

TESIS

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING KRIM METFORMIN 30% DAN KRIM HIDROKUINON 4% PADA PASIEN MELASMA TIPE EPIDERMAL



Dr. Veronica

04082782125005

Pembimbing :

DR. Dr. Yuli Kurniawati, Sp.D.V.E. Subsp. D.K.E, FINSDV, FAADV

Prof. DR. Dr. H.M. Athuf Thaha, Sp.D.V.E. Subsp. D.A.I, FINSDV, FAADV

DR. Dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes

DR. Shaum Shiyan, M.Sc., Apt.

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DERMATOLOGI VENEREOLOGI DAN ESTETIKA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG**

2025

TESIS

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING
KRIM METFORMIN 30% DAN KRIM HIDROKUI NON 4%
PADA PASIEN MELASMA TIPE EPIDERMAL**

“Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Spesialis Dermatologi Venereologi dan Estetika
dalam Program Studi Dokter Spesialis I
Program Pascasarjana Universitas Sriwijaya”

dr. Veronica

04082782125005

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DERMATOLOGI VENEREOLOGI DAN ESTETIKA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG**

2025

Lembar Pengesahan

**TESIS INI TELAH DISETUJUI
TANGGAL 16 SEPTEMBER 2025**

Oleh,
Pembimbing I,



Dr. dr. Yuli Kurniawati, Sp.D.V.E, Subsp.D.K.E, FINS DV, FAADV
NIP. 196907051999032001

Pembimbing II,



Prof. Dr. dr. H. M. Athuf Thaha,
Sp.D.V.E. Subsp. D.A.I,
FINS DV, FAADV
NIP. 194609191976021001

Pembimbing III,



Dr. dr. Debby Handayati
Harahap, M.Kes
NIP. 198312282015042001

Pembimbing IV,



Dr. Shaum Shiyani, M.Sc., Apt
NIP. 198605282012121005

Mengetahui,

a.n Koordinator Program Studi Dermatologi, Venereologi, dan Estetika
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya




dr. Inda Astri Aryani, Sp.D.V.E. Subsp. D.A, FINS DV, FAADV
NIP. 198110232012122002

Telah diuji pada

Tanggal : 16 September 2025

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Dr. dr. Yuli Kurniawati, Sp.D.V.E, Subsp.D.K.E, FINSADV, FAADV

Anggota : 1. dr. Prof. DR. Dr. H.M. Athuf Thaha, Sp.D.V.E. Subsp. D.A.I,
FINSADV, FAADV

2. Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes

3. Dr. Shaum Shiyan, M.Sc., Apt

4. Prof. Dr. Soenarto Kartowigno, Sp.D.V.E. Subsp. D.A, FINSADV,
FAADV

5. Dr. dr. Yulia Farida Yahya, Sp.D.V.E, Subsp.O.B.K, FINSADV,
FAADV

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Veronica

NIM : 04082782125005

Prodi : Sp-1 Dermatologi, Venereologi, dan Estetika

Judul : Perbandingan Efektivitas dan Efek Samping Krim Metformin 30%
dan Krim Hidrokuinon 4% pada Pasien Melasma Tipe Epidermal

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 16 September 2025



dr. Veronica

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yesus atas berkat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan dan melaporkan penelitian akhir berjudul Perbandingan Efektivitas dan Efek Samping Krim Metformin 30% dan Krim Hidrokuinon 4% pada Pasien Melasma Tipe Epidermal. Tesis ini merupakan salah satu pembelajaran komprehensif dalam menyelesaikan Program Studi Dermatologi, Venerologi dan Estetika (DVE) di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya (FK UNSRI) Palembang. Pada kesempatan ini saya mengucapkan terima kasih kepada semua guru, pembimbing, saudara, keluarga dan teman yang telah membantu dan memberi saran dalam penyelesaian tugas akhir ini.

Saya menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE, selaku Rektor Universitas Sriwijaya periode 2015–2023, serta kepada Prof. Dr. Taufik Marwa, SE., M.Si., selaku Rektor Universitas Sriwijaya periode 2023 hingga saat ini. Saya juga menyampaikan terima kasih kepada Dr. Syarif Husin, MS., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya periode 2016–2025, serta kepada Prof. Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya periode 2025 hingga sekarang. Terima kasih juga saya ucapkan kepada dr. Bambang Eko Sunaryanto, Sp.KJ., MARS., selaku Direktur Utama Rumah Sakit Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang periode 2020–2022, serta kepada dr. Siti Khalimah, Sp.KJ., MARS., selaku Direktur Utama RSMH Palembang periode 2022 hingga sekarang, beserta seluruh jajaran. Saya sangat bersyukur atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk dapat mengikuti dan menyelesaikan pendidikan di Bagian/Kelompok Staf Medis (KSM) Dermatologi, Venereologi, dan Estetika FK UNSRI/RSMH Palembang.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya saya sampaikan kepada dr. Nopriyati, Sp.D.V.E., Subsp.D.A.I., FINS DV, FAADV, selaku Ketua Bagian DVE FK UNSRI/RSMH Palembang periode 2019–2023 dan dr. M. Izazi Hari Purwoko, Sp.D.V.E., Subsp.Ven., FINS DV, FAADV, yang menjabat sebagai Ketua Bagian DVE FK UNSRI/RSMH Palembang periode 2023 hingga sekarang. Saya juga

berterima kasih kepada Dr. dr. Yuli Kurniawati, Sp.D.V.E., Subsp.D.K.E., FINSADV, FAADV, selaku Ketua KSM DVE RSMH/FK UNSRI Palembang periode 2019–2023, serta kepada dr. Fitriani, Sp.D.V.E., Subsp.D.A., FINSADV, FAADV, yang menjabat sebagai Ketua KSM DVE RSMH/FK UNSRI Palembang periode 2023 hingga sekarang. Ucapan terima kasih saya sampaikan pula kepada Dr. dr. Yulia Farida Yahya, Sp.D.V.E., Subsp.O.B.K., FINSADV, FAADV, selaku Koordinator Program Studi DVE FK UNSRI/RSMH Palembang periode 2015–2023, dan kepada dr. Sarah Diba, Sp.D.V.E., Subsp.D.K.E., FINSADV, FAADV, selaku Koordinator Program Studi DVE FK UNSRI/RSMH Palembang periode 2023 hingga sekarang. Tidak lupa, saya menyampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Prof. dr. Soenarto Kartowigno, Sp.D.V.E., Subsp.D.A., FINSADV, FAADV, selaku Koordinator Penelitian Bagian/KSM DVE FK UNSRI/RSMH Palembang, atas bimbingan, nasihat, arahan, serta kesempatan yang telah diberikan kepada saya selama masa pendidikan sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini.

Saya ucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada pembimbing I saya DR. Dr. Yuli Kurniawati, Sp.D.V.E. Subsp. D.K.E, FINSADV, FAADV yang selalu memberikan waktu, bimbingan, saran, dukungan, kesabaran, dan doa selama saya melakukan penelitian dan pendidikan di Bagian/KSM DVE FK UNSRI. Terima kasih sebesar-besarnya kepada pembimbing II saya Prof. DR. Dr. H.M. Athuf Thaha, Sp.D.V.E. Subsp. D.A.I, FINSADV, FAADV yang juga memberikan waktu, bimbingan, saran, dukungan, dan kesabaran, dan doa selama saya melakukan penelitian dan pendidikan di Bagian/KSM DVE FK UNSRI. Terima kasih juga kepada DR. Dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes sebagai pembimbing metodologi penelitian saya atas bimbingan, pengetahuan, kesabaran, keteladanan, koreksi dan petunjuk ilmu statistik yang diberi selama saya menyelesaikan penelitian akhir ini. Terima kasih kepada DR. Shaum Shiyon, M.Sc., Apt. sebagai pembimbing teknis yang membantu dalam formulasi pembuatan krim penelitian. Terima kasih yang tak terhingga kepada pembimbing akademik saya Prof. Dr. Soenarto Kartowigno, Sp.D.V.E. Subsp. D.A, FINSADV, FAADV yang selalu memberi bimbingan, saran dan dukungan selama saya menempuh pendidikan ini.

Terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya saya ucapkan kepada semua guru saya di Bagian/KSM DVE FK UNSRI, yaitu Prof. dr. Suroso Adi Nugroho, Sp.D.V.E, Subsp.Ven, FINS DV, FAADV; Prof. dr. Theresia L. Toruan, Sp.D.V.E, Subsp.O.B.K, FINS DV, FAADV; Prof. dr. Soenarto Kartowigno, Sp.D.V.E, Subsp.D.A, FINS DV, FAADV; Prof. Dr. dr. H. M. Athuf Thaha, Sp.D.V.E, Subsp.D.A.I, FINS DV, FAADV; Dr. dr. Tantawi Djauhari, Sp.KK(K), FINS DV (alm); Dr. dr. Rusmawardiana, Sp.D.V.E, Subsp.D.T, FINS DV, FAADV; Dr. dr. Yulia Farida Yahya, Sp.D.V.E, Subsp.O.B.K, FINS DV, FAADV; Dr. dr. Yuli Kurniawati, Sp.D.V.E, Subsp.D.K.E, FINS DV, FAADV; dr. M. Izazi Hari Purwoko, Sp.D.V.E, Subsp.Ven, FINS DV, FAADV; dr. Nopriyati, Sp.D.V.E, Subsp.D.A.I, FINS DV, FAADV; dr. Fitriani, Sp.D.V.E, Subsp.D.A, FINS DV, FAADV; dr. Sarah Diba, Sp.D.V.E, Subsp. D.K.E, FINS DV, FAADV; dr. Inda Astri Aryani, Sp.D.V.E, Subsp.D.A, FINS DV, FAADV; Dr. dr. Fifa Argentina, Sp.D.V.E, Subsp.D.T, FINS DV, FAADV; dr. Mutia Devi, Sp.D.V.E, Subsp.Ven, FINS DV, FAADV; dr. Susanti Budiamal, Sp.D.V.E, Subsp.O.B.K, FINS DV, FAADV; Dr. dr. Raden Pamudji, Sp.D.V.E, FINS DV, FAADV yang telah mendidik, membimbing, memberikan ilmu dan keterampilan yang dapat menjadi bekal di kehidupan saya akan datang.

Ucapan terima kasih yang tidak terhingga saya sampaikan kepada Prof. Dr. Soenarto Kartowigno, Sp.D.V.E. Subsp. D.A, FINS DV, FAADV dan DR. Dr. Yulia Farida Yahya, Sp.D.V.E. Subsp. O.B.K, FINS DV, FAADV sebagai penilai tesis, serta dr. Nopriyati, Sp.D.V.E, Subsp.D.A.I, FINS DV, FAADV sebagai penatalaksana yang telah meluangkan waktu dengan ikhlas membaca, memberikan kritik, dan masukan guna perbaikan tesis ini.

Saya juga mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada orang tua saya tercinta, Ir. Yogi Tanuwijaya dan Anastasia Laurensia atas doa, kasih sayang, semangat, serta pengorbanan dan bantuannya selama menjalani pendidikan. Terima kasih telah menjadi orang tua yang sempurna untuk saya dan terima kasih atas setiap cinta yang terpancar dan selalu mendukung tiap langkah saya sehingga bisa mencapai ke titik ini. Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada tunangan saya tercinta, Ignatius Mayo Aquino Pang, S.Pd., M.Si.P. yang dengan penuh pengertian

dan kesabaran selalu mendoakan dan menyemangati selama saya menempuh pendidikan. Terima kasih untuk kakak saya tercinta, Aditya Tanuwijaya, ST dan dr. Andre Tanuwijaya, Sp.KFR untuk semangat dan dukungan yang selalu diberikan.

Ucapan terima kasih kepada teman seperjuangan saya, dr. M. Rezi Rahmanda, dr. Pandu Haryo Jatmiko, dr. Wenty Septa Aldona, dr. Meirina Rahmadini, dan dr. Hasbiallah Yusuf yang telah bersama-sama berjuang dari awal masuk PPDS DVE, menjalani tahap demi tahap pendidikan hingga menghadapi tugas laporan akhir ini. Terima kasih juga kepada semua rekan PPDS dan alumni DVE FK UNSRI/RSMH Palembang yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu atas bantuan, semangat, inspirasi, dan dukungan selama saya menempuh pendidikan.

Saya juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh paramedis (Sdri. Eka, Sdri. Karina, Sdri. Sulis, dan Sdri. Siska) di poliklinik di DVE RSMH dan karyawan (Sdri. Wulan, Sdr. Denny, Sdri. Martina, dan Sdri. Risma) di Bagian/KSM DVE FK UNSRI/RSMH Palembang atas bantuan dan kerjasama selama saya menempuh pendidikan. Kepada seluruh petugas farmasi RSMH Palembang saya ucapkan terima kasih atas bantuan dan kerjasama selama saya melakukan penelitian.

Saya juga menyampaikan terima kasih kepada seluruh peserta penelitian atas bantuan dan kerelaan untuk mengikuti penelitian ini. Semoga peran sertanya berguna bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, terima kasih atas doa dan bantuannya selama saya menjalani pendidikan. Saya menyadari penelitian ini masih jauh dari sempurna, namun saya berharap semoga karya akhir ini dapat memberikan manfaat bagi banyak pihak dan segala kritik serta saran diharapkan untuk perbaikannya. Semoga Tuhan selalu melimpahkan rahmat-Nya kepada kita semua.

Palembang, September 2025

Penulis

RINGKASAN

Melasma merupakan hipermelanosis didapat, kronik, pada area terpajan sinar matahari terutama wajah. Lesi berupa makula atau *patch* kecoklatan, simetris, batas tegas dan tepi iregular. Melasma dapat menyebabkan berbagai gangguan psikologis dan estetik sehingga berdampak negatif pada kualitas hidup, percaya diri, dan interaksi sosial.

Hidrokuinon (HQ) merupakan senyawa hidroksifenolik yang digunakan mengobati hiperpigmentasi sejak tahun 1960 dan masih jadi obat baku emas untuk pengobatan melasma. Hidrokuinon bekerja menghambat konversi *dihydroxyphenylalanine* (DOPA) menjadi melanin dengan menghambat tirosinase dan menginduksi kerusakan melanosit dengan menghambat sintesis *ribonucleic acid* (RNA) dan *deoxyribonucleic acid* (DNA). Durasi penggunaan HQ perlu jangka panjang dan ada efek samping, yaitu okronosis eksogen, eritema, iritasi, dermatitis kontak iritan atau alergi, dan halo hipokromia transien.

Metformin adalah derivat obat golongan biguanid, antihiperglikemik oral yang umumnya digunakan untuk tatalaksana diabetes melitus tipe 2. Metformin dilaporkan memiliki potensi sebagai tatalaksana beberapa kondisi lain, termasuk potensinya sebagai agen depigmentasi. Metformin berperan sebagai agen depigmentasi dengan menghambat *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP), yang merupakan mediator utama dalam proses melanogenesis. Penurunan kadar cAMP mengakibatkan penurunan ekspresi gen *Microphthalmia-associated transcription factor* (MITF), yaitu gen yang memiliki peran sentral dalam mengatur ekspresi berbagai enzim kunci yang terlibat dalam jalur melanogenesis.

Penelitian ini merupakan penelitian quasi eksperimental, samar ganda yang membandingkan efektivitas krim metformin 30% dengan krim hidrokuinon 4% sebagai pilihan pengobatan melasma tipe epidermal, yang dilakukan bulan Mei 2025 hingga Agustus 2025 di Rumah Sakit Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang. Sebanyak 40 pasien melasma yang memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan sebagai peserta penelitian dengan cara randomisasi sederhana untuk menentukan pemberian krim metformin 30% atau krim HQ 4%. Semua peserta

penelitian dilakukan pemeriksaan fisik dan dermatologikus, kemudian dicatat dalam status penelitian.

Hasil terapi dinilai secara klinis dan pemeriksaan fisik menggunakan skor mMASI, Mexameter® dan *skin analysis* Mark-Vu® menilai skor indeks melanin (IM), serta MelasQol menilai kualitas hidup pasien melasma. Penilaian skor mMASI dilakukan 4 kali, yaitu sebelum perlakuan (*baseline*), pekan ke-4, ke-8 dan ke-12 sesudah perlakuan. Penilaian IM menggunakan Mexameter® dan *skin analysis* Mark-Vu® serta skor MelasQol dilakukan 2 kali, yaitu sebelum (*baseline*) dan 12 pekan sesudah perlakuan.

Hasil penelitian didapatkan 40 peserta penelitian, kelompok metformin 30% (n=20) dan HQ 4% (n=20). Terdapat penurunan signifikan skor mMASI dan IM sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok ($p<0,05$). Hasil skor mMASI, IM, dan MelasQol saat *baseline* dan akhir penelitian antara kedua kelompok tidak terdapat perbedaan ($p>0,05$). Skor MelasQol kedua kelompok juga menurun seiring menurunnya skor mMASI dan IM, yang berarti indeks kualitas hidup pasien meningkat sesudah 12 pekan perlakuan. Efek samping penelitian ini berupa rasa terbakar pada 4 pasien, gatal pada 3 pasien, kemerahan pada 1 pasien, dan kulit kering pada 1 pasien dari kelompok HQ 4%. Efek samping penggunaan krim metformin 30% terjadi pada 1 pasien berupa kemerahan. Efek samping ditemukan secara signifikan lebih banyak dikeluarkan oleh pasien yang mendapatkan krim HQ 4%.

Krim metformin 30% dan HQ 4% signifikan menurunkan skor mMASI dan IM pasien melasma tipe epidermal pada pekan ke-12 sesudah perlakuan ($p<0,05$). Krim metformin 30% dan HQ 4% signifikan meningkatkan kualitas hidup pasien melasma tipe epidermal pada pekan ke-12 sesudah perlakuan yang dinilai menggunakan MelasQol ($p=0,00$).

Berdasarkan penelitian ini, hasil terapi kelompok krim metformin 30% tidak berbeda dengan kelompok HQ 4%, dengan efek samping yang signifikan lebih sedikit sehingga krim metformin 30% dapat dianjurkan menjadi pilihan pengobatan melasma yang efektif dan aman.

SUMMARY

Melasma is a chronic, acquired hypermelanosis that affects sun-exposed areas, especially the face. Lesions appear as symmetrical brownish macules or patches, with distinct borders and irregular edges. Melasma can cause various psychological and aesthetic disorders, impacting quality of life, self-confidence, and social interactions.

Hydroquinone (HQ) is a hydroxyphenolic compound that has been used to treat hyperpigmentation since the 1960s and remains the gold standard for melasma. Hydroquinone works by inhibiting the conversion of dihydroxyphenylalanine (DOPA) into melanin through inhibition of tyrosinase and induces melanocyte damage by inhibiting ribonucleic acid (RNA) and deoxyribonucleic acid (DNA) synthesis. HQ requires long-term use and has side effects, including exogenous ochronosis, erythema, irritation, irritant or allergic contact dermatitis, and transient hypochromic halos.

Metformin is a biguanide derivative, an oral antihyperglycemic agent commonly used for the management of type 2 diabetes mellitus. Metformin has been reported to have potential for the management of several other conditions, including its potential as a depigmenting agent. Metformin acts as a depigmenting agent by inhibiting cyclic adenosine monophosphate (cAMP), which is the main mediator in the melanogenesis process. Decreased cAMP levels result in decreased gene expression. Microphthalmia-associated transcription factor (MITF), a gene that plays a central role in regulating the expression of various key enzymes involved in the melanogenesis pathway.

This study is a Quasi-experimental, double-blind study comparing the effectiveness of metformin 30% cream with hydroquinone 4% cream as treatment options for epidermal melasma, conducted from May 2025 to August 2025 at Mohammad Hoesin Hospital (RSMH) Palembang. A total of 40 melasma patients who met the inclusion criteria were included as study participants by simple randomization. All study participants underwent physical and dermatological examinations, then recorded in the study medical records.

The results were assessed clinically and physically using mMASI and melanin index (MI) obtained with Mexameter® and skin analysis Mark-Vu®, and MelasQol assessing the quality of life of melasma patients. The mMASI score assessed 4 times, at baseline, 4th, 8th, and 12th weeks after treatment. The MI assessment using Mexameter® and skin analysis Mark-Vu®, and the MelasQol score was carried out twice, at baseline and 12 weeks after treatment.

The results of the study were obtained from 40 study participants, metformin 30% group (n=20) and HQ 4% group (n=20). There was a significant decrease in mMASI, MI, and MelasQol scores before and after treatment in both groups ($p<0.05$). The results of mMASI, MI, and MelasQol scores at baseline and at the end of the study showed no difference between the two groups ($p>0.05$). The MelasQol scores of both groups also decreased along with the decrease in mMASI and MI scores, which means the patient's quality of life index improved after 12 weeks of treatment. Side effects in this study included burning sensation in 4 patients, itching in 3 patients, erythema in 1 patient, and dry skin in 1 patient from the 4% HQ group. Side effect of metformin 30% cream occurred in 1 patient with erythema. Side effects were found to be significantly more frequent in patients receiving the HQ 4% cream.

Metformin 30% and HQ 4% cream significantly reduced the mMASI and MI scores of epidermal melasma patients at week 12 after treatment ($p<0.05$). Metformin 30% and HQ 4% cream significantly improved the quality of life of epidermal melasma patients at week 12 after treatment, as assessed using MelasQol ($p=0.00$).

Based on this study, the therapy results in the metformin 30% cream group were not significantly different from those in the HQ 4% group, with fewer side effects; therefore, metformin 30% cream can be recommended as an effective and safe treatment option for melasma.

ABSTRAK

Latar belakang: Melasma adalah hipermelanosis didapat, kronik, pada area terpajan matahari terutama wajah. Hidrokuinon (HQ) merupakan agen depigmentasi dan baku emas terapi melasma, tetapi ditemukan berbagai efek samping. Metformin adalah antihiperglikemik oral yang dilaporkan memiliki potensi depigmentasi. Metformin dapat menghambat *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP), yang merupakan mediator utama dalam proses melanogenesis, sehingga dikembangkan untuk terapi melasma.

Tujuan: Menganalisis perbandingan efektivitas dan keamanan krim metformin 30% dengan krim hidrokuinon 4% pada pasien melasma tipe epidermal.

Metode: Uji klinis acak samar ganda, quasi eksperimental (fase III) dilakukan di Poliklinik Dermatologi Venereologi dan Estetika Rumah Sakit Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang, pada Mei– Agustus 2025. Peserta penelitian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok metformin 30% dan HQ 4% dengan randomisasi sederhana. Penilaian derajat keparahan melasma menggunakan *modified melasma area severity index* (mMASI) dilakukan saat *baseline*, pekan ke-4, ke-8, dan ke-12. Penilaian indeks melanin (IM) menggunakan Mexameter® dan *skin analysis* Mark-Vu®, serta indeks kualitas hidup melasma MelasQol dilakukan saat *baseline* dan pekan ke-12.

Hasil: Total peserta penelitian 40 orang, kelompok metformin 30% (n=20), dan HQ 4% (n=20). Terdapat penurunan signifikan mMASI, IM, dan MelasQol sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok ($p<0,05$). Hasil skor mMASI, IM dan MelasQol saat *baseline* dan akhir penelitian antara kedua kelompok tidak terdapat perbedaan ($p>0,05$). Efek samping ditemukan signifikan lebih banyak dikeluarkan oleh pasien yang mendapatkan krim HQ 4%.

Simpulan: Hasil terapi kelompok krim metformin 30% tidak berbeda dengan HQ 4%, dengan efek samping lebih sedikit. Krim metformin 30% dapat dianjurkan menjadi pilihan pengobatan melasma yang efektif dan aman.

Kata kunci: krim metformin 30%, krim hidrokuinon 4%, mMASI, Mexameter®, *skin analysis* Mark-Vu®

ABSTRACT

Background: Melasma is a chronic, acquired hypermelanosis affecting sun-exposed areas, particularly the face. Hydroquinone (HQ) is a depigmenting agent and the gold standard for melasma therapy, but it has various side effects. Metformin is an oral antihyperglycemic agent reported to have depigmenting potential. Metformin can inhibit cyclic adenosine monophosphate (cAMP), a key mediator in melanogenesis, so it was developed for melasma therapy.

Objective: To compare the effectiveness and safety of metformin 30% cream versus hydroquinone 4% cream in the treatment of epidermal melasma.

Methods: A double-blind, quasi-experimental randomized clinical trial (phase III) was conducted at the Dermatology, Venereology, and Aesthetics Clinic of Mohammad Hoesin Hospital (RSMH) Palembang, in May–August 2025. Study participants were divided into two groups, metformin 30% group and the HQ 4% group by simple randomization. Assessment of melasma severity using the modified melasma area severity index (mMASI) was performed at baseline, weeks 4, 8, and 12. Assessment of the melanin index (MI) using Mexameter® and Mark-Vu® skin analysis, as well as the MelasQol melasma quality of life index was performed at baseline and week 12.

Results: A total of 40 study participants were included in the metformin 30% group (n=20) and the HQ 4% group (n=20). There was a significant decrease in mMASI, MI, and MelasQol before and after treatment in both groups ($p<0.05$). There was no difference in mMASI, MI, and MelasQol scores at baseline and at the end of the study between the two groups ($p>0.05$). Side effects were significantly more frequently reported by patients receiving the HQ 4% cream.

Conclusion: The results of metformin 30% cream group were similar to those of the HQ 4% group, with fewer side effects. Metformin 30% cream can be recommended as an effective and safe treatment option for melasma.

Keywords: metformin 30% cream, hydroquinone 4% cream, mMASI, Mexameter®, skin analysis Mark-Vu®

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PRASYARAT GELAR.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PENETAPAN PANITIA	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
RINGKASAN	x
SUMMARY	xii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
DAFTAR ISI.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xxi
DAFTAR TABEL	xxii
DAFTAR SINGKATAN.....	xxiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
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	4
1.4 MANFAAT PENELITIAN.....	5

1.4.1 Untuk institusi.....	5
1.4.2 Untuk praktisi.....	5
1.4.3 Untuk masyarakat	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 MELASMA.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Gambaran klinis	7
2.1.4 Pemeriksaan penunjang	7
2.1.5 Derajat keparahan	8
2.1.6 Indeks kualitas hidup	10
2.2 PIGMENTASI KULIT	11
2.2.1 Peranan melanosit	11
2.2.2 Faktor-faktor yang mempengaruhi melanogenesis	11
2.2.3 Melanogenesis.....	14
2.3 HIDROKUINON	16
2.3.1 Definisi.....	16
2.3.2 Mekanisme kerja	17
2.3.3 Efek samping	18
2.4 METFORMIN.....	18
2.4.1 Definisi.....	18
2.4.2 Mekanisme kerja metformin topikal pada melasma	19
2.4.3 Metabolisme, ekskresi, dan dosis maksimal	21

2.4.4 Profil keamanan dan efek samping metformin	21
2.5 KERANGKA TEORI	23
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	24
3.1 KERANGKA KONSEP	24
3.2 HIPOTESIS PENELITIAN	24
BAB IV METODE PENELITIAN	25
4.1 RANCANGAN PENELITIAN	25
4.2 WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN	25
4.3 POPULASI, PESERTA, DAN JUMLAH PESERTA PENELITIAN	25
4.3.1 Populasi penelitian	25
4.3.2 Peserta penelitian	25
4.3.3 Jumlah peserta penelitian	25
4.4 SELEKSI PESERTA PENELITIAN	27
4.4.1 Kriteria inklusi	27
4.4.2 Kriteria eksklusi	27
4.4.3 Kriteria <i>drop out</i>	27
4.5 VARIABEL PENELITIAN	28
4.5.1 Variabel bebas	28
4.5.2 Variabel terikat	28
4.5.3 Kovariabel	28
4.6 DEFINISI OPERASIONAL	28
4.7 PROSEDUR PENELITIAN	30
4.7.1 Penyediaan bahan penelitian	30

4.7.2 Pengelompokan bahan penelitian	30
4.7.3 Cara <i>blinding</i>	31
4.7.4 Aplikasi krim metformin 30% dan krim hidrokuinon 4%	31
4.7.4 Prosedur pengamatan melasma	32
4.7.5 Parameter keberhasilan	33
4.8 PENGOLAHAN DATA DAN ANALISIS STATISTIK	34
4.8.1 Pengolahan data	34
4.8.2 Analisis statistik	34
4.8.2.1 Analisis data deskriptif	34
4.8.2.2 Analisis data bivariat dan multivariat	34
4.9 KERANGKA OPERASIONAL	36
4.9.1 Penjelasan kerangka operasional.....	37
4.10 PERSONALIA/ORGANISASI PENELITIAN	38
4.11 KONFLIK KEPENTINGAN	38
4.12 JUSTIFIKASI ETIK	38
BAB V HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN.....	39
5.1 KARAKTERISTIK SOSIODEMOGRAFIK	39
5.2 SKOR <i>MODIFIED MELASMA AREA SEVERITY INDEX</i>	41
5.3 INDEKS MELANIN.....	41
5.3.1 Mexameter®	42
5.3.2 <i>Skin analysis</i> Mark-Vu®	42
5.4 SKOR <i>MELASMA QUALITY OF LIFE SCALE</i>	43
5.5 EFEK SAMPING	44

BAB VI PEMBAHASAN.....	45
BAB VII PENUTUP.....	53
7.1 SIMPULAN	53
7.2 SARAN	53
DAFTAR PUSTAKA.....	55
LAMPIRAN.....	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Penghitungan skor mMASI.....	9
Gambar 2.2	Berbagai jalur yang menginduksi melanogenesis.....	14
Gambar 2.3	Biogenesis eumelanin dan feomelanin.....	15
Gambar 2.4	Struktur kimia hidrokuinon.....	17
Gambar 2.5	Mekanisme kerja hidrokuinon.....	18
Gambar 2.6	Struktur kimia metformin.....	19
Gambar 2.7	Mekanisme kerja metformin.....	20
Gambar 2.8	Bagan kerangka teori.....	23
Gambar 3.1	Bagan kerangka konsep.....	24
Gambar 4.1	Rumus uji hipotesis beda dua rata-rata independent.....	26
Gambar 4.2	Perhitungan jumlah peserta dengan OpenEpi versi 3.....	26
Gambar 4.3	Pemeriksaan IM Mexameter®.....	32
Gambar 4.4	Pemeriksaan IM dengan <i>skin analyzer</i> Mark- Vu®.....	33
Gambar 4.5	Bagan kerangka operasional.....	36

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Definisi operasional.....	28
Tabel 4.2	Panduan interpretasi hasil uji korelasi.....	32
Tabel 5.1	Karakteristik umum kelompok krim metformin 30% dan HQ 4%.....	40
Tabel 5.2	Efektivitas krim metformin 30% dan krim HQ 4% terhadap skor mMASI.....	41
Tabel 5.3	Efektivitas krim metformin 30% dan krim HQ 4% terhadap IM (Mexameter®).....	42
Tabel 5.4	Efektivitas krim metformin 30% dan krim HQ 4% terhadap IM (<i>skin analysis</i> Mark-Vu®).....	43
Tabel 5.5	Efektivitas krim metformin 30% dan krim HQ 4% terhadap MelasQol.....	43
Tabel 5.6	Efek samping kelompok krim metformin dan krim HQ 4%.....	44

DAFTAR SINGKATAN

ACTH	:	<i>Adrenocorticotrophic hormone</i>
α -MSH	:	<i>Alpha-melanocyte-stimulating hormone</i>
cAMP	:	<i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
CREB	:	<i>cAMP response element binding protein</i>
DAG	:	<i>Diacylglycerol</i>
DCT	:	<i>Dopachrome tautomerase</i>
DHI	:	<i>5,6-Dihydroxyindole</i>
DHICA	:	<i>5,6-Dihydroxyindole-2-carboxylic acid</i>
DKE	:	<i>Dermatologi Kosmetik dan Estetika</i>
DNA	:	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DOPA	:	<i>Indole 3,4 di-hydroxy-phenylalanine</i>
DVE	:	<i>Dermatologi Venereologi dan Estetika</i>
ET	:	<i>Endothelin</i>
FTU	:	<i>Finger tip unit</i>
GM-CSF	:	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
HQ	:	<i>Hidrokuinon</i>
IL	:	<i>Interleukin</i>
IM	:	<i>Indeks melanin</i>
IMEM	:	<i>Indonesian melasma expert meeting</i>
KEPK	:	<i>Komite etik penelitian kesehatan</i>
LED	:	<i>Light-emitting diodes</i>
MASI	:	<i>Melasma area and severity index</i>
MC1R	:	<i>Melanocortin-1-receptor</i>
MelasQol	:	<i>Melasma quality of life scale</i>
MIPA	:	<i>Matematika dan Ilmu Pengetahuan</i>
MITF	:	<i>Microphthalmia-associated transcription factor</i>
mMASI	:	<i>Modified melasma area and severity index</i>
MSI	:	<i>Melasma severity index</i>
MSS	:	<i>Melasma severity scale</i>
NB-UVB	:	<i>Narrow band ultraviolet B</i>
OE	:	<i>Okronosis eksogen</i>
PKA	:	<i>Protein kinase-A</i>
PKC	:	<i>Protein kinase-C</i>
POMC	:	<i>Proopiomelanocortin</i>
RCM	:	<i>Reflectance confocal microscopy</i>
RNA	:	<i>Ribonucleic acid</i>
RSMH	:	<i>Rumah Sakit Mohammad Hoesin</i>
SCF	:	<i>Stem cell factor</i>
SPF	:	<i>Sun protection factor</i>

SPSS	:	<i>Statistical package for the social sciences</i>
SPO	:	Standar prosedur operasional
TCA	:	<i>Trichloroacetic acid</i>
TCC	:	<i>Triple combination therapy</i>
TNF	:	<i>Tumor necrosis factor</i>
TYR	:	<i>Tyrosinase</i>
TYRP	:	<i>Tyrosinase related protein</i>
UV	:	<i>Ultraviolet</i>
UVR	:	<i>Ultraviolet radiation</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Melasma adalah hipermelanosis didapat, kronik, pada area terpajan matahari terutama wajah dengan lesi berupa makula hingga *patch* kecokelatan, simetris, batas tegas, dan tepi iregular.^{1,2} Melasma banyak terjadi pada perempuan tipe kulit Fitzpatrick IV sampai VI, terutama di daerah dengan pajanan tinggi sinar matahari.^{3,4} Prevalensi melasma di Amerika Serikat kisaran 8,8% dan di Asia Tenggara kisaran 40%, namun prevalensi di Indonesia belum diketahui. Studi retrospektif Sutantoyo di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung melaporkan kasus baru melasma 2014-2018 sebanyak 230 kasus, mayoritas perempuan (96,5%) dengan rerata usia 46 tahun.⁵ Studi retrospektif di Bali melaporkan kasus baru melasma selama periode Januari-Desember 2014 sebanyak 54 kasus, mayoritas berjenis kelamin perempuan (98%) dan 59,2% kasus pada usia 25-44 tahun.⁶ Jumlah kasus baru melasma di Poliklinik Dermatologi Venereologi dan Estetika (DVE) Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang tahun 2020-2024 sebanyak 98 kasus, mayoritas berjenis kelamin perempuan (98%).*

Melasma dapat menyebabkan berbagai gangguan psikologis dan estetik sehingga berdampak negatif pada kualitas hidup, percaya diri, kesehatan mental, dan interaksi sosial.⁷⁻⁹ Tursina dkk tahun 2017 menilai kualitas hidup pasien melasma di Banda Aceh menggunakan melasma *quality of life scale* (MelasQol), membuktikan pasien mengalami frustrasi, malu, tidak percaya diri, dan depresi

*Data rekam medik RSMH Palembang Januari 2020 – Desember 2024

akibat melasma.¹⁰ Platsidaki dkk tahun 2023 menemukan tingkat keparahan melasma berkorelasi dengan depresi lebih berat, percaya diri lebih rendah, dan kualitas hidup menurun.¹¹

Agen depigmentasi telah banyak digunakan sebagai terapi melasma. Ada berbagai mekanisme kerja pada agen depigmentasi, yaitu menghambat melanogenesis, mengganggu transfer melanosom, meningkatkan deskuamasi epidermis dan *turnover* melanin, dan bersifat antioksidan.¹² Hidrokuinon (HQ) 4% merupakan senyawa hidroksifenolik telah digunakan mengobati hiperpigmentasi sejak tahun 1960 dan masih jadi obat topikal baku emas untuk pengobatan melasma.^{1,13} Penggunaan HQ memiliki beberapa kekurangan antara lain memerlukan durasi penggunaan jangka panjang, terdapat beberapa efek samping (efek melanositotoksik dan mutagenik, dermatitis kontak, hiperpigmentasi pasca inflamasi, dan okronosis eksogen), dan potensi kekambuhan bila obat dihentikan.^{1,4,14} Hal ini menyebabkan terapi melasma masih menjadi tantangan sehingga banyak penelitian dilakukan untuk mencari agen depigmentasi lebih aman, efektif, dapat ditoleransi, dan dapat digunakan jangka panjang dengan efek samping minimal.^{4,12}

Metformin adalah derivat obat golongan biguanid, antihiperglikemik oral yang umumnya digunakan untuk tatalaksana diabetes melitus tipe 2 tanpa efek samping hipoglikemia sehingga disebut sebagai agen “euglikemik”.^{15,16} Metformin juga dilaporkan berbagai studi memiliki potensi sebagai tatalaksana beberapa kondisi lain, seperti sindrom polikistik ovarium, obesitas, melanoma, termasuk potensinya sebagai agen depigmentasi.^{17,18} Metformin berperan sebagai agen

depigmentasi dengan menghambat *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP), yang merupakan mediator utama dalam proses melanogenesis.¹⁹ Penurunan kadar cAMP mengakibatkan penurunan ekspresi gen *Microphthalmia-associated transcription factor* (MITF), yaitu gen yang memiliki peran sentral dalam mengatur ekspresi berbagai enzim kunci yang terlibat dalam jalur melanogenesis.²⁰

Berbagai penelitian melaporkan efektivitas metformin topikal dalam tatalaksana melasma. Studi *randomized control trial* Hussain dkk tahun 2024 melaporkan perbaikan derajat keparahan melasma yang dinilai menggunakan *Melasma Area and Severity Index* (MASI). Rerata skor MASI menurun $60,28 \pm 14,04$ dan efektivitas 80,6% setelah penggunaan krim metformin 30% selama 12 pekan.²¹ Channakeshavaiah, dkk tahun 2019 dan AboAlsoud, dkk pada tahun 2022 juga melaporkan penurunan skor MASI yang signifikan setelah pemberian terapi krim metformin 30% selama 8 pekan yang setara dengan penggunaan formula Kligman. Dari penelitian yang ada, efek samping krim metformin berupa iritasi, *swelling* transien, dan inflamasi, namun dilaporkan sangat jarang dibandingkan penggunaan krim HQ 4%.^{22,23}

Dalam evaluasi tatalaksana melasma, Mexameter® dan *skin analysis* Mark-Vu® memungkinkan pengukuran objektif indeks melanin (IM), memberikan data kuantitatif yang akurat untuk menilai perubahan pigmentasi kulit.^{1,2,24} Studi mengenai efektivitas krim metformin 30% dalam menurunkan IM yang diukur dengan *skin analysis* masih terbatas.

Penggunaan krim metformin sebagai tatalaksana melasma telah mendapat banyak perhatian dalam uji klinis dalam beberapa tahun terakhir dan diharapkan

dapat menjadi pilihan terapi melasma yang efektif tanpa efek samping yang signifikan.^{22,23} Penelitian mengenai penggunaan krim metformin masih sangat terbatas di Indonesia. Meta-analisis Monica dkk tahun 2024 menemukan krim metformin sama efektif dengan formula Kligman dalam menurunkan skor MASI dengan efek samping yang lebih sedikit.²⁵ Penelitian Kurniadi dkk tahun 2021 dengan solusio metformin 30% pada 35 pasien sehat 20-45 tahun dengan kulit Fitzpatrick tipe 4-5 menemukan solusio metformin 30% berpotensi menjadi alternatif inhibitor melanogenesis yang diinduksi NB-UVB.²⁶ Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk menilai efektivitas pengolesan krim metformin 30% dibandingkan krim hidrokuinon 4% sebagai tatalaksana melasma.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Bagaimana efektivitas krim metformin 30% dibanding dengan krim hidrokuinon 4% pada pasien melasma tipe epidermal?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan umum

1.3.1.1 Menganalisis perbandingan efektivitas krim metformin 30% dengan krim hidrokuinon 4% pada pasien melasma tipe epidermal.

1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1 Mengetahui efektivitas krim metformin 30% terhadap skor mMASI, MelasQol, dan indeks melanin pada pengobatan melasma tipe epidermal.

- 1.3.2.2 Mengetahui efektivitas krim hidrokuinon 4% terhadap skor mMASI, MelasQol, dan indeks melanin pada pengobatan melasma tipe epidermal.
- 1.3.2.3 Mengetahui efek samping pemberian krim metformin 30% dan krim hidrokuinon 4% pada pengobatan melasma tipe epidermal.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Untuk institusi

- 1.4.1.1 Menambah ilmu pengetahuan mengenai peran krim metformin 30% terhadap melasma
- 1.4.1.2 Sebagai panduan untuk penelitian lain mengenai penggunaan krim metformin 30% terhadap melasma

1.4.2 Untuk praktisi

- 1.4.2.1 Krim metformin 30% dapat dipertimbangkan sebagai salah satu pilihan terapi topikal pada melasma yang dapat digunakan dalam jangka waktu panjang jika ditemukan efektif

1.4.3 Untuk masyarakat

- 1.4.3.1 Krim metformin 30% dapat digunakan sebagai salah satu pilihan terapi melasma dengan efek samping minimal jika ditemukan efektif

DAFTAR PUSTAKA

1. Rodrigues M, Pandya AG. Hypermelanoses. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk, penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: Mc Graw Hill Education;2019. h. 1379–81.
2. Geel N van, Speeckaert R. Acquired pigmentary disorders. Dalam: Griffiths CE, Bleker TO, Creamer D, Ingram JR, Simpson RC, penyunting. *Rook's Textbook of Dermatology*. Edisi ke-10. New Jersey: Wiley-Blackwell;2024. h. 86.9-12.
3. Park KC, Kang HY. Current views on melasma. Dalam: Kumarasinghe P, penyunting. *Pigmentary Skin Disorders*. Edisi ke-1. Perth: Springer;2018. h. 167–82.
4. González-Molina V, Martí-Pineda A, González N. Topical treatments for melasma and their mechanism of action. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(5):19–28.
5. Sutantoyo CJ. Karakteristik pasien, gambaran klinis, dan tatalaksana melasma di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung periode Januari 2014-Desember 2018 [Tesis]. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran;2020.
6. Setyawati NK, Indira IGAAE, Puspawati NMD. Insiden dan profil melasma di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar periode Januari 2014 sampai Desember 2014. *E-J Medika Udayana*. 2019;8(2).
7. Zhu Y, Zeng X, Ying J, Cai Y, Qiu Y, Xiang W. Evaluating the quality of life among melasma patients using the MELASQoL scale: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262833.
8. Pudasaini P, Neupane S. An observational study to evaluate quality of life in patients with melasma in a tertiary level hospital of Pokhara. *Nepal J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;19(1):37–41.
9. Rahman A, Basit A, Mohsin S, Ahmed N, Tahir M, Asim, dkk. Quality of life of melasma patients in Pakistan. *Pak Armed Forces Med J*. 2022;72(1):307-10.
10. Tursina D, Hajar S, Inggriyani CG. Hubungan derajat keparahan melasma dengan kualitas hidup pada pasien melasma di praktek swasta dokter spesialis kulit dan kelamin Kota Banda Aceh. *J Ilm Mhs Medisia*. 2017;2(3):18–23.
11. Platsidaki E, Efstathiou V, Markantoni V, Kouris A, Kontochristopoulos G, Nikolaidou E, dkk. Self-esteem, depression, anxiety and quality of life in patients with melasma living in a sunny mediterranean area: Results from a prospective cross-sectional study. *Dermatol Ther*. 2023;13(5):1127–36.
12. Galappaththy P, Rathnayake D. Depigmenting agents. Dalam: Kumarasinghe P, penyunting. *Pigmentary Skin Disorders*. Edisi ke-1. Perth: Springer;2018. h. 261–75.
13. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(1):30–6.
14. Sarma N, Chakraborty S, Poojary SA, Rathi S, Kumaran S, Nirmal B, dkk. Evidence-based review, grade of recommendation, and suggested treatment recommendations for melasma. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8:406–42.
15. Afshar K, Adibfard S, Nikbakht MH, Rastegarnasab F, Pourmahdi-Boroujeni

- M, Abtahi-Naeini B. A systematic review on clinical evidence for topical metformin: Old medication with new application. *Heal Sci Reports*. 2024;7(12):e70281.
16. Kennedy MSN. Pancreatic hormones and antidiabetic drugs. Dalam: Katzung BG, Trevor AJ, penyunting. *Basic and Clinical Pharmacology*. Edisi ke-13. New York: Mc Graw Hill Education;2015. h. 723–46.
 17. Lehraiki A, Abbe P, Cerezo M, Rouaud F, Regazzetti C, Chignon-Sicard B, dkk. Inhibition of melanogenesis by the antidiabetic metformin. *J Invest Dermatol*. 2014;134(10):2589–97.
 18. Lv Z, Guo Y. Metformin and its benefits for various diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:191.
 19. Miller RA, Chu Q, Xie J, Foretz M, Viollet B, Birnbaum MJ. Biguanides suppress hepatic glucagon signaling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature*. 2013;494(7436):256–60.
 20. Ostrowski SM, Fisher DE. Pigmentation and melanocyte biology. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk, penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: Mc Graw Hill Education;2019. h. 328–50.
 21. Hussain A, Shahbaz U, Shaheen E, Ghias A, Khalid A, Aman S. Comparison of effectiveness and safety of topical 30% metformin versus 4% hydroquinone in the treatment of epidermal melasma. *J Pak Assoc Dermatol*. 2024;34(1):73–9.
 22. Banavase CR, Andanooru CNK. Topical metformin in the treatment of melasma: A preliminary clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(5):1161–4.
 23. AboAlsoud ES, Eldahshan RM, Mohammed HA, Elsaie ML. Safety and efficacy of topical metformin 30% cream versus triple combination cream (Kligman's formula) in treating melasma: A randomized controlled study. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(6):2508–15.
 24. Kurniawati Y, Sunur S, Toruan TL, Nugroho SA, Rusmawardiana. Comparison of Therapeutic Effects of 4% and 10% Purple Passion Fruit (*Passiflora Edulis Sims Var. Edulis*) Seeds Extract Cream with 4% Hydroquinone Cream on Epidermal Type Melasma. *J Pakistan Assoc Dermatologists*. 2025;35(2):105–11.
 25. Monica, Riyanto P, Malik DA. 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 sistematik dan meta-analisis) [Tesis]. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro;2024.
 26. Kurniadi I, Madjid A, Tabri F, Seweng A, Umar H, Hamid F. Efektivitas solusio metformin sebagai agen penghambat melanogenesis pada kulit: Analisa kromameter pada manusia [Tesis]. Makassar: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin;2021.
 27. Negbenebor NA, Heath CR, Usatine RP. Melasma. *J Fam Pract*. 2023;72(3):133–7.
 28. Neagu N, Conforti C, Agozzino M, Marangi GF, Morariu SH, Pellacani G, dkk. Melasma treatment: A systematic review. *J Dermatolog Treat*.

- 2022;33(4):1816–37.
29. Abdalla MA. Melasma clinical features, diagnosis, epidemiology and etiology: An update review. *Siriraj Med J*. 2021;73(12):841–50.
 30. Novarina RM R, Sukanto H. Gambaran dermoskopi dan lampu wood pada melasma. *BIKKK*. 2017;29(1):8–15.
 31. Navya A, Pai V. Comparison of dermoscope and woods lamp as a tool to study melanin depth in melasma. *Indian Dermatol Online J*. 2022;13(3):366–9.
 32. Liu L, Liang C, Xue Y, Chen T, Chen Y, Lan Y, dkk. An intelligent diagnostic model for melasma based on deep learning and multimode image input. *Dermatol Ther*. 2023;13(2):569–79.
 33. Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia. Melasma. Dalam: Dwiyana , Rosita C, Mawardi P, Wahab S, Siswati AS, Krisanti RIA, dkk, penyunting. *Panduan praktik klinis bagi dokter spesialis kulit dan kelamin Indonesia*. Jakarta: PERDOSKI;2024. h. 524–31.
 34. Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia. *Pedoman Diagnosis dan Tatalaksana Melasma Di Indonesia*. Jakarta: Badan Penerbit FKUI;2018.
 35. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, dkk. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):78–83.
 36. Majid I, Aleem S. Melasma: Update on epidemiology, clinical presentation, assessment, and scoring. *J Ski Stem Cell*. 2021;8(4):e120283.
 37. Murniastuti DS, Etnawati K, Pudjiati SR. The correlation between severity of melasma with facial wrinkles in Yogyakarta, Indonesia. *Dermatol Reports*. 2020;12:8390.
 38. Hong JY, Shin SH, Koh YG, Seok J, Park KY. Efficacy and safety of a novel 785 nm picosecond neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser for the treatment of facial benign pigmented lesions in Asian skin: A pilot study. *J Dermatolog Treat*. 2024;35(1):2293640.
 39. Lee SJ, Kim DG, Nam SM, Cha HG, Park ES. Effectiveness of 250-picosecond laser for the treatment of melasma and pigmented lesions with a low fluence 1,064-nm Nd:YAG laser in Republic of Korea: Retrospective study. *Med Lasers*. 2023;12(1):51–8.
 40. Bae JS, Nam SM, Cha HG, Park ES. A split-face study to evaluate the efficacy of a dissolving microneedle-encapsulated niacinamide skin patch for the reduction of facial hyperpigmentation. *Arch Aesthetic Plast Surg*. 2022;28(4):113–8.
 41. Aditya R. Validity and reliability of melasma quality of life scale questionnaire in Bahasa Indonesia for female patients. *J Gen Proced Dermatol Venereol Indones*. 2020;4(2):58–65.
 42. Jiang J, Akinseye O, Tovar-Garza A, Pandya AG. The effect of melasma on self-esteem: A pilot study. *Int J Womens Dermatology*. 2017;4(1):38–42.
 43. Videira IF dos S, Moura DFL, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol*. 2013;88(1):76–83.
 44. Sardana K, Ghunawat S. Rationale of using hypopigmenting drugs and their clinical application in melasma. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(1):123–

- 34.
45. D'Mello SA, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. Signaling pathways in melanogenesis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):1144.
46. Maddaleno AS, Camargo J, Mitjans M, Vinardell MP. Melanogenesis and melasma treatment. *Cosmetics.* 2021;8(3):82.
47. Kumar D, Sood R, Tiwari P. Melasma management: Unveiling recent breakthroughs through literature analysis. *Heal Sci Rev.* 2025;14(1):100213.
48. Ghasemiyeh P, Fazlinejad R, Kiafar MR, Rasekh S, Mokhtarzadegan M, Mohammadi-Samani S. Different therapeutic approaches in melasma: Advances and limitations. *Front Pharmacol.* 2024;15:1337282.
49. Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28(6):648–60.
50. Banodkar PD, Banodkar KP. History of hydroquinone. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2022;88(5):696–9.
51. Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. Hydroquinone: Myths and reality. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(4):636–40.
52. Pillaiyar T, Namasivayam V, Manickam M, Jung SH. Inhibitors of melanogenesis: An updated review. *J Med Chem.* 2018;61(17):7395–418.
53. Artzi O, Horovitz T, Bar-Ilan E, Shehadeh W, Koren A, Zusmanovitch L, dkk. The pathogenesis of melasma and implications for treatment. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(11):3432–45.
54. Schwartz C, Jan A, Zito PM. Hydroquinone. *StatPearls* [Serial dalam internet]. 2025. [Disitasi 18 Maret 2025]. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539693/>
55. Ishack S, Lipner SR. Exogenous ochronosis associated with hydroquinone: A systematic review. *Int J Dermatol.* 2022;61(6):675–84.
56. Batchuluun B, Inoguchi T, Sonoda N, Sasaki S, Inoue T, Fujimura Y, dkk. Metformin and liraglutide ameliorate high glucose-induced oxidative stress via inhibition of PKC-NAD(P)H oxidase pathway in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2014;232(1):156–64.
57. Mongkhon P, Ruengorn C, Awiphan R, Phosuya C, Ruanta Y, Thavorn K, dkk. Efficacy and safety of metformin for melasma treatment: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1281050.
58. Ismail SA, Mohamed GA, Mohamedeen KN, Sotohy RSA, Bakr RM. Does systemic metformin have a role in treating melasma? *Dermatol Surg.* 2024;50(4):366–71.
59. Bray GA, Edelstein SL, Crandall JP, Aroda VR, Franks PW, Fujimoto W, dkk. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care.* 2012;35(4):731–7.
60. Blough B, Moreland A, Mora Jr A. Metformin-induced lactic acidosis with emphasis on the anion gap. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015;28(1):31–3.
61. Mapar MA, Hemmati AA, Namdari G. Comparing the efficacy of topical metformin and placebo in the treatment of melasma: A randomized, double-blind, clinical trial. *J Pharm Res Int.* 2019;30(4):1-8.
62. EL-Komy MHM, Elnowaihy SW, Shamma RN, Bedair NI. Efficacy and safety

- of a novel weekly topical metformin loaded peel-off-mask in the treatment of melasma: A split face, placebo-controlled study. *Clin Exp Dermatol*. 2024;49(12):1633–40.
63. Rodrigues M, Ayala-Cortés AS, Rodríguez-Arámbula A, Hynan LS, Pandya AG. Interpretability of the modified melasma area and severity index (mMASI). *JAMA Dermatol*. 2016;152(9):1051–2.
 64. Kang MS, Kim JH, Nam SM, Park ES. A split-face study evaluating the efficacy of a topical antioxidant cream containing tocotrienol after 1064-nm picosecond Nd:YAG laser treatment for environment-induced skin pigmentation. *Arch Aesthetic Plast Surg*. 2021;27(3):100–5.
 65. Badan Pusat Statistik. Jumlah penduduk menurut kelompok umur dan jenis kelamin, 2023. Badan Pusat Statistik [Serial dalam internet]. 2023. [Disitasi 18 Maret 2025]. Tersedia di: <https://www.bps.go.id/id/statistics-table/3/WVc0MGEyMXBkVFUxY25KeE9HdDZkbTQzWkVkb1p6MDkjMw==/jumlah-penduduk-menurut-kelompok-umur-dan-jenis-kelamin--2023.html?year=2023>.
 66. Hanifia P, Mustari AS, penyunting. *Statistik pendidikan 2012 Survei Sosial Ekonomi Nasional*. Jakarta: Badan Pusat Statistik;2012.
 67. Kerob DK, Passeron T, Alexis A, Dreno B, Wei L, Morita AA, dkk. Prevalence of melasma, impact on quality of life and social stigmatization: Results of the first large international survey. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91(3):AB285.
 68. Viorizka PBB, Setyaningrum T, Qurnianingsih E, Damayanti. The profile and triggering factors of melasma patients: A retrospective study. *BIKKK*. 2023;35(2):142–7.
 69. Filoni A, Mariano M, Cameli N. Melasma: How hormones can modulate skin pigmentation. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(2):458–63.
 70. Önder S, Demircan YT, Aksaç SE, Ozturk M, Etgü F. Examining the effects of melasma on women's quality of life: A study from eastern black sea region of turkey. *Turkish J Dermatology*. 2021;15(3):55–60.
 71. Liu W, Chen Q, Xia Y. New mechanistic insights of melasma. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:429–442.
 72. Fathabad MN, Raesi R, Hushmandi K, Hosseini M, Soleimani A, Daneshi S. Clinical and Epidemiological Features of Melasma in Women of Iran: A Cross-sectional Study. *Open Public Health J*. 2024;17(1):1–9.
 73. Fawwaz SM. Hubungan derajat melasma dengan tingkat kualitas hidup. [Skripsi]. Banten: Fakultas Kedokteran UIN Syarif Hidayatullah; 2021.
 74. Suryaningsih BE. Characteristics of facial melasma on Javanese women in Yogyakarta, Indonesia. *J Pakistan Assoc Dermatologists*. 2018;28(3):306–10.
 75. Lima PB, Dias JAF, Cassiano D, Esposito ACC, Bagatin E, Miot LDB, Miot HA. A comparative study of topical 5% cysteamine versus 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma in women. *Int J Dermatol*. 2020;59(12):1531–6.
 76. Gheisari M, Dadkhahfar S, Olamaei E, Moghimi HR, Niknejad N, Najar Nobari N. The efficacy and safety of topical 5% methimazole vs 4% hydroquinone in the treatment of melasma: A randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(1):167–72.