



**SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW : EFEKTIVITAS NIACINAMIDE
SEBAGAI LIGHTENING AGENT**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Tuntun Parwati

175070501111022

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2021

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**EFEKTIVITAS NIACINAMIDE SEBAGAI LIGHTENING AGENT:
SYSTEMATIC LITERATUR REVIEW**

Oleh:

Tuntun Parwati

NIM 175070501111022

Telah diuji pada

Hari : Jum'at,

Tanggal : 9 Juli 2021

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

apt. Nurus Sobah , S.Farm., M.Farm., Klin.

Pembimbing-I/ Penguji-II

Pembimbing-II/Penguji III

apt. Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc

apt. Tamara Gusti E, S.Farm.,M.Farm

NIK. 2011068510252001

NIP. 198705012019032018

Mengetahui,

Ketua Program Studi Sarjana Farmasi

apt. Alvan Febrian Shalas, M.Farm.

NIP. 198502182019031007



PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Tuntun Parwati

NIM : 175070501111022

Program Studi : Farmasi

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 14 Juli 2021

Yang membuat pernyataan,



Tuntun Parwati
NIM 175070501111022



KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT karena atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir dengan judul *Systematic Literature Review : Efektivitas Niacinamide sebagai Lightning Agent*, sebagai syarat untuk menyelesaikan Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya.

Dalam penyusunan tugas akhir ini tidak luput dari halangan dan rintangan yang dilalui, namun penulis bersyukur karena semua dapat terlampaui berkat dorongan dan dukungan dari semua pihak. Oleh karena itu dengan selesainya tugas akhir ini, penulis ingin mengucapkan terimakasih sedalam-dalamnya kepada :

1. apt. Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc. selaku dosen pembimbing 1 yang telah membimbing dan mengarahkan penulis serta memberi semangat kepada penulis untuk menyelesaikan tugas akhir ini.
2. Ibu apt. Tamara Gusti Ebtavanny, S.Farm.,M.Farm, selaku dosen pembimbing 2 yang telah membimbing dan mengarahkan penulis serta memberi semangat kepada penulis untuk menyelesaikan tugas akhir ini.
3. Ibu Prof. Dr. apt. Dra. Sri Winarsih, M.Si, selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan izin dan kemudahan dalam penyusunan tugas akhir ini.
4. Bapak apt. Alvan Febrian Shalas, M.Farm selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan bimbingan kepada penulis dalam menuntuk ilmu di Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

5. Bapak Dr. dr. Wisnu Barlianto, MSi. Med, SpA(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
6. Ibu apt. Dra. Diana Lyrawati, M.Kes., PhD. selaku dosen pembimbing akademik yang senantiasa memberikan arahan dan semangat selama masa perkuliahan.
7. Segenap Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB yang telah membantu memudahkan administrasi skripsi sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir dengan lancar.
8. Segenap pihak pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya khususnya Program Studi Sarjana Farmasi yang telah memberikan ilmu dan nasihat kepada penulis sehingga dapat bermanfaat hingga saat ini.
9. Segenap analis di Laboratorium Farmasi dan LSIH yang telah membantu dan memberikan arahan dalam penyelesaian penelitian.
10. Kedua orang tua penulis, Bapak Parjo dan Ibu Juwati, serta saudara saya Kumayah Rahmadani, Ilham Subarkah dan Rizky Laura Maulani yang senantiasa selalu memberi dukungan dan pengertiannya kepada penulis.
11. Seluruh teman-teman Punggawa Adikarya dan Farmasi B yang selalu memberikan semangat dan do'a kepada penulis.
12. Teman-teman penulis Fiina, Era, Hafida, Nida, Mega yang telah banyak memberikan bantuan dan dukungan baik moral maupun non-moral.
13. Seluruh pihak yang telah membantu dalam penyelesaian Tugas Akhir ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis mohon maaf atas segala kesalahan yang pernah dilakukan.

Penulis juga menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penulisan tugas akhir ini dan membutuhkan kritik dan saran yang membangun.

Semoga tugas akhir ini dapat menjadi inspirasi dan bermanfaat untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

Malang, 5 Juli 2021

Penulis



ABSTRAK

Parwati, Tuntun. 2021. **Efektivitas Niacinamide Sebagai *Lightening Agent***. Tugas Akhir, Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing : (1) apt. Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M. Sc. (2) apt. Tamara Gusti Ebtavanny, S.Farm., M.Farm

Hiperpigmentasi merupakan kondisi kelebihan pigmen pada kulit yang salah satunya disebabkan karena paparan sinar ultraviolet (UV) sehingga diperlukan kosmetik yang mengandung agen pencerah (*lightening agent*) untuk mengatasi hiperpigmentasi pada kulit. Dalam *systematic literature review* ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas sediaan krim yang mengandung niacinamide sebagai *Lightening Agent* serta penurunan hiperpigmentasi wajah dan perbaikan melasma yang dilihat dari adanya pengurangan jumlah pigmen, indeks melanin/ukuran eritema. Pencarian literatur yang komprehensif dilakukan menggunakan aplikasi *Publish or Perish* (PoP) pada beberapa database yaitu *Google Scholar*, *Scopus*, dan *Crossref* dengan alur penyeleksian artikel menggunakan protokol *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA). Dari tujuh artikel yang telah diidentifikasi hasil menunjukkan bahwa partisipan yang diberi intervensi krim niacinamide kombinasi dapat mengurangi keparahan melasma diukur menggunakan Individual topography Angle (ITA), dan chromameter. Kesimpulan dalam *Systematic Literature Review* ini yaitu sediaan krim yang mengandung niacinamide efektif dalam menurunkan pengurangan jumlah pigmen, indeks melanin/ukuran eritema tergantung dengan konsentrasi niacinamide dan bahan kombinasi yang digunakan.

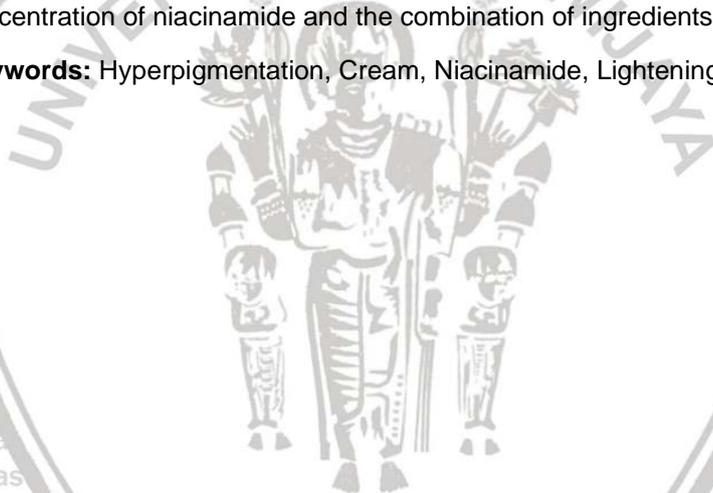
Kata kunci: Hiperpigmentasi, Krim, Niacinamide, *Lightening Agent*, perbaikan melasma

ABSTRACT

Parwati, Tuntun. 2021. **The Effectiveness of Niacinamide as a Lightening Agent**. Final Assignment, Pharmacy Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) apt. Oktavia Eka P, M. Sc. (2) apt. Tamara Gusti Ebtavanny, S.Farm., M.Farm

Hyperpigmentation is a condition of excess pigment on the skin, one of which is caused by exposure to ultraviolet (UV) light so that lightening agents are needed to overcome hyperpigmentation on the skin. This systematic review of literature aims to determine the effectiveness of cream preparations containing niacinamide as a Lightening Agent and to reduce facial hyperpigmentation and improve melasma as seen from the reduction in the amount of pigment, melanin index/erythema size. A comprehensive literature search was carried out using the Publish or Perish (PoP) application on several databases, namely Google Scholar, Scopus, and Crossref with the article selection flow using the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses (PRISMA) protocol. Of the seven articles that have been identified, the results show that participants who were given the combination niacinamide cream intervention could reduce the severity of melasma as measured using the Individual Topography Angle (ITA), and chromameter. The conclusion in this Systematic Literature Review is that niacinamide cream preparations are effective in reducing the amount of pigment, the melanin index/erythema size depends on the concentration of niacinamide and the combination of ingredients used.

Keywords: Hyperpigmentation, Cream, Niacinamide, Lightening Agent, melasma repair



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL

HALAMAN PERSETUJUAN

KATA PENGANTAR

DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR

DAFTAR TABEL

DAFTAR SINGKATAN

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Akademik	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit	5
2.1.1 Anatomi Kulit Manusia	5
2.1.1.1 Epidermis	6
2.1.1.2 Dermis	7
2.1.1.3 Hipodermis atau Subkutis	7
2.1.2 Hiperpigmentasi	8
2.2 Skin Lightening Agent	9
2.3 Niacinamide	10
2.3.1 Sifat-sifat Niacinamide	10
2.3.2 Manfaat Niacinamide Bagi Kulit	11
2.3.3 Mekanisme Niacinamide Untuk Hiperpigmentasi	12
2.4 Hidroquinone	13



2.5 Theoretical Mapping	14
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Desain Penelitian	15
3.2 Sumber Data	15
3.3 Populasi Sampel	15
3.3.1 Populasi	15
3.3.2 Sampel	16
3.3.3 Kriteria Pemilihan (Inklusi dan Eksklusi)	16
3.4 Prosedur Pengumpulan Literatur	17
3.5 Analisis Kualitas Data	19
3.6 Sintesis Data	19
3.7 Jadwal Penelitian	20
BAB IV HASIL PENELITIAN	
4.1 Hasil Seleksi Artikel	22
4.2 Profil Pencarian Artikel	23
4.3 Hasil Analisis Kualitas Artikel	31
BAB V PEMBAHASAN	
5.1 Profil Artikel	33
5.2 Profil Produk Krim Niacinamide yang digunakan dalam artikel terpilih	33
5.3 Efektivitas Krim Niacinamide sebagai Lightning Agent	35
5.4 Efektivitas Niacinamide dibandingkan Efek Samping yang Timbul	37
5.5 Implikasi Penelitian	38
5.6 Keterbatasan Penelitian	38
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan	39
6.2 Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Lapisan-lapisan dan apendiks kulit 5

Gambar 2. 2 Proses Sintesis Melanin 9

Gambar 2.3 Struktur Kimia Niacinamide 11

Gambar 2.4 Struktur Kimia Hidroquinone 13

Gambar 4.1 Skema Pencarian Jurnal 22



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Monografi Niacinamide	11
Tabel 2.2 <i>Theoretical Mapping</i>	14
Tabel 3.1 <i>Jadad Score</i>	18
Tabel 3.2 Jadwal Penelitian <i>Systematic Literatur Review</i>	20
Tabel 4.2 Profil Pencarian Artikel	23
Tabel 4.3 <i>Profil Produk krim Niacinamide</i>	26
Tabel 4.4 Efektivitas Krim Niacinamide	29
Tabel 4.5 Hasil Analisis Kualitas Data	33





DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Analisis Kualitas Data (*Jadad Score*)..... 59



DAFTAR SINGKATAN

SCP : *Superficial Chemical Peeling*

NA : *Niacinamide*

TXA : *TranexamidAcid*

SLA : *Skin Lightening Agent*

SLR : *Systematic Literature Review*

RCT : *Randomized Controlled Trials*



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperpigmentasi adalah salah satu masalah estetika kulit yang sering dikeluhkan masyarakat Indonesia, terutama oleh perempuan. Hiperpigmentasi merupakan kondisi kelebihan pigmen pada kulit yang salah satunya disebabkan karena paparan sinar ultraviolet (UV). Hal ini ditandai dengan terbentuknya flek hitam atau noda coklat pada kulit (Ingber, 2009). Sinar UV dapat meningkatkan sintesis melanin pada kulit. Biokatalis yang berperan dalam sintesis melanin adalah enzim tyrosinase. Mekanisme sinar UV menyebabkan hiperpigmentasi melalui jalur oksidatif. Bila produksi melanin berlebih dapat mengarah pada terjadinya penumpukkan melanin pada permukaan kulit (hiperpigmentasi) (Mahardika dan Hastri, 2012).

Pengobatan hiperpigmentasi umumnya dimulai dengan pencegahan faktor risiko, perlindungan UV dan mengurangi lesi dengan efek samping sekecil mungkin. Prinsip terapi antara lain menghambat jalur sintesis melanin, menurunkan transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit, dan percepatan jalur pembuangan melanin (Trivedi dkk., 2017). Sehingga, diperlukan kosmetik yang mengandung agen pencerah (*lightening agent*) untuk mengatasi hiperpigmentasi pada kulit (Burger et al., 2016).

Dahulu *hydroquinone* menjadi *gold standart* terapi untuk mengatasi hiperpigmentasi, namun keamanan bahan ini termasuk bahan yang kontroversial karena penggunaan dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping yang membahayakan bagi kesehatan. Hidrokuinon 2-5% mempunyai efek samping dermatitis iritan atau dermatitis alergikan (Sheth and Pandya, 2011).

Penghentian pemakaian beberapa hari sampai beberapa minggu *hydroquinone* menyebabkan terjadinya kekambuhan. Pengobatan yang tidak tertib, formulasi yang tidak sesuai dan penggunaan jangka panjang akan menyebabkan *ochronosis* walaupun kasus ini jarang ditemukan (Desai, 2014). Diketahui pada studi eksperimental dalam penggunaan jangka panjang di hewan uji *hydroquinone* berpotensi karsinogenik (Tsai and Hantash, 2008). Oleh karena itu, penggunaan *hydroquinone* saat ini sudah mulai sangat dibatasi. Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dicari agen pencerah alternatif untuk mencerahkan kulit lain yang bersifat alami dan aman yang bekerja mempengaruhi proses melonogenesis melalui *Serine protease inhibitor*/menghambat transfer melanosome seperti niacinamide (Baumann dan Alleman., 2009).

Niacinamide adalah bahan pencerah kulit alami yang sering digunakan dalam formulasi kosmetik. Niacinamide dikenal sebagai bentuk aktif alami niasin (vitamin B3). Niacinamide dapat mengatasi hiperpigmentasi dengan menghambat transfer melanosom dari melanosit menjadi keratinosit secara reversibel dengan faktor keratinosit. Oleh karena itu, jumlah minimal melanosom yang mengandung melanin akan didistribusikan dan disimpan di dalam keratinosit (Hanif et al., 2020). Selain itu, niacinamide mampu meningkatkan fungsi penghalang lapisan kulit sehingga meningkatkan resistensi kulit terhadap lingkungan dan memberikan efek pencerah pada kulit (Wohlrab, 2014).

Pada uji coba lain, setelah niacinamide diaplikasikan maka terlihat hasil dari kemampuan niaciamide untuk memperbaiki melasma. Dimana sebuah studi percobaan menemukan bahwa metabolit dari niacinamide adalah 1-methylnicotinamide, dan niacinamide 0,25% yang diterapkan secara topikal dua kali sehari selama 4 minggu menunjukkan adanya peningkatan perubahan yang diamati pada 26/34 pasien yang memiliki hiperpigmentasi (Forbat et al., 2017).

Menurut penelitian oleh Procter & Gamble, sebuah perusahaan kosmetik, niacinamide tidak memiliki efek samping yang merugikan (Tai, Lin, Wu, dan Chang, 2009). Hal ini dapat dibuktikan dengan studi klinis di mana *niacinamide* menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam mengatasi hiperpigmentasi dan lebih ringan dibanding dengan menggunakan *hydroquinone* yang digunakan pada kulit setelah 4 minggu penggunaan (Hanif et al., 2020).

Beberapa jenis sediaan kosmetik yang mengandung niacinamide adalah lotion, salep, serum, krim dan gel. Sediaan pemutih dan pencerah paling banyak ditemukan dalam bentuk sediaan krim. Krim adalah sediaan setengah padat berupa emulsi, mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai dan dapat digunakan pada kulit yang lembab maupun kering (Graham-Brown dan Burns, 2005). Niacinamide bersifat larut dalam air sehingga perlu dilarutkan terlebih dahulu di fase air krim. Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Navarrete-Solis et al (2011), krim niacinamide 4% lebih baik dalam mengurangi hiperpigmentasi dari pada krim hidrokuinon 4%.

Saat ini terdapat banyak perkembangan terapi berupa terapi kombinasi niacinamide untuk menciptakan pilihan terapi paling efektif yang dapat dikembangkan untuk terapi hiperpigmentasi (El-Latif dkk, 2014). Lucida et al (2014) dalam penelitiannya membuat krim niacinamide menggunakan basis krim m/a dengan memanfaatkan VCO dalam sediaan semi padat karena memiliki sejumlah sifat yang baik terhadap kulit yaitu bersifat emolien dan moisturizer dan juga dapat meningkatkan laju penetrasi zat aktif niacinamide dari sediaan krim berbasis VCO.

Kebaruan yang akan dilakukan dalam penelitian ini yaitu belum adanya Literature Review mengenai efektivitas dari topical Niacinamide sebagai *Lightening Agent*. Sehingga tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi

efektivitas dari niacinamide sebagai *lightening agent* terutama dalam mengurangi keparahan melasma, mengurangi munculnya pigmentasi, terjadi peningkatan pada tekstur kulit, dan berfungsi sebagai agen pencerah dengan adanya pengurangan jumlah pigmen, indeks melanin/ukuran eritema (Dermacatch).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efektivitas niacinamide sebagai *lightening agent*?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui efektivitas *niacinamide* sebagai *lightening agent*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Sebagai penerapan dalam ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang farmasi mengenai efektivitas *niacinamide* dan juga bermanfaat untuk membantu perkembangan ilmu pengetahuan dalam kajian keilmuan.

1.4.2 Manfaat Praktis

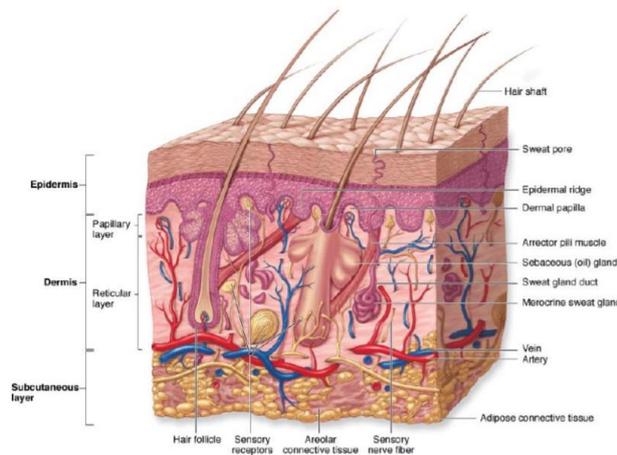
Sebagai informasi bagi masyarakat mengenai efektivitas *niacinamide* sebagai *Lightening Agent*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

Kulit merupakan “selimut” yang menutupi permukaan tubuh dan memiliki fungsi utama sebagai pelindung dari berbagai macam gangguan dan rangsangan luar. Fungsi perlindungan ini terjadi melalui sejumlah mekanisme biologis, seperti pembentukan lapisan tanduk secara terus-menerus (keratinisasi dan pelepasan sel yang sudah mati), respirasi dan pengaturan suhu tubuh, produksi sebum dan keringat, dan pembentukan pigmen melanin untuk melindungi kulit dari bahaya sinar ultraviolet matahari, sebagai peraba dan perasa, serta pertahanan terhadap tekanan dan infeksi dari luar. Berbagai fungsi kulit tersebut diperankan oleh keseluruhan lapisan kulit (Murlistyarini et al., 2018).



Gambar 2.1 Lapisan-lapisan dan apendiks kulit (Mescher AL, 2010)

2.1.1 Anatomi Kulit Manusia

Kulit adalah pembatas antara manusia dan lingkungannya. Kulit mempunyai berat rata-rata 4 kg dan meliputi area seluas 2m². Kulit berperan sebagai pembatas, melindungi tubuh dari lingkungan luar dan mencegah

hilangnya zat-zat tubuh yang penting, terutama air (Weller, et al, 2015). Kulit memiliki 3 lapisan, yaitu:

2.1.1.1 Epidermis

Ketebalan epidermis berbeda-beda pada berbagai bagian tubuh, yang paling tebal berukuran 1 milimeter, misalnya pada telapak kaki dan telapak tangan, dan lapisan yang tipis berukuran 0,1 milimeter terdapat pada kelopak mata, pipi, dahi, dan perut. Sel-sel epidermis disebut keratinosit.

a. Stratum Korneum

Terdiri atas beberapa lapis sel yang pipih, mati, tidak memiliki inti, tidak mengalami proses metabolisme, tidak berwarna, dan sangat sedikit mengandung air. Lapisan ini sebagian besar terdiri atas keratin, jenis protein yang tidak larut dalam air, dan sangat resisten terhadap bahan-bahan kimia. Hal ini berkaitan dengan fungsi kulit untuk memproteksi tubuh dari pengaruh luar. Secara alami, sel-sel yang sudah mati di permukaan kulit akan melepaskan diri untuk beregenerasi. Permukaan stratum korneum dilapisi oleh suatu lapisan pelindung lembab tipis yang bersifat asam, disebut mantel asam kulit (Eroschenko, 2012).

b. Stratum Lucidum

Terletak tepat di bawah stratum korneum, merupakan lapisan yang tipis, jernih, mengandung eleidin. Antara stratum lucidum dan stratum granulosum terdapat lapisan keratin tipis yang disebut *rein's barrier* (Szakall) yang tidak bisa ditembus (Eroschenko, 2012).

c. Stratum Granulosum

Tersusun oleh sel-sel keratinosit yang berbentuk poligonal, berbutir kasar, berinti mengkerut. Di dalam butir keratohyalin terdapat bahan

logam, khususnya tembaga yang menjadi katalisator proses pertandukan kulit (Eroschenko, 2012).

d. **Stratum Spinosum**

Memiliki sel yang berbentuk kubus dan seperti berduri. Intinya besar dan oval. Setiap sel berisi filamen-filamen kecil yang terdiri atas serabut protein. Cairan limfe masih ditemukan mengitari sel-sel dalam lapisan malphigi ini (Eroschenko, 2012).

e. **Stratum Germinativum**

Adalah lapisan terbawah epidermis. Di dalam stratum germinativum juga terdapat sel-sel melanosit, yaitu sel-sel yang tidak mengalami keratinisasi dan fungsinya hanya membentuk pigmen melanin dan memberikannya kepada sel-sel keratinosit melalui dendrit-dendritnya. Satu sel melanosit melayani sekitar 36 sel keratinosit. Kesatuan ini diberi nama unit melanin epidermal (Eroschenko, 2012).

2.1.1.2 Dermis

Terdiri dari bahan dasar serabut kolagen dan elastin yang berada di dalam substansi dasar yang bersifat koloid dan terbuat dari gelatin mukopolisakarida.

Serabut kolagen dapat mencapai 72% dari keseluruhan berat kulit manusia bebas lemak. Di dalam dermis terdapat adneksa-adneksa kulit seperti folikel rambut, papila rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, ujung pembuluh darah dan ujung saraf, juga sebagian serabut lemak yang terdapat pada lapisan lemak bawah kulit (Eroschenko, 2012)

2.1.1.3 Hipodermis atau Subkutis

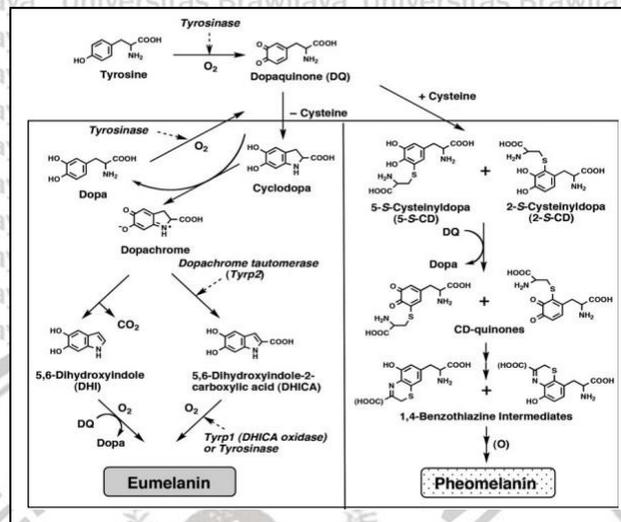
Hipodermis atau lapisan subkutis (tela subcutanea) tersusun atas jaringan ikat dan jaringan adiposa yang membentuk *fasia superficialis* yang tampak secara

anatomis. Hipodermis ini terdiri dari sel-sel lemak, ujung saraf tepi, pembuluh darah dan pembuluh getah bening, kemudian dari beberapa kandungan yang terdapat pada lapisan ini sehingga lapisan hipodermis ini memiliki fungsi sebagai penahan terhadap benturan ke organ tubuh bagian dalam, memberi bentuk pada tubuh, mempertahankan suhu tubuh dan sebagai tempat penyimpanan cadangan makanan (Eroschenko, 2012).

2.1.2 Hiperpigmentasi

Hiperpigmentasi menjadi salah satu masalah estetika pada manusia termasuk populasi laki-laki dan perempuan, dimana bercak atau bintik gelap, kering, dan warna kulit tidak merata yang muncul di kulit (Kembuan dkk, 2012). Hal ini terjadi karena produksi berlebih dan akumulasi pigmen melanin atau peningkatan jumlah sintesis melanin di dalam lapisan kulit epidermis. Melanin adalah pigmen kulit yang memberi warna pada kulit, rambut dan mata. Variasi warna kulit di antara berbagai ras adalah yang paling utama ditentukan oleh ukuran dan jumlah melanosom serta jumlah, jenis dan distribusi melanin di dalam lapisan kulit suprabasal (Hanif *et al*, 2020). Proses pembentukan melanin terletak pada melanosom yang diawali dengan oksidasi dari asam amino L-tirosin dengan melibatkan enzim tirosinase menjadi DOPAquinone. Selanjutnya DOPAquinone mengalami autooksidasi menjadi DOPA dan DOPochrome. DOPochrome akan mengubah DIH dan DHICA oleh *Dopochrome tautomerase* (Typr-2) untuk menghasilkan melanin (D'ischia *et al*, 2015). Beberapa fungsi dari melanin adalah untuk melindungi kulit dari efek berbahaya akibat paparan sinar UV, stress oksidatif, dan dari kerusakan DNA (Masum *et al*, 2019). Melanin terdiri dari dua jenis yaitu, eumelanin dan peomelanin. Eumelanin merupakan polimer tidak larut berwarna coklat kehitaman, sedangkan feomelanin merupakan polimer larut yang mengandung sulfur berwarna kuning, merah cerah (Putri dkk, 2018). Dalam

sintesis melanin, eumelanin dihasilkan dari DOPACHrome yang mengoksidasi DIH dan DHICA sedangkan peomelanin dihasilkan dari pembentukan zat 1,4-benzotiazin (D'ischia et al, 2015).



Gambar 2. 2 Proses Sintesis Melanin (D'ischia et al, 2015)

Secara patologi, hiperpigmentasi yang terjadi dapat disebabkan oleh (Bandem A. W., 2013):

1. Peningkatan jumlah melanin di epidermis seperti pada lentiginos
2. Peningkatan jumlah melanin di epidermis dan dermis bagian atas yang tersebar seperti pada melasma dan apabila sebaran melanin ini bersama makrofag dapat dijumpai pada hiperpigmentasi pasca inflamasi
3. Dijumpainya melanin di dalam melanosit dan melanofag pada dermis bagian tengah dan bawah seperti pada blue nevus
4. Deposisi melanosit pada dermis yang terutama dijumpai pada kelainan hiperpigmentasi kongenital
5. Peningkatan jumlah melanosit (hipermelanosis) pada epidermis dan dermis seperti pada nevus pigmentosus
6. Adanya melanin pada keratinosit bersama dengan sebaran hemosiderin pada melanofag, misalnya pada hemokromatosis dan

7. Deposisi pigmen eksogen pada dermis pada tato.

2.2 Skin Lightening Agent

Skin Lightening dalam ilmu kedokteran berfungsi sebagai cara dalam mengatasi berbagai penyakit atau kelainan pada kulit yang diakibatkan oleh berbagai sebab. Diantara penyebab terjadinya kelainan pada kulit yaitu hipermetasi merupakan gangguan pada pigmentasi pada kulit sehingga berubah warna yang diakibatkan oleh jerawat, trauma, chemical peeling, atau terapi laser.

Selain itu juga penyebab eksogen, khususnya ultraviolet (UV) paparan cahaya, adalah faktor umum dalam kelainan pigmentasi seperti melasma, lintigines surya, dan *ephelides*. Pada paparan obat penyakit tertentu dan bahan kimia serta ada penyakit tertentu dapat mengakibatkan dipigmentasi.

Agen pencerah topikal berperan penting dalam mencapai keringanan hiperpigmentasi kulit. *Lightening agent* ini terdiri dari pemutihan alami atau sintetis komponen yang terutama menekan aktivitas melanositik dan membantu mengurangi hiperpigmentasi. Agen ini biasa digunakan sebagai produk topikal untuk mencapai hasil yang optimal setelah aplikasi dalam waktu lama. Agen alternatif yang bisa dipilih untuk mencerahkan kulit antara lain yaitu *hydroquinone*, *kojic acid*, ekstrak licorice, arbutin, asam askorbat, asam glikolat, niacinamide, *azelaic acid*, retinoid, dan lainnya. (Khoo & Halim, 2016)

Secara klinis, produk pencerah kulit ini juga digunakan untuk pengobatan gangguan hiperpigmentasi. Hal ini menargetkan produksi melanin secara alami, dan banyak agen umum digunakan yang dikenal sebagai inhibitor kompetitif tirosinase, salah satu enzim kunci dalam melanogenesis. Beberapa penghambat tirosinase yang digunakan saat ini adalah *kojic acid*, arbutin dan niacinamide.

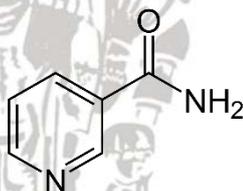
Niacinamide diketahui berpengaruh pada transfer melanin dari melanosit ke

keratinosit, yang mengarah ke keseluruhan warna kulit agar lebih cerah (Gillbro & Olsson, 2011). *Skin Lightening* diperuntukan untuk mencerahkan kulit secara perlahan, yang berkerja untuk menghambat produksi melanin sehingga membuat kulit tidak terlihat kusam saat terpapar sinar ultraviolet (UV). Reaksi pada kulit tergantung pada tingkat formula produk atau metode yang digunakan.

2.3 Niacinamide

2.3.1 Sifat-sifat Niacinamide

Niacinamide dikenal sebagai Niacin (asam nikotinat, asam 3-piridin-karboksilat), nikotinamida dan nikotinic amida, adalah vitamin yang larut air dan termasuk vitamin B kompleks. Niacinamide dikenal memiliki efektivitas pada kulit pucat, kerutan, dan bintik-bintik hiperpigmentasi pada penuaan kulit (Kawada, 2008).



Gambar 2.3 Struktur Kimia Niacinamide (DepKes RI, 2014)

Niacinamide derivat amida (nicotinamide) (NAM) adalah komponen dari NAD (nicotinamide adenine dinucleotide), sebuah koenzim yang penting bagi banyak sel reaksi oksidasi-reduksi (P. Pfuhl et al, 2004).

Tabel 2.1. Monografi Niacinamide (DepKes RI, 2014)

Sinonim	Nikotinamida, Niasinamida, Niacinamide
Nama Kimia	Piridin-3-karboksamida (C ₆ H ₆ N ₂ O)
BM	122,12
Pemerian	Serbuk hablur; putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa pahit. Larutan bersifat netral terhadap kertas lakmus
Kelarutan	Mudah larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam gliserin.

Titik lebur	Antara 128°C dan 131°C
pH	6.0-7.5

2.3.2 Manfaat Niacinamide Bagi Kulit

Niacinamide digunakan dalam berbagai perawatan kulit dan kosmetik.

Niacinamide mampu meningkatkan fungsi penghalang lapisan kulit sehingga meningkatkan resistensi kulit terhadap lingkungan dari senyawa yang dapat merusak seperti surfaktan, pelarut, dan dapat mengurangi iritasi, inflamasi, dan kekasaran dimana dapat menyebabkan penuaan pada kulit. Selain itu, niacinamide dapat meningkatkan kandungan air pada lapisan tanduk, antigaris halus, antikerut, antioksidan, mengurangi hiperpigmentasi, dan antijerawat. Efek antikerut niacinamide diperoleh dengan meningkatkan produksi fibroblast untuk merangsang sintesis kolagen (Bissett, 2009).

Penggunaan niacinamide dalam waktu lama dapat ditoleransi dengan baik oleh kulit. Niacinamide topikal 2% diuji sebagai pencerah kulit wajah selama 8 minggu kepada wanita Jepang yang berusia 18-30 tahun (Hakozaki et al., 2002).

Pada penelitian Matts dan Solechnik menunjukkan bahwa jangka panjang penerapan emulsi yang mengandung 2,5% niacinamide dapat memperbaiki kerusakan pada permukaan kulit akibat penuaan. Bissett et al. juga menunjukkan bahwa aplikasi produk krim tipe M/A selama 8 minggu yang mengandung 5% niacinamide mengalami penurunan keriput halus. Pada penelitian Chiu et al. menunjukkan efek anti kerut pada produk topikal dengan kinetin 0,03% ditambah 4% niacinamide pada subjek orang Taiwan (Kawada A., 2008).

Menurut hasil penelitian, niacinamide memiliki efek dalam mengecilkan pori-pori, mengurangi bintik noda, dan kerutan, dan apabila dalam konsentrasi tinggi juga dapat meningkatkan efek anti penuaan yang bekerja dengan

meningkatkan produksi kolagen yang dapat menyebabkan pengurangan kerut, memperbaiki aktivitas histone acetyltransferase (HAT) di fibroblast, dan mengurangi produksi kelebihan glikosaminoglikan yang merupakan ciri khas dari penuaan atau kulit keriput (Surjanto et al., 2016)

2.3.3 Mekanisme Niacinamide untuk Hiperpigmentasi

Dalam mengatasi hiperpigmentasi Niacinamide memiliki mekanisme dengan menghambat transfer melanosom (melanosit ke keratinosit) tanpa menghambat aktivitas tirosinase atau proliferasi sel, dan niacinamide juga dapat mengganggu jalur pengiriman sinyal sel antara keratinosit dan melanosit.

(GraceLaurenSantoso et al., 2018).

2.4 Hidroquinone

Hidrokuinon memiliki nama IUPAC yaitu 1,4-benzenediol, yang memiliki rumus molekul $C_6H_6O_2$ dengan berat molekul 110,11 g/mol.



Gambar 2.4 Struktur Kimia Hidroquinone (DepKes RI, 2014)

Hidrokuinon mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_6O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat. Hidrokuinon memiliki pemerian berbentuk jarum halus, putih, mudah menjadi gelap jika terpapar cahaya dan udara karena sifatnya sebagai pereduksi. Hidrokuinon merupakan senyawa kimia yang mudah larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter (Depkes RI, 2014).

Dalam dunia kosmetika, hidrokuinon berperan berperan sebagai zat pemutih kulit. Sasaran utama dari kerja hidrokuinon adalah melanin. Melanin

terbentuk karena adanya aktifitas dari enzim tirosinase yang akan mengubah tirosin menjadi 3,4-dihidroksifenilalanin (DOPA) untuk selanjutnya diubah menjadi dopaquinon dan melalui serentetan reaksi akan membentuk melanin. Mekanisme kerja hidrokuinon adalah dengan menghambat aktivitas enzim tirosinase sehingga akan menghambat pembentukan tirosin menjadi melanin, sehingga kulit akan menjadi lebih cerah. Melanin adalah butir-butir pigmen yang menentukan warna kulit seseorang. (Ebanks et al,2009)

Badan Pengawas Obat dan Makanan RI telah mengeluarkan peraturan yang membatasi penggunaan hidrokuinon sebagai bahan kosmetik. Hidrokuinon hanya boleh digunakan untuk bahan pengoksidasi pewarna rambut dengan ketentuan kadar maksimum sebesar 0,3% dan untuk kuku artifisial dengan kadar maksimum sebesar 0,02% setelah pencampuran sebelum digunakan dan hanya boleh digunakan oleh tenaga profesional (BPOM, 2015). Penggunaan hidrokuinon dalam konsentrasi tinggi, seketika dapat menimbulkan kemerahan, rasa terbakar pada kulit dan penggunaan hidrokuinon dalam jangka panjang dapat menyebabkan okronosis eksogen, leukoderma kontak, kelainan ginjal, hingga leukimia myeloid (Westerhof and Kooyers, 2005).

2.5 Theoretical Mapping

Penelitian ini dilakukan tidak terlepas dari hasil penelitian terdahulu yang pernah dilakukan sebagai bahan perbandingan dan kajian. Adapun hasil penelitian yang dijadikan perbandingan mempunyai relevansi dari topik penelitian, yaitu efektivitas *niacinamide sebagai lightening agent*. Hasil penelitian terdahulu adalah sebagai berikut

Tabel 2.2 *Theoretical Mapping*

Penulis	Judul riset	Tujuan penelitiannya	Metode penelitian artikel terpilih	Hasil penelitian
---------	-------------	----------------------	------------------------------------	------------------

Farris et al., 2009	Efficacy and Tolerability of a Skin Brightening/Anti-Aging Cosmeceutical Containing Retinol 0.5%, Niacinamide, Hexylresorcinol, and Resveratrol.	memverifikasi dan melihat kemanjuran pencerah dari Kosmetik Pencerah Kulit/Anti Penuaan yang Mengandung Retinol 0,5%, Niacinamide, Hexylresorcinol dan Resveratrol.	Jurnal internasional	Menunjukkan jika krim topikal yang mengandung retinol 0,5% dalam kombinasi dengan niacinamide, resveratrol, dan hexylresorcinol berkhasiat dan dapat ditoleransi untuk mencerahkan kulit/anti-penuaan bila digunakan dengan rejimen perawatan kulit seperti perlindungan matahari SPF 30.
---------------------	--	---	----------------------	---

Penelitian Farris et al (2009) menunjukkan jika penggunaan kosmetik pencerah kulit/anti-penuaan ini ditemukan memberikan peningkatan yang signifikan secara statistik di semua titik akhir kemanjuran pada akhir penelitian. Dimana garis-garis halus, cahaya, dan kehalusan meningkat secara signifikan pada awal minggu ke-2 ($P < .001$). Pada minggu ke-4, hiperpigmentasi memudar, terjadi kejernihan kulit secara keseluruhan, warna kulit yang merata, dan kerutan menunjukkan peningkatan yang signifikan secara statistik dibandingkan dengan awal. Dermatitis retinoid ringan termasuk pengelupasan dan kemerahan terjadi di awal penelitian sebagaimana tercermin dari skor tolerabilitas. Pada minggu ke 10, subjek melaporkan tidak ada rasa perih, gatal, kering, atau kesemutan. (Farris et al., 2009).

Kebaruan yang akan dilakukan dalam penelitian ini yaitu belum adanya Literature Review mengenai efektivitas dari topical Niacinamide Sebagai Lightening Agent. Outcome yang akan dinilai yaitu mengurangi keparahan melasma, terjadi peningkatan pada tekstur kulit, dan berfungsi sebagai agen

pencerah dengan adanya pengurangan jumlah pigmen, indeks melanin/ukuran eritema.



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan metode *systematic literatur review* atau Review Artikel Terstruktur.

3.2 Sumber Data

Data yang digunakan adalah data sekunder yang mana diperoleh bukan dari pengamatan langsung, sehingga dilakukan pencarian artikel melalui *database online*. Sumber data sekunder yang didapatkan berupa artikel yang dicari di *Google Scholar, Crossref, dan Scopus (Elsevier)*.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah artikel yang membahas niacinamide.

3.3.2 Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu bahan aktif niacinamide sebagai *lightening agent*.

3.3.3 Kriteria Pemilihan (Inklusi dan Eksklusi)

Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi ditentukan berdasarkan pertanyaan penelitian atau rumusan masalah dimana untuk membatasi artikel yang kita inginkan secara spesifik. Berikut kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang telah dibuat ;

a. Kriteria Inklusi

- Artikel dipublikasikan pada tahun 2011-2021

- Artikel ditulis dengan menggunakan Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris

- Artikel hasil penelitian dengan metode *Randomized Controlled Clinical Trial* (RCT)

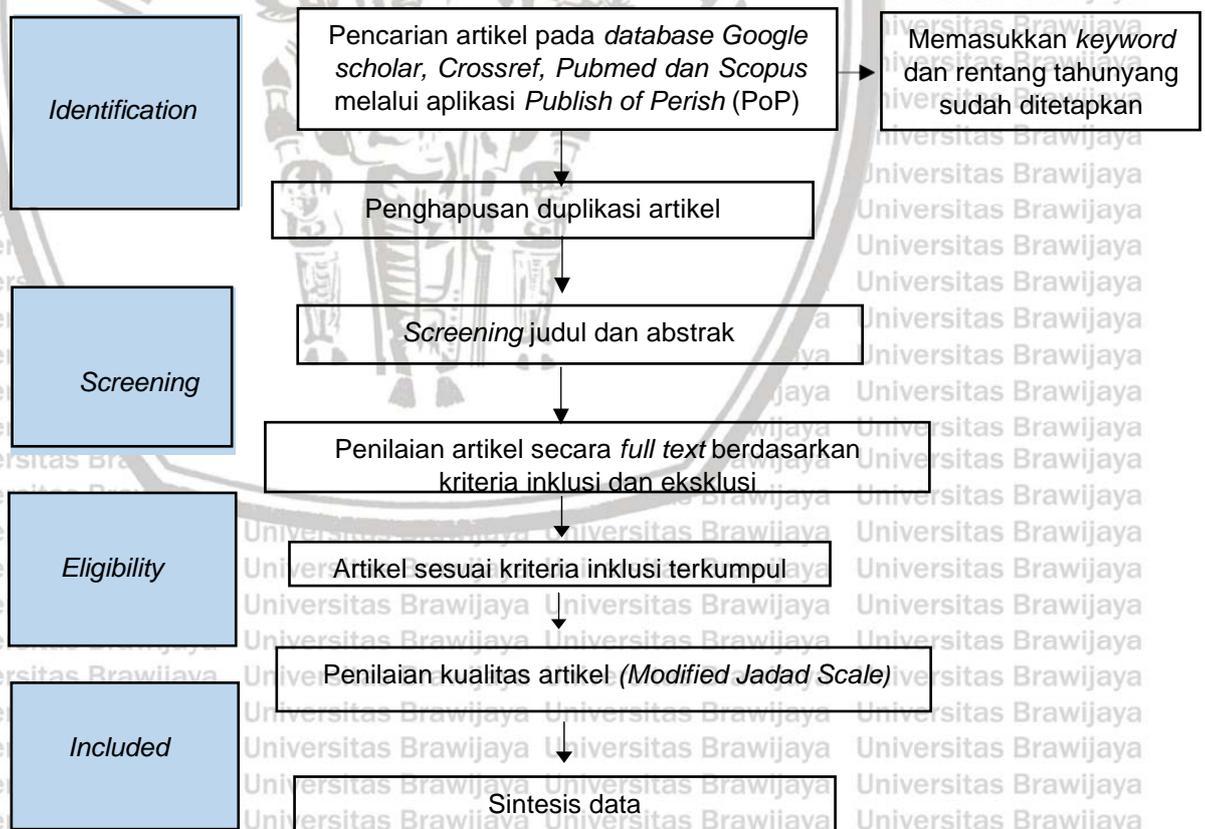
- Artikel mempunyai *outcome* yaitu pencerahan kulit, penurunan hiperpigmentasi kulit wajah.

b. Kriteria Eksklusi

- Tidak ditemukan *full text*
- *Review article*

3.4 Prosedur Pengumpulan Literatur

Prosedur pengumpulan artikel disajikan dalam bentuk bagan dibawah ini (Gambar 3.1)



Gambar 3.1 Alur Prosedur Penelitian

Langkah pertama yaitu dengan mencari data sekunder pada *database online* yang memiliki repository besar untuk studi akademis. *Database* pencarian yang dipilih yaitu *Google Scholar*, *Scopus (Elsevier)* dan *Crossref*. Pengumpulan data menggunakan *software "Publish or Perish (PoP)"* dengan memasukkan keyword : *niacinamide OR Nicotinamide OR "vitamin B3" AND " skin lightening" AND hyperpigmentation*. Dalam penentuan *keyword* diterapkan ("AND" dan "OR") untuk menghubungkan istilah yang tercantum di atas dan untuk mendapatkan istilah utama yang digunakan disesuaikan berdasarkan rumus PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*).

Setelah itu menentukan rentang tahun artikel yang akan digunakan dan dimasukkan dalam kriteria inklusi. Rentang tahun yang ditetapkan yaitu 2011-2021 yang terdiri dari jurnal internasional dan atau ditambahkan jurnal nasional. Artikel didapatkan pada setiap *database*. Pendataan selesai pada bulan Mei 2021.

Alur penyeleksian yang sudah sesuai dengan kriteria inklusi ditampilkan dalam bentuk table menggunakan *critical appraisal journal* dengan metode PICO (*Population, Intervention, Compare, Outcome*).

1. P untuk *patient, population, problem*

Kata ini mewakili pasien, populasi dan masalah yang diangkat dalam jurnal penelitian, dalam topik ini yaitu niacinamide

2. I untuk *intervention, prognostic factor* atau *exposure*

Kata ini mewakili *intervention, prognostic factor* atau *paparan* yang diberikan dalam jurnal penelitian, dalam topik ini penggunaan krim pada kulit wajah

3. C untuk *comparison* atau *intervention* (jika ada atau dibutuhkan)

4. O untuk *outcome* atau hasil

Kata ini mewakili hasil yang didapat dalam jurnal penelitian, dalam topik ini yaitu pencerahan kulit, penurunan discromia wajah, perawatan melasma, penurunan hiperpigmentasi wajah.

3.5 Analisis Kualitas Data

Analisis kualitas data menggunakan tools "*Modified Jadad Scale*" yang meliputi ada tidaknya penjelasan randomisasi, kesesuaian metode yang digunakan, random alokasi, ada tidaknya *blinding* (*single blind*, *double blind*), kesesuaian dari *blinding*, ada tidaknya *drop out* atau *withdraw*, penjelasan terkait kriteria inklusi dan eksklusi, penjelasan *adverse effect* dan penjelasan dari analisis statistik. Dilakukan penilaian kualitas artikel untuk untuk menilai secara independen kualitas metodologi uji klinis.

Tabel 3. 1 *Jadad Score* (Jadad et al, 1996).

Eight Items	Answer	Score
Was the study described as randomized?	Yes	+1
	No	0
Was the method of randomization appropriate?	Yes	+1
	No	-1
	Not described	0
Was the study described as blinding? ^a	Yes	+1
	No	0
Was the method of blinding appropriate?	Yes	+1
	No	-1
	Not described	0
Was there a description of withdrawals and dropouts?	Yes	+1
	No	-1
Was there a clear description of the inclusion/exclusion criteria?	Yes	+1
	No	-1
Was the method used to assess adverse effects described?	Yes	+1
	No	-1
Was the methods of statistical analysis described	Yes	+1
	No	-1

Keterangan:

a: double blind → skor 1, single blind → skor 0,5

Kriteria nilai penerimaan *Jadad Score* (Hasani et al, 2019)

Skor 3 atau lebih : *High quality*

Skor 0 – 2 : *Low quality*

3.6 Sintesis Data

Sintesis data dilakukan untuk mengelompokkan data – data hasil ekstraksi sesuai dengan hasil yang diukur untuk menjawab tujuan penelitian. Jurnal penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi kemudian dikumpulkan dan dibuat ringkasan jurnal meliputi nama peneliti, tahun terbit jurnal, judul penelitian, metode dan ringkasan atau hasil temuan. Ringkasan jurnal penelitian tersebut dimasukan ke dalam tabel diurutkan sesuai alphabet dan tahun terbit jurnal.

Untuk lebih memperjelas analisis abstrak maupun *full text* jurnal perlu dibaca dan dicermati. Ringkasan jurnal yang terpilih kemudian dilakukan analisis terhadap isi yang terdapat dalam tujuan penelitian dan hasil atau temuan penelitian. Kemudian dilakukan *quality scoring* terhadap isi jurnal yang direview menggunakan “*Modified Jadad Scale*”. Data yang sudah terkumpul kemudian dicari persamaan dan perbedaannya.

3.7 Jadwal Penelitian

Tabel 3.2 Jadwal Penelitian *Systematic Literatur Review*

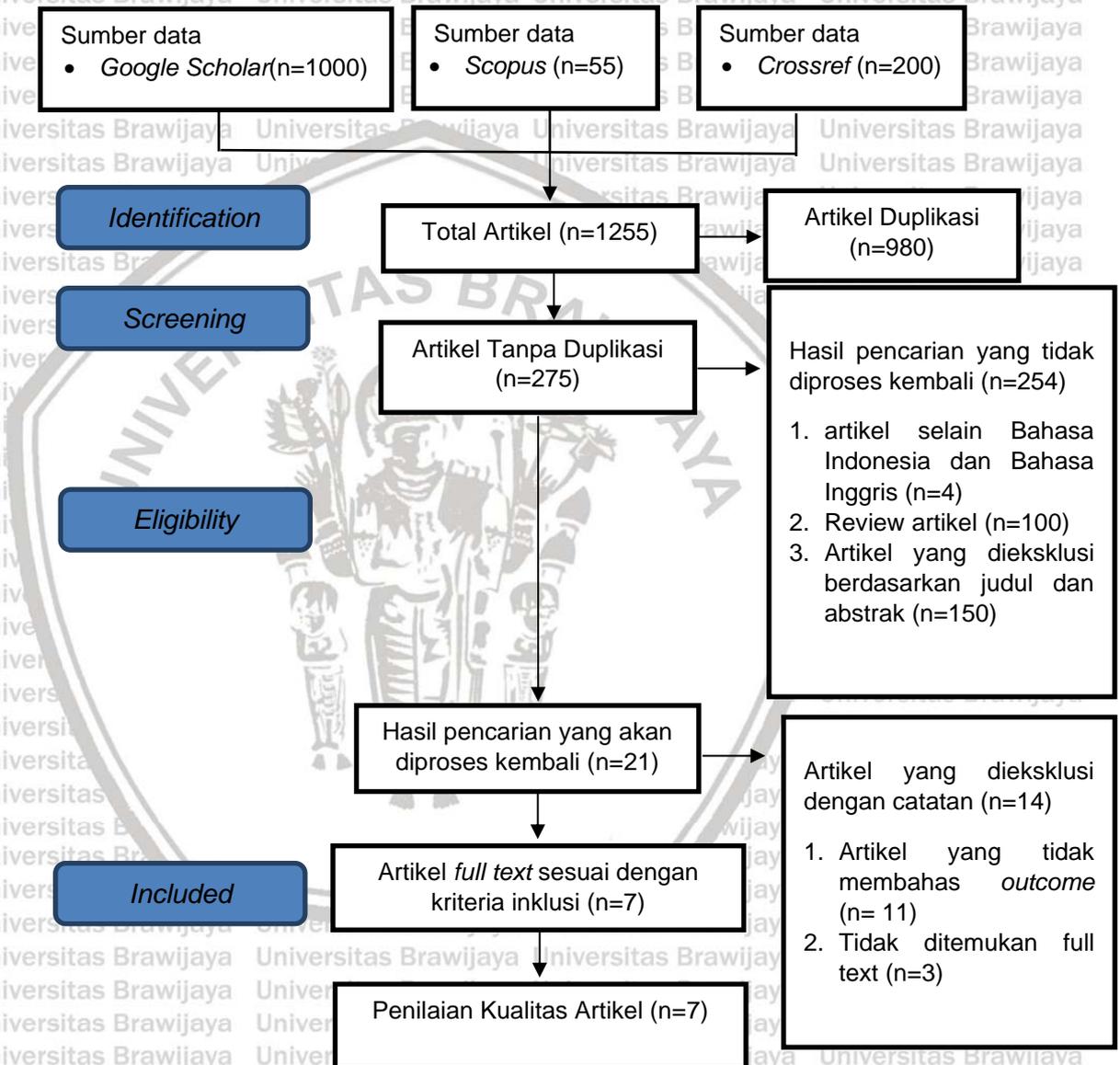
No	Jadwal Kegiatan	Bulan																
		Mei				Juni				Juli								
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4					
1	Penyusunan proposal penelitian, meliputi penentuan kriteria inklusi dan eksklusi, pemilihan basis data pencarian																	

BAB IV

HASIL PENELITIAN

4.1 Hasil Seleksi Artikel

Database pencarian yang dipilih yaitu *Google Scholar*, *Scopus (Elsevier)*, dan *Crossref*. Berikut ditampilkan skema hasil pencarian artikel (**Gambar 4.1**)



Gambar 4.1 Skema Pencarian Jurnal

4.2 Profil Pencarian Artikel

Total hasil pencarian yang didapatkan dari 3 database yaitu *Google scholar*, *Crossref*, dan *Scopus* yang sesuai dengan kriteria inklusi yaitu sebanyak 7 jurnal. Hasil atau temuan dalam penelusuran literatur dapat dibuat dalam bentuk tabel. Profil pencarian artikel (**Tabel 4.2**), profil produk *chemical peeling* (**Tabel 4.3**), pengaruh *chemical peeling* (**Tabel 4.4**)

Tabel 4.2 Profil Pencarian Artikel

Peneliti (Tahun)	Journal and Impact factor	Indeks Sitasi	Publisher	Negara	Objek Penelitian	Metode penelitian	Jumlah Objek Penelitian	Jenis Sediaan Produk	Pembanding	Jenis Parameter
Navarrete-Solis et al. (2011)	Dermatology Research and Practice (2.750)	83	Hindawi	Meksiko	wanita yang melakukan operasi wajah	RCT	27	Krim niacinamide	Krim hydroquinone	perawatan melasma
Lee et al. (2014)	Skin Research and Technology	16	John Wiley & Sons Ltd	Korea	Wanita dengan hiperpigmentasi	RCT	42	Krim niacinamide	Krim tabir surya	Penurunan hiperpigmentasi wajah
Desai et al. (2019)	Journal of Drugs in Dermatology (1.464)	6	SanovaWorks (USA)	Meksiko	Wanita dengan tipe kulit I-IV berdasarkan klasifikasi Fitzpatrick's	RCT	55	krim niacinamide	-	Penurunan discromia wajah

Shantoso et al. (2018)	International Journal of Medical Reviews and Case Reports : (N/A)	1	Sofia: Bulgarian Associaton of Young Surgeons	Indonesia	wanita dengan skin prototype III sampai 5 berdasarkan klasifikasi Fitzpatrick's	RCT	30	Krim niacinamide	Krim hidroquinone	Pencerahan kulit
Anwar et al. (2019)	International Journal of Aesthetic and Anti-Ageing Medicine	1	prime-journal.com	Indonesia	Wanita dengan skin prototype III sampai 5 berdasarkan klasifikasi Fitzpatrick's	RCT	44	Krim niacinamide	Krim hidroquinone	Pencerahan kulit
Chandrashekar et al (2018)	International Journal of Research in Dermatology	1	Medip Academy	India	Pria dan wanita dengan pigmentasi epidermis	RCT	60	Krim niacinamide	-	Pigmentasi epidermal
Castanedo-Gazares et al. (2013)	Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology	3	Dove Medical Press	Meksiko	Wanita dengan hiperpigmentasi axillae	RCT	24	Krim niacinamide	Krim hidroquinone	Hiperpigmentasi axillar

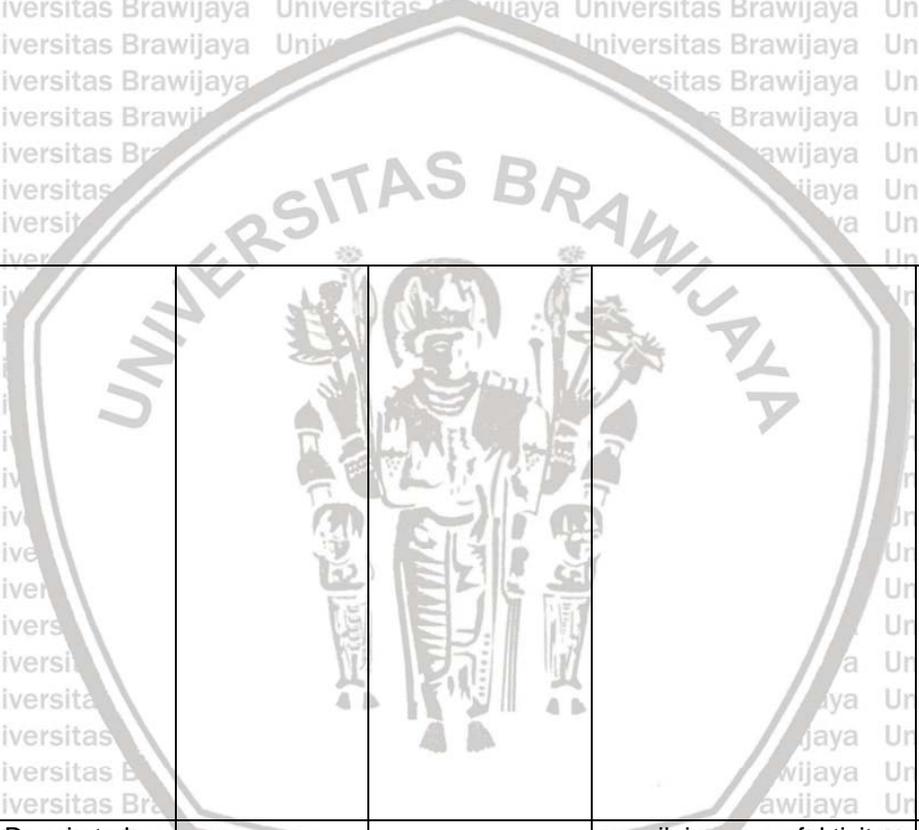
Tabel 4.3 Profil Produk krim Niacinamide

Penulis (Tahun)	Kandungan Bahan Aktif	Jenis Sediaan Produk
Navarrete-Solis et al. (2011)	4% niacinamide	krim

Lee et al. (2014)	2% TXA, 2% Niacinamide	krim
Desai et al. (2019)	3% TXA, 1% Kojid acid, dan 5% niacinamide	krim
Shantoso et al. (2018)	kombinasi 3% tranexamid acid, 4% niacinamide, galactomyces ferment filtrate 2% dan 2% alpha arbutin	krim
Anwar et al. (2019)	kombinasi 3% tranexamid acid, 4% niacinamide, galactomyces ferment filtrate 2% dan 2% alpha arbutin	krim
Chandrashekar et al (2018)	niacinamide 4,0%, asam glikolat 2,0%, vitamin E asetat 0,1%, kojic acid dipalmitate 2,0%, isoflavon kedelai 0.5%, arbutin 2.0%, pterowhite 0.12%, licorice 40% CA 0.12%, ascorbyl glukosida 0,1%	krim
Castanedo-Cazares et al. (2013)	niacinamide 4% dan desonide 0,05%	Krim

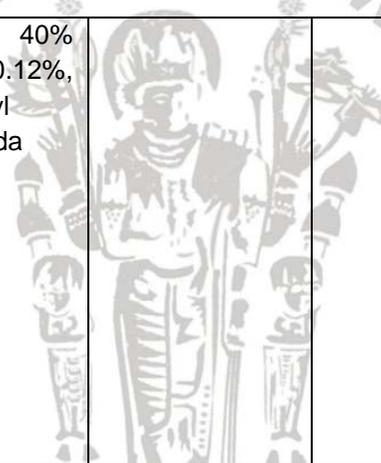
Tabel 4.4 Efektivitas Krim Niacinamide

Penulis (Tahun)	Jenis Produk	Pembanding	Tujuan penelitian	Desain perlakuan dan pengukuran objek penelitian	Efek Samping	Hasil penelitian
Navarrete-Solis et al. (2011)	Krim niacinamide	Krim hydroquinone	Membandingkan perawatan melasma dengan menggunakan perbandingan niacinamide 4% dan hydroquinone 4%.	wanita yang melakukan operasi wajah	-	Peningkatan yang lebih baik ditunjukkan oleh niacinamide dibandingkan hydroquinone. Niacinamide menginduksi penurunan pigmentasi, infiltrat inflamasi, dan elastosis matahari. Niacinamide merupakan agen terapi yang aman dan efektif untuk perawatan melasma.
Lee et al. (2014)	Krim niacinamide 2% + 2% TXA (Tranexamid acid)	Krim tabir surya	menilai efektivitas kombinasi dari niacinamide dan TXA sebagai formulasi pelembab topikal untuk pengobatan pigmentasi yang tidak teratur.	Sebanyak 42 wanita Korea (usia rentang: 30-60 tahun) yang tidak hamil, menyusui, atau menjalani terapi bersamaan yang terdaftar dalam penelitian ini selama 8 minggu. Subyek menggunakan rejimen dua kali sehari baik krim pelembab yang	-	Regimen formulasi niacinamide + TXA secara signifikan ($P < 0,05$) lebih efektif daripada vehicle control selain tabir surya untuk rejimen mulasi dalam mengurangi munculnya pigmentasi tidak teratur, memberikan efek lebih dari yang dicapai dengan tabir surya

				mengandung 2% niacinamide + 2% TXA dibandingkan dengan vehicle control selain penggunaan tabir surya setiap pagi. Pigmentasi diukur secara objektif menggunakan mexameter dan chromameter, selain penilaian dokter menggunakan foto klinis.		
Desai et al. (2019)	Krim TXA 3%, 1% Kojid acid, dan 5% niacinamide		menilai efektivitas kombinasi dari niacinamide dan TXA sebagai formulasi krim topikal untuk mengurangi pigmentasi melasma	Subjek Wanita Brazil dengan Fitzpatrick skin type I-IV	-	adanya peningkatan yang signifikan dalam penampilan PIH (Post Inflammation Hiperpigmentation), hiperpigmentasi, melasma, tekstur kulit, dan homogenitas warna kulit diamati mulai minggu ke-2 dan berlanjut hingga minggu ke-12.
Shantoso et al. (2018)	Krim kombinasi 3% tranexamid acid, 4% niacinamide, Krim hydroquinone		Mencari alternatif agen pencerah untuk hydroquinone.	Sebanyak 44 wanita Indonesia berusia 25-50 tahun yang tidak hamil, Menyusui atau menjalani terapi bersamaan yang	-	rata-rata tingkat kecerahan kulit dengan 3% kombinasi tranexamid acid, niacinamide, galactomyces ferment filtrate dan alpha arbutin lebih tinggi ($p < 0,05$) daripada placebo (hydroquinone) serta aman digunakan

	galactomyces ferment filtrate 2% dan 2% alpha arbutin			terdaftar dalam penelitian ini selama beberapa minggu. Subyek menggunakan rejimen satu kali sehari baik krim pelembab yang mengandung 3% tranexamid acid, 4% niacinamide, galactomyces ferment filtrate 2% dan 2% alpha arbutin dibandingkan dengan krim hydroquinone.		dan efektif sebagai agen pencerah tanpa adanya efek yang signifikan.
Anwar et al. (2019)	Krim kombinasi 3% tranexamid acid, 4% niacinamide, galactomyces ferment filtrate 2% dan 2% alpha arbutin	Krim hydroquinone	Mencari alternatif agen pencerah untuk hydroquinone.		Sebanyak 44 wanita Indonesia berusia 25-50 tahun yang tidak hamil, Menyusui atau menjalani terapi bersamaan yang terdaftar dalam penelitian ini selama beberapa minggu. Subyek menggunakan rejimen satu kali sehari baik krim	- rata-rata tingkat kecerahan kulit dengan 3% kombinasi tranexamid acid, niacinamide, galactomyces ferment filtrate dan alpha arbutin lebih tinggi ($p < 0,05$) daripada placebo (hydroquinone) serta aman digunakan dan efektif sebagai agen pencerah tanpa adanya efek yang signifikan.

			<p>pelembab yang mengandung 3% tranexamid acid, 4% niacinamide, galactomyces ferment filtrate 2% dan 2% alpha arbutin dibandingkan dengan krim hydroquinone. Pigmentasi diukur secara objektif menggunakan Individual topography Angle (ITA), dan chromameter.</p>		
Chandrashekar et al (2018)	<p>Krim Niacinamide 4,0%, asam glikolat 2,0%, vitamin E asetat 0,1%, kojic acid dipalmitate 2,0%, isoflavin kedelai 0,5%, arbutin 2,0%, pterowhite 0,12%,</p>	<p>menilai efektivitas dan keamanan krim yang mengandung kombinasi niacinamide, asam glikolat, vitamin E asetat, asam kojic, isoflavin kedelai, arbutin, pterowhite, licorice dan ascorbyl glukosida untuk pengobatan pigmentasi epidermis.</p>	<p>Enam puluh subjek (antara 18-45 tahun) dengan pigmentasi epidermal diikutsertakan dalam studi non-komparatif selama 12 minggu, label terbuka. Aspek klinis/dermoskopik (grade-1: <25%; grade-2: 25-50%; grade-3: 50-75%;</p>	Iritasi kulit	<p>Dari 60 subjek yang terdaftar, 53 menyelesaikan studi. Persentase keseluruhan melanin dan eritema mengalami peningkatan (Dermacatch) yaitu 24,2% dan 7,4% masing-masing ($p < 0,05$). Berdasarkan gambar Fotofinder, 13% memiliki nilai 4 peningkatan, 47% mengalami peningkatan kelas 3, 30% mengalami peningkatan kelas 2 sementara 9% mengalami perbaikan peningkatan kelas 1. Berdasarkan gambar foto klinis, 15% mengalami perbaikan tingkat 4 pada warna kulit, 41%</p>

	licorice 40% CA 0.12%, ascorbyl glukosida 0,1%			grade-4: >75% pengurangan jumlah pigmen epidermis); indeks melanin/ukuran eritema (Dermacatch); tingkat, kedalaman dan kepadatan pigmentasi (FotoFinder) dan keamanan dinilai.		memiliki kelas 3, 34% memiliki kelas 2 dan 9% subjek mengalami peningkatan kelas 1. Efek samping iritasi kulit adalah dilaporkan dalam satu subjek, yang sembuh setelah menghentikan pengobatan.
Castanedo- Cazares et al. (2013)	Krim niacinamide 4% dan desonide 0,05%	Krim hydroquinone	menilai kemanjuran krim niacinamide 4% dan desonide 0,05% dibandingkan dengan placebo dalam pengobatan hiperpigmentasi aksila	Dua puluh empat wanita berusia 19-27 tahun dengan aksila hiperpigmentasi (fototipe III-V) secara acak ditugaskan untuk menerima perawatan di daerah aksila. Peningkatan adalah dinilai pada awal, kemudian secara klinis dan dengan kolorimetri 9 minggu kemudian. Evaluasi kuantitatif termasuk melanin, infiltrat inflamasi, NKI	-	Baik niacinamide dan desonide menginduksi peningkatan kolorimetri yang signifikan dibandingkan dengan plasebo; namun, desonide menunjukkan efek depigmentasi yang lebih baik daripada niacinamide. Untuk respon yang sangat baik dicapai pada 24% kasus untuk niacinamide, 30% untuk desonide, dan 6% untuk plasebo. Kami mengamati gangguan yang nyata pada membran basal pada hiperpigmentasi aksila dan infiltrat inflamasi yang membaik setelah perawatan. Pigmentasi berkurang di aksila yang diobati dengan desonide

		<p>/ Beteb, CD1a, CD68, dan kolagen tipe IV konten dilakukan oleh histokimia dan imunohistokimia, dibantu oleh komputerisasi analisis morfometrik</p>	<p>dikaitkan dengan pemulihan gangguan pada membran basal.</p>
--	---	---	--

4.3 Hasil Analisis Kualitas Artikel

Analisis kualitas data menggunakan tools “*Modified Jadad Scale*” (Lampiran 1.1). Total skor berkisar 0 hingga 8 poin berdasarkan hasil dari delapan pertanyaan. Skor 3 atau lebih mewakili kualitas tinggi, sedangkan skor 0-2 menunjukkan studi berkualitas rendah.

Tabel 4.5 Hasil Analisis Kualitas Data

Penulis (Tahun)	Navarrete -Solis et al. (2011)	Lee et al. (2018)	Desai et al. (2019)	Anwar et al. (2019)	Chandr ashekar et al (2018)	Castane do- Cazares et al. (2013)	Santoso et al. (2018)
Was the study as randomized?	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
Was the method of randomization appropriate?	+1	+1	0	+1	0	+1	+1
Was the study described as blinding?	+1	+1	+1	+1	0,5	+1	+1
Was the method of blinding appropriate?	+1	+1	0	+1	0	+1	+1
Was there a description of withdrawals and dropouts?	0	+1	+1	0	+1	0	0
Was there a description of the inclusion/exclusion criteria?	+1	0	+1	+1	+1	+1	+1
Was the method used to assess adverse effects described?	0	+1	0	+1	0	0	0
Was the methods of statistical analysis described?	+1	+1	+1	0	+1	+1	+1
Sum quality score	6	7	5	6	4,5	6	6

Kesimpulan (Kualitas)	Tinggi							
a : double-blind → skor 1, single-blind → skor 0,5 skor : 0 – 2 → rendah, ≥ 3 → tinggi 0 : tidak ada -1 : jika metode pengacakan dijelaskan dan tidak sesuai (kelompok alternatif, nomor id) +1 : jika metode pengacakan dijelaskan dan sesuai (tabel angka acak, yang dihasilkan komputer) 0,5 : single blind 1 : double blind								



BAB V PEMBAHASAN

5.1 Profil Artikel

Tujuh artikel yang memenuhi kriteria inklusi sesuai dengan topik *Systematic Literature Review* yaitu efektivitas penggunaan *niacinamide* sebagai *lightening agent*. Secara keseluruhan setiap penelitian menunjukkan adanya parameter peningkatan kecerahan wajah. Desain penelitian dari seluruh penelitian menggunakan *Randomized Controlled Trial*.

Studi ini rata-rata dilakukan di negara Asia dengan dua di Indonesia, satu di India, satu di Korea dan tiga lainnya di Meksiko. Mayoritas studi menggunakan objek penelitian wanita. Semua artikel diterbitkan dalam jurnal yang memiliki *impact factor*. Melalui *impact factor* peneliti dapat melihat kualitas jurnal yang dipublikasikan untuk mendukung bidang yang sedang diteliti. Berdasarkan hasil dari pencarian *impact factor* setiap jurnal, pada 2 studi didapatkan *angka impact factor* jurnal yang cukup tinggi sebesar 2.750; 1.464 (Navarrete-Solis *et al*, 2011 ; desai *et al*, 2019). *Impact factor* hanya salah satu aspek yang dipertimbangkan untuk mengkaji kualitas suatu jurnal (Maryono dan Junandi, 2012).

Selain dari *impact factor*, kualitas jurnal juga dapat dilihat dari indeks sitasi. Analisis indeks sitasi dilakukan untuk menentukan popularitas dan dampak artikel tertentu, penulis, dan publikasi (Aida dkk, 2016). Data hasil indeks sitasi dari ke 7 artikel yang digunakan cenderung menerima sedikit sitasi, hanya terdapat 1 artikel yang memiliki indeks sitasi sebesar 83. Hal ini kemungkinan masih jarang penulis yang mensitasi artikel tersebut karena tinggi indeks sitasi dipengaruhi oleh seringnya jurnal atau seseorang disitasi oleh karya lainnya (Maryono dan Junandi, 2012).

5.2 Profil produk krim niacinamide yang digunakan dalam artikel terpilih

Dari tujuh artikel terpilih mengidentifikasi beberapa variasi bahan yang digunakan dalam krim niacinamide. Bahan-bahan tersebut dapat dikombinasikan dengan krim niacinamide ataupun digunakan sebagai pembanding. Bahan-bahan yang digunakan berasal dari bahan alami dan sintetis yaitu asam glikolat, vitamin E asetat, kojic acid dipalmitate, arbutin, licorice, tranexamic acid, dan hydroquinone.

Asam glikolat atau *glycolic acid* merupakan salah satu jenis asam *alpha-hydroxy acid* (AHA) yang bekerja dengan cara mengangkat sel-sel kulit mati pada lapisan kulit terluar. Cara kerja ini akan merangsang pertumbuhan sel kulit baru, sehingga membuat kulit lebih halus dan lebih cerah (Tang et al., 2018).

Fungsi dari vitamin E yang digunakan dalam formula ini adalah sebagai antioksidan dan juga melindungi tubuh dari polyunsaturated fatty acid (PUFAs) seperti asam oleat, asam linolenat, dan asam arakhidonat. Selain itu vitamin E dalam tubuh sebagai penangkal radikal bebas dan molekul oksigen yang penting dalam mencegah peroksidasi membran asam lemak tak jenuh (Bruke, 2007).

Kojic acid dipalmitate berasal dari esterifikasi kojic acid dari asam lemak minyak sawit yang terbukti aman dan berfungsi sebagai agen depigmenting yang tidak beracun dengan efek penghambatan yang memuaskan pada pembentukan melanin dan mengurangi aktivitas tirosinase. (Lajis et al., 2012).

Arbutin alami adalah metabolit sekunder yang masuk golongan glikosida fenolik. Arbutin dapat mencegah sengatan sinar matahari yang serius akibat akumulasi melanin pada jaringan subkutan yang dihasilkan jalur metabolisme tirosinase-dikatalisis. Tirosinase adalah enzim penting untuk pembentukan melanin. Efek pemutih dari arbutin dapat mengurangi aktivitas tirosinase seluler

tanpa mengubah viabilitas sel. Pada formulasi sediaan kosmetik lightening kadar arbutin yang dapat digunakan ≤ 7 %. Arbutin yang juga berperan untuk mengurangi adhesi sel pada lapisan kulit atas yang akan menyebabkan pengelupasan kulit sehingga kulit menjadi lebih cerah disertai dengan tekstur kulit yang lebih halus (Winarni dkk, 2015).

Penambahan zat aktif licorice atau ekstrak akar licorice (*Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis*) pada krim ini karena licorice berperan dalam menghambat tirosinase, memiliki efek antiinflamasi, dan menyebabkan depigmentasi dengan dispersi dan pemindahan pigmen. (Patel, 2014)

Sedangkan *hidroquinone* merupakan bahan yang telah banyak digunakan untuk mengatasi gangguan hiperpigmentasi dengan cara menghambat tirosinase dan mencegah perubahan tirosin menjadi DOPA dan menghambat sintesis DNA dan RNA (Putridkk, 2018).

5.3 Efektivitas Krim Niacinamide Sebagai *Lightening Agent*

Niacinamide sebagai *lightening agent* atau agen pencerah wajah pada literature review ini ditinjau dari beberapa aspek. Aspek tersebut yaitu pencerahan kulit, penurunan discromia wajah, perawatan meleasma, penurunan hiperpigmentasi wajah, pigmentasi epidermal, dan hiperpigmentasi axilar.

Hasil penelitian Anwar et al (2019) didukung pula oleh penelitian Santoso et al (2018) yang melakukan penelitian mengenai pencerahan kulit. Penelitian ini membandingkan efektifitas kombinasi tranexamid acid, niacinamide, galactomyces ferment filtrate dan alpha arbutin dengan hydroquinone untuk meningkatkan kecerahan kulit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata tingkat kecerahan kulit dengan 3% kombinasi tranexamid acid, niacinamide, galactomyces ferment filtrate dan alpha arbutin lebih tinggi daripada placebo. Oleh karena itu krim yang mengandung kombinasi 3% tranexamid acid, 4%

niacinamide, galactomyces ferment filtrate 2% dan 2% alpha arbutin aman digunakan dan efektif sebagai agen pencerah tanpa adanya efek yang signifikan.

Lee et al. (2014) dalam penelitian ini membahas mengenai hiperpigmentasi wajah, hasilnya dievaluasi dalam kelompok. Sebanyak 42 wanita Korea (usia rentang: 30-60 tahun) yang tidak hamil, menyusui, atau menjalani terapi bersamaan yang terdaftar dalam penelitian ini selama 8 minggu. Subyek menggunakan rejimen dua kali sehari baik krim pelembab yang mengandung 2% niacinamide + 2% TXA dibandingkan dengan vehicle control selain penggunaan tabir surya setiap pagi. Untuk hasil pigmentasi diukur secara objektif menggunakan mexameter dan chromameter, selain itu penilaian dokter menggunakan foto klinis. Dan hasil penelitian menunjukkan bahwa formulasi niacinamide + TXA secara signifikan ($P < 0,05$) lebih efektif daripada formulasi kontrol dalam mengurangi munculnya pigmentasi.

Penelitian serupa dilakukan oleh Castanedo-Cazares *et al* (2013) dengan perbandingan niacinamide, desonide, dan placebo. Hasil penelitian mendapatkan bahwa niacinamide dan desonide menginduksi perbaikan kolorimetri yang signifikan dibandingkan dengan placebo. Respon yang baik hingga sangat baik dicapai pada 24% kasus untuk niacinamide, 30% untuk desonide, dan 6% untuk placebo. Ditemukan hiperpigmentasi aksila dan infiltrat inflamasi pada membrane basal yang membaik setelah perawatan.

Penelitian Chandrashekar *et al.* (2018) menunjukkan dukungan terhadap penelitian mengenai pigmentasi epidermal sebelumnya. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa krim yang mengandung kombinasi niacinamide 4%, glycolid acid 2%, vitamin acetate 0,1%, kojic acid dipalmitate 2%, soy isoflavones 0,5%, arbutin 2%, arbutin 2.0%, pterowhite 0.12%, licorice 40% CA 0.12%, ascorbyl glucoside 0.1% ditemukan aman dan efektif untuk digunakan pada perawatan pigmentasi epidermal. Pada enam puluh subjek (antara 18-45 tahun) dengan

pigmentasi epidermal diikuti sertakan dalam studi non-komparatif selama 12 minggu, label terbuka. Aspek klinis/dermoskopik (grade-1: <25%; grade-2: 25-50%; grade-3: 50-75%; grade-4: >75% pengurangan jumlah pigmen epidermis); indeks melanin/ukuran eritema (Dermacatch); kedalaman dan kepadatan pigmentasi (FotoFinder) dan keamanan dinilai. Dengan hasil Persentase keseluruhan melanin dan eritema mengalami peningkatan (Dermacatch) yaitu 24,2% dan 7,4% masing-masing ($p < 0,05$). Berdasarkan gambar Fotofinder, 13% memiliki nilai 4 peningkatan, 47% mengalami peningkatan kelas 3, 30% mengalami peningkatan kelas 2 sementara 9% mengalami perbaikan peningkatan kelas 1. Berdasarkan gambar foto klinis, 15% mengalami perbaikan tingkat 4 pada warna kulit, 41% memiliki kelas 3, 34% memiliki kelas 2 dan 9% subjek mengalami peningkatan kelas 1. Efek samping iritasi kulit adalah dilaporkan dalam satu subjek, yang sembuh setelah menghentikan pengobatan.

Penelitian yang membahas mengenai discromia (gangguan pigmentasi kulit) wajah yaitu penelitian Desai et al. (2019). Dalam penelitian ini menggunakan perawatan niacinamide, tranexamic acid, dan kojic acid. Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan dalam penampilan PIH, hiperpigmentasi, melasma, tekstur kulit, dan homogenitas warna kulit diamati mulai minggu ke-2 dan berlanjut hingga minggu ke-12.

Penelitian Navarrete-Solís et al. (2011) membahas mengenai perawatan melasma dengan menggunakan perbandingan niacinamide 4% dan hydroquinone 4%. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan pigmen pada kedua perlakuan.

Peningkatan yang lebih baik ditunjukkan oleh niacinamide dibandingkan hydroquinone. Niacinamide menginduksi penurunan pigmentasi, infiltrat inflamasi, dan elastosis matahari. Niacinamide merupakan agen terapi yang aman dan efektif untuk perawatan melasma.

Berdasarkan 7 artikel diatas, pemberian krim niacinamide kombinasi yang diberikan pada setiap partisipan dapat mengurangi keparahan melasma, mengurangi munculnya pigmentasi, terjadi peningkatan pada tekstur kulit, dan berfungsi sebagai agen pencerah dengan adanya pengurangan jumlah pigmen ; indeks melanin/ukuran eritema (Dermacatch). Hal tersebut tergantung dengan konsentrasi niacinamide dan bahan kombinasi yang digunakan. Serta pada seluruh partisipan tidak terjadi efek samping yang serius sehingga produk studi yang digunakan cukup terjamin keamanannya.

5.4 Efektivitas Niacinamide dibandingkan Efek Samping yang Timbul

Niacinamide telah terbukti bermanfaat dalam mengobati melasma dan hiperpigmentasi dengan uji coba melaporkan pengurangan indeks objektif, termasuk kerutan, lentigin dan peningkatan elastisitas kulit. niacinamide bekerja dengan menghambat transfer melanosom di dalam melanosit dan keratinosit. Sebuah studi percobaan menemukan bahwa metabolit nicotinamide (1-methylnicotinamide) 0,25% diterapkan topikal dua kali sehari selama 4 minggu menunjukkan adanya perbaikan pada 26/34 pasien. (Hakozaki,2002).

Sementara produk yang mengandung niacinamide umumnya aman. Pada artikel yang ditemukan ini, niacinamide efektif dalam mengurangi keparahan melasma, mengurangi munculnya pigmentasi, terjadi peningkatan pada tekstur kulit, dan berfungsi sebagai agen pencerah dengan adanya pengurangan jumlah pigmen, indeks melanin/ukuran eritema serta efek samping yang muncul dalam artikel yang ditemukan yaitu terjadinya iritasi pada kulit pada yang muncul pada satu subjek dan sembuh setelah dilakukan pemberhentian terapi. (Chandrashekar et al,2018)

5.5 Implikasi Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efektivitas krim niacinamide dalam mengurangi keparahan melasma, mengurangi munculnya pigmentasi, terjadi peningkatan pada tekstur kulit, dan berfungsi sebagai agen pencerah dengan adanya pengurangan jumlah pigmen, indeks melanin/ukuran eritema (Dermacatch). Hal tersebut tergantung dengan konsentrasi niacinamide dan bahan kombinasi yang digunakan.

5.6 Keterbatasan Penelitian

Keyword yang digunakan dalam penelusuran artikel belum spesifik sehingga artikel yang diperoleh kurang maksimal.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari artikel yang telah direview tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian krim niacinamide kombinasi dapat mengurangi keparahan melasma, mengurangi munculnya pigmentasi, terjadi peningkatan pada tekstur kulit, dan berfungsi sebagai agen pencerah dengan adanya pengurangan jumlah pigmen, indeks melanin/ukuran eritema. Hal tersebut tergantung dengan konsentrasi niacinamide dan bahan kombinasi yang digunakan. Serta pada seluruh partisipan tidak terjadi efek samping yang serius sehingga produk studi yang digunakan cukup terjamin keamanannya.

5.2 Saran

Dari keterbatasan penelitian dapat disarankan pada peneliti selanjutnya yakni penggunaan *Keyword* yang digunakan dalam penelusuran artikel lebih spesifik sehingga artikel yang diperoleh bisa lebih maksimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Anwar Al., Wahab SA., Widita W., Nurdin AR., Budhiani S., and Seweng A. 2019. Topical Tranexamic Acid versus Hydroquinone as a Whitening Agent. *International Journal of Aesthetic and Anti-Ageing Medicine*. 9(2): 58-63.
- A.P Burke & Virmani, R., 2007. Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction. *Med Clin North Am.*, 91(4), pp. 553-572.ix.
- Asdika R., Fitri E. W., Desiana. 2020. Perbandingan Efektivitas Klinis Topikal Niacinamide 4% dan Topikal Clindamycin 1% pada Acne Vulgaris Ringan-Sedang di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Abulyatama. Kandidat: Jurnal Riset dan Inovasi Pendidikan. 2(1): 50-57.
- Baumann, L., & Allemann, I. 2009. Antioxidants. in: Baumann L, Saghari, . *Cosmetic dermatology principles and practice*, 2-19.
- Castanedo-Cazares, J. P., Lárraga-Piñones, G., Ehnis-Pérez, A., Fuentes-Ahumada, C., Oros-Ovalle, C., Smoller, B. R., & Torres-Álvarez, B. 2013. Topical niacinamide 4% and desonide 0.05% for treatment of axillary hyperpigmentation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 6, 29–36.
- Chandrashekar BS, Shenoy C, Lakshmi NN. 2018. Effectiveness and safety of a novel topical depigmenting agent in epidermal pigmentation:an open-label, non-comparative study. *Int J Res Dermatol*. 4:489-494.
- Chaowattanapanit, S., Silpa-archa, N., Kohli, I., Lim, H. W., & Hamzavi, I. (2020). Postinflammatory hyperpigmentation : A comprehensive overview. *Journal of American Dermatology*, 77(4), 607–621.

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.01.036>

Desai, S., Ayres, E., Bak, H., Manco, M., Lynch, S., Raab, S., Du Ana., Green, D., Skobowiat, C., Talbot, J.W., Zheng, Q. 2019. Effect of a Tranexamic Acid, Kojic Acid, and Niacinamide Containing Serum on Facial Dyschromia : A Clinical Evaluation. *Journal of Drugs in Dermatology*, Vol 18, No. 5.

Dubey, P. (2016). *Most widely used cream: Brightening and Whitening Cream*. /V(November), 4616–4626.

Farris, P. K. (2017). Topical Skin Care and the Cosmetic Patient. In *Master Techniques in Facial Rejuvenation* (Second Edi). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35876-7.00005-4>

Gillbro, J. M., & Olsson, M. J. (2011). The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents - Existing and new approaches. *International Journal of Cosmetic Science*, 33(3), 210–221. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00616.x>

Grace Lauren Santoso, G., Anisrawan Anwar, A., Farida Tabri, F., Khairuddin Djawad, K., Asnawi Madjid, A., & Arifin Seweng, A. (2018). The Effectiveness of Combination Serum of Tranexamic Acid, Galactomyces Ferment Filtrate, Niacinamide And Alpha Arbutin in Enhancing Skin Brightness. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*, 2(Reports in Surgery and Dermatolo), 1. <https://doi.org/10.5455/ijmrcr.enhancing-skin-brightness>

Hakozaki, T., et al., 2002, The Effect Of Niacinamide On Reducing Cutaneous Pigmentation And Suppression Of Melanosome Transfer, *British Journal of*

Dermatology 2002; 147: 20–31

Hanif, N., Al-Shami, A. M. A., Khalid, K. A., & Hadi, H. A. (2020). Plant-based skin lightening agents: A review. *The Journal of Phytopharmacology*, 9(1), 54–60.

<https://doi.org/10.31254/phyto.2020.9109>

HM1, R. (2014). A review of nicotinamide: treatment of skin diseases and potential side effects. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 13(4), 324–328.

Hollinger, J. C., Angra, K., & Halder, R. M. (2018). Are natural ingredients effective in the management of hyperpigmentation? A systematic review. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 11(2), 28–37.

Ishi, H. S., Pawar, S. P., dan Patil, S. T. 2017. A research : design, development and evaluation of herbal skin lightening cream. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. Vol. 6 (6) : 992 – 1003

Ingber A, Hyperpigmentation and Melasma. Dalam : *Obstetric Dermatology a Practical Guide*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2009; 7-18. doi: 10.1007/978-3-540-88399-9.

Jadad, A. R., Moore, R. A., Carrol, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J. M., Gavaghan, D. J., & McQuay, H. J. 1996. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17(1), 1–12

Kaewsanit T, MD., Chakkavittumrong P, MD., Waranuch N, PhD. 2021. Clinical Comparison of Topical 2.5% Benzoyl Peroxide plus 5% Niacinamide to 2.5% Benzoyl Peroxide Alone in the Treatment of Mild to Moderate Facial Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 14(6):35–41.

Kembuan, M.V., Wangko, S., Tanudjaja, G.N. 2012. Peran Vitamin C Terhadap Pigmentasi Kulit. *Jurnal Biomedik*, Volume 4, Nomor 3, Suplemen, hlm. S13-17

Khoo, Y. T., & Halim, A. S. (2016). *Treatment modalities for hyperpigmented skin lesions : A brief overview*. 71–79. <https://doi.org/10.18282/jsd.v1.i2.35>

Lajis, A. F. B., Hamid, M., & Ariff, A. B. (2012). Depigmenting effect of kojic acid esters in hyperpigmented B16F1 melanoma cells. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/952452>

Lee DH, Oh IY, Koo KT, Suk JM, Jung SW, Park JO, Kim BJ, Choi YM. 2014. Reduction in facial hyperpigmentation after treatment with a combination of topical niacinamide and tranexamic acid: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *Skin Res Technol*. 20(2):208-212.

Levin, J. & Momin, S.B. (2010, February). How Much Do We Really Know About Our Favorite Cosmeceutical Ingredients? *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 3 (2), 22–41.

Maiti, & Bidinger. (1981). 濟無No Title No Title. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699.

Maryono., Junandi, S. 2012. TREN IMPACT FACTOR, PRODUKTIVITAS, DAN KOLABORASI DALAM INDONESIAN JOURNAL OF CHEMISTRY. *IPTEK-KOM*, Vol. 14, No. 2: 115-132

Navarrete-Solís J, Castanedo-Cázares JP, Torres-Álvarez B, Oros-Ovalle C, Fuentes-Ahumada C, González FJ, Martínez-Ramírez JD, Moncada B. 2011. A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus

Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. *Dermatol Res Pract.* 2011; 379173.

Oe, Z., Iana, D., & Raelos, D. (2007). DERMATOLOGIC THERAPY Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatology Consulting Services*, 20, 308–313.

Patel AB. Postinflammatory hyperpigmentation: review of pathogenesis, prevention, and treatment. *Pigment Int* 2014;1(2):59-69.

Rahmi S. 2017. Identifikasi Senyawa Hidrokuinon dan Merkuri Pada Krim Kecantikan Yang Beredar Di Pasaran. *Jurnal Penelitian Pendidikan MIPA*. Vol. 2 No. 1

Santoso GL, Anwar AI, Tabri F, Djawad K, Madjid A, Seweng A. 2018. The Effectiveness of Combination Serum of Tranexamic Acid, Galactomyces Ferment Filtrate, Niacinamide And Alpha Arbutin in Enhancing Skin Brightness. *Int J Med Rev Case Rep.* 2(4): 169-173.

Shahmoradi Z, Iraj F, Siadat AH, Ghorbaini A. 2013. Comparison of topical 5% nicotinamid gel versus 2% clindamycin gel in the treatment of the mild-moderate acne vulgaris: A double-blinded randomized clinical trial. *J Res Med Sci.* 18:115-117.

Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update part I. *Journal of the American Academy Dermatology.* 2011; Vol.65(4): 689-697.

Soeyono A, and Indar RW. 2013. Terapi Topikal Azelaic Acid Dibandingkan Dengan Niacinamide+Zinc Pada Akne Vulgaris. *Jurnal Media Medika Muda.*

Son, K. H., & Heo, M. Y. (2013). The evaluation of depigmenting efficacy in the

skin for the development of new whitening agents in Korea. *International Journal of Cosmetic Science*, 35(1), 9–18. <https://doi.org/10.1111/ics.12012>

Syukroni, I. (2018). Nanopartikel Kolagen Kulit Ikan Sebagai Bahan Baku Formulasi Gel Dan Krim Anti Aging. *Tugas Ilmu Dan Teknologi Formulasi*, April. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.22158.05445>

Tang, S., & Yang, J. (2018). Dual Effects of Alpha-Hydroxy Acids on the Skin. *Molecules* (Basel, Switzerland), 23(4), 863.

Triandini, E., Jayanatha, S., Indrawan, A., Werla Putra, G., & Iswara, B. (2019). Metode Systematic Literature Review untuk Identifikasi Platform dan Metode Pengembangan Sistem Informasi di Indonesia. *Indonesian Journal of Information Systems*, 1(2), 63. <https://doi.org/10.24002/ijs.v1i2.1916>

Tsai, BM Hantash. 2008. Cosmeceutical Agents: A Comprehensive Review of the Literature. *Clinical Medicine Insights: Dermatology*. 1: 1. (15) (PDF) *Penentuan Hidrokuinon dalam Sampel Krim Pemutih Wajah secara Voltammetri Menggunakan Screen Printed Carbon Electrode (SPCE)*. [accessed Jul 19 2021].

Winawati EP., Soenarto, Djauhari T., Tjekyan RMS. 2015. Perbandingan Efektifitas Krim Urea 10% dan Krim Niasinamid 4% pada Xerosis Usia Lanjut. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2(1): 135-141.

Wohlrab, J., and Kreft, D., 2014. Niacinamide – Mechanisms of Action and Its Topical Use in Dermatology. *Skin Pharmacol Physiol*: 27:311–315.

Yusuf, N. A., & Fatmawaty, A. (2017). PENGARUH ISOPROPIL MYRISTAT SEBAGAI BAHAN PENINGKAT PENETRASI TERHADAP LAJU DIFUSI KRIM PEMUTIH EKSTRAK ETANOL DAUN MURBEI (*Morus alba* L). *Jurnal*

Ilmiah Manuntung, 3(1), 43. <https://doi.org/10.51352/jim.v3i1.89>



LAMPIRAN

Lampiran 1. Analisis Kualitas Data

1.1 Analisis *Modified Jadad Scale*

Eight items	Answer	Score
Was the study described as randomized?	Yes	+1
	No	0
Was the method of randomization appropriate?	Yes	+1
	No	-1
	Not described	0
Was the study described as blinding? ^a	Yes	+1
	No	0
Was the method of blinding appropriate?	Yes	+1
	No	-1
	Not described	0
Was there a description of withdrawals and dropouts?	Yes	+1
	No	0
Was there a clear description of the inclusion/exclusion criteria?	Yes	+1
	No	0
Was the method used to assess adverse effects described?	Yes	+1
	No	0
Was the methods of statistical analysis described?	Yes	+1
	No	0

a: double-blind got 1 score, single-blind got 0.5 score.

doi:10.1371/journal.pone.0120884.t001

