



## PENGGUNAAN NICOTINAMIDE SEBAGAI TERAPI AKNE VULGARIS

Natasya Mesensy<sup>1</sup>

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

**Corresponding Author:** Natasya Mesensy, Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

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

**Received** September 17, 2020; **Accepted** September 25, 2020; **Online Published** October 04, 2020

### Abstrak

Pilihan terapi yang aman dan efektif untuk akne vulgaris diperlukan untuk mengatasi efek samping dan peningkatan resistensi terhadap terapi antibiotik sekarang ini. Nicotinamide adalah vitamin dengan efek anti-inflamasi yang mempunyai potensial menjadi alternatif pilihan terapi baru. Untuk mengetahui lebih lanjut tentang penggunaan nicotinamide sebagai terapi akne vulgaris, dengan menggunakan metode yaitu studi literatur dari jurnal baik nasional maupun internasional dengan cara meringkas topik pembahasan dan membandingkan hasil yang disajikan dalam artikel. Nicotinamide sebagai terapi tunggal maupun terapi kombinasi efektif sebagai terapi akne vulgaris, tetapi studi tambahan diperlukan sebelum nikotinamida dapat dianggap sebagai alternatif atau tambahan untuk rejimen terapi akne vulgaris saat ini. Masih perlu dilakukan penelitian tambahan lebih lanjut dengan periode waktu yang lebih lama dan sumber yang lebih lagi untuk membandingkan nicotinamide dengan terapi akne lini pertama lainnya dan mengevaluasi efektifitas serta berbagai efek samping dari nicotinamide.

**Keywords:** *akne vulgaris, nicotinamide, niacinamide*

## PENDAHULUAN

Akne vulgaris (AV) didefinisikan sebagai peradangan kronik dari unit folikel pilosebacea, mempunyai multifaktor penyebab dengan gambaran klinis berupa terdapat komedo, papul, pustul, nodus dan kista (Wasitaatmadja, 2018). Akne vulgaris adalah penyakit kulit yang sangat umum terjadi pada sekitar 80% orang dewasa muda dan remaja, meski dapat juga terjadi di segala umur (Fox dkk, 2016). Meskipun patogenesis akne vulgaris kompleks, terdapat beberapa patogenesis utama dari lesi akne yaitu peningkatan produksi sebum dari kelenjar sebacea, kolonisasi *Cutibacterium acnes* (*C.acnes*) pada folikel, dan perubahan pada keratinisasi dan pelepasan mediator inflamasi ke dalam kulit (Thiboutot dkk, 2009). Penelitian-penelitian sebelumnya menyatakan bahwa genetik,

neuroendokrin, dan faktor diet juga dapat berkontribusi sebagai multifaktor dari proses patogenesis akne vulgaris (Zaenglein dkk, 2016).

Terapi untuk akne vulgaris menargetkan satu atau lebih tahapan dari patogenesis, yang dapat diberikan secara oral maupun topikal, tetapi yang paling banyak digunakan secara luas adalah terapi dengan menggunakan formulasi topikal. Contoh umum dari topikal adalah retinoid, antibiotik, agen antibakteri, agen komedolitik (Fox dkk, 2016). Terapi mempunyai banyak efek samping, contohnya adalah penggunaan retinoid topikal yang menyebabkan kekeringan, eritem, dan iritasi, kemudian penggunaan isotretinoin oral bersifat teratogenik dan memerlukan pemantauan profil serum lipid dan tes fungsi liver secara rutin

(McElwee dalam Walocko dkk, 2017). Penggunaan terapi yang berlebih dari antibiotik topikal dan oral, juga banyak negara yang melaporkan bahwa terdapat antibiotik resisten (Walsh, 2016) menjadi kekhawatiran yang berkembang secara global terhadap efektifitas untuk terapi akne dan penyakit menular lainnya (Ventola, 2015).

Karena itu terdapat banyak perkembangan terapi untuk akne vulgaris, dan dibutuhkan alternatif berupa terapi kombinasi untuk menciptakan pilihan terapi paling efektif (El-Latif dkk, 2014). Dalam beberapa tahun terakhir, terapi-terapi baru dengan berbagai kombinasi telah dikembangkan untuk terapi akne (Ibrahim dkk, 2017). Salah satu terapi baru adalah menambahkan nicotinamide sebagai terapi tunggal dan kedalam terapi kombinasi tersebut.

Nicotinamide (juga di kenal sebagai niacinamide) adalah vitamin B3 aktif yang larut dalam air. Nicotinamide memiliki riwayat penggunaan yang panjang dalam dermatologi. Asam nikotinat (juga dikenal sebagai niasin) akan diubah menjadi nicotinamide pada saat berada di dalam tubuh. Nicotinamide sangat penting untuk koenzim NADH, bentuk tereduksi dari *nicotinamide adenine*

*dinucleotide* (NAD) dan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) dan oleh karena itu untuk lebih dari 200 reaksi enzimatik dalam tubuh termasuk pembentukan *adenosine triphosphate* (ATP). Niacin dan nicotinamide dianggap identik dalam perannya sebagai vitamin tetapi memiliki efek farmakologis yang berbeda. Tidak seperti nicotinamide, niacin menurunkan kadar kolesterol, menyebabkan vasodilatasi, kemerahan pada kulit, sakit kepala, dan hipotensi (Rofle, 2014). Nicotinamide memberikan sifat anti-inflamasi yang poten tanpa adanya risiko menjadi resisten terhadap bakteri dan efek samping sistemik, dan merupakan terapi yang berpotensi untuk akne vulgaris (Walocko, 2017). Dengan ketersediaan bioavailabilitas yang cukup, niacinamide juga memiliki efek berupa antipruritik, antimikrobia, vasoaktif, *photo-protective*, seboostatik dan mencerahkan kulit tergantung pada konsentrasinya (Wohlrab, 2014).

Nicotinamide untuk digunakan untuk penyakit kulit telah menjanjikan dalam studi klinis tetapi belum menjadi pilihan terapi standar. Maka dari itu penulis ingin mengetahui lebih lanjut tentang peran potensial penggunaan nicotinamide sebagai terapi akne vulgaris

## ISI

### METODE PENELITIAN

Metode menggunakan studi literatur dari berbagai jurnal nasional maupun internasional. Metode ini digunakan dengan tujuan menambah pemahaman tentang topik yang dibahas dengan cara meringkas topik

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Akne vulgaris (AV) didefinisikan sebagai peradangan kronik dari unit folikel pilosebacea, mempunyai multifaktor penyebab dengan gambaran klinis berupa terdapat komedo, papul, pustul, nodus dan kista. Akne

pembahasan. Metode ini memberikan informasi fakta atau analisis baru dari tinjauan literatur yang relevan kemudian membandingkan hasil tersebut dalam artikel.

vulgaris merupakan penyakit kulit terbanyak remaja usia 15-18 tahun, umumnya dimulai pada pubertas/prapubertas (12-15 tahun), mengenai hampir semua remaja usia 13-19 tahun dengan puncak tingkat keparahan pada

17-21 tahun. Hampir 85% populasi individu berusia 12-25 tahun mengalami akne dengan berbagai variasi gambaran klinis. Sekitar 15-20% pasien mengalami akne vulgaris dengan derajat sedang dan berat. (Wasitaatmadja, 2018). Penyebab pasti akne vulgaris masih belum diketahui, namun telah dikemukakan beberapa etiologi yang diduga turut berperan, terdiri atas faktor intrinsik yaitu ras, genetik, hormonal dan faktor ekstrinsik: iklim/suhu/kelembaban, stres, kosmetik, obat-obatan, dan diet (Ebling, 1998). Penelitian-penelitian sebelumnya menyatakan bahwa genetik, neuroendokrin, dan faktor diet juga dapat berkontribusi sebagai multifaktor dari proses patogenesis akne vulgaris (Zaenglein dkk, 2016).

Empat patogenesis yang paling berpengaruh pada timbulnya akne vulgaris, yaitu terdapatnya peningkatan produksi sebum, hiperkornifikasi duktus pilosebacea, kolonisasi mikroflora kulit, terutama *P.acnes* dan proses inflamasi (Gollnick dkk, 2003). Penelitian terkini menunjukkan hasil bahwa proses patogenesis tersebut juga terjadi akibat adanya berbagai unsur dan peranan hormonal (T, DHT), enzim-enzim (5 alfa reduktase, 3 beta dan 5 beta dehidrogenase), reseptor (PPA R, TLRs-2 dan 4) serta sitokin tertentu (IL- 1, IL-8, IL- 12, TNF-alfa) (Wasitaatmadja, 2018).

Terapi untuk akne vulgaris menargetkan satu atau lebih tahapan dari patogenesis, yang dapat diberikan secara oral maupun topikal, tetapi yang paling banyak digunakan secara luas adalah terapi dengan menggunakan formulasi topikal. Contoh umum dari topikal adalah retinoid, antibiotik, agen antibakteri, agen

komedolitik (Fox dkk, 2016). Terapi sistemik diterapkan untuk akne vulgaris yang diklasifikasi berat atau resisten, termasuk penggunaan isotretinoin oral, antibiotik oral, dan agen hormonal (Katsambas dan Papakonstantinou, 2004). Terapi mempunyai banyak efek samping, contohnya adalah penggunaan retinoid topikal yang menyebabkan kekeringan, eritem, dan iritasi, kemudian penggunaan isotretinoin oral bersifat teratogenik dan memerlukan pemantauan profil serum lipid dan tes fungsi liver secara rutin (McElwee dalam Walocko, 2017). Penggunaan terapi yang berlebih dari antibiotik topikal dan oral, juga banyak negara yang melaporkan bahwa terdapat antibiotik resisten (Walsh, 2016) menjadi kekhawatiran yang berkembang secara global terhadap efektifitas untuk terapi akne dan penyakit menular lainnya (Ventola, 2015).

Karena itu terdapat banyak perkembangan terapi untuk akne vulgaris, dan dibutuhkan alternatif berupa terapi kombinasi untuk menciptakan pilihan terapi paling efektif (El-Latif dkk, 2014). Dalam beberapa tahun terakhir, terapi-terapi baru dengan berbagai kombinasi telah dikembangkan untuk terapi akne dengan menggunakan terapi topikal yang mengandung benzoyl peroxide, antibiotik dan retinoid sebagai landasan formula (Ibrahim, 2017). Salah satu terapi baru adalah menambahkan nicotinamide sebagai terapi tunggal dan kedalam terapi kombinasi tersebut. Nicotinamide memiliki riwayat penggunaan yang panjang dalam dermatologi.

Nicotinamide (sinonim: niacinamide, nicotinic acid amide, 3-pyridinecarboxamide) adalah isotope amida vitamin B3 yang larut dalam air;

niacin (asam nikotinat) adalah isotipe asam yang sesuai (Chen, 2014). Nicotinamide bersumber dari makanan, dan kekurangan vitamin ini dapat menyebabkan pellagra, dengan gejala yang muncul yaitu demensia, dermatitis, dan diare. Sumber makanan dari nicotinamide termasuk daging, hati, ragi, produk susu, polong-polongan, kacang-kacangan, biji-bijian, sayuran berdaun hijau, roti yang diperkaya, sereal, kopi dan teh (Surjana dkk, 2012). Nicotinamide adalah diubah secara *in vivo* dari asam nikotinat, yang memiliki aktivitas vitamin yang sama dengan amida. Setelah ditemukannya efek 'pencegahan pelagra', asam nikotinat amida juga dinamai vitamin PP atau faktor PP. Nicotinamide berbentuk bubuk kristal putih atau kristal tak berwarna, tidak berbau dan memiliki rasa asin dan pahit. Titik lebur ditentukan sebagai 128–131°C, nilai pKa 3,3 (20°C) dan pH sebagai 6,0–7,5 ( $\beta = 5 \text{ g/100 ml H}_2\text{O}$ ). Nicotinamide adalah vitamin yang larut dalam air. Berat molar 122,12 g/mol. Saat ini, niacinamide hanya diproduksi secara sintesis. Tiga metode berbeda tersedia: (1) oksidasi 3-etil-6-metilpiridin dan HNO<sub>3</sub> menjadi asam nikotinat yang kemudian diubah dengan NH<sub>3</sub> menjadi asam nikotinat amida; (2) aminolisis metil nikotinat dan gas NH<sub>3</sub>, dan (3) amoksidasi 3-metilpiridin menjadi sianpiridin yang kemudian disaponifikasi sebagian menjadi nicotinamide (Wohlrab, 2014).

Nicotinamide adalah katalis untuk berbagai reaksi molekuler di seluruh tubuh, dan diubah menjadi beberapa koenzim, termasuk nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) dan nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP), yang keduanya penting untuk metabolisme. Efek penghambatan

nikotinamida pada poly (ADP-ribosa) polimerase (PARP)-1, granulosit dan beberapa molekul dalam kaskade signal sel, termasuk molekul adhesi antar sel-1, kompleks histokompatibilitas utama II, interleukin (IL)-1, IL-12, nekrosis tumor faktor- $\alpha$  dan penghambat migrasi makrofag faktor-1 (Namazi, 2007).

Aktivasi PARP-1 berfungsi untuk membantu mengatur perbaikan DNA, tetapi jika tidak dikontrol secara ketat (oleh penghambatan yang dimediasi oleh nicotinamide), mutasi dan disfungsi seluler dapat terjadi. Aktivasi PARP-1 meningkatkan perbaikan DNA melalui interaksi dengan protein p53, menyebabkan penghentian siklus sel dan memungkinkan enzim perbaikan DNA mengakses DNA yang rusak. Ketika kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki, aktivasi PARP-1 menginduksi kematian sel apoptosis dengan mengaktifkan jalur faktor inti jB dan mencegah deplesi adenosine triphosphate (ATP) dan perbaikan DNA melalui pembelahan PARP-1 yang dimediasi oleh caspase (Surjana dkk, 2012). Nicotinamide dan niacin berbeda dalam bentuk isomernya, dan akibatnya berbagai efek samping mereka berbeda. Nikotinamida dapat menyebabkan kemerahan dan sakit kepala, tetapi lebih jarang daripada niasin. Efek samping yang jarang terjadi termasuk kelelahan, penglihatan kabur dan gangguan gastrointestinal. Dosis harian hingga 3 g umumnya dapat ditoleransi dengan baik (Forbat, 2016).

Nicotinamide mempunyai efek anti-inflamasi karena pada nicotinamide terdapat penghambat yang cukup dari poli nuklir (ADP-ribosa) polimerase-1 (PARP-1) yang mengontrol

transkripsi yang dimediasi NFκB dan oleh karena itu sangat penting untuk ekspresi molekul adhesi dan mediator pro-inflamasi (Lee dkk, 2008). Nicotinamide juga dapat menghambat ekspresi MHC-II serta produksi dari IL-12, TNF-α, IL-1 dan oksida nitrat (Wohlrab, 2014). Niacinamide dan turunannya N-methylnicotinamide meningkatkan permeabilitas vaskular dengan mempengaruhi metabolisme oksida nitrat dan sintesis prostaglandin (Pietrzak, 2009). Namun, efek anti-inflamasi ini tidak didasarkan pada efek vasogenik langsung tetapi terutama pada penghambatan kemotaksis leukosit, pelepasan enzim lisosom, dan transformasi limfosit. Data dari studi mengenai efek anti-inflamasi digunakan untuk penyakit dermatitis atopik, psoriasis, rosacea, dan akne vulgaris (Wohlrab, 2014).

Nicotinamide memblokir transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit secara reversibel dengan menghambat faktor keratinosit yang membuat Nicotinamide mempunyai efek menyerahkan (Burnett dkk, 2010). Efek lain nicotinamide adalah efek antipruritik yaitu bekerja sebagai pembatas yang melindungi. Nicotinamide terlibat dalam biosintesis ceramides di keratinosit dengan mengaktifkan ekspresi mRNA dari serine palmitoyltransferase, enzim kunci untuk sintesis sphingolipid. Efeknya peningkatan laju sintesis ceramide kembali mempengaruhi efek penghalang dari stratum korneum (Soma dalam Wohlrab, 2014).

Efek *photo-protective* nicotinamide didasarkan pada penghambatan fotokarsinogenesis dan perlindungan terhadap immunosupresi yang diinduksi UV (Damian, 2010). Ada data

praklinis yang menunjukkan efek tuberkulostatik dan antiretroviral dari nicotinamide. Efek terhadap Mycobacterium tuberculosis dapat dijelaskan dengan penghambatan kelompok protein deasetilase yang bergantung pada NAD kelas III (Sir2), sedangkan efek terhadap HIV didasarkan pada penghambatan PARP inti. Ada juga indikasi nicotinamide itu memiliki efek fungistatik (Wohlrab, 2014).

Penelitian menemukan bahwa nicotinamide topikal telah terbukti bermanfaat sebagai terapi tunggal akne vulgaris karena sifat sebo-supresif, anti-inflamasi, dan menyembuhkan. 50 warga negara Jepang yang diobati dengan 2% nicotinamide menunjukkan penurunan tingkat ekskresi sebum yang secara signifikan setelah 2 dan 4 minggu penggunaan. Pada 30 orang Kaukasia setelah 6 minggu pengobatan, kadar sebum normal telah berkurang secara signifikan, tetapi tingkat ekskresi sebum tidak. Penurunan signifikan secara statistik dalam jumlah pustula, komedo, dan papula ditemukan saat gel nicotinamide 4% dioleskan selama 8 minggu. Satu dari 38 pasien menderita pruritis dan tiga mengalami luka bakar ringan. Efek samping nicotinamide jauh lebih aman daripada efek samping antibiotik dan nicotinamide tidak menciptakan patogen yang kebal antibiotik. Peningkatan ini sebanding dengan pengobatan antibiotik topikal dengan gel klindamisin. Percobaan tersamar ganda terhadap 76 orang dengan akne inflamasi sedang, yang diobati dengan gel nicotinamide 4% atau gel klindamisin 1%, menemukan bahwa kedua perawatan tersebut menghasilkan penurunan gejala akne yang serupa secara statistik selama periode percobaan 8 minggu. 82% dari mereka yang

melakukan terapi menunjukkan peningkatan. Nicotinamide juga meningkatkan penyembuhan luka bila diberikan secara intravena dibandingkan dengan plasebo (Rofle, 2014).

Penelitian lain tentang menambahkan nicotinamide dalam terapi kombinasi di Sivas, Turkey pada tahun 2020 kepada sembilan puluh pasien yang mendaftar ke *Acne Outpatient Clinic at the Dermatology Outpatient Clinic* Fakultas Kedokteran Universitas Sivas, mendapatkan hasil penelitian secara retrospektif menilai dan membandingkan dari tiga pilihan terapi yang berbeda (gel BPO 5%, kombinasi gel dari 5% BPO + 3% eritromisin dan kombinasi krim

dari 4% niacinamide + 1% asam galat + 1% asam laurat) pada pasien yang didiagnosis dengan akne vulgaris, ketiga pilihan terapi terbukti efektif. Terapi kombinasi 5% BPO dan 5% BPO + 3% eritromisin telah digunakan secara rutin untuk rentan waktu yang lama. Resistensi yang berkembang terhadap antibiotik topikal dan efek samping dari beberapa terapi lain telah menyebabkan pencarian pilihan pengobatan baru dalam pengobatan akne. Saat ini, kombinasi 4% niacinamide + 1% gallic acid + 1% lauric acid, yang mulai digunakan terutama dalam dermocosmetics, dapat digunakan sebagai alternatif untuk terapi topikal akne vulgaris (Kozan, 2020).

## SIMPULAN

Nicotinamide adalah vitamin yang tidak mahal, dijual bebas, larut dalam air dengan profil keamanan yang mapan. Penelitian-penelitian telah menyatakan bahwa nicotinamide cukup efektif sebagai terapi akne vulgaris, tetapi studi tambahan diperlukan sebelum nikotinamida dapat dianggap sebagai alternatif atau

tambahan untuk regimen terapi akne vulgaris saat ini. Masih perlu dilakukan penelitian tambahan lebih lanjut dengan periode waktu yang lebih lama dan sumber yang lebih lagi untuk membandingkan nicotinamide dengan terapi akne lini pertama lainnya dan mengevaluasi efektifitas serta berbagai efek samping dari nicotinamide.

## DAFTAR PUSTAKA

- Burnett, CL., et al. (2010). *Final report of the safety assessment of kojic acid as used in cosmetics. Int J Toxicol.* 29: 244S–273S
- Chen, AC., Damian, DL. (2014). *Nicotinamide and the skin. Australas J Dermatol.* 55: 169–75
- Damian, DL. (2010). *Photoprotective effects of nicotinamide. Photochem Photobiol Sci.* 9: 578–585
- Ebling, FJG., Cun life, WJ. (1998). *Diseases of sebaceous glands. Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology.* Edisi ke-6. Oxford: Blackwell Science Ltd.1. 940-80
- El-Latif, AAA., et al. (2014). *Intense pulsed light versus benzoyl peroxide 5 % gel in treatment of acne vulgaris. Lasers Med Sci.* 29(3):1009–15
- Forbat, E., Al-Niaimi, F., Ali, FR. (2016). *Use of nicotinamide in dermatology. Clinical and Experimental Dermatology.* London: British Association of Dermatologists. 1-8

- Fox, L., et al. (2016). *Treatment modalities for acne. Molecules*, 21, 1063
- Gollnick, H., et al. (2003). *Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol*. 49(1 Suppl):S 1-37
- Ibrahim, F., et al. (2017). *An ecofriendly green liquid chromatographic method for simultaneous determination of nicotinamide and clindamycin phosphate in pharmaceutical gel for acne treatment. J Food Drug Anal*. 25(3):741–7
- Katsambas, A., Papakonstantinou, A. (2004). *Acne: Systemic treatment. Clinics in Dermatology*. 22, 412–418
- Kozan, A., Guner, RY., Akyol, M. (2020). *A retrospective assessment and comparison of the effectiveness of benzoyl peroxide, the combination of topical niacinamide, gallic acid and lauric acid and the combination of benzoyl peroxide and erythromycin in acne vulgaris. Turkey: Cumhuriyet University School of Medicine, Dermatology Department*. 1-12
- Lee, HI., et al. (2008). *p53-, SIRT1-, and PARP-1-independent downregulation of p21WAF1 expression in nicotinamide-treated cells. Biochem Biophys Res Commun*. 368: 298–304
- Namazi, MR. (2007). *Nicotinamide in dermatology: a capsule summary. Int J Dermatol*. 46: 1229–31
- Pietrzak, L., Mogielnicki, A., Buczek, W. (2009). *Nicotinamide and its metabolite N-methylnicotinamide increase skin vascular permeability in rats. Clin Exp Dermatol*. 34: 380–384
- Rofle, HM. (2014). *A review of nicotinamide: treatment of skin diseases and potential side effects. Journal of Cosmetic Dermatology*. 13, 324–328
- Surjana, D., et al. (2012). *Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II doubleblinded randomized controlled trials. J Invest Dermatol*. 132: 1497–500
- Thiboutot, D., et al. (2009). *New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. J Am Acad Dermatol*. 60(5):S1–50
- Ventola, CL. (2015). *The antibiotic resistance crisis: Part 1: Causes and threats. P & T: A Peer Reviewed Journal for Formulary Management*. 40, 277–283
- Walocko, et al. (2017). *The role of nicotinamide in acne treatment. Dermatol Ther*. 30(5):1–7
- Walsh, TR., Efthimiou, J., dan Dreno, B. (2016). *Systematic review of antibiotic resistance in acne: An increasing topical and oral threat. The Lancet Infectious Diseases*. 16, e23–e33
- Wasitaatmadja, SM. (2018). *Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia: Akne. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*
- Wohlrab, J., Kreft, D. (2014). *Niacinamide—Mechanisms of action and its topical use in dermatology. Skin Pharmacology and Physiology*. 27, 311–315
- Zaenglein, AL., et al. (2016). *Guidelines of care for the management of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology*. 74, 945–973 e33