



in collaboration with :



UDAYANA UNIVERSITY

NATIONAL SYMPOSIUM AND WORKSHOP  
ON ANTI-AGING MEDICINE  
**(NASWAAM)**

Grand Bali Beach Hotel, March 16-18, 2012

*"Anti-Aging Medicine: Today and Future"*

Programmes | Full Paper  
Indonesian Award for Anti-Aging Medicine

# NATIONAL SYMPOSIUM AND WORKSHOP ON ANTI-AGING MEDICINE (NASWAAM)

Grand Bali Beach Hotel, March 16-18, 2012

“Anti-Aging Medicine: Today and Future”

## PENGARANG

Wimpie Pangkahila	G. M. Aman
Habil. Claus Muss	Gde Ngurah Indraguna P.
Timothy Henwood	A.A.A.N.Susraini
Nugroho Setiawan	Tjakra W. Manuaba
FX. Arif Adimoelja	A. A. Cd. Budhiarta
Johannes Soedjono	Ketut Suastika
Made Wardhana	Yurika Litamos
Thomas Eko P.	Ika Rahmawati Sutejo
J. Alex Pangkahila	Fanny R. Imannuddin
Boenjamin Setiawan	Ade Teti Vani
Made Swastika Adiguna	Rossy Sintya Marthasari
Dian Andriani	Nurul Mahmudati
Christie	Ana Lucia Ekowati
Victor Tambunan	

PENERBIT  
NASWAAM BALI 2012



UDAYANA UNIVERSITY

in collaboration with :



FREE PAPER 2

## PERANAN VITAMIN C TOPIKAL DALAM MENCEGAH DAN MENERPERCepat PEMULIHAN HIPERPIGMENTASI SOLAR

Ika Rahmawati Sutejo

Lab. Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegalboto Jember, ikarahmawati.fk@unej.ac.id

### PENDAHULUAN

Faktor utama yang berperan dalam proses aging adalah genetik dan lingkungan. Paparan sinar matahari merupakan faktor lingkungan yang paling banyak menimbulkan pengaruh negatif, selain asap rokok, dan polusi udara. Radiasi elektromagnetik matahari yang mencapai bumi terdiri dari radiasi UV dengan panjang gelombang 290-400 nm, sinar nampak (400-760 nm), dan sinar inframerah (>760 nm). Radiasi UV paling banyak menimbulkan efek negatif terhadap kesehatan terutama kulit. Radiasi UV dibagi menjadi 3 spektrum yang berbeda, yakni UVA, UVB, dan UVC, masing-masing memiliki daya penetrasi dan potensi merusak yang berbeda pula. Sembilan puluh lima persen radiasi UV yang sampai ke bumi adalah "aging rays" UVA (315-400 nm), yang kekuatannya lemah 1:1000 dari kekuatan UVB, akan tetapi daya penetrasinya 30 kali lebih dalam daripada UVB, menembus epidermis sampai ke dermis. UVA terutama mengakibatkan fotoaging dan bersama UVB menimbulkan eritema, tanning, dan keganasan kulit. Radiasi UVA membentuk radikal bebas yang mengakibatkan kerusakan kolagen, elastin, dan proteoglikan sehingga dalam waktu lama menyebabkan kulit keriput, berkurangnya elastisitas kulit, kulit menjadi kasar, dan bercak hitam<sup>1</sup>. Radiasi "burning rays" UVB (280-315 nm) paling banyak terserap di epidermis dan hanya 10% yang mencapai dermis. Paparan UVB dengan intensitas cukup menimbulkan eritema, sedangkan jumlah yang berlebih menimbulkan sunburn<sup>2</sup>. UVB merupakan penyebab utama keganasan kulit<sup>2</sup>. UVC (100-280) merupakan sinar terkuat dan paling karsinogen, akan tetapi diabsorpsi oleh lapisan ozon sehingga tidak mencapai permukaan bumi<sup>4,2</sup>. Jumlah dan komposisi sinar UV di suatu daerah dipengaruhi ketinggian matahari di langit yang bergantung pada tempat dan waktu. Intensitas sinar matahari terbesar adalah saat jam 11-3 siang di musim panas, tempat yang tinggi, dan lokasi yang terletak dekat khatulistiwa<sup>4,3,5</sup>.

Semakin banyak orang berupaya untuk mencegah penuaan dini, meningkatkan perhatian para peneliti terhadap metode-metode pencegahan dan pengobatan kelainan kulit akibat paparan sinar UV. Masyarakat lebih suka memilih metode yang non-invasif dibandingkan prosedur bedah atau injeksi yang menimbulkan rasa nyeri dan tidak nyaman. Vitamin C merupakan salah satu bahan yang sering ditambahkan dalam produk perawatan topikal karena menjanjikan banyak manfaat bagi kulit. Manusia tidak mempunyai kemampuan untuk memproduksi L-gluconolakton oksidase, enzim yang sangat diperlukan untuk membentuk vitamin C, sehingga tidak bisa mencukupi kebutuhannya sendiri, sedangkan diet oral vitamin C yang masif tidak cukup untuk menghasilkan konsentrasi vitamin C yang tinggi di kulit. Aplikasi topikal adalah salah satu cara rasional untuk menghasilkan konsentrasi vitamin C yang tinggi di kulit meski ada kendala hambatan absorpsi percutan. Manfaat vitamin C topikal dalam memperbaiki tanda penuaan dini pada kulit adalah dengan meningkatkan sintesis kolagen, sehingga mempertahankan elastisitas kulit dan mencegah keriput, selain itu vitamin C topikal juga berperan sebagai antioksidan, mencerahkan warna kulit, serta proteksi terhadap fotodamage.

Minat masyarakat untuk menggunakan vitamin C cukup tinggi. Penelitian di Amerika Serikat tahun 2007 menyatakan bahwa lebih dari 40% individu dewasa menggunakan produk yang mengandung vitamin C<sup>7</sup>. Saat ini di Indonesia sendiri penggunaan vitamin C sebagai produk

perawatan wajah topikal menjadi trend. Berbagai produsen berlomba-lomba menciptakan produk perawatan wajah yang mengandung vitamin C. Penelitian terdahulu mengenai pengaruh vitamin C topikal terhadap kulit telah banyak dilakukan diluar negeri, akan tetapi terbatas pada hewan coba. Uji klinis yang di negara Indonesia sebagai negara tropis dengan intensitas sinar matahari tinggi masih jarang bahkan belum pernah dilakukan.

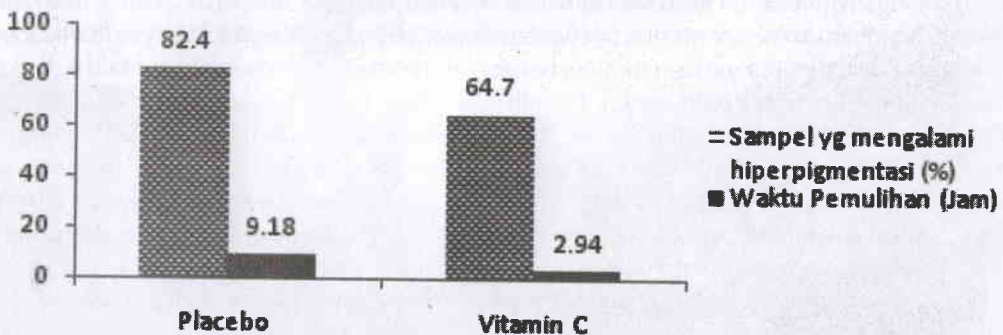
**METODE**

Penelitian ini merupakan uji klinis quasi experimental dengan desain non randomized pretest-posttest control group. Sampel sebanyak 17 laki-laki berusia 20-25 tahun mendapatkan perlakuan berupa pemberian vitamin C topikal (lotion Sodium Ascorbil Phospate 10%) pada punggung tangan kiri, sedangkan punggung tangan kanan menjadi kontrol. Tahapan perlakuan sebagai berikut: dilakukan pengukuran warna kulit punggung tangan awal menggunakan skin tone chart, kemudian pada punggung tangan kanan dioleskan placebo dan pada punggung tangan kiri dioleskan vitamin C topikal. Kedua punggung tangan ditemplei plester hitam 3x3 cm supaya kulit di daerah tersebut tidak terpapar sinar matahari, sehingga bisa dijadikan pembanding pemulihan kulit ke warna semula. Sebelum punggung tangan dipaparkan dengan sinar matahari ditunggu selama 30 menit untuk memberikankesempatan vitamin C terserap dalam kulit. Pemaparan sinar matahari dilakukan selama 30 menit, kemudian diukur perubahan pigmentasi yang terjadimenggunakan skin tone chart. Sebagai data waktu pemulihan, diukur berapa lama warna kulit kembali ke warna semula. Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan uji statistik independent T-test dan Mann-Whitney (SPSS19.0). Penelitian ini dilaksanakan pada 23 September 2011, pukul 12.30 WIB di Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

**HASIL**

Pada kelompok placebo, 82,4% sukarelawan mengalami hiperpigmentasi yang teridentifikasi sebagai peningkatan 2 skala pada pengukuran menggunakan skin tone chart dan pemulihan kulit ke warna semula membutuhkan waktu 9,18 jam (± 4,85). Sedangkan pengamatan pada kelompok yang diberi vitamin C topikal, 64,7% dari sukarelawan tampak mengalami hiperpigmentasi yang teridentifikasi sebagai peningkatan 2 skala pada pengukuran menggunakan skin tone chart dan pemulihan kulit ke warna semula rata-rata membutuhkan waktu 2,94 jam (± 1,60).

**GRAFIK HASIL PENELITIAN**



Meskipun secara visual nampak perbedaan hiperpigmentasi antara punggung tangan yang diberi placebo dengan yang diberi vitamin C, dimana punggung tangan yang dioles placebo tampak

lebih gelap dan jumlah sampel yang mengalami hiperpigmentasi pada kelompok yang diberi vitamin C topikal lebih sedikit, akan tetapi setelah dilakukan analisis statistik tidak ditemukan beda yang bermakna antara hiperpigmentasi yang terjadi pada kelompok yang diberi placebo dengan yang diberi vitamin C topikal ( $p > 0,05$ ), sedangkan waktu pemulihan kelompok yang diberi vitamin C topikal jelas lebih cepat dibanding kelompok yang diberi placebo ( $p < 0,05$ ).



*Gambar warna kulit pada pengamatan sesaat setelah pemaparan sinar matahari, nampak punggung tangan kanan yang dioles placebo lebih gelap dibandingkan dengan tangan kiri yang diberi vitamin C topikal*

## PEMBAHASAN

Hiperpigmentasi yang terjadi pada punggung tangan yang dioles placebo disebabkan karena efek akut paparan sinar UV. Efek radiasi UV dibagi menjadi dua menurut waktunya, yaitu efek akut dan kronis. Radiasi UV akut menyebabkan eritema, inflamasi, sunburn, pigmentasi cepat dan persisten pigmentasi, delayed tanning, hiperplasia epidermis dan dermis, sintesis vitamin D, serta immunosupresi<sup>1</sup>. Sunburn disebabkan radiasi UVB dosis besar (dimediasi oleh ROS, transcription factor, mediator vasoaktif, sitokin proinflamatory, dan molekul adhesi). Eritema disebabkan karena paparan UVA maupun UVB, diawali dilatasi pembuluh darah yang dimediasi NO & PGE2, kemudian sel mast memproduksi histamin, serotonin, dan TNF- $\alpha$  dalam waktu 1 jam setelah paparan. Setelah 3 jam sejumlah besar netrofil dan limfosit T nampak di epidermis, makrofag menyusul 48 jam kemudian. Pigmentasi akibat UV dibagi menjadi 3 tipe, yaitu pigmentasi cepat, persisten pigmentasi, dan pigmentasi lambat. Pigmentasi cepat ditimbulkan oleh UVA dosis rendah ( $1-5 \text{ J/cm}^2$ ), nampak segera setelah paparan dan memudar dalam waktu satu jam. Jika lebih dari  $10 \text{ J/cm}^2$ , pigmentasi akan menetap lebih lama & menghilang dalam waktu 2 jam. Persisten pigmentasi timbul 2-24 jam dan diinduksi oleh UVA dosis sedang. Pigmentasi cepat dan persisten pigmentasi terjadi karena fotooksidasi melanin yang telah ada dan pergerakan melanosom melanositik dari lapisan bawah menuju ke permukaan kulit. Pada tahapan ini tidak terjadi pembentukan melanin baru. Pigmentasi lambat disebut juga tanning, terjadi setelah 3 hari setelah paparan UV dan disebabkan karena adanya pembentukan melanin baru. Tanning nampak jelas 10 hari sampai 4 minggu setelah paparan UV. Hiperpigmentasi yang diamati pada penelitian ini terjadi cepat, dalam waktu kurang dari 24 jam setelah paparan sinar matahari, sehingga disimpulkan berasal dari eritema, inflamasi, pigmentasi cepat, dan persisten pigmentasi tanpa ada pembentukan melanin baru. Efek kronis radiasi UV adalah kanker kulit dan fotoaging<sup>1</sup>. Kanker kulit utama akibat sinar matahari adalah basal sel karsinoma, squamos sel karsinoma, dan melanoma.

Perbedaan derajat hiperpigmentasi yang terjadi antara punggung tangan yang diberi placebo dengan yang diberi vitamin C tampak nyata pada pengamatan visual. Punggung tangan yang dioles vitamin C topikal terlihat lebih cerah menunjukkan efek fotoproteksi vitamin C topikal pada kulit. Asam askorbat nama lain dari vitamin C merupakan salah satu vitamin larut air yang penting dalam biosintesis kolagen, karnitin, dan neurotransmitter. Sebagian besar tumbuhan dan hewan dapat mensintesis vitamin C dari D-Glukosa atau D-Galaktosa untuk kebutuhan sendiri, namun manusia tidak bisa mencukupi kebutuhannya sendiri karena kurangnya enzim L-gluconolakton oksidase yang diperlukan pada proses sintesis vitamin C<sup>1</sup>, oleh karena itu vitamin C harus diperoleh dari luar. Suplemen vitamin C oral tidak dapat meningkatkan kadar vitamin C di kulit karena transport dari saluran pencernaan ke kulit sangat terbatas<sup>1</sup>. Vitamin C berperan mengurangi inflamasi dan eritema, sehingga mengakibatkan berkurangnya hiperpigmentasi. Penelitian Carcamo

menunjukkan vitamin C intraseluler dapat menghambat inflamasi, neoplasma, dan apoptosis melalui penurunan yang signifikan dari TNF- $\alpha$  dan inhibisi NF- $\kappa$ B. Penelitian Darr menyimpulkan bahwa penggunaan vitamin C topikal mengurangi eritema dan jumlah sel sunburn (sel sunburn adalah basal keratinosit yang mengalami kematian karena kerusakan DNA yang tidak bisa diperbaiki sebagai akibat dari efek radiasi UV) pada kulit babi yang disebabkan paparan sinar UV. Penelitian pada tikus yang diberikan vitamin C topikal menunjukkan eritema yang lebih ringan, lebih sedikit sel sunburn, dan menurunkan resiko kanker kulit. Fungsi fotoprotektif vitamin C dapat berlangsung di stratum korneum tanpa harus penetrasi ke epidermis atau dermis, akan tetapi untuk dapat mencegah kerusakan dan menstimulasi pembentukan kolagen, vitamin C harus penetrasi sampai dengan lapisan dermis .

Meskipun secara visual nampak adanya perbedaan hiperpigmentasi antara punggung tangan yang diberi placebo dengan yang diberi vitamin C, akan tetapi setelah dilakukan analisis statistik beda tersebut tidak bermakna. Hal ini diduga karena vitamin C yang diberikan 1 kali aplikasi dalam waktu 30 menit belum bekerja maksimal. Penelitian Darr & Pinnell mengamati efek fotoprotektif 1 kali aplikasi vitamin C setelah 24 jam<sup>1</sup>. Penelitian yang menunjukkan efek perbaikan kerusakan kronis pada kulit membutuhkan waktu 3-6 bulan dengan aplikasi vitamin C topikal setiap hari. Kadar jenuh vitamin C dalam jaringan didapat setelah penggunaan setiap hari selama 3 hari dan waktu paruhnya dalam jaringan selama 4 hari. Selain dipengaruhi waktu, kerja vitamin C topikal di kulit juga dipengaruhi stabilitas dalam sediaan dan kemampuan penetrasinya pada stratum korneum yang bersifat lipofilik. Stabilitas vitamin C dipengaruhi oleh jenis pelarut, PH, ion logam, pemanasan, cahaya, dan kontak dengan oksigen. Untuk meningkatkan stabilitas asam askorbat, dibentuk derivat vitamin C salah satunya yaitu sodium ascorbyl phosphate (SAP) yang dipakai pada penelitian ini. SAP lebih stabil daripada ascorbil acid dan askorbil palmitat. Penelitian Deviarny menyimpulkan bahwa SAP lebih stabil dalam sediaan mikroemulsi tipe minyak dalam air dengan PH optimum 6,5<sup>1</sup>. Menurut National Industrial Chemical Notification and Assesement Scheme, konsentrasi SAP yang direkomendasikan untuk produk perawatan kulit harian sebesar 2%, untuk bleaching agen lebih dari 3%, manfaat untuk terapi jerawat didapatkan dari konsentrasi 5%, sedangkan sediaan yang banyak dijumpai di pasaran adalah konsentrasi 10%. Berdasarkan alasan tersebut, penelitian ini menggunakan SAP konsentrasi 10%.

Waktu pemulihan hiperpigmentasi pada punggung tangan yang diberikan vitamin C topikal jelas lebih cepat dibanding placebo ( $p < 0,05$ ). Hal ini diduga karena dengan bertambahnya waktu, konsentrasi asam askorbat aktif yang berasal dari pemecahan SAP mencapai level maksimal sehingga kerja vitamin C pada kulit lebih baik. Penelitian Nayama menunjukkan kenaikan bertahap konsentrasi asam askorbat di kultur jaringan kulit tikus dan kadar maksimal nampak 3 jam setelah pemberian SAP. Mekanisme kerja vitamin C dalam mempercepat pemulihan hiperpigmentasi adalah dengan mengurangi inflamasi, eritema, dan vasodilatasi yang terjadi. Pemulihan eritema dipengaruhi oleh sintesis T helper 2, sitokin antiinflamatori IL-10, IL-4, transforming Growth Factor-B1, dan makrofag . Penelitian Darr juga menyimpulkan bahwa penggunaan vitamin C topikal mempercepat proses penyembuhan sunburn dengan mengurangi inflamasi, jika inflamasi lebih cepat mengalami resolusi maka pemulihan warna kulit juga semakin cepat .

Manfaat lain dari penggunaan vitamin C topikal adalah dapat mencerahkan kulit dengan menghambat enzim tirosinase yang berperan dalam pembentukan melanin, mencegah fotoaging dengan memproduksi prolyl hydroxylase, enzim esensial pembentuk molekul kolagen yang stabil, selain itu juga membentuk lysyl hydroxylase, enzim yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan silang antar molekul kolagen sehingga menghasilkan kolagen yang kuat. Kombinasi vitamin C dengan vitamin E juga saling menguatkan, karena vitamin C mencegah oksidasi dan mengaktifkan kembali vitamin E yang berfungsi sebagai penghambat radikal bebas lipid peroksidase. Sebagai antioksidan topikal, vitamin C juga bekerja menyamarkan melasma, striae alba, dan eritema postoperasi laser .

## KESIMPULAN & SARAN

Vitamin C topikal yang diaplikasikan 1 kali selama 30 menit sebelum paparan sinar matahari dapat mencegah hiperpigmentasi, ini terlihat pada pengamatan visual meski secara statistik tidak bermakna, akan tetapi nyata terbukti bahwa vitamin C topikal dapat mempercepat pemulihan hiperpigmentasi. Keduanya terjadi melalui mekanisme hambatan inflamasi, eritema, pigmentasi cepat dan persisten pigmentasi. Kerja vitamin C topikal untuk menghasilkan efek fotoprotektif tersebut membutuhkan waktu. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menentukan berapa lama awitan kerja vitamin C topikal.

Barnetson, R. S. 2003. *The Sun and the Skin. ABC of Dermatology, 4th Edition.* London: BMJ Publishing Group Ltd.

Wright, D.R., Khoo, L.S.W., & Lim, H.W. 2009. *Acute and Chronic Effect of Ultraviolet Radiation, Including Photocarcinogenesis. Dermatology for Skin of Color.* New York: McGraw-Hill.

Gawcrodger, D. J. 2002. *Ultraviolet Radiation and the Skin. Dermatology an Illustrated Color Text, 3rd Edition.* Edinburgh: Churchill Livingstone.

Young, A. R. & Walker S. L. 2008. *Acute and Chronic Effect of Ultraviolet Radiation on the Skin. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th Edition.* New York: McGraw-Hill.

Tranggono, R. I. & Latifah, F. 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik.* Jakarta: Gramedia.

Traikovich, S.S. 1999. *Use of Topical Ascorbic Acid and Its Effects on Photodamaged Skin Topography. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, Volume 125, pages 1091-1098.*

Sanchez, D.A. & McMichael, A. 2006. *Topical Uses of Vitamin C. CME 126, Volume 14.*

Colvin, R.M. & Pinnel, S.R. 1996. *Topical Vitamin C in Aging. Clin Dermatol, Volume 14, pages 227-234.*

Farris, P.K. 2005. *Topikal Vitamin C: a Useful Agen for Treating Photoaging and other Dermatologic Conditions. Dermatol Surg, volume 31, pages 814-818.*

Fitzpatrick, R. E. & Rostan, E. F. 2002. *Double Blind, Half-Face Study Comparing Topical Vitamin C and Vehicle for Rejuvenation of Photodamage. Dermatol Surg, Volume 28, pages 231-236.*

Carcamo, J. M. et al. 2002. *Vitamin C Suppresses TNF Alpha-Induced NF Kappa B Activation by Inhibiting i Kappa B Alpha Phosphorylation. Biochemistry, Volume 41.*

Darr, et al. 1992. *Topical Vitamin C Protects Porcine Skin from Ultraviolet Radiation-Induced Damage. British Journal of Dermatology, Volume 127, Issue 3, pages 247-253.*

Baumann, L. & Allemann, I. B. 2009. *Antioxidant. Cosmetic Dermatology Principles and Practice, 2nd Edition.* New York: McGraw-Hill.

Pinnel, S. R. et al. 2001. *Topical L-Ascorbic Acid: Percutaneous Absorption Studies. Dermatol Surg, Volume 27, pages 137-142.*

Deviarny, C. Uji Stabilitas Kimia Natrium Askorbil Fosfat dalam Mikroemulsi dan Analisisnya dengan HPLC.

Segall, A. I. & Moyano, M.A. 2008. *Stability of Vitamin C Derivates in Topical Formulations Containing Lipoic Acid, Vitamins A and E. International Journal of Cosmetic Science, Volume 30, pages 453-458.*

BASF. 2005. *Sodium Ascorbil Phosphate Technical Information, MEMC 050423e-00, 1-24.*

Klock, J. et al. 2005. *Sodium Ascorbyl Phosphate Shows in Vitro and in Vivo Efficacy in the Prevention and Treatment of Acne Vulgaris. International Journal of Cosmetic Science, Volume 27, pages 171-176.*

Nayama S. 1999. *Protective Effects of Sodium-L-Ascorbyl-2 Phosphate on the Development of UVB-Induced Damage in Cultured Mouse Skin. Bio Pharm Bull, Volume 22:1301-5.*

Burgess, C. 2008. *Topical Vitamins. Journal of Drug in Dermatology, Volume 7, pages 2-6.*