



**EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN METFORMIN TOPIKAL  
SEBAGAI AGEN DEPIGMENTASI PADA PASIEN MELASMA**

**Dalam Kajian *Melasma Area and Severity Index Score* dan**

**Kejadian Efek Samping Obat**

**(Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis)**

Monica

NIM: 22040719310003

**Program Pendidikan Dokter Spesialis I**

**Bagian/KSM Dermatologi, Venereologi, dan Estetika**

**Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr. Kariadi**

**Semarang 2024**

EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN METFORMIN TOPIKAL  
SEBAGAI AGEN DEPIGMENTASI PADA PASIEN MELASMA

Dalam Kajian *Melasma Area and Severity Index Score* dan

Kejadian Efek Samping Obat

(Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis)

Tesis

Untuk Memperoleh Gelar Dokter Spesialis

Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I

Bagian/KSM Dermatologi, Venereologi, dan Estetika

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr. Kariadi

Semarang

Oleh:

Monica

22040719310003

# **EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN METFORMIN TOPIKAL SEBAGAI AGEN DEPIGMENTASI PADA PASIEN MELASMA**

**Dalam Kajian *Melasma Area and Severity Index Score* dan**

**Kejadian Efek Samping Obat**

**(Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis)**

Disusun Oleh:

Monica

22040719310003

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji Karya Ilmiah  
Bagian/KSM Dermatologi, Venereologi, dan Estetika  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang  
Pada tanggal 27 Februari 2024 dan telah dinyatakan memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui

Pembimbing I

Pembimbing II

DR. Dr. Puguh Riyanto, Sp.D.V.E.,  
Subsp. Ven., FINS DV, FAADV  
NIP. 19701216 200812 1 001

Dr. Diah Adriani Malik, Sp.D.V.E.,  
Subsp. O.B.K., FINS DV, FAADV  
NIP. 19610422 198711 2 001

Mengetahui,

Kepala Program Studi Dermatologi, Venereologi, dan Estetika  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

DR. Dr. Radityastuti, Sp.D.V.E., FINS DV, FAADV  
NIP. 19800216 201504 2 001

## UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan YME, atas berkat dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat memperoleh kesempatan dan kemampuan untuk menyelesaikan karya ilmiah akhir ini dengan judul:

### **EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN METFORMIN TOPIKAL SEBAGAI AGEN DEPIGMENTASI PADA PASIEN MELASMA**

**Dalam Kajian *Melasma Area and Severity Index (MASI) Score* dan**

**Kejadian Efek Samping Obat**

**(Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis)**

Sebagai salah satu syarat kelulusan bagi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang studi Dermatologi, Venereologi, dan Estetika Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini, penulis juga mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada Yang Terhormat:

1. **Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**, atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan pendidikan spesialis di Bagian/KSM Dermatologi, Venereologi, dan Estetika Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. **Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang**, atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan pendidikan spesialis di Bagian/KSM

Dermatologi, Venereologi, dan Estetika Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

3. **Dr. Buwono Puruhito, Sp.D.V.E., FINS DV, FAADV**, selaku Ketua Bagian Dermatologi, Venereologi, dan Estetika Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat, dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
4. **Dr. Holy Ametati, Sp.D.V.E., Subsp.D.T., FINS DV, FAADV**, selaku Ketua KSM Dermatologi, Venereologi, dan Estetika Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat, dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
5. **DR. Dr. Radityastuti, Sp.D.V.E., FINS DV, FAADV**, selaku Ketua Program Studi Dermatologi, Venereologi, dan Estetika Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat, dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis, serta dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan karya ilmiah akhir ini.
6. **DR. Dr. Puguh Riyanto, Sp.D.V.E., Subsp.Ven., FINS DV, FAADV**, sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan petunjuk, arahan, dan bimbingan yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat, dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
7. **Dr. Diah Adriani Malik, Sp.D.V.E., Subsp.O.B.K., FINS DV, FAADV**, sebagai pembimbing kedua yang telah memberikan petunjuk, arahan, dan bimbingan yang berharga

untuk kesempurnaan karya ilmiah ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat, dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.

8. **Dr. Retno Indar Widayati, Sp.D.V.E., Subsp.D.A.I., FINS DV, FAADV**, sebagai penguji pertama yang telah memberikan petunjuk, arahan, dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat, dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
9. **Dr. Muslimin, Sp.D.V.E., Subsp.O.B.K., FINS DV, FAADV**, sebagai penguji kedua yang telah memberikan petunjuk, arahan, dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat, dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
10. **Dr. Y.F. Rahmat Sugianto, Sp.D.V.E., Subsp.D.A.I., FINS DV, FAADV**, sebagai penguji ketiga yang telah memberikan petunjuk, arahan, dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat, dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
11. **DR. Dr. Hardian** sebagai konsultan statistik dan metodologi penelitian yang telah membantu dan memberikan bimbingan serta petunjuk dalam penyusunan usulan penelitian dan pengolahan data karya ilmiah akhir ini.
12. **Dr. Asih Budiastuti, Sp.D.V.E., Subsp.D.T., FINS DV, FAADV, Dr. Widyastuti, Sp.D.V.E., FINS DV, FAADV, DR. Dr. Renni Yuniati, Sp.D.V.E., FINS DV, FAADV, M.H., Dr. Novi Kusumaningrum, Sp.D.V.E., Phd, FINS DV, FAADV, DR. Dr. Liza Afriliana, Sp.D.V.E., FINS DV, Dr. Widyawati, Sp.D.V.E., FINS DV, Dr. Galih Sari Damayanti, Sp.D.V.E., FINS DV, Dr. Aria Hendra Kusuma, Sp.D.V.E., FINS DV, Dr.**

**Dhega Anindita Wibowo, Sp.D.V.E., FINS DV, Dr. Carissa Adriana, Sp.D.V.E.** sebagai staf pengajar Dermatologi, Venereologi, dan Estetika Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bimbingan, dorongan, dan nasihat selama penulis menempuh pendidikan spesialis.

13. **Orang tua tercinta dan keluarga, Dr. Djuswan Timbul dan Oey Bwee Hong Nio, Andreas, dr. Albert, MMRS,** yang senantiasa mendoakan, mengarahkan, dan memberikan semangat, dorongan, dan nasihat yang berharga sehingga penulis dapat mencapai tahap kehidupan seperti sekarang.
14. **Suami tercinta, William Sudharsono, B.Eng** yang menjadi sumber semangat penulis dalam menyelesaikan pendidikan dokter spesialis.
15. **Seluruh teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Dermatologi, Venereologi, dan Estetika Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang** yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan kerja sama selama penulis menempuh pendidikan dokter spesialis.
16. **Mba Yanti, Mba Ida, Mba Umi, Mba Nana, dan Mba Eka** atas semua bantuan, kerja sama, dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan dokter spesialis.
17. **Seluruh perawat dan petugas administrasi Klinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang** yang telah membantu dan bekerja sama selama penulis menempuh pendidikan dokter spesialis.
18. **Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu,** atas segala bantuan, dukungan, dan kerja sama selama penulis menempuh pendidikan dokter spesialis.

Semoga Tuhan YME senantiasa melimpahkan berkat dan rahmat-Nya atas keikhlasan dan budi baik semua pihak yang telah membantu dan mendukung Pendidikan Dokter Spesialis Dermatologi, Venereologi, dan Estetika penulis hingga menyelesaikan karya ilmiah akhir ini.

Semoga karya ilmiah ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan serta bagi pelayanan kesehatan dalam bidang dermatologi, venereologi, dan estetika. Segala kritik dan saran yang membangun akan senantiasa penulis terima dengan hati dan tangan terbuka.

Semarang, Februari 2024

**Monica**



## ABSTRAK

### EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN METFORMIN TOPIKAL SEBAGAI AGEN DEPIGMENTASI PADA PASIEN MELASMA

#### Dalam Kajian *Melasma Area and Severity Index Score* dan Kejadian Efek Samping Obat (Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis)

Monica, Puguh Riyanto, Diah Adriani Malik, Retno Indar Widayati, Muslimin, Y.F. Rahmat Sugianto  
Bagian/KSM Dermatologi, Venereologi, dan Estetika, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro,  
Semarang, Indonesia

Telepon +6281236683009, email: monic.dv juli19@gmail.com

---

#### Latar Belakang:

Melasma merupakan kelainan hiperpigmentasi kulit kronik terutama wajah yang sering ditemukan pada daerah tropis seperti Indonesia. Terapi lini pertama melasma meliputi fotoproteksi dan terapi topikal dengan baku emas, yaitu *triple combination cream*/TCC. Angka kekambuhan yang cukup tinggi, resolusi yang tidak tuntas, biaya terapi yang mahal, serta kejadian efek samping obat yang tinggi membuat banyak penelitian mengenai agen depigmentasi baru, salah satu yang terbaru yaitu metformin.

#### Tujuan:

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan metformin topikal sebagai agen depigmentasi pada pasien melasma.

#### Metode:

Database elektronik *PubMed-MEDLINE*, *Scopus*, *EBSCOhost*, *Cambridge Core*, *Elsevier Clinical Key*, *ProQuest*, *Springer Link*, *Cochrane library*, *ClinicalTrials.gov*, *Web of Science Master Journal List by Clarivate*, *World Health Organization international clinical trials registry*, dan *Google Scholar*, serta *hand searching* dari jurnal dan perpustakaan di Indonesia yang memenuhi syarat telah dicari. Empat studi (n=170) termasuk dalam analisis kualitatif dengan 2 studi (n=80) dimasukkan ke dalam meta-analisis. Parameter yang digunakan untuk menilai efektivitas metformin topikal sebagai agen depigmentasi pada pasien melasma, yaitu skor MASI, sedangkan untuk menilai keamanan berdasarkan kejadian efek samping obat. Artikel dengan TCC dan plasebo dipilih sebagai kontrol dalam penelitian.

#### Hasil:

Berdasarkan tinjauan sistematis dan meta-analisis, pemberian metformin topikal sama-sama dapat menurunkan skor MASI dengan kejadian efek samping yang lebih sedikit pada pasien melasma dibandingkan TCC.

**Kesimpulan:** Metformin 30% topikal sama efektifnya dan lebih aman dibandingkan TCC sebagai agen depigmentasi pada pasien melasma.

**Kata Kunci:** metformin topikal, *triple combination cream*/TCC, melasma

## ABSTRACT

### EFFECTIVENESS AND SAFETY OF TOPICAL METFORMIN AS A DEPIGMENTATION AGENT IN MELASMA PATIENTS

#### In the Study of Melasma Area and Severity Index Score and the Incidence of Drug Side Effects (Systematic Review and Meta-Analysis)

Monica, Puguh Riyanto, Diah Adriani Malik, Retno Indar Widayati, Muslimin, Y.F. Rahmat Sugianto  
Department of Dermatology, Venereology and Aesthetics, Faculty of Medicine Diponegoro University,  
Semarang, Indonesia Phone +6281236683009, email: monic.dv juli19@gmail.com

---

#### **Intoduction:**

Melasma is a chronic skin hyperpigmentation disorder, especially on the face, which is often found in tropical areas such as Indonesia. First-line therapy for melasma includes photoprotection and topical therapy with the gold standard, namely triple combination cream/TCC. The relatively high recurrence rate, incomplete resolution, expensive therapy costs, and the high incidence of drug side effects have led to a lot of research on new depigmentation agents, one of the newest of which is metformin.

#### **Aim:**

The aim of this study was to evaluate the effectiveness and safety of topical metformin as a depigmentation agent in melasma patients.

#### **Methods:**

Electronic databases PubMed-MEDLINE, Scopus, EBSCOhost, Cambridge Core, Elsevier Clinical Key, ProQuest, Springer Link, Cochrane library, ClinicalTrials.gov, Web of Science Master Journal List by Clarivate, World Health Organization international clinical trials registry, and Google Scholar, as well as hand searching from journals and libraries in Indonesia that meet the requirements have been searched. Four studies (n=170) were included in the qualitative analysis with 2 studies (n=80) included in the meta-analysis. The parameter used to assess the effectiveness of topical metformin as a depigmentation agent in melasma patients was the MASI score, while to assess safety was based on the incidence of drug's side effects. Articles with TCC and placebo as controls were selected in the study.

#### **Result:**

Based on a systematic review and meta-analysis, topical administration of metformin can equally reduce MASI scores with fewer side effects in melasma patients compared to TCC.

**Conclusion:** Topical metformin 30% is as effective and safer than TCC as a depigmenting agent in melasma patients

**Keywords:** topical metformin, *triple combination cream*/TCC, melasma