

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Melasma merupakan kelainan pigmentasi kulit kronik berupa bercak hiperpigmentasi bilateral simetris dengan ukuran bervariasi pada area terpajan UV terutama wajah.¹⁻⁴ Melasma sering ditemukan pada perempuan usia reproduktif dengan tipe kulit Fitzpatrick III-VI di daerah tropis seperti Asia, Hispanik/Latin, dan Afrika dengan prevalensi 9-40%.¹⁻⁵ Tiga faktor utama yang berpengaruh terhadap terjadinya melasma yaitu: predisposisi genetik, paparan sinar UV, dan hormonal.^{3,6}

Patogenesis melasma saat ini diduga tidak hanya berkaitan dengan melanosit, namun merupakan interaksi kompleks antara melanosit dan keratinosit epidermal serta fibroblas dermal dan sel endotel vaskular. Interaksi ini akan meningkatkan aktivasi berbagai jalur melanogenesis, aktivasi sel mast, solar elastosis, dan vaskularisasi, serta menyebabkan perubahan membran basal yang mengakibatkan terjadinya agregasi melanosom dan melanin dalam epidermis dan dermis.^{4,7} Pembaruan ini penting dalam strategi terapi melasma sehingga tidak hanya berpusat pada penurunan sintesis melanin dan penghilangan melanin dari epidermis.^{4,8}

Terapi lini pertama melasma meliputi fotoproteksi dan terapi topikal termasuk hidrokuinon, asam azeleat, asam askorbat, asam kojic, asam traneksamat, sisteamin, kortikosteroid, arbutin, tretinoin, dan kombinasinya.^{2,4,5,9} Pemberian terapi topikal terutama diindikasikan untuk melasma tipe epidermal.^{2,5} Terapi lini kedua dan ketiga melasma meliputi *microneedling*, *peeling* mekanik dan kimia, terapi laser dan sinar, *platelet-rich plasma* (PRP), serta obat sistemik baik oral maupun

injeksi seperti asam traneksamat, glutation, peptida L-sistein, antioksidan, melatonin, ekstrak herbal, dan lainnya.^{2,4,5,10}

Terapi baku emas melasma saat ini yaitu hidrokuinon topikal dengan kadar 2-4%, baik monoterapi maupun kombinasi.^{2,5,11-13} *Triple combination creams* (TCC) atau formula Kligman merupakan kombinasi hidrokuinon, retinoid, dan steroid, yang bekerja pada melanosit dengan menghambat aktivasi tirosinase sehingga menurunkan melanogenesis dan pada keratinosit dengan meningkatkan aktivitas *turnover* keratinosit.^{2,4,11,13} Efek depigmentasi hidrokuinon maupun TCC akan terlihat setelah 5-8 minggu terapi.^{8,14} Efek samping penggunaan hidrokuinon berupa dermatitis kontak iritan dan alergi, maupun okronosis eksogen jika diberikan dalam jangka panjang. Kandungan TCC lainnya dapat menyebabkan efek samping berupa *confetti-like leukoderma*, eritema, dan telangiectasis. Pemberian hidrokuinon maupun TCC tidak disarankan untuk ibu hamil dan menyusui.^{5,8,15,16}

Angka kekambuhan melasma pada pemberian hidrokuinon monoterapi maupun kombinasi cukup tinggi, dengan resolusi yang tidak tuntas, biaya terapi yang mahal, serta kejadian efek samping obat yang tinggi sehingga membuat banyak peneliti mencari agen depigmentasi baru, salah satunya metformin.^{4,5,11,15} Metformin merupakan obat diabetes melitus tipe 2, yang apabila diberikan secara topikal memberikan efek depigmentasi kulit.^{7,10-12} Metformin topikal yang telah diujikan pada melasma umumnya berupa losio atau krim.^{11,12,17,20} Metformin bekerja pada melanosit dengan menurunkan kadar *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP), menghambat diasilgliserol (DAG) dan ikatan protein kinase C (PKC)- β ke melanosom sehingga menghambat melanogenesis, serta pada keratinosit memiliki efek antiinflamasi dan sitoprotektif terhadap UV.^{21,22} Lehraiki, dkk. melaporkan adanya efek antimelanogenesis dari solusi metformin 30%

pada sel epidermis rekonstruktif dan spesimen kulit biopsi manusia. Hasil penelitian Kurniadi, dkk. mendukung adanya efek inhibitor melanogenesis yang diinduksi NB-UVB dari solusi metformin 30%.²³ Efek samping akibat penggunaan metformin topikal belum pernah dilaporkan dan aman diberikan pada ibu hamil dan menyusui.²⁴

Penilaian derajat keparahan dan evaluasi terapi melasma secara subyektif menggunakan *Melasma Area and Severity Index* (MASI). Skor MASI memiliki reabilitas dan validitas yang baik dalam penelitian klinis melasma.^{2,25} Efek samping yang diteliti berupa reaksi iritan seperti eritema, skuama, serta rasa terbakar.^{11,12,20} Penelitian Shokier, dkk. (2023) mendapatkan penurunan skor MASI sekitar 16% setelah pemberian losio metformin 30% selama 2 bulan tanpa adanya efek samping.²⁰ Penelitian Channakeshavaiah, dkk. (2019) selama 8 minggu mendapatkan penurunan skor MASI sekitar 14% setelah pemberian losio metformin 30% dan sekitar 19% setelah pemberian TCC. Efek samping hanya ditemukan pada 15% kelompok yang mendapat TCC.¹² Penelitian AboAlsoud, dkk. (2022) selama 8 minggu mendapatkan penurunan skor MASI sekitar 55% setelah pemberian krim metformin 30% dan sekitar 53% setelah pemberian TCC. Efek samping hanya ditemukan pada 20% kelompok yang mendapat TCC.¹¹ Penelitian Hussain, dkk. (2024) mendapatkan penurunan skor MASI sekitar 60% setelah pemberian krim metformin 30% dan sekitar 55% setelah pemberian krim hidrokuinon 4%.²⁶ Penggunaan metformin topikal pada melasma diharapkan mampu menjadi terapi alternatif tanpa efek samping dengan efektivitas yang setara terapi standar. Penelitian meta-analisis mengenai metformin topikal pada melasma masih sedikit sehingga menjadi dasar penelitian untuk menilai efektivitas dan keamanan metformin topikal sebagai terapi agen depigmentasi pada pasien melasma.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah umum disusun berdasarkan latar belakang di atas sebagai berikut:
Bagaimana efektivitas dan keamanan metformin topikal sebagai agen depigmentasi dibandingkan dengan krim hidrokuinon atau TCC pada pasien melasma terhadap skor MASI?

Rumusan masalah umum di atas dirinci lebih lanjut menjadi rumusan masalah khusus sebagai berikut:

1. Bagaimana perbedaan skor MASI sebelum dan sesudah pemberian metformin topikal pada pasien melasma?
2. Bagaimana perbedaan skor MASI sebelum dan sesudah pemberian krim hidrokuinon atau TCC pada pasien melasma?
3. Bagaimana perbedaan penurunan skor MASI antara kelompok yang diberikan metformin topikal dibandingkan dengan kelompok yang diberikan krim hidrokuinon atau TCC pada pasien melasma?
4. Bagaimana perbedaan kejadian efek samping antara kelompok yang diberikan metformin topikal dibandingkan dengan kelompok yang diberikan TCC pada pasien melasma?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini memiliki tujuan umum untuk menganalisis efektivitas dan keamanan metformin topikal sebagai agen depigmentasi pada pasien melasma berdasarkan skor MASI dan kejadian efek samping.

1.3.2. Tujuan Khusus

Terdapat 4 tujuan khusus yang dikembangkan dari tujuan umum di atas, yaitu secara kuantitatif dan kualitatif menganalisis:

1. Perbedaan skor MASI sebelum dan sesudah pemberian metformin topikal pada pasien melasma.
2. Perbedaan skor MASI sebelum dan sesudah pemberian TCC pada pasien melasma.
3. Perbedaan penurunan skor MASI antara kelompok yang diberikan metformin topikal dibandingkan dengan kelompok yang diberikan TCC pada pasien melasma.
4. Perbedaan kejadian efek samping antara kelompok yang diberikan metformin topikal dibandingkan dengan kelompok yang diberikan TCC pada pasien melasma.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Hasil dari penelitian ini diharapkan bermanfaat dalam menambah ilmu pengetahuan tentang efektivitas dan keamanan pemberian metformin topikal sebagai agen depigmentasi pada pasien melasma, serta dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian klinis selanjutnya.

1.4.2. Pelayanan Kesehatan

Hasil dari penelitian ini diharapkan bermanfaat sebagai masukan dan acuan dalam pemberian informasi edukasi kesehatan bagi para klinisi tentang efektivitas dan keamanan pemberian metformin topikal sebagai agen depigmentasi pada pasien melasma. Pemberian metformin topikal diharapkan memberikan efektivitas yang baik dalam penelitian ini, sehingga

dapat digunakan sebagai terapi alternatif dalam penatalaksanaan pasien melasma sesuai dengan kaidah ilmiah.

1.4.3. Masyarakat

Hasil dari penelitian ini diharapkan bermanfaat sebagai informasi bagi masyarakat mengenai efektivitas dan keamanan metformin topikal sebagai agen depigmentasi pada pasien melasma dengan harga yang terjangkau dan bahan yang mudah didapat.

1.5. Keaslian Penelitian

Pencarian literatur dilakukan secara *online* dari *Scopus*, *PubMed-MEDLINE*, *Cochrane library*, *EBSCOhost*, *Springer Link*, *Cambridge Core*, *ProQuest*, *Elsevier Clinical Key*, *Web of Science Master Journal List by Clarivate*, *ClinicalTrials.gov*, *World Health Organization (WHO) international clinical trials registry*, dan *Google Scholar*, maupun *hand searching* dari jurnal dan perpustakaan di Indonesia sampai dengan 6 Desember 2023 ditemukan 2 publikasi terkait tinjauan sistematis terkait efektivitas metformin topikal pada pasien melasma, dan belum ada meta-analisis terhadap skor MASI dan kejadian efek samping.

Publikasi tinjauan sistematis dan meta-analisis yang berhubungan dengan efektivitas metformin topikal pada pasien melasma seperti dapat dilihat pada tabel 1 berikut:

Tabel 1. Keaslian penelitian

Nama Peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian	Jenis Artikel jurnal	Kriteria Eligibilitas	Sumber Jurnal	Parameter penilaian	Hasil	Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan
Raza S, Al-Niaimi F, Ali FR. A Systemic review of the uses of metformin in dermatology. <i>Clin Exp Dermatol.</i> 2023 ²⁷	Tinjauan sistematis	Tinjauan sistematis terkait penggunaan metformin dalam dermatologi yang didapat dari PubMed dan MEDLINE	Jurnal <i>randomized clinical trials</i> (RCT) yang dipublikasi sejak 2007-2022 tentang penggunaan metformin dalam dermatologi	<ul style="list-style-type: none"> • Skor MASI 	Didapatkan skor MASI yang lebih rendah pada pasien melasma setelah mendapatkan metformin topikal dan TCC dibandingkan sebelumnya. Penurunan skor MASI antara kedua perlakuan tidak berbeda bermakna sehingga keduanya dianggap memiliki efektivitas yang hampir sama.	Penelitian ini berupa tinjauan sistematis tanpa meta-analisis dari beberapa jurnal RCT mengenai penggunaan metformin dalam dermatologi, hanya 1 jurnal mengenai pada melasma. Penelitian yang akan dilakukan juga meliputi meta-analisis terhadap efektivitas metformin topikal dibandingkan dengan TCC terhadap skor MASI dan kejadian efek samping antara kedua perlakuan.
Sarkar R, Handog EB, Das A, dkk. <i>Topical and</i>	Tinjauan sistematis	Tinjauan sistematis terkait terapi topikal dan sistemik melasma secara keseluruhan	Jurnal RCT yang dipublikasi hingga 4 Mei	<ul style="list-style-type: none"> • Skor MASI • Skor <i>modified</i> MASI (mMASI) 	Bukti yang ada masih kurang mendukung pemberian	Penelitian ini berupa tinjauan sistematis tanpa meta-analisis dari beberapa jurnal

Nama Peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian	Jenis Artikel jurnal	Kriteria Eligibilitas	Sumber Jurnal	Parameter penilaian	Hasil	Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan
<i>Systemic Therapies in Melasma: A Systematic Review. Indian Dermatol Online J. 2023</i> ²⁸		yang didapat dari PubMed dan EMBASE	2021 tentang terapi topikal dan sistemik pada melasma	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Patient Global Assessment (PGA)</i> • <i>Erythema index (EI)</i> • <i>Melanin index (MI)</i> 	metformin topikal sebagai monoterapi pada melasma.	RCT terkait terapi topikal dan sistemik pada melasma secara keseluruhan, tidak khusus mengenai metformin.

Berikut beberapa penelitian mengenai uji klinis penggunaan metformin topikal terhadap pasien melasma:

Tabel 2. Beberapa penelitian uji klinis mengenai penggunaan Metformin Topikal Pada Terapi Melasma

Nama Peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian	Metode Penelitian	Kriteria Eligibilitas	Parameter Penilaian	Hasil
Channakeshavaiah RB, Chandrappa NKA. <i>Topical metformin in the treatment of melasma: A preliminary clinical trial.</i> <i>Journal of Cosmetic Dermatology.</i> 2019 ¹²	<i>Randomized clinical trial</i> pada kelompok pasien melasma yang mendapat <i>losio</i> metformin 30% topikal (20 orang) dibandingkan dengan kelompok pasien melasma yang mendapat TCC (20 orang) selama 8 minggu	- Pasien usia lebih dari 18 tahun - Tanpa terapi topikal melasma min. 2 minggu - Tanpa terapi steroid sistemik min. 1 bulan - Tanpa prosedur kosmetik (laser, dermabrasi, peel) min. 3 bulan - Tidak sedang hamil, menyusui - Tidak menggunakan kontrasepsi oral - Tidak menggunakan fenitoin - Tidak memiliki disfungsi renal - Tidak alergi bahan uji - Tidak ada akne vulgaris atau rosacea	- Skor MASI pada minggu ke-0 dan 8 - <i>Global improvement scale</i> - <i>Subjective assessment score</i> - Efek samping	Terdapat penurunan skor MASI yang signifikan pada kedua grup perlakuan. Besar penurunan skor MASI setelah terapi pada kedua perlakuan hampir setara secara statistik. Kepuasan pasien tidak berbeda signifikan antara pasien yang mendapat metformin topikal dan TCC. Tidak didapatkan efek samping pada penggunaan metformin topikal.
Mapar MA, Hemmati AA, Namdari G. Comparing the <i>Efficacy of Topical Metformin and Placebo in the Treatment of Melasma: A Randomized, Double-blind, Clinical Trial.</i> <i>Journal of Pharmaceutical</i>	<i>Double-blind randomized clinical trial</i> pada kelompok pasien melasma yang mendapat krim metformin 15% topikal (30 orang) dibandingkan dengan kelompok pasien melasma yang mendapat	- Pasien wanita - Tidak sedang hamil, menyusui - Tanpa terapi topikal melasma min. 3 bulan - Tidak menggunakan terapi hormonal/ kontrasepsi oral - Tidak memiliki riwayat alergi obat - Dapat bekerja sama untuk kontrol rutin - <i>Glomerular filtration rate/GFR</i> di bawah 30 - Tidak ada atrofi atau telangiectasia pada lokasi melasma - Tidak mengonsumsi obat yang menyebabkan fotosensitivitas seperti	- Skor MASI - Kepuasan pasien - Parameter laboratorium (GDP, BUN, kreatinin, profil lipid)	Penggunaan metformin topikal 15% menurunkan skor MASI secara signifikan setelah penggunaan 3 bulan meskipun tidak berbeda bermakna secara statistik jika dibandingkan dengan plasebo.

Nama Peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian	Metode Penelitian	Kriteria Eligibilitas	Parameter Penilaian	Hasil
Research International. 2019 ¹⁷	plasebo (30 orang) dengan usia >18 tahun selama 12 minggu	tetrasiklin, spironolakton, fenitoin, karbamazepin		
AboAlsoud ES, Mohammed AK. <i>Safety and efficacy of topical metformin 30% cream versus triple combination cream (Kligman's formula) in treating melasma: A randomized controlled. Journal of Cosmetic Dermatology.</i> 2022 ¹¹	<i>Randomized clinical trial</i> pada kelompok pasien melasma yang mendapat krim metformin 30% topikal (20 orang) dibandingkan dengan kelompok pasien melasma yang mendapat TCC (20 orang) selama 8 minggu	- Pasien usia lebih dari 18 tahun - Tanpa terapi topikal dan sistemik melasma min. 1 bulan - Tanpa prosedur kosmetik (laser, dermabrasi, peel) min. 3 bulan - Tidak sedang hamil, menyusui - Tidak menggunakan kontrasepsi oral - Tidak memiliki disfungsi renal ataupun hati - Tidak alergi bahan uji (metformin/propilen glikol) - Tidak ada akne vulgaris atau rosacea yang aktif	- Skor MASI pada minggu ke-0 dan 8 - Kepuasan pasien - Efek samping	Terdapat penurunan skor MASI yang signifikan pada kedua grup perlakuan. Besar penurunan skor MASI setelah terapi pada kedua perlakuan hampir setara secara statistik. Kepuasan pasien tidak berbeda signifikan secara statistik antara pasien yang mendapat metformin topikal dan TCC. Tidak didapatkan efek samping signifikan pada kedua kelompok.
Shokier DAEA, Mohamed HF, Badria FAER, State AF. <i>Is Topical Metformin Effective in Treatment of Melasma?</i> The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2023 ²⁰	<i>Quasi- experimental (pre-post comparison)</i> pada 30 orang wanita melasma yang mendapat losio metformin 30% topikal selama 3 bulan tanpa kontrol	- Pasien melasma wanita berusia lebih dari 18 tahun - Tanpa terapi topikal melasma min. 14 hari - Tanpa prosedur kosmetik (laser, dermabrasi, peel) min. 3 bulan - Tidak sedang hamil, menyusui - Tidak menggunakan kontrasepsi - Tidak memiliki disfungsi renal - Tidak menderita penyakit kulit selain melasma - Tidak mengonsumsi fenitoin	Skor MASI	Penggunaan metformin topikal 30% menurunkan skor MASI yang signifikan secara statistik setelah penggunaan 1-3 bulan tanpa ditemukan adanya efek samping.