

Effect of a Combination Cream Containing 4% Tranexamic Acid, 3% Nicotinamide, 1% Hyaluronic Acid, and 1% Lactobacillus on MASI Scores in Patients with Melasma

Pengaruh Krim Kombinasi Asam Traneksamat 4%, Nikotinamida 3%, Asam Hialuronat 1%, dan Laktobasilus 1% pada Skor MASI Pasien Melasma

Ivani ^{a,b*}, Prasetyadi Mawardi ^{a,b}, Nurrachmat Mulianto ^{a,b}

^a Department of Dermatology, Venereology, and Aesthetic, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia.

^b dr. Moewardi General Hospital, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia.

*Corresponding Authors: ivaniahmad14@gmail.com

Abstract

Melasma is a chronic recurrent hyperpigmentation disorder characterized by brownish-to-gray facial patches that may negatively affect patients' quality of life. Its multifactorial pathogenesis involves ultraviolet radiation, hormonal influences, genetic predisposition, inflammation, and oxidative stress, highlighting the need for therapies targeting multiple biological pathways. This study aimed to evaluate the effect of a combination cream containing 4% tranexamic acid, 3% nicotinamide, 1% hyaluronic acid, and 1% Lactobacillus on Melasma Area and Severity Index (MASI) scores in patients with melasma. A double-blind randomized controlled trial was conducted in 28 subjects randomly allocated into two groups (combination cream, n=14; modified Kligman's formula, n=14) using computer-generated randomization. The primary outcome was the MASI score, while treatment safety, assessed from local skin reactions, was evaluated as a secondary outcome. Evaluations were performed at weeks 2, 4, 6, and 8 using MASI scores. Pre- and post-treatment analyses were conducted using repeated measures ANOVA and Friedman's test, while between-group comparisons were performed using an independent t-test. The combination cream group demonstrated a reduction in MASI score from 12.90±5.47 to 6.62±3.00 at week 8 (mean change Δ MASI = -6.28), although statistical significance was not reached (p=0.054). The modified Kligman's formula group showed a significant reduction in MASI score from 13.94 to 7.93 at week 8 (mean change Δ MASI = -6.01) (p<0.001). Comparative analysis demonstrated no significant differences between groups regarding MASI score improvement (p>0.05). Local skin reaction scores were consistently lower in the combination cream group from week 4 to week 8 (all p≤0.004). The combination cream showed a trend toward MASI improvement that did not differ significantly from the modified Kligman's formula, with a more favourable tolerability profile.

Keywords: Melasma, MASI Score, Tranexamic Acid, Nicotinamide, Lactobacillus

Abstrak

Melasma merupakan kelainan hiperpigmentasi kronis rekuren yang ditandai bercak kecokelatan hingga keabu-abuan pada wajah dan dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Patogenesis melasma yang multifaktorial melibatkan paparan sinar ultraviolet, faktor hormonal, predisposisi genetik, inflamasi, dan stres oksidatif sehingga diperlukan terapi yang mampu menargetkan berbagai jalur biologis. Penelitian ini bertujuan menilai pengaruh krim kombinasi asam traneksamat 4%, nikotinamida 3%, asam hialuronat 1%, dan laktobasilus 1% terhadap skor *Melasma Area and Severity Index* (MASI) pada pasien melasma. Penelitian menggunakan desain uji klinik eksperimental *double-blind randomized controlled trial* terhadap 28 subjek yang dibagi ke dalam dua kelompok (krim kombinasi, n=14; modifikasi formula Kligman, n=14) menggunakan computer-generated randomization. Luaran utama penelitian adalah skor MASI, sedangkan keamanan terapi yang dinilai dari reaksi kulit lokal merupakan luaran sekunder. Evaluasi dilakukan pada minggu ke-2, minggu ke-4, minggu ke-6, dan minggu ke-8 menggunakan skor MASI. Analisis data pre-post menggunakan *Repeated Measure ANOVA* dan *Friedman test*, sedangkan analisis komparatif menggunakan *independent t-test*. Kelompok krim kombinasi menunjukkan tren penurunan skor MASI dari 12,90±5,47 menjadi 6,62±3,00 pada minggu ke-8 (Δ MASI = -6,28), meskipun belum mencapai kemaknaan statistik (p=0,054). Kelompok modifikasi formula Kligman menunjukkan penurunan skor MASI yang bermakna dari 13,94 menjadi 7,93 pada minggu ke-8 (Δ MASI = -6,01) (p<0,001). Analisis komparatif menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok terhadap perubahan skor MASI selama periode observasi (p>0,05). Skor reaksi kulit lokal secara konsisten lebih rendah pada kelompok krim kombinasi sejak minggu ke-4 hingga minggu ke-8 (seluruh p≤0,004). Krim kombinasi asam traneksamat 4%, nikotinamida 3%, asam hialuronat 1%, dan laktobasilus 1% menunjukkan kecenderungan perbaikan skor MASI yang tidak berbeda bermakna dibandingkan modifikasi formula Kligman, dengan profil tolerabilitas yang lebih baik.

Kata Kunci: Melasma, Skor MASI, Asam Traneksamat, Nikotinamida, Laktobasilus



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 12/04/2026,
Revised: 12/06/2026,
Accepted: 12/06/2026,
Available Online: 08/08/2026.

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i3.1635>

Pendahuluan

Melasma merupakan kelainan hiperpigmentasi kronik dan rekuren yang ditandai oleh makula atau patch kecokelatan hingga keabu-abuan yang muncul simetris pada area kulit yang sering terpapar sinar matahari, terutama wajah [1]. Kondisi ini tidak hanya menimbulkan gangguan kosmetik, tetapi juga dapat memengaruhi aspek psikososial dan menurunkan kualitas hidup pasien [2,3]. Patogenesis melasma bersifat multifaktorial dan melibatkan interaksi kompleks antara paparan radiasi ultraviolet (UV), faktor hormonal, predisposisi genetik, inflamasi, stres oksidatif, serta perubahan mikroenvironment kulit [4,5]. Bukti terkini menunjukkan bahwa melasma bukan sekadar gangguan pigmentasi akibat hiperaktivitas melanosit, melainkan suatu kondisi kronik yang melibatkan disregulasi komunikasi epidermis–dermis dan inflamasi subklinis yang berkontribusi terhadap persistensi lesi [6–8].

Melasma lebih sering ditemukan pada perempuan usia produktif dengan tipe kulit Fitzpatrick III–V, terutama pada populasi Asia dan wilayah dengan paparan sinar ultraviolet tinggi [1]. Prevalensi pada populasi umum diperkirakan sekitar 1%, namun dapat meningkat menjadi 9–50% pada populasi berisiko tinggi [9]. Di Indonesia, angka kejadian melasma juga cukup tinggi. Data dari Departemen Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo menunjukkan bahwa melasma merupakan proporsi terbesar kasus hiperpigmentasi, sedangkan laporan dari RSUD Dr. Soetomo Surabaya juga menunjukkan tingginya beban kasus melasma pada pelayanan dermatologi [10–12].

Modifikasi formula Kligman (MFK) masih digunakan sebagai salah satu terapi lini utama melasma karena efektivitas kombinasi hidrokuinon, tretinoin, dan kortikosteroid dalam menurunkan pigmentasi [13]. Meskipun demikian, penggunaan jangka panjang dikaitkan dengan berbagai efek samping seperti eritema, deskuamasi, iritasi, rebound pigmentation, serta okronosis eksogen yang dapat membatasi tolerabilitas terapi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kejadian efek samping MFK tetap cukup tinggi, bahkan setelah dilakukan modifikasi formula, sehingga diperlukan alternatif terapi yang lebih aman untuk penggunaan jangka Panjang [13,14]. Karena patogenesis melasma melibatkan banyak jalur biologis, pendekatan terapi multitarget diperkirakan lebih sesuai dibandingkan agen tunggal. Asam traneksamat diketahui menghambat jalur plasminogen/plasmin yang berperan dalam melanogenesis [15], sedangkan nikotinamida bekerja dengan menghambat transfer melanosom dan memiliki efek antiinflamasi [16]. Asam hialuronat berkontribusi pada perbaikan sawar kulit dan hidrasi epidermis [17], sementara laktobasilus dilaporkan memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, dan berpotensi memengaruhi proses melanogenesis [18,19]. Kombinasi bahan aktif dengan mekanisme berbeda tersebut diperkirakan dapat menghasilkan efek sinergis melalui penghambatan melanogenesis, modulasi inflamasi, serta perbaikan fungsi sawar kulit.

Beberapa penelitian sebelumnya telah mengevaluasi penggunaan asam traneksamat, nikotinamida, maupun kombinasi sebagian agen tersebut pada melasma, namun hingga saat ini belum ditemukan penelitian yang secara khusus menilai kombinasi asam traneksamat 4%, nikotinamida 3%, asam hialuronat 1%, dan laktobasilus 1% dibandingkan MFK dalam desain *double-blind randomized controlled trial* [16,20]. Selain itu, data mengenai pengaruh kombinasi tersebut terhadap perbaikan skor *Melasma Area and Severity Index* (MASI) masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh krim kombinasi asam traneksamat 4%, nikotinamida 3%, asam hialuronat 1%, dan laktobasilus 1% terhadap skor MASI pada pasien melasma. Sepanjang penelusuran kepustakaan yang penulis lakukan, penelitian ini merupakan penelitian pertama yang mengevaluasi kombinasi keempat bahan aktif tersebut dalam satu formulasi topikal dan membandingkannya secara langsung dengan modifikasi formula Kligman menggunakan desain *double-blind*

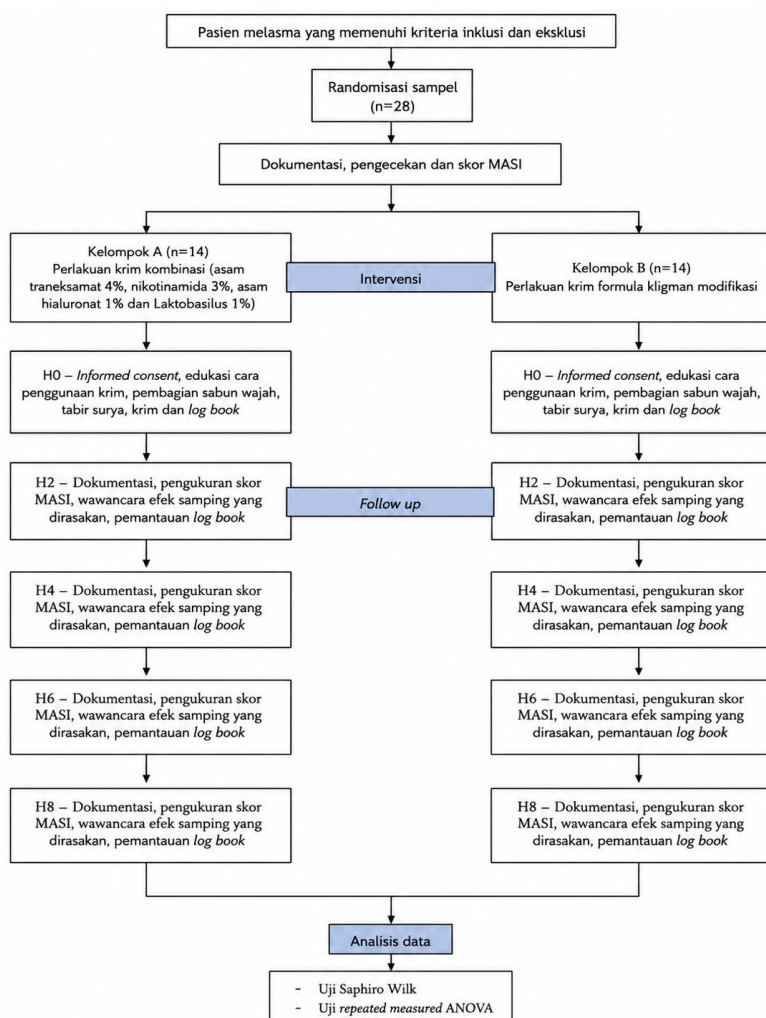
randomized controlled trial, sekaligus menilai profil keamanan dan tolerabilitasnya sebagai luaran sekunder. Kebaruan tersebut menjadi kontribusi utama penelitian ini terhadap bukti terapi multitarget pada melasma.

Metode

Desain Studi dan Peserta

Penelitian ini merupakan uji klinik eksperimental dengan desain *double-blind randomized controlled trial* yang dilakukan di Poliklinik Dermatologi dan Venereologi RSUD Dr. Moewardi, Surakarta, Indonesia, pada periode Desember 2025 hingga Februari 2026. Penelitian bertujuan membandingkan efektivitas krim kombinasi yang mengandung asam traneksamat 4%, nikotinamida 3%, asam hialuronat 1%, dan laktobasilus 1% dengan modifikasi formula Kligman (MFK) pada pasien melasma. Subjek penelitian adalah pasien perempuan usia 30–55 tahun dengan diagnosis klinis melasma yang ditegakkan secara klinis dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan lampu Wood untuk menentukan tipe melasma.

Derajat keparahan melasma diklasifikasikan berdasarkan skor MASI, yaitu ringan (skor MASI <10), sedang (skor MASI 10–20), dan berat (skor MASI >20). Subjek yang bersedia mengikuti penelitian menandatangani informed consent sebelum rekrutmen. Kriteria eksklusi meliputi kehamilan atau menyusui, penggunaan terapi pigmentasi atau terapi hormonal, riwayat prosedur estetika wajah dalam 3–6 bulan terakhir, penyakit kulit lain pada wajah, dan penyakit sistemik yang dapat memengaruhi respons terapi. Besar sampel pada penelitian ini ditentukan berdasarkan jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia berpartisipasi selama periode penelitian (*consecutive sampling*). Penelitian telah memperoleh persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret dan RSUD Dr. Moewardi Surakarta (No. 1.988/IX/HREC/2025). Seluruh subjek memberikan persetujuan tertulis sebelum penelitian dilakukan.



Gambar 1. Alur Penelitian

Randomisasi dan Intervensi

Subjek yang memenuhi kriteria diacak menggunakan *computer-generated randomization* ke dalam dua kelompok perlakuan dengan rasio alokasi 1:1 menggunakan metode *simple randomization*. Daftar randomisasi disusun oleh apoteker yang tidak terlibat dalam perekrutan dan penilaian luaran, dan penyembunyian alokasi (*allocation concealment*) dilakukan menggunakan amplop buram tersegel bernomor urut yang dibuka setelah subjek dinyatakan memenuhi kriteria. Kelompok A menerima krim kombinasi asam traneksamat 4%, nikotinamida 3%, asam hialuronat 1%, dan laktobasilus 1%, sedangkan kelompok B menerima MFK yang mengandung hidrokuinon 5%, tretinoin 0,1%, dan fluocinolone acetonide 0,01%. Kedua kelompok menggunakan krim topikal sekali sehari pada malam hari selama delapan minggu. Penelitian menerapkan desain *double-blind* sehingga subjek maupun peneliti tidak mengetahui alokasi terapi.

Pembutaan dilakukan terhadap subjek, penilai luaran, dan analisis data. Kedua sediaan dikemas dalam wadah yang identik dari segi bentuk, ukuran, warna, dan konsistensi sediaan, serta hanya diberi label kode alokasi tanpa identitas produk, sehingga tidak dapat dibedakan secara visual selama penelitian berlangsung. Kode alokasi disimpan oleh pihak ketiga dan baru dibuka setelah seluruh data terkumpul dan proses entri data selesai. Seluruh subjek juga mendapatkan sabun wajah dan tabir surya SPF ≥ 30 selama penelitian, yang diaplikasikan setiap pagi dan diulang setiap 2-3 jam selama beraktivitas di luar ruangan. Kepatuhan penggunaan krim dan tabir surya dipantau melalui buku harian yang dibagikan pada kunjungan awal dan diperiksa pada setiap kunjungan.

Penilaian Hasil

Evaluasi dilakukan pada baseline, minggu ke-2, minggu ke-4, minggu ke-6, dan minggu ke-8. Outcome utama penelitian adalah skor Melasma Area and Severity Index (MASI). Skor yang digunakan adalah MASI klasik, bukan *modified* MASI (mMASI), karena penilaian tetap menyertakan komponen homogenitas lesi. Skor MASI dinilai berdasarkan luas area lesi, derajat pigmentasi, dan homogenitas lesi pada empat regio wajah pada baseline, minggu ke-2, minggu ke-4, minggu ke-6, dan minggu ke-8. Penilaian dilakukan oleh satu orang dokter spesialis dermatologi dan venerologi yang dibutakan terhadap alokasi terapi dan menilai seluruh subjek pada setiap kunjungan. Luaran sekunder penelitian adalah keamanan dan tolerabilitas terapi, yang dinilai melalui reaksi kulit lokal meliputi eritema, deskuamasi, pruritus, dan rasa terbakar pada setiap kunjungan, menggunakan skala 0 = tidak ada, 1 = ringan, 2 = sedang, 3 = berat.

Analisis Statistik

Analisis statistik dilakukan menggunakan SPSS. Distribusi data dievaluasi menggunakan uji Shapiro-Wilk. Perubahan skor MASI selama periode observasi dianalisis menggunakan repeated measures ANOVA atau Friedman test sesuai distribusi data. Perbandingan antar kelompok dilakukan menggunakan independent t-test atau Mann-Whitney test. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik.

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik Subjek Penelitian

Sebanyak 28 subjek dengan melasma diikutsertakan dan dirandomisasi ke dalam dua kelompok (masing-masing $n=14$): kelompok krim kombinasi (asam traneksamat 4%, nikotinamida 3%, asam hialuronat 1%, dan laktobasilus 1%) serta kelompok modifikasi formula Kligman (MFK). Karakteristik dasar kedua kelompok secara umum sebanding. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada usia, tingkat pendidikan, pekerjaan, riwayat keluarga, penggunaan kontrasepsi hormonal, riwayat terapi sebelumnya, penggunaan tabir surya, durasi paparan matahari, tipe melasma, maupun derajat keparahan melasma ($p > 0,05$). Perbedaan bermakna hanya ditemukan pada tipe kulit Fitzpatrick ($p=0,018$), dengan tipe III lebih dominan pada kelompok krim kombinasi dan tipe IV lebih dominan pada kelompok MFK. Mayoritas subjek memiliki melasma tipe epidermal dan derajat keparahan sedang.

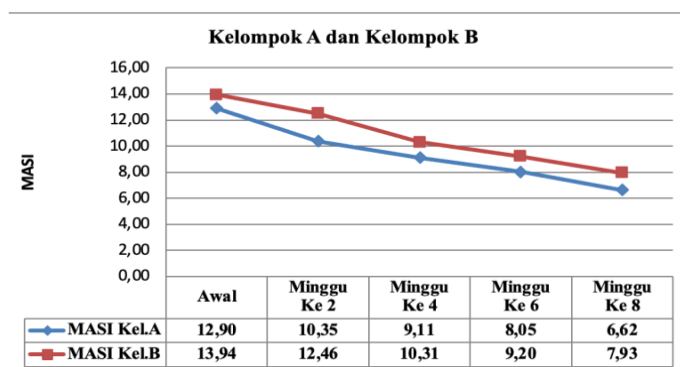
Skor MASI

Kelompok krim kombinasi menunjukkan tren penurunan skor MASI dari $12,90 \pm 5,47$ pada baseline menjadi $6,62 \pm 3,00$ pada minggu ke-8, dengan besar perubahan rerata $\Delta \text{MASI} = -6,28$, meskipun belum mencapai kemaknaan statistik ($p=0,054$). Kelompok MFK menunjukkan penurunan skor MASI dari $13,94$ pada baseline menjadi $7,93$ pada minggu ke-8 ($\Delta \text{MASI} = -6,01$; $p < 0,001$). Dengan demikian, besar penurunan absolut

skor MASI pada kedua kelompok relatif sebanding, bahkan sedikit lebih besar pada kelompok krim kombinasi. Analisis komparatif antar kelompok menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dalam penurunan skor MASI selama periode pengamatan (seluruh $p>0,05$).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok		<i>p</i>
	Krim kombinasi (n=14)	MFK (n=14)	
Usia (rerata±SD)	49,50±6,19	46,50±6,42	0,219
Tipe kulit Fitzpatrick			0,018
Tipe III	8 (57,1%)	2 (14,3%)	
Tipe IV	6 (42,9%)	12 (85,7%)	
Riwayat kontrasepsi hormonal			1,000
Positif	5 (35,7%)	5 (35,7%)	
Negatif	9 (64,3%)	9 (64,3%)	
Penggunaan tabir surya			0,881
Jarang	6 (42,9%)	6 (42,9%)	
Kadang-kadang	4 (28,6%)	5 (35,7%)	
Rutin	4 (28,6%)	3 (21,4%)	
Tipe melasma			0,066
Epidermal	8 (57,1%)	10 (71,4%)	
Dermal	0 (0%)	2 (14,3%)	
Campuran	6 (42,9%)	2 (14,3%)	
Derajat melasma (skor MASI)			0,670
Ringan	2 (14,3%)	1 (7,1%)	
Sedang	8 (57,1%)	7 (50,0%)	
Berat	4 (28,6%)	6 (42,9%)	



Gambar 2. Perubahan Skor MASI selama Terapi

Profil Reaksi Kulit Lokal

Skor reaksi kulit lokal tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok pada awal pengamatan maupun minggu ke-2 ($p>0,05$). Perbedaan bermakna mulai terlihat pada minggu ke-4 hingga minggu ke-8, dengan kelompok krim kombinasi menunjukkan skor reaksi kulit yang lebih rendah dibandingkan kelompok MFK. Pada minggu ke-4, rerata skor reaksi kulit pada kelompok krim kombinasi adalah $0,71\pm0,47$, sedangkan pada kelompok MFK sebesar $1,79\pm1,19$ ($p=0,004$). Perbedaan yang sama juga ditemukan pada minggu ke-6 ($0,64\pm0,50$ vs $2,14\pm1,03$; $p<0,001$) dan minggu ke-8 ($0,29\pm0,47$ vs $1,21\pm0,70$; $p=0,001$). Temuan ini menunjukkan bahwa krim kombinasi memiliki tolerabilitas yang lebih baik dibandingkan MFK selama periode pengamatan.

Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan bahwa krim kombinasi asam traneksamat 4%, nikotinamida 3%, asam hialuronat 1%, dan laktobasilus 1% menghasilkan kecenderungan perbaikan klinis melasma berupa penurunan skor MASI, meskipun penurunan tersebut belum mencapai kemaknaan statistik. Perbandingan antar kelompok tidak menunjukkan perbedaan bermakna terhadap perubahan skor MASI antara krim kombinasi dan modifikasi formula Kligman. Temuan ini mengindikasikan bahwa pendekatan multitarget

yang mengombinasikan efek antimelanogenesis, antiinflamasi, dan perbaikan sawar kulit berpotensi memberikan efektivitas yang tidak berbeda bermakna dibandingkan terapi standar.

Penurunan skor MASI pada kelompok krim kombinasi dapat dijelaskan melalui mekanisme setiap komponen aktif yang bekerja pada fase melanogenesis berbeda dan saling melengkapi. Asam traneksamat menghambat jalur plasminogen–plasmin yang dipicu radiasi ultraviolet sehingga menurunkan pelepasan mediator pro-melanogenik dan menghambat aktivasi tirosinase secara tidak langsung. Berbeda dengan hidrokuinon yang bekerja lebih dominan pada penghambatan tirosinase secara langsung, asam traneksamat bekerja pada jalur hulu sehingga berpotensi menghasilkan efek yang lebih stabil dengan risiko iritasi lebih rendah [15,16]. Nikotinamida bekerja pada fase pasca-melanogenesis melalui penghambatan transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit tanpa menimbulkan efek sitotoksik terhadap melanosit, serta memiliki efek antiinflamasi [16,21]. Asam hialuronat berperan mempertahankan hidrasi serta memperbaiki fungsi sawar epidermis [17].

Laktobasilus dilaporkan memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, dan imunomodulator pada studi in vitro maupun praklinis [18,19,22,23]. Meskipun demikian, mekanisme spesifik probiotik topikal dalam memengaruhi mikrobiota kulit dan jalur melanogenesis pada manusia belum sepenuhnya dipahami. Penelitian ini tidak melakukan pengukuran mikrobiota kulit, penanda inflamasi, maupun penanda molekuler lain, sehingga kontribusi laktobasilus terhadap hasil yang diamati tidak dapat dibuktikan. Oleh karena itu, peran laktobasilus dalam formulasi ini masih bersifat hipotetis dan hanya dapat dinyatakan sebagai potensi efek sinergis yang memerlukan pembuktian melalui studi mekanistik lebih lanjut. Selain itu, karena keempat bahan aktif diberikan dalam satu formulasi, kontribusi masing-masing komponen terhadap perbaikan klinis tidak dapat dipisahkan pada desain penelitian ini.

Temuan penelitian ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan efektivitas kombinasi berbasis asam traneksamat pada hiperpigmentasi. Ghasemiyeh dkk. melaporkan bahwa kombinasi asam traneksamat dan nikotinamida pada desain randomized controlled trial menunjukkan penurunan indeks melanin yang lebih baik dibandingkan hidrokuinon [24]. Hasil serupa juga dilaporkan Desai dkk. yang menunjukkan bahwa kombinasi asam traneksamat dan nikotinamida efektif memperbaiki parameter pigmentasi kulit melalui mekanisme multitarget [16]. Konsistensi hasil tersebut mendukung hipotesis bahwa kombinasi bahan aktif dengan target patogenesis berbeda dapat menghasilkan efek sinergis pada melasma.

Meskipun demikian, penurunan skor MASI pada kelompok krim kombinasi tidak mencapai kemaknaan statistik. Beberapa faktor dapat menjelaskan temuan ini. Pertama, jumlah subjek pada masing-masing kelompok relatif kecil, sehingga penelitian ini kemungkinan besar *underpowered* untuk mendeteksi perubahan dalam kelompok maupun perbedaan antar kelompok. Hal ini diperkuat oleh kenyataan bahwa besar penurunan absolut skor MASI pada kelompok krim kombinasi justru sedikit lebih besar dibandingkan kelompok MFK, namun hanya kelompok MFK yang mencapai kemaknaan statistik. Pola tersebut lebih mencerminkan keterbatasan daya uji dan besarnya varians dibandingkan perbedaan efek terapi yang sesungguhnya. Nilai $p=0,054$ yang berada tepat pada ambang kemaknaan mendukung kemungkinan tersebut, sehingga hasil ini lebih tepat diinterpretasikan sebagai ketiadaan bukti perbedaan dan bukan sebagai bukti ketiadaan efek. Kedua, variasi antarindividu pada skor MASI cukup lebar, tercermin dari simpang baku 5,47 pada baseline, yang meningkatkan varians dan menurunkan presisi estimasi pada ukuran sampel sekecil ini.

Ketiga, skor MASI merupakan parameter klinis komposit yang dipengaruhi luas lesi, homogenitas pigmentasi, dan persepsi visual pemeriksa, sehingga lebih rentan terhadap variasi subjektif dibandingkan indeks melanin yang diperoleh secara objektif menggunakan alat. Keempat, waktu pengamatan selama delapan minggu kemungkinan belum cukup untuk memperlihatkan perubahan klinis maksimal pada terapi multitarget yang bekerja secara bertahap. Penurunan skor MASI yang menunjukkan tren progresif pada setiap evaluasi mengindikasikan adanya respons terapi meskipun belum mencapai ambang signifikansi statistik.

Aspek lain yang perlu dicermati adalah kesebandingan karakteristik dasar kedua kelompok. Seluruh variabel dasar sebanding kecuali tipe kulit Fitzpatrick, dengan tipe III lebih dominan pada kelompok krim kombinasi dan tipe IV lebih dominan pada kelompok MFK. Perbedaan ini berpotensi menjadi perancu karena tipe kulit yang lebih gelap berkaitan dengan kandungan melanin epidermal yang lebih tinggi, aktivitas melanosit yang lebih besar, serta respons pigmentasi yang berbeda terhadap terapi depigmentasi maupun paparan ultraviolet. Secara teoretis, distribusi tersebut dapat memengaruhi baik skor MASI awal maupun besarnya perubahan skor pada masing-masing kelompok, dan juga dapat berkontribusi terhadap perbedaan skor reaksi kulit lokal yang teramati mengingat tipe kulit yang lebih terang cenderung lebih reaktif terhadap

agen iritatif. Analisis kovarian (ANCOVA) dengan tipe kulit Fitzpatrick sebagai kovariat tidak dilakukan pada penelitian ini sehingga pengaruh perancu tersebut tidak dapat dikoreksi secara statistik. Interpretasi perbandingan antar kelompok karena itu perlu dilakukan secara berhati-hati. Penelitian selanjutnya disarankan menerapkan randomisasi terstratifikasi berdasarkan tipe kulit Fitzpatrick serta analisis multivariabel untuk mengendalikan perancu tersebut.

Perkembangan konsep patogenesis melasma saat ini menekankan pentingnya peran *skin microenvironment*. Melasma tidak lagi dipandang semata sebagai gangguan akibat hiperaktivitas melanosit, melainkan kondisi kompleks yang melibatkan interaksi antara keratinosit, fibroblas, sel inflamasi, membran basal, vaskularisasi, dan sawar kulit [6,8]. Paparan sinar UV kronis meningkatkan stres oksidatif dan pelepasan mediator inflamasi yang mengaktifkan berbagai jalur sinyal, termasuk MITE, MAPK, dan NF- κ B, yang secara bersama meningkatkan aktivitas melanogenesis [7,8]. Kerangka konseptual tersebut mendasari rasionalitas pendekatan multitarget pada melasma, meskipun penelitian ini tidak mengukur penanda inflamasi maupun oksidatif sehingga keterlibatan jalur tersebut tidak dapat dibuktikan secara langsung.

Kelompok MFK menunjukkan penurunan skor MASI yang bermakna, sejalan dengan berbagai penelitian yang menempatkan formula Kligman sebagai terapi lini utama melasma karena kombinasi hidrokuinon, tretinoin, dan kortikosteroid memberikan efek depigmentasi yang cepat melalui mekanisme eksfoliatif dan penghambatan tirosinase yang lebih agresif dibandingkan mekanisme fisiologis bertahap pada krim kombinasi [25]. Namun demikian, efek tersebut sering diikuti reaksi kulit lokal akibat sifat iritatif hidrokuinon maupun retinoid. Pada penelitian ini, skor reaksi kulit lokal pada kelompok krim kombinasi konsisten lebih rendah dibandingkan MFK sejak minggu ke-4 hingga minggu ke-8. Temuan tersebut memiliki relevansi klinis penting karena melasma bersifat kronis dan memerlukan terapi jangka panjang; agen yang efektif tetapi menimbulkan iritasi berlebihan dapat menurunkan kepatuhan pasien, meningkatkan penghentian terapi dini, bahkan memperburuk inflamasi lokal yang pada akhirnya memicu hiperpigmentasi pascainflamasi [25].

Profil tolerabilitas yang lebih baik pada krim kombinasi kemungkinan berkaitan dengan efek antiinflamasi nikotinamida serta peran asam hialuronat dalam mempertahankan hidrasi dan mempercepat pemulihan sawar epidermis [22], meskipun kontribusi masing-masing komponen tidak dapat dipisahkan pada desain penelitian ini dan perbedaan distribusi tipe kulit Fitzpatrick antar kelompok juga tidak dapat disingkirkan sebagai faktor yang turut berkontribusi.

Selain efektivitas objektif, pendekatan terapi pada melasma saat ini juga mulai mempertimbangkan aspek *patient-centered outcome*. Melasma memiliki dampak yang luas terhadap kualitas hidup karena lesi umumnya muncul pada area wajah yang mudah terlihat dan dapat memengaruhi persepsi diri serta fungsi psikososial pasien [2]. Terapi dengan risiko iritasi rendah berpotensi memberikan manfaat klinis yang tidak sepenuhnya tercermin pada parameter objektif seperti skor MASI. Penambahan instrumen kualitas hidup dan kepuasan pasien pada penelitian berikutnya dapat memberikan gambaran efektivitas terapi yang lebih komprehensif.

Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki sejumlah keterbatasan yang perlu diperhatikan dalam menginterpretasikan hasil. Pertama, jumlah subjek relatif kecil dan tidak ditentukan melalui perhitungan besar sampel berbasis power statistik, sehingga penelitian ini berisiko *underpowered* dan hasil yang tidak bermakna secara statistik tidak dapat disetarakan dengan ketiadaan efek. Kedua, penelitian ini tidak dirancang sebagai uji ekivalensi maupun noninferioritas, sehingga tidak adanya perbedaan bermakna antar kelompok tidak dapat diinterpretasikan sebagai bukti kesetaraan efektivitas kedua terapi. Ketiga, uji *effect size* dan interval kepercayaan 95% untuk perubahan maupun perbedaan skor MASI tidak dihitung sehingga presisi estimasi tidak dapat dinilai; pelaporan yang hanya berbasis nilai p memberikan informasi yang terbatas. Analisis tambahan tersebut, termasuk ANCOVA untuk mengoreksi perbedaan tipe kulit Fitzpatrick antar kelompok, tidak dapat dilakukan pada naskah ini karena keterbatasan data yang tersedia. Keempat, periode observasi selama delapan minggu kemungkinan terlalu singkat untuk menilai efek maksimal terapi multitarget yang bekerja secara bertahap, serta tidak memungkinkan penilaian kekambuhan setelah terapi dihentikan. Keterbatasan-keterbatasan tersebut menjadi dasar rekomendasi bagi penelitian selanjutnya dengan jumlah sampel yang dihitung secara memadai, randomisasi terstratifikasi menurut tipe kulit Fitzpatrick, dan durasi observasi lebih panjang.

Kesimpulan

Krim kombinasi asam traneksamat 4%, nikotinamida 3%, asam hialuronat 1%, dan laktobasilus 1% menunjukkan tren perbaikan skor MASI pada pasien melasma selama delapan minggu terapi. Meskipun penurunan skor MASI pada kelompok krim kombinasi belum mencapai kemaknaan statistik ($p=0,054$), efektivitas yang diamati tidak berbeda secara bermakna dibandingkan modifikasi formula Kligman, dengan profil keamanan dan tolerabilitas yang lebih baik. Karena penelitian ini tidak dirancang sebagai uji ekivalensi dan jumlah sampelnya terbatas, temuan tersebut hanya dapat diinterpretasikan sebagai kecenderungan efektivitas yang sebanding dan mengindikasikan potensi krim kombinasi sebagai alternatif terapi topikal pada melasma melalui pendekatan multitarget yang menargetkan berbagai aspek patogenesis penyakit. Penelitian lanjutan dengan jumlah sampel lebih besar dan periode observasi yang lebih panjang diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanan jangka panjang terapi ini.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada seluruh staf pengajar Dermatologi, Venereologi, dan Estetika RSUD Dr. Moewardi Surakarta atas dukungan selama proses pelaksanaan penelitian, saran, dan masukan kepada penulis. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada seluruh subjek penelitian atas partisipasi dan kerja samanya selama periode penelitian. Penulis turut mengapresiasi kontribusi staf administrasi Dermatologi, Venereologi, dan Estetika RSUD Dr. Moewardi Surakarta serta seluruh pihak yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini, baik dalam proses teknis, pengelolaan data, maupun koordinasi penelitian

Referensi

- [1] Doolan B, Gupta M. Melasma. *Aust J Gen Pract.* 2021;50(12):880–5.
- [2] Mpofana N, Chibi B, Gqaleni N, Hussein A, Finlayson AJ, Kgarosi K, et al. Melasma in people with darker skin types: a scoping review protocol on prevalence, treatment options for melasma and impact on quality of life. *Syst Rev.* 2023;12(1):139.
- [3] Yang W, Meng X, Liu T, Chen N, Li D, Xu Y. The Exposome in Melasma: A Comprehensive Review of Etiology, Mechanisms, and Implications for Management. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2026;19:594944.
- [4] Zhou X, Du HH, Ni L, Ran J, Hu J, Yu J, et al. Nicotinamide Mononucleotide Combined With *Lactobacillus fermentum* TKS041 Reduces the Photoaging Damage in Murine Skin by Activating AMPK Signaling Pathway. *Front Pharmacol.* 2021;12:643089.
- [5] Espósito ACC, Cassiano DP, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, et al. Update on Melasma-Part I: Pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(9):1967–88.
- [6] Chen Y, Vellaichamy G, Schneider SL, Kong W, Liu Z. Exposure factors in the occurrence and development of melasma (Review). *Exp Ther Med.* 2024;27(4):131.
- [7] Gu D, Pan R, Meng X, Liu T, Zhong H, Chen N, et al. What lies behind melasma: a review of the related skin microenvironment. *Int J Dermatol.* 2025;64(2):256–65.
- [8] Miao F, Wan J, Zhou Y, Shi Y. Unraveling Melasma: From Epidermal Pigmentation to Microenvironmental Dysregulation. *Biology (Basel).* 2025;14(10):1402.
- [9] Verma K, Dasuri V, Friedmann D. Melasma in the United States: A Cross-sectional Study of Prevalence Data Using the All of Us Database. *J Dermatol Dermatol Surg.* 2023;27:76–7.
- [10] Viorizka PBB, Setyaningrum T, Qurnianingsih E, Damayanti. The Profile and Triggering Factors of Melasma Patients: A Retrospective Study. *BIKKK.* 2023;35:142–7.
- [11] Devi AK, Utomo B, Indramaya DM, Listiawan MY, Sawitri, Murtiastutik D, et al. Profile of melasma patients in dermatology and venerology outpatient clinic Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia. *Bali Med J.* 2022;11:166–73.

- [12] Menul A, Umborowati R. Retrospective Study: Diagnosis and Therapy of Melasma Patients. *BIKKK*. 2014;26(1):56-63.
- [13] Al Dhafiri M, Almutairi M, Alutaibi HM, Aldandan HR, Albshr FA, Alkhalifa FS. Attitude Toward Using the Triple Combination Bleaching Formula and Related Outcomes: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2021;13(12):e20542.
- [14] Prathyosha S, Ananditha K, Narayana Rao T, Gopal KVT, Krishnam Raju PV. A Randomized Study to Evaluate the Efficacy of Oral Tranexamic Acid, Modified Kligman's Formula, and Placebo Cream in Melasma. *Indian Dermatol Online J*. 2024;15(5):787-93.
- [15] Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review. *Dermatol Surg*. 2018;44(6):814-25.
- [16] Desai S, Ayres E, Bak H, Manco M, Lynch S, Raab S, et al. Effect of a Tranexamic Acid, Kojic Acid, and Niacinamide Containing Serum on Facial Dyschromia: A Clinical Evaluation. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(5):454-9.
- [17] Siquier-Dameto G, Boisnic S, Boadas-Vaello P, Verdú E. Anti-Aging and Depigmentation Effect of a Hyaluronic Acid Mechanically Stabilized Complex on Human Skin Explants. *Polymers (Basel)*. 2023;15(11):2438.
- [18] Tsai WH, Chou CH, Chiang YJ, Lin CG, Lee CH. Regulatory effects of *Lactobacillus plantarum*-GMNL6 on human skin health by improving skin microbiome. *Int J Med Sci*. 2021;18(5):1114-20.
- [19] Fusco A, Perfetto B, Savio V, et al. Regulatory Ability of *Lactiplantibacillus plantarum* on Human Skin Health by Counteracting In Vitro *Malassezia furfur* Effects. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(12):1153.
- [20] Bertold C, Fontas E, Singh T, Gastaut N, Ruitort S, Pugliese SW, et al. Efficacy and safety of a novel triple combination cream compared to Kligman's trio for melasma: A 24-week double-blind prospective randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(12):2601-7.
- [21] Sarkar R, Yadav V, Yadav T, P J, Mandal I. Glutathione as a skin-lightening agent and in melasma: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2025;64(6):992-1004.
- [22] Lee CY, Choi BM, Kim DS, Choi H, Hong H, Chi WJ, et al. Anti-Inflammatory and Skin-Lightening Activities of Exosomes Derived from *Latilactobacillus sakei* BK-5 Isolated from *Aster koraiensis* Flowers. *J Microbiol Biotechnol*. 2025;35:e2511022.
- [23] Cha SY, Woo IK, Cha YJ, Lee NK, Jang HJ, Paik HD. Anti-melanogenic and Antioxidant Activities of *Lactiplantibacillus plantarum* Strains in Skin Cells via the CREB/MITF and Nrf2/HO-1 Pathways. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2025;17(6):3795-810.
- [24] Ghasemiyeh P, Haghighi NF, Dastgheib L, Ranjbar S, Mohammadi-Samani S. Safety and efficacy of niosomal and conventional tranexamic acid/niacinamide vs. hydroquinone creams in melasma: A randomized, double-blind, case-controlled clinical trial. *Sci Rep*. 2025;15(1):42739.
- [25] Passeron T, Kerob D, Le Dantec G, Demessant-Flavigny AL, Nascimento ARD, Moura R, et al. Efficacy and Tolerability of a New Facial 2-Mercaptonicotinoyl Glycine-Containing Depigmenting Serum Versus Hydroquinone 4% over 3-Month Treatment of Facial Melasma. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025;15(9):2379-90.