



## POTENSI METFORMIN PADA TERAPI DERMATOLOGI

Mahala Ramah Sari<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

**Corresponding Author:** Mahala Ramah Sari, Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

E-Mail: [mahalasari20@gmail.com](mailto:mahalasari20@gmail.com)

Received Juni 16, 2021; Accepted Juni 25, 2021; Online Published Juli 14, 2021

### Abstrak

Metformin menjadi terapi lini pertama DM tipe 2 terutama pada pasien yang disertai obesitas, dengan efek anti-hiperglikemik. Metformin memiliki efek farmakologis yang luas dan telah banyak laporan mengenai efek metformin sebagai antiinflamasi dan kanker. Sehingga metformin berpotensi tidak hanya untuk terapi diabetes tetapi dapat digunakan pada terapi dermatologi. Beberapa penelitian melaporkan efek manfaat metformin pada inflamasi kulit seperti psoriasis, akantosis nigrikan, hidradenitis supurativ. Mekanisme dari metformin yaitu sebagai efek anti-hiperglikemik, inhibitor NFkB, mengubah jaringan sitokoin. Efek anti-hiperandrogenisme merformin terkonfirmasi merupakan efek utama pada beberapa penyakit kulit inflamasi. Dengan mekanisme penghambatan faktor nuklear kappa B (NFkB) dan jalur sinyal mTOR metformin berpotensi sebagai anti kanker pada kulit.

**Keywords:** *Metformin; inflamasi kulit; anti-inflamasi, anti-hiperandrogenisme; anti-kanker*

## PENDAHULUAN

Metformin merupakan salah satu terapi untuk diabetes melitus tipe 2. Metformin merupakan terapi lini pertama pada diabetes melitus tipe 2 sebagai agent hipoglikemik oral dan telah digunakan lebih dari 60 tahun (Rena et al., 2017). Metformin digolongkan kedalam kelompok antidiabetik biguanid yang terdiri dari dua ikatan rantai guanid. Tidak seperti obat modern lainnya, metformin didapatkan dari senyawa alami. Senyawa guanide didapatkan dari tanaman *lilac Galega officinalis*. Galgeline merupakan derivate isoprenyl dari guanide yang dimana metformin (dimethylbiguanide) dan phenformin

(phenetylbiguanid) terdiri dari dari dua pasang molekul guanid. Galegine pertama kali diuji coba sebagai penurun kadar gula darah pada manusia pada tahun 1920, namun toksisitas galegine terlalu tinggi. Kemudian pada 1950 metformin dan phenmorfin digunakan sebagai terapi diabetes. Pada 1970 phenformin dan buformin tidak digunakan karena risiko peningkatan asidosis laktat (Foretz et al., 2014)

Metformin memiliki mekanisme aksi yang kompleks (Chang & Choi, 2020), beberapa mekanisme metformin yaitu menghambat fungsi mitokondria, menyebabkan defisien ATP sehingga mengaktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK) dan meningkatkan metabolisme

katabolik. Metformin juga mengurangi respon pro-inflamatory dengan menghambat faktor nuclear kappa-B ( $\text{NF}_\kappa\text{B}$ ) melalui jalur liver-associated, AMPK-dependent dan independent serta menurunkan regulasi produksi nitrit oksida (NO), prostaglandin E2 (PGE2) dan marker inflamasi akut TNF- $\alpha$ , IL-1 dan IL-6 (Chung et al., 2017). Metformin juga bekerja melalui protein Peutz-jeghers, LKB1 untuk mengatur aktivasi AMP protein kinase (AMPK) (Bo et al., 2012).

Oleh karena itu metformin memiliki efek farmakologis yang luas, sehingga metformin berpotensi tidak hanya untuk terapi diabetes tetapi dapat digunakan pada terapi dermatologi. Metformin diterapkan untuk penyakit kulit inflamasi seperti psoriasis, akne, dermatitis kontak alergi. Pada beberapa tahun terakhir telah banyak dilakukan uji klinis pada metformin untuk penyakit kulit inflamasi lainnya seperti hidradenitis suppurativa, acanthosis nigricans dan akne hasil uji klinis tersebut menunjukkan hasil positif. Selain itu metformin dapat digunakan pada terapi dermatologi lainnya seperti eruptive xanthomas dan kanker kulit.

## ISI

### Potensial molekular mekanisme aksi metformin

Potensi aksi anti-inflamasi metformin telah dilaporkan dari berbagai tipe sel. Pertama, metformin mengurangi produksi nitrit oksida (NO), prostaglandin E2 (PGE2) dan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$  melalui penghambatan faktor *kappa-light-chain-enhancer* yang diaktivasi di makrofag (Zhou et al., 2016). Sitokin disini tidak hanya sebagai produk akhir dari

inflamasi, tetapi berhubungan dengan sistem sinyal yang memperantarai berbagai proses inflamasi pada kulit (Park et al., 2016).

Penelitian lain melaporkan metformin menghambat sitokin pro-inflamasi yang diinduksi ekspresi 11 $\beta$ -HSD1 pada adiposit melalui penghambatan jalur NF- $\kappa$ BA (Rela et al., 2014). Pada penelitian lainnya dilaporkan 11  $\beta$ -HSD1 dapat menghentikan respon sitokin pro-inflamasi di keratinosit kulit, pada proses ini kemungkinan NF- $\kappa$ B dapat terlibat (Itoi et al., 2013).

### Penggunaan metformin dalam dermatologi

#### Hirsutisme

Hirsutisme adalah suatu kondisi dimana pertumbuhan terminal rambut yang berlebihan di area sensitive androgen pada wanita termasuk pada area sekitar bibir, dagu dan dada (Brodell & Mercurio, 2010). Hirsutisme dapat diakibatkan pertumbuhan folikel rambut yang berlebih pada area sensitive androgen. Selain itu hirsutisme dapat terjadi karena hiperandrogenik akibat disfungsi hormonal seperti PCOS. Pada sindrom polikistik ovarium terjadi peningkatan sekresi androgen ovarium hal ini dapat meningkatkan stimulasi insulin dari sel ovarium-sekresi steroid. Insulin tersebut merangsang faktor pertumbuhan, termasuk insulin growth factor I (IGF-1) dan menurunkan aktivitas IGF-binding protein (IGFBP).

Penggunaan antihiperqlikemik metformin pada penderita PCOS menunjukkan peningkatan sensitivitas insulin dan fungsi ovarium. Tatalaksana dengan metformin menunjukkan terjadinya pengurangan sirkulasi insulin, luteinizing hormone (LH), androstenedione dan

konsentrasi testosteron dan meningkatkan indeks masa tubuh (Ibáñez et al., 2011).

Penelitian yang menunjukkan efikasi dari metformin untuk hirutisme dilakukan pada penderita hirutisme akibat PCOS, pada 52 wanita dengan PCOS secara acak diberikan metformin atau Diannete (ethinyl estradiol; cyproteron asetat) selama 12 bulan, pada bulan ke 6 dan 12 metformin menunjukkan potensi efektif terapi untuk hirutisme sedang-berat. Pada penelitian lain secara uji acak terkendali 70 pasien dengan PCOS diberikan perlakuan berbeda., perlakuan pertama dengan metformin dan intense-pulsed-light (IPL)- assisted hair-removal terapi, perlakuan lainnya hanya dengan intense-pulsed-light (IPL). Penelitian ini dilakukan sebanyak 5 sesi selama 6 bulan dan diobservasi menunjukkan secara signifikan hirutisme lebih terkontrol pada kelompok perlakuan pertama. Jadi dengan menambahkan metformin pada terapi IPL memberikan hasil yang lebih signifikan pada hirutisme (Badr et al., 2013).

### **Psoriasis**

Psoriasis merupakan inflamasi kronis pada kulit yang ditandai dengan hiperproliferasi keratinosit dan inflamasi. Manifestasi lesi pada kulit berupa papul eritem dan plak yang tertutup sisik putih dan biasanya pada lesi tersebut menimbulkan rasa gatal dan nyeri. Lesi dapat terlokalisasi pada wajah, kepala, batang tubuh serta ekstremitas superior dan inferior atau hampir di seluruh tubuh (Badr et al., 2013). Pasien dengan psoriasis cenderung memiliki peningkatan risiko terkena diabetes dan sebaliknya pada pasien diabetes memiliki risiko untuk terkena psoriasis. Hal ini bukan hanya menunjukkan bahwa psoriasis dan diabetes memiliki hubungan yang

kuat namun kedua penyakit ini berbagi patofisiologi inflamasi (Armstrong et al., 2013). Sebuah penelitian case control retrospektif pada psoriasis disertai diabetes terapi metformin memberikan hasil penurunan psoriasis yang signifikan dibandingkan yang tidak diterapi dengan metformin (Chang & Choi, 2020).

Potensial molekular mekanisme aksi metformin memiliki efek yang bermanfaat untuk terapi psoriasis. Metformin menghambat TNF- $\alpha$  dan IL-17A-induksi respon inflamasi keratinosit melalui blokade NLRP3 aktivasi inflamasi. Melalui jalur aktivasi mitogen protein kinase metformin mengurangi proliferasi sel keratinosit pada jaringan epidermal.. Manfaat terapi dapat berperan mempengaruhi sekresi IL- $\beta$  yang berasal dari keratinosit. Penurunan keratinosit oleh metformin menunjukkan bahwa metformin sebagai agen imunomodulator pada pasien psoriasis dengan diabetes (Tsuji et al., 2020).

### **Hidradenitis supurativa**

Hidradenitis supurativa (HS) adalah inflamasi kulit kronis yang berulang, melibatkan folikel rambut dan biasanya terjadi setelah pubertas. Pasien mengeluhkan rasa sangat nyeri terutama di daerah kelenjar apokrin terutama pada daerah aksila, inguinal dan anogenital. Lesi dapat berupa nodus, abses, nyeri saluran sinus dan skars hipertrofik disekitar kelenjar apokrin. Hidradenitis supurativa berkaitan dengan peradangan limfohistiotik, reaksi granulomatosa, saluran sinus dan jaringan parut (Verdolini et al., 2013).

Penggunaan metformin pertama kali diteliti untuk terapi HS, pada kasus seorang wanita berusia

50 tahun dengan HS dan DM tipe 2 telah diberikan terapi metformin dosis 500 mg tiga kali sehari selama 5 tahun. Dalam terapi metformin HS wanita tersebut terkontrol tanpa perlu terapi antibiotik berulang. Kemudian metformin dihentikan setelah glikemik terkontrol dengan baik, namun ia menyadari HS kembali kambuh. Pada penelitian ini pasien diberikan terapi metformin kembali 500 mg 1 kali sehari selama 3 bulan, setelah terapi tersebut pasien menunjukkan perbaikan yang nyata tanpa efek samping dan kontrol glikemik yang sangat baik. Berdasarkan laporan ini metformin dapat digunakan untuk terapi dan kontrol HS dengan efek samping minimal (Chang & Choi, 2020).

Efek positif metformin yang terkonfirmasi pada penelitian mengenai evaluasi klinis efikasi metformin. Dengan 25 pasien HS yang tidak berespon pada terapi standar dengan keparahan klinis dinilai dari waktu 0, setelah 12 minggu, setelah 24 minggu. Hasil dievaluasi menggunakan skor Sartorius and Dermatology life quality index (DLQI). Perbaikan klinis secara signifikan terjadi pada 18 pasien, secara signifikan rata-rata skor Sartorius mereka berkurang 12,7 dan setiap bulan rata-rata berkurang 1,5-0,4. DLQI juga menunjukkan perbaikan yang signifikan pada 16 kasus dimana skor terendah 7,6 (Verdolini et al., 2013).

### **Akantosis nigrikan**

Akantosis nigrikan merupakan suatu kondisi kulit dengan karakteristik kehitaman, struktur pada lipatan seperti bludru, terdapat pada daerah aksila, leher, dan lipatan paha (Kemala et al., n.d.). Perubahan kulit akantosis nigrikan seringkali terjadi pada penderita obesitas dan diabetes.

Dibeberapa kasus akantosis nigrikan dapat menjadi tanda bahaya pada kanker (Das et al., 2020).

Dimasa sekarang ini banyak gejala akantosis nigrikan dihubungkan dengan hiperinsulinemia dan resistensi insulin. Insulin akan berikatan dengan spesifik sel di reseptor permukaan dan akan berfungsi sebagai faktor pertumbuhan keratinosit dan fibroblast (Chang & Choi, 2020). Terdapat tiga tipe resistensi insulin yaitu tipe A berkurangnya jumlah atau fungsi reseptor insulin, tipe B disebabkan antibodi pada reseptor insulin, tipe C defek pada reseptor. Pada obesitas terjadi resistensi insulin tipe A, yang disertai meningkatnya kadar plasma testosterone (Badr et al., 2013).

Efek dari metformin dalam meringankan keadaan hiperinsulinemia dan akantosis nigrikan kemungkinan melalui GLUT 4. Pada resistensi insulin kronis atau kondisi hiperinsulinemia pada obesitas dan Polikistik Ovarium Sindrom (PCOS), endositosis dari GLUT 4 dihambat sehingga translokasi GLUT 4 ke membran plasma dihambat dan ekspresi GLUT 4 menurun di jaringan target. Metformin telah mengembalikan endositosis GLUT 4 dan meningkatkan ekspresi mRNA di jaringan adipose, akan terjadi juga penurunan signifikan kadar total testosterone (Badr et al., 2013).

Pada laporan kasus di tahun 2002, tiga pasien anak dengan akantosis nigrikan disertai obesitas dan resistensi insulin menunjukkan perbaikan yang sempurna pada akantosis nigrikan mereka selama terapi menggunakan metformin, hal ini berhubungan dengan perbaikan hiperinsulinemia. Dapat disimpulkan bahwa mekanisme utama metformin pada akantosis nigrikan adalah efek

anti-hiperinsulinemia daripada efek anti-hiperglikemik (Chang & Choi, 2020).

## Kanker kulit

Melanoma maligna, dalam beberapa tahun ini banyak penelitian mengenai mekanisme metformin dalam menghambat pertumbuhan tipe tumor berbeda. Metformin bekerja sebagai efek antiproliferatif pada melanoma. Efek anti-proliferatif metformin pada melanoma diperantarai mekanisme autofagi dan apoptosis, mekanisme ini menghambat perkembangan melanoma. Selain itu, metformin bekerja dengan meningkatkan pertumbuhan BRAF-mutant sel melanoma secara *in vitro* melalui mekanisme perantara RSK (Martin et al., 2012). Kombinasi terapi metformin dengan VEGF inhibitor dapat menekan pertumbuhan sel (Tomic et al., 2011).

Karsinoma sel skuamosa, dengan efek anti-proliferatif dan pro-apoptosis metformin berpotensi menjadi pilihan pencegah kemo pada kanker. Mekanisme metformin sebagai efek anti tumor yaitu dengan menghambat faktor nuklear kappa B (NF $\kappa$ B) dan jalur sinyal mTOR. Dengan menurunkan fosforilasi dari NF $\kappa$ B inhibitor protein I $\kappa$ B $\alpha$ , bersamaan dengan berkurangnya transkripsi NF $\kappa$ B (Badr et al., 2013).

## SIMPULAN

Metformin merupakan lini pertama pada terapi diabetes melitus tipe 2. Namun, metformin tidak hanya bermanfaat untuk terapi pada diabetes, melainkan dapat dimanfaatkan pada terapi dermatologi. Metformin memiliki efek farmakologikal yang luas, pemanfaatan efek metformin sebagai anti inflamasi dapat digunakan

pada penyakit kulit seperti hirsutisme, psoriasis, hidradenitis supurativ, akantosis nigrikan. Selain itu, metformin memiliki potensi pada penyakit kulit non inflamasi seperti pada melanoma maligna dan karsinoma sel skuamosa. Mekanisme merformin sebagai anti-inflamasi melalui pengurangan respon pro-inflammatory dengan menghambat faktor nuclear kappa-B (NF $\kappa$ B) melalui jalur liver-associated, AMPK-dependent dan independent serta menurunkan regulasi produksi nitrit oksida (NO), prostaglandin E2 (PGE2) dan marker inflamasi akut TNF- $\alpha$ , IL-1 dan IL-6.

## DAFTAR PUSTAKA

- Armstrong, A. W., Harskamp, C. T., & Armstrong, E. J. (2013). Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatology*, 149(1), 84–91. <https://doi.org/10.1001/2013.jamadermatol.406>
- Badr, D., Kurban, M., & Abbas, O. (2013). Metformin in dermatology: An overview. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(11), 1329–1335. <https://doi.org/10.1111/jdv.12116>
- Bo, S., Benso, A., Durazzo, M., & Ghigo, E. (2012). *Does use of metformin protect against cancer in Type 2 diabetes mellitus ?* 231–235.
- Brodell, L. A., & Mercurio, M. G. (2010). Hirsutism: Diagnosis and management. *Gender Medicine*, 7(2), 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2010.04.002>
- Chang, J., & Choi, M. S. (2020). *A Molecular Perspective on the Potential Benefits of Metformin for the Treatment of Inflammatory Skin Disorders*. *Ldl*, 1–13.
- Chung, M. M., Nicol, C. J., Cheng, Y. C., Lin, K. H., Chen, Y. L., Pei, D., Lin, C. H., Shih, Y. N., Yen, C. H., Chen, S. J., Huang, R. N., & Chiang, M. C.

- (2017). Metformin activation of AMPK suppresses AGE-induced inflammatory response in hNSCs. *Experimental Cell Research*, 352(1), 75–83.  
<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.01.017>
- Das, A., Datta, D., Kassir, M., Wollina, U., Galadari, H., Lotti, T., Jafferany, M., Grabbe, S., & Goldust, M. (2020). Acanthosis nigricans: A review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(8), 1857–1865. <https://doi.org/10.1111/jocd.13544>
- Foretz, M., Guigas, B., Bertrand, L., Pollak, M., & Viollet, B. (2014). Review Metformin: From Mechanisms of Action to Therapies. *Cell Metabolism*, 20(6), 953–966. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018>
- Ibáñez, L., López-Bermejo, A., Díaz, M., Marcos, M. V., & De Zegher, F. (2011). Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(8), 1262–1267. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0555>
- Itoi, S., Terao, M., Murota, H., & Katayama, I. (2013). Biochemical and Biophysical Research Communications 11 b -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 440(2), 265–270. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.09.065>
- Kemala, K., Danarti, R., Dermatologi, D., Kedokteran, F., Masyarakat, K., Universitas, K., Mada, G., Staf, K., Ksm, M., Rumah, K., Umum, S., & Sardjito, P. (n.d.). *Acanthosis Nigricans pada Anak (Acanthosis Nigricans in Children)*. 1–5.
- Martin, M. J., Hayward, R., Viros, A., & Marais, R. (2012). Metformin accelerates the growth of BRAFV600E -driven melanoma by upregulating VEGF-A. *Cancer Discovery*, 2(4), 344–355. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0280>
- Park, S. B., Park, J. S., Jung, W. H., Kim, H. Y., Kwak, H. J., Ahn, J. H., Choi, K. J., Na, Y. J., Choi, S., Dal Rhee, S., & Kim, K. Y. (2016). Anti-inflammatory effect of a selective 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor via the stimulation of heme oxygenase-1 in LPS-activated mice and J774.1 murine macrophages. *Journal of Pharmacological Sciences*, 131(4), 241–250. <https://doi.org/10.1016/j.jpshs.2016.07.003>
- Rela, N.-B., Esteves, C. L., Kelly, V., Breton, A., Taylor, A. I., West, C. C., Donadeu, F. X., Péault, B., Seckl, J. R., & Chapman, K. E. (2014). Proinflammatory Cytokine Induction of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 (11 $\beta$ -HSD1) in Human Adipocytes Is Mediated by MEK, C/EBP $\beta$ , and NF- $\kappa$ B/RelA. 99(January), 160–168. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1708>
- Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). *The mechanisms of action of metformin*. 1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>
- Tomic, T., Botton, T., Cerezo, M., Robert, G., Luciano, F., Puissant, A., Gounon, P., Allegra, M., Bertolotto, C., & Bereder, J. (2011). Metformin inhibits melanoma development through autophagy and apoptosis mechanisms. *Cell Death and Disease*, 2(9), e199-10. <https://doi.org/10.1038/cddis.2011.86>
- Tsuji, G., Hashimoto-Hachiya, A., Yen, V. H., Takemura, M., Yumine, A., Furue, K., Furue, M., & Nakahara, T. (2020). Metformin inhibits IL-1 $\beta$  secretion via impairment of NLRP3 inflammasome in keratinocytes: implications for preventing the development of psoriasis. *Cell Death Discovery*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41420-020-0245-8>
- Verdolini, R., Clayton, N., Smith, A., Alwash, N., &

Mannello, B. (2013). *Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa : a little help along the way*. 1101–1108. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04668.x>

Zhou, Z., Tang, Y., Jin, X., Chen, C., Lu, Y., Liu, L., & Shen, C. (2016). *Metformin Inhibits Advanced Glycation End Products-Induced Inflammatory Response in Murine Macrophages Partly through AMPK Activation and RAGE / NF- $\kappa$ B Pathway Suppression*. 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4847812>