

Perbandingan efektivitas jel nikotinamid 2% dan 4% dalam menurunkan indeks melanin

Lisa Murtisari, Soedirman Sastrodiprojo, Fajar Waskito
Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RS Dr. Sardjito
Yogyakarta

ABSTRACT

Lisa Murtisari, Soedirman Sastrodiprojo, Fajar Waskito - *Comparison of the effectiveness between 2% and 4% nicotinamide gel in reducing melanin index*

Background: Nicotinamide is a safe agent inhibiting melanosome transfer in vitro therefore it can reduce skin pigmentation. Two percent nicotinamide cream combined with sunscreen as a lightening agent increases skin lightness in vivo. Measurement of skin colour changes can be performed by mexameter to measure melanin index (MI).

Objective: This study was aimed to compare the effectiveness of 2% and 4% nicotinamide gel as a lightening agent in reducing MI.

Materials and Methods: This study was a double blind, randomized controlled trial involving 54 subjects. Two percent or 4% nicotinamide gel was applied on extensor right or left lower arm in each subject. MI was measured at week 0 and the end of week 1, 3, 5 and 7. MI in the evaluation weeks was compared to MI at week 0 in the 2% and 4% nicotinamide gel groups and was analyzed using paired-t test. MI decrease in the evaluation weeks between 2% and 4% nicotinamide gel groups were analyzed using independent t test. All statistical tests used α 5% and CI 95%.

Result: Statistical analysis in the 2% nicotinamide gel group showed significant decrease in MI until week 7. However, in the 4% nicotinamide gel group there were significant MI decrease in the week 5 and 7. Statistical analysis showed significant decreased MI between 2% and 4% nicotinamide gel groups at week 1, 3, 5, 7.

Conclusion: It was concluded that 4% nicotinamide gel had higher effectiveness compared to 2% in reducing MI as lightening agent.

Key words: nicotinamide gel, melanin index, skin colour, lightening agent

ABSTRAK

Lisa Murtisari, Soedirman Sastrodiprojo, Fajar Waskito - *Perbandingan efektivitas jel nikotinamid 2% dan 4% dalam menurunkan indeks melanin*

Latar belakang: Nikotinamid sebagai bahan yang aman, secara in vitro mampu menghambat transfer melanosom sehingga mampu mereduksi pigmentasi kulit. Secara in vivo krim nikotinamid topikal 2% dikombinasikan dengan tabir surya sebagai *lightening agent* mampu meningkatkan *skin lightness*. Penilaian perubahan warna kulit dapat dilakukan menggunakan mexameter untuk mengukur indeks melanin (IM).

Tujuan: Penelitian ini bertujuan membandingkan efektivitas jel nikotinamid 2% dan 4% dalam menurunkan IM pada penggunaannya sebagai *lightening agent*.

Bahan dan Cara: Rancangan penelitian ini adalah *double blind randomized controlled trial* dengan sampel 54. Jel nikotinamid 2% atau 4% dioleskan pada salah satu lengan bawah kanan atau kiri bagian ekstensor semua subyek. Penilaian IM dilakukan pada minggu ke 0 dan akhir minggu ke 1, 3, 5, dan 7. IM pada minggu evaluasi dibanding IM minggu ke 0 pada kelompok jel nikotinamid 2% maupun 4% dianalisis dengan *paired-t test*. Penurunan IM pada minggu evaluasi antara kelompok jel nikotinamid 2% dan 4% dianalisis dengan *independent t test*. Semua uji statistik menggunakan α 5% dengan CI 95%.

Hasil: Analisis statistik menunjukkan tidak terdapat penurunan IM yang bermakna sampai minggu ke 7 pada kelompok jel nikotinamid 2%, sedangkan pada kelompok jel nikotinamid 4% terdapat penurunan IM

yang bermakna di minggu ke 5 dan 7. Analisis statistik menunjukkan terdapat perbedaan penurunan IM yang bermakna di minggu ke 1, 3, 5, dan 7 antara kelompok jel nikotinamid 2% dan 4%.

Simpulan: Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa efektivitas jel nikotinamid 4% lebih tinggi dibanding 2% dalam menurunkan IM pada penggunaannya sebagai *lightening agent*.

(B.I.Ked. Vol. 37, No. 3: 132-136, 2005)

PENDAHULUAN

Warna kulit manusia merupakan perpaduan dari kromofor 4 pigmen kulit yaitu merah (oksihemoglobin), biru (*deoxygenated haemoglobin*), kuning (karoten), dan coklat (melanin).^{1,2} Dari keempat pigmen tersebut melanin merupakan determinan penentu perbedaan warna kulit.^{1,2,3} Budaya Asia memuja warna kulit yang lebih putih karena dianggap mencerminkan keanggunan bangsawan, kesucian, dan kecantikan. Keinginan untuk mempunyai kulit yang lebih putih pada orang Asia termasuk Indonesia menyebabkan meningkatnya kebutuhan produk pemutih kulit.^{4,5,6} Produk pemutih kulit digunakan untuk meningkatkan *skin lightness* pada kulit normal (*lightening agent*) maupun untuk menghilangkan bercak-bercak hiperpigmentasi (*bleaching agent*).⁷ Akan tetapi, produk pemutih kulit seringkali menimbulkan efek samping yang merugikan antara lain iritasi, reaksi kontak alergi, reaksi fotosensitivitas, kelainan pigmentasi, dan gangguan pada organ yang lain.^{8,9}

Nikotinamid terdaftar pada *United States Food and Drug Administration* sebagai bahan obat yang aman digunakan.^{10,11,12} Secara *in vitro* nikotinamid mampu menghambat transfer melanosom sebesar 35-86% pada *co-culture model* dan mampu mereduksi pigmentasi pada kepanjangan PREP model. Secara *in-vivo* krim nikotinamid 2% sebagai *lightening agent* dikombinasikan dengan tabir surya secara bermakna mampu meningkatkan *skin lightness*.¹³ Pada pemakaian jel nikotinamid 4% tidak didapatkan efek samping dan adanya keluhan rasa terbakar/perih, eritem, dan kulit kering; kemungkinan ini diakibatkan oleh vehikulumnya.^{10,12} Efek nikotinamid topikal dalam mereduksi pigmentasi kulit dipengaruhi oleh konsentrasi.¹⁴

Warna kulit dapat diukur secara obyektif dengan menggunakan peralatan pengukur warna kulit.^{15,16} Meksameter merupakan *narrow-band simple reflec-*

tance meters yang digunakan untuk mengukur warna kulit secara obyektif, dengan mengukur indeks melanin (IM). IM ditentukan oleh melanin yang terdapat pada epidermis.¹⁷

Dalam rangka mencari bahan pemutih kulit yang aman dengan konsentrasi yang tepat, dilakukan penelitian ini yang bertujuan untuk mengetahui efektivitas jel nikotinamid 2% dibanding 4% dalam menurunkan IM pada penggunaannya sebagai *lightening agent*.

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Rancangan penelitian uji klinis yang dipilih pada penelitian ini adalah *double blind randomized controlled trial*. Pada salah satu lengan bawah kanan atau kiri bagian ekstensor semua subyek diberi jel nikotinamid 2% atau 4%. Penilaian warna kulit sebelum dan pada saat penelitian dilakukan dengan mengukur IM menggunakan meksameter. Efektivitas jel nikotinamid 2% dibanding 4% dinilai dengan melihat penurunan indeks melanin antara kedua kelompok pada evaluasi di akhir minggu ke 1, 3, 5, dan 7.

Analisis hasil menggunakan statistik deskriptif dan statistik inferensi. Analisis statistik deskriptif dilakukan terhadap data karakteristik subyek dan data hasil pengukuran IM. Statistik inferensi digunakan untuk menguji kemaknaan statistik, dengan tingkat kemaknaan (α) 5% dan *confidence interval* (CI) 95%. IM dan IE pada minggu evaluasi IM dan IE minggu ke 0 pada kelompok jel nikotinamid 2% maupun 4% dibandingkan dengan analisis *paired t test*. Penurunan IM dan IE pada minggu evaluasi antara kelompok jel nikotinamid 2% dan 4% dianalisis dengan *independent t test*.

Penelitian ini dilakukan di SMF Penyakit Kulit dan Kelamin, RS Dr. Sardjito, Yogyakarta tahun 2005.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini didapatkan 57 subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, namun 3 subyek *drop out* sehingga jumlah subyek yang dianalisis sebanyak 54, terdiri dari wanita usia antara 18-45 tahun, dengan rerata usia $33,02 \pm 7,54$ tahun. Berdasarkan tipe kulit menurut klasifikasi Fitzpatrick, 29 (53,70%) subyek memiliki tipe kulit IV dan 25 (46,30%) subyek memiliki tipe kulit V. Berdasarkan jenis pekerjaan, 43 (79,63%) subyek bekerja di dalam ruangan dan 11 (20,37%) subyek bekerja di luar ruangan. Berdasarkan jenis transportasi yang digunakan, sebagian besar subyek penelitian

menggunakan transportasi terbuka yaitu 51 (94,44%) subyek dan hanya 3 (5,56%) subyek menggunakan transportasi tertutup.

Pengukuran IM menggunakan meksameter M X16 (Courage-Khazaka) dilakukan sebelum penelitian (minggu ke 0) dan evaluasi selanjutnya dilakukan di akhir minggu ke 1, 3, 5 dan 7 penelitian.

TABEL 1 menunjukkan hasil pengukuran rerata IM pada kelompok jel nikotinamid 2% dibanding 4% di minggu ke 0 (sebelum penelitian). Analisis statistik menggunakan *independent t test* menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna IM pada kedua kelompok di minggu ke 0.

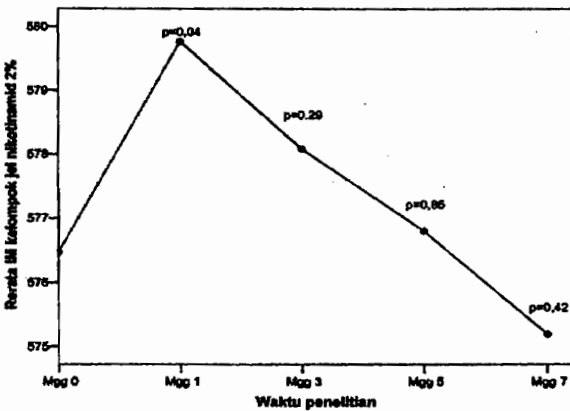
TABEL 1. Hasil pengukuran rerata IM pada kelompok jel nikotinamid 2% dan 4% di minggu ke 0, 1, 3, 5 dan 7

Pemeriksaan	Minggu 0		Minggu 1		Minggu 3		Minggu 5		Minggu 7	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
IM Jel 2%	576,47	22,53	579,77	23,03	578,09	20,82	576,81	21,75	575,20	22,52
Jel 4%	582,14	24,89	580,07	25,44	579,31	22,48	576,96	22,24	575,94	23,40

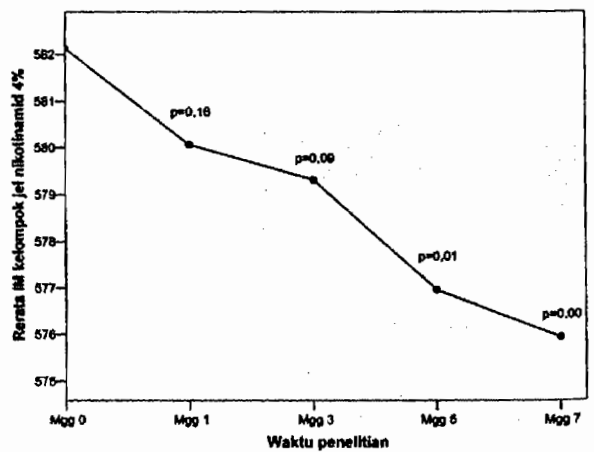
Pada kelompok jel nikotinamid 2% dan 4% di minggu ke 0, 1, 3, 5, dan 7 penelitian.

GAMBAR 1 menunjukkan grafik rerata IM pada kelompok jel nikotinamid 2% di minggu ke 0-1, 0-3, 0-5, dan 0-7. Analisis statistik menggunakan *paired t test* menunjukkan pada kelompok jel nikotinamid 2% terdapat peningkatan IM yang bermakna di minggu ke 0-1; kemudian terjadi penurunan IM yang tidak bermakna di minggu ke 0-3, 0-5 dan 0-7.

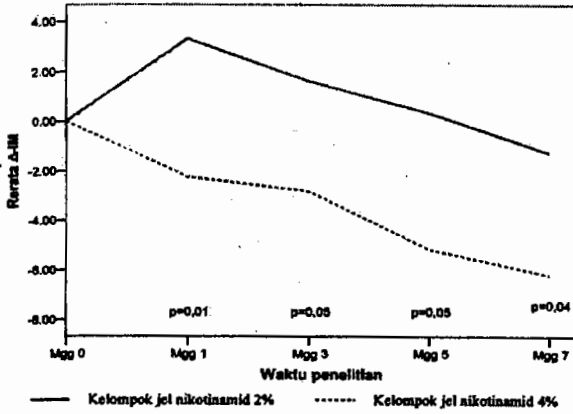
GAMBAR 2 menunjukkan grafik rerata IM pada kelompok jel nikotinamid 4% di minggu ke 0-1, 0-3, 0-5 dan 0-7. Analisis statistik menggunakan *paired t test* menunjukkan pada kelompok jel nikotinamid 4% terdapat penurunan IM yang tidak bermakna di minggu ke 0-1 dan 0-3; kemudian terjadi penurunan IM yang bermakna di minggu ke 0-5 dan 0-7.



GAMBAR 1. Grafik rerata IM pada kelompok jel nikotinamid 2% di minggu ke 0-1, 0-3, 0-5, dan 0-7



GAMBAR 2. Grafik rerata IM pada kelompok jel nikotinamid 4% di minggu ke 0-1, 0-3, 0-5, dan 0-7



GAMBAR 3. Grafik rerata selisih (D) IM pada kelompok jel nikotinamid 2% dibanding 4% di minggu ke 0-1, 0-3, 0-5, dan 0-7

GAMBAR 3 menunjukkan grafik rerata selisih (Δ) IM pada kelompok jel nikotinamid 2% dibanding 4% di minggu ke 0-1, 0-3, 0-5, dan 0-7. Analisis statistik menggunakan *independent t test* menunjukkan terdapat perbedaan penurunan IM yang bermakna antara kelompok jel nikotinamid 2% dan 4% di minggu ke 0-1, 0-3, 0-5, dan 0-7.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini untuk membandingkan efektivitas jel nikotinamid 2% dan 4% dalam menurunkan indeks melanin dilakukan dengan menilai perbedaan penurunan IM pada kedua kelompok yang dievaluasi pada akhir minggu ke 1, 3, 5, dan 7 penelitian.

Dari data umur, tipe kulit, jenis pekerjaan dan jenis transportasi hanya dilakukan analisis statistik deskriptif, oleh karena semua subyek masuk ke dalam kelompok jel nikotinamid 2% dan 4% sekaligus sehingga tidak ada perbedaan data tersebut pada kedua kelompok. Berdasarkan hasil pengukuran warna kulit sebelum penelitian (minggu ke 0) didapatkan rerata IM yang tidak berbeda bermakna pada kelompok jel nikotinamid 2% dibanding 4% (TABEL 1). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan karakteristik subyek sebelum penelitian pada kedua kelompok.

Untuk mengetahui perubahan IM pada kelompok jel nikotinamid 2% dan 4%, dilakukan evaluasi dengan mengukur IM di akhir minggu ke 1, 3, 5, dan 7 penelitian. Analisis statistik mengguna-

kan *paired t test* menunjukkan pada kelompok jel nikotinamid 2% terdapat peningkatan IM yang bermakna di minggu ke 0-1, kemudian terjadi penurunan IM yang tidak bermakna di minggu ke 0-3, 0-5, dan 0-7 (GAMBAR 1). Pada kelompok jel nikotinamid 4% terdapat penurunan IM yang tidak bermakna di minggu ke 0-1 dan 0-3 kemudian terjadi penurunan IM yang bermakna di minggu ke 0-5 dan 0-7 (GAMBAR 2). Hal ini menunjukkan bahwa pada pemakaian jel nikotinamid 2% tidak terjadi penurunan IM yang bermakna sampai minggu ke 7 penelitian sedangkan pada pemakaian jel nikotinamid 4% terjadi penurunan IM yang bermakna mulai minggu ke 5-7 penelitian.

Pada penelitian yang dilakukan Hakozaiki *et al.* (2002) diketahui bahwa efek krim nikotinamid 2% dikombinasikan dengan tabir surya SPF 15 sebagai *lightening agent* mampu meningkatkan L^* (*skin lightness*) secara bermakna di minggu ke 4, kemudian *plateau* hingga minggu ke 8 penelitian.¹³ IM dan L^* (*skin lightness*) dapat digunakan sebagai indikator kandungan melanin di kulit.¹⁷ Pada penelitian ini pemakaian jel nikotinamid 2% tidak menimbulkan penurunan IM yang bermakna hingga minggu ke 7 penelitian, kemungkinan karena pemakaian jel nikotinamid 2% tidak dikombinasikan dengan tabir surya. Seperti diketahui bahwa tabir surya merupakan bahan yang bekerja sinergik dengan bahan pemutih kulit. Dari alasan itu, pemakaian nikotinamid dengan konsentrasi 2% belum cukup dosisnya untuk mereduksi pigmentasi setelah pemakaian selama 7 minggu.

Analisis statistik menggunakan *independent t test* menunjukkan terdapat perbedaan penurunan IM yang bermakna antara kelompok jel nikotinamid 2% dan 4% di minggu ke 0-1, 0-3, 0-5, dan 0-7 (GAMBAR 3). Pada pemakaian jel nikotinamid 4% terjadi penurunan IM yang lebih besar dibanding 2% sehingga efektivitas jel nikotinamid 4% lebih tinggi dibanding 2% dalam menurunkan IM pada penggunaannya sebagai *lightening agent*.

Secara *in vitro* diketahui nikotinamid mampu memberi hambatan transfer melanosom sebesar 35-86% sehingga mampu mereduksi pigmentasi.¹³ Efek nikotinamid dalam mereduksi pigmentasi kulit dipengaruhi oleh konsentrasi, hal ini dibuktikan pada penelitian yang dilakukan oleh Hakozaiki *et al.* pada tahun 2005. Hakozaiki melaporkan peranan konsentrasi terhadap efek nikotinamid topikal sebagai *bleach-*

ing agent dalam mengurangi area bercak-bercak hiperpigmentasi pada wajah, dengan membandingkan efek nikotinamid topikal 2% dan 5% pada pemakaian 2 kali sehari selama 8 minggu.¹⁴ Pada penelitian ini dapat dibuktikan bahwa efek nikotinamid topikal sebagai *lightening agent* dalam meningkatkan *skin lightness* juga dipengaruhi oleh konsentrasi; dengan didapatkannya efektivitas jel nikotinamid 4% yang lebih tinggi dibanding 2% dalam menurunkan IM.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian ini disimpulkan bahwa efektivitas jel nikotinamid 4% lebih tinggi dibanding 2% dalam menurunkan IM pada penggunaannya sebagai *lightening agent*.

KEPUSTAKAAN

1. Jimbow K, Quevedo WC, Prota G, Fitzpatrick TB. Biology of melanocytes. Dalam: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1999: 192-217.
2. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne J-P, Hori Y. Normal skin color and general considerations of pigmentary disorder. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1999: 936-44.
3. Rogiers V, Balls M, Basketter D, Berardesca E, Edward C, Elsner P. The potential use of non-invasive methods in the safety assessment of cosmetic products. *ATLA* 2001; 27: 515-37.
4. Soepardiman L. "Cosmeceutical" anti pigmentasi. Dalam: Wasitaatmadja SM, Rata IGKA, eds. *Semiloka cosmeceutical*. Jakarta, Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia, 2001:13-23.
5. Suyoso S. Kosmetika untuk kelainan hiperpigmentasi. Dalam: Simposium untuk umum, Kosmetika Perkembangan dan Permasalahan. Surabaya, Lab/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, FK Unair/RSUD Dr. Soetomo, 2201: 25-33.
6. Zulkarnain I. Kosmetika pemutih kulit dan permasalahannya. *Berkala Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin* 2003;15(1):47-53.
7. Shevlin EJ. Skin lighteners and bleach creams. Dalam: Balsam MS, Gershon, SD, Rieger MM, Sagarin E, Strianse SJ. *Cosmetics*, 3rd ed. New York, Wiley-Interscience, 1972: 223-39.
8. Hutomo MM. Efek samping kosmesetika. Dalam: Simposium untuk umum, Kosmetika Perkembangan dan Permasalahan. Surabaya, Lab/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, FK Unair/RSUD Dr. Soetomo, 2001: 45-50.
9. Widjaja ES. Efek samping pemakaian kosmetika. *Berkala Ilmu Penyakit Kulit & Kelamin* 1995;7(Supl. 2): 39-45.
10. Griffiths CEM. Nicotinamide 4% gel for the treatment of inflammatory acne vulgaris. *J Dermatol Treat*. 1995; 6 (Suppl. 1):S8-10.
11. Lawrence ID. Nicotinamide gel: preclinical aspects. *J Dermatol Treat* 1995;6(Suppl. 1):S5-S7.
12. Shalita AR, Smith JG, Parish LC, Sofman MS, Chalker K. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Int Dermatol* 1995;34(6): 1-4.
13. Hakozaiki T, Minwalla L, Zhuang J, Chhoa M, Matsubara A, Miyamoto K, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol* 2002;147:20-31.
14. Hakozaiki T, Bissett DL, Boissy RE, Greatens A. Niacinamide: reversibility of reduction of facial hyperpigmented spots. *J Am Acad Dermatol* 2005;52 (Suppl. 3):169.
15. Griffiths CEM, Goldfarb MT, Finkel LJ, Roulia V, Bonawitz M, Hamilton TA et al. Topical tretinoin (retinoic acid) treatment of hyperpigmented lesions associated with photoaging in Chinese and Japanese patients: A vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:76-84.
16. Kimbrough-Green CK, Griffiths CEM, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoid acid (tretinoin) for melasma in black patients A vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 1994; 130: 727-33.
17. Clarys P, Alewaeters K, Lambrecht R, Barel AO. Skin color measurements: comparison between three instruments: the chromameter(R) the dermaspectrometer (R) and the mexameter (R). *Skin Res Technol* 2000; 6:230-38.