposium penyakit kulit akibat sinar matahari dan penanggulangannya. Bandung: Lab/UPF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNPAD/RS Dr. Hasan Sadikin, 1991.

39. Wentzell JM. Sunscreen: the ounce of prevention. *American Family Physician* 1996;53:1713-9.
40. Soepardiman L. "Cosmeceutical " anti pigmentasi. Dalam: *Semiloka cosmeceutical*. Jakarta: KSDKI, 2001.
41. Kakita LS, Petratos MA. The use of glycolic acid in asian and darker skin types. *J Geriatr Dermatol* 1996;4(SB):8B-11B.
42. Wang CM, Chung CJ, Chan HL. Chemical peels for asian skin. *Cosmetic Dermatology* 1999;December:18-25.
43. Scott EJ, Yu RJ. Actions of alpha hydroxy acids on skin compartments. *J Geriatr Dermatol* 1995;3 Suppl A(3):19A-25A.
44. Scott EJ, Yu RJ. Alpha hydroxyacids: therapeutic potentials. *The Canadian Journal of Dermatology* 1989;1:108-12.
45. Yu RJ, Scott EJ. Alpha-hydroxy acids: science and therapeutic use. *Cosmetic Dermatology* 1994; October Suppl:1-6.
46. Rubin MG. Reversal of photodamage with chemical nonpeel techniques. Dalam: *Manual of chemical peels superficial and medium depth*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1995:26-43.
47. Murad H, Shamban AT, Premo PS. The use of glycolic acid as a peeling agent. Dalam: Thiers BH, Pinski JB, Pinski KS. eds *Dermatology clinics*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995;13(2):285-306.
48. Rubin MG. Basic concept in skin peeling. Dalam: *Manual of chemical peels superficial and medium depth*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1995:44-59.
49. Ditre CM, Nini KT, Vagley RT. Practical use of glycolic acid as a chemical peeling agent. *J Geriatr Dermatol* 1996;4 (SB):2B-7B.
50. Ditre CM. Glycolic acid peels. Dalam: Dzubow LM. eds. *Cosmetic dermatologic surgery*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 43-51.
51. Kuznar W. Vitamins C and E, while having benefits of their own, cannot boast of improving photoaging. *Dermatology Times*, 1999:20:10.
52. Guttman C. AFAs provide novel approach to topical rejuvenation. *Dermatology Times* 2000:21:7
53. Information and operating instruction on the Mexameter MX 16 ® Courage + Khazaka electronic GmbH. Germany, 1997:5-18.

54. Kimbrough-Green CK, Griffiths CEM, Finkel LJ, Hamilton TA et al. Topical retinoic acid (Tretinoin) for melasma in black patients : a vehicle-controlled clinical trial. Arch Dermatol. 1994;130:727-33.
55. Lawrence N, Cox SE, Brody HJ. Treatment of melasma with Jessner's solution versus glycolic acid: a comparison of clinical efficacy and evaluation of the predictive ability of wood's light examination. J Am Acad Dermatol 1997;36:589-93.