

PERBANDINGAN PEMBERIAN KRIM FENILETIL RESORSINOL DAN KRIM HIDROKUINON 2% DALAM MEMPERBAIKI DERAJAT PIGMENTASI MELASMA

Stephanie Angeline^{1*}, Diana Krisanti Jasaputra², Hana Ratnawati³

¹Magister Penuaan Kulit dan Estetika, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

²Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

³Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

*Email Korespondensi: stephanie.angeline.md@gmail.com

Abstract: Comparison of Phenylethyl Resorcinol and 2% Hydroquinone Creams in Improving Melasma Pigmentation. Melasma is a condition of epidermal and dermal hyperpigmentation characterized by brown macules on the face, commonly found in women aged 30-70 years in tropical countries like Indonesia. 2% hydroquinone is an effective topical regimen for melasma; however, long-term use at high doses can cause ochronosis and contact dermatitis. Phenylethyl resorcinol, a natural brightening compound that inhibits tyrosinase activity, is considered safer. This study aims to compare the effectiveness of phenylethyl resorcinol cream and 2% hydroquinone cream in reducing melasma pigmentation. A double-blind clinical trial was conducted on postmenopausal women with facial melasma, divided into two groups (each with 27 subjects): group A (phenylethyl resorcinol cream) and group B (2% hydroquinone cream). The cream was applied every night, followed by SPF 20 sunscreen each morning until noon. Pigmentation levels were measured using a Tab A One skin analyzer before and after 30 days. Results showed a significant reduction in pigmentation in both groups ($p=0.000$), with the mean post-treatment scores in group A (6.41) being lower than pre-treatment (13.33), and group B from 13.23 to 7.37. The Mann-Whitney test indicated no significant difference between the groups ($p=0.326$). Conclusion: phenylethyl resorcinol and 2% hydroquinone creams are equally effective in reducing melasma pigmentation.
Keywords: 2% hydroquinone, hyperpigmentation, melasma, phenylethyl resorcinol

Abstrak: Perbandingan Pemberian Krim Feniletal Resorsinol dan Krim Hidrokuinon 2% dalam Memperbaiki Derajat Pigmentasi Melasma. Melasma adalah kondisi hiperpigmentasi epidermis dan dermis yang ditandai oleh makula kecoklatan pada wajah, sering ditemukan pada wanita usia 30-70 tahun di negara tropis seperti Indonesia. Hidrokuinon 2% adalah regimen topikal efektif untuk melasma, namun penggunaan jangka panjang dan dosis tinggi dapat menyebabkan okronosis dan dermatitis kontak. Feniletal resorsinol, senyawa pencerah alami yang menghambat aktivitas enzim tirosinase, dianggap lebih aman. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas krim feniletal resorsinol dan krim hidrokuinon 2% dalam menurunkan derajat pigmentasi melasma. Uji klinik double blind dilakukan pada wanita menopause dengan melasma wajah, dibagi menjadi dua kelompok (masing-masing 27 subjek): kelompok A (krim feniletal resorsinol) dan kelompok B (krim hidrokuinon 2%). Krim digunakan setiap malam, diikuti dengan *sunscreen* SPF 20 setiap pagi hingga siang. Derajat pigmentasi diukur menggunakan skin analyzer Tab A One sebelum dan setelah 30 hari. Hasil menunjukkan penurunan derajat pigmentasi yang signifikan pada kedua kelompok ($p=0,000$), dengan rerata skor pasca-perlakuan kelompok A (6,41) lebih rendah dibandingkan sebelum perlakuan (13,33), dan kelompok B dari 13,23 menjadi 7,37. Uji Mann-Whitney menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok ($p=0,326$). Simpulan: krim feniletal resorsinol dan hidrokuinon 2% sama-sama efektif menurunkan derajat pigmentasi melasma.

Kata kunci: feniletal resorsinol, hidrokuinon 2%, hiperpigmentasi, melasma

PENDAHULUAN

Melasma merupakan masalah global yang ditemukan pada semua ras di seluruh dunia tanpa terkecuali. Melasma lebih banyak dijumpai di tempat yang dilalui oleh garis khatulistiwa atau yang disebut dengan daerah tropis. Insiden tertinggi melasma ditemukan pada beberapa ras seperti Latin, Afrika-Amerika, Afrika-Karibia, dan Asia. Di Amerika Serikat, prevalensi melasma mencapai sekitar 5-6 juta perempuan (Mpofana 2023). Pada wanita Asia Tenggara, prevalensinya mencapai 40% dari total populasi wanita usia subur yaitu 30-50 tahun (Mpofana 2023). Berdasarkan data, hampir 90% kasus melasma menyerang pada rentang usia 30-70 tahun. Melasma lebih sering mengenai perempuan dibandingkan laki-laki (Roberts, 2009). Perbandingan kasus melasma di India pada perempuan dan laki-laki adalah 4:1, sedangkan di Malaysia adalah 6:1. Penelitian di Singapura menunjukkan perbandingan melasma antara perempuan dan laki-laki adalah 21:1, sementara di Indonesia adalah 24:1 (Brilliant, 2023).

Kejadian melasma di Indonesia sangat bervariasi bergantung pada etnis, tipe kulit, dan intensitas paparan sinar matahari. Penelitian di Departemen Kulit dan Kelamin RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta menunjukkan bahwa 33,6% dari total 4559 kunjungan merupakan pasien dengan kelainan hiperpigmentasi, dengan persentase terbesar 53,45% adalah pasien melasma. Penelitian di URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya menunjukkan bahwa 14,1% dari pasien yang berkunjung adalah pasien melasma (Brilliant 2023). Data ini menunjukkan bahwa angka kejadian melasma cukup tinggi di Indonesia.

Melasma sangat berdampak besar pada kualitas hidup, termasuk menurunnya kepercayaan diri, kesulitan dalam lingkungan sosial, gejala kecemasan, tekanan psikososial dan emosional, penarikan diri dari lingkungan, depresi, hingga keinginan untuk bunuh diri (Brilliant 2023). Patogenesis melasma belum diketahui secara pasti, namun radiasi UV diketahui dapat menyebabkan

hiperfungsi melanosit yang meningkatkan jumlah melanin pada kulit yang terpajan sinar UV dibandingkan dengan kulit yang tidak terpajan (Mpofana 2023, Nordlund 2006). Sinar UV yang berperan dalam melanogenesis terutama terjadi pada pukul 08.00 – 15.00 (Rzepka 2016). Proses terjadinya melasma disebut melanogenesis. Melanin dihasilkan dari tirosin melalui serangkaian reaksi oksidasi terhadap DOPAquinone. Terdapat tiga enzim yang berperan dalam regulasi sintesis melanin, yaitu tyrosinase-related protein-1 (TRP-1), tyrosinase-related protein-2 (TRP-2), dan 3,4-dihidroksifenilalanin (DOPA)chrome. Enzim yang paling berperan dalam melanogenesis adalah tirosinase (Nordlund 2006, Rzepka 2016, Gillbro 2011, Chang 2009).

Hidrokuinon 2% adalah regimen topikal yang telah terbukti efektif dalam mengurangi pigmentasi kulit yang berlebihan. Hidrokuinon bekerja sebagai agen depigmentasi kulit dengan mekanisme menghambat aktivitas tirosinase, enzim yang mengatur produksi melanin dalam kulit (Schwartz 2023). Namun, penggunaan jangka panjang dan dosis tinggi dapat mengakibatkan efek samping berupa okronosis dan dermatitis kontak (Raúl 2007, Maxfield 2015). Angka prevalensi okronosis secara global belum diketahui secara pasti, namun di Afrika Selatan ditemukan bahwa 69% pengguna hidrokuinon mengalami okronosis (Raúl 2007). Karena efek samping hidrokuinon yang signifikan, diperlukan regimen yang lebih aman untuk terapi melasma jangka panjang. (Dhafiri, 2021) Feniletil resorsinol, senyawa pencerah alami yang ditemukan di kulit pohon pinus Skotlandia, Eropa, bekerja dengan menghambat aktivitas enzim tirosinase dan menunjukkan potensi dalam memperbaiki derajat pigmentasi pada melasma (Rzepka 2016, Kim 2017). Berdasarkan urgensi tersebut, penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas krim feniletil resorsinol dan krim hidrokuinon 2% dalam menurunkan derajat pigmentasi pada melasma. Penelitian ini diharapkan dapat menemukan alternatif regimen yang

lebih aman dan efektif untuk terapi melasma jangka panjang.

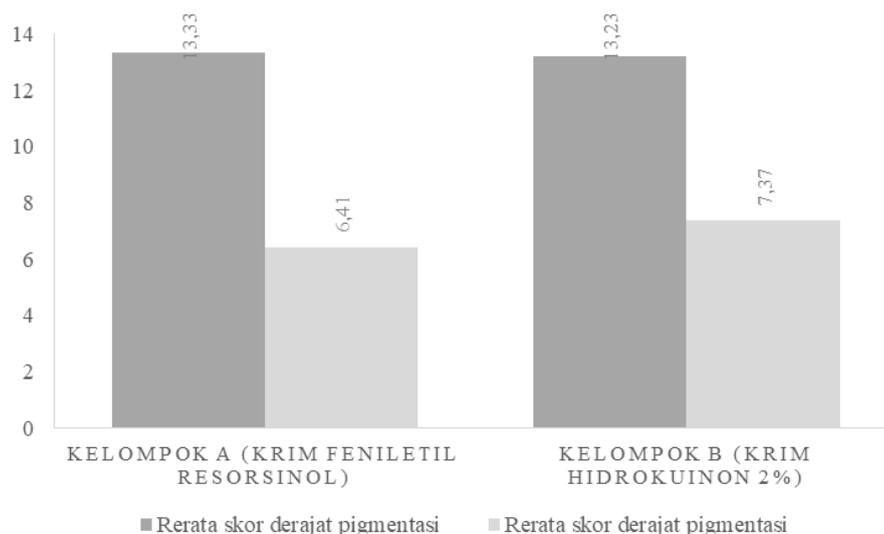
METODE

Penelitian ini merupakan uji klinik dengan rancangan *double-blind* yang dilakukan di Kota Indramayu pada bulan Januari hingga April 2024. Penelitian ini melibatkan subjek wanita menopause yang mengalami melasma dan memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi yang telah ditetapkan. Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok: kelompok A menggunakan krim feniletil resorsinol dan *sunscreen* SPF 20, sedangkan kelompok B menggunakan krim hidrokuinon 2% dan *sunscreen* SPF 20. Prosedur penelitian mencakup pengaplikasian krim dan *sunscreen* secara teratur selama 30 hari dengan pengukuran derajat pigmentasi kulit menggunakan *Skin Analyzer Tab A One* sebelum dan sesudah perlakuan. Data dikumpulkan dan dianalisis

menggunakan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* dan uji statistik parametrik atau non-parametrik sesuai distribusi data. Instrumen utama adalah *Skin Analyzer Tab A One* yang memiliki spesifikasi teknis untuk analisis kulit. Teknik pengumpulan data melibatkan pengisian *informed consent* dan komunikasi terarah melalui grup WhatsApp untuk memastikan kepatuhan subjek. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Maranatha dengan Surat Keputusan nomor 020/KEP/III/2024.

HASIL

Gambar 1. menunjukkan perbandingan rerata derajat pigmentasi sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok A (Krim feniletil resorsinol) dan kelompok B (Krim hidrokuinon 2%).



Gambar 1. Diagram Batang Rerata Skor Derajat Pigmentasi Sebelum Dan Setelah Perlakuan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata derajat pigmentasi pada kelompok A (Krim feniletil resorsinol) adalah 13,33, dan menjadi 6,41 setelah perlakuan. Hasil penelitian pada kelompok B (Krim hidrokuinon 2%) menunjukkan hasil rerata derajat pigmentasi pada kelompok B (Krim hidrokuinon 2%) adalah 13,23 menjadi 7,31 setelah perlakuan. Penurunan derajat pigmentasi sebelum dan setelah pemberian krim feniletil

resorsinol dan hidrokuinon 2%, diuji statistik dengan uji T berpasangan. Hasil uji normalitas menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov menunjukkan bahwa data terdistribusi normal ($p > 0,05$), sehingga dapat dilanjutkan dengan uji T berpasangan. Hasil penelitian pada kelompok A (Krim feniletil resorsinol) menunjukkan rerata skor sebelum perlakuan adalah $13,33 \pm 3,293$, sedangkan setelah perlakuan, rerata skor menurun menjadi

6,41±2,721. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan yang sangat bermakna dengan nilai $p=0,000$, menunjukkan feniletil resorsinol memiliki efek yang nyata dalam menurunkan derajat pigmentasi.

Hasil penelitian pada kelompok B, memperoleh hasil rerata skor sebelum perlakuan adalah 13,22±3,203, dan setelah perlakuan, rerata skor menurun menjadi 7,37±2,306. Hasil analisis statistik didapatkan nilai $p=0,000$, yang menunjukkan bahwa hidrokuinon 2% sangat bermakna dalam memperbaiki derajat pigmentasi.

Data perbedaan selisih sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok feniletil resorsinol dibandingkan kelompok hidrokuinon 2% dalam menurunkan derajat pigmentasi tidak berdistribusi normal dan diuji dengan uji non parametrik Mann Whitney, yang hasilnya diperoleh nilai $p > 0,05$. Hal ini berarti tidak terdapat perbedaan potensi feniletil resorsinol dan hidrokuinon 2% dalam menurunkan derajat pigmentasi.

PEMBAHASAN

Kim, menyatakan bahwa feniletil resorsinol dapat digunakan sebagai agen pencerah kulit, suatu zat pemutih. Feniletil resorsinol terbukti menghambat aktivitas tirosinase pada kulit dan bermanfaat untuk pengobatan melasma. (Kim et al, 2017) Feniletil resorsinol telah terbukti efektif dan diindikasikan sebagai bahan pemutih dan pencerah kulit dalam kosmetik. (Nieto et al, 2016)

Feniletil resorsinol ditemukan di kulit pohon pinus Skotlandia. Feniletil resorsinol pernah diuji, dan didapatkan hasil bahwa feniletil resorsinol memiliki efek "lightening" 22 kali lebih kuat daripada asam kojik. Feniletil resorsinol dianggap sebagai salah satu senyawa alami tertinggi dalam menghambat tirosinase. Bila Feniletil resorsinol dibandingkan dengan β -arbutin, feniletil resorsinol telah terbukti 100 kali lebih efektif dalam mencerahkan. Feniletil resorsinol juga merupakan antioksidan, yang dianggap lebih baik daripada hidroksi toluena butilat, vitamin C dan vitamin E. (Kim et al, 2017)

Müller, R.H, et al menyatakan bahwa perlu adanya senyawa pembawa yang dapat meningkatkan stabilitas dan kelarutan feniletil resorsinol dalam air dalam sediaan topikal. Senyawa pembawa adalah senyawa berskala nano yang dapat meningkatkan bioavailabilitas, kelarutan, dan laju disolusi. (Fan 2014, Mehnert2001)

Hal ini merupakan suatu "jalan keluar" bagi para peneliti yang menggunakan feniletil resorsinol sebagai bahan utama dalam produksi sediaan topikal komersial. Dengan adanya "senyawa pembawa" berskala nano yang dapat dipasangkan dengan feniletil resorsinol dapat meningkatkan bioavailabilitas, kelarutan, dan laju disolusi feniletil resorsinol. Ukuran partikel pembawa lipid berstruktur nano yang memuat feniletil resorsinol adalah berukuran $57,9 \pm 1,3$ nm dan indeks polidispersitas dari partikel pembawa lipid berstruktur nano yang memuat feniletil resorsinol adalah berukuran $0,24 \pm 0,01$.21. (Müller et al, 2000)

Efisiensi enkapsulasi dari pembawa lipid berstruktur nano yang memuat feniletil resorsinol adalah $93,1 \pm 4,2\%$ dan pemuatan kapasitas pembawa lipid berstruktur nano yang memuat feniletil resorsinol adalah $8,5 \pm 0,4\%$. (Müller et al, 2002) Hidrokuinon 2% yang selama ini dikenal luas menjadi salah satu golden standart dalam menurunkan derajat pigmentasi dalam pengobatan melasma, namun dapat menimbulkan okronosis pada penggunaan jangka panjang. (Raul, 2017)

Hidrokuinon 2% adalah suatu regimen yang telah terbukti efektif dalam mengurangi pigmentasi kulit yang berlebihan. (Raúl 2007, Maxfield 2015) Hidrokuinon 2% bekerja sebagai agen depigmentasi kulit dengan mekanisme penghambatan aktivitas tirosinase, enzim yang mengatur produksi melanin dalam kulit. Hidroquinon menghambat enzim tirosinase, sehingga dapat menghambat terbentuknya L-DOPA dan L-DOPAQuinone yang dapat mengurangi produksi eumelanin dan feomelanin, yang pada akhirnya dapat mengurangi bercak melasma pada kulit. (Kongshoj, 2006). Namun sangat disayangkan,

hidrokuinon dapat mengakibatkan efek samping. Efek samping yang paling nampak pada penggunaan hidrokuinon berupa okronosis dan dermatitis kontak. Terutama jika digunakan dalam jangka panjang dan dengan konsentrasi yang lebih tinggi. Padahal pada kebanyakan masyarakat luas, penggunaan terapi melasma tersebut digunakan dalam jangka panjang. (Raul, 2007). Di Indonesia belum ada penelitian yang menunjukkan data pasti mengenai prevalensi okronosis. Namun pada studi di Afrika Selatan, didapatkan data bahwa okronosis dialami oleh 69% pasien pada pengguna hidrokuinon. (Maxfield, 2015) Angka prevalensi okronosis secara menyeluruh di seluruh dunia belum ditemukan.

KESIMPULAN

Krim feniletil resorsinol menurunkan derajat pigmentasi pada melasma. Pemberian krim feniletil resorsinol menurunkan derajat pigmentasi pada melasma ditunjukkan dengan penurunan skor derajat pigmentasi dari 13.33 sebelum perlakuan dengan krim feniletil resorsinol menjadi 6.41 setelah perlakuan, dan perbedaan tersebut signifikan secara statistik ($p < 0.05$). Krim feniletil resorsinol memiliki potensi yang setara dengan krim hidrokuinon 2% dalam menurunkan derajat pigmentasi ($p > 0.05$).

DAFTAR PUSTAKA

- Al Dhafiri, M., Almutairi, M., Alutaibi, et al. (2021). Attitude Toward Using the Triple Combination Bleaching Formula and Related Outcomes. *Dec*; 13(12): e20542. doi: 10.7759/cureus.20542.
- Brilliant, Putri. (2023). The Profile and Triggering Factors of Melasma Patients: A Retrospective Study. <https://doi.org/10.20473/bikk.V35.2.2023.142-147>.
- Chang, T.S. (2009). An updated review of tyrosinase inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.* 10: 2440–2475.
- Fan, H.; Liu, G.; Huang, Y.; Li, Y.; Xia, Q. (2014). Development of a nanostructured lipid carrier formulation for increasing photostability and water solubility of Phenylethyl Resorcinol. *Appl. Surf. Sci.* 288, 193–200.
- Gillbro, J.M., & Olsson, M.J. (2011). The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents-existing and new approaches. *International J Cosm Sci*; 33: 210–21.
- Kongshoj, B., Thorleifsson, A., & Wulf, H.C. (2006). Feomelanin and eumelanin in human skin determined by high-performance liquid chromatography and its relation to in vivo reflectance measurements. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 22(3):141-7.
- Maxfield, L., & Gaston, D.A. (2015). Exogenous ochronosis with use of low potency hydroquinone in a Caucasian Patient. *J Dermatol Research and Therapy.*
- Mehnert, W., & Mäder, K. (2001). Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. *47*: 165–196.
- Mpofana, N., Chibi, B., Gqaleni, N., Hussein, A., Finlayson, A.J., Kgarosi, K., & Dlova, N.C. (2023). Melasma in people with darker skin types: a scoping review protocol on prevalence, treatment options for melasma and impact on quality of life. *Systematic Reviews*, 12, 139. DOI: 10.1186/s13643-023-01847-6.
- Müller, R.H., Mäder, K., & Gohla, S. (2000). Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery—a review of the state of the art. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50, 161–177.
- Müller, R.H., Radtke, M., & Wissing, S.A. (2002). Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 54, S131–S155.
- Nordlund, J.J., Boissy, R.E., Hearing, V.J., King, R.A., Oetting, W.S., & Ortonne, J.P. (2006). *The Pigmentary System: Physiology and Pathophysiology*, 2nd ed. London: Blackwell Publishing Ltd; p.499-503.
- Pastor-Nieto, M.A., Sánchez-Pedreño, P., Martínez-Menchón, T., Melgar-Molero, V., Alcántara-Nicolás, F., & Cruz-Murie, P. (2016). Allergic

- contact dermatitis caused by phenylethyl resorcinol, a skin-lightening agent contained in a sunscreen. *Contact Dermatitis*, 75, 250–253.
- Raúl Charlín, M.D., Barcaui, C.B., Kawa Kac, B., et al. (2017). Hydroquinone-induced exogenous ochronosis. doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03351.x.
- Roberts, W.E. (2009). Melasma. In: Kelly, A.P., Taylor, S.C., et al. *Dermatology for Skin of Colour*. New York: McGraw-Hill; p.332-6.
- Rzepka, Z., Buszman, E., Beberok, A., & Wrześniok, D. (2016). From tyrosine to melanin: signaling pathways and factors regulating melanogenesis. *70*:695-708.
- Schwartz, C., Jan, A., & Zito, P.M. (2023). Hydroquinone. National Library of Medicine. Tanggal terakhir diakses: 1 Mei 2023.
- Kim, B.S., Na, Y.G., Choi, J.H., Kim, I., Lee, E., Kim, S.Y., Lee, J.Y., & Cho, C.W. (2017). The Improvement of Skin Whitening of Phenylethyl Resorcinol by Nanostructured Lipid Carriers Nanomaterials. *National Library Medicine. Sep;7(9):241*. doi: 10.3390/nano7090241.