

Patogenesis Melasma

Riyanti Astrid Diahtantri,¹ Fadhli Aulia Mughni,² Sri Linuwih Menaldi³

¹Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo

²Departemen Dermato-Venereologi Rumah Sakit Kanker Dharmais

³Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Melasma merupakan kelainan pigmentasi kulit kronis akibat terpapar sinar matahari. Melasma merupakan penyakit multifaktorial, berbagai jalur dapat menginduksi hiperpigmentasi. Paparan sinar ultraviolet (UV) sebagai sumber spesies oksigen reaktif (ROS) dan radikal bebas turut berperan pada patogenesis melasma. Mekanisme lain adalah pengaruh ROS pada proses melanogenesis dan sel melanosit serta jalur pengaturan sinyal sintesis melanin. Konsentrasi antioksidan sebagai mekanisme pertahanan kulit terhadap ROS, yaitu superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutathione peroxidase, turut memengaruhi kejadian penyakit melasma.

Kata Kunci: Antioksidan, melanogenesis, melasma, radikal bebas, ROS, sinar UV.

ABSTRACT

Melasma is a chronic skin pigmentation disorder caused by sunlight exposure. Melasma is a multifactorial disease with various pathways that can induce hyperpigmentation. Exposure to ultraviolet (UV) light as a source of reactive oxygen species (ROS) and free radicals plays a role in the pathogenesis of melasma. Another mechanism is the role of ROS on melanogenesis and melanocyte cells as well as the signaling pathway for melanin synthesis. Concentration of antioxidants as a skin defense against ROS, namely superoxide dismutase (SOD), catalase, and glutathione peroxidase, also influences the occurrence of melasma. **Riyanti Astrid Diahtantri, Fadhli Aulia Mughni, Sri Linuwih Menaldi. Pathogenesis of Melasma.**

Keywords: Antioxidants, melanogenesis, melasma, free radicals, ROS, UV light.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Melasma merupakan kelainan pigmentasi kulit, seringkali terjadi akibat terpapar sinar matahari. Penyakit ini bersifat kronis dan berulang, dapat ditemukan di seluruh dunia. Gejala klinis melasma adalah bercak cokelat hingga abu-abu kecokelatan di daerah yang terpapar sinar matahari seperti wajah, leher, dan lengan bawah. Penyakit ini ringan tetapi dapat memengaruhi penampilan sehingga dapat mengganggu kehidupan sosial.^{1,2}

Epidemiologi

Prevalensi melasma di seluruh dunia bervariasi. Pada populasi umum prevalensi melasma hanya 1%, sedangkan pada populasi berisiko tinggi berkisar 9%–50%. Hal ini dipengaruhi oleh etnis, tipe kulit, dan paparan sinar UV. Melasma lebih banyak ditemukan pada ras berkulit gelap, seperti ras Asia Tenggara, Asia Timur Tengah, Afrika Mediterania, Hispanik

– Amerika, dan Brazil.³ Prevalensi melasma pada wanita di Asia Tenggara mencapai 40%. Rentang usia pasien melasma dapat terjadi sejak usia 20 hingga 60 tahun dengan rentang usia tersering 36–40 tahun.^{4,5} Melasma lebih banyak dialami oleh wanita daripada pria dengan perbandingan 9–10 : 1. Pada 40%–50% pasien wanita melasma dicetuskan oleh kontrasepsi oral atau kehamilan.^{3,6} Berdasarkan data kunjungan Poliklinik Dermatologi Kosmetik Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo tahun 2021, insiden melasma sebesar 7,06% yang semuanya perempuan.⁷

Etiopatogenesis

Melasma merupakan penyakit multifaktorial. Berbagai jalur dapat menginduksi hiperpigmentasi antara lain paparan sinar matahari, stimulasi hormonal, stres oksidatif, dan genetik.¹

Paparan Sinar Ultraviolet (UV)

Sinar ultraviolet (UV) merupakan salah satu faktor pencetus utama melasma melalui mekanisme: sintesis melanin, aktivasi jalur tirosinase, penuaan kulit, dan proses pigmentasi. Penelitian memperlihatkan bahwa penduduk di daerah tropis Amerika menderita melasma lebih besar dibandingkan penduduk di daerah bukan tropis.⁸ Penelitian lain melaporkan proses pigmentasi kulit selama musim dingin berkurang dan meningkat selama musim panas atau pada daerah paparan sinar matahari yang tinggi.⁸ Paparan sinar matahari merupakan faktor lingkungan yang paling penting dalam melasma, karena radiasi matahari baik secara langsung maupun tidak langsung dapat menstimulasi melanosit untuk mengaktifkan melanogenesis melalui sel keratinosit, fibroblas, dan sel endotel.⁸ Penggunaan tabir surya pada kulit dilaporkan dapat mengurangi kejadian melasma hampir 50%.⁸

Alamat Korespondensi email: diahtantririyantiastrid@gmail.com



Paparan sinar UV cukup bermanfaat untuk kesehatan, namun jika berlebihan dapat membahayakan. Sinar UV matahari memiliki 3 jenis sinar radiasi berdasarkan panjang gelombang. UVC merupakan panjang gelombang terpendek (<280 nm), UVC diserap oleh lapisan ozon stratosfer dan tidak mencapai permukaan bumi. UVB memiliki panjang gelombang 280–320 nm, sebagian besar akan diserap oleh ozon stratosfer, namun sebagian kecil radiasi UVB dapat mencapai permukaan bumi yang dapat menyebabkan kerusakan DNA sel terpapar. Terakhir, UVA (320–380 nm), dapat meningkatkan stres oksidatif dengan menstimulasi spesies oksigen reaktif (ROS) intraseluler melalui reaksi fotokimia.^{9,10}

Pigmentasi akibat paparan sinar UV dapat dibagi menjadi beberapa jenis. Pigmentasi segera, yaitu pigmentasi kulit sementara akibat paparan UVA yang menyebabkan oksidasi melanin dan redistribusi melanosom di lapisan epidermis. Pigmentasi jenis ini terjadi beberapa menit setelah terpapar, kemudian menghilang beberapa menit atau beberapa hari kemudian. UVA juga dapat menyebabkan pigmentasi persisten. Pigmentasi tertunda, terutama akibat paparan UVA dan UVB, terjadi 3-4 hari setelah terpapar radiasi UV dan dapat bertahan selama berminggu-minggu.⁹

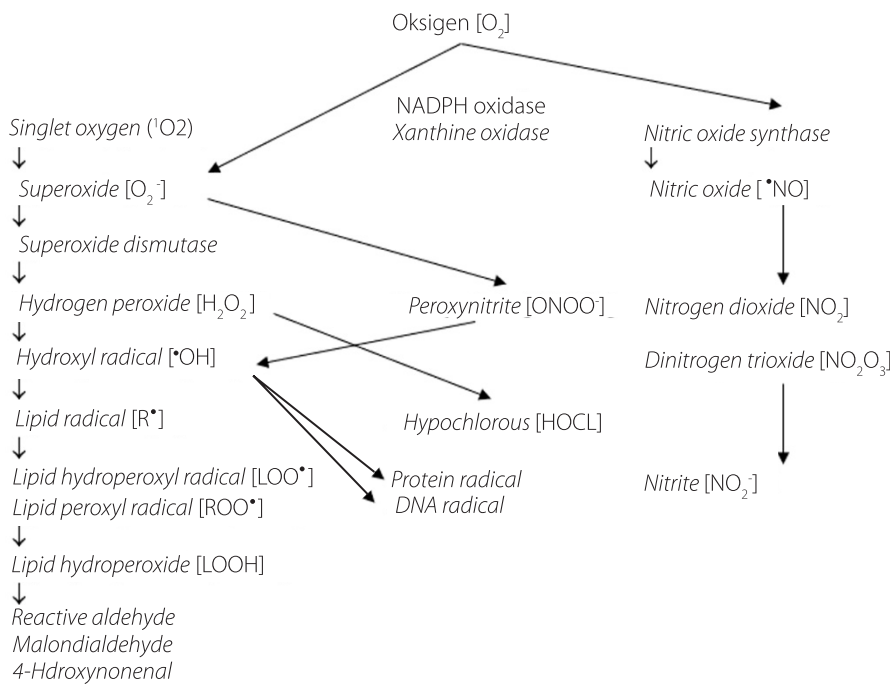
Spesies Oksigen Reaktif

Oksigen merupakan unsur kimia yang diperlukan sel untuk mengubah glukosa menjadi energi. Sekitar 95% oksigen yang

dipakai akan menghasilkan energi, namun 5% sisanya menghasilkan metabolit yang disebut spesies oksigen reaktif (ROS). Lebih dari 90% ROS yang terbentuk berasal dari mitokondria.^{11,12} ROS adalah molekul mengandung oksigen yang bersifat reaktif, terdiri dari: *superoxide* ($O_2^{\cdot-}$), *hydrogen peroxide* (H_2O_2), *hydroxyl radical* ($\cdot OH$), *singlet oxygen* (1O_2), *peroxyl radical* (LOO^{\cdot}), *lipid hydroperoxide* (LOOH), *peroxynitrite* ($ONOO^-$), *hypochlorous acid* (HOCl), serta beragam peroksida, seperti peroksida lipid, peroksida protein, dan asam nukleat.^{11,13}

Radikal Bebas

Radikal bebas adalah molekul yang kehilangan satu elektron, sehingga membuat molekul tersebut bersifat tidak stabil. Agar menjadi molekul yang stabil, radikal bebas membutuhkan tambahan elektron dari molekul lain di sekitarnya. Apabila tambahan elektron diambil dari molekul sel, sel tersebut dapat rusak.¹¹ Molekul *superoxide* ($O_2^{\cdot-}$), *hydrogen peroxide* (H_2O_2), dan *hydroxyl radical* ($\cdot OH$) disebut ROS, akan tetapi hanya *superoxide* ($O_2^{\cdot-}$), dan *hydroxyl radical* ($\cdot OH$) yang disebut radikal bebas, sedangkan *hydrogen peroxide* (H_2O_2) bukan radikal bebas karena *hydrogen peroxide* (H_2O_2) tidak kehilangan elektron. Reaksi berantai proses respirasi sel sejak reaksi molekul oksigen hingga menghasilkan ROS dan radikal bebas dapat dilihat pada **Gambar 1**.^{11,12}



Keterangan: NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

Gambar 1. Reaksi berantai spesies oksigen reaktif dan radikal bebas.¹¹

Tabel 1. Antioksidan enzimatik, non-enzimatik, dan target ROS.¹¹

Antioksidan Enzimatik	Target ROS	Antioksidan Non-enzimatik	Target ROS
SOD	Superoxide [O ₂ ⁻]	Vitamin C	Superoxide [O ₂ ⁻ Hydroxyl radical [*OH] Lipid radical [R*]
Catalase	Hydrogen peroxide (H ₂ O ₂)	Vitamin E	Hydroxyl radical [*OH] Lipid radical [R*]
GPx	Hydrogen peroxide (H ₂ O ₂) Lipid hydroperoxide [LOOH]	GSH	Hydrogen peroxide (H ₂ O ₂)
β-carotene	Lipid peroxyl radical [ROO*]		

Antioksidan

Untuk melindungi kerusakan lipid sel, protein sel, dan DNA akibat stres oksidatif, tubuh dilengkapi dengan mekanisme pertahanan yang disebut antioksidan. Antioksidan mempunyai kemampuan untuk menghambat oksidasi radikal bebas atau menetralkan reaksi berantai reaksi oksidasi yang akan menghasilkan radikal bebas/oksidan. Antioksidan terdiri atas 2 jenis, yaitu antioksidan enzimatik dan antioksidan non-enzimatik. Jenis antioksidan enzimatik antara lain: *superoxide dismutase* (SOD), *catalase*, *glutathione peroxidase* (GPx), dan *β-carotene*, sedangkan antioksidan non-enzimatik antara lain: vitamin C, vitamin E, dan *glutathione* (GSH)^{11,14} (**Tabel 1**).

Mekanisme pertahanan tubuh terhadap stres oksidatif dilakukan melalui beberapa cara. Pertama, menghilangkan radikal bebas dan spesies reaktif oleh enzim seperti SOD,



CAT, dan GPx. Kedua, sebagai donor elektron sehingga mengurangi kebutuhan tambahan elektron dari sel sehat di sekitarnya seperti *glutathione* (GSH), *tocopherol*, *ascorbic acid*, dan *thioredoxin*. Ketiga, dengan mengikat logam pro-oksidan ion, seperti besi dan tembaga oleh protein pengikat logam tertentu seperti *transferrin*, *metallothionein*, *haptoglobin*, dan *ceruloplasmin*.¹⁴ (Gambar 2).

Stres Oksidatif

ROS dalam sel dapat berasal dari sumber endogen ataupun eksogen. Sumber ROS endogen antara lain berasal dari hasil respirasi sel di mitokondria, proses metabolisme dalam sel (peroksisom, xantin oksida, dan NO sintetase), dan sintesis enzim NADPH oksida. Sedangkan ROS eksogen antara lain berasal dari radiasi atau sinar UV. Sel mampu

mempertahankan tingkat ROS yang sangat rendah dengan menggunakan antioksidan dalam tubuh yang merupakan molekul untuk mencegah proses oksidasi. Hasil akhir proses produksi dan eliminasi yang seimbang akan menghasilkan tingkat ROS yang stabil. Namun, dalam keadaan tertentu keseimbangan dapat terganggu yang antara lain disebabkan: peningkatan ROS endogen atau eksogen, penurunan produksi antioksidan, dan inaktivasi enzim antioksidan.¹² Ketidakseimbangan antara peningkatan pro-oksidan ROS atau radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh disebut stres oksidatif.^{12,15} Stres oksidatif dapat berdampak negatif terhadap struktur seluler, seperti membran sel, lipid, protein, lipoprotein, dan asam deoksiribonukleat (DNA). Sumber ROS endogen/eksogen, jenis antioksidan enzimatik/non-enzimatik dan

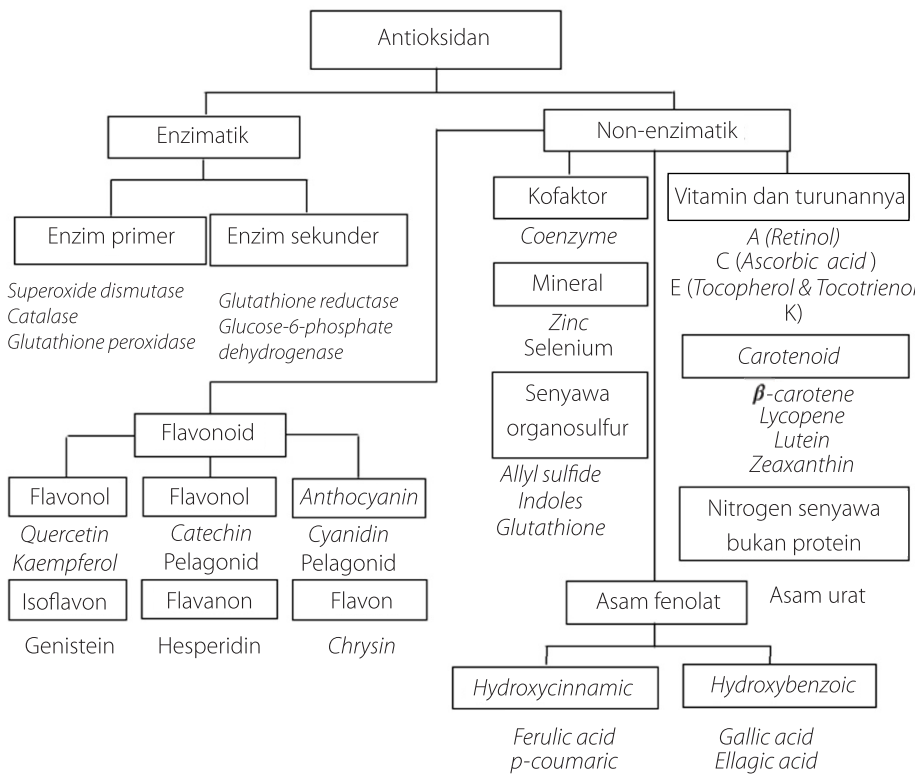
target ROS dapat dilihat pada Tabel 2.^{11,16}

ROS dan Melanosit

Dalam kondisi normal, tubuh terus-menerus terpapar pro-oksidan ROS yang dapat menyebabkan gangguan pada kulit, namun efek berbahaya tersebut dapat dinetralkan oleh berbagai antioksidan. Dalam keadaan produksi ROS berlebihan, tubuh tidak mampu menetralkan pro-oksidan yang menyebabkan keadaan stres oksidatif, dan selanjutnya mengakibatkan kerusakan jaringan kulit. Paparan radiasi UV diketahui berperan dalam peningkatan proses melanogenesis melalui induksi ROS, mengganggu antioksidan di sel melanosit dan modifikasi DNA.¹⁷ Jika kulit terpapar radiasi sinar ultraviolet, ROS dapat terbentuk melalui fotoreaksi yang menghasilkan *singlet oxygen* (1O_2) yang selanjutnya dimetabolisme menjadi *superoxide* ($O_2^{\bullet-}$), *hydrogen peroxide* (H_2O_2), dan *hydroxyl radical* ($\bullet OH$) yang berperan terhadap perubahan biologis kulit. Enzim antioksidan utama di stratum korneum adalah SOD dan katalase, akan tetapi hanya enzim endogen SOD yang dapat menetralkan *superoxide* ($O_2^{\bullet-}$).¹¹ Peningkatan ROS akibat paparan UV dapat mengakibatkan stres oksidatif yang menyebabkan gangguan ekspresi gen, gangguan rantai respirasi sel, pigmentasi kulit, dan distribusi melanosom di keratinosit¹⁸ (Gambar 3).

ROS dan Melanogenesis

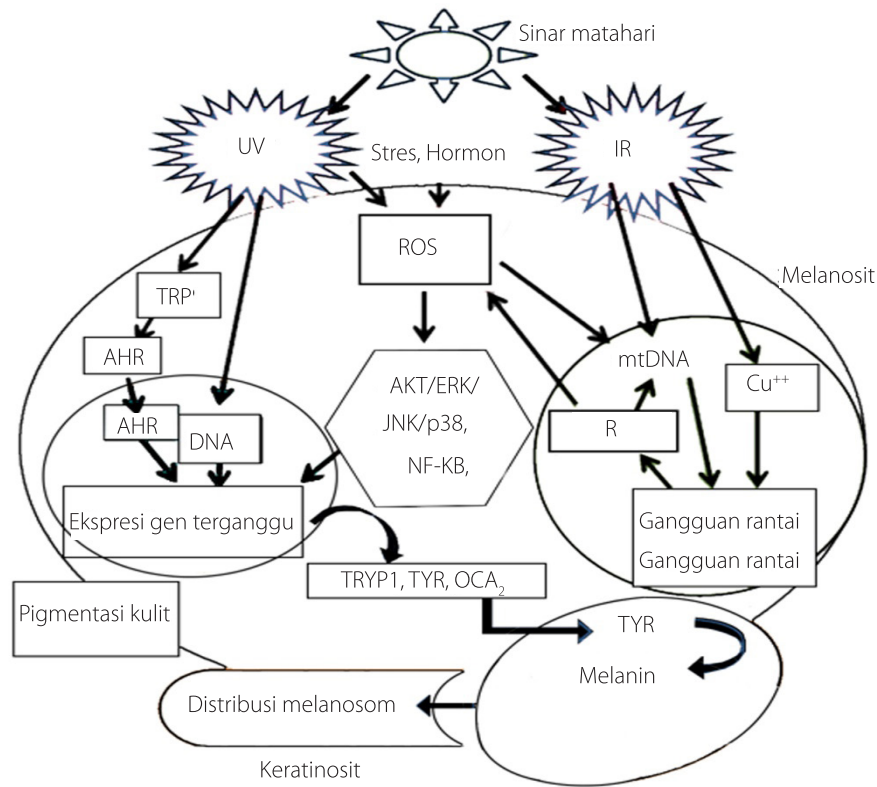
Melanogenesis merupakan proses sintesis melanin oleh melanosit. Melanin yang dibentuk oleh melanosit akan ditransfer ke sel keratinosit menggunakan organel sel (struktur yang terdapat di sitoplasma), yaitu lisosom subseluler, selanjutnya melanin akan disimpan dalam sel keratinosit dalam bentuk melanosom, yang berguna untuk proses pigmentasi.⁹ Peran sinar UV pada melanogenesis terjadi melalui mekanisme sebagai berikut: radiasi UV akan menginduksi alfa MSH (*melanocyte-stimulating hormone*), MC1R (*melanocortin-1 receptor*), dan peroksidasi lipid, yang menyebabkan sel melanosit meningkatkan produksi melanin. Selain radiasi, UVB turut berperan dalam proses melanogenesis melalui jalur stimulasi ekspresi beberapa gen spesifik melanosit, seperti TYR (*tyrosinase*), TRP1 (*tyrosinase-related proteins-1*), TRP2 (*tyrosinase-related proteins-2*). Jalur lain melanogenesis akibat UVB adalah aktivasi *corticotropin releasing hormone*,



Gambar 2. Golongan dan jenis antioksidan.¹⁴

Tabel 2. Sumber ROS endogen dan eksogen.¹⁶

Respirasi Seluler	Produk Metabolisme	Sintesis Enzim	Fisik/Kimia
Mitokondria	Peroksisom	NADPH oksida	Radiasi
	Mitokondria		Sinar UV
	Xantin oksida		Panas
	NO sintetase		



Gambar 3. Pengaruh ROS pada melanosit.¹⁸

Keterangan: UV: ultraviolet; IR: infrared; ROS: reactive oxygen species; TRP: tyrosinase-related proteins; AHR: aryl hydrocarbon receptor; DNA: deoxyribonucleic acid; AKT: protein kinase B; ERK: extracellular signal regulated kinase; JNK: c-jun N terminal kinase; NF-KB: nuclear factor kappa B; mtDNA: mitochondrial DNA; Cu⁺⁺ : cuprum; R: radikal; TYRP1: tyrosine related protein 1; TYR: tyrosinase; OCA2: melanosomal transmembrane protein.

proopiomelanocortin, MC1R (melanocortin 1 receptor), MC2R (melanocortin 2 receptor), dan β-endorphin. Jalur lain peran sinar UV dalam proses pigmentasi adalah sekresi faktor sel punca (SCF) dan ligand untuk c-kit reseptor tirosin kinase⁸ (Gambar 4).

SOD dan Melasma

Beberapa peneliti memeriksa aktivitas antioksidan untuk mengetahui peran stres oksidatif dalam patogenesis melasma. Seckin, et al,¹⁹ meneliti SOD dalam darah pasien melasma dibandingkan dengan kelompok

kontrol. Lima puluh pasien melasma dengan rerata skor MASI 21,54 ± 8,84 dan 30 kelompok kontrol ikut dalam penelitian ini. Pemeriksaan SOD menggunakan inhibisi reduksi nitroblue tetrazolium (NBT) oleh xantin-sistem xantin oksidase sebagai generator superoksida. Kadar SOD pada pasien melasma lebih tinggi secara bermakna (6,22 ± 0,94 U/mL) dibandingkan dengan kelompok kontrol (3,70 ± 1,05 U/mL); p<0,001.

Hasil penelitian yang berbeda dilaporkan oleh Ertam, et al,²¹ yang memeriksa antioksidan menggunakan petanda biologis trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC), ferric reducing antioxidant power (FRAP), dan total antioxidant activity (TAOA). Pasien melasma yang ikut dalam penelitian ini sebanyak 65,3% tipe epidermal, 4,1% tipe dermal, dan 30,6% tipe campuran, dengan skor MASI 5–10 sebanyak 26,5%, 11–20 sebanyak 42,9% dan >20 sebanyak 30,6%. Kadar TEAC pasien melasma adalah 2-8 (7±1) μmol/mL trolox eq, sedangkan kelompok kontrol adalah 2-7 (5±1) μmol/mL trolox eq (p<0,001). Kadar FRAP pasien melasma adalah 669 ± 191 μmol/L FeSO4 eq, sedangkan kelompok kontrol adalah 669±191 μmol/L FeSO4 eq (p=0,178). Kadar TAOA pasien melasma adalah 25212±5308 μmol/mL trolox eq, sedangkan kelompok kontrol adalah 27866 ± 7962 μmol/mL trolox eq (p=0,18). Tidak ditemukan korelasi antara kadar TEAC (p=0,407), FRAP (p=0,058), dan TAOA (p=0,06) dengan skor MASI. Walaupun kadar TEAC kelompok melasma dan kontrol berbeda bermakna, namun peneliti menyimpulkan tidak ada perbedaan konsentrasi aktivitas antioksidan plasma antara kelompok kontrol dan melasma, hal ini disebabkan secara total (TAOA) kedua kelompok tersebut tidak berbeda. Peneliti ini juga menyimpulkan aktivitas antioksidan tidak berkorelasi dengan derajat keparahan melasma.²¹

Penelitian Rahimi, et al,²² memeriksa 50 orang SOD dalam darah pasien melasma dibandingkan dengan 50 orang kelompok kontrol dengan usia dan jenis kelamin yang sepadan. Kedua kelompok tidak menggunakan kontrasepsi oral, bukan perokok, bukan peminum alkohol, tidak mengonsumsi asam folat, glutathione, zinc, vitamin E, vitamin C, zat besi, selenium, multivitamin/mineral, dan antioksidan dalam 3 bulan. Tidak menderita penyakit

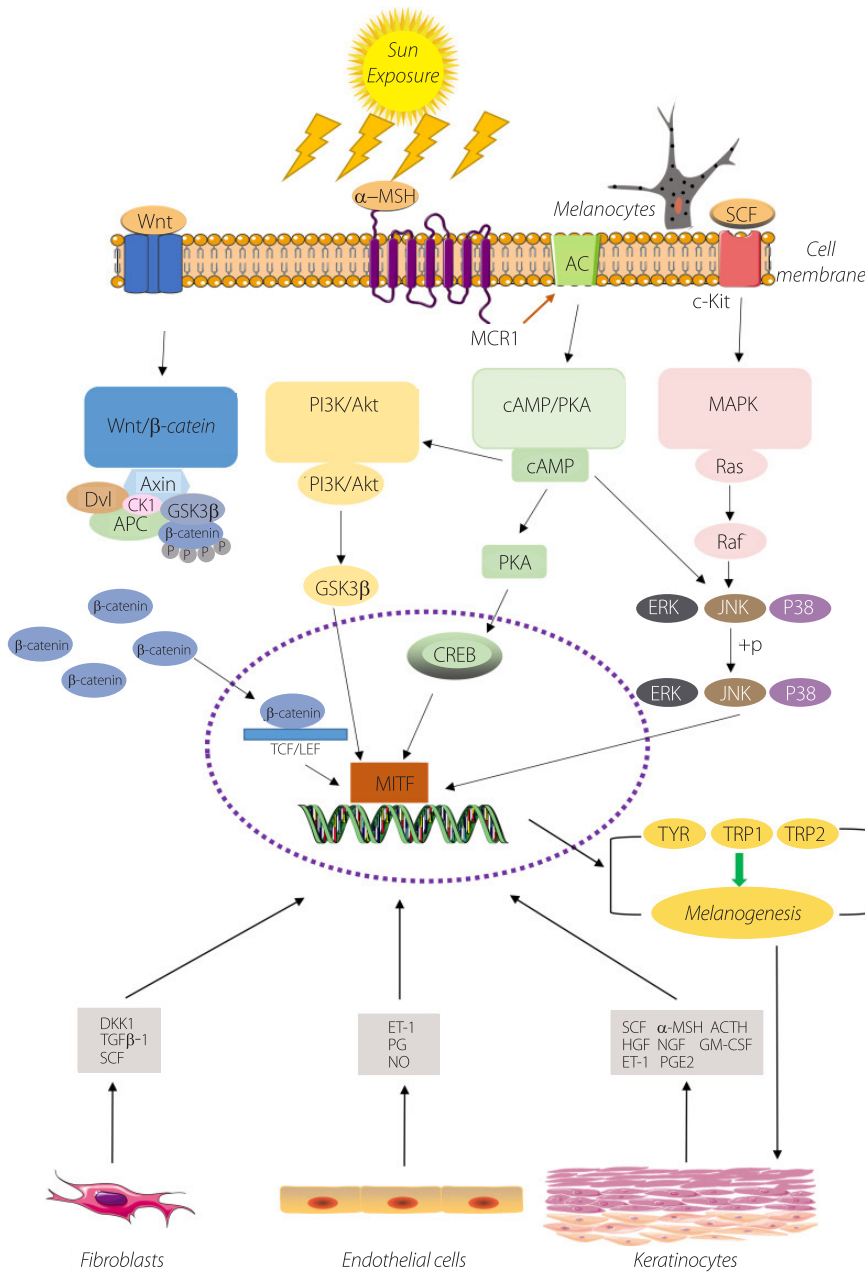
Tabel 3. Perbedaan proporsi SOD kelompok melasma dan kontrol.²⁰

Data Klinis	Melasma (n=50)	Kontrol (n=50)
Hasil Imunohistokimia		
Positif	38 (76%)	50 (100%)
Negatif	12 (24%)	0
Lokasi		
Basal epidermis	12 (31,6%)	50 (100%)
Suprabasal epidermis	12 (31,6%)	0
Seluruh lapisan epidermis	14 (36,8%)	0
Intensitas		
Ringan	26 (68,4)	50 (100%)
Sedang	8 (21,1)	0
Berat	4 (10,5)	0



imunokompromais, penyakit kronis seperti infeksi/inflamasi, dan riwayat kehamilan penyakit hati atau ginjal, diabetes melitus, setahun terakhir. Pemeriksaan SOD dalam

darah pada penelitian ini menggunakan metode kolorimetri. Rerata skor MASI pasien melasma dalam penelitian ini adalah $18,1 \pm 9$ dengan 80% kulit Fitzpatrick tipe IV (kelompok kontrol 82% kulit tipe IV). Kadar SOD pasien melasma adalah $71,29 \pm 12,09$ U/mL, sedangkan kelompok kontrol adalah $68,23 \pm 12,51$ U/mL. Tidak ditemukan perbedaan bermakna kadar SOD pada kedua kelompok tersebut ($p=0,21$). Peneliti ini menyimpulkan tidak ada perbedaan konsentrasi aktivitas antioksidan plasma antara kelompok kontrol dan melasma, dan juga aktivitas antioksidan tidak berhubungan dengan derajat keparahan melasma.



Gambar 4. Jalur pengaturan sinyal sintesis melanin.⁸

Keterangan: α-MSH: α-melanocyte-stimulating hormone; MCR1: melanocortin 1 receptor; AC: adenylate cyclase; SCF: stem cell factor; c-Kit: receptor tyrosine kinase; PI3K: phosphatidylinositol-3-kinase; cAMP: cyclic adenosine monophosphate; PKA: protein kinase A; MAPK: mitogen-activated protein kinase; CREB: cAMP response element-binding protein; TCF/LEF: T cell factor/lymphocyte enhancer factor-1; MITF: microphthalmia-associated transcription factor; TYR: tyrosinase; TRP1: tyrosinase-related proteins-1; TRP2: tyrosinase-related proteins-2; DKK1: dickkopf-related protein 1; TGF-β1: transforming growth factor-β1; ET-1: endothelin 1; PG: prostaglandin; NO: nitrogen monoxide; ACTH: adrenocorticotropic hormone; HGF: hepatocyte growth factor; NGF: nerve growth factor; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; PGE2: prostaglandin E2.

Khaled, *et al.*²⁰ meneliti perbedaan proporsi ekspresi SOD1 positif antara pasien melasma dibandingkan kelompok kontrol menggunakan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) hasil biopsi kulit. Hasil penelitian memperlihatkan kelompok melasma dengan ekspresi SOD1 positif adalah 76%, yang negatif adalah 24%, sedangkan hasil pemeriksaan ekspresi SOD1 seluruh kelompok kontrol adalah positif.²² Ekspresi SOD1 seluruh kelompok kontrol berlokasi di lapisan basal epidermis, sedangkan kelompok melasma 31,6% berlokasi di basal epidermis, 31,6% berlokasi di suprabasal epidermis, sisanya berlokasi di seluruh lapisan epidermis²⁰ (Tabel 3).

Ekspresi SOD1 pasien melasma sebagian besar terletak di basal epidermis atau suprabasal epidermis. Melasma dengan skor mMASI tinggi mempunyai ekspresi SOD1 positif lebih banyak disertai SOD1 dengan intensitas sedang atau kuat. Disimpulkan stres oksidatif berperan pada patogenesis melasma yang dimanifestasikan oleh ekspresi SOD1 yang lebih banyak pada derajat melasma yang tinggi.²⁰

SIMPULAN

Melasma adalah penyakit multifaktorial, berbagai mekanisme dapat menyebabkan hiperpigmentasi kulit. Jalur yang diduga berperan pada melasma antara lain: sinar ultraviolet (UV) sebagai sumber ROS dan radikal bebas, pengaruh ROS pada proses melanogenesis dan sel melanosit, gangguan jalur pengaturan sinyal sintesis melanin, serta konsentrasi antioksidan sebagai mekanisme pertahanan.



DAFTAR PUSTAKA

1. Esposito 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. DOI: 10.1007/s13555-022-00779-x.
2. Negbenebor NA, Usatine RP, Heath CR. Melasma. *Cutis* 2023;111(4):211-2.
3. Majid I, Aleem S. Melasma: Update on epidemiology, clinical presentation, assessment, and scoring. *J Skin Stem Cell* 2021;8(4):e120283. DOI: 10.5812/jssc.120283.
4. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: An up-to-date comprehensive review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):305-18. DOI: 10.1007/s13555-017-0194-1.
5. Agrawal MVK, Kumar U, Bhargava S, Mahadik A, Agrawal V. Comparison of oral versus topical tranexamic acid for treatment of melasma. *IP Indian J Clin Exp Dermatol*. 2023;9(2):84-9.
6. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: A clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):771-82. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20143063.
7. Data morbiditas tahun 2021 divisi dermatologi kosmetik poliklinik KSM dermatologi dan venereologi/RS dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta. 2021.
8. Liu W, Chen Q, Xia Y. New mechanistic insights of melasma. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:429-42. DOI: 10.2147/CCID.S396272.
9. Maddaleno AS, Camargo J, Mitjans M, Vinardell MP. Melanogenesis and melasma treatment. *Cosmetics* 2021;8(3):1-11. DOI: 10.3390/cosmetics8030082.
10. Pfeifer GP. Mechanisms of UV-induced mutations and skin cancer. *Genome Instab Dis*. 2020;1(3):99-113. DOI: 10.1007/s42764-020-00009-8.
11. Nakai K, Tsuruta D. What are reactive oxygen species, free radicals, and oxidative stress in skin diseases? *Int J Mol Sci*. 2021;22(19). DOI: 10.3390/ijms221910799.
12. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact*. 2014;224:164-75. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.10.016.
13. Li R, Jia Z, Trush MA. Defining ROS in biology and medicine. *React Oxyg Species (Apex)*. 2016;1(1):9-21. DOI: 10.20455/ros.2016.803.
14. Ali SS, Ahsan H, Zia MK, Siddiqui T, Khan FH. Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *J Food Biochem*. 2020;44(3):e13145. DOI: 10.1111/jfbc.13145.
15. Datta K, Sinha S, Chattopadhyay P. Reactive oxygen species in health and disease. *Natl Med J India*. 2000;13(6):304-10. DOI: 10.1155/2012/936486.
16. Brieger K, Schiavone S, Miller FJ, Jr., Krause KH. Reactive oxygen species: From health to disease. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13659. DOI: 10.4414/smw.2012.13659.
17. Chaiprasongsuk A, Onkoksoong T, Pluemsamran T, Limsaengurai S, Panich U. Photoprotection by dietary phenolics against melanogenesis induced by UVA through Nrf2-dependent antioxidant responses. *Redox Biology*. 2016;8:79-90. DOI: 10.1016/j.redox.2015.12.006.
18. Katiyar S, Yadav D. Correlation of oxidative stress with melasma: An overview. *Curr Pharm Des*. 2022;28(3):225-31. DOI: 10.2174/1381612827666211104154928.
19. Seckin HY, Kalkan G, Bas Y, Akbas A, Onder Y, Ozyurt H, et al. Oxidative stress status in patients with melasma. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(3):212-7. DOI: 10.3109/15569527.2013.834496.
20. Khaled H, Abdou A, Refay A, Elaziz Hassan R. Evaluation of superoxide dismutase enzyme in patients with melasma: A clinical and immunohistochemical study. *Menoufia Med J*. 2022;35(3):1057-63. DOI: 10.1111/jocd.15924
21. Ertam I, Özkapu T, Akçay Y, Sozmen E, Unal I. Antioxidant activity in melasma. *Turkderm*. 2018;52:33-6. DOI: 10.4274/turkderm.19052.
22. Rahimi H, Mirnezami M, Yazdabadi A, Hajhashemi A. Evaluation of systemic oxidative stress in patients with melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2024 Jan;23(1):284-8. DOI: 10.1111/jocd.15924.