

**KARYA AKHIR**

**EFEKTIVITAS SOLUSIO METFORMIN SEBAGAI AGEN PENGHAMBAT  
MELANOGENESIS PADA KULIT: ANALISA KROMAMETER PADA  
MANUSIA**

***THE EFFECTIVITY OF METFORMIN SOLUTION AS A MELANOGENEIS  
INHIBITOR IN HUMAN: A CHROMAMETER ANALYSIS***

**IVAN KURNIADI**

**C115172001**



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM PASKA SARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**EFEKTIVITAS SOLUSIO METFORMIN SEBAGAI AGEN  
PENGHAMBAT MELANOGENESIS PADA KULIT: ANALISA  
KROMAMETER PADA MANUSIA**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

**IVAN KURNIADI**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN KULIT & KELAMIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

## LEMBAR PENGESAHAN THESIS

### EFEKTIVITAS SOLUSIO METFORMIN SEBAGAI AGEN PENGHAMBAT MELANOGENESIS PADA KULIT: ANALISA KROMAMETER PADA MANUSIA

Disusun dan diajukan oleh:

**IVAN KURNIADI**

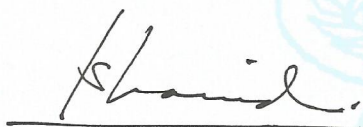
**Nomor Pokok: C115172001**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 18 Februari 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui**

Pembimbing Utama

Pembimbing Anggota

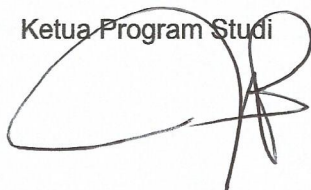


**dr. Asnawi Madjid, MARS, Sp.KK(K),  
FINSDV, FAADV**  
NIP: 19630704 199012 1 001



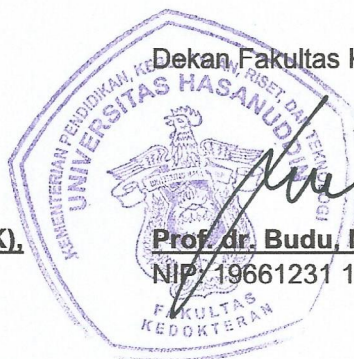
**Prof. Dr.dr. Farida Tabri, Sp.KK(K),  
FINSDV, FAADV**  
NIP: 19540128 198303 2 002

Ketua Program Studi



**Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K),  
FINSDV, FAADV**  
NIP: 19660213 199603 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran



**Prof. dr. Budu, M.Med.Ed, SpM(K), PhD**  
NIP: 19661231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ivan Kurniadi  
No. Stambuk : C115172001  
Program Studi : Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 Juni 2021

Yang menyatakan



Ivan Kurniadi

## PRAKATA

Segala hormat, puji, dan syukur bagi Allah Tritunggal atas seluruh berkat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis. Saya mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berperan selama saya menjalani program Pendidikan Dokter Spesialis I dan tesis ini.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan banyak terima kasih atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, kepada Ketua Program Studi Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV, kepada Dr. Asnawi Madjid, Sp.KK(K), MARS, FINS DV, FAADV selaku pembimbing 1 tesis saya, dan kepada Prof. Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing 2 tesis saya atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat serta masukan selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Saya juga hendak mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat Dr. dr. Arifin Seweng, MPH selaku pembimbing statistik/metode penelitian saya serta kepada penguji I dan penguji 2 tesis saya, Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD-KEMD dan Dr. Firdaus Hamid, PhD, atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan beliau sekalian dibalas berkah yang berlimpahan dari Tuhan Yang Maha Esa.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bimbingan dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan lancar, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi era globalisasi mendatang.

Terima kasih yang dalam kepada kedua orangtua saya; kepada ayah saya Wong Hendra Wjaya dan ibu saya Irina Kurniadi atas segala cinta, kasih sayang, doa,



dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat dari saya lahir hingga sekarang. Kupanjatkan doa kepada Sang Maha Kuasa agar mereka senantiasa dilimpahkan keberkahan, kesehatan, rezeki yang baik, dan kebaikan yang tak pernah putus. Kepada kedua adik saya, dr. Jonathan Kurnia Wijaya dan Christopher Kurnia Wijaya serta seluruh keluarga besar saya yang telah mendampingi saya serta memberikan semangat dan dukungan doa serta ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti dalam menyelesaikan pendidikan ini. Penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya juga saya berikan kepada calon istri saya dr. Nathania Sheryl Sutisna atas kasih sayang, pengorbanan, kesabaran, pengertian, kesetiaan, dukungan, dan doanya selama saya menjalani pendidikan ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa menghimpun segala kebaikan dan menyimpannya di tengah kita semua.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan pengertian teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terkhusus kepada sahabat-sahabat saya di "Avenger5", dr. Gede Putra Kartika Wijaya, dr. Dina Pebriany, dr. Rina Munirah Bulqini, dan dr. Amelia Soebyanto, anggota "6Champs" dr. Ayu Wulansari Bambang dan dr. Rosani Sri Camelia Nurdin, serta teman-teman sekalian atas segala perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini.

Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tapi telah membantu dalam proses pendidikan penulis dan telah menjadi inspirasi dan peajaran berharga bagi penulis. Doa terbaik terpanjatkan agar kiranya Tuhan Yang Maha Esa memberi balasan berkali-kali lipat untuk setiap amalan dan masukan dalam proses pendidikan ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita.

Makassar, 21 Juni 2021

**Ivan Kurniadi**

# EFEKTIVITAS SOLUSIO METFORMIN SEBAGAI AGEN PENGHAMBAT MELANOGENESIS PADA KULIT: ANALISA KROMAMETER PADA MANUSIA

Ivan Kurniadi, Asnawi Madjid, Farida Tabri, Arifin Seweng, Husaini Umar, Firdaus Hamid

**Pendahuluan:** Paparan kronik dan berulang sinar matahari dengan komponen utama ultraviolet B (UVB) akan menginduksi hiperpigmentasi kulit melalui stimulasi melanogenesis dengan berbagai manifestasi klinis seperti melasma dan lentigo. Hidrokuinon yang bekerja dengan menghambat enzim tirosinase merupakan terapi standar emas hiperpigmentasi. Namun, penggunaan jangka panjang hidrokuinon dikaitkan dengan berbagai efek samping. Metformin merupakan agen biguanid yang secara tradisional digunakan sebagai obat anti hiperglikemia yang oleh beberapa studi ditunjukkan memiliki efek inhibisi melanogenesis.

**Tujuan:** melihat efektivitas aplikasi topikal solusio metformin sebagai inhibitor melanogenesis pada pasien yang diinduksi NB-UVB.

**Metode:** Pria dan wanita sehat berusia 20-45 tahun dengan kulit Fitzpatrick tipe 4 dan 5 dimasukkan dalam penelitian ini. Setelah dosis eritematosa minimum (MED) dari setiap subjek diukur, Daavlin MED DosePatch® ditempelkan pada lengan kanan atas bagian dalam dengan lima lubang terbuka. Dan dilakukan analisis chroma meter® dilakukan pada setiap lubang untuk mendapatkan nilai baseline skor  $L^*$  (spektrum hitam-putih),  $a^*$  (spektrum merah-hijau),  $b^*$  (spektrum biru-kuning), dan *individual typology angle* (ITA, indikator warna kulit) yang diikuti dengan induksi UVB dengan dosis 2 MED. Setiap lubang kemudian dioleskan larutan metformin 15%, 30%, dan plasebo. Lubang 4 hanya diberi penyinaran UVB dan lubang 5 diberikan formula Kligman (kontrol positif). Perlakuan dilanjutkan selama tujuh hari dan skor  $L^*$ ,  $a^*$ , dan  $b^*$ , dan ITA dinilai kembali dan dibandingkan dengan uji ANOVA satu arah dan uji Post-hoc.

**Hasil:** sebanyak 35 subjek (34 wanita dan 1 pria) dengan rerata usia 32.3 tahun berpartisipasi dalam studi ini. Kelompok metformin 30% dan Kligman menunjukkan skor  $L^*$  yang lebih tinggi dibandingkan kontrol negatif ( $p < 0.05$ ). Kelompok metformin 30% menunjukkan nilai  $a$  yang lebih tinggi dibandingkan metformin 15% ( $p < 0.05$ ). Skor ITA paling tinggi ditunjukkan oleh kelompok formula Kligman dan paling rendah ditunjukkan oleh kelompok kontrol negatif (NB-UVB saja) namun tidak signifikan secara statistik ( $p > 0.05$ ).

**Kesimpulan:** Solusio metformin 30% berpotensi menjadi alternatif agen inhibitor melanogenesis yang diinduksi NB-UVB

**Kata kunci:** metformin, narrowband UVB, inhibisi melanogenesis

# THE EFFECTIVITY OF METFORMIN SOLUTION AS A MELANOGENEIS INHIBITOR IN HUMAN: A CHROMAMETER ANALYSIS

Ivan Kurniadi, Asnawi Madjid, Farida Tabri, Arifin Seweng, Husaini Umar, Firdaus Hamid

**Introduction:** Chronic sun exposure has been known to induce skin hyperpigmentation through stimulation of melanogenesis (mainly from ultraviolet B (UVB)) with various clinical manifestations such as melasma and lentigo. Hydroquinone which acts by inhibiting the tyrosinase enzyme is the gold standard therapy for hyperpigmentation. However, long-term use of hydroquinone is associated with various side effects. Metformin is a biguanide agent that is traditionally used as an anti-hyperglycemic drug which has been shown to have an inhibitory effect on melanogenesis.

**Objective:** To examine the effectiveness of the topical metformin solution application as a melanogenesis inhibitor in NB-UVB-induced patients.

**Methods:** Healthy men and women aged 20-45 years with Fitzpatrick skin types 4 and 5 were included in this study. After the minimum erythematous dose (MED) of each subject was measured, Daavlin MED DosePatch® was applied to the inner right upper arm with five open holes. A chroma meter® analysis was carried out on each hole to obtain a baseline score of L\* (black-and-white spectrum), a\* (red-green spectrum), b\* (blue-yellow spectrum), and individual typology angle (ITA, indicator of skin color) followed by UVB induction at a dose of 2 MED. Each hole was then irradiated with 15% and 30% metformin solution and placebo solution. Hole 4 was only given UVB irradiation and hole 5 was given Kligman's formula (positive control). The treatment was continued for seven days and the L\*, a\*, and b\* scores, and ITA were reassessed and compared with one-way ANOVA test and Post-hoc test.

**Result:** A total of 35 subjects (34 women and 1 man) with a mean age of 32.3 years participated in this study. The metformin 30% and Kligman groups showed higher L\* scores than the negative control ( $p < 0.05$ ). The 30% metformin group showed a higher a score than the 15% metformin group ( $p < 0.05$ ). The highest ITA score was indicated by the Kligman formula group and the lowest was indicated by the negative control group (NB-UVB only) but not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** metformin 30% solution is a potential alternative agent for inhibiting NB-UVB-induced melanogenesis

**Keywords:** metformin, narrowband UVB, melanogenesis inhibitor



# DAFTAR ISI

<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>v</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>vii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.5 Hipotesis Penelitian .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1 Pigmentasi Kulit.....	6
2.1.1 Peranan Melanosit.....	6
2.1.2 Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Melanogenesis .....	7
2.1.3 Biosintesis Melanin .....	9
2.2 Efek Sinar Ultraviolet Terhadap Pigmentasi Kulit .....	11
2.3 Efek Antimelanogenesis Metformin .....	12
2.3.1 Definisi.....	12
2.3.2 Cara Kerja .....	13
2.3.3 Metabolisme, Eksresi, dan Dosis Maksimal.....	14
2.3.4 Profil Keamanan .....	14
2.4 <i>Chroma meter</i> .....	15
2.5 Kerangka Teori.....	17
2.6 Kerangka Konsep.....	18

<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>19</b>
3.1 Rancangan Penelitian .....	19
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	19
3.2.1 Tempat Penelitian.....	19
3.2.2 Waktu Penelitian.....	19
3.3 Populasi Penelitian.....	19
3.3.1 Populasi Target .....	19
3.3.1 Populasi Terjangkau.....	19
3.4 Sampel Penelitian .....	20
3.4.1. Ukuran Sampel.....	20
3.4.2 Kriteria inklusi dan eksklusi.....	20
3.5 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional .....	21
3.5.1 Identifikasi Variabel .....	21
3.5.2 Definisi Operasional .....	21
3.6 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....	23
3.7 Prosedur Penelitian .....	23
3.7.1 Persiapan .....	23
3.7.2 Rekrutmen Subjek.....	23
3.7.3 Teknik Pelaksanaan .....	24
3.7.4 Pengukuran <i>Chroma meter</i> .....	25
3.7.5 Penentuan MED .....	26
3.8 Bahan Penelitian .....	27
3.9 Pengolahan dan Analisis Data .....	27
3.10 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik ( <i>Ethical Clearance</i> ).....	27
3.11 Alur Penelitian .....	28
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>29</b>
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	29
4.2 Hasil Pengukuran Skor L* .....	29
4.3 Hasil Pengukuran Skor b.....	31
4.4 Hasil Pengukuran Skor ITA.....	32
4.5 Hasil Pengukuran Nilai a .....	33

4.6	Hasil Pengukuran $\Delta E$ .....	34
<b>BAB V DISKUSI .....</b>		<b>36</b>
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>		<b>40</b>
6.1	Kesimpulan.....	40
6.2	Saran.....	40
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>		<b>41</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>47</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1. Berbagai jalur yang menginduksi melanogenesis.....</b>	<b>9</b>
<b>Gambar 2. Biogenesis eumelanin dan feomelanin.....</b>	<b>11</b>
<b>Gambar 3. Kerangka Teori.....</b>	<b>17</b>
<b>Gambar 4. Kerangka Konsep .....</b>	<b>18</b>
<b>Gambar 5. Alur penelitian.....</b>	<b>28</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi kulit berdasarkan skor ITA .....	16
Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian .....	29
Tabel 3. Perbandingan skor L* sebelum dan 7 hari sesudah iradiasi NB-UVB.	30
Tabel 4. Skor b setiap kelompok.....	31
Tabel 5. Skor ITA setiap kelompok .....	32
Tabel 6. Skor a setiap kelompok.....	33
Tabel 7. Nilai $\Delta E$ setiap kelompok.....	35

## LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil uji LSD nilai $L^*$ antar kelompok .....	47
Lampiran 2. Hasil uji LSD nilai $b$ antar kelompok.....	47
Lampiran 3. Hasil uji LSD nilai $a$ antar kelompok.....	47
Lampiran 4. Hasil uji LSD nilai $\Delta E$ antar kelompok .....	47

## DAFTAR SINGKATAN

<i>cAMP response element</i>	CREB
<i>Cyclic adenosine monophosphate</i>	cAMP
<i>Delayed tanning</i>	DT
<i>Deoxyribonucleic acid</i>	DNA
<i>DHI-2-carboxylic acid</i>	DHICA
<i>Dihydroxyindole</i>	DHI
<i>Dopachrome tautomerase</i>	DCT
<i>Individual typology angle</i>	ITA
<i>Melanocortin-1 receptor</i>	MC1-R
<i>Melanocyte-stimulating hormone</i>	MSH
<i>Microphthalmia-associated transcription factor</i>	MITF
<i>Narrowband UV-B</i>	NB-UVB
<i>Proopiomelanocortin</i>	POMC
<i>Protein kinase A</i>	PKA
<i>Protein kinase C <math>\beta</math></i>	PKC- $\beta$
<i>Stem cell factor</i>	SCF
<i>Tyrosine-related protein</i>	TRP
Ultraviolet	UV



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Radiasi elektromagnetik yang dihasilkan oleh sinar matahari tersusun atas panjang gelombang yang bervariasi, antara lain cahaya tampak (*visible light*), inframerah, dan ultraviolet (UV). Pada sinar UV, hanya spektrum dengan panjang gelombang yang lebih panjang yang bisa mencapai bumi, yaitu UV-A (315 nm-400 nm) dan UV-B (280 nm-315 nm) (Sklar dkk., 2013). *Narrowband* UV-B (NB-UVB) merupakan UV-B dengan panjang gelombang yang lebih spesifik (311-313 nm) dan diketahui dapat menginduksi pigmentasi dengan puncak pada hari ketiga sampai keenam (Sklar dkk., 2013). Karena efek pigmentasi yang ditimbulkan, sinar NB-UVB dapat digunakan untuk meneliti efektivitas agen pemutih kulit (De Dormael dkk., 2019, Duteil dkk., 2017).

Paparan kronik dan berulang sinar matahari akan menginduksi hiperpigmentasi kulit melalui peningkatan produksi melanin oleh melanosit yang kemudian akan ditransfer ke keratinosit pada epidermis. Hal ini merupakan respon fisiologis dari tubuh sebagai mekanisme proteksi terhadap kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan akumulasi mutasi (Maddodi dkk., 2012). Manifestasi klinis nyata dari proses ini adalah berbagai kelainan hiperpigmentasi seperti lentigo solaris dan melasma (Bastiaens dkk., 2004, Plensdorf dkk., 2017).

Kondisi hiperpigmentasi dapat memberikan dampak buruk pada aspek kosmetik yang menyebabkan menurunnya kualitas hidup dan emosional

(Vashi dan Kundu, 2013). Sebuah studi pada lebih dari 400 responden menunjukkan kelainan hiperpigmentasi menyebabkan efek *dermatologic life quality index* (DLQI) yang signifikan pada 23.8% pasien dan efek DLQI ringan sampai sedang pada 57.1% pasien (Maymone dkk., 2017).

*Chroma meter*® merupakan alat untuk mengukur warna kulit secara objektif dengan menggunakan sistem  $L^*a^*b^*$  (Clarys dkk., 2000). Parameter  $L^*$  merepresentasikan kecerahan warna (nilai 100 untuk warna putih dan 0 untuk hitam),  $a^*$  merepresentasikan spektrum merah-hijau (+60 untuk warna merah dan -60 untuk warna hijau), dan  $b^*$  mengekspresikan spektrum warna kuning-biru (+60 untuk kuning dan -60 untuk biru) (Clarys dkk., 2000). Dengan menggunakan parameter-parameter ini, skor *Individual Typology Angle* (ITA), yaitu suatu pendekatan untuk mengklasifikasikan tipe kulit dapat diperoleh, dimana skor ITA yang makin tinggi dapat diinterpretasikan sebagai makin mendekati tipe kulit Fitzpatrick 1 (Del Bino dan Bernerd, 2013). Selain skor ITA, dengan menggunakan parameter  $L^*$ ,  $a^*$ , dan  $b^*$ , nilai  $\Delta E$  dapat dihitung, dimana nilai  $\Delta E$  lebih dari 0.7 menunjukkan perbedaan warna yang dapat dideteksi oleh mata telanjang (De Dormael dkk., 2019).

Modalitas yang paling sering digunakan dalam tatalaksana hiperpigmentasi adalah terapi topikal dengan target utama enzim yang terlibat dalam melanogenesis di melanosit, yaitu tirosinase. Pada proses ini, tirosinase mengkonversi L-tirosinase menjadi L-DOPA dan dengan demikian bertindak sebagai enzim yang membatasi laju produksi melanin (*rate-limiting enzyme*) (Vashi dan Kundu, 2013). Namun, sejauh ini pilihan terapi yang tersedia masih kurang memuaskan, tidak tuntas dalam membersihkan lesi, dan memiliki tingkat relaps yang cukup tinggi. Hidrokuinon masih merupakan

terapi standar emas hiperpigmentasi yang telah digunakan selama lebih dari 50 tahun (Vashi dan Kundu, 2013). Efektivitas hidrokuinon masih lebih baik dibandingkan plasebo, asam askorbat, asam kojat, asam azaleat, dan niasinamid (Sarma dkk., 2017). Namun, penggunaan jangka panjang hidrokuinon dapat menyebabkan berbagai efek samping dan potensi karsinogenik. Dengan demikian, diperlukan agen baru dengan efektivitas minimal setara hidrokuinon dengan profil keamanan yang lebih baik (Sardana dan Ghunawat, 2015).

Metformin merupakan salah satu agen dalam golongan biguanid yang secara tradisional digunakan sebagai obat anti hiperglikemia (Kennedy dan Masharani, 2014). Selain itu, berbagai studi telah menunjukkan potensi metformin dalam berbagai kondisi lain, seperti sindrom polikistik ovarium (Lashen, 2010), obesitas (Seifarth dkk., 2013), melanoma (Jaune dan Rocchi, 2018), termasuk potensinya sebagai agen depigmentasi (Lehraiki dkk., 2014). Peran metformin sebagai agen depigmentasi didasari oleh kemampuan metformin dalam menghambat *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) (Miller dkk., 2013) yang merupakan mediator utama dalam jalur melanogenesis. Inhibisi cAMP akan menurunkan ekspresi gen *Microphthalmia-associated transcription factor* (MITF); sebuah gen yang disebut *master gene* karena peran sentralnya dalam regulasi berbagai enzim kunci melanogenesis (Ostrowski dan Fisher, 2019). Sebuah studi menunjukkan solusi metformin dalam konsentrasi 30% terbukti efektif sebagai agen antimelanogenesis pada ekor tikus, sel epidermis rekonstitutif manusia, dan spesimen kulit biopsi manusia (Lehraiki dkk., 2014). Selain itu, sebagai obat yang telah lama

digunakan, metformin memiliki profil keamanan yang baik dengan efek samping yang minimal (Bray GA dkk., 2012).

Namun, sejauh ini belum terdapat data klinis pada manusia untuk mengkonfirmasi peran metformin sebagai inhibitor melanogenesis. Selain itu, meskipun penggunaan sistemik metformin telah lama digunakan, belum ada studi yang mempelajari efek metformin terhadap pigmentasi pada subjek yang menerima metformin sistemik. Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk melihat efektivitas aplikasi topikal solusio metformin sebagai inhibitor melanogenesis pada pasien yang diinduksi NB-UVB.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah di atas, maka rumusan masalah adalah

1. Apakah pemberian solusio metformin 15% efektif untuk menghambat melanogenesis yang diinduksi NB-UVB?
2. Apakah pemberian solusio metformin 30% efektif untuk menghambat melanogenesis yang diinduksi NB-UVB?
3. Apakah pemberian solusio metformin 30% lebih efektif dibandingkan solusio metformin 15% dalam menghambat melanogenesis yang diinduksi NB-UVB?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui efektivitas solusio metformin 15% dan 30% dalam menghambat melanogenesis yang diinduksi NB-UVB.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui efektivitas pemberian solusi metformin 15% dalam menghambat melanogenesis yang diinduksi NB-UVB
2. Mengetahui efektivitas pemberian solusi metformin 30% dalam menghambat melanogenesis yang diinduksi NB-UVB
3. Membandingkan efektivitas solusi metformin 15% dan 30% dalam menghambat melanogenesis yang diinduksi NB-UVB

### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Menambah wawasan di bidang ilmu kesehatan kulit dan kelamin khususnya mengenai efektivitas solusi metformin dalam menghambat melanogenesis yang diinduksi NB-UVB.
2. Sebagai bahan perbandingan penelitian di masa yang akan datang.

### **1.5 Hipotesis Penelitian**

1. Solusio metformin 15% efektif dalam menghambat melanogenesis yang diinduksi NB-UVB pada hari ketujuh paska induksi NB-UVB.
2. Solusio metformin 30% efektif dalam menghambat melanogenesis yang diinduksi NB-UVB pada hari ketujuh paska induksi NB-UVB.
3. Solusio metformin 30% lebih efektif dibandingkan 15% dalam menghambat melanogenesis yang diinduksi NB-UVB pada hari ketujuh paska induksi NB-UVB.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Pigmentasi Kulit**

##### **2.1.1 Peranan Melanosit**

Melanosit adalah sel dalam lapisan basal epidermis, bulbus rambut, selubung akar luar folikel rambut yang berfungsi dalam sintesis dan transfer melanin ke keratinosit. Melanin disintesis di dalam sebuah organel yang disebut melanosom, dimana biogenesis dan pergerakannya berperan sangat penting dalam pigmentasi kulit (Ostrowski dan Fisher, 2019). Di epidermis, melanosit berinteraksi dengan 30 sampai 40 keratinosit melalui dendrit sehingga proses transfer melanosom ke sitoplasma keratinosit dapat terjadi (Videira dkk., 2013). Terdapat dua jenis melanin, yaitu eumelanin (hitam coklat) dan feomelanin (kuning oranye) (Ostrowski dan Fisher, 2019).

Aktivitas intrinsik melanosit dan interaksinya dengan keratinosit, dan bukan densitasnya, adalah faktor utama yang mempengaruhi warna kulit, karena jumlah melanosit pada populasi yang berbeda ras dan warna kulit hampir sama. Faktor utama yang berperan adalah jumlah dan kualitas melanin yang sangat ditentukan oleh jumlah, ukuran, distribusi dan fungsi melanosom (Ostrowski dan Fisher, 2019, Sardana dan Ghunawat, 2015). Faktor tambahan yang turut berpengaruh adalah laju degradasi melanosom setelah mereka ditransfer ke keratinosit (Sardana dan Ghunawat, 2015). Pada orang berkulit lebih putih, melanosom lebih kecil dan letaknya terkelompok dalam lisosom. Degradasi melanosom terjadi pada *mid-zone*

stratum spinosum. Pada orang berkulit gelap, melanosom lebih besar dan tersebar di keratinosit. Selain itu, proses degradasinya juga lebih lambat sehingga menimbulkan warna kulit yang lebih gelap (Bologna dan Pawelek, 1988).

### **2.1.2 Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Melanogenesis**

Proses melanogenesis diatur oleh interaksi yang kompleks antara aktivitas berbagai enzim yang terlibat dalam jalur biosintesis dan aktivitas berbagai protein seperti protein P dan protein lainnya yang menjaga stabilitas tirosinase, seperti *tyrosine-related protein 1* (TRP1). Aktivitas protein ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti *melanocyte-stimulating hormone* (MSH) dan sinar UV (Sardana dan Ghunawat, 2015).

Paparan sinar UV diketahui memiliki efek induksi pada ekspresi gen *proopiomelanocortin* (POMC) yang mengakibatkan peningkatan produksi hormon adrenokortikotropik, endorfin- $\beta$ , dan tiga jenis *melanocyte-stimulating hormone* (MSH), yaitu  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$ ; dimana pada manusia,  $\alpha$ -MSH merupakan bentuk yang paling aktif secara biologis (Slominski dkk., 2013, Sardana dan Ghunawat, 2015).

Interaksi  $\alpha$ -MSH dengan *melanocortin-1 receptor* (MC1-R) akan mengaktifkan enzim *adenylate cyclase*, meningkatkan *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) intraseluler, dan mengaktifkan *protein kinase A* (PKA). Aktivasi PKA menyebabkan fosforilasi *cAMP response element* (CREB) yang bertindak sebagai faktor transkripsi pada gen *microphthalmia-associated transcription factor* (MITF) (Videira dkk., 2013, Ostrowski dan Fisher, 2019).

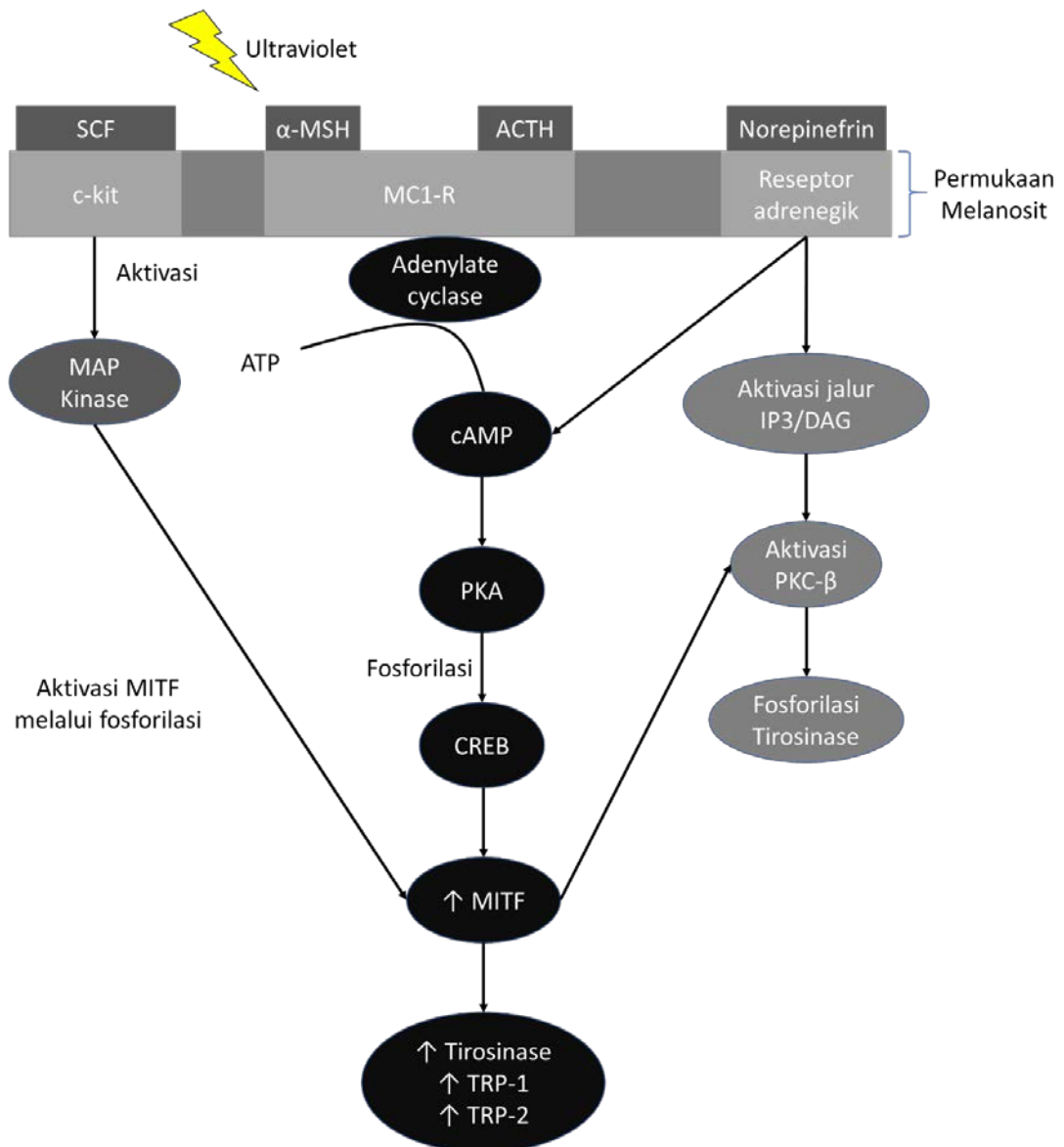


Aktivasi gen MITF meregulasi ekspresi enzim yang mempromosikan melanogenesis, antara lain tirosinase, TRP1, TRP2, gp100/Pmel17 (protein matriks melanosom), dan protein Rab27a (berperan penting dalam transport melanosom) (Sardana dan Ghunawat, 2015, Videira dkk., 2013).

Selain  $\alpha$ -MSH, protein agouti juga merupakan ligan MC1-R, dimana protein ini adalah antagonis MC1-R yang bertindak sebagai kompetitor  $\alpha$ -MSH sehingga menstimulasi feomelanogenesis (Videira dkk., 2013).

Meskipun jalur POMC/MC1-R/cAMP merupakan jalur utama melanogenesis, terdapat beberapa jalur alternatif lain yaitu *inositol triphosphate/diacylglycerol* (IP3/DAG) yang bersifat dependen terhadap protein kinase C  $\beta$  (PKC- $\beta$ ), estrogen/cAMP, dan *stem cell factor* (SCF)/c-kit. Jalur IP3/DAG dapat diaktivasi oleh norepinefrin yang mengikat reseptor  $\alpha$ 1 adrenergik dan ACTH yang mengikat MC1-R. Selanjutnya, ketika PKC- $\beta$  diaktifkan oleh DAG, akan memfosforilasi tirosinase dan menginduksi melanogenesis (Videira dkk., 2013). Sementara itu, jalur estrogen/cAMP diaktifkan ketika estrogen menempati reseptor estrogen pada melanosit dan mengaktifkan cAMP yang selanjutnya akan menempuh jalur serupa dengan jalur POMC/MC1-R/cAMP, yaitu melalui aktivasi PKA, fosforilasi CREB, dan transkripsi gen MITF (Lee, 2015). Jalur SCF/c-kit aktif ketika SCF, yang diproduksi oleh keratinosit sebagai respon terhadap UV, menempati reseptor c-kit yang terletak pada melanosit. Hal ini akan menyebabkan aktifnya MITF yang meregulasi berbagai enzim pigmentasi (Videira dkk., 2013).

Gambar 1 memberi ilustrasi mengenai jalur melanogenesis yang telah diketahui. Jalur POMC/MC1-R/cAMP merupakan jalur utama melanogenesis.



Gambar 1. Berbagai jalur yang menginduksi melanogenesis

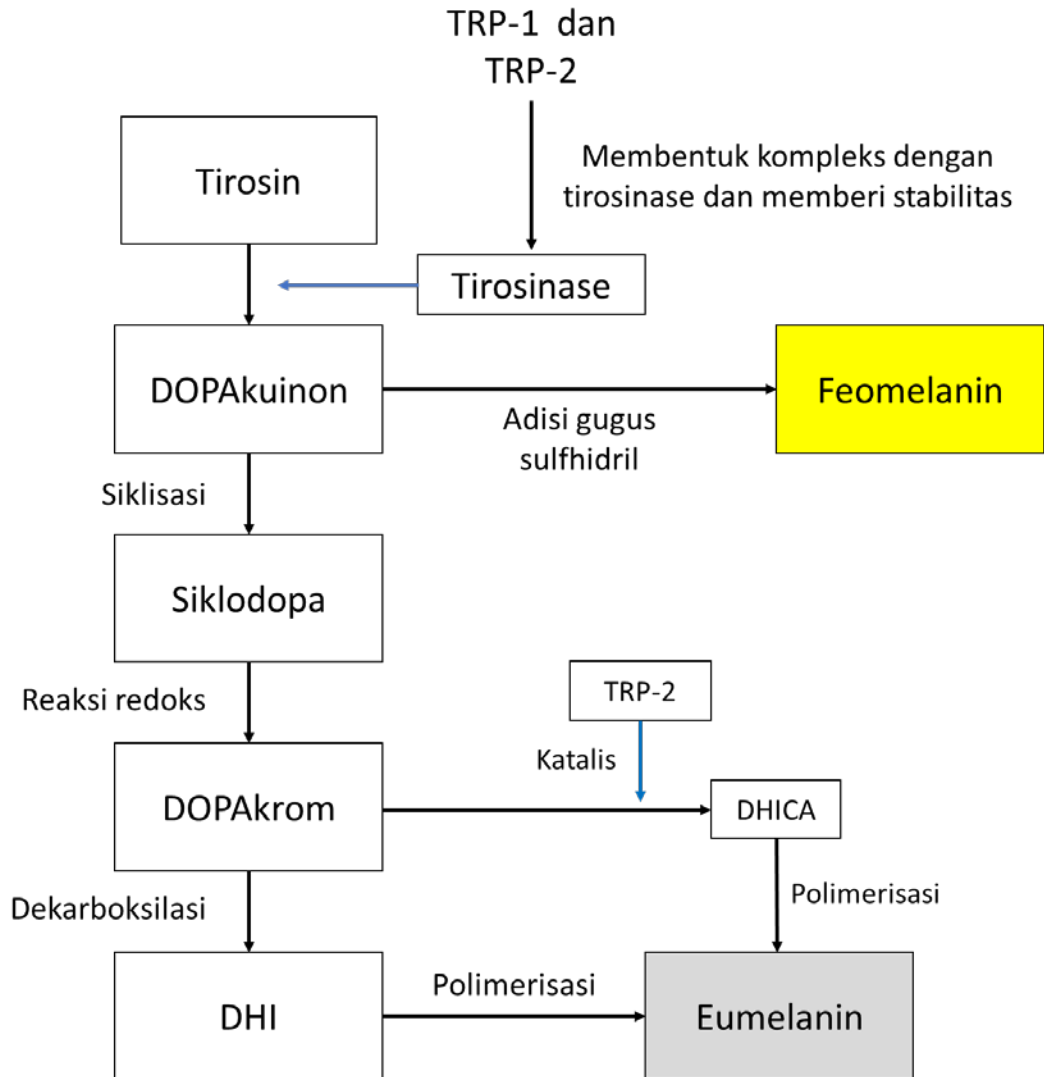
### 2.1.3 Biosintesis Melanin

Bahan baku utama sintesis melanin, baik eumelanin maupun feomelanin, adalah asam amino tirosin. Tirosin akan dioksidasi menjadi dopakuinon oleh enzim tirosinase. Selain itu, terdapat dua jenis protein yang memiliki homologi dengan tirosinase, yaitu TRP1 dan TRP2, dimana TRP2 disebut juga *dopachrome tautomerase/DCT* (Sardana dan Ghunawat, 2015, Ostrowski dan Fisher, 2019). TRP1 dan TRP2 membentuk kompleks dengan

tirosinase dan telah ditunjukkan memberikan stabilitas kepada tirosinase (Ostrowski dan Fisher, 2019). Dari dopakuinon inilah akan terbentuk eumelanin dan feomelanin melalui dua jalur yang berbeda.

Pada eumelanogenesis, dopakuinon akan mengalami siklisasi spontan untuk membentuk siklodopa. Selanjutnya, siklodopa akan mengalami reaksi redoks dengan dopakuinon untuk menghasilkan dopakrom dan dopa. Dopakrom akan secara spontan mengalami dekarboksilasi untuk membentuk *5,6-dihydroxyindole* (DHI) yang berwarna gelap dan *DHI-2-carboxylic acid* (DHICA) yang berwarna lebih terang. Konversi dopakrom menjadi DHICA memerlukan TRP2 sebagai katalis sedangkan konversi ke DHI tidak memerlukan katalis. Hal ini menyebabkan pembentukan DHI lebih cepat dibandingkan DHICA sehingga mayoritas produk konversi dopakrom adalah DHI. Eumelanin adalah hasil dari oksidasi dan polimerisasi DHI dan DHICA (Ostrowski dan Fisher, 2019, Sardana dan Ghunawat, 2015).

Sementara itu, feomelanogenesis diawali dengan adisi gugus sulfhidril ke dopakuinon yang telah terbentuk, dengan sistein sebagai sumber utama dari sulfhidril. Hasil dari adisi ini adalah pembentukan 5-S-sisteinaldopa dan 2-S-sisteinaldopa, dimana kedua senyawa sisteinaldopa ini akan mengalami reaksi redoks dengan dopakuinon untuk membentuk sisteinaldopakuinon. Oksidasi dan siklisasi sisteinaldopakuinon kemudian diikuti dengan dehidrasi, penataan ulang, dan dekarboksilasi untuk membentuk benzotiazol intermediet yang kemudian akan mengalami polimerisasi dan berakhir pada pembentukan feomelanin (Ostrowski dan Fisher, 2019).



Gambar 2. Biogenesis eumelanin dan feomelanin

## 2.2 Efek Sinar Ultraviolet Terhadap Pigmentasi Kulit

Radiasi elektromagnet yang dilepaskan oleh matahari tersusun oleh gelombang dengan panjang gelombang yang berbeda-beda. Dari semua panjang gelombang ini, hanya beberapa yang dapat menembus lapisan ozon untuk mencapai bumi, yaitu sinar ultraviolet (280-400 nm), cahaya tampak / *visible light* (400-760 nm), dan infra merah (760 nm- 1 mm). Pada rentang panjang gelombang sinar ultraviolet, hanya spektrum dengan panjang gelombang yang tinggi, yaitu ultraviolet B (UVB) dengan panjang gelombang

280 nm-315 nm dan ultraviolet A (UVA) dengan panjang gelombang 315 nm-400 nm, yang dapat sampai ke permukaan bumi (Diffey, 2002).

Efek akut paparan sinar UV mencakup eritema, *pigment darkening*, *delayed tanning* (DT), penebalan epidermis, dan sintesis vitamin D. Dalam kasus paparan UVB, pigmentasi yang terjadi adalah DT yang didahului oleh eritema dengan puncak terjadi antara hari ke 3-6 sebelum kembali ke nilai dasar dalam waktu satu bulan (Sklar dkk., 2013).

Pigmentasi ini didasari oleh aktivasi protein 53 (p53) yang meningkatkan gen yang mengkode POMC. Polipeptida prekursor POMC diproses menjadi beberapa produk bioaktif seperti  $\alpha$ -MSH, ACTH, dan endorfin. Setelah itu,  $\alpha$ -MSH akan mengikat M1CR pada melanosit dan mengaktifasi produksi melanin, yang secara klinis tampak sebagai DT (Maddodi dkk., 2012).

Panjang gelombang 300-360 nm ditemukan dapat melakukan penetrasi sampai ke lapisan basal epidermis, dimana mayoritas melanosit terletak, dan diabsorpsi oleh melanin (Sklar dkk., 2013).

## **2.3 Efek Antimelanogenesis Metformin**

### **2.3.1 Definisi**

Metformin adalah salah satu agen dalam golongan biguanid yang merupakan derivat dari guanidin. Guanidin diperoleh dari ekstraksi *Galega officinalis*, sebuah tumbuhan yang telah digunakan sebagai pengobatan diabetes sejak dahulu (Jaune dan Rocchi, 2018).

### 2.3.2 Cara Kerja

Potensi metformin sebagai agen depigmentasi merupakan suatu terobosan baru dalam bidang dermatologi. Prinsip kerja utama metformin sebagai agen depigmentasi terletak pada kemampuannya dalam menghambat cAMP (Miller dkk., 2013). Sesuai dengan poros POMC/MCR-1/cAMP yang merupakan jalur utama melanogenesis, produksi cAMP akan menyebabkan peningkatan ekspresi MITF yang merupakan gen master dalam melanogenesis, berujung pada penurunan enzim penting melanogenesis, seperti tirosinase, TRP-1, TRP-2, dan PKC- $\beta$  (Ostrowski dan Fisher, 2019). Selain menghambat cAMP, metformin juga ditunjukkan memiliki kemampuan untuk menghambat PKC- $\beta$ , protein yang memiliki peranan sangat penting pada jalur IP3/DAG (Batchuluun dkk., 2014). Data ini menunjukkan bahwa metformin memiliki peluang untuk dikembangkan menjadi sebuah agen depigmentasi yang bersifat novel.

Potensi metformin dalam menghambat melanogenesis telah ditunjukkan baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Secara *in vitro*, kadar melanin basal melanosit yang diberikan metformin menunjukkan penurunan dibandingkan dengan kontrol. Lebih jauh lagi, metformin juga ditunjukkan dapat menghambat produksi melanin dari melanosit yang distimulasi oleh forskolin dan  $\alpha$ -MSH. Hal ini juga dikonfirmasi melalui penurunan kadar tirosinase, TRP-1, dan TRP-2. Efek inhibisi melanogenesis metformin juga telah ditunjukkan secara *in vivo*, dimana terdapat efek depigmentasi tanpa adanya efek samping ketika agen ini dioleskan pada ekor tikus. Selain itu, aplikasi topikal metformin juga berakibat pada menurunnya kadar melanin

epidermal di jaringan biopsi kulit manusia dan *reconstructed human epidermis* (Lehraiki dkk., 2014).

### **2.3.3 Metabolisme, Eksresi, dan Dosis Maksimal**

Metformin memiliki waktu paruh 1.5-3 jam, tidak terikat dengan protein plasma, tidak dimetabolisme, dan dieksresikan oleh ginjal sebagai senyawa aktif. Dosis maksimal yang dianjurkan adalah 2.55 g/hari.

### **2.3.4 Profil Keamanan**

Profil keamanan metformin oral telah terbukti sangat baik dalam sebuah studi *follow-up* selama 13 tahun. Berbeda dengan obat diabetes lainnya, metformin tidak akan menyebabkan hipoglikemia kecuali bila diberikan bersamaan dengan obat penurun glukosa lainnya seperti sulfonilurea atau insulin (Bray GA dkk., 2012). Efek samping yang paling sering dilaporkan berkaitan dengan gejala gastrointestinal seperti anoreksia, muntah, mual, ketidaknyamanan abdomen, dan diare, yang dilaporkan pada sekitar 20% pasien. Umumnya efek ini terjadi saat terapi dimulai dan bersifat transien. Risiko efek samping ini dapat dikurangi dengan menaikkan dosis secara perlahan (Kennedy dan Masharani, 2014).

Karena metformin dimetabolisme di ginjal, maka pasien dengan penurunan fungsi ginjal akan mengalami penumpukan biguanid dan meningkatkan risiko asidosis laktat. Di Amerika Serikat, metformin tidak dianjurkan bila kadar kreatinin  $\geq 1.4$  mg/dl pada wanita dan  $\geq 1.5$  mg/dl pada laki-laki. Di Inggris, pemberian metformin dianjurkan untuk ditinjau ulang bila kadar kreatinin  $\geq 1.5$  mg/dl (laju filtrasi glomerulus  $< 45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) dan dihentikan bila kadar kreatinin  $\geq 1.7$  mg/dl (laju filtrasi glomerulus  $< 30$



ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). (Kennedy dan Masharani, 2014) Selain itu, karena metformin menghambat glukoneogenesis, obat ini dapat mempengaruhi metabolisme asam laktat pada hati. Dengan demikian, metformin juga tidak dianjurkan untuk diberikan pada pasien dengan kenaikan fungsi hati karena risiko asidosis laktat (Kennedy dan Masharani, 2014, Blough dkk., 2015).

Sejauh ini penggunaan metformin secara topikal belum pernah dipelajari sehingga belum ada data mengenai efek samping yang dapat timbul. Selain sediaan oral, administrasi metformin dalam bentuk gel sudah dilakukan secara injeksi ke gusi menggunakan kanula tumpul pada dua studi dan dari 91 pasien yang diadministrasikan metformin gel, semua subjek dapat menoleransi terapi dengan baik dan tidak ada satupun yang mengalami efek samping (Pradeep dkk., 2013, Rao dkk., 2013). Sebuah studi *in vivo* tidak melaporkan adanya efek samping bermakna pada pengolesan solusio metformin 10 mM pada tikus (Lehraiki dkk., 2014).

#### **2.4 Chroma meter**

*Chroma meter* merupakan alat untuk mengukur warna kulit secara objektif dimana pantulan lampu xenon yang tegak lurus terhadap *probe* akan dianalisa pada panjang gelombang 450 nm, 560 nm, dan 600 nm menggunakan sistem L\*a\*b\* (Clarys dkk., 2000).

Parameter L\* merepresentasikan kecerahan warna (nilai 100 untuk warna putih dan 0 untuk hitam), a\* merepresentasikan spektrum merah-hijau (+60 untuk warna merah dan -60 untuk warna hijau), dan b\* mengekspresikan spektrum warna kuning-biru (+60 untuk kuning dan -60 untuk biru) (Clarys dkk., 2000). Dengan menggunakan parameter L\* dan b\*, skor *Individual*

*Typology Angle* (ITA), yaitu suatu pendekatan untuk mengklasifikasikan tipe kulit, dapat diperoleh melalui rumus berikut (Del Bino dan Bernerd, 2013):

$$ITA^{\circ} = [\text{arc tan}(L^* - 50)/b^*] \times 180/3.14159$$

Hasil dari sudut ITA dapat diklasifikasikan menjadi enam kelompok sebagai berikut:

**Tabel 1. Klasifikasi kulit berdasarkan skor ITA**

<b>Sudut ITA</b>	<b>Klasifikasi</b>
$ITA^{\circ} > 55^{\circ}$	<i>Very light</i>
$41^{\circ} < ITA^{\circ} < 55^{\circ}$	<i>Light</i>
$28^{\circ} < ITA^{\circ} < 41^{\circ}$	<i>Intermediate</i>
$10^{\circ} < ITA^{\circ} < 28^{\circ}$	<i>Tan</i>
$-30^{\circ} < ITA^{\circ} < 10^{\circ}$	<i>Brown</i>
$ITA^{\circ} < -30^{\circ}$	<i>Dark</i>

Validitas skor ITA telah diuji korelasinya dengan kandungan pigmen melalui metode pewarnaan Fontana-Masson, dimana terdapat hubungan yang signifikan antara kandungan melanin dan grup yang berbeda (Del Bino dkk., 2006).

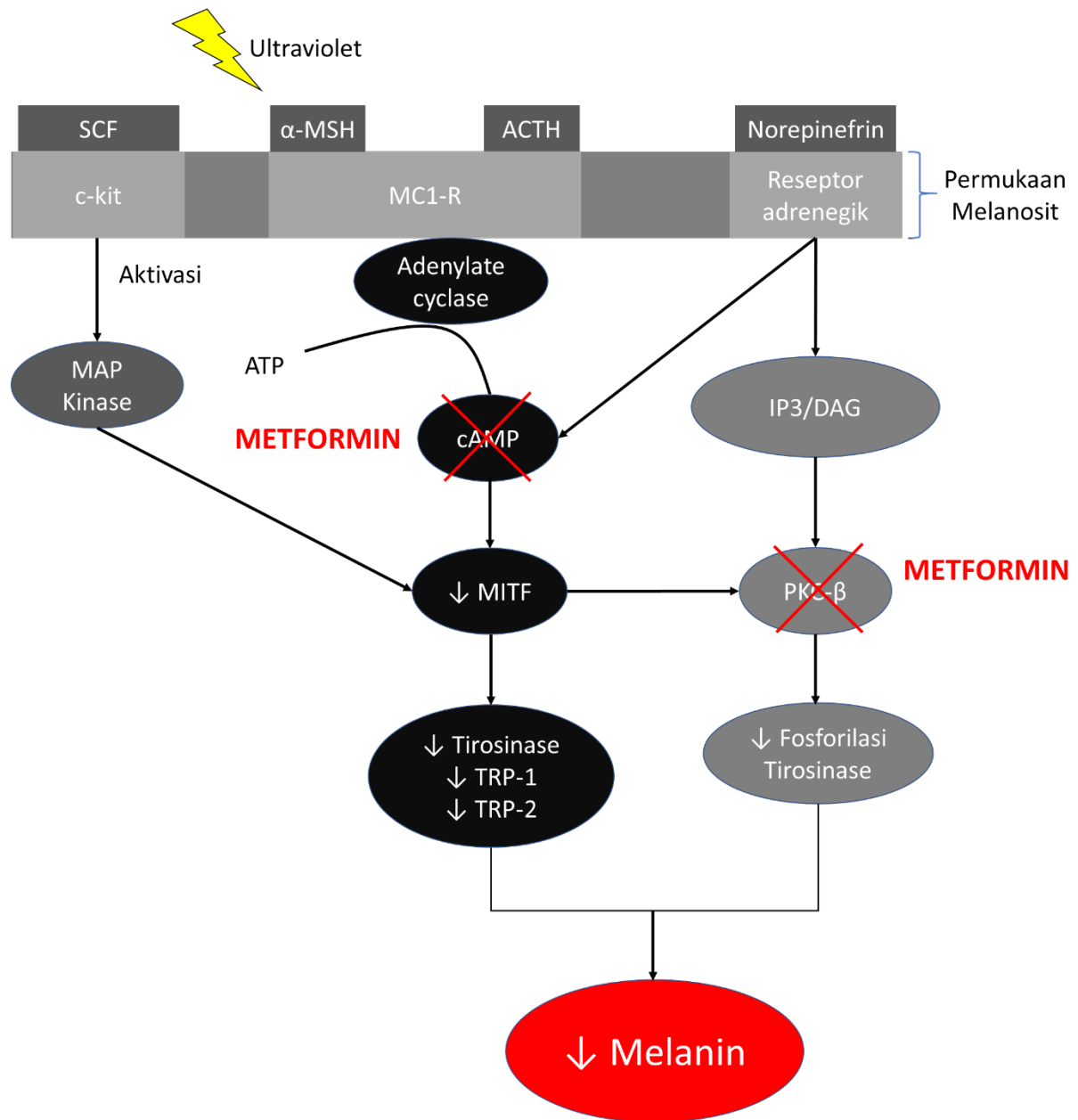
Selain itu, nilai  $\Delta E$  akan dihitung menggunakan rumus sebagai berikut (De Dormael dkk., 2019):

$$\Delta E = \sqrt{\Delta L^2 + \Delta a^2 + \Delta b^2}$$

Dimana hasil  $\Delta E$  akan dibagi menjadi tiga kategori sebagai berikut (De Dormael dkk., 2019):

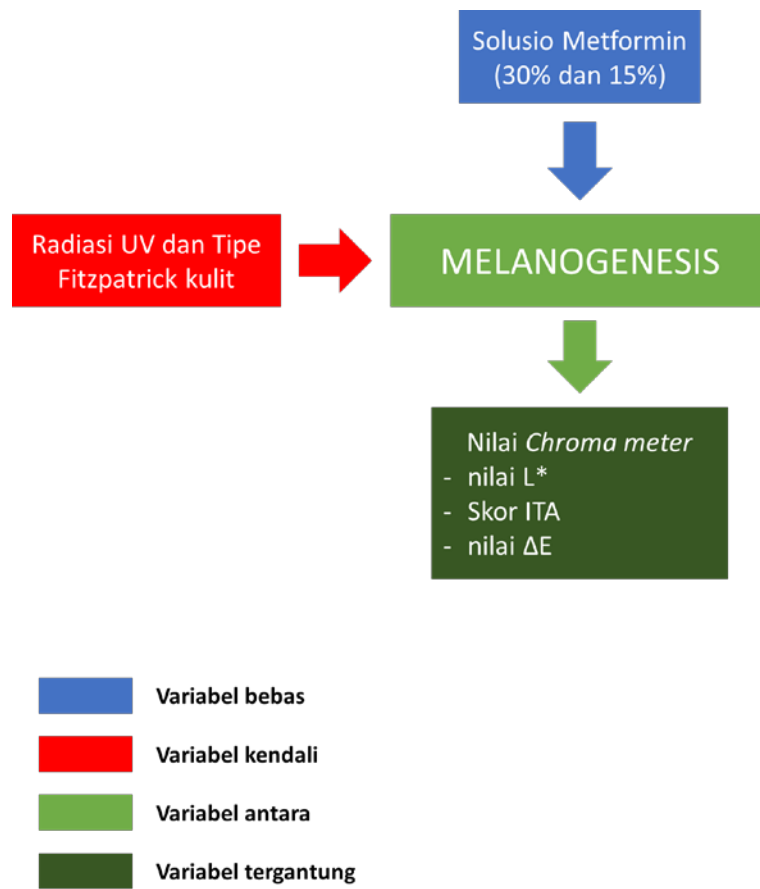
- *Nonperceptible* : 0.0–0.7
- *Perceptible* (dapat diidentifikasi oleh asesor terlatih) : 0.7–1.2
- *Perceptible* (dapat diidentifikasi oleh orang awam) : >1.2

## 2.5 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

## 2.6 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep